



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

PAULO ALAN DUARTE NOGUEIRA

**INVESTIGAÇÃO FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTILEISHMANIA E
INSETICIDA DO EXTRATO METANÓLICO DOS RESÍDUOS
MADEIREIROS DE *Cedrela odorata* L.**

Manaus-AM
2023

PAULO ALAN DUARTE NOGUEIRA

**INVESTIGAÇÃO FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTILEISHMANIA E
INSETICIDA DO EXTRATO METANÓLICO DOS RESÍDUOS
MADEIREIROS DE *Cedrela odorata* L.**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Amazonas, exigida para a obtenção do título de doutor em química com ênfase em produtos naturais e biomoléculas.

Orientadora: Dra. Maria da Paz Lima (INPA)

Coorientador: Dr. Bruno Bezerra Jensen (INPA)

Manaus-AM
2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

N778i Nogueira, Paulo Alan Duarte
Investigação fitoquímica, atividade antileishmania e inseticida do extrato metanólico dos resíduos madeireiros de *Cedrela odorata* L. / Paulo Alan Duarte Nogueira . 2023
133 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Maria da Paz Lima
Coorientador: Bruno Bezerra Jensen
Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Meliaceae. 2. Limonoides. 3. Atividade antileishmania. 4. Atividade inseticida. I. Lima, Maria da Paz. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

INVESTIGAÇÃO FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTILEISHMANIA E
INSETICIDA DO EXTRATO METANÓLICO DOS RESÍDUOS
MADEIREIROS DE *Cedrela odorata* L.

PAULO ALAN DUARTE NOGUEIRA

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada em, 06 de outubro de 2023.

Documento assinado digitalmente



MARIA DA PAZ LIMA

Data: 26/10/2023 16:02:54-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

MARIA DA PAZ LIMA (PPGQ/UFAM)
Presidente/Orientadora

Documento assinado digitalmente



JAQUELINE DE ARAUJO BEZERRA

Data: 27/10/2023 00:24:46-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

JAQUELINE DE ARAÚJO BEZERRA (PPGQ/UFAM)
Membro Interno

Documento assinado digitalmente



AFONSO DUARTE LEAO DE SOUZA

Data: 23/10/2023 13:52:08-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AFONSO DUARTE LEÃO DE SOUZA (PPGQ/UFAM)
Membro Interno

Documento assinado digitalmente



GEONE MAIA CORREA

Data: 26/10/2023 16:16:19-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

GEONE MAIA CORRÊA (ICET/UFAM)
Membro Externo

Documento assinado digitalmente



PAULA FIGLIUOLO DA CRUZ BORGES

Data: 26/10/2023 16:29:26-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

PAULA FIGLIUOLO DA CRUZ BORGES (INPA)
Membro Externo

Universidade Federal do Amazonas
Manaus, 06 de outubro de 2023.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre presente em todos os momentos da minha vida, me guiando aqui.

Ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia-INPA, por suas instalações.

Aos meus pais, Antônio Gomes e Margareth Duarte por todo o amor, carinho e ensinamentos. Obrigado por tudo!

À minha companheira, Lindy e a nossos filhos Camille e Arthur Duarte por todo amor, paciência e compreensão.

Aos meus sogros Sr. Luiz Avelino e Dona Lucia Soares por todo apoio durante esses longos anos de estudos.

À minha orientadora Dra. Maria da Paz Lima, por toda orientação e paciência fundamentais para a realização desse sonho.

À Dra. Claudete Nascimento, por disponibilizar os resíduos madeireiros para realizar esta pesquisa.

Ao meu coorientador e amigo Dr. Bruno Jensen, pelo privilégio de ter sido seu colega de mestrado e ainda ter recebido preciosos conhecimentos no Laboratório de Leishmania e Doença de Chagas do INPA. Além das PIBICs, Sandrielle, Pâmela, Richaelly e Rebecca.

Aos colegas do Laboratório de Química de Produtos Naturais do INPA, Henrique Cativo, Priscila Brasil, Jennifer Lima, Helena Garcia e Davi Oliveira pelo companheirismo durante as atividades do dia-a-dia e pelos momentos de descontração.

Ao amigo Dr. Marcelo Oliveira e ao Laboratório de Entomologia Agrícola da UFAM, pela parceria com o ensaio inseticida com *Bemisia tabaci* em couve.

À Dra. Ana Cortez, doutorando Juan e ao Laboratório de Fungos de Interesse Médico do INPA, pelos ensaios antifúngicos.

Aos Técnicos da Central Analítica do Laboratório Temático de Química de Produtos Naturais (CA-LTQPN) do INPA, Magno Muniz, Zelina e Sabrina Kelly pelo suporte na obtenção dos espectros de RMN e EM.

Ao Dr. Luiz Keng e ao Laboratório de Ciência de Dados e Quimioinformática (LaCiQ) do IQ/UFG pela obtenção de alguns espectros de RMN.

Aos professores da Banca, Dra. Jaqueline de Araújo, Dr. Afonso Duarte, Dr. Geone Maia e Dra. Paula Figliuolo.

“O primeiro passo para realização é sonhar. O segundo é nunca desistir de acreditar.”

Gilberto Luis Gonsioroski

RESUMO

As investigações fitoquímicas a partir de resíduos madeireiros de demolição levaram ao isolamento de diversas substâncias orgânicas com comprovado potencial biológico. A bioprospecção dessas substâncias, impulsionou esta pesquisa a investigar os resíduos madeireiros de demolição do cedro-espanhol (*Cedrela odorata*), uma espécie protegida em lei por ser cobiçada no mercado madeireiro mundial. O extrato metanólico foi preparado por maceração por 7 dias e submetidos a processos cromatográficos a fim de isolar as substâncias presentes nos resíduos madeireiros. Para a caracterização e/ou elucidação estrutural das moléculas, foram utilizadas técnicas espectroscópicas e espectrométricas. A partir do extrato metanólico de *C. odorata* (Meliaceae) foram obtidas 17 substâncias, sendo um sesquiterpeno: cadaleno (**1**), seis triterpenos: ácido oleanólico (**2**), α -amirina (**3**), β -amirina (**4**), cicloeucalenona (**5**), multiflorenona (**6**), α -melianona (**7**), β -melianona (**8**) e o cicloeucalenol (**9**), dois novos poliacetídeos: 4,6-heptadecadiino-3 β ,9 β ,10 α ,11 β -tetraol (**10**) e o 4,6-heptadecadiino-3 β ,9 β ,10 β ,11 α -tetraol (**11**), uma nova isoflavanona: 7-desidroxi-3',4'-dimetóxi-isofavanona (**12**), além de cinco limonoides, um do tipo B-D-seco: mexicanolida (**13**) e quatro do tipo D-seco: gedunina (**14**), 7-desacetoxi-7-oxogedunina (**15**), 6 α -acetoxigedunina (**16**) e 7-desacetilgedunina (**17**). Tanto o extrato como os limonoides testados contra as formas promastigostas de *Leishmania guyanensis* e *Leishmania amazonensis* foram ativas para inibição do crescimento e mortalidade dos parasitas *in vitro*. Foi produzido uma microemulsão inseticida a partir da substância mexicanolida, e foi aplicada contra mosca-branca (*Bemisia tabaci*) biótipo B, a qual apresentou resultados promissores. Esta formulação está em processo solicitação de patente.

Palavras-chave: Meliaceae; Limonoides; Atividade antileishmania; Atividade inseticida.

ABSTRACT

Phytochemical investigations using wood demolition waste led to the isolation of several organic compounds with proven biological potential. The bioprospecting of these substances led this research to investigate the wood residues from the demolition of Spanish cedar (*Cedrela odorata*), a species protected by law because it is coveted on the world timber market. The methanolic extract was prepared by maceration for 7 days and subjected to chromatographic processes in order to isolate the compounds present in wood residues. For the characterization and/or structural elucidation of the molecules, spectroscopic and spectrometric techniques were used. From the methanolic extract of *C. odorata* (Meliaceae) 17 substances were obtained, one sesquiterpene: cadalene (**1**), six triterpenes: oleanolic acid (**2**), α -amyrin (**3**), β -amyrin (**4**), cycloeucalenone (**5**), multiflorenone (**6**), α -melianone (**7**), β -melianone (**8**) and cycloeucalenol (**9**), two new polyacetides: 4,6-heptadecadiyne-3 β ,9 β ,10 α ,11 β -tetraol (**10**) and 4,6-heptadecadiyne-3 β ,9 β ,10 β ,11 α -tetraol (**11**), a new isoflavanone: 7-dehydroxy-3',4'-dimethoxy-isofavanone (**12**), in addition to five limonoids, one of the B-D-seco type: mexicanolide (**13**) and four D-seco types: gedunin (**14**), 7-deacetoxy-7-oxogedunin (**15**), 6 α -acetoxygedunin (**16**) and 7-deacetylgedunin (**17**). Both the extract and the limonoids tested against the promastigote forms of *Leishmania guyanensis* and *Leishmania amazonensis* were active in inhibiting the growth and mortality of the parasites *in vitro*. An insecticidal microemulsion was produced from the substance mexicanolide, and was applied against whiteflies (*Bemisia tabaci*) biotype B, which showed promising results. This formulation is in the patent application process.

Keywords: Meliaceae; Limonoids; Antileishmanial activity; Insecticide activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

^1H – Hidrogênio

^{13}C – Carbono 13

A – Acetato de etila

APG – *Angiosperm Phylogeny Group*

CC – Cromatografia em coluna

CCD – Cromatografia em camada delgada

CDCl_3 – Clorofórmio deuterado

COM – *Cedrela odorata* metanólico

COSY – *Homonuclear correlation spectroscopy (H–H)*.

D – Diclorometano

d – Duplete

dd – Duplo duplete

ddd – Duplo duplo duplete

Dept 135 – *Distortion-free enhancement by polarization transfer*

EMAR – Espectrometria de Massa de Alta Resolução

ESI – *Electrospray ionization*

H – Hexano

HMBC – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation (C–H à J^β)*

HSQC – *Heteronuclear Single Quantum Coherence (C–H à J^1)*

INCT – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia

INPA – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia

J – Constante de acoplamento

LC-MS – *Liquid chromatography-Mass spectrometry*

LLDC – Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas

LQPN – Laboratório de Química de Produtos Naturais

LT – Leishmaniose Tegumentar

LTM – Laboratório de Tecnologia da Madeira

M – Metanol

MeOH – Metanol comum

MeOD – Metanol deuterados

Mesh – malha ou espaço entre as partículas.

mult. – Multiplicidade

NOESY – *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy* (**H–H** acoplamento espacial)

ppm – partes por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – Simpleto

t – Tripleto

δ – Deslocamento químico

\emptyset – Diâmetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECÍFICOS	15
3 REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1 A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA	16
3.1.1 A diversidade da floresta amazônica.....	16
3.2 A COMPOSIÇÃO DA MADEIRA.....	17
3.2.1 Constituintes químicos da madeira	18
3.2.2 Os estudos fitoquímicos em resíduos madeireiros	18
3.3 CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS	19
3.3.1 A família Meliaceae	19
3.3.2 O gênero <i>Cedrela</i>	20
3.3.3 <i>Cedrela odorata</i> L.....	20
3.4 LEISHMANIOSES.....	36
3.4.1 O gênero <i>Leishmania</i> , transmissão e aspectos gerais.....	37
3.5 BEMISIA TABACI.....	42
3.5 SISTEMA MICROEMULSIONADO	43
4 EXPERIMENTAL	44
4.1 EQUIPAMENTOS	44
4.2 MATERIAIS UTILIZADOS.....	45
4.3 IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL VEGETAL.....	45
4.4 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS.....	46
4.5 AVALIAÇÃO POR CCD DO PERFIL QUÍMICO DOS EXTRATOS E FRAÇÕES	46
4.6 FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS E ISOLAMENTO DE SUBSTÂNCIAS.....	47
4.6.1 Fracionamento cromatográfico do extrato metanólico.....	47
4.6.2 Fracionamento cromatográfico de COM-3	48
4.6.3 Fracionamento cromatográfico de COM-8 e COM-9	48

4.6.4 Fracionamento cromatográfico de COM-11	49
4.6.5 Fracionamento cromatográfico de COM-13	50
4.6.6 Fracionamento cromatográfico de COM-16	51
4.6.7 Fracionamento cromatográfico de COM-17 e COM-18	52
4.6.8 Fracionamento cromatográfico de COM-19	54
4.7 ENSAIO ANTILEISHMANIA IN VITRO	54
4.7.1 Manutenção dos parasitas	54
4.7.2 Curva de crescimento de formas promastigotas de <i>Leishmania</i> spp.	55
4.7.3 Determinação da atividade antileishmania e IC ₅₀	55
4.7.4 Análise Estatística	56
4.8 ENSAIO INSETICIDA	56
4.8.1 Ensaio inseticida com <i>Bemisia tabaci</i> biótipo B em tomateiro.....	56
4.8.2 Preparação das formulações microemulsionadas	57
5 RESULTADO E DISCUSSÃO	58
5.2 RENDIMENTOS DOS EXTRATOS	58
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS SUBSTÂNCIAS	58
5.2 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DAS SUBSTÂNCIAS DO EXTRATO METANÓLICO	58
5.2.1 Identificação da substância 1	58
5.2.2 Identificação da substância 2	62
5.2.3 Identificação das substâncias 3 e 4	65
5.2.4 Identificação da substância 5	67
5.2.5 Identificação da substância 6	72
5.2.6 Identificação das substâncias 7 e 8	79
5.2.7 Identificação da substância 9	84
5.2.8 Identificação das substâncias 10 e 11	89
5.2.9 Identificação da substância 12	95
5.2.10 Identificação da substância 13	100
5.2.11 Identificação da substância 14	105
5.2.12 Identificação das substâncias 15 , 16 e 17	110
5.3 ENSAIO ANTILEISHMANIA	113
5.4 ENSAIO INSETICIDA <i>B. TABACI</i> COM MICROEMULSÃO	115

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
------------------------------------	------------

1 INTRODUÇÃO

Entre os países com maior biodiversidade do planeta, o Brasil se destaca por possuir cerca de 20% de todas as espécies da fauna e flora da terra, além abrigar grande parte da maior floresta tropical úmida do mundo, a floresta amazônica (MMA, 2023). O Brasil também é considerado o 4º maior produtor de toras de madeira tropical, ficando atrás de Indonésia, Índia e Vietnã (OIMT, 2023). A floresta amazônica brasileira possui aproximadamente 3000 espécies florestais identificadas com potencial madeireiro (BARBOSA *et al.*, 2001).

A produção madeireira se concentra principalmente nos estados do Pará, Amazonas e Mato Grosso, enquanto as plantações estão localizadas nas regiões não tropicais do sul e sudeste do país. Mesmo com o aumento nas regulamentações ambientais a indústria madeireira vem se mantendo estável em produção de toras nos últimos anos (OIMT, 2023).

Nesse contexto faz-se necessário alternativas de aproveitamento sustentável da grande quantidade de resíduos madeireiros gerados pelo grande volume de madeira produzido no país, isso só é possível por meio do conhecimento dos aspectos tecnológicos, físicos e químicos da madeira, para explorar adequadamente tais recursos, e possibilitar um gerenciamento mais apropriado desses rejeitos (CERQUEIRA *et al.*, 2012).

Uma forma alternativa de aproveitamento dos resíduos madeireiros vem sendo difundida no Amazonas pelo grupo de pesquisa: “Plantas da Amazônia: Química, Quimiosistemática e Atividade Biológica”, que têm realizado diversos estudos fitoquímicos e avaliação do potencial biológico (SANTOS, 2023).

Investigações fitoquímicas a partir de resíduos madeireiros de demolição do cedro-rosa (*Cedrela odorata*), já demonstraram ser promissoras na busca de metabólitos secundários, como verificado em estudo prévio do extrato hexânico (NOGUEIRA, 2018). Ressalta-se a importância do potencial biológico e farmacológico na área médica e agroflorestal, onde observou-se atividades antileishmania e inseticida, entre outras (NOGUEIRA, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a leishmaniose tegumentar (LT) é classificada como uma das doenças tropicais negligenciadas (DTNs) (BRASIL, 2010; PASSERO *et al.*, 2021; OPAS, 2022). Esta doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania*. No Brasil, há sete espécies de leishmanias envolvidas na

ocorrência de casos de LT. As mais importantes são: *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis*.

As LTs são transmitidas ao ser humano pela picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas (BRASIL, 2023). Algumas substâncias obtidas a partir extrato metanólico de *C. odorata* foram submetidas a avaliação da inibição e mortalidade contra as formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. guyanensis*, apresentando viabilidade na área médica (NOGUEIRA *et al.*, 2022).

Para avaliação do potencial na área agroflorestral utilizou-se como objeto de estudo a *Bemisia tabaci* biótipo B. Conhecida como mosca-branca, que é um inseto polífago que causa danos diretos e indiretos às plantas durante a alimentação de ninfas e adultos (BALDIN *et al.*, 2017). É amplamente distribuída em todo o mundo, sendo considerada uma das pragas mais invasivas e resistentes aos inseticidas comerciais (WILLIS, 2017; RODRIGUES e SILVA, 2018).

Dessa forma, encontrar plantas que possuam substâncias tóxicas que possam combater naturalmente estes insetos tornou-se cada vez mais relevante como forma de controle alternativo (EMILIE *et al.*, 2015). Algumas substâncias de *C. odorata* foram testadas quanto a mortalidade frente as ninfas de *B. tabaci*.

Por tanto esta pesquisa teve como objetivo dar continuidade à investigação fitoquímica do extrato metanólico dos resíduos madeireiros de *C. odorata* e realizar ensaios biológicos para avaliar as atividades antileishmania e inseticida.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- ✓ Realizar a investigação fitoquímica e as atividades antileishmania e inseticida das substâncias obtidas a partir do extrato metanólico dos resíduos madeireiros de demolição de *C. odorata* L.

2.2 Específicos

- ✓ Fracionar, identificar e/ou elucidar as substâncias presentes no extrato metanólico de *C. odorata* por meio de técnicas espectrométricas e espectroscópicas;
- ✓ Avaliar a eficácia das substâncias presentes no extrato metanólico de *C. odorata* quanto a atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis*;
- ✓ Investigar a atividade inseticida sobre ninfas da *Bemisia tabaci* Biótipo B.
- ✓ Produzir uma microemulsão para aplicação nos bioensaios.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A biodiversidade brasileira

Uma das principais definições de biodiversidade que foi concebida durante a convenção sobre a diversidade biológica na ECO-92 dizia o seguinte:

"A diversidade biológica significa a variabilidade de organismos vivos de todas as origens, compreendendo, dentre outros, os ecossistemas terrestres, marinhos e outros ecossistemas aquáticos e os complexos ecológicos de que fazem parte; compreendendo ainda a diversidade dentro de espécies, entre espécies e de ecossistemas" (MMA, 2000. p. 9).

O Brasil possui cerca de 8,5 milhões de km², o que lhe confere proporções continentais. Ocupando quase a metade da América do Sul apresenta um trópico úmido na região Norte, semi-árido no Nordeste e áreas temperadas no Sul do país (MMA, 2023).

Segundo o MMA (2023) essa grande variação climática possibilita uma elevada diversidade ecológica, produzindo biomas como a Floresta Amazônica, o Pantanal, o Cerrado de savanas e bosques, a Caatinga de florestas semi-áridas, os campos dos Pampas e a floresta tropical pluvial da Mata Atlântica, além de ecossistemas como recifes de corais, dunas, manguezais, lagoas, estuários e pântanos presentes em sua costa marinha de aproximadamente 3,5 milhões de km².

Quando agrupados refletem na enorme riqueza da flora e da fauna brasileira que se traduz em mais de 20% de todas as espécies conhecidas no planeta. Isso eleva o Brasil ao posto de país com maior biodiversidade global (MMA, 2023).

3.1.1 A diversidade da floresta amazônica

A Amazônia legal brasileira corresponde ao maior bioma do Brasil e possui cerca de 5 milhões de km², o que corresponde à 59% do território nacional e 67% das florestas tropicais do mundo, tendo aproximadamente 2.500 espécies de árvores que produzem um terço de toda a madeira tropical do mundo, além disso têm cerca de 30 mil espécies de plantas das mais de 100 mil identificadas na América do Sul. Isso torna a Amazônia legal a maior reserva de madeira tropical do planeta (IMAZON, 2013; MMA, 2023).

A imponência da floresta amazônica não consegue esconder sua fragilidade, pois, ela sobrevive a partir de seu próprio material orgânico, e esse delicado equilíbrio é extremamente sensível e pode sofrer muitas interferências externas, que geralmente são causadas pela ação antrópica e muitas vezes são irreversíveis (MMA, 2023).

A Rede SIMEX composta pelos institutos IMAZON, IDESAM, IMAFLORA e ICV, em pesquisa realizada entre agosto de 2020 e julho de 2021, mapeou por meio de imagens de satélite cerca de 377 mil hectares que apresentaram indícios de extração de madeira na Amazônia. Conforme o estudo, 38% de toda essa área, não tinham autorização dos órgãos ambientais para efetuarem tais operações, ou seja, 142 mil hectares com exploração madeireira ilegal (IMAZON, 2022).

3.2 A composição da madeira

Por muito tempo a madeira tem sido utilizada em diversas atividades humanas como matéria-prima para a construção civil, fabricação de embarcações, veículos terrestres e até mesmo como combustível. Apesar da humanidade dispor de novos materiais para tais finalidades, a madeira continua sendo uma importante fonte para a economia mundial, pois ainda é utilizada em uma ampla gama de processos e serviço, incluindo a indústria de celulose e papel (KLOCK e ANDRADE, 2013, IMAZON, 2022).

Segundo Panshin e Zeeuw (1970), todas as madeiras possuem as seguintes características: a) arranjos verticais e simétricos na direção radial; b) células compostas por celulose, hemicelulose e lignina; c) anisotrópicas; d) higroscópicas e, e) susceptíveis ao ataque de organismos xilófagos, além de serem inflamáveis, especialmente quando secas.

A região periférica do alburno, juntamente com a do tecido cambial, apresenta coloração mais clara que a madeira de cerne, situado na região mais interior do fuste de uma árvore (Figura 1A) (MORESCHI, 2014).

Alguns dos produtos depositados no interior das células e das paredes celulares, responsáveis pela diferença de coloração da madeira (Figura 1B), podem ser tóxicos a agentes xilófagos, os quais conferem a várias madeiras de coloração escura uma alta durabilidade em situações de uso que favorecem a biodeterioração (MORESCHI, 2014; KLOCK *et al.*, 2005).

Embora com menor frequência, madeiras com cerne de coloração clara também podem ser impregnadas com substâncias que as protegem contra agentes xilófagos (MORESCHI, 2014).

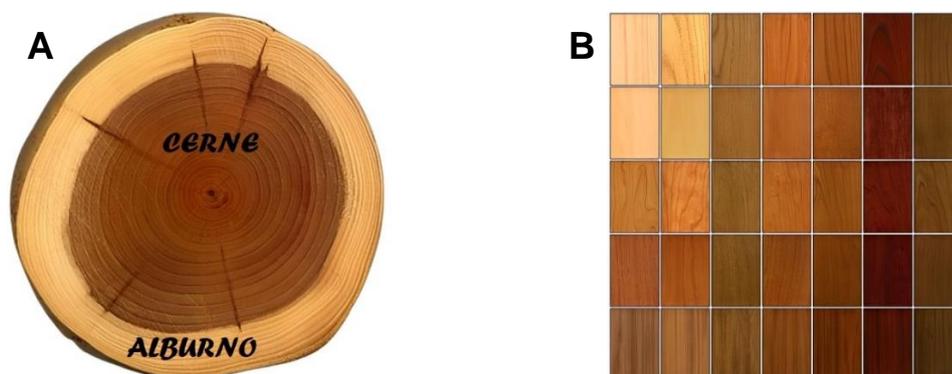


Figura 1. Composição: A – cerne e albuno, B – diferentes cores de cerne. Fonte: Cobrire, 2017.

3.2.1 Constituintes químicos da madeira

As propriedades tecnológicas da madeira estão intimamente ligadas aos seus constituintes químicos primários e secundários, isso é fundamental para definir a forma mais adequada para sua utilização, além de revelar sua resistência à ataques de organismos xilófagos (MORESCHI, 2014; SEVERO *et al.*, 2006).

Os metabólitos primários são responsáveis pela morfologia e estrutura das plantas (KLOCK *et al.*, 2005). Já os secundários, participam das interações de defesa entre as células das plantas e agressores externos como ataques por agentes causadores de doenças, garantindo a sua sobrevivência (BRAZ-FILHO, 2010).

Uma diversidade de metabólitos secundários pode conferir cor e odor característicos para o extrato de cada espécie de planta. Tais metabólitos podem vir a sofrer alterações causadas por enzimas, produtos químicos e radiações eletromagnéticas, podendo aumentar ou diminuir seu potencial de defesa contra ataques externos (KLOCK *et al.*, 2005; FEIST e HON, 1984).

3.2.2 Os estudos fitoquímicos em resíduos madeireiros

A maioria dos estudos químicos de madeiras estão relacionados aos metabólitos primários. Estudos dos metabólitos secundários ainda são escassos e se concentram principalmente nas suas funções ecológicas, porém, sabe-se que podem representar uma fonte de substâncias farmacologicamente ativas (MELO, 2016).

Esses estudos agregam valor as espécies avaliadas e auxiliam na busca de novas aplicações, além de ampliar o conhecimento sobre o seu perfil químico (GRANATO *et al.*, 2005).

Considerando que o aproveitamento dos resíduos madeireiros seja uma alternativa viável para se estudar o perfil químico de espécies da floresta amazônica, deu-se início a uma investigação do gênero *Cedrela* (Meliaceae) o qual possui diversas substâncias reportadas na literatura, tais como triterpenos, limonoides, esteroides, entre outros, que podem ser obtidos através dos resíduos madeireiros (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

3.3 Considerações botânicas

3.3.1 A família Meliaceae

Pertencente à ordem Sapindales, a família Meliaceae compreende 51 gêneros (Tabela 1) e 740 espécies, divididos em duas subfamílias: A **Melioideae** possuindo 37 gêneros, e a **Cedreloideae** possuindo 14 gêneros, do qual o mais representativo é o *Cedrela*. Estão distribuídas por toda a região Pantropical (Figura 2) (APG, 2023; NOGUEIRA *et al.*, 2020).

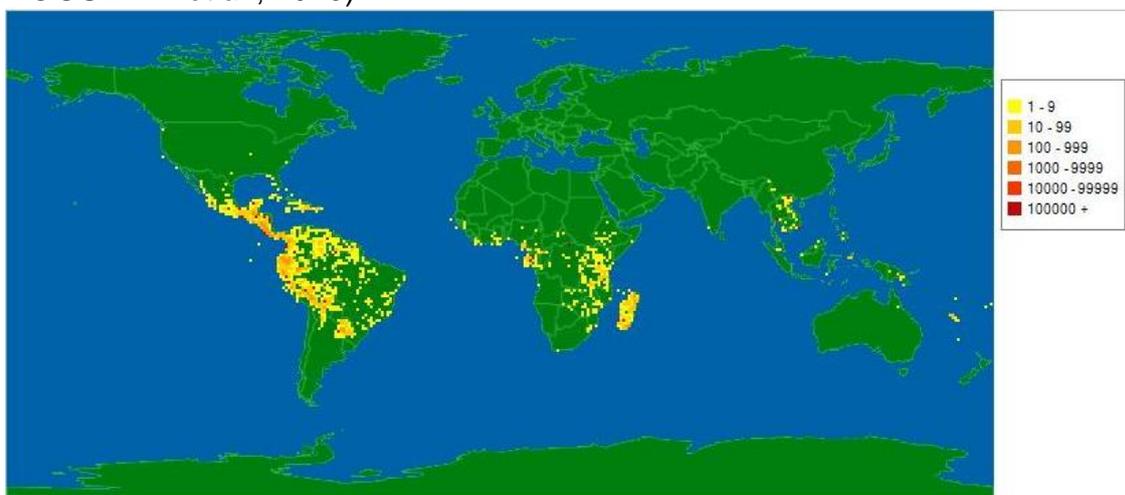


Figura 2. Distribuição geográfica da Família Meliaceae (TROPICOS, 2023a).

Tabela 1. Gêneros da família Meliaceae (APG, 2023).

<i>Aglaia</i> Loureiro - M	<i>Melia</i> L. - M
<i>Anthocarapa</i> Pierre - M	<i>Munronia</i> Wight - M
<i>Aphanamixis</i> Blume - M	<i>Naregamia</i> Wight & Arnott - M
<i>Astrotrichilia</i> (Harms) Pennington - M	<i>Neobeguea</i> J.-F. Leroy
<i>Azadirachta</i> A. Jussieu - M	<i>Neoguarea</i> Koenen & J. J. de Wilde - M
<i>Cabrlea</i> A. Jussieu - M	<i>Nymania</i> Lindb. - M
<i>Calodectarya</i> J.-F. Leroy - M	<i>Owenia</i> F. Mueller - M
<i>Capuronianthus</i> J.-F. Leroy - C	<i>Pseudocedrela</i> Harms - C
<i>Carapa</i> Aublet - C	<i>Pseudoclausena</i> T. Clark - M

<i>Cedrela</i> P. Browne - C	<i>Pterorhachis</i> Harms - M
<i>Chisocheton</i> Blume - M	<i>Quivisianthe</i> Baillon - M
<i>Chukrasia</i> A. Jussieu - C	<i>Reinwardtiodendron</i> Koorders - M
<i>Cipadessa</i> Blume - M	<i>Ruagea</i> H. Karst. - M
<i>Dysoxylum</i> Blume - M	<i>Sandoricum</i> Cavanilles - M
<i>Ekebergia</i> Sparrmann - M	<i>Schmardaëa</i> H. Karsten - C
<i>Entandrophragma</i> C. E. C. Fischer - C	<i>Soymida</i> A. Jussieu - C
<i>Guarea</i> F. Allemão - M	<i>Sphaerosacme</i> Royle - M
<i>Heckeldora</i> Pierre - M	<i>Swietenia</i> Jacquin - C
<i>Heynea</i> Roxburgh - M	<i>Synoum</i> A. Jussieu - M
<i>Humbertioturraea</i> J.-F. Leroy - M	<i>Toona</i> (Endlicher) M. Roemer - C
<i>Khaya</i> A. Jussieu - C	<i>Trichilia</i> P. Browne - M
<i>Lansium</i> Corrêa - M	<i>Turraea</i> L. - M
<i>Lepidotrichilia</i> (Harms) Pennington - M	<i>Turraeanthus</i> Baillon - M
<i>Lovoa</i> Harms - C	<i>Vavaea</i> Benthams & J. D. Hooker - M
<i>Malleastrum</i> (Baillon) J.-F. Leroy - M	<i>Walsura</i> Roxburgh - M
	<i>Xylocarpus</i> J. Koenig - C

Legenda: C = Cedreloideae, M = Melioideae

As madeiras de algumas espécies da família Meliaceae foram muito exploradas em todo o mundo, dentre elas as dos gêneros *Cedrela* e *Swietenia*, utilizadas principalmente na construção civil e na fabricação de móveis finos. Esse processo levou ao esgotamento de muitas de suas populações naturais em diversas regiões do planeta (VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022; NOGUEIRA *et al.*, 2020; O'NEILL *et al.*, 2001; LAURANCE, 1999; VERISSIMO *et al.*, 1998; KEAY 1996; MABBERLEY *et al.*, 1995).

3.3.2 O gênero *Cedrela*

O gênero *Cedrela* P. Browne, apresenta 18 espécies compostas por árvores e arbustos. Este gênero possui registros de diversas classes de substâncias tais como: ácidos alifáticos, álcoois, tocoferol, flavonoides, esteroides, cumarinas, mono, sesqui, triterpenos e tetranortriterpenos, entre outros (VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022; NOGUEIRA *et al.*, 2020). Tanto as substâncias isoladas como os extratos do gênero *Cedrela* apresentaram variada atividade biológica, onde as principais foram: antioxidantes, antialimentar, inseticida, antimalárica, tripanocida, anticâncer entre outras (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

3.3.3 *Cedrela odorata* L.

Esta espécie é típica das regiões neotropicais, encontradas em florestas subtropicais, tropicais úmidas e estacionais, desde a costa do México, através da América Central e América do Sul, em terras baixas até altitudes serranas de 1200 m, com seu limite sul ao redor da Argentina. Pode ser encontrada naturalmente em solos

bem drenados, tolera larga temporada de seca, mas não suporta áreas com precipitações superiores a 3000 mm anuais (CERVI *et al.*, 2008; PENNINGTON *et al.*, 1981).

A madeira dessa espécie é conhecida como "*Spanish cedar*" em vários países, e foi muito comercializada no mercado internacional de madeiras para uso em móveis de alto acabamento (FINCH *et al.*, 2020; KLEIN, 1984). No Brasil é mais conhecida como cedro, e foi muito explorada devido ao alto valor comercial (BACKES & IRGANG, 2010). Outros nomes populares são cedro-rosa, cedro-vermelho, cedro-fêmea, cedro-cheiroso, cedro-branco, cedro-paráiso (FINCH *et al.*, 2020; KLEIN, 1984). É comumente encontrada na Amazônia, Cerrado, Caatinga e Mata Atlântica. Sua madeira foi e ainda é bastante utilizada na confecção de esculturas, instrumentos musicais, construção civil, carvão, carpintaria, marcenaria, chapas e compensados, além de outras partes serem usadas para fabricação de óleos, artesanato e mesmo com fins medicinais (CARVALHO, 2010).

Possui 36 (trinta e seis) sinonímias botânicas (Tabela 2), aceitas pelo Missouri Botanical Garden.

Tabela 2. Sinonímia na espécie *C. odorata* (TROPICOS, 2023b)

<i>C. adenophylla</i> Mart	<i>C. mourae</i> C. DC.
<i>C. brachystachya</i> (C. DC.) C. DC	<i>C. odorata</i> var. <i>xerogeiton</i> Rizzini & Heringer
<i>C. brownii</i> Loefl.	<i>C. palustris</i> Handro
<i>C. brownii</i> Loefl. ex Kuntze	<i>C. paraguariensis</i> Mart.
<i>C. caldasana</i> C. DC.	<i>C. paraguariensis</i> var. <i>brachystachya</i> C. DC.
<i>C. ciliolata</i> S.F. Blake	<i>C. paraguariensis</i> var. <i>hassleri</i> C. DC.
<i>C. cubensis</i> Bisse	<i>C. paraguariensis</i> var. <i>multijuga</i> C. DC.
<i>C. dugesii</i> S. Watson	<i>C. rotunda</i> S.F. Blake
<i>C. glaziovii</i> C. DC	<i>C. sintensisii</i> C. DC
<i>C. guianensis</i> A. Juss	<i>C. velloziana</i> M. Roem.
<i>C. hassleri</i> (C. DC.) C. DC.	<i>C. whitfordii</i> S.F. Blake
<i>C. huberi</i> Ducke	<i>C. yucatanana</i> S.F. Blake
<i>C. mexicana</i> var. <i>puberula</i> C. DC.	<i>Surenus brownii</i> Kuntze
<i>C. occidentalis</i> C. DC. & Rose	<i>S. glaziovii</i> (C. DC.) Kuntze
<i>C. imparipinnata</i> C. DC.	<i>S. guianensis</i> (A. Juss.) Kuntze
<i>C. longipes</i> S.F. Blake	<i>S. mexicana</i> (M. Roem.) Kuntze
<i>C. longipetiolulata</i> Harms	<i>S. paraguariensis</i> (Mart.) Kuntze
<i>C. mexicana</i> M. Roem.	<i>S. velloziana</i> (M. Roem.) Kuntze

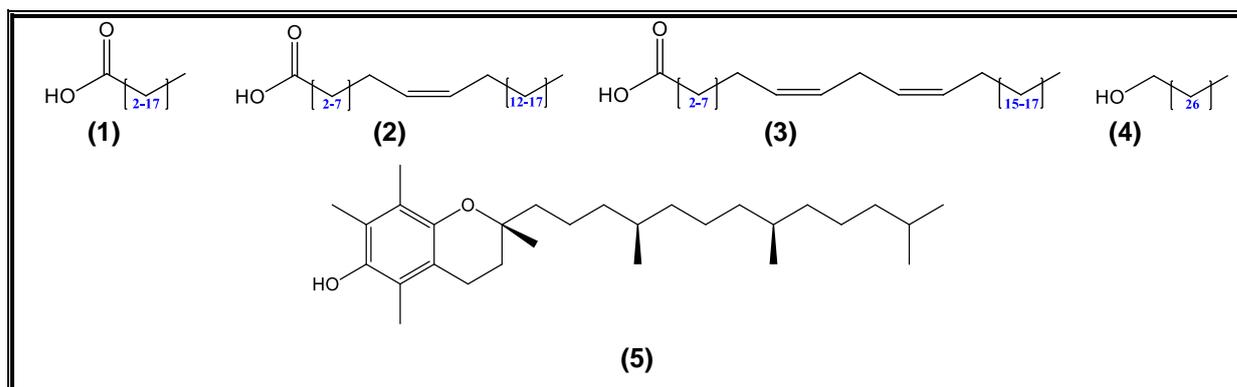
Estudos fitoquímicos realizados com diversas partes vegetativas de *C. odorata*, demonstraram que tanto os limonoides quanto os triterpenos são os metabólitos secundários mais abundantes na espécie, porém ainda foram identificados ácidos

alifáticos, álcool, tocoferol, flavonoides, esteroides, cumarinas, mono e sesquiterpenos (NOGUEIRA *et al.*, 2020; VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022).

3.3.3.1 Ácidos Alifáticos, Álcool e tocoferol em *C. odorata*

Um estudo realizado com o extrato hexânico de *C. odorata* produziu a mistura de ácidos graxos no qual foram identificados os ácidos: esteárico (1), oleico (2), linoleico (3) e um álcool graxo: n-octacosanol (4) (CAMPOS *et al.*, 1991) além de tocoferol conhecido por D- α -tocoferol (5) (MARISCAL-LUCERO *et al.*, 2015).

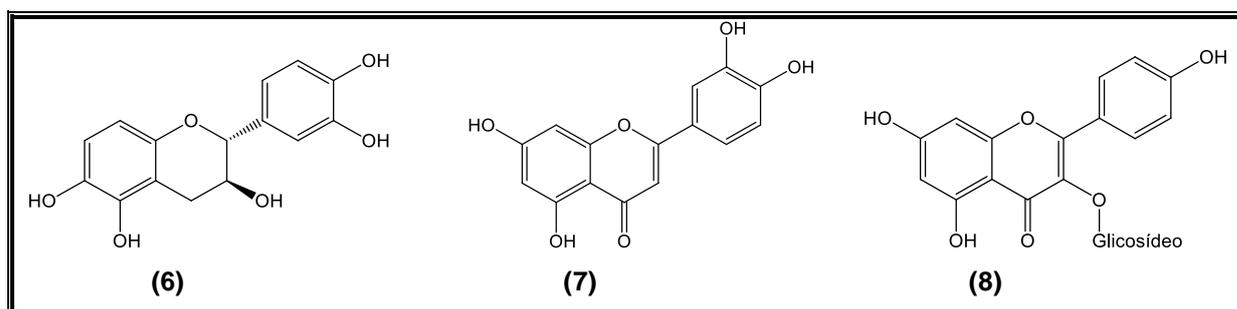
Quadro 1. Ácidos Alifáticos, Álcool e tocoferol encontrados em *C. odorata*



3.3.3.2 Flavonoides em *C. odorata*

Outras substâncias relatadas para *C. odorata*, foram os flavonoides conhecidos como catequina (6) (*DE PAULA *et al.*, 1997; MARISCAL-LUCERO *et al.*, 2015), luteolina (7) (RASHED, 2014) e um derivado do kaempferol glicosídeo (8) (MARISCAL-LUCERO *et al.*, 2015).

Quadro 2. Estruturas dos flavonoides encontrados em *C. odorata*



**Cedrela odorata* enxertada em *Toona ciliata* var. *australis*

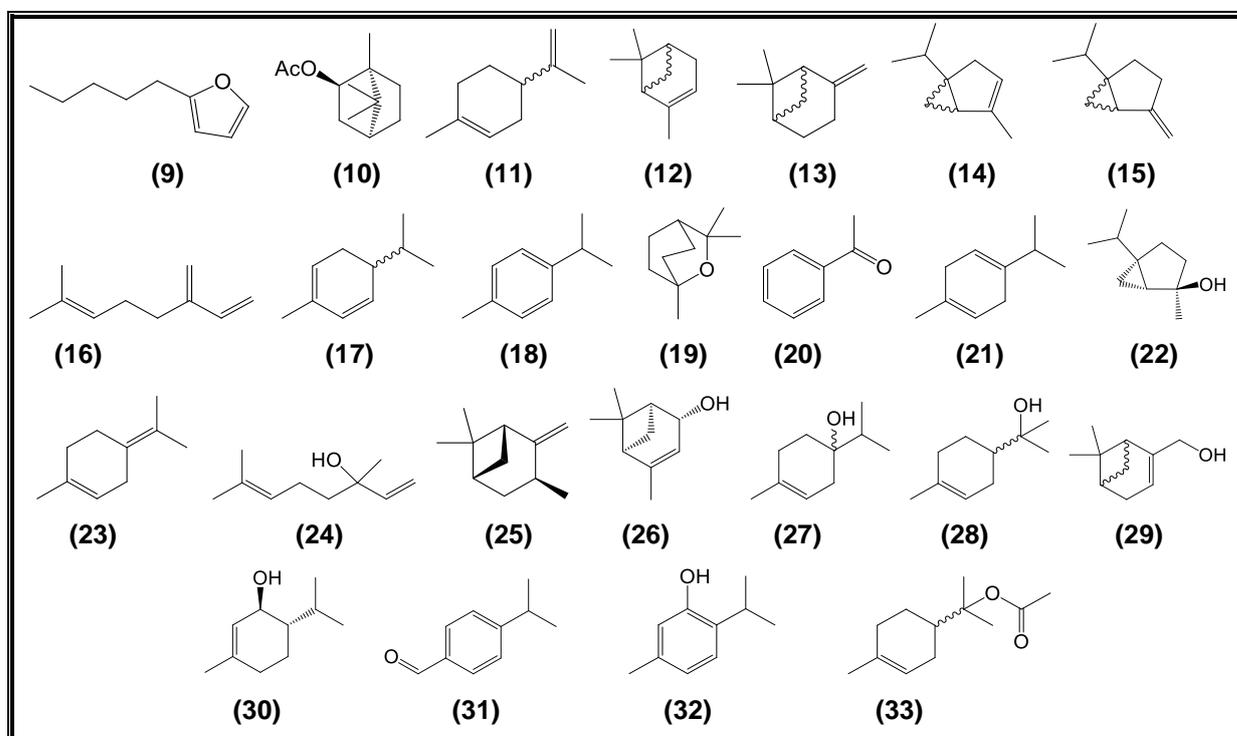
3.3.3.3 Monoterpenos em *C. odorata*

Vários monoterpenos são reportados na literatura para *C. odorata* (Tabela 3), eles são geralmente caracterizados a partir dos óleos extraídos de diversas partes vegetativas (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

Tabela 3. Monoterpenos encontrados em *C. odorata*

SUBSTÂNCIAS	REFERÊNCIAS
2-Pentilfurano (9)	Asekun & Ekundayo, 1999
Acetato de bornila (10)	
Limoneno (11)	Asekun & Ekundayo, 1999; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005
α -Pineno (12)	
β -Pineno (13)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005
α -Thujeno (14)	
Sabineno (15)	
Myrceno (16)	
α -Felandreno (17)	
<i>p</i> -Cimeno (18)	
1,8-Cineolo (19)	
Acetofenona (20)	
γ -Terpineno (21)	
Hidrato de trans-sabineno(22)	
Terpinoleno (23)	
Linalool (24)	
trans-Pinocarveol (25)	
trans-Verbenol (26)	
Terpinen-4-ol (27)	
α -Terpineol (28)	
Mirtenol (29)	
trans-Piperitol (30)	
Cuminaldeído (31)	
Timol (32)	
Acetato α -Terpinila (33)	

Quadro 3. Estruturas dos monoterpenos encontrados em *C. odorata*



3.3.3.4 Sesquiterpenos em *C. odorata*

Na avaliação dos constituintes voláteis do óleo essencial extraído de *C. odorata* foram identificados como constituintes químicos predominantes os sesquiterpenos (Tabela 4) (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

Tabela 4. Sesquiterpenos encontrados em *C. odorata*

SUBSTÂNCIAS	REFERÊNCIAS
Cedrelanol (34)	Alderweireldt <i>et al.</i> , 1961; Smolders <i>et al.</i> , 1964; Smolders <i>et al.</i> , 1967
Torreiol (35)	Campos <i>et al.</i> , 1991
α -Muuroleno (36)	Campos <i>et al.</i> , 1991; Maia <i>et al.</i> , 2000
γ -Muuroleno (37)	Campos <i>et al.</i> , 1991
α -Copaeno (38)	Campos <i>et al.</i> , 1991; Asekun & Ekundayo, 1999; Maia <i>et al.</i> , 2000
α -Cubebeno (39)	Campos <i>et al.</i> , 1991; Asekun & Ekundayo, 1999; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
β -Elemeno (40)	Campos <i>et al.</i> , 1991; Mariscal-Lucero <i>et al.</i> , 2015; Asekun & Ekundayo, 1999;
Guaiazuleno (41)	Campos <i>et al.</i> , 1991
δ -Elemeno (42)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; König <i>et al.</i> , 1994
(-)- δ -Cadineno (43)	König <i>et al.</i> , 1994
(+)- δ -Cadineno (44)	
(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-Calameneno (45)	Campos <i>et al.</i> , 1991; *De-Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da-Silva <i>et al.</i> , 1999; König <i>et al.</i> , 1994
β -Cariofileno (46)	Mariscal-Lucero <i>et al.</i> , 2015; Asekun & Ekundayo, 1999; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Aromadendreno (47)	Mariscal-Lucero <i>et al.</i> , 2015; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
α -Humuleno (48)	Mariscal-Lucero <i>et al.</i> , 2015; Asekun & Ekundayo, 1999; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Germacreno D (49)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Germacreno A (50)	
Biciclogermacreno (51)	
β -Selineno (52)	Maia <i>et al.</i> , 2000
β -Bisaboleno (53)	Asekun & Ekundayo, 1999
δ -Cadineno (54)	Asekun & Ekundayo, 1999; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Espatuleno (55)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Oxido de Cariofileno (56)	Asekun & Ekundayo, 1999; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Globulol (57)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005
Viridiflorol (58)	Maia <i>et al.</i> , 2000
α -lilangeno (59)	
β -Bourboneno (60)	
α -Guaieno (61)	
α -Himachaleno (62)	
Seicheleno (63)	
cis-4(14),5-Muuroladieno (64)	
β -Camigreno (65)	
γ -Himachaleno (66)	
α -Selineno (67)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
7-epi- α -Selineno (68)	Maia <i>et al.</i> , 2000
γ -Cadineno (69)	Mariscal-Lucero <i>et al.</i> , 2015; Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Germanecreno B (70)	Asekun & Ekundayo, 1999; Maia <i>et al.</i> , 2000
Elemol (71)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2005; Maia <i>et al.</i> , 2000
Oxido de Humuleno (72)	Asekun & Ekundayo, 1999; Maia <i>et al.</i> , 2000
1-epi-Cubenol (73)	Maia <i>et al.</i> , 2000
epi- α -Muurolol (74)	
Selin-11-en-4- α -ol (75)	
Cedranodiol (76)	
Cembreno A (77)	
β -Funebreno (78)	Asekun & Ekundayo, 1999
α -Santaleno (79)	

Z- α -Bergamoteno (80)
epi- β -Santeleno (81)
Amorfa-4,11-dieno (82)
 β -Acoradieno (83)
Isobiclogermanecreno (84)
E- β -bergamota (85)
 γ -Humuleno (86)
 β -alaskeno (87)
Mintsulfido (88)
14-oxi- α -muuroleno (89)
Isoledeno (90)
Ilanga-2,4(15)-dieno (91)
PaciFigorgia-2,10-dieno (92)
Sesquisabineno (93)
(E)- β -Farneseno (94)
alo-aromadendreno (95)
ar-curcumeno (96)
Zingibereno (97)
 β -sesquifelandreno (98)
Cadina-1,4-dieno (99)
 α -Calacoreno (100)
(E)-Nerolidol (101)
Alismol (102)
ar-turmerono (103)
(E)- α -atlantono (104)
7-hidróxicalameneno (105)
5-hidróxicalameneno (106)
Cadaleneno (107)

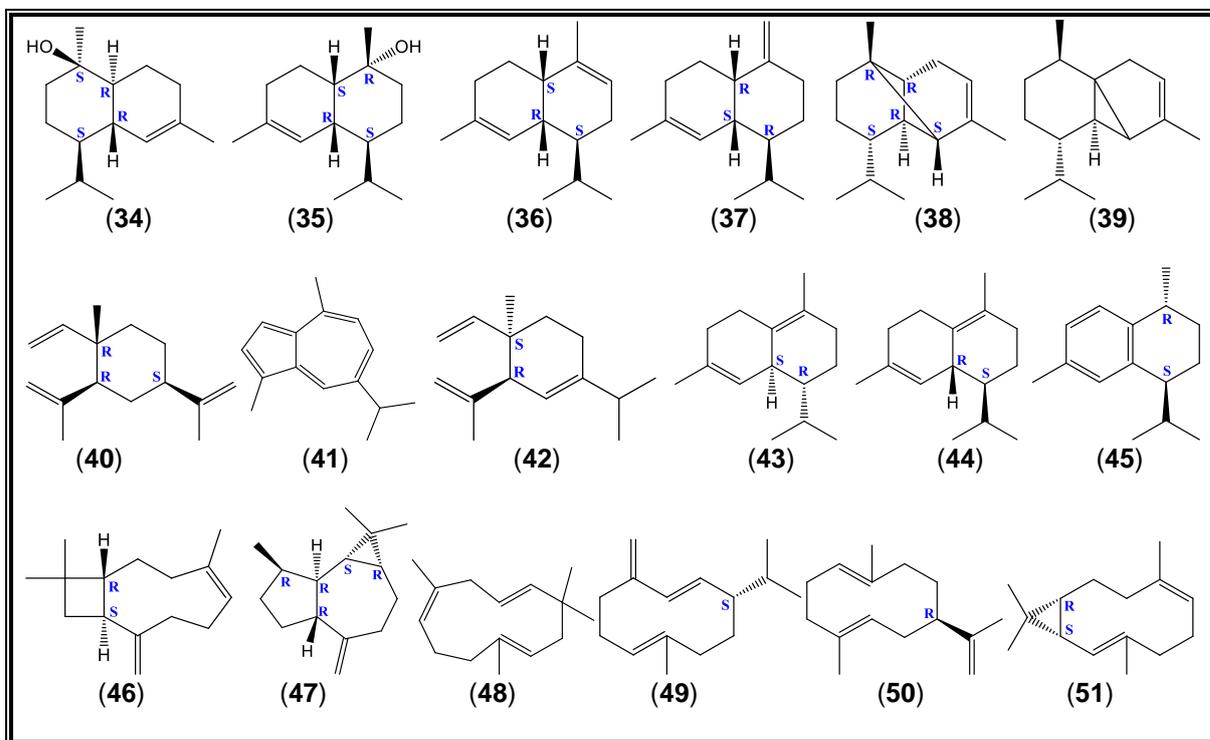
Ogunwande *et al.*, 2005

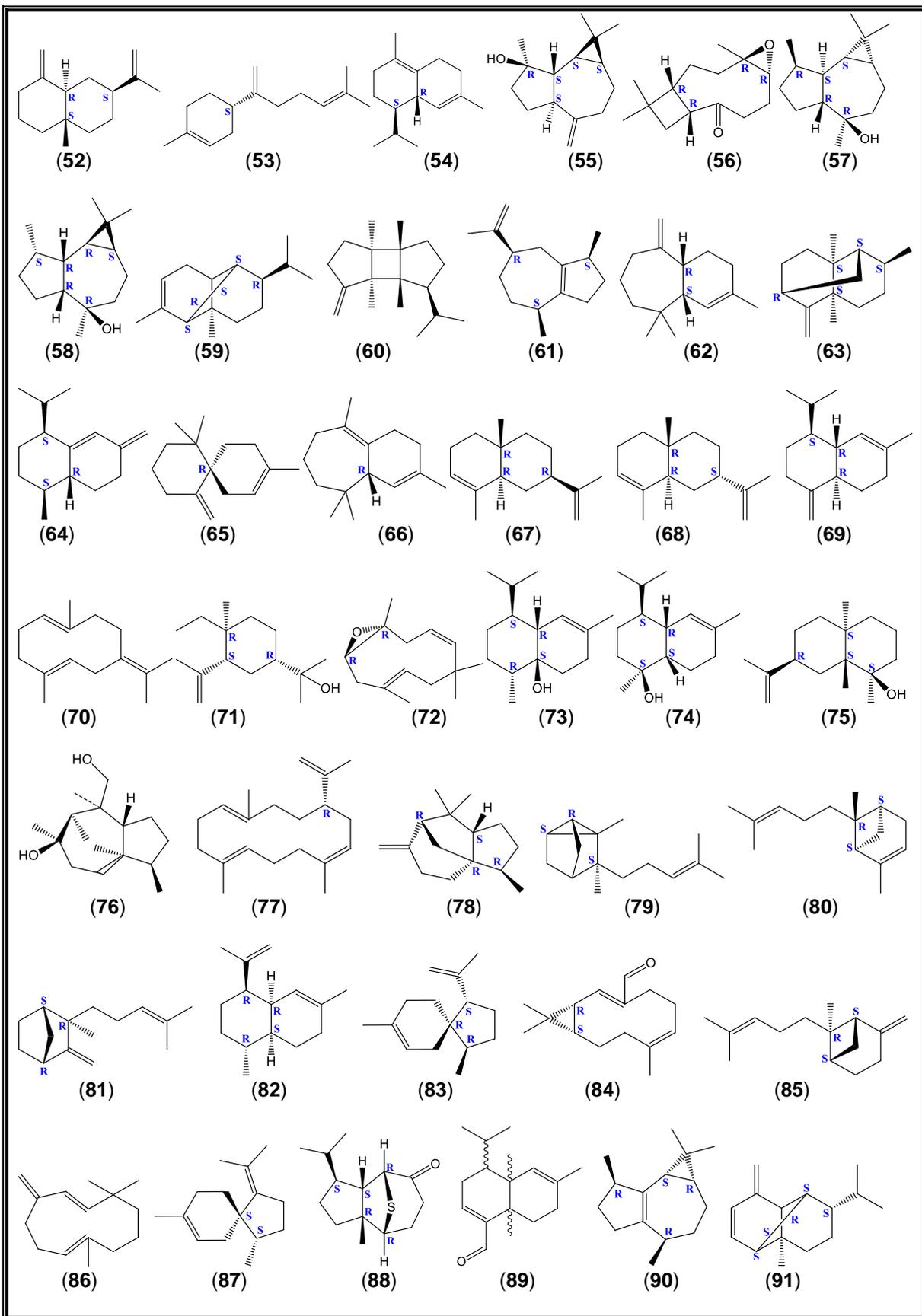
*Da Silva *et al.*, 1999

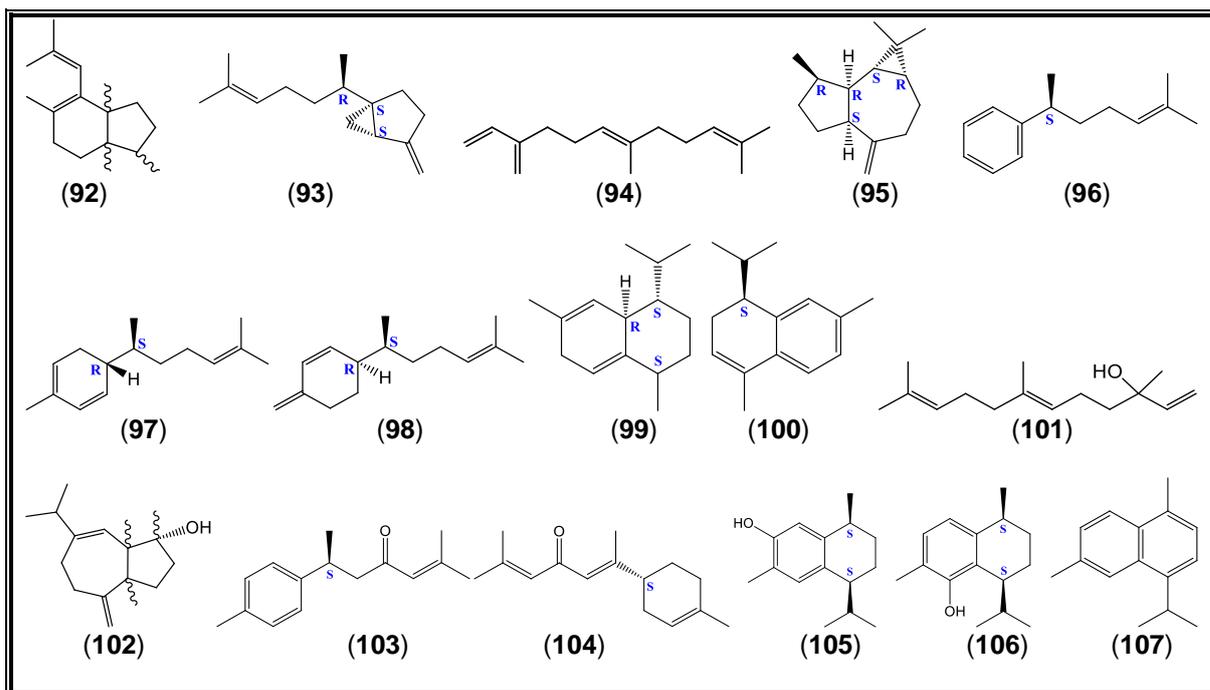
Nogueira, 2018

**Cedrela odorata* enxertada em *Toona ciliata* var. *australis*

Quadro 4. Estruturas dos sesquiterpenos encontrados em *C. odorata*







3.3.3.5 Triterpenos em *C. odorata*

Os triterpenos encontrados em *C. odorata* (Tabela 5) possuem esqueletos dos tipos oleanano, tirucalano e cicloartanos (VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022; NOGUEIRA *et al.*, 2020). Em estudos prévios com os tirucalanos: odoratol, penteol e iso-odoratol foram observadas atividades tripanocidas *in vitro*, para a forma tripomastigota de *Trypanosoma cruzi* (LEITE *et al.*, 2008). O odoratol, também, demonstrou atividade antitumoral humana de câncer de pulmão (NCI-H460) (CAZAL *et al.*, 2010).

Para o cicloeucalenol observou-se a partir de ensaios *in vitro*, atividades antimicrobiana e citotóxica em células cancerígenas do fígado humano (HepG2) (KANDASAMY *et al.*, 2015). O cicloeucalenol também mostrou atividade antioxidante multifuncional (KANDASAMY *et al.*, 2014) e, ao ser misturado com o lupeol produziu atividade hipoglicêmica (RAGASA *et al.*, 2015).

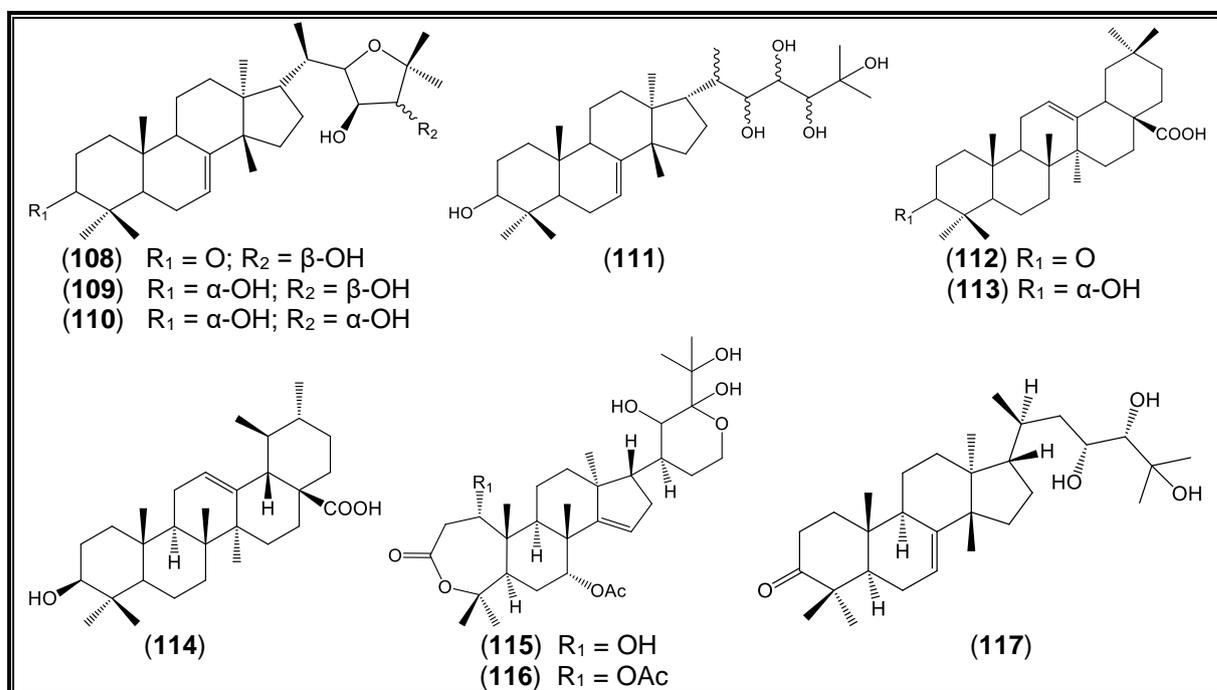
Tabela 5. Triterpenos encontrados em *C. odorata*

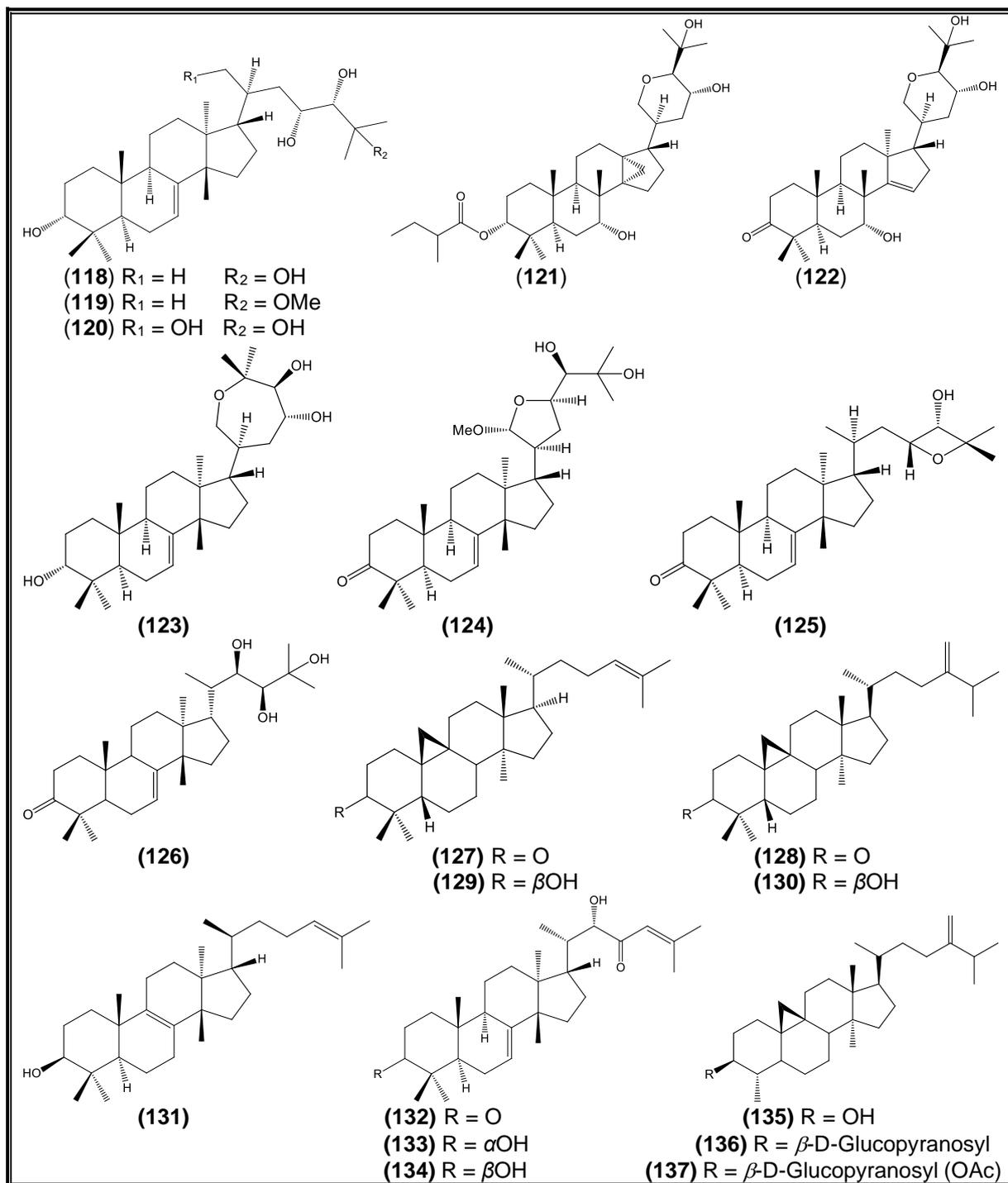
SUBSTÂNCIAS	REFERÊNCIAS
Odoraton (108)	*Da Silva <i>et al.</i> , 1999; Chan <i>et al.</i> , 1967; Chan <i>et al.</i> , 1968; Chan <i>et al.</i> , 1972; Wan <i>et al.</i> , 2018; Connolly <i>et al.</i> , 1968
Odoratol (109)	*Da Silva <i>et al.</i> , 1999; Chan <i>et al.</i> , 1967; Chan <i>et al.</i> , 1968; Connolly <i>et al.</i> , 1968
Iso-odoratol (110)	*Da Silva <i>et al.</i> , 1999; Chan <i>et al.</i> , 1968; Connolly <i>et al.</i> , 1968
Pentaol (111)	Campos <i>et al.</i> , 1991; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999; Connolly & Handa, 1969

Ácido oleanónico (112)	Campos <i>et al.</i> , 1991
Ácido oleanólico (113)	Rashed, 2014
Ácido ursólico (114)	
Cedrelósina C (115)	Chini <i>et al.</i> , 2016
Cedrelósina D (116)	
Piscidinal A (117)	Wu <i>et al.</i> , 2014
Hispidol A (118)	
25-metóxihispidol A (119)	
Sapelina F (120)	
Cedrodorol A (121)	
Cedrodorol B (122)	
Sapelina B (123)	
21 α -metilmelianodiol (124)	
Altissimanina A (125)	
3-oxo-treo-23,24,25-triidroxitirucal-7-ona (126)	Campos <i>et al.</i> , 1991
Cicloartenol (127)	*Da Silva <i>et al.</i> , 1999
24-metilenocicloartan-3 β -ol (128)	
Cicloartenona (129)	
24-metilenocicloartan-3-one (130)	
Tirucalol (131)	
22 ξ -hidróxitirucala-7,24-dien-3,23-diona (132)	
22 ξ ,3 α -hidróxitirucala-7,24-dien-23-ona (133)	
22 ξ ,3 β -hidróxitirucala-7, 24-dien-23-ona (134)	
Cicloeucaleol (135)	*de Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
3 β -O- β -D-glucopiranosilcicloeucaleol (136)	
3 β -O-(20,30,40,60-Tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-cicloeucaleol (137)	*de Paula <i>et al.</i> , 1997

**Cedrela odorata* enxertada em *Toona ciliata* var. *australis*

Quadro 5. Estruturas dos triterpenos encontrados em *C. odorata*





3.3.3.6 Esteroides em *C. odorata*

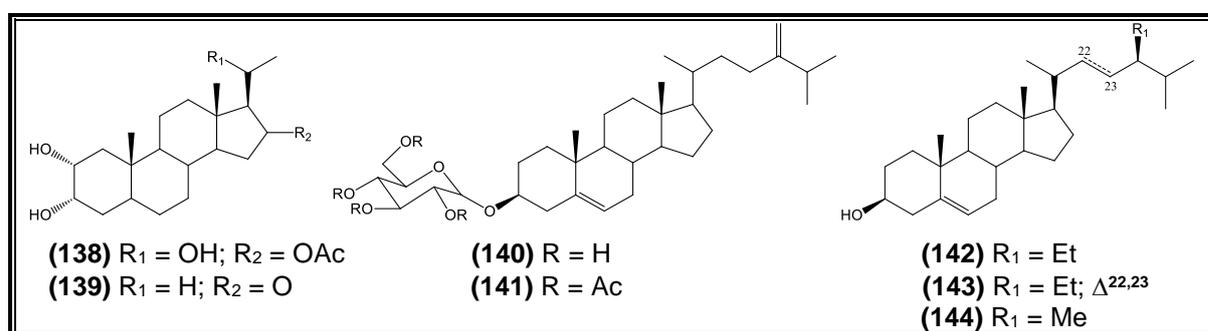
Os esteroides reportados na literatura para *C. odorata* (Tabela 3) são comumente encontrados no reino vegetal, porém os esteroides do tipo 24-metileno colesterol (**140** e **141**) são menos comuns (CAMPOS *et al.*, 1991) bem como os do tipo pregnano (**138** e **139**) (CHINI *et al.*, 2016)

Tabela 6. Esteroides encontrados em *C. odorata*

SUBSTÂNCIAS	REFERÊNCIAS
2 α ,3 α ,20-tri-hidróxi-16 β -acetoxi-20(R) pregnano (138)	Chini <i>et al.</i> , 2016
2 β ,3 β -Di-hidróxipregnan-16-ona (139)	
3 β -O- β -D-glucopiranosil-24-metilenocolesterol (140)	Campos <i>et al.</i> , 1991
3 β -O- β -D-tetra-O-acetilglucopiranosil-24-metilenocolesterol (141)	
β -sitosterol (142)	Campos <i>et al.</i> , 1991; *de Paula <i>et al.</i> , 1997
estigmasterol (143)	*de Paula <i>et al.</i> , 1997
campesterol (144)	

**Cedrela odorata* enxertada em *Toona ciliata* var. *australis*

Quadro 6. Estrutura dos esteroides encontrados em *C. odorata*



3.3.3.7 Limonoides em madeira de *C. odorata*

A palavra “limonoides” teve origem a partir do sabor amargo do limão comum nas frutas cítricas. Estruturalmente, são formados pela perda de quatro carbonos terminais da cadeia lateral do esqueleto dos apotirucalanos ou apoeufanos, que após sofrer ciclização originam o anel 17 β -furano e por isso são conhecidos como tetranortriterpenoides (TAN & LUO, 2011). Provindos do esteroide 4,4,8-trimetil-17-furanil que é precursor do apotirucalol e do apoeufol que seguem a rota biossintética do acetato-mevalonato (TAN & LUO, 2011; ZHANG & XU, 2017; NOGUEIRA *et al.*, 2020).

Os limonoides são classificados de acordo com a composição de seus anéis em: limonoides com anel intacto, limonoides com anel seco, limonoides degradados e limonoides altamente modificados por oxidação (TAN & LUO, 2011; ZHANG & XU, 2017).

O processo de oxidação e rearranjos (Quadro 07) podem levar os limonoides encontrados em *C. odorata* (Tabela 7) que possuem anéis intactos a sofrerem modificações, formando substâncias com anéis A-seco, A,D-seco, B,D-seco, D-seco e A-degradado B,D-seco (CHAMPAGNE *et al.*, 1992; FANG *et al.*, 2011; NOGUEIRA *et al.*, 2020; VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022).

Quadro 7. Classificação dos limonoides encontrados em *C. odorata*

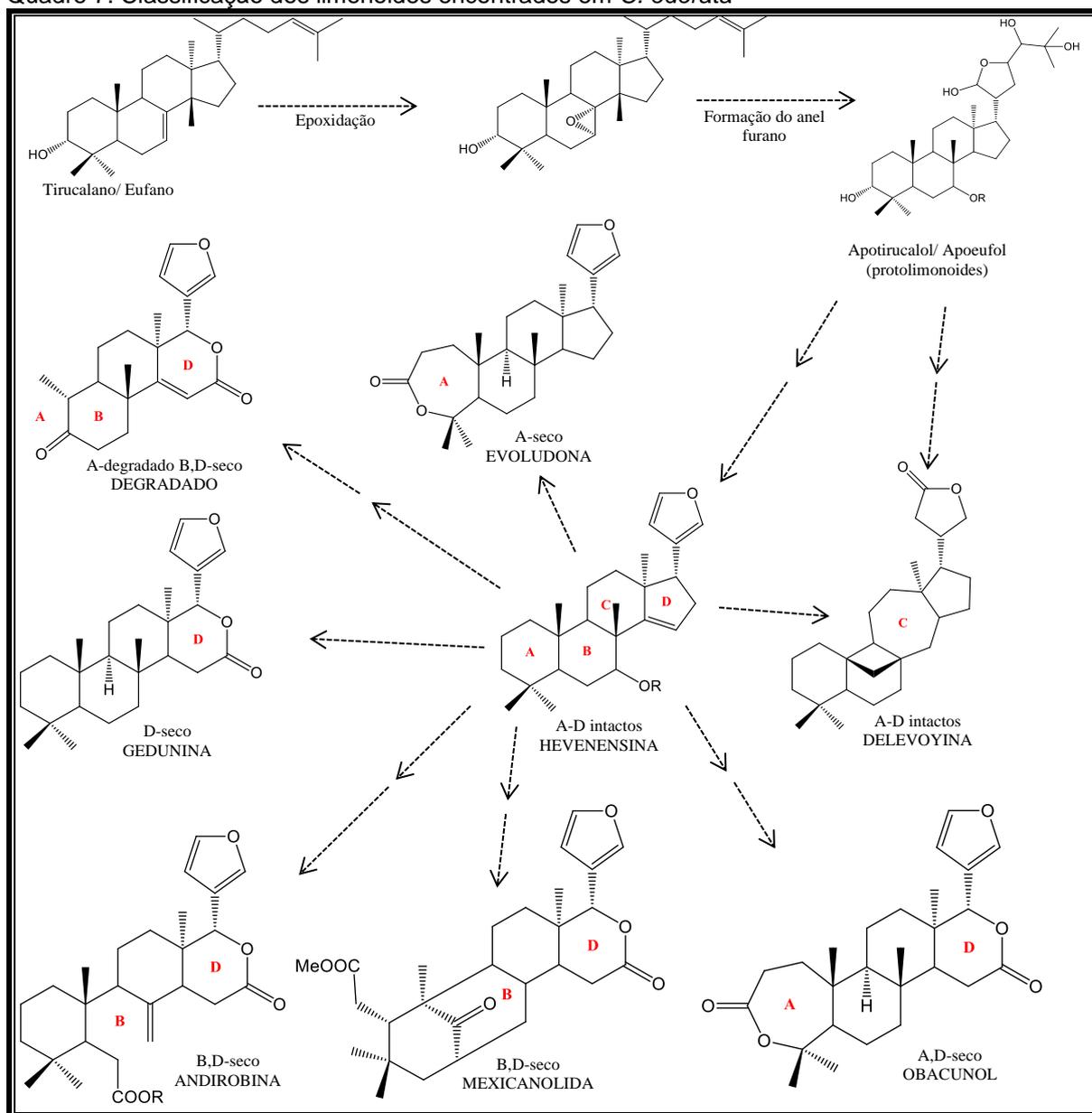


Tabela 7. Classificação dos limonoides encontrados em *C. odorata*

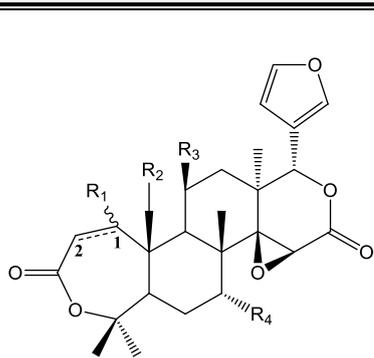
CLASSE/ANÉIS	TIPO/ LIMONOIDES	ANÉIS			
		A	B	C	D
A-D intactos	Delevoyina	i	i	iii	i
	Havenensina	i	i	i	i
A-degradado B-D-seco	Degradado	-	-	i	ii
A-seco	Neotecleanina	v	i	i	i
	Evoludona	ii	i	i	i
A,D-seco	Obacunol	ii	i	i	ii
B,D-seco	Andiobina	i	iv	i	ii
	Mexicanolida	i	v	i	ii
D-seco	Gedunina	i	i	i	ii

i-intacto. ii-lactona. iii-expandido. iv-aberto. v-reciclizado.

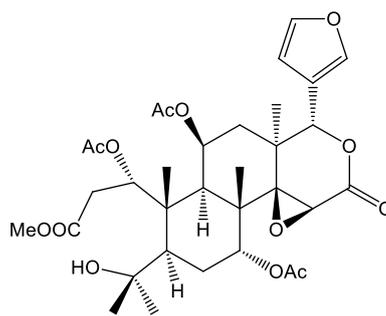
Os limonoides encontrados em *C. odorata* (Tabela 8) são frequentemente reportados como: inseticida natural, principalmente para Lepidoptera (CHAMPAGNE *et al.*, 1992; ARNASON *et al.*, 1993; OMAR *et al.*, 2007; NOGUEIRA *et al.*, 2020), como antimalárico para *Plasmodium falciparum* (MACKINNON *et al.*, 1997; LAKSHMI *et al.*, 2012), antitumoral humano de câncer de pulmão em células NCI-H460 (CAZAL *et al.*, 2010) e de ovário em células SKOV3 e OVCAR4 (KAMATH *et al.*, 2009). Também foram observadas atividades, anti-úlceras péptica (LAKSHMI *et al.*, 2010) e antifilarial humana (*Brugia malayi*) em hospedeiros vertebrados (MISRA *et al.*, 2011). Já demonstraram atividade antiprotozoária *in vitro* para *Leishmania donovani*, *Trypanosoma brucei* rhodesiense, *T. cruzi* e *P. falciparum* (HAY *et al.*, 2007).

Tabela 8. Limonoides encontrados em *C. odorata*

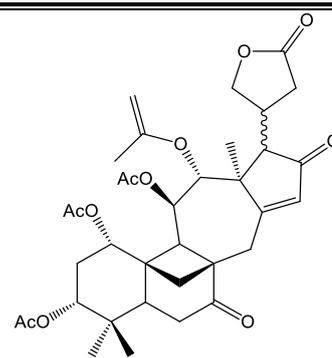
SUBSTÂNCIAS	REFERÊNCIAS
Odoratina (145)	Chan <i>et al.</i> , 1972
Cedrelanolídeo I (146)	Céspedes <i>et al.</i> , 2000
(3 β ,13 α ,14 β ,15 β ,17 α)-14,15:21,23-diepoxi-3,6-dihidróxi-4,4,8-trimetil-24-norchola-11,20,22-trieno-7-ona (147)	El-Shamy <i>et al.</i> , 1988
azadiradiona (148)	*De Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
20,21,22,23-tetrahidro-23-oxoazadirona (149)	
Kihadalactona A (150)	Chini <i>et al.</i> , 2016
7 α -11 β -diacetóxidihidromilina (151)	El-Shamy <i>et al.</i> , 1988; Marcelle & Mootoo, 1981
Acetato de 11 β -acetoxiobacunil (152)	Kipassa <i>et al.</i> , 2008
11 β -acetoxiobacunol (153)	
11 β ,19-diacetoxi-1-desacetil-1-Epidihidromilina (154)	
7-acetildihidromilina (155)	Kipassa <i>et al.</i> , 2008; Chini <i>et al.</i> , 2016
7-acetil-11 β -acetóxidihidromilina (156)	
Odoralide (157)	Kipassa <i>et al.</i> , 2008
Delevoína D (158)	Chini <i>et al.</i> , 2016
23-(R)-fotogedunina (159)	Céspedes <i>et al.</i> , 2000; Céspedes <i>et al.</i> , 1999;
23-(S)-fotogedunina (160)	Burke <i>et al.</i> , 1969; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
23-(R)-acetato de fotogedunina (161)	
23-(S)-acetato de fotogedunina (162)	
7-desacetilgedunina (163)	*De Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
7-desacetoxi-7-oxogedunina (164)	Bevan <i>et al.</i> , 1965; Chan <i>et al.</i> , 1967; *De Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
Gedunina (165)	Chan <i>et al.</i> , 1967; Burke <i>et al.</i> , 1969; Campos <i>et al.</i> , 1991; *De Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999; Mackinnon <i>et al.</i> , 1997; Céspedes <i>et al.</i> , 2000
1 α -metóxi-1,2-dihidrogedunina (166)	*De Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
Toosendanina (167)	Céspedes <i>et al.</i> , 2000
Febrifugina (168)	De Paula <i>et al.</i> , 1997; *Da Silva <i>et al.</i> , 1999
3 β -desacetilfissinolida (169)	
6-hidróxicarapina (170)	Connolly & Handa, 1969
mexicanolida (171)	Bevan <i>et al.</i> , 1963; Adeoye <i>et al.</i> , 1965; Sanni <i>et al.</i> , 1987; Okorie & Taylor, 1968; Veitch <i>et al.</i> , 1999; Connolly <i>et al.</i> , 1965
6-desoxiswietenolida (172)	Connolly <i>et al.</i> , 1965
3 β ,6 α -hidróximexicanolida (173)	
Cedrodorina (174)	Veitch <i>et al.</i> , 1999
6-acetoxicedrodorina (175)	



(151) $R_1 = \alpha\text{-OAc}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = R_4 = \text{OAc}$



(157)



(158)

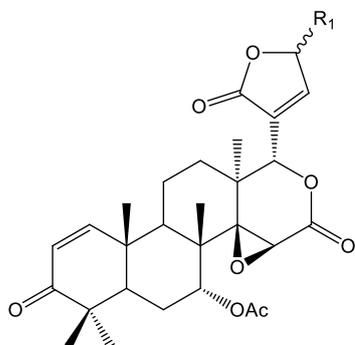
(152) $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = R_4 = \text{OAc}$; $\Delta^{1,2}$

(153) $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OAc}$; $R_4 = \text{H}$; $\Delta^{1,2}$

(154) $R_1 = \beta\text{-OAc}$; $R_2 = R_3 = \text{OAc}$; $R_4 = \text{OH}$

(155) $R_1 = \alpha\text{-OAc}$; $R_2 = R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{OAc}$

(156) $R_1 = \alpha\text{-OAc}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = R_4 = \text{OAc}$

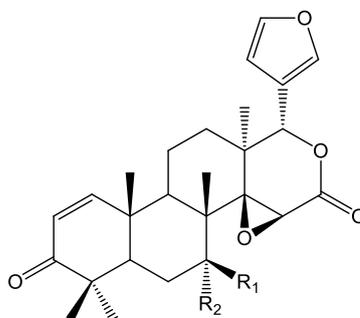


(159) $R_1 = \beta\text{-OAc}$

(160) $R_1 = \alpha\text{-OAc}$

(161) $R_1 = \beta\text{-OH}$

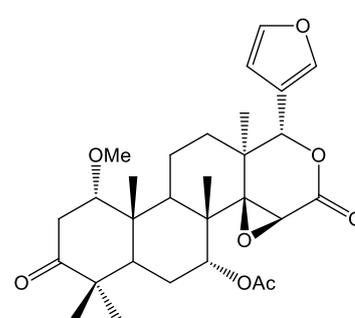
(162) $R_1 = \alpha\text{-OH}$



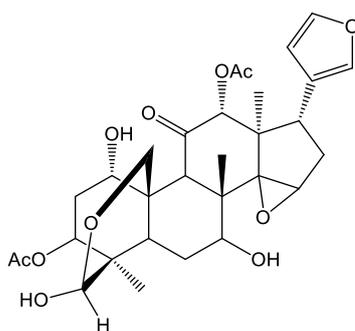
(163) $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OH}$

(164) $R_1 = R_2 = \text{O}$

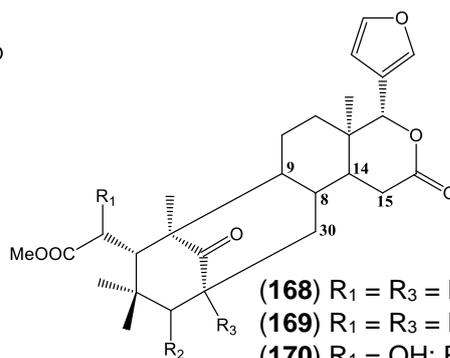
(165) $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OAc}$



(166)



(167)



(168) $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \beta\text{-Otig}$; $\Delta^{8,30}$

(169) $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \beta\text{-OH}$; $\Delta^{8,14}$

(170) $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = \text{O}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{14,15}$

(171) $R_1 = \beta\text{-H}$; $R_2 = \text{O}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{8,14}$

(172) $R_1 = \beta\text{-H}$; $R_2 = \beta\text{-OH}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{8,14}$

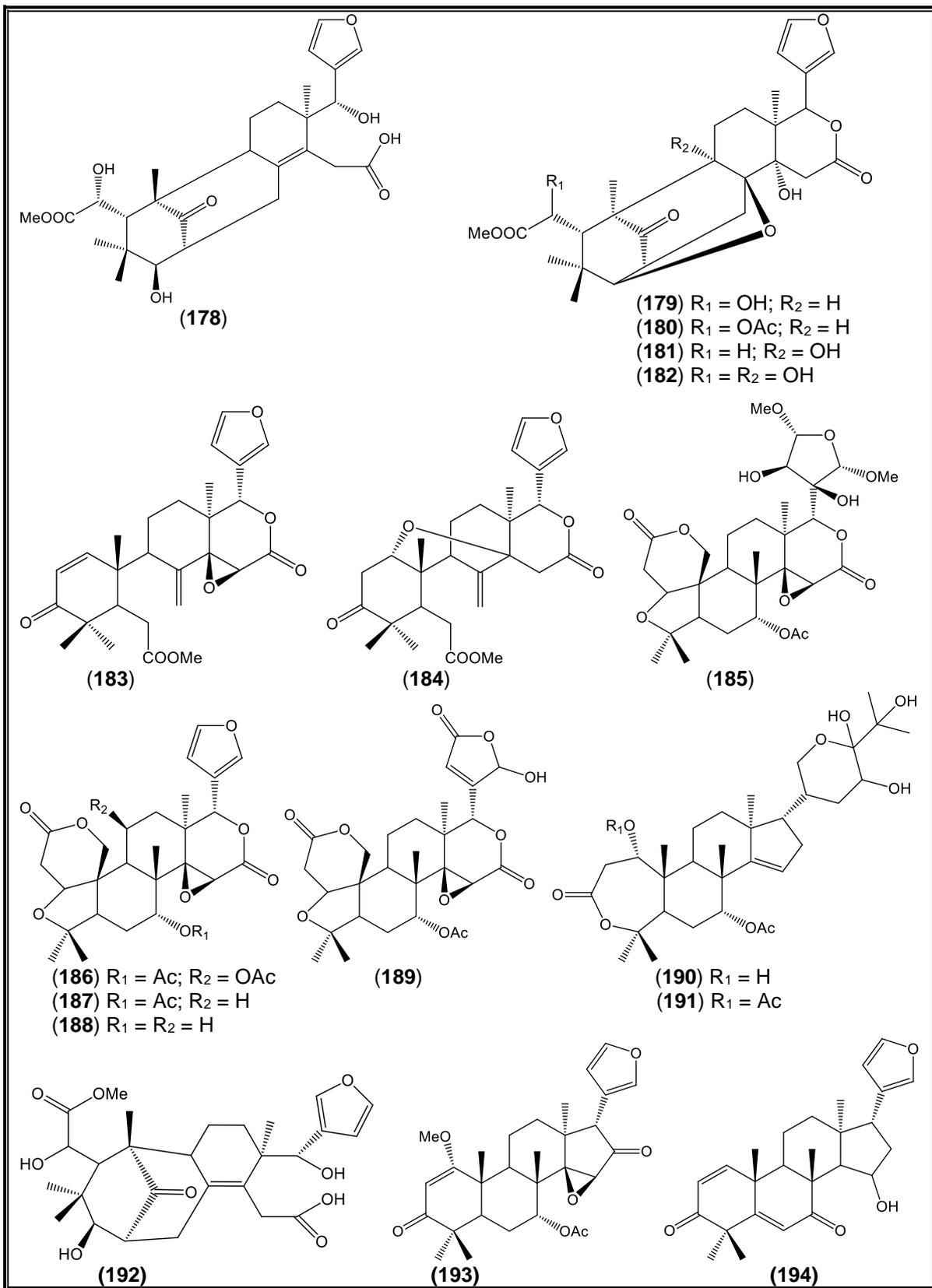
(173) $R_1 = \beta\text{-OH}$; $R_2 = \text{O}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{8,14}$

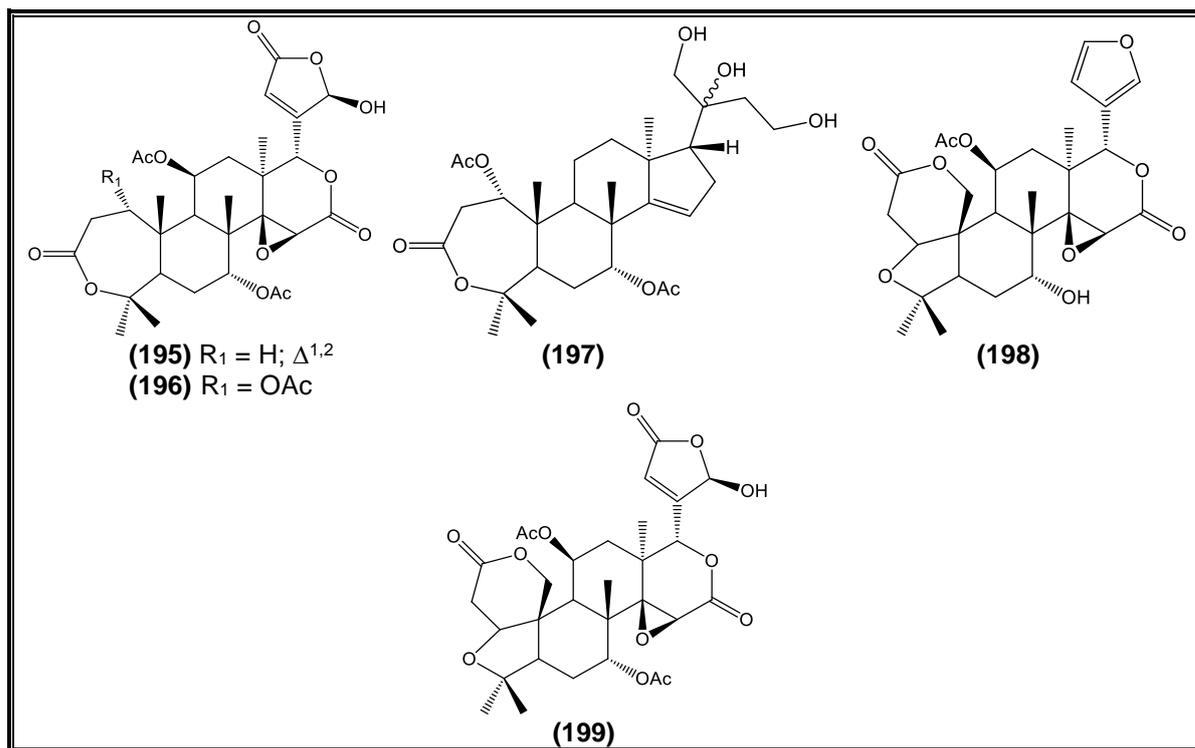
(174) $R_1 = R_2 = \beta\text{-OH}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{14,15}$

(175) $R_1 = R_2 = \beta\text{-OH}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{8,14}$

(176) $R_1 = \beta\text{-H}$; $R_2 = \beta\text{-OH}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{8,14}$

(177) $R_1 = \beta\text{-H}$; $R_2 = \beta\text{-OAc}$; $R_3 = \text{H}$; $\Delta^{14,15}$





Segundo González-Coloma *et al.*, (2012), os extratos de *C. odorata* apresentaram atividade leishmanicida e tripanocida, indicando que o mesmo pode vir a ser utilizado no tratamento das úlceras cutâneas causadas pelo parasito *L. infantum*. Outros estudos apontam o uso de *C. odorata* como um valioso recurso no tratamento das leishmanioses na medicina popular (GUPTA *et al.*, 2005; KVIST *et al.*, 2006; ODONNE *et al.*, 2009; GACHET *et al.*, 2010; VÁSQUEZ-OCMÍN *et al.*, 2018; PASSERO *et al.*, 2021).

3.4 Leishmanioses

As leishmanioses fazem parte de um grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTNs) que afetam populações de regiões tropicais, bem como os países subdesenvolvidos da África, Ásia, América Latina e Oceania (HERRICKS *et al.*, 2017; WHO, 2010).

As DTNs são consideradas um problema de saúde pública a nível mundial (VALVERDE, 2013). A leishmaniose tegumentar (LT) está no *ranking* das seis principais DTNs, com mais de 12 milhões de pessoas infectadas, tendo mais de 0,9 milhão de casos novos por ano e cerca de 30 mil óbitos (SES-MS, 2023). No período de 2001 a 2021, 17 países da região notificaram à OPAS 1.105.545 casos de LT, com uma média de 52.645 casos/ano (OPAS, 2022; 2023). Dentre os países com maior

número de casos, estão a Índia, o Sudão, o Brasil, a Etiópia e a Somália (OPAS, 2022; 2023; SES-MS, 2023). No Brasil, grande parte dos registros ocorrem no meio rural (DRUMOND, 2022).

A LT, afeta a pele e as mucosas. Segundo a OPAS (2022) em média 16 mil pessoas/ano foram notificadas com LT no Brasil entre 2019 e 2021, tendo maior incidência nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. No período de 2010 à 2019 foram notificados 17.187 casos de LT para 60 dos 62 municípios do Estado do Amazonas (CARVALHO *et al.*, 2021). Manaus (6.954), Presidente Figueiredo (1.618) e Rio Preto da Eva (1.378), juntos notificaram 9.950 (57,89%) dos casos acumulados. Desse total 16.610 (96,6%) se manifestaram na forma cutânea; recidiva representou 677 (3,9%) dos casos (CARVALHO *et al.*, 2021).

3.4.1 O gênero *Leishmania*, transmissão e aspectos gerais

O protozoário do gênero *Leishmania* foi descrito pela primeira vez em 1903, por Leishman e Donovan (ROSS, 1903). Esses protozoários são transmitidos geralmente à noite pela picada de insetos fêmeas de flebotomíneos infectadas, conhecidos como mosquito palha, tatuquira, birigui, etc. (BRASIL, 2017; DRUMOND, 2022; OPAS, 2023).

Esses parasitos possuem duas distintas morfologias: a forma promastigota (Figura 3A), quando ele está livre no interior do trato intestinal do inseto infectado e possuem flagelo; a forma amastigota (Figura 3B), se caracteriza pela ausência do flagelo e habita o interior das células fagocíticas mononucleares dos hospedeiros vertebrados (LAINSON, 1985; DOSTÁLOVÁ & VOLF, 2012; JENSEN, 2020)

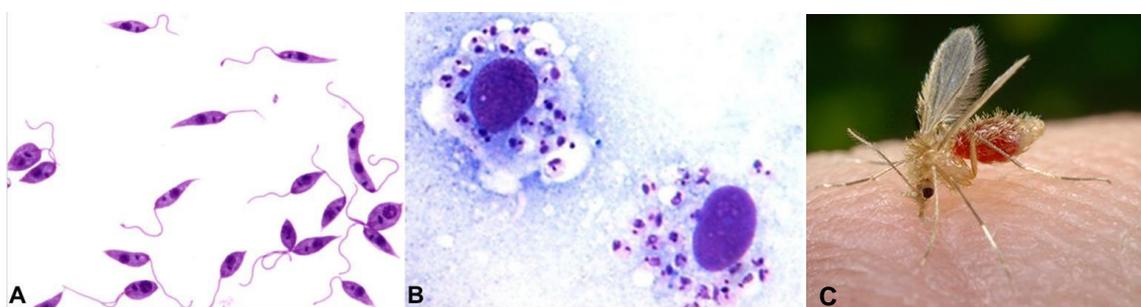


Figura 3. Formas promastigota (A) e amastigota (B) de *Leishmania* sp.; (C) flebotomo fêmea
Fonte: www.medicina.ufmg.br; alfa.socialappscloud.com.; www.dermatologiaesaude.com.br

3.4.1.1 Ciclo de vida

O ciclo biológico (Figura 4) se inicia com o repasto sanguíneo realizado pelas fêmeas infectadas (Figura 3C), que inoculam junto com sua saliva as formas

promastigotas metacíclicas na pele do hospedeiro vertebrado, onde são fagocitados e infectam preferencialmente os macrófagos (SCHLEIN, 1993; RITTIG & BOGDAN, 2000). Já no interior das células, se transformam em amastigotas, que se multiplicam por divisão binária até o rompimento das células e infectam as células vizinhas. Os flebotomos fêmeas não infectados, ao ingerir o sangue do hospedeiro vertebrado infectado, iniciam o processo de metaciclogênese no interior do intestino do vetor, que finaliza com a forma promastigota na porção anterior do aparelho digestivo do inseto, tornando-as aptas a causar a infecção no hospedeiro mamífero, reiniciando um novo ciclo (LAINSON & SHAW, 1978; LIPOLDOVÁ & DEMANT, 2006; JENSEN, 2020; OPAS, 2023)

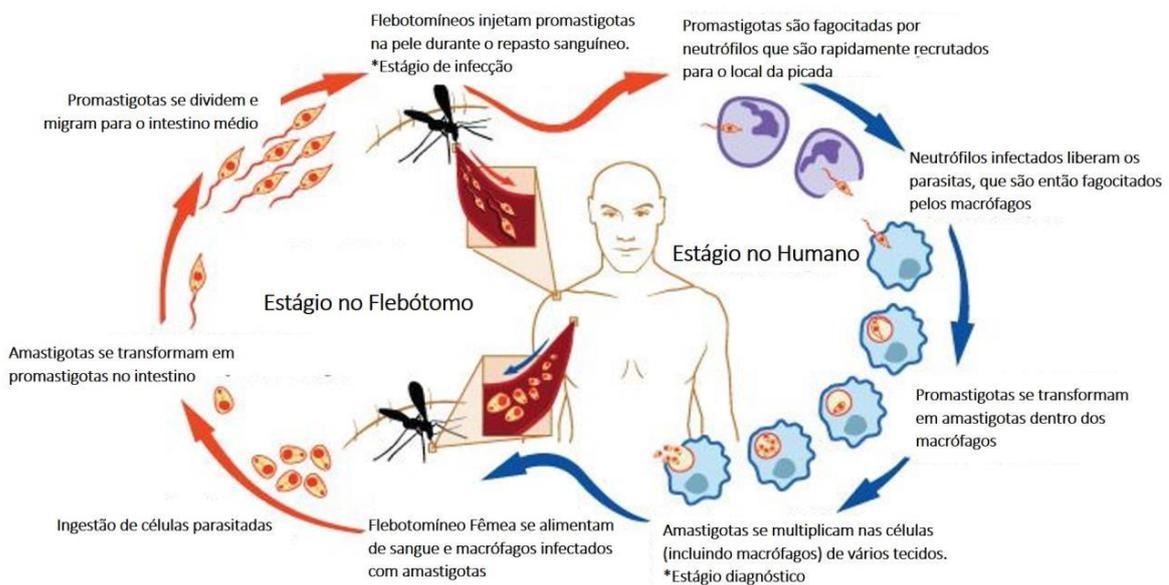


Figura 4. Ciclo de vida do parasita *Leishmania* sp. Fonte: Jensen (2020)

3.4.1.2 *Leishmania* ssp.

O Brasil possui sete espécies de *Leishmania* (Tabela 9) causadoras das LTs, seis delas pertencem ao subgênero *Viannia* e uma ao subgênero *Leishmania* (OPAS, 2023). Cada espécie possui características peculiares nas manifestações clínicas, vetores, resposta imune em resposta a infecção e a resposta terapêutica (SILVEIRA *et al.*, 2004; VALE & FURTADO, 2005; OPAS, 2023).

Das espécies encontradas no Brasil, apenas quatro são encontradas no Estado do Amazonas: *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. naiffi* e, sendo a primeira com maiores índices de prevalência (BENÍCIO *et al.*, 2015).

Tabela 9. *Leishmania* ssp. causadores de LT no Brasil

ESPÉCIE	FORMA CLÍNICA	VETORES
<i>L. (V.) guyanensis</i>	LC e LM	<i>Lu. umbratilis</i> (<i>Ny. umbratilis</i>); <i>Lu. anduzei</i> (<i>Ny. anduzei</i>); <i>Lu. whitmani</i> (<i>Ny. Whitmanii</i>)
<i>L. (L.) amazonensis</i>	LC e LCD*	<i>Lu. flaviscutellata</i> (<i>Bi. flaviscutellata</i>); <i>Lu. longipalpis</i> (<i>Lu. [Lut.] longipalpis</i>)
<i>L. (V.) braziliensis</i>	LC e LM	<i>Lu. whitmani</i> (<i>Ny. whitmani</i>); <i>Lu. intermedia</i> (<i>Ny. intermedia</i>); <i>Lu. wellcomei</i> (<i>Ps. wellcomei</i>); <i>Lu. complexa</i> (<i>Ps. complexus</i>); <i>Lu. neivai</i> (<i>Ny. neivai</i>); <i>Lu. edwardsi</i> (<i>Ev. edwardsi</i>); <i>Lu. migonei</i> (<i>Mg. [Mig.] migonei</i>)
<i>L. (V.) lainsoni</i>	LC	<i>Lu. ubiquitalis</i> (<i>Th. ubiquitalis</i>)
<i>L. (V.) shawi</i>	LC	<i>Lu. whitmani</i> (<i>Ny. whitmani</i>)
<i>L. (V.) naiff</i>	LC	<i>Lu. squamiventris</i> (<i>Ps. squamiventris</i>); <i>Lu. paraenses</i> (<i>Ps. paraenses</i>); <i>Lu. amazonensis</i> (<i>Ps. amazonensis</i>); <i>Lu. ayrozai</i> (<i>Ps. ayrozai</i>)
<i>L. (V.) lindenbergi</i>	LC	Desconocido

LC – leishmaniose cutânea; LM – leishmaniose mucocutânea; LCD – leishmaniose cutânea difusa. (*L.*) = *Leishmania*; (*V.*) = *Viannia*. Fonte: Silveira *et al.* (2004).; OPAS (2023).

3.4.1.3 Aspectos clínicos, diagnósticos e tratamentos

A LC (Figura 5A) é a forma clínica mais comum em pacientes acometidos e também a mais branda entre os tipos de LTs, porém ela pode se agravar, se difundindo por todas as regiões corporais dando origem à LCD (Figura 5C) (BRASIL, 2017; OPAS, 2023). A LM (Figura 5B) se caracteriza por lesões agressivas na região da nasofaringe (MOTA & MIRANDA, 2011; SILVEIRA *et al.*, 2004).

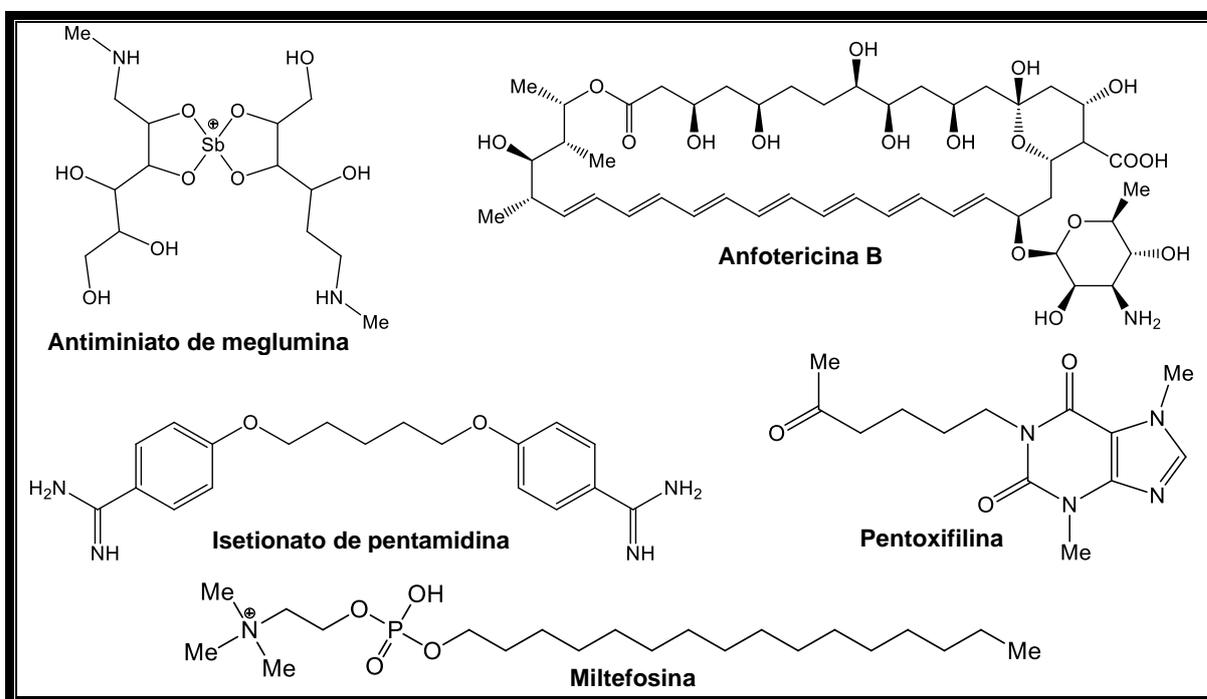


Figura 5. Formas clínicas (A) lesão cutânea-LC; (B) lesão mucosa-LM; (C) lesão cutânea difusa-LCD. Fonte: www.saberatualizado.com.br/; <https://moodle.unasus.gov.br/>; <https://www.arca.fiocruz.br/>

Para realizar o diagnóstico das LTs, deve-se levar em consideração os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (como pesquisa parasitológica ou imunológica), e normalmente é necessária a associação de alguns desses métodos para se chegar a um diagnóstico confiável (GONTIJO & CARVALHO, 2003; SES-MS, 2023).

O tratamento das LTs constitui um grande desafio, pois, há uma enorme complexidade das formas clínicas, somados a uma via de administração invasiva e inúmeras reações adversas. Além de não possuir vacinas ou quaisquer outros fármacos como medidas profiláticas (CHARLTON *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2012; ZULFIQAR *et al.*, 2017). Os primeiros fármacos adotados como terapia para o tratamento das leishmanioses foram os antimoniais pentavalentes e em seguida veio o uso da anfotericina B, pentamidina, pentoxifilina e miltefosina (Quadro 8), que ainda estão dentro do protocolo terapêutico indicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017; SES-MS, 2023).

Quadro 8. Estrutura dos fármacos empregados no tratamento das LTs



O antimoniato de meglumina, é uma das drogas de primeira escolha padronizada no Brasil. Porém, o protocolo terapêutico passou por alterações, para considerar as espécies de *Leishmania* circulante por região e a resposta ao tratamento. Dessa forma, pode-se escolher entre o antimoniato ou anfotericina B lipossomal devido se aplicar para quase todas espécies circulantes no país, exceto pacientes acometidos com *L. guyanensis*, onde é indicado isetionato de pentamidina (BRASIL, 2017; SES-MS, 2023).

Ainda que tais medicamentos preconizados demonstrem eficácia relativa ao tratamento das LTs, o seu custo é elevado, o que pode vir a dificultar seu acesso para os enfermos, no Brasil eles estão disponíveis no SUS, pois constam na relação

nacional de medicamentos essenciais - RENAME (NAGLE *et al.*, 2014; ANVISA, 2020; SES-MS, 2023). Ainda assim, faz-se necessário a investigação por alternativas terapêuticas para um tratamento com maior eficácia, menores custos e efeitos colaterais reduzidos (JENSEN, 2020)

3.4.1.4 Tratamentos alternativos

A avaliação do potencial antileishmania por meio da combinação de fármacos com produtos naturais, como por exemplo, a associação da anfotericina B com óleo essencial de própolis, demonstrou-se bastante eficiente pela sua ação sinérgica, quando comparado com o tratamento convencional da anfotericina B em monoterapia (JIHENE *et al.*, 2020). Outro estudo que mostrou potencial antiparasitário é o da avaliação da anfotericina B associada ao extrato de folhas de *Moringa oleifera* otimizando a sua atividade terapêutica (HAMMI *et al.*, 2019).

Os extratos vegetativos também tem demonstrado importantes resultados leishmanicida contra a forma promastigota *in vitro*, a exemplo do estudo recente realizado por Nogueira *et al.* (2022) que demonstrou elevada taxa de mortalidade e inibição de crescimento, para os extratos hexânico e metanólico de *C. odorata*, contra *L. amazonensis* e *L. guyanensis*.

Outra forma terapêutica para tratar as LTs, envolve o isolamento de substâncias como por exemplo a flavona apigenina, um flavonoide encontrado em frutas e vegetais, o qual apresentou efeito leishmanicida contra a forma amastigota de *L. amazonensis* em macrófagos e demonstrou ser eficaz no tratamento de camundongos BALB/c infectados com *L. amazonensis* através da administração oral (FONSECA-SILVA *et al.*, 2016).

A própria OMS reconhece que essa alternativa pode auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos de origem natural (WHO, 2010).

Seguindo essa proposta, uma formulação tópica por microemulsão da fração DCM de *L. ferrea*, foi eficaz no controle da progressão e volume das lesões em hamsters infectados com *L. amazonensis*, um controle moderado do infiltrado inflamatório quando avaliado pela histopatologia e uma redução da carga parasitária. O grupo de animais tratados com formulação, não apresentou diferença estatística dos indivíduos tratados com o Glucantime[®] pela via parenteral. Essa constatação foi vantajosa, uma vez que a microemulsão não tem administração invasiva e dolorosa ao paciente (JENSEN, 2020).

Limonoides presentes em *C. odorata*, testados como antimaláricos e tripanocidas demonstraram ótimo potencial antiparasitário (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

3.5 *Bemisia tabaci*

A *Bemisia tabaci* (Gennadius, 1889) (Hemiptera: Aleyrodidae) biótipo B, é um inseto polífago que causa danos diretos e indiretos às plantações de diversas espécies de interesse comercial, pois se alimentam da seiva durante seus estágios de ninfas e sua vida adulta (BALDIN *et al.*, 2017). Conhecida popularmente como mosca-branca (Figura 6) é um inseto fitófago sugador de seiva (BERNARDINO *et al.*, 2019).



Figura 6. *B. tabaci* (mosca-branca). Fonte: Nogueira (2023)

É considerada a segunda praga mais difundida e economicamente importante do mundo, possui relatos de resistência a 56 inseticidas diferentes, em 165 países (WILLIS, 2017).

Medindo cerca de 1 a 2 mm de comprimento por 0,36 a 0,51 mm de largura, com dorso amarelo-pálido e asas brancas (SOUZA & VENDRAMIM, 2000) as fêmeas ovipõe aproximadamente de 100 à 300 ovos durante seu ciclo de vida (BROWN & BIRD, 1992).

Ao sugar a seiva, as ninfas reduzem o vigor da planta que somado a deposição de excremento açucarado (*honeydew*) favorece a ocorrência da fumagina (*Capnodium* sp) (INBAR & GERLING, 2008; NARANJO & LEGG, 2010).

O principal dano causado as plantações está relacionado à transmissão de fitovírus que causam nanismo severo, enrolamento das folhas, intensa clorose e diminuição da produção (HAJI *et al.*, 2004; POLSTON *et al.*, 2014).

Por ser uma praga de difícil controle, devido a sua plasticidade genética pode rapidamente desenvolver resistência a inseticidas de diferentes grupos químicos

(LOURENÇÃO *et al.*, 2015), de modo que extratos de plantas com propriedades tóxicas a esta praga, são alvo de pesquisas em busca de um controle alternativo que atue em conjunto ao manejo integrado de pragas (EMILIE *et al.*, 2015; ROCHA & SUJII, 2019).

Muitas famílias botânicas possuem plantas inseticidas atestadas cientificamente (CHATROU *et al.*, 2012), e apesar de sua grande diversidade, a quantidade de estudos destas plantas visando o controle de insetos pragas ainda é baixo, provavelmente devido a descoberta de suas propriedades inseticidas serem relativamente “recentes” (KRINSKI *et al.*, 2014).

É de conhecimento científico que a família Meliaceae é uma das maiores produtoras de meliacinas, as quais diversas foram investigados por seu potencial inseticida (NOGUEIRA *et al.*, 2020)

3.5 Sistema microemulsionado

O estudo dos sistemas microemulsionados tem sido realizado principalmente para direcionar e controlar a liberação de fármacos (SAKATA *et al.*, 2007).

As microemulsões são definidas como um sistema nanoestruturado termodinamicamente estável, isotrópicas e transparentes ou translúcidas, nas quais a fase oleosa está dispersa num meio aquoso ou fase aquosa no meio oleoso, composta por um tensoativo, associado ou não a um co-tensoativo apropriado, gerando uma interface óleo/água e apresentando gotículas com tamanho menor que 100 nm. Comparada com a nanoemulsão, a microemulsão possui uma escala de gotícula bem menor, e as substâncias ativas podem ser veiculadas quando são solubilizadas na fase oleosa ou aquosa (LAWRENCE, 1994; OLIVEIRA & SCARPA, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2002; ZHU *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2016).

Os sistemas microemulsionados vêm ganhando destaque em todo o mundo. A China e os Estados Unidos são os maiores detentores de patentes envolvendo microemulsões, com finalidade de incorporação de fármacos como: anti-inflamatórios não estereoidais, anestésicos, imunossupressores, antiparkinsoniano, anti-hormonal, antimicrobiano e até mesmo derivados de plantas (FIGUEIREDO *et al.*, 2013).

Uma microemulsão inseticida à base do terpeno D-limoneno foi testado contra *B. tabaci* e apresentou resultados promissores quanto a mortalidade de ninfas e adultos (MARQUES, 2021).

4 EXPERIMENTAL

Os experimentos de fitoquímica foram conduzidos nas instalações do Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN) no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Obtiveram-se os resíduos madeireiros, oriundos de demolição de um prédio do INPA com cerca de quarenta e cinco anos de uso em estrutura de esquadrias de janelas, estes resíduos estavam no Laboratório de Tecnologia da Madeira (LTM) do INPA para uso em estudos de propriedades tecnológicas da madeira, cujos resíduos menores foram cedidos para serem submetidos à processos de extração, purificação e identificação dos seus metabólitos secundários.

4.1 Equipamentos

Os equipamentos utilizados para a realização das investigações fitoquímicas estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Equipamentos utilizados na pesquisa fitoquímica.

Nº	NOME DO EQUIPAMENTO	MARCA	MODELO	OUTRAS INFORMAÇÕES
1	Evaporador rotativo	Buchi	Rotavapor R-3	Acoplado ao banho ultratermostatizado
2	Banho ultratermostatizado	Marconi	MA-184	
3	Balança Analítica	Tecnal	MARK 210 ^a	
4	Lavadora Ultrassônica	Ultronique	Q3-8/40	
5	Chapa de aquecimento	Fisatom	753 ^a	
6	Serra de fita bancada 1400mm 250w	LYNUS	SFM-250	
7	Macro moinho tipo Wiley	Marconi	MA-340	
8	Lâmpada Ultra Violeta	Spectroline [®]	ENF-240C/FE	
9	Destilador de solvente	Amitel	Balão de Destilação 1200mL	
10	Manta de Aquecimento	Fisatom	1202	
11	Destilador de Água tipo Pilsen	Quimis [®]	0341-25	
12	Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (RMN)	Bruker	AVANCE III HD (500 MHz - ¹ H e 125 MHz - ¹³ C)	
13	Espectrômetro de RMN	Bruker	Fourier-300 (300 MHz - ¹ H e 75 MHz - ¹³ C)	
14	Espectrômetro de massas	Bruker	MicroTOF-Q II	Analizador <i>time of flight</i>

Os espectros de RMN foram obtidos junto a central analítica do departamento de química da UFAM, laboratório de RMN da UFG e da central analítica do laboratório temático de química de produtos naturais (CA-LTQPN) do INPA.

Os espectros de massas foram adquiridos com fonte *ESI* em modo positivo com resolução de 17500 (FWHM) e utilizou-se o programa *Compass*, versão 4.1, para controle, aquisição e processamento de dados junto a central analítica do laboratório temático de química de produtos naturais (CA-LTQPN) do INPA.

4.2 Materiais utilizados

Cromatografia em camada delgada (CCD) – Foram utilizadas cromatofolhas de alumínio com sílica gel 60, indicador de fluorescência F254 e 0,2 mm de espessura da Merck.

Reveladores para a CCD - Os reveladores empregados foram radiação ultravioleta (254 e 365 nm), vanilina sulfúrica e iodo ressublimado.

Cromatografia em coluna (CC) – Foram utilizadas colunas de vidro de tamanhos variados, conforme a quantidade de amostra a ser fracionada.

Suportes para cromatografia em coluna – As fases estacionárias utilizadas foram sílica gel 60 (70-230 *mesh* e 230-400 *mesh*) - Merck; *sephadex* LH-20 - Sigma-Aldrich e celulose microcristalina - Merck.

Solventes – Nas análises cromatográficas foram utilizados solventes orgânicos comerciais (hexano, acetato de etila, diclorometano, acetona e metanol) destilados no LQPN-INPA. Para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) unidimensionais (1D) e bidimensionais (2D), utilizaram-se solventes deuterados e nas análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e cromatografia líquida acoplada ao massas (LC-MS) solventes com grau de pureza para HPLC.

4.3 Identificação do material vegetal

Os resíduos de madeira de demolição de cedro-rosa (*C. odorata*) (Figura 7a), utilizados para obtenção dos extratos orgânicos foram previamente classificados e identificados através comparações macroscópicas padrões de amostras de espécies disponível na Xiloteca do LTM-INPA, a análise foi realizada pelo anatomista de madeira, Sr. Jorge Alves de Freitas. O corpo de prova foi identificado e depositado na xiloteca.

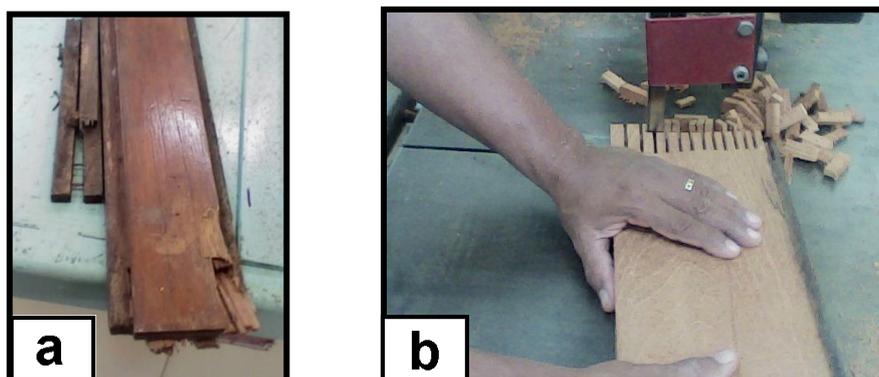


Figura 7. a) madeira de demolição de *C. odorata*; b) corpo-de-prova. Fonte: Nogueira, 2016.

4.4 Preparação dos extratos

As amostras foram fatiadas em serra de fita (Figura 7b) e posteriormente moídas (Fig. 8a) em moinho de facas e rendeu uma massa de 680g que submetido a uma extração a frio, em frasco do tipo mariote (Fig. 8b), primeiramente com hexano e depois com metanol, ambos por sete dias cada, dando origem aos extratos hexânico e metanólico, respectivamente, conforme o Esquema 1.

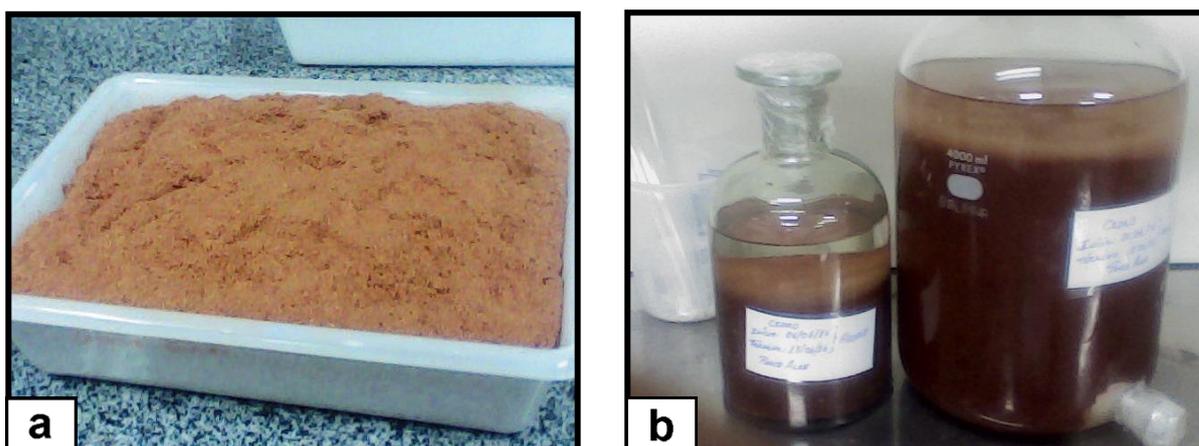
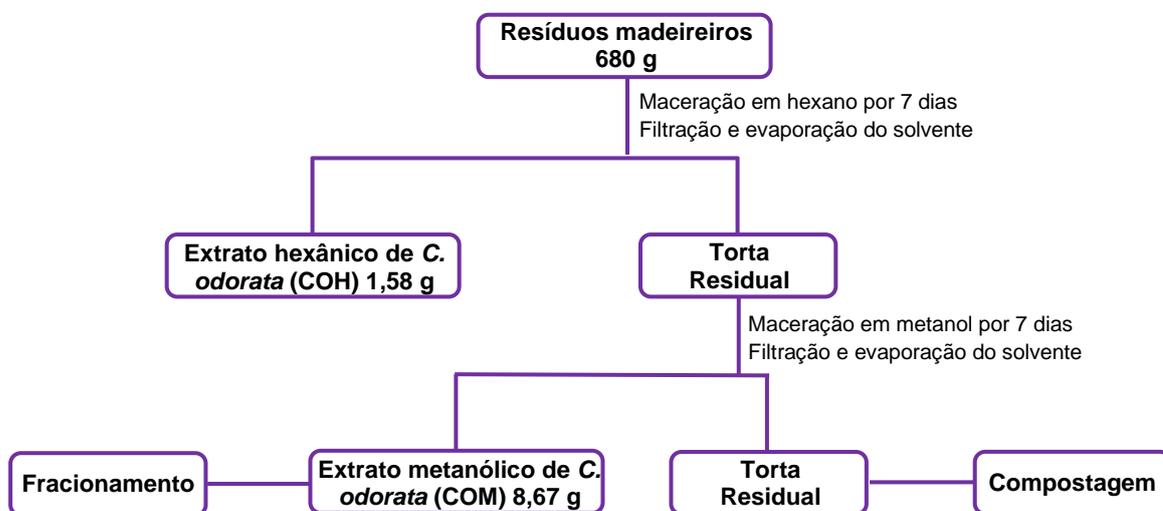


Figura 8. a) resíduos de *C. odorata* moídos; b) maceração em frasco tipo mariote. Fonte: Nogueira, 2016



Esquema 1. Obtenção dos extratos hexânico e metanólico

4.5 Avaliação por CCD do perfil químico dos extratos e frações

Realizou-se análises prévias dos constituintes dos extratos através da cromatografia de camada delgada comparativa (CCDC), após a análise, o extrato metanólico mostrou-se promissor, dessa forma foi selecionado para esta etapa da pesquisa.

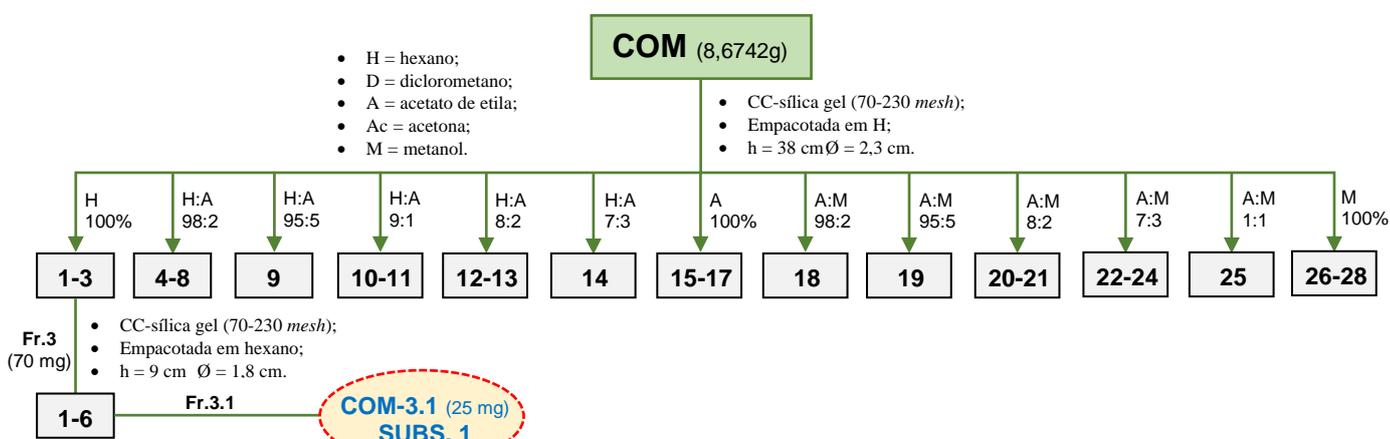
As visualizações das fluorescências presentes nas frações foram feitas com o auxílio de uma lâmpada ultravioleta de comprimento de onda de 254 e 365 nm e utilizou-se vanilina sulfúrica para revelação.

4.6 Fracionamento dos extratos e isolamento de substâncias

O fracionamento cromatográfico extrato hexânico foi realizada numa etapa anterior e resultou na identificação de 9 substâncias. Para esta etapa foi investigado apenas o extrato metanólico.

4.6.1 Fracionamento cromatográfico do extrato metanólico

O fracionamento do extrato metanólico de *C. odorata*, recebeu o código **COM** partindo de uma massa de 8,6742g em uma coluna cromatográfica aberta utilizando sílica gel tipo filtrante (70-230 mesh) empacotada em hexano e empregando diferentes gradientes de polaridade dos solventes orgânicos partindo do hexano à MeOH, originando assim 28 frações (Tabela 11; Esquema 2).



Esquema 2. Fracionamento cromatográfico de COM

Tabela 11. Reunião de frações COM, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)	
1-3	COM-1	84,7	←-----→ Esquema 2
Esquema 3 ←-----→ 4-8	COM-4	138	
9	COM-9	86	←-----→ Esquema 3
Esquema 4 ←-----→ 10-11	COM-10	317	
12-13	COM-12	567	←-----→ Esquema 5
14-15	COM-14	409	
16	COM-16	2922	←-----→ Esquema 6
Esquema 7 ←-----→ 17	COM-17	1077	
18	COM-18	205	←-----→ Esquema 7
19-22	COM-19	1284	←-----→ Esquema 8
23-28	COM-20	4506	

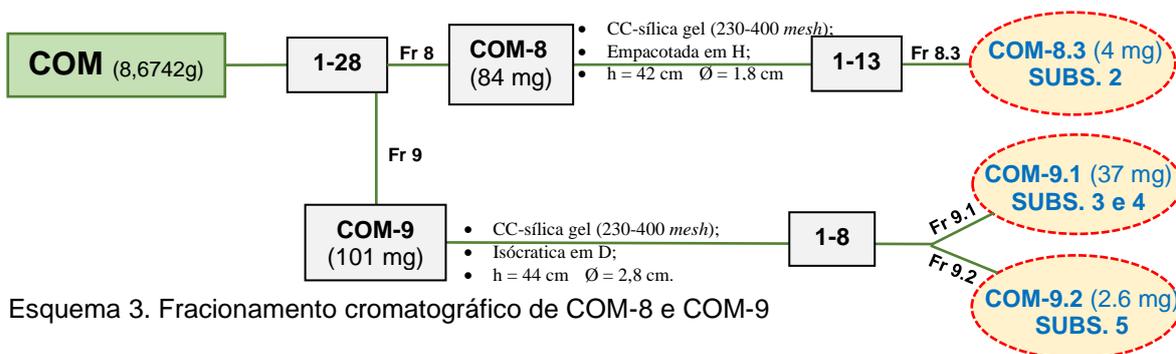
As frações obtidas na coluna (Esquema 2) foram analisadas por CCDC e submetidas a novos procedimentos de purificação das substâncias descritos a seguir.

4.6.2 Fracionamento cromatográfico de **COM-3**

A fração **3 (COM-3, 70 mg)** foi submetida a um fracionamento em coluna em sílica comum, em gradiente crescente de polaridade, onde obteve-se 6 subfrações. Dessas, a subfração 3.1 que foi codificada como **COM-3.1 (25 mg, Esquema 2)**, apresentou-se pura em CCDC e foi submetida a experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , e após comparação dos dados com a literatura, concluiu-se ser a **substância 1**.

4.6.3 Fracionamento cromatográfico de **COM-8** e **COM-9**

A fração **8 (COM-8, 84 mg)** demonstrou-se promissora em CCDC e foi submetida a um fracionamento em coluna sílica gel 60 (230-400 *mesh*), em gradiente crescente de polaridade. O processo iniciou com hexano (100%) indo até hexano:AcOEt (6:4), onde obteve-se 13 frações (Tabela 12). A fração **8.3** que foi codificada como **COM-8.3 (4 mg)**, apresentou-se pura em CCDC, então foi submetida aos experimentos de RMN de ^1H e após análise dos dados e comparação com a literatura determinou-se a estrutura da substância **2**, conforme Esquema 3.



Esquema 3. Fracionamento cromatográfico de COM-8 e COM-9

Tabela 12. Reunião de frações COM-8, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-8.1	1
2	COM-8.2	48
3	COM-8.3	4
4	COM-8.4	2
5-10	COM-8.5	13
11-13	COM-8.11	16

Tabela 13. Reunião de frações COM-9, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-9.1	37
2	COM-9.2	2,6
3-8	COM-8.3	61

A fração **9 (COM-9)**, 101 mg, Tabela 13) mostrou-se promissora em CCDC e foi refracionada em coluna de sílica gel 60 (230-400 *mesh*) isocrática em DCM, originando 8 frações, que após análises por CCDC, observou-se que as frações 9.1 codificada como **COM-9.1** (37 mg) e **9.2** codificada como **COM-9.2** (2,6 mg, Esquema 3) apresentavam-se purificadas, então foram submetidas a análises por RMN 1 e 2D e comparadas com a literatura onde foi possível realizar a determinação estrutural das substâncias **3 e 4 (COM-9.1)**, e a substância **5 (COM-9.2)**.

4.6.4 Fracionamento cromatográfico de **COM-11**

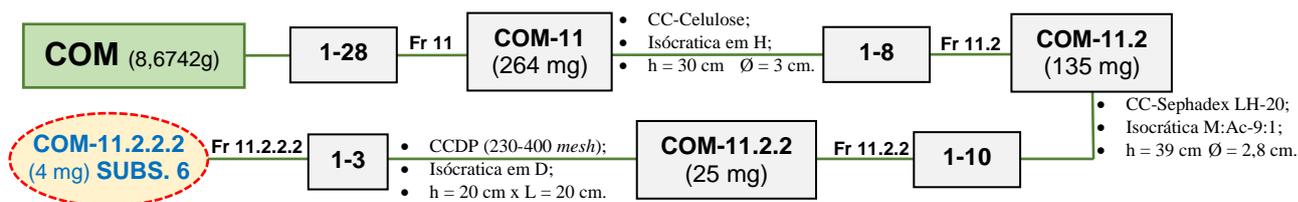
A fração **11 (COM-11)**, 264 mg) mostrou-se promissora em CCDC, porém apresentou-se muito pigmentada e foi realizado um fracionamento em coluna de celulose isocrática em hexano, com o objetivo de remover tais pigmentos, isso resultou em 8 frações, que após análises por CCDC permaneceram pigmentadas, então optou-se por refracionar apenas a subfração **11.2 (COM-11.2)**, 135 mg) em uma coluna de sephadex LH-20 isocrática em MeOH:Acetona (9:1), que por sua vez originou 10 subfrações que foram analisadas por CCDC.

A subfração **11.2.2 (COM-11.2.2)**, 25 mg) mostrou-se promissora e foi submetida a uma purificação por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) eluída em DCM, onde foram coletadas 3 bandas de absorção de UV 254 nm. A banda 2 foi solubilizada, filtrada e concentrada, apresentando-se pura em análise em CCDC, em seguida foi codificada como **COM-11.2.2.2** (4 mg, Tabela 14).

A substância foi submetida experimentos de RMN 1 e 2D, seus dados foram comparados com a literatura onde pode-se determinar a estrutura química da **substância 6**, conforme descrito no Esquema 4.

Tabela 14. Reunião de frações COM-11.2.2, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-11.2.2.1	2
2	COM-11.2.2.2	4
3	COM-11.2.2.3	18



Esquema 4. Fracionamento cromatográfico de COM-11.2.2.2

4.6.5 Fracionamento cromatográfico de COM-13

A fração **13 (COM-13, 354 mg)** passou um tratamento com hexano (50 °C) para limpeza, sem solubilizar os cristais, em seguida adicionou-se 3 gotas de acetona (-5 °C), depois foi colocado na capela para acelerar o processo de evaporação do solvente e recristalização. A separação do pigmento amarelado deu origem a fração matriz denominada como **COM-13 (322 mg)**, por ser a maior parte. Já os cristais obtidos após a limpeza foram codificados como **COM-13.\$ (32 mg)**. Ambas as frações demonstraram ser promissoras em CCDC. Aplicou-se 30 mg de **COM-13** em uma CCDP eluída em DCM:AcOEt (95:5), da qual obteve-se 8 bandas de absorção de UV 254 nm. A banda 1 mostrou-se pura em CCDC e foi codificada como **COM-13.1 (2 mg, Tabela 15)**, então foi submetida aos experimentos de RMN de 1 e 2D.

Após análise dos dados e comparação com a literatura determinou-se a estrutura química das **substâncias 7 e 8**, conforme descrito no Esquema 5.

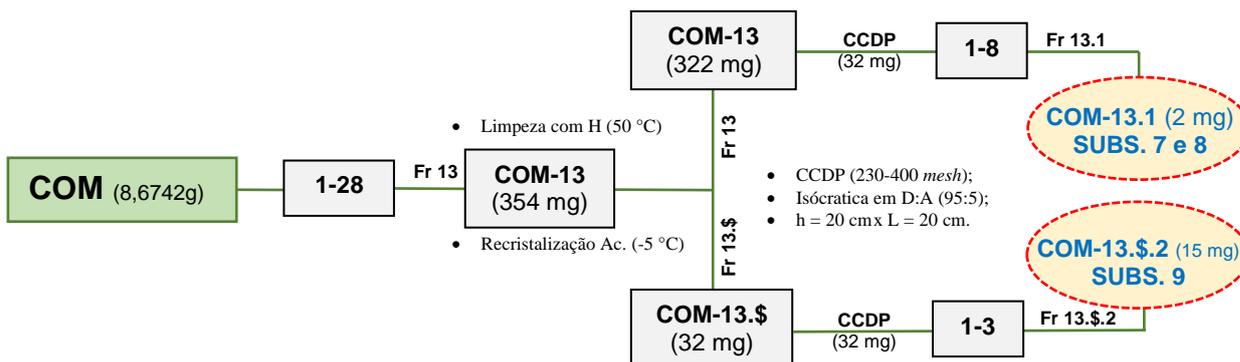
Da mesma forma, **COM-13.\$ (32 mg)** foi passada por um processo de purificação em CCDP eluída em DCM:AcOEt (95:5), originando 3 bandas de absorção em UV 254. Entre elas, a banda 2 apresentou-se pura em CCDC, sendo codificada como **COM-13.\$.2 (15 mg, Tabela 16)** que foi enviada para aquisição de experimentos de RMN 1 e 2D e após serem analisados e comparados com a literatura possibilitou a determinação estrutural da **substância 9** (Esquema 5).

Tabela 15. Reunião de frações COM-13, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-13.1	2
2-3	COM-13.2	5
4	COM-13.4	3,4
5-7	COM-13.5	10
8	COM-13.8	5

Tabela 16. Reunião de frações COM-13.\$, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-13.\$.1	2,5
2	COM-13.\$.2	15
3	COM-13.\$.3	8

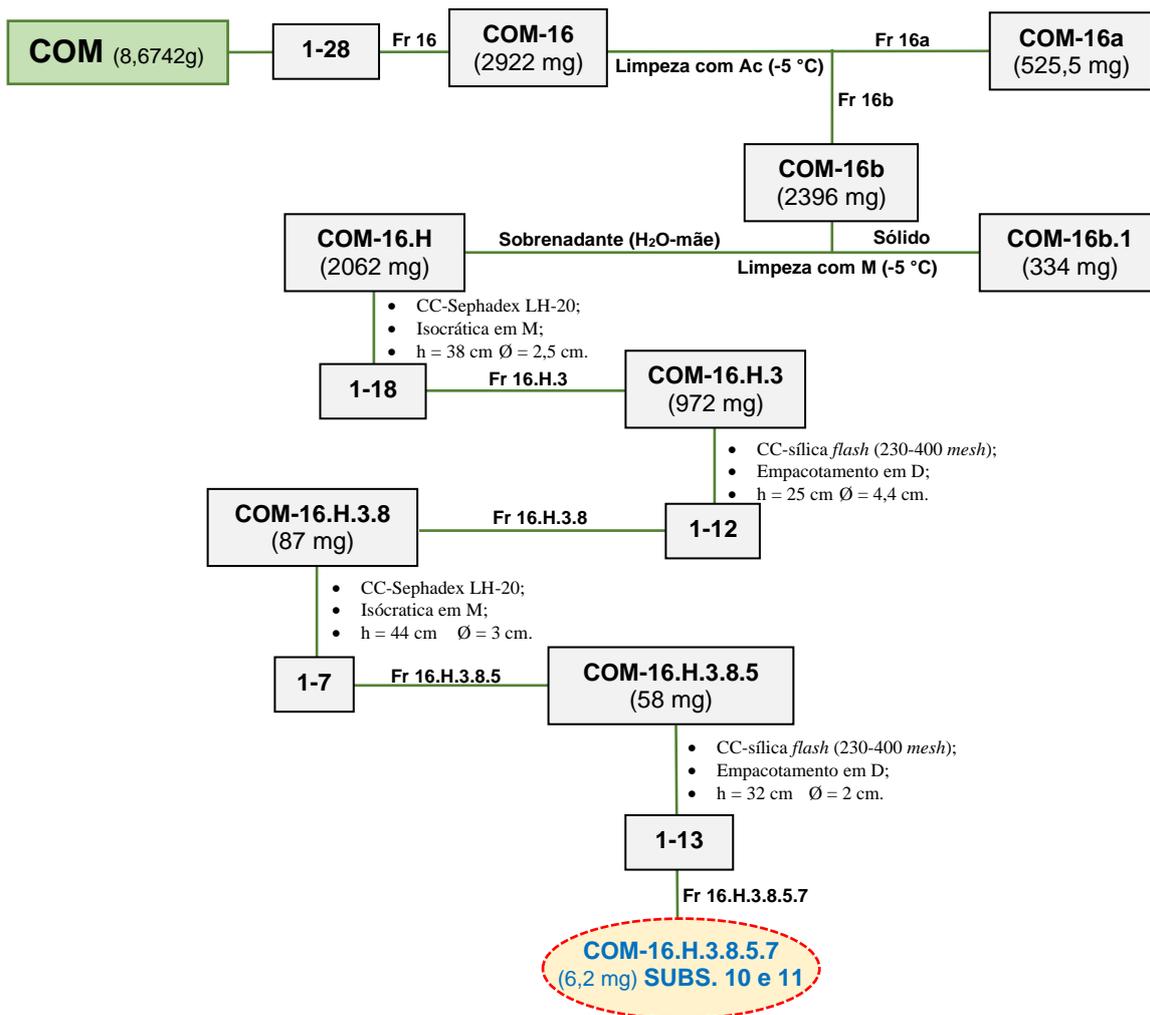


Esquema 5. Fracionamento cromatográfico de COM-13.1 e COM-13.2

4.6.6 Fracionamento cromatográfico de **COM-16**

A fração **16** (**COM-16**, 2922 mg) mostrou-se muito promissora, pois formou um sólido cristalino, o qual foi submetido a um tratamento com acetona (-5 °C) formando um precipitado branco codificado como **COM-16a** e um sobrenadante de aspecto caramelizado codificado como **COM-16b** (Esquema 6). A fração **COM-16a** (525,5 mg) foi totalmente trabalhada na etapa anterior dessa pesquisa.

O sobrenadante (**COM-16b**), após evaporação do solvente, foi tratado em metanol (-5 °C), formando um precipitado de cor branca o qual forneceu a subfração **COM-16b.1**, que foi trabalhada na etapa de mestrado. O sobrenadante foi denominado de **COM-16.H** (2062 mg), por se tratar da água-mãe. Após concentrada, foi fracionada em coluna Sephadex LH-20 eluída em MeOH, gerando 18 subfrações. A subfração **3** (**COM-16.H.3**, 972 mg) foi refracionada em coluna de sílica *flash* eluída com DCM 100%, DCM:MeOH e MeOH 100%, dando origem a 12 subfrações, dentre as quais a subfração **8** mostrou-se promissora em CCDC, e foi codificada como **COM.16.H.3.8** (87 mg), optou-se por refracioná-la em coluna de sephadex LH-20 em MeOH, dando origem a 7 subfrações, que após análise em CCDC, foi possível verificar que a subfração **5** seria a mais promissora, então codificou-se como **COM-16.H.3.8.5** (58 mg) e foi novamente refracionada gerando 13 subfrações, dessas, a subfração **7** apresentou-se pura em CCDC, sendo codificada como **COM-16.H.3.8.5.7** (6,2 mg, Tabela 17), em seguida foi submetida a experimentos de RMN uni e bidimensionais e EMAR. Após análise dos dados e comparação com a literatura, pode-se elucidar as estruturas químicas da mistura epimérica das **Substâncias 10 e 11** (Esquema 6).



Esquema 6. Fracionamentos cromatográficos de COM-16.H.3.8.7.5

Tabela 17. Reunião de frações COM-16.H.3.8.5, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1-4	COM-16.H.3.8.5.1	8,3
5-6	COM-16.H.3.8.5.5	13
7	COM-16.H.3.8.5.7	6,2
8-11	COM-16.H.3.8.5.8	11,5
12-13	COM-16.H.3.8.5.12	19

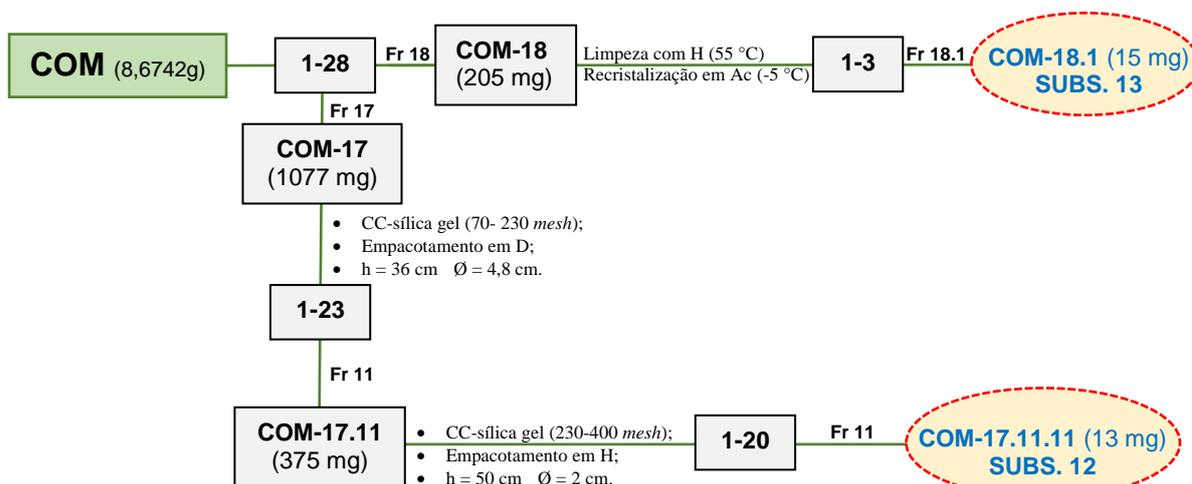
4.6.7 Fracionamento cromatográfico de COM-17 e COM-18

A fração 17 (**COM-17**, 1077 mg) mostrou-se promissora em CCDC, então foi realizado um novo fracionamento em coluna de sílica gel tipo filtrante eluída em gradiente crescente de polaridade partindo-se de DCM até MeOH.

Esse fracionamento levou a obtenção de 23 subfrações que foram analisadas em CCDC. As subfrações de 10 à 12 foram reunidas e mostraram-se promissoras, recebendo o código **COM-17.11** (379 mg, Tabela 18). Essa por sua vez foi refracionada em sílica gel tipo *flash* em gradiente crescente de polaridade partindo-se

de hexano até AcOEt, produzindo 20 subfrações que foram analisadas por CCDC. Dentre as subfrações, destacou-se a fração **11** (**COM-17.11.11**, 13 mg), que se apresentou semi-purificada em CCDC e foi submetida aos experimentos de 1 e 2D para a caracterização da substância **12** (Esquema 7).

A fração 18 (**COM-18**, 205 mg) foi realizado uma limpeza com hexano (50 °C), adicionou-se 3 gotas de acetona (-5 °C), separou-se um precipitado do sobrenadante com auxílio de pipeta de Pasteur, que foi limpo e recristalizado. O sólido resultante mostrou-se um cristal como o sal marinho, transparente e levemente esbranquiçado, então foi codificado como **COM-18.1** (15 mg, Tabela 19), ao analisar em CCDC, apresentou-se puro e foi submetido ao experimento de RMN ¹H. Após análise dos dados, comparou-se com a literatura e determinou-se a estrutura química da **substância 13** (Esquema 7).



Esquema 7. Fracionamentos cromatográficos de COM-17.11.11 e COM-18.1

Tabela 18. Reunião de frações COM-17.11, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1-3	COM-17.11.1	10
4-5	COM-17.11.4	140
6	COM-17.11.6	18
7	COM-17.11.7	102
8	COM-17.11.8	30
9-10	COM-17.11.9	25
11	COM-17.11.11	13
12-13	COM-17.11.12	6
14-20	COM-17.11.14	31

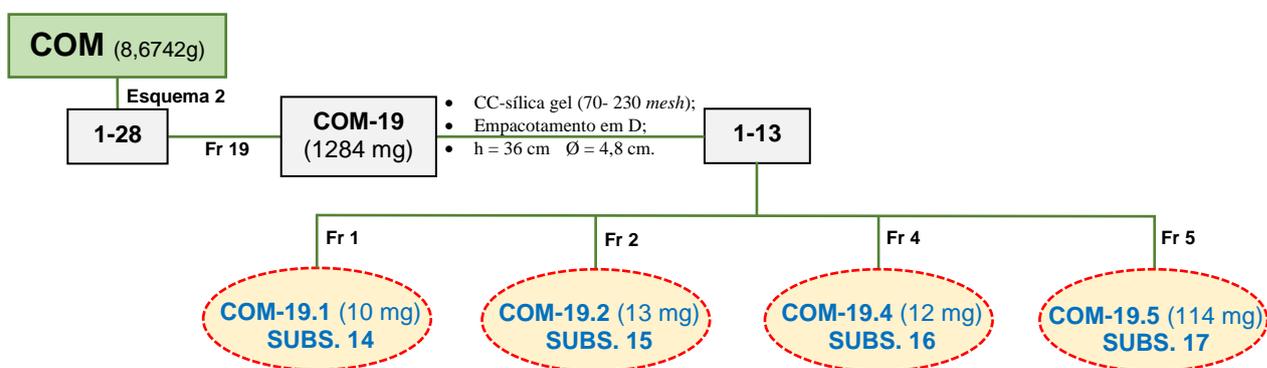
Tabela 19. Reunião de frações COM-18, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-18	15
2	COM-18	102
3	COM-18	88

4.6.8 Fracionamento cromatográfico de COM-19

A reunião das frações 19-22 deu origem à **COM-19** (1284 mg) que foram submetidos a análises em CCDC e demonstraram serem promissoras, então foram refractionada em uma coluna de sílica gel do tipo filtrante, eluída em gradiente crescente de polaridade partindo de DCM à MeOH.

Esse refractionamento resultou em 13 subfrações (Tabela 20) das quais as frações **COM-19.1** (10 mg), **COM-19.2** (13 mg), **COM-19.4** (12 mg) e **COM-19.5** (114 mg) se apresentaram como cristais transparentes levemente esbranquiçados e se demonstraram isoladas quando reveladas em vanilina sulfúrica. Essas frações deram origem a substância **14** (**COM-19.1**), substância **15** (**COM-19.2**), substância **16** (**COM-19.4**) e substância **17** (**COM-19.5**) conforme mostra o Esquema 8.



Esquema 8. Fracionamentos cromatográficos de COM-19

Tabela 20. Reunião de frações COM-19, com respectivos códigos massas.

Frações reunidas	Códigos	Massa (mg)
1	COM-19.1	10
2	COM-19.2	13
4	COM-19.4	12
3 e 5	COM-19.5	114
6-8	COM-19.6	163
9-10	COM-19.9	445
11-13	COM-19.11	527

4.7 Ensaio antileishmania *in vitro*

4.7.1 Manutenção dos parasitas

Foram utilizadas as formas promastigostas de *Leishmania* (*V.*) *guyanensis* (MHOM/BR/1975/M4147) e *Leishmania* (*L.*) *amazonensis* (MHO/BR/2009/IM5584), criopreservadas no Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas/COSAS/INPA. Para o cultivo das formas promastigotas foi utilizado o meio RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino inativado (SFBi) e 50 µg/mL de antibiótico (Gentamicina),

incubados a 24°C de acordo com Jaffe *et al.* (1984), e posteriormente utilizada para os bioensaios e criopreservação. As amostras foram criopreservadas em solução de Criopreservação (10% de glicerina / Merck em meio Schneider *Drosophila Medium* (Sigma) contendo 30% SFBi) e armazenadas no Freezer -80 °C (Sanyo), após amplificação em garrafas de cultivo de células (em poliestireno, área de crescimento de 25 cm², 50 mL, estéril) e centrifugação a 4.400 rpm (rotação por minuto) durante 15 minutos, com posterior lavagem do sedimento e ressuspensão deste em solução de criopreservação (JENSEN, 2020).

4.7.2 Curva de crescimento de formas promastigotas de *Leishmania* spp.

Para a determinação das fases de crescimento dos parasitas nas condições estabelecidas de cultivo, foi realizada a curva de crescimento em meio RPMI 1640 completo, suplementado com soro fetal bovino inativado à 10% SFBi, adicionados 50 µg.mL⁻¹ de antibiótico (Gentamicina) e incubados em estufa a 25 °C +/- 1°C, de acordo com Jaffe *et al.* (1984), para posterior utilização nos bioensaios (JENSEN, 2020).

4.7.3 Determinação da atividade antileishmania e IC₅₀

A atividade antileishmania das amostras foram avaliadas pela inibição do crescimento e mortalidade das formas promastigotas de *Leishmania*. Antes de cada experimento, foram observadas a motilidade flagelar e a morfologia geral dos parasitos. Para a realização dos bioensaios, as formas promastigotas em fase logarítmica tardia foram centrifugadas a 4.400 rpm por 15 minutos, lavadas em solução salina estéril, diluídas e contadas em câmara de Neubauer e ajustadas para obter a concentração parasitária de 1,0 x 10⁶ cél.mL⁻¹ (FUMAROLA *et al.*, 2004). As substâncias químicas foram diluídas em meio Schneider sem adição de SFBi e filtrados em membrana Millipore 0,22 µm em ambiente estéril. As amostras foram diluídas primeiramente em dimetil-sulfóxido (DMSO – Vetec), (3% v/v) e sequentemente no meio de cultura. Os medicamentos antimoniato de meglumina (Glucantime®) e isetionato de pentamidina (Pentacarinat®) foram utilizados como controle positivo e DMSO (1%v/v) como controle negativo (JENSEN, 2020).

A atividade foi avaliada pela inibição do crescimento e mortalidade de promastigotas após incubação na presença das mesmas nos períodos de 24, 48 e 72 horas, na temperatura de 25 °C em estufa. Os bioensaios foram realizados em triplicatas e, para a avaliação da inibição parasitária, foi feita por meio do teste dose-

resposta (Alamar Blue®), segundo protocolo adaptado de Nakayama *et al.* (1997) com a leitura feita em espectrofotômetro (BioTek®), utilizando o comprimento de onda de 570 nm (JENSEN, 2020).

4.7.4 Análise Estatística

A multiplicação das células parasitárias foi determinada pela curva sigmoideal, utilizando-se o software GraphPad Prism 8.0, analisando-se os respectivos intervalos de confiança 95% e coeficientes lineares.

4.8 Ensaio inseticida

4.8.1 Ensaio inseticida com *Bemisia tabaci* biótipo B em tomateiro

Para a criação e manutenção da população do inseto foram utilizadas as plantas de soja (*Glycine max* L. Merrill), de tomateiro (*Solanum lycopersicum* L.) e de couve-comum (*Brassica oleracea* var. *acephala* D.C.) como substratos para oviposição e alimentação de ninfas e adultos. Essas plantas foram mantidas em gaiolas de aproximadamente 2,5 m² com armação de ferro e tela antiafídica (0,2×0,2 mm), visando evitar a fuga dos insetos adultos. Os bioensaios foram conduzidos em uma casa de vegetação coberta com filme plástico e manta termorrefletora de aluminete, na qual as condições climáticas, durante cada bioensaio, foram mensuradas por meio de um data-logger modelo TGU-4500 (Tinytag Gemini Dataloggers Ltda., Chichester, West Sussex, Reino Unido).

Para estimar a CL₅₀ (mg/L) foram selecionadas, para a condução do ensaio, plantas com quatro folhas compostas (sem considerar o primeiro par dismorfo). Gaiolas (15 cm de comprimento × 6 cm de diâmetro) confeccionadas com voile foram dispostas sobre dois folíolos apicais por planta, uma na segunda e outra na quarta folha. Infestou-se cada folha selecionada com 30 adultos não sexados, oriundos da criação estoque, os quais foram mantidos sobre as plantas por um período de 24 horas para oviposição. Decorrido esse período, as gaiolas foram retiradas e os adultos, removidos dos folíolos. A soma das ninfas obtidas nos dois folíolos infestados foi considerada uma repetição. No total foram cinco repetições (plantas) para cada tratamento.

Após a eclosão e fixação das ninfas de primeiro ínstar (~14 dias após a oviposição), se determinou o número de indivíduos na face abaxial de cada folíolo

com auxílio de um microscópio estereoscópico (aumento de 10 a 15 vezes). Os tratamentos foram realizados com diferentes concentrações das substâncias testadas, definidas em testes preliminares.

Como controle negativo, foi utilizado água deionizada e o solvente. A aplicação dos tratamentos foi realizada sobre o solo na base de cada planta, na dose de 20 mL de solução por planta. A mortalidade das ninfas foi avaliada após sete dias, com auxílio de microscópio estereoscópico (aumento de 7 a 10 vezes). E foram consideradas mortas as ninfas que apresentaram tamanho reduzido (~0,25x0,15 mm) e formato elíptico semelhante às de primeiro instar (EICHELKRAUT & CARDONA, 1989; PATEL *et al.*, 1992).

4.8.2 Preparação das formulações microemulsionadas

As microemulsões foram desenvolvidas à base de álcool isopropílico, Tween® 20, água destilada, a **substância 13** a 2%, e foram agitadas por agitação magnética por cerca de 2 minutos, até a mistura completa dos componentes em um sistema homogêneo, transparente e monofásico. Foram preparadas duas microemulsões: uma microemulsão com **substância 13** (MEMex) e uma microemulsão placebo sem a substância (MPLA). A formulação MEMex está em processo de patenteamento.

O tamanho médio das gotas, o índice de polidispersão (PDI) e o potencial zeta (ζ mV) das gotas da microemulsão foram determinados por meio de espalhamento de luz (DLS) a 25 °C com feixe de luz de comprimento de onda de 659 nm, utilizando o equipamento Zetasizer Malvern®. As amostras foram preparadas diluindo 20 μ L de microemulsão em 980 μ L de água destilada (GHORBANZADEHA *et al.*, 2019). Para mensuração do índice de refração das formulações microemulsionadas foi utilizado um refratômetro tipo Abbe, previamente calibrado com água destilada.

A determinação do pH da microemulsão foi realizada nas próprias formulações, com utilização de pHmetro calibrado e apresentou pH 4,0 – 7,0 a 25 °C.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

5.2 Rendimentos dos extratos

Após a remoção do solvente, mensurou-se a massa dos extratos e calculou-se o seu respectivo teor de rendimento, os quais estão dentro do esperado para uma madeira de angiosperma (Tabela 21) (KLOCK, 2013).

Tabela 21. Rendimentos dos extratos brutos de *C. odorata*, após maceração

Massa dos resíduos (g)	Extratos		Rendimentos (%)
	Código	Massa (g)	
680,00	COH	1,58	0,23
	COM	8,67	1,27

Legenda: COH (Extrato Hexânico); COM (Extrato Metanólico).

Segundo Klock (2013) os extrativos de uma planta folhosa devem representar entre 1 e 3% de sua biomassa, porém isso pode variar de acordo com a parte vegetativa investigada, o tempo de vida da planta e seu habitat.

5.1 Caracterização dos Substâncias

As identificações estruturais das substâncias obtidas a partir dos resíduos madeireiros de *C. odorata* foram realizadas com base nas técnicas de RMN unidimensionais (^1H e ^{13}C) e bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC), aliada à EMAR e LC-MS.

5.2 Determinação estrutural das substâncias do extrato metanólico

5.2.1 Identificação da substância 1

A **substância 1 (COM-3.1, 25 mg)** obtida conforme descrito no Esquema 2 (pág. 45), mostrou aspecto oleoso de cor laranja-amarelado, apolar e cheiro forte de citronela amadeirado. Apresentou-se como uma mancha violeta em CCDC quando revelada em vanilina sulfúrica e como uma fluorescência visível em luz UV nos comprimentos de onda de 254 e 365 nm, semelhante ao padrão de um sesquiterpeno.

Com base na análise dos dados e a comparação com a literatura foi possível identificar este sesquiterpeno como cadaleno (Fig. 9). Essa substância já havia sido isolada no extrato hexânico de *C. odorata* (NOGUEIRA, 2018).

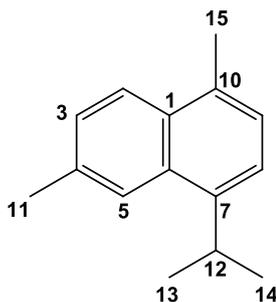


Figura 9. Estrutura da substância (1) cadaleno (1,6-dimetil-4-isopropilnaftaleno)

O experimento de RMN ^1H (Figs. 10 a 13), possibilitou a observação de 5 sinais de hidrogênios característicos de um sistema aromático. Um duplete com acoplamento orto em $\delta_{\text{H}} 7,92 d (J = 8,6 \text{ Hz})$ atribuído ao H-2, outro duplete com acoplamento meta em $\delta_{\text{H}} 7,91 d (J = 1,6 \text{ Hz})$ que foi definido como sendo o H-5 e um duplo duplete com acoplamento orto-meta em $\delta_{\text{H}} 7,35 dd (J = 8,34 \text{ e } 1,6 \text{ Hz})$ definido como H-3, ambos atribuídos ao anel A. Para o anel B, foram verificados dois dupletos com acoplamento orto em $\delta_{\text{H}} 7,28 d (J = 7,6 \text{ Hz}; \text{H-8})$ e outro em $\delta_{\text{H}} 7,21 d (J = 7,6 \text{ Hz}; \text{H-9})$. Também foi possível observar um hepteto característico de hidrogênio metínico de isopropil em $\delta_{\text{H}} 3,71 \text{ hept} (J = 6,8 \text{ Hz})$ que foi atribuído ao H-12 (Fig. 13). Além de 4 hidrogênios metílicos, sendo dois simpletos em $\delta_{\text{H}} 2,54$ e $2,63$, atribuído as metilas 11 e 15 ligados aos anéis aromáticos (Fig. 13). Os outros dois apareceram sobrepostos no duplete em $\delta_{\text{H}} 1,36 d (J = 6,8 \text{ Hz})$, característicos das metilas do grupo isopropil e foram definidos como sendo das Me-13 e Me-14 (Tabela 22).

Tabela 22. Dados de RMN ^1H da **substância 1** em CDCl_3

Nº	Substância 1	Cadaleno (NOGUEIRA, 2018)		
	$\delta \text{ } ^1\text{H}, \text{mult.}, (J) \text{ Hz}^*$	$\delta \text{ } ^1\text{H}, \text{mult.}, (J) \text{ Hz}^*$	$\delta \text{ } ^{13}\text{C ppm}$	HMBC
1	---	---	131,0	---
2	7,92 <i>d</i> (8,6)	7,92 <i>d</i> (8,6)	124,8	C-3
3	7,35 <i>dd</i> (8,6 e 1,6)	7,35 <i>dd</i> (8,6 e 1,6)	127,1	C-5, C-11
4	---	---	131,5	---
5	7,91 <i>d</i> (1,6)	7,91 <i>d</i> (1,6)	122,9	C-3, C-12
6	---	---	134,7	---
7	---	---	142,0	---
8	7,28 <i>d</i> (7,6)	7,28 <i>d</i> (7,6)	121,4	C-10, C-12
9	7,21 <i>d</i> (7,6)	7,21 <i>d</i> (7,6)	125,5	C-7, C-8, C-15
10	---	---	131,8	---
11	2,54 <i>s</i>	2,54 <i>s</i>	22,0	C-6, C-3, C-5
12	3,71 <i>hept</i> (6,8)	3,71 <i>hept</i> (6,8)	28,2	C-7, C-1, C-8, C-13, C-14
13	1,36 <i>d</i> (6,8)	1,36 <i>d</i> (6,8)	23,6	C-7, C-12, C-14
14	1,36 <i>d</i> (6,8)	1,36 <i>d</i> (6,8)	23,6	C-7, C-12, C-13
15	2,63 <i>s</i>	2,63 <i>s</i>	19,4	C-10, C-9

*RMN 300 MHz, CDCl_3

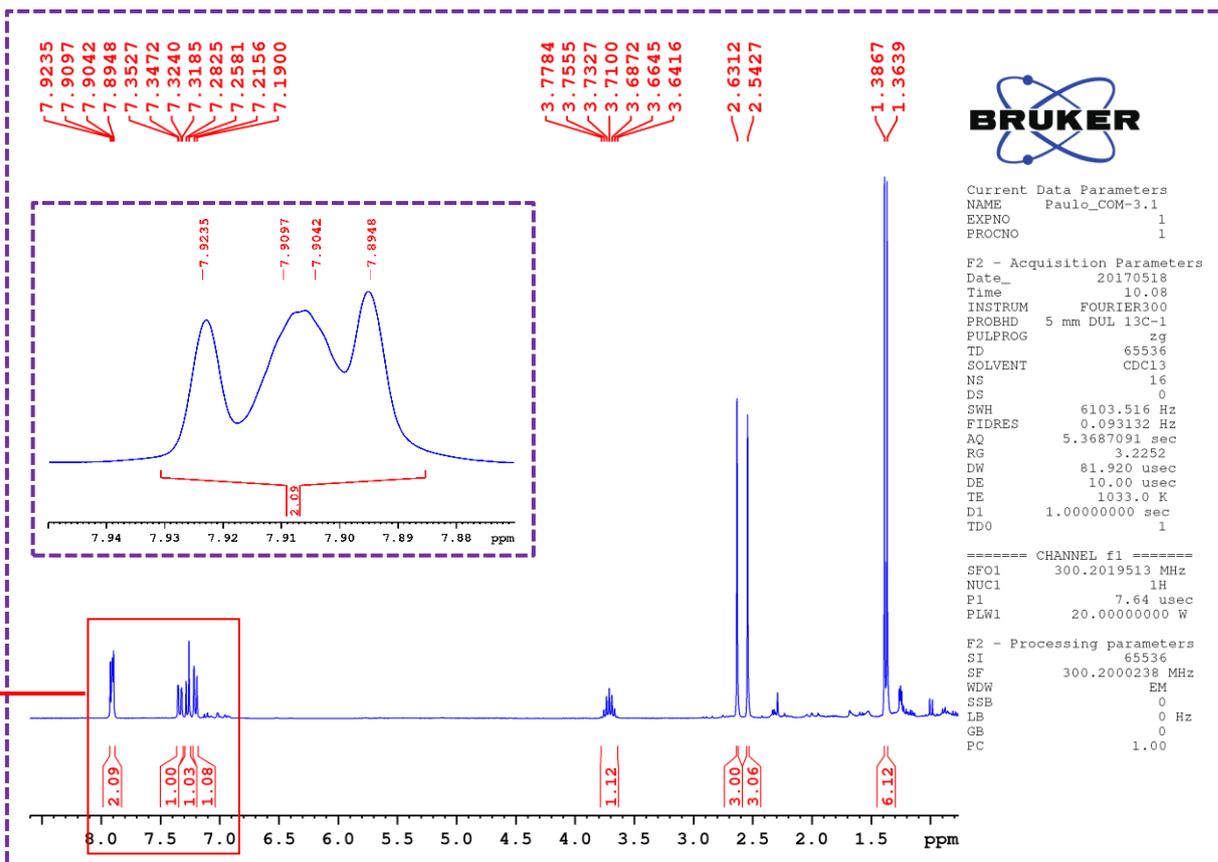


Figura 10. Espectro de RMN ^1H de **COM-3.1** (300 MHz, CDCl_3)

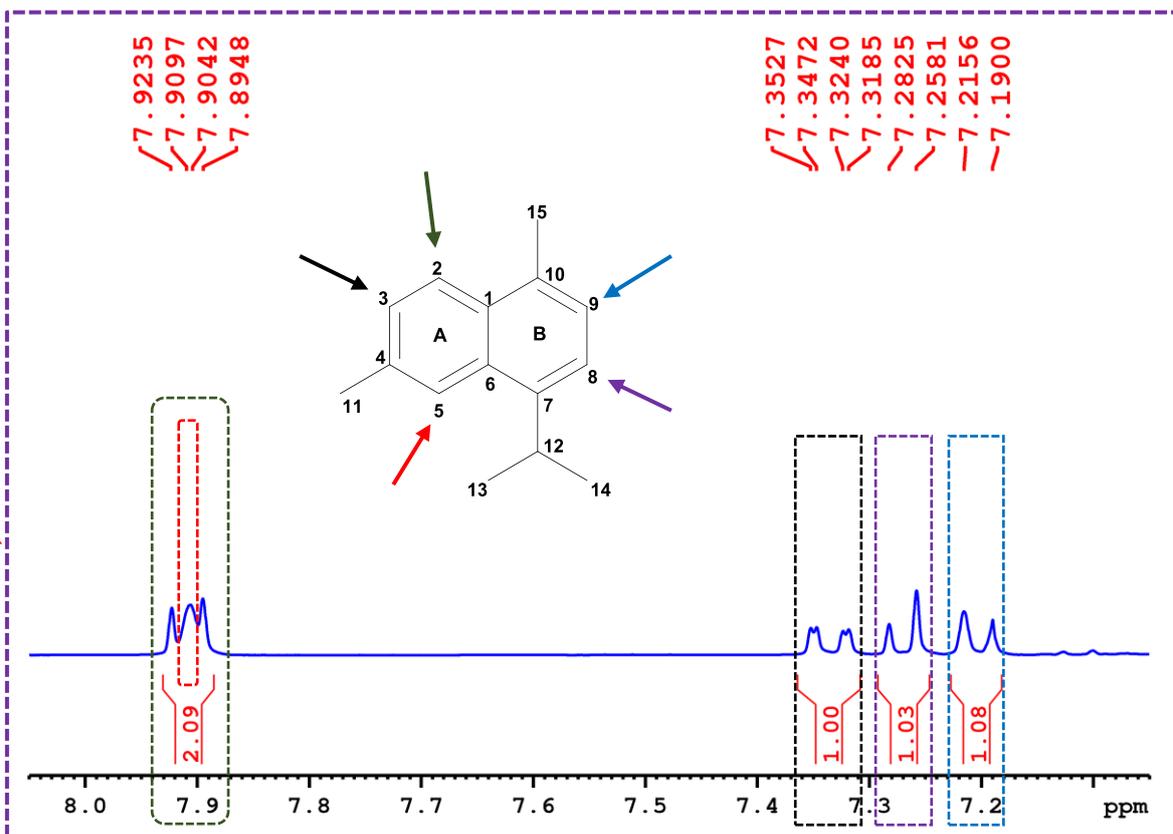


Figura 11. Expansão dos sinais de RMN de ^1H de **COM-3.1** nas regiões de 8,1 a 6,9 ppm

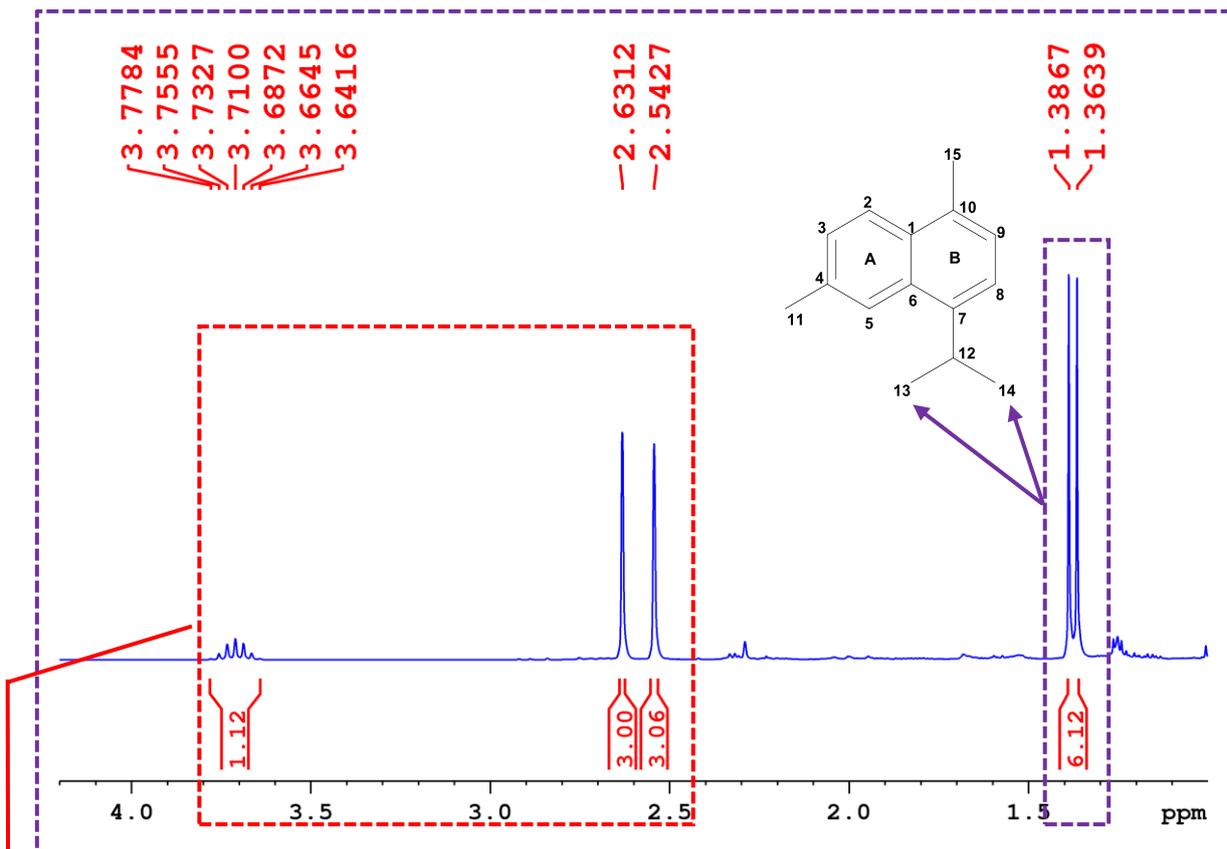


Figura 12. Expansão dos sinais de RMN de ^1H de **COM-3.1** nas regiões de 4,0 a 1,3 ppm

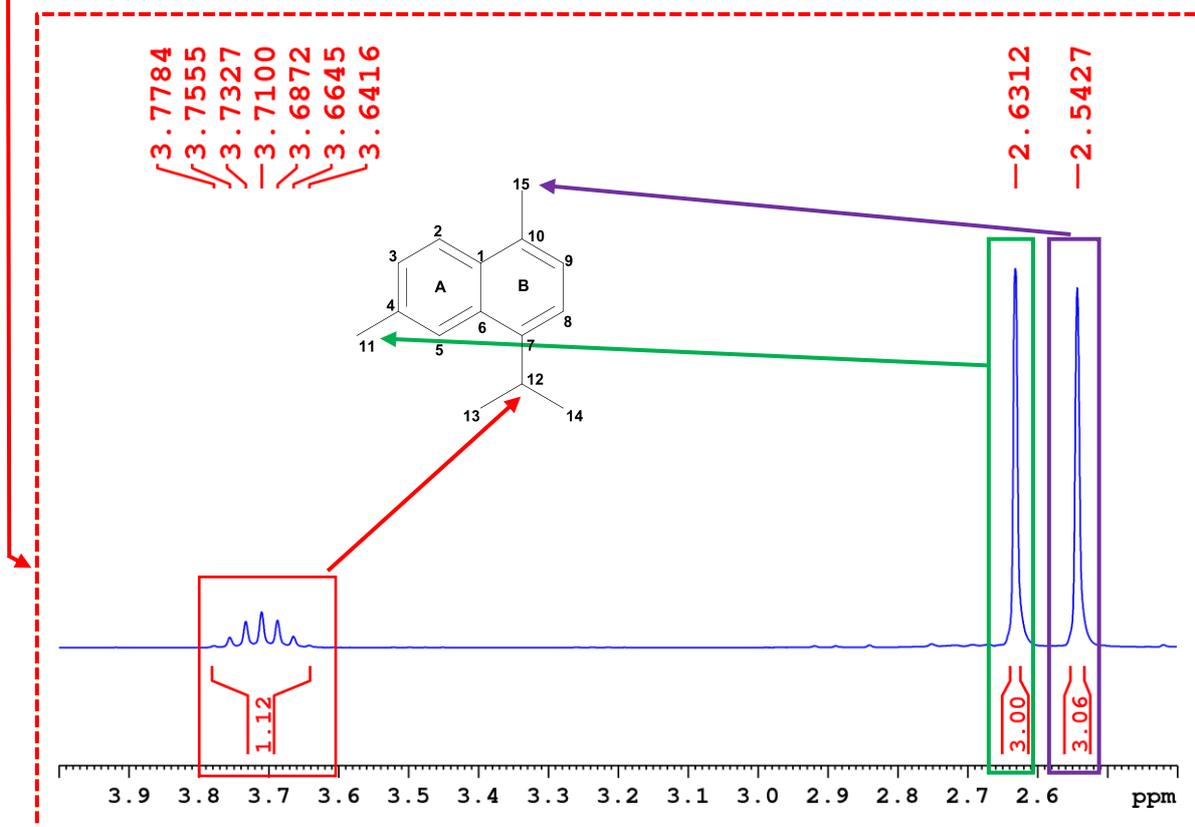


Figura 13. Expansão dos sinais de RMN de ^1H de **COM-3.1** nas regiões de 4,0 a 2,4 ppm

5.2.2 Identificação da substância 2

A fração **COM-8.3** (4 mg) foi obtida conforme o fracionamento cromatográfico do extrato metanólico descrito no Esquema 3 (pág. 46), e apresentou-se como um sólido branco. Quando analisada em CCDC observou-se absorção em UV 254 nm, que após revelação em vanilina sulfúrica apresentou-se como uma mancha de cor roxa e com $R_f = 0,55$ quando eluída em DCM:AcOEt (8:2). A identificação da substância **2** se deu pelas análises de dados de RMN 1 e 2D e comparação com os dados relatados na literatura (Tabela 23), onde foi possível concluir que se tratava do **ácido oleanólico** (Figura 14) (WEIS & SEEBACHER, 2002).

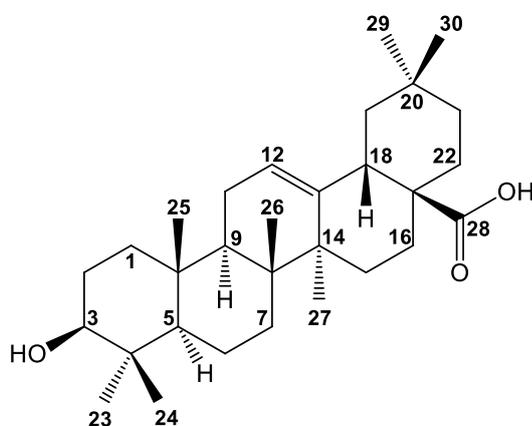


Figura 14. Estrutura da substância (**2**) **ácido oleanólico** (ácido 3 α -hidróxi-ole-12-en-28-óico)

Tabela 23. Dados de experimento de RMN 1 e 2D da **substância 2 (COM-8.3)**

N ^o	HSQC (¹³ C – ¹ H, J) substância 2*			Ac. Oleanólico** (SEEBACHER <i>et al.</i> , 2003)		substância 2*
	$\delta^1\text{H}$, mult, (J) Hz	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	DEPT ¹³ C	$\delta^1\text{H}$, mult, (J) Hz	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	HMBC (¹³ C – ¹ H, J ² -J ³)
1	1,60 m / 0,98 s	38,4	CH ₂	β 1,57 / α 1,02	39,0	C-3, C-5, C-10, C-5
2	1,57 m	27,1	CH ₂	β 1,82 / α 1,82	28,1	C-3
3	3,14 m	77,6	CH	α 3,44 dd	78,2	C-23, C-24, C-4
4	---	38,5	C	---	39,4	---
5	0,80 d (7,7)	55,2	CH	α 0,88 d	55,9	C-9, C-10, C-6
6	1,57 m / 1,39 m	18,2	CH ₂	α 1,58 / β 1,39	18,8	C-5, C-7
7	1,46 m / 1,30 m	32,7	CH ₂	α 1,53 / β 1,36	33,4	C-5, C-9, C-8, C-6, C-26
8	---	39,2	C	---	39,8	---
9	1,60 m	47,6	CH	α 1,17 t	48,2	C-5, C-8, C-10, C-25
10	---	36,9	C	---	37,4	---
11	1,62 m	22,8	CH ₂	α 1,96 / β 1,96	23,8	C-8, C-10
12	5,24 t (3,0)	122,1	CH	5,49 s	122,6	C-9, C-18
13	---	144,0	C	---	144,8	---
14	---	41,5	C	---	42,2	---
15	1,80 m / 1,07 m	27,5	CH ₂	α 1,22 / β 2,19	28,4	C-8
16	1,90 m / 2,03 m	23,2	CH ₂	α 2,12 / β 1,96	23,8	C-18, C-17
17	---	45,9	C	---	46,7	---
18	2,91 sl	41,3	CH	β 3,30 dd	42,1	C-12, C-13, C-17, C-19, C-28

19	1,70 m / 1,13 m	45,8	CH ₂	α 1,83 / β 1,32	46,6	C-13, C-17, C-18, C-20, C-29, C-30
20	---	30,4	C	---	31,0	---
21	1,38 m / 1,19 m	33,5	CH ₂	α 1,46 / β 1,23	34,3	---
22	1,76 m / 1,56 m	32,4	CH ₂	α 1,82 / β 2,04	33,2	C-17, C-18, C-20, C-28
23	0,98 s	27,7	CH ₃	α 1,24 s	28,8	C-3, C-4, C-5, C-24
24	0,77 s	15,4	CH ₃	β 1,02 s	16,5	C-3, C-4, C-5, C-23
25	0,93 s	14,8	CH ₃	β 0,93 s	15,6	C-5, C-9, C-10
26	0,80 s	16,7	CH ₃	β 1,04 s	17,5	C-8, C-9
27	1,16 s	25,3	CH ₃	α 1,30 s	26,2	C-8, C-13, C-15
28	---	177,9	C	---	180,0	---
29	0,91 d	32,4	CH ₃	α 0,97 s	33,4	C-19, C-20, C-30
30	0,93 sl	22,9	CH ₃	β 1,02 s	23,8	C-19, C-20

*300 MHz, CDCl₃

**600 MHz, Piridina-d₅

O espectro de RMN de ¹H apresentou um sinal em tripleto em δ_H 5,24 t ($J = 3,0$ Hz) referente ao H-12, que é um sinal característico de triterpeno com esqueleto olean-12-eno, além de um simpleto largo em δ_H 2,91 referente ao H-18, que é vizinho a dois hidrogênios diastereotópicos (H-19a e H-19b). Apresentou ainda um multipletto em δ_H 3,14 que é característico de hidrogênio oximetínico da posição 3 α e para a hidróxila em 3 β , pois quando o hidrogênio 3 está na configuração α seu deslocamento químico ocorre entre δ_H 3,20 – 3,10 ppm (MAHATO e KUNDU, 1994). Observou-se a presença de sete simpletos entre δ_H 1,16 – 0,77 ppm referentes aos hidrogênios metílicos (Figura 15).

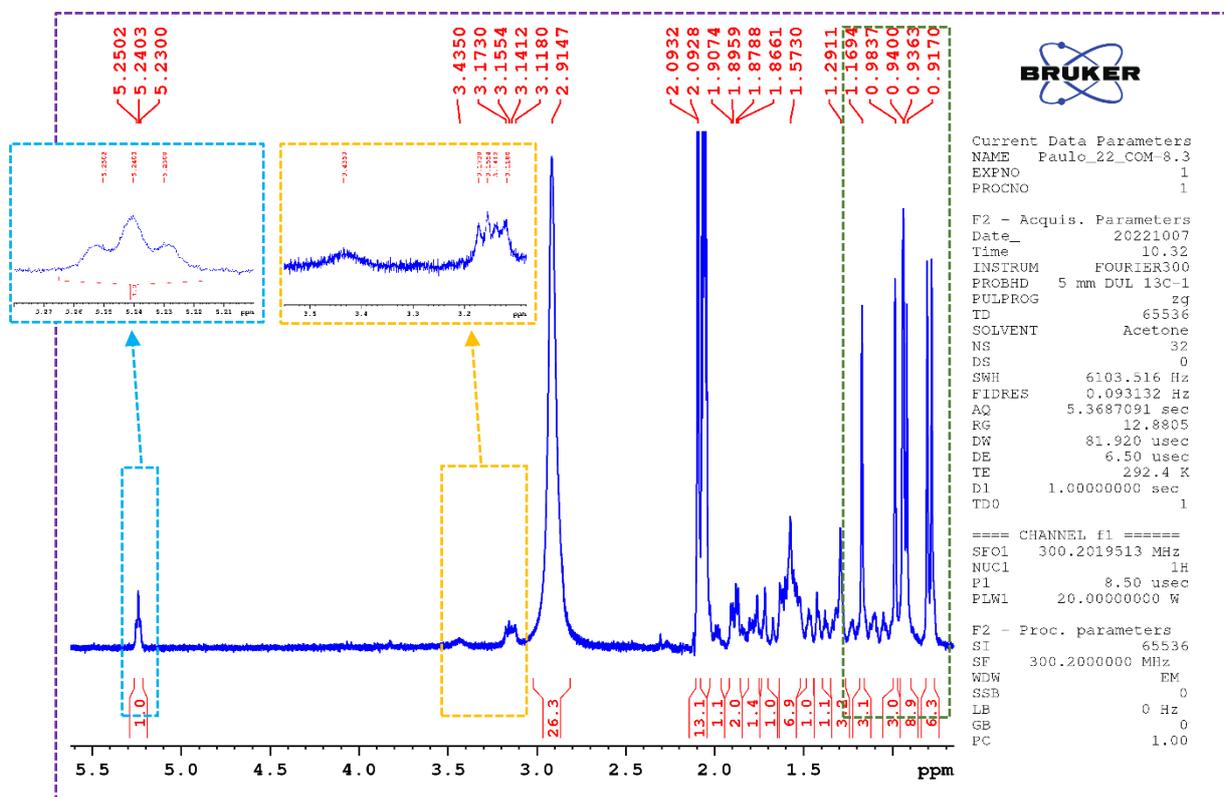


Figura 15. RMN de ¹H de COM-8.3 (300 MHz, acetona-D₆) e expansões nas regiões de 5,0 a 3,0 ppm

O RMN de ^{13}C mostrou um sinal referente ao carbono oxigenado em δ_{C} 77,6 (C-3), sete sinais de carbonos não hidrogenados, sete carbonos metílicos, cinco carbonos metínicos e dez carbonos metilênicos que foram confirmados pelo DEPT-135. Os sinais em δ_{C} 122,1 e 144,0 (C-12 e C-13) indicaram uma dupla ligação monoolefínica característica de um triterpeno pentacíclico do tipo oleanano (Figura 16).

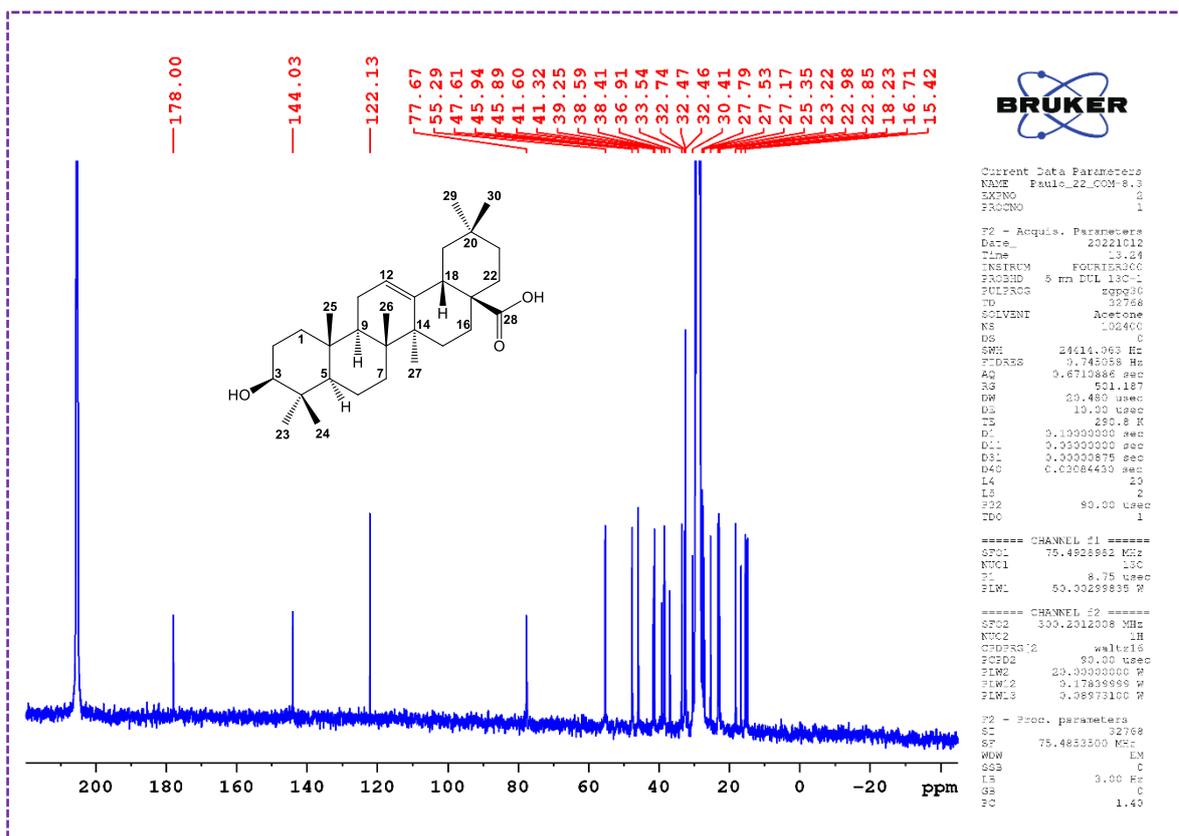


Figura 16. RMN de ^{13}C de **COM-8.3** (75 MHz, acetona- D_6)

As atribuições das conexões de hidrogênios e seus respectivos carbonos foram confirmadas pelas análises dos espectros de HSQC, e as correlações a longa distância foram observadas em HMBC. Um exemplo é dado pelas correlações do sinal em δ_{H} 2,91 (H-18) com os sinais em δ_{C} 144,0 (C-13) e 45,9 (C-17); 122,1 (C-12); 45,8 (C-19) e 177,9 (C-28), o que possibilitou definir sua posição na molécula.

A análise de EMAR foi realizada no modo positivo de ionização que indicou o íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 457.3658, sugerindo-se a fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_3$ (Figura 17). Em m/z 439.3574 houve perda de água $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}]^+$, em 411.3619 a perda de HCOOH $[(\text{M}+\text{H})-\text{HCOOH}]^+$ e em 393.3506 a perda de H_2O e HCOOH $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}-\text{HCOOH}]^+$.

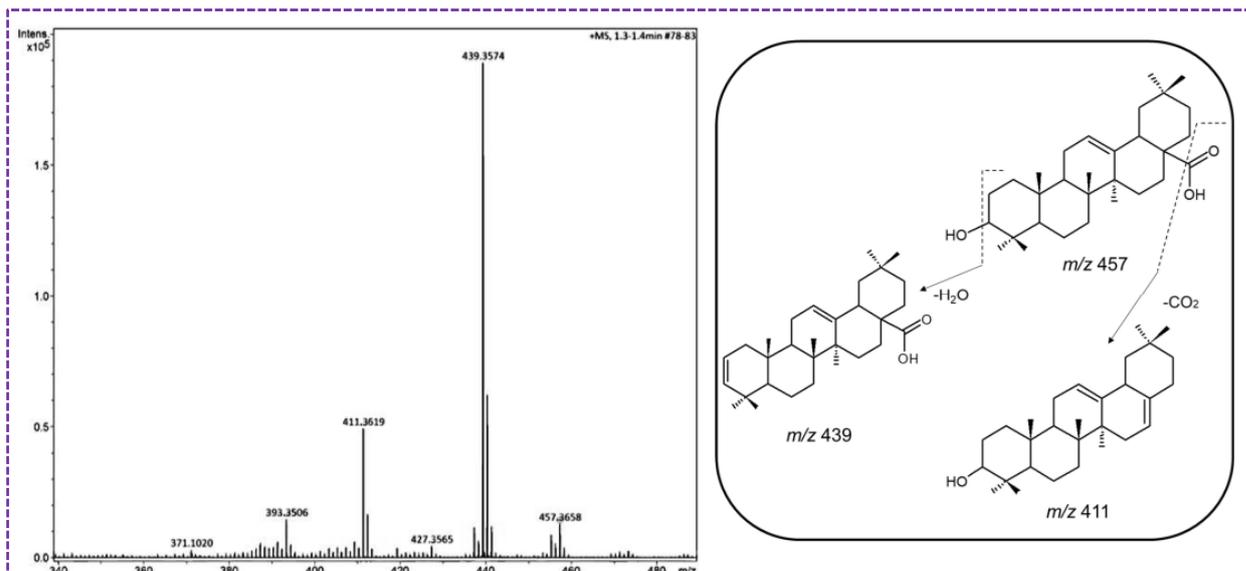


Figura 17. EMAR e proposta de fragmentações do ácido oleanólico

5.2.3 Identificação das substâncias **3** e **4**

A fração **COM-9.1** (37 mg) apresentou-se como sólido branco, revelando o mesmo RF da amostra padrão de amirina em CCDC.

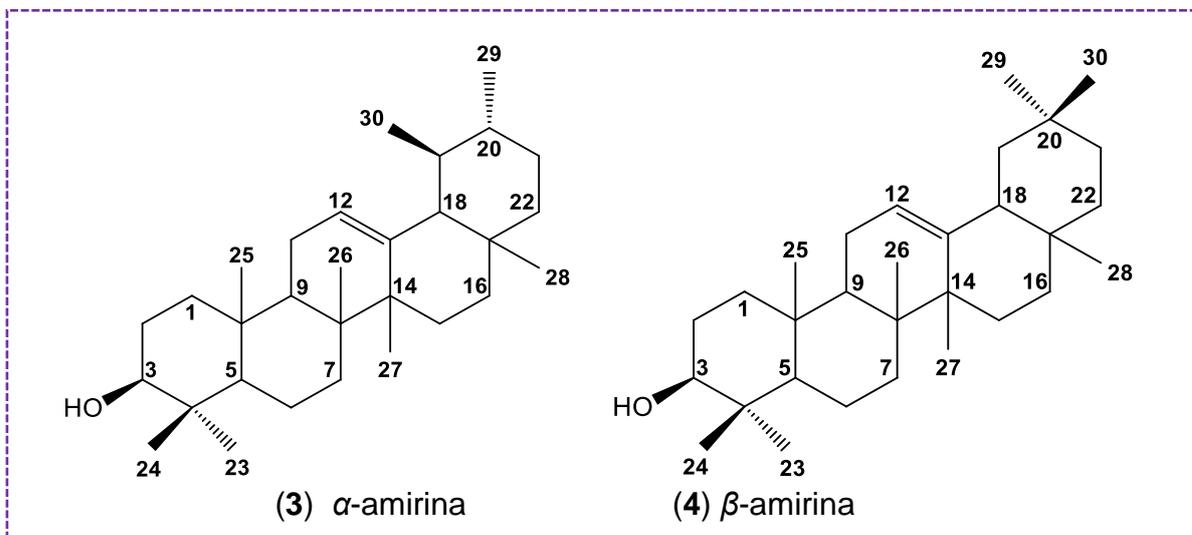


Figura 18. Triterpenos **3** e **4** identificados em mistura na fração **COM-9.1**

O espectro de RMN ^1H (Figura 19), mostrou sinais característicos de triterpenos ursano (α -amirina) e olenano (β -amirina), como sugerido anteriormente em CCDC. As análises mostraram a presença de dois tripletos em $\delta_{\text{H}} 5,13 \text{ t} (J = 3,57 \text{ Hz})$ e $\delta_{\text{H}} 5,19 \text{ t} (J = 3,51 \text{ Hz})$ referentes à posição H-12 da mistura das substâncias **3** (α -amirina) e **4** (β -amirina), respectivamente (Fig. 18). Os deslocamentos químicos correspondentes aos hidrogênios carbinólicos da posição H-3 (Fig. 19), comum aos dois triterpenos

foram observados em δ_H 3,23 dd ($J = 10,41$ e $5,04$ Hz). A constante maior indica que H-3 está em axial e acopla com H-2 β com J -diaxial (Tabela 24).

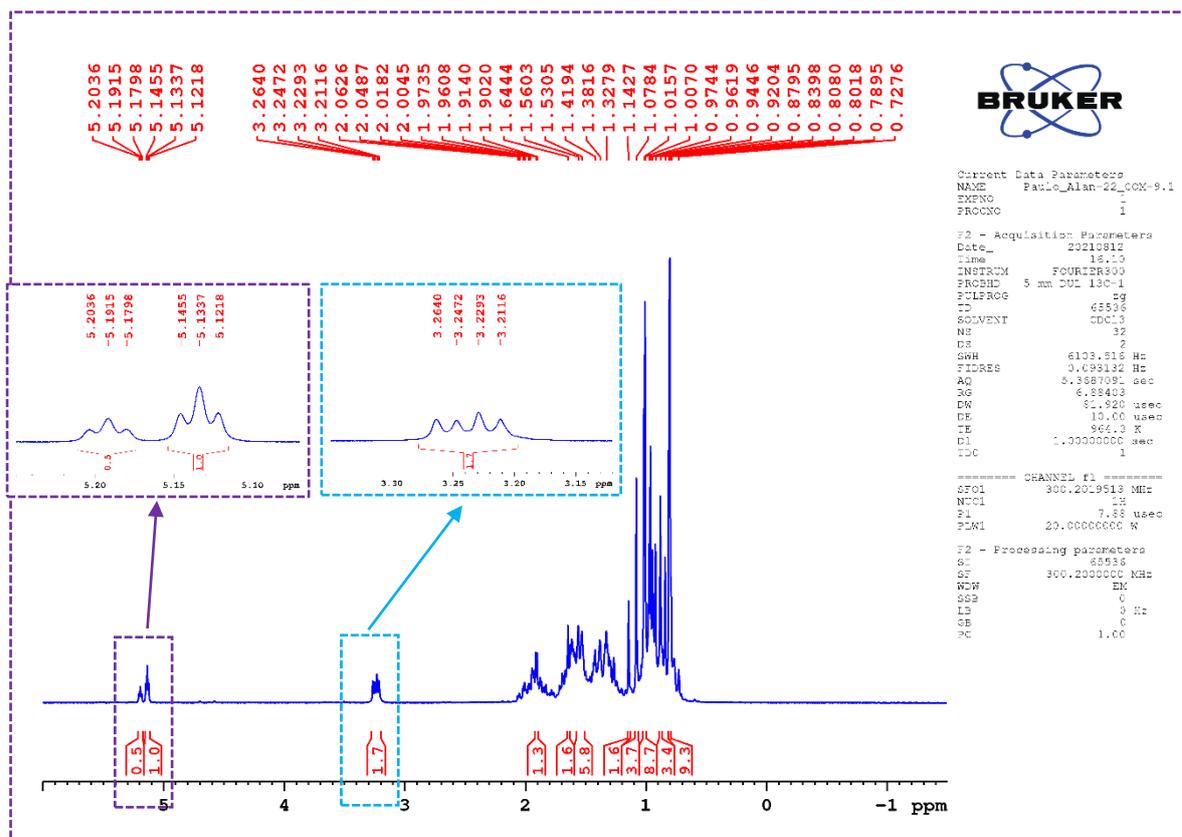


Figura 19. RMN de 1H de **COM-9.1** (300 MHz, $CDCl_3$) e expansões nas regiões de 5,3 a 3,0 ppm

A análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 20) confirma a ocorrência dos dois triterpenos devido à presença de sinais característicos, como é o caso dos deslocamentos químicos de carbonos olefínicos mais intensos, que foram atribuídos à α -amirina (**3**) em δ_c 124,4 (C-12) e 139,5 (C-13). Por sua vez para a β -amirina (**4**) os sinais menores foram evidenciados em δ_c 121,7 (C-12) e 145,2 (C-13). O carbono carbinólico foi observado em 79,0 e 79,0 referentes à posição C-3 da mistura das substâncias **3** e **4** (Figura 18), respectivamente (Tabela 25). Os dados unidimensionais (1H e ^{13}C) estão em conformidade com a literatura pesquisada (LIMA, 2000).

a identificação da substância **5** denominada de cicloeucalenona (KHUONG-HUU *et al.*, 1975).

A cicloeucalenona (Figura 22) é comumente relatada na casca dos frutos da banana *Musa sapientum* L. (Musaceae) (AKIHISA *et al.*, 2010). Também já foi identificada em mistura no extrato hexânico de *C. odorata* (NOGUEIRA, 2018).

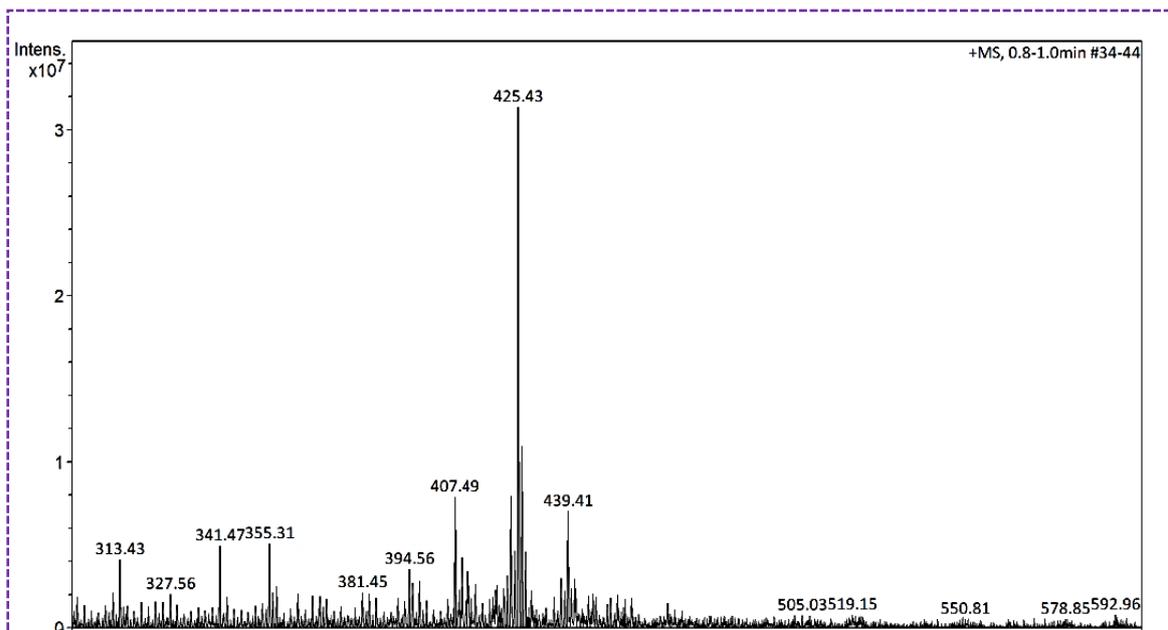


Figura 21. Cromatograma de EMAR

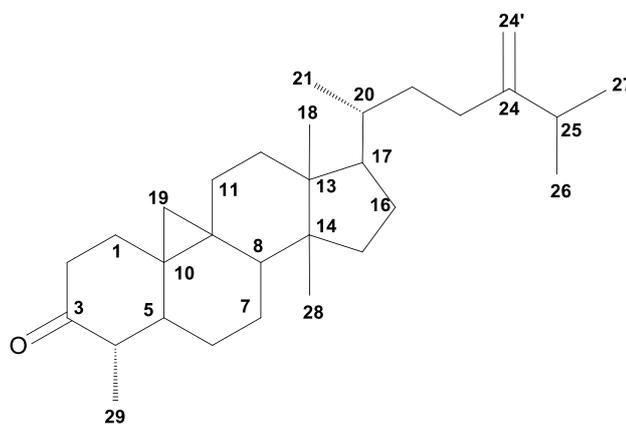


Figura 22. Estrutura da **substância 5**, cicloeucalenona

Nas análises de RMN ^1H (Figura 23), foi possível observar sinais de dois dupletos em campo alto em δ_{H} 0,63 d ($J = 4,0 \text{ Hz}$) e 0,41 d ($J = 4,0 \text{ Hz}$), coerente com a presença de um anel ciclopropano na substância (Figura 24). Os sinais em δ_{H} 4,73 s/l e 4,68 d (1,2 Hz) evidenciaram a existência de uma ligação dupla terminal (Figura 25). Também foram observados sinais típicos de hidrogênios metílicos, ou seja, dois sinais em simpleto (δ_{H} 0,9204 e 1,0152) e quatro sinais em dupletos (δ_{H} 0,9271; 1,0098;

1,0490 e 1,0548). Não foi observado sinal de hidrogênio carbinólico que é característico do cicloeucalenol.

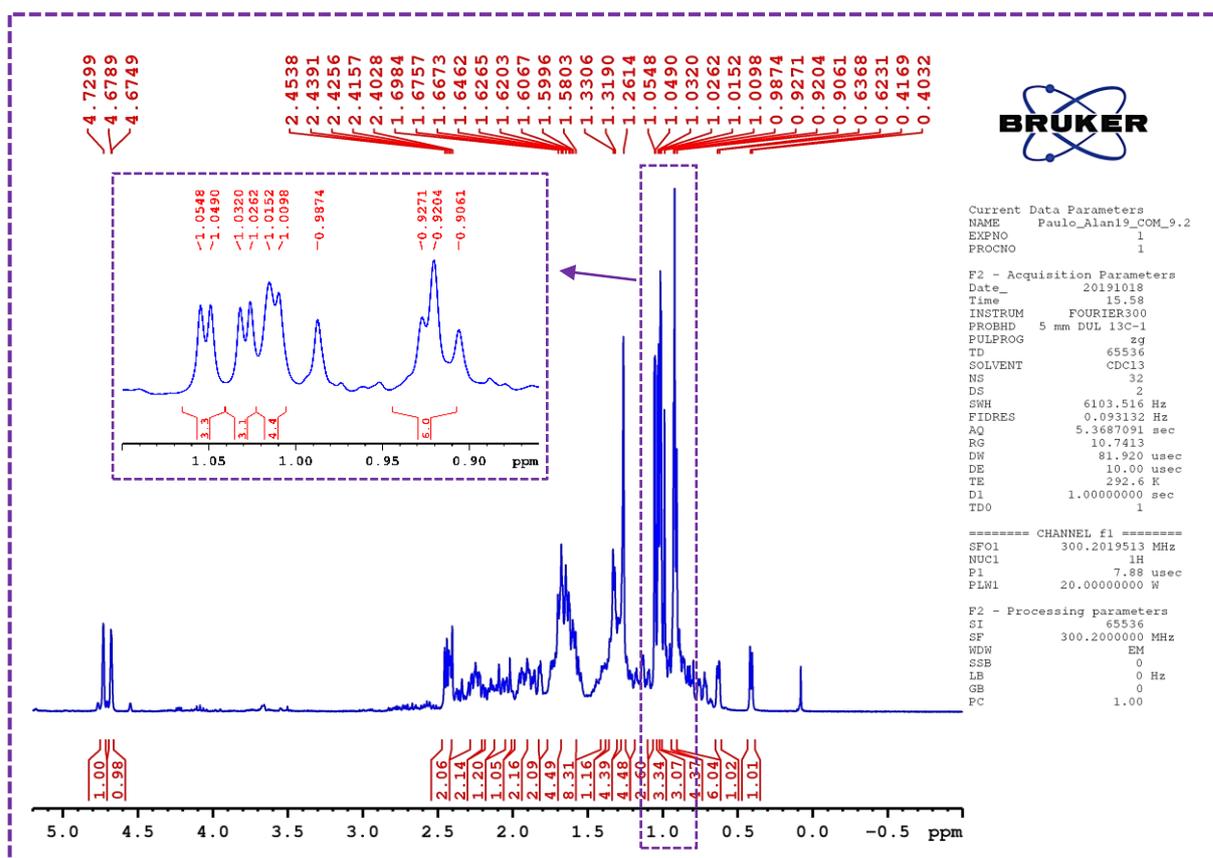


Figura 23. RMN de ^1H de **COM-9.2** (300 MHz, CDCl_3) e expansão na região de 1,0-0,9 ppm

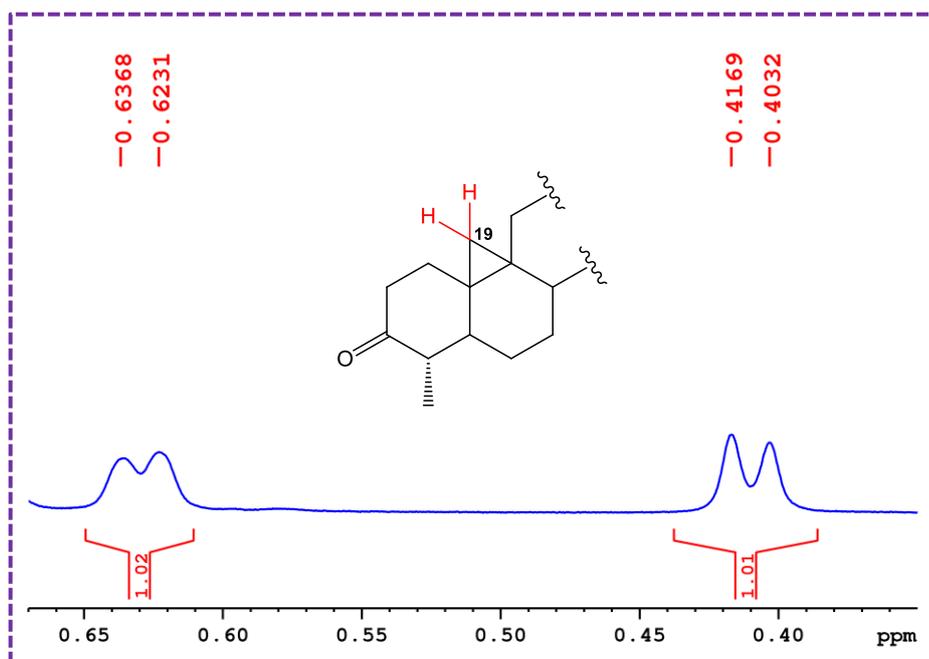


Figura 24. Expansão dos hidrogênios metilênicos nas regiões de $\delta_{\text{H-19}}$ 0,6 a 0,4 ppm

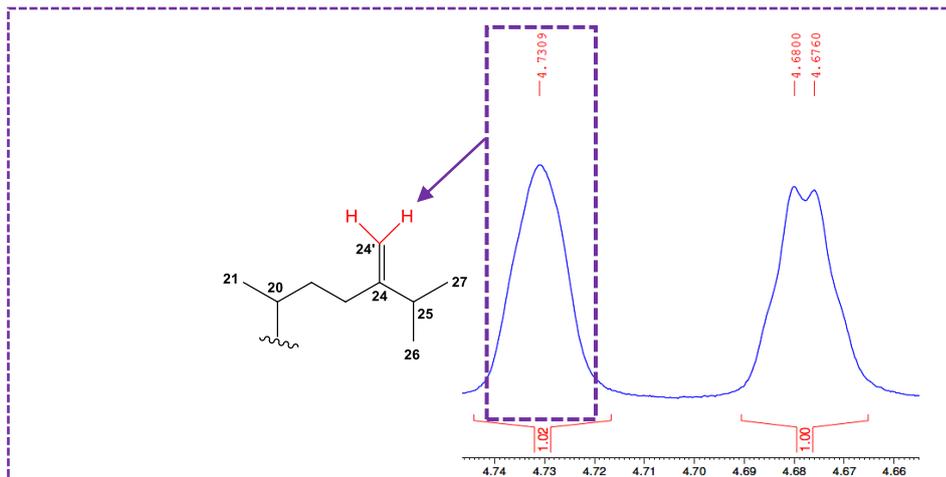


Figura 25. Expansão dos hidrogênios vinílicos de dupla terminal em δ_H 4,7 e 4,6 ppm

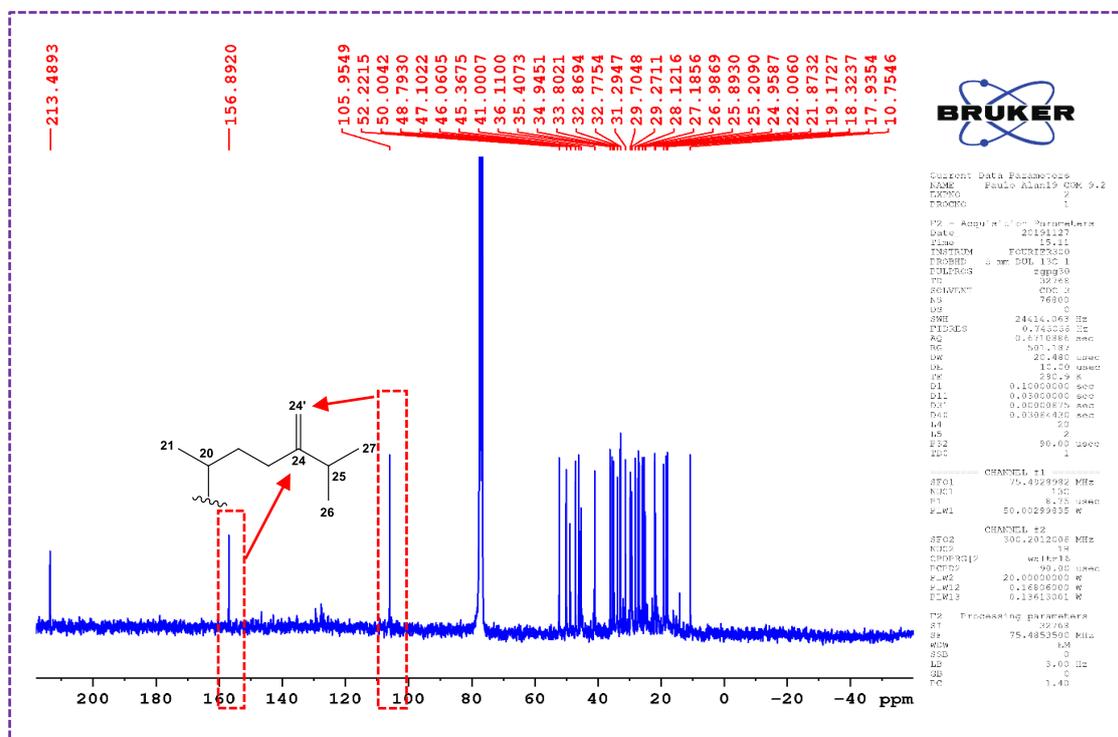


Figura 26. RMN de ^{13}C de **COM-9.2** (75 MHz, $CDCl_3$)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 26) também demonstra a existência de uma ligação dupla terminal ao apresentar um carbono desidrogenado em δ_C 156,8 (C-24) e um vinílico em δ_C 105,9 (C-24') correlacionando com os sinais em δ_H 4,73 s/ (H-24'a) e 4,68 d ($J=1,2$; H-24'b) observado a partir do mapa de contorno HSQC. O sinal de um carbono metilênico característico de anel ciclopropano foi observado em δ_C 27,0 (C-19) que apresenta correlação direta com dois dupletos em δ_H 0,63 (H-19a) e 0,41 (H-19b), confirmada no mapa de contorno HSQC. O sinal em δ_C 213,5 (C-3) confirmou a presença de um grupo carbonílico.

Pela expansão do mapa de contorno HSQC (Figura 27A), foi possível ver que o sinal em δ_H 2,24 faz duas correlações diretas com os carbonos em δ_C 33,8 (C-25) e 50,0 (C-4) indicando sobreposição de sinais. Este hidrogênio foi de grande importância para posicionar a dupla terminal e as duas metilas da cadeia lateral, devido às correlações heteronucleares a longa distância do hidrogênio em δ_{H-25} (2,24) com os carbonos δ_C 21,8 (C-27), 22,0 (C-26), 105,9 (C-24') e 156,9 (C-24) como demonstrado no HMBC (Figura 27B). O hidrogênio metínico em δ_{H-4} 2,24 fez correlação com a metila em δ_C 10,7 (C-29), com carbonila em 213,5 (C-3) e com um carbono em 46,0 (C-5), posicionando a metila e a carbonila do anel A (Fig. 28B).

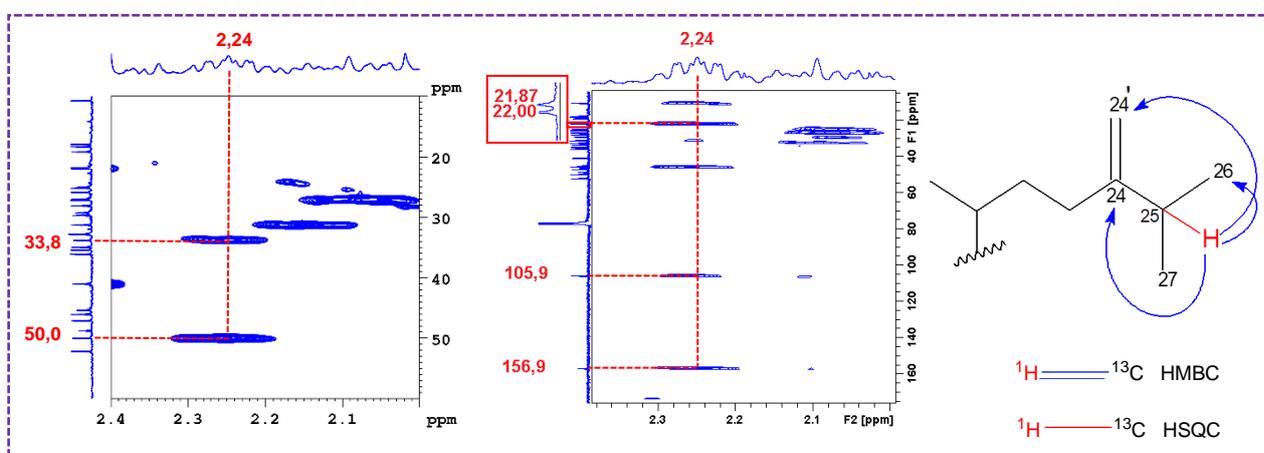


Figura 27. Expansões dos mapas de contorno (A) HSQC e (B) HMBC na região de δ_H 2,24 ppm

Da mesma forma, o anel ciclopropânico foi posicionado no anel "B", através da correlação dos hidrogênios em δ_H 0,63 e 0,41 com os carbonos em δ_C 24,9 (C-9), 32,8 (C-1), 46,0 (C-5) e 47,1 (C-8), as correlações estão apresentadas no HMBC expandido (Figura 28A). Outras correlações essenciais de HSQC e HMBC são apresentadas na Tabela 26.

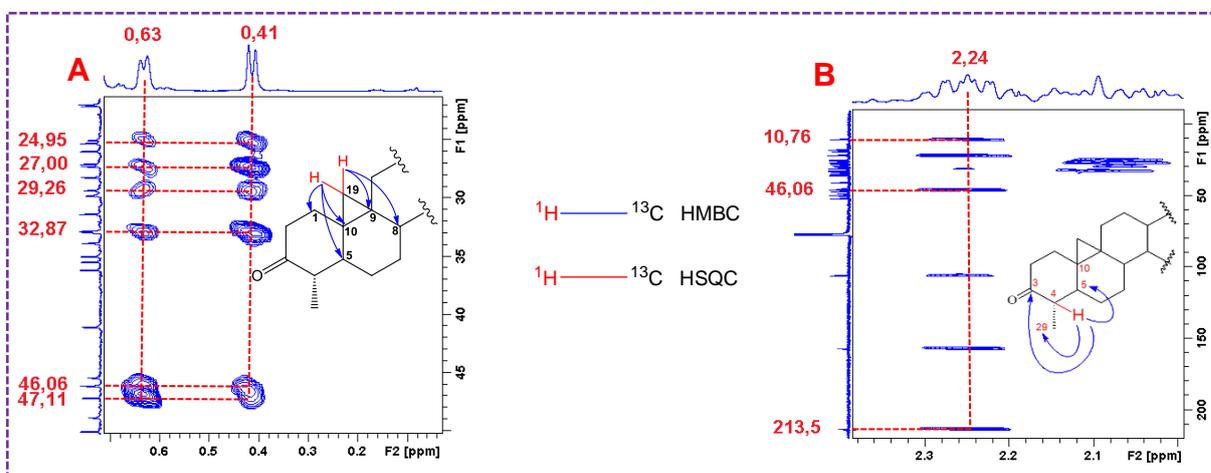


Figura 28. Expansões do HMBC nas regiões de (A) δ_H 0,41 e 0,63 e (B) δ_H 2,24 ppm

Tabela 26. Dados de RMN 1 e 2D, da substância 5 (COM-9.2)

Nº	Substância 5*			Cicloeucalenona**
	HSQC (¹³ C – ¹ H, J1)		HMBC	Khuong-Huu <i>et al.</i> , 1975
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$, mult, (J) Hz	(¹³ C – ¹ H, J2-J3)	$\delta^{13}\text{C}$
1	32,8	1,88 <i>m</i>	C-19, C-2	32,8
2	41,0	2,42 <i>m</i>	---	40,8
3	213,4	---	C-29, C-4, C-2	212,2
4	50,0	2,24 <i>m</i>	C-29, C-5, C-3	49,8
5	46,0	1,59 <i>m</i>	C-29, C-4	45,9
6	25,8	1,71 <i>m</i>	---	25,1
7	28,1	1,95 <i>m</i>	---	28,0
8	47,1	1,68 <i>m</i>	C-28	46,9
9	24,9	---	C-19, C-8	24,9
10	29,2	---	C-2	29,3
11	25,2	1,38 <i>m</i>	C-17	25,8
12	35,4	1,33 <i>m</i>	C-28	35,3
13	45,3	---	C-28, C-18, C-8	45,2
14	48,7	---	C-28, C-18, C-17	48,7
15	32,7	1,68 <i>m</i>	C-18	32,8
16	27,1	2,04 <i>m</i>	C-17	26,9
17	52,2	1,64 <i>m</i>	C-28, C-18	52,1
18	17,9	1,01 <i>s</i>	C-8	17,9
19	26,9	0,63 <i>d</i> (3,6) e 0,41 <i>d</i> (4,1)	C-8, C-1	27,1
20	36,1	1,42 <i>m</i>	C-21	36,0
21	18,3	0,91 <i>d</i> (6,3)	---	18,3
22	34,9	1,58 <i>m</i>	C-21	35,0
23	31,2	2,15 <i>m</i>	C-24'	31,3
24	156,8	---	C-27, C-26, C-25, C-23	156,1
24'	105,9	4,72 <i>st</i> e 4,67 <i>d</i> (1,2)	C-25, C-23	105,6
25	33,8	2,24 <i>m</i>	C-24, C-24', C-27, C-26	33,7
26	21,8	1,04 <i>d</i> (6,8)	C-25	21,8
27	22,0	1,04 <i>d</i> (6,8)	C-25	21,8
28	19,1	0,92 <i>s</i>	C-25, C-12	19,1
29	10,7	1,00 <i>d</i> (6,7)	C-4	10,7

* CDCl₃, 300 MHz** CDCl₃, 400 MHz

5.2.5 Identificação da substância 6

A substância 6 (COM-11.2.2.2, 4 mg) apresentou-se como sólido branco, com aspecto puro em CCDC. Apresentou absorção em UV 254 nm e quando revelado em vanilina sulfúrica exibiu mancha roxa com Rf = 0,6 ao ser eluída duas vezes em DCM. A análise de EMAR no modo positivo possibilitou observar o pico base [M+H]⁺ *m/z* 425.3543, e foi sugerida a fórmula molecular C₃₀H₄₈O, o que levou a crer que se tratava de um triterpeno (Figura 29).

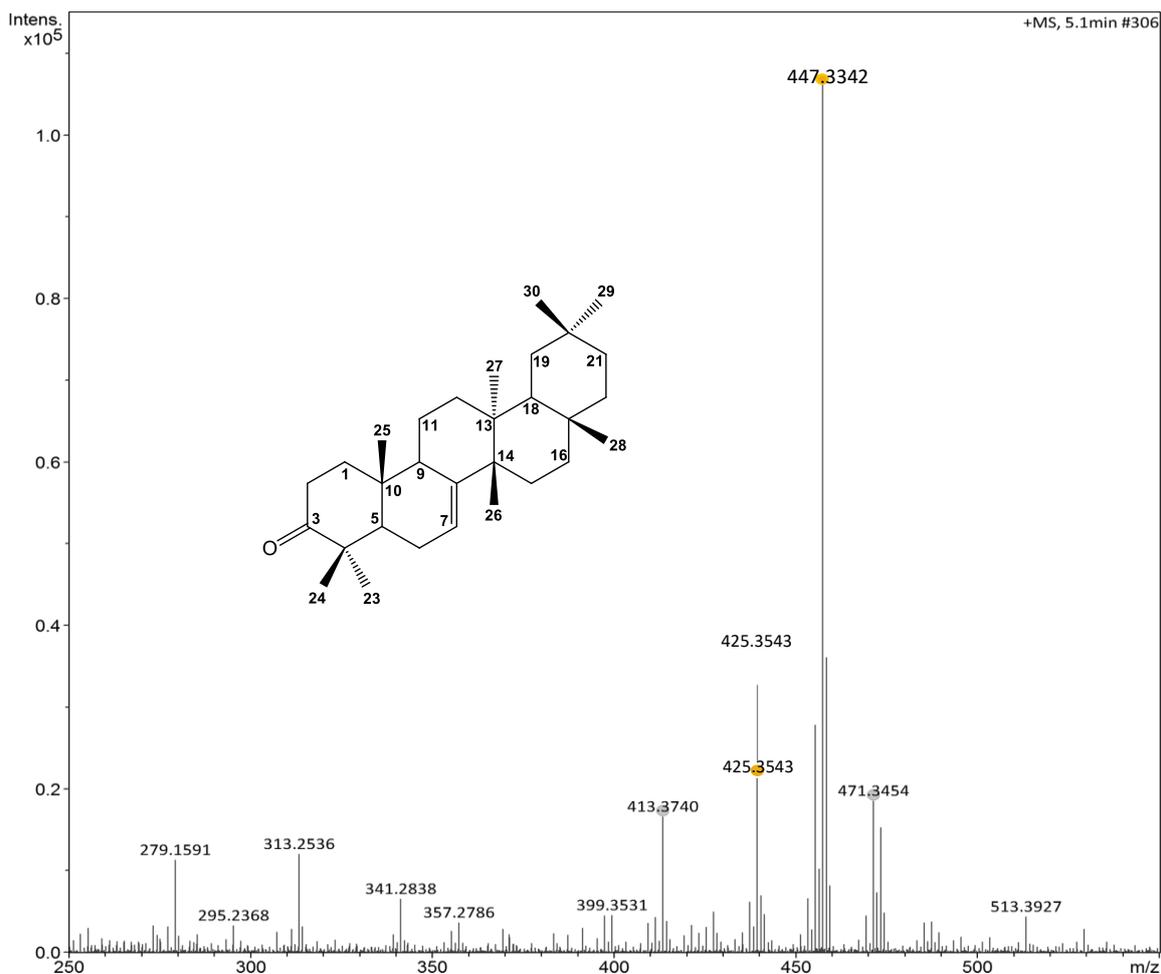


Figura 29. Cromatograma de EMAR da substância 6 (COM-11.2.2.2)

Após a análise dos dados de EMAR, experimentos de RMN de 1 e 2D e comparação com a literatura chegou-se à conclusão que se tratava de um triterpeno pentacíclico, derivado do multiflor-7-eno conhecido como multiflorenona (AGETA *et al.*, 1995; CERDAS-GARCÍA-ROJAS *et al.*, 1996).

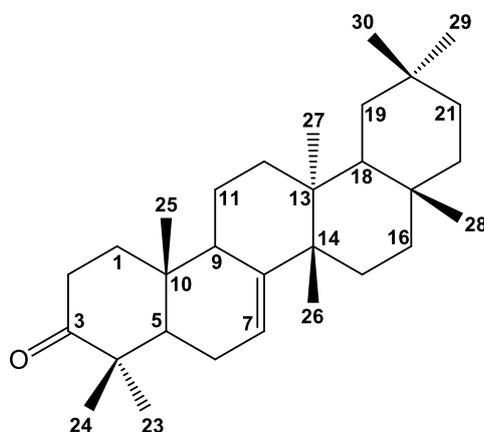


Figura 30. Estrutura da substância 6 (multiflorenona)

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H (Figura 31), observou-se a presença de um sinal em δ_{H} 5,36 dd ($J = 5,9$ e $2,7$ Hz). Esse deslocamento químico muito desblindado, indica se tratar de um hidrogênio acoplado à um carbono metínico com dupla ligação, o que foi confirmado pelo mapa de contorno HSQC, onde foi possível identificar um acoplamento com o carbono metínico em δ_{C} 117,90, que foi atribuído à posição C-7.

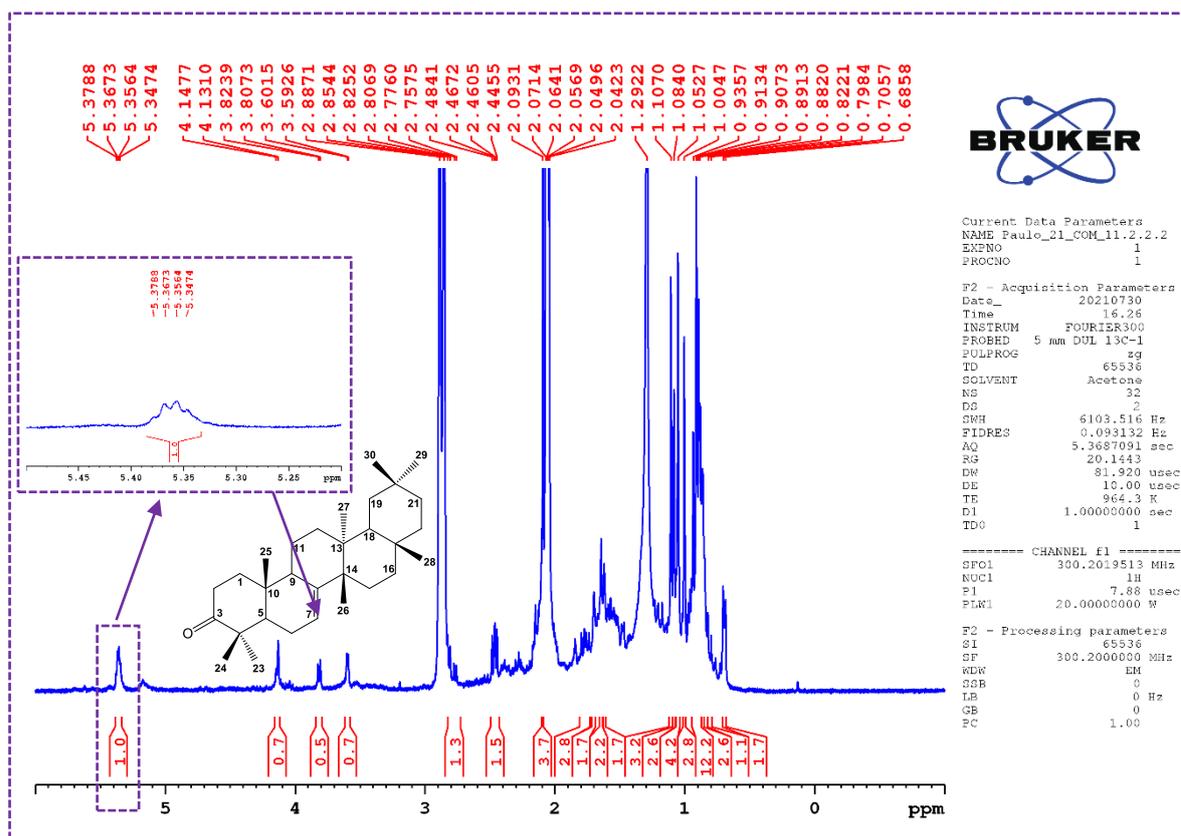


Figura 31. RMN de ^1H de (COM-11.2.2.2) (300 MHz, Acetona- d_6) e expansão de δ_{H} 5,36 ppm

Pela análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 32), verificou-se a presença de um sinal em δ_{C} 145,7, indicando ser um carbono desidrogenado com dupla ligação olefínica devido ao seu deslocamento característico, o que foi confirmado pelo HSQC e Dept-135.

Dessa forma deduziu-se que o sinal em δ_{C} 117,9 (C-7) faria sua dupla ligação olefínica com o carbono em δ_{C} 145,7 ao qual fora atribuída à posição C-8. Isso estava de acordo com o mapa de contorno HMBC, que possibilitou a confirmação da posição de δ_{C} 145,7 (C-8), pois, houve correlações com os hidrogênios em δ_{H} 1,08 da metila em δ_{Me} 27,0 atribuída à posição Me-26, além da correlação do sinal em δ_{H} 1,62 m, que está acoplado ao carbono metilênico em δ_{C} 18,0 que foi atribuído

à posição C-11, conforme as correlações na Figura 33 A e B. Além desses sinais, foi possível notar um sinal de carbono carbonílico em δ_c 214,3 que foi atribuído ao C-3. Ainda se verificou a presença de sete grupos metílicos em δ_{Me} 24,1 (Me-23), δ_{Me} 20,8 (Me-24), δ_{Me} 12,1 (Me-25), δ_{Me} 27,0 (Me-26), δ_{Me} 13,4 (Me-27), δ_{Me} 21,3 (Me-28), δ_{Me} 21,9 (Me-29) e δ_{Me} 21,8 (Me-30) (Tabela 27).

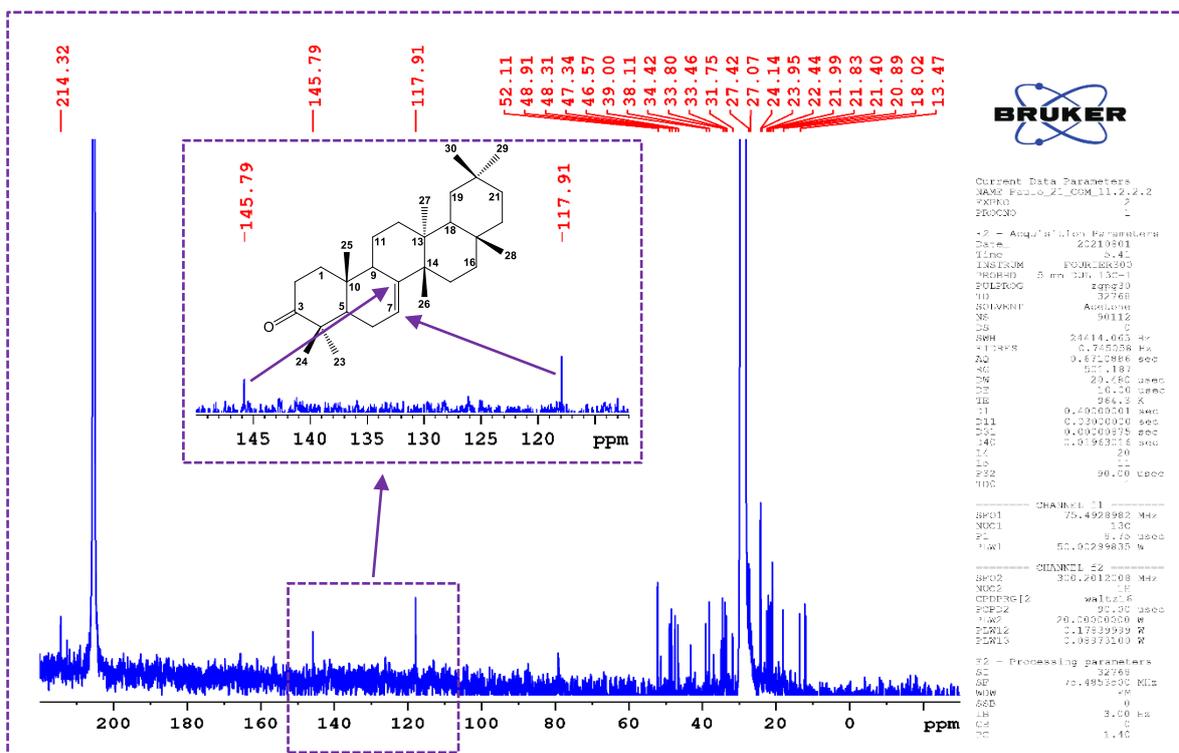


Figura 32. RMN de ^{13}C de (COM-11.2.2.2) (75 MHz, Acetona- d_6) e expansão de δ_c 145-117 ppm

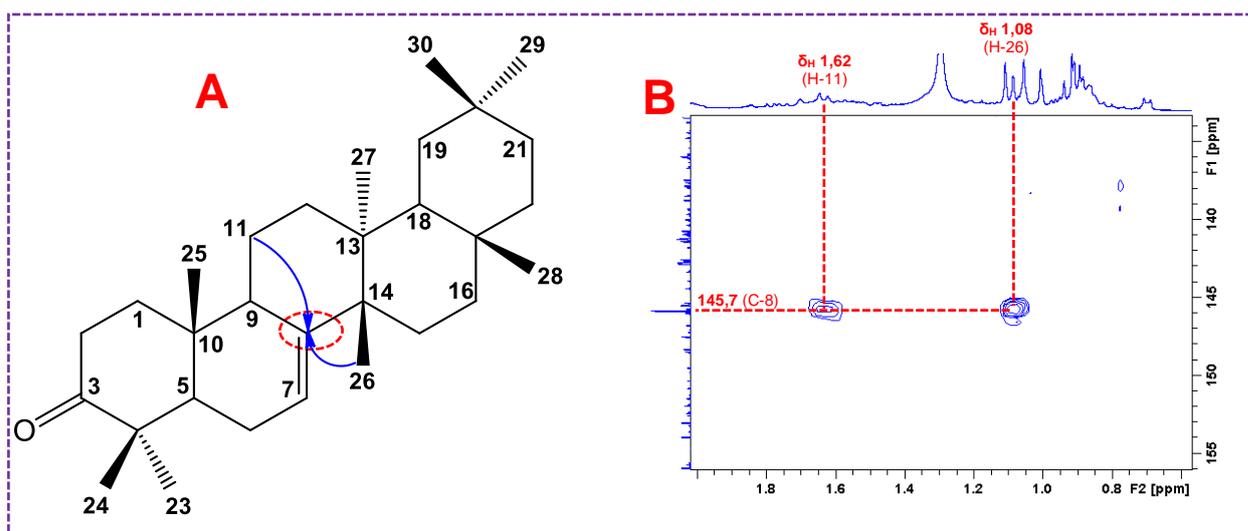


Figura 33. (A) Correlações em HMBC da **substância 6** e (B) expansão da região de δ_c 145 ppm

Outra correlação importante notada em HSQC foi a do sinal em δ_H 1,74 *m*, que acopla com um carbono metínico em δ_C 52,1 atribuído a posição C-5. Em HMBC este sinal apresentou correlações a longa distância com as metilas em δ_{Me} 24,1 (Me-23), δ_{Me} 20,8 (Me-24) e δ_{Me} 12,1 (Me-25), com um carbono desidrogenado em δ_C 47,3 atribuído a posição C-4, além da correlação com um carbono metilênico em δ_C 24,1 referente a posição C-6.

Tabela 27. Dados de RMN 1 e 2D, da substância **6** (COM- 11.2.2.2)

N°	Substância 6				Bauerenona*
	HSQC ($^{13}C - ^1H, J1$)		DEPT	HMBC	
	$\delta^1H, mult, (J) Hz$	$\delta^{13}C$ ppm	^{13}C	($^{13}C - ^1H, J2-J3$)	
1	1,99 <i>m</i> – 1,47 <i>m</i>	38,1	CH ₂		38,3
2	2,81 <i>dd</i> (5,4 – 14,4) – 2,12 <i>m</i>	34,4	CH ₂	C-1, C-3	34,8
3	---	214,3	C		216,6
4	---	47,3	C		47,7
5	1,74 <i>m</i>	52,1	CH	C-4, C-6, Me-23, Me-24, Me-25	52,1
6	2,12 <i>m</i>	24,1	CH ₂		24,5
7	5,36 <i>dd</i> (2,7 – 5,9)	117,9	CH		116,4
8	---	145,7	C		145,4
9	2,37 <i>m</i>	48,3	CH		47,8
10	---	34,8	C		35,2
11	1,62 <i>m</i>	18,0	CH ₂	C-8, C-9	17,0
12	2,07 <i>m</i> – 1,27 <i>s</i>	31,7	CH ₂		32,4
13	---	36,8	C		37,7
14	---	43,1	C		41,4
15	1,54 <i>m</i>	33,8	CH ₂		28,9
16	2,04 <i>s</i> – 1,49 <i>m</i>	27,4	CH ₂		37,6
17	---	33,4	C		32,0
18	2,02 <i>m</i>	48,9	CH		54,9
19	2,45 <i>dd</i> (4,9 – 7,1)	46,5	CH ₂	C-21, Me-29, Me-30	35,3
20	---	51,2	C		32,0
21	1,00 <i>s</i>	23,9	CH ₂		29,2
22	1,29 <i>s</i>	22,4	CH ₂	C-16	31,5
23	1,00 <i>s</i>	24,1	CH ₃	C-3, C-4, C-5, Me-24	24,5
24	1,10 <i>s</i>	20,8	CH ₃	C-3, C-4, C-5, Me-23	21,4
25	1,05 <i>s</i>	12,1	CH ₃	C-1, C-5, C-9, C-10	12,6
26	1,08 <i>s</i>	27,0	CH ₃	C-8, C-14, C-15	23,7
27	0,89 <i>s</i>	13,4	CH ₃	C-12, C-13, C-14, C-18	22,7
28	0,90 <i>sl</i>	21,3	CH ₃	C-17, C-18, C-22	37,9
29	0,91 <i>s</i>	21,9	CH ₃	C-19, C-20, C-21, Me-30	25,6
30	0,90 <i>s</i>	21,8	CH ₃	C-19, C-20, C-21, Me-29	22,5

* CERDAS-GARCÍA-ROJAS *et al.*, 1996.

No caso da substância (6) em específico notou-se que na posição C-3 havia uma carbonila (C=O), dessa forma a molécula foi nomeada como multiflorenona (multiflor-7-en-3-ona) que tem como precursor o cátion oleanil, e seus dados foram comparados com os dados da substância baurenona (*D:C-friedours-7-en-3-ona*) que deriva do cátion ursanil, e difere da multiflorenona (Figura 34) apenas pela posição das metilas 29 e 30 (HMBC), assim como seus análogo dos esqueletos ursano e oleanano (AGETA e ARAI, 1983; FRAGA *et al.*, 2003).

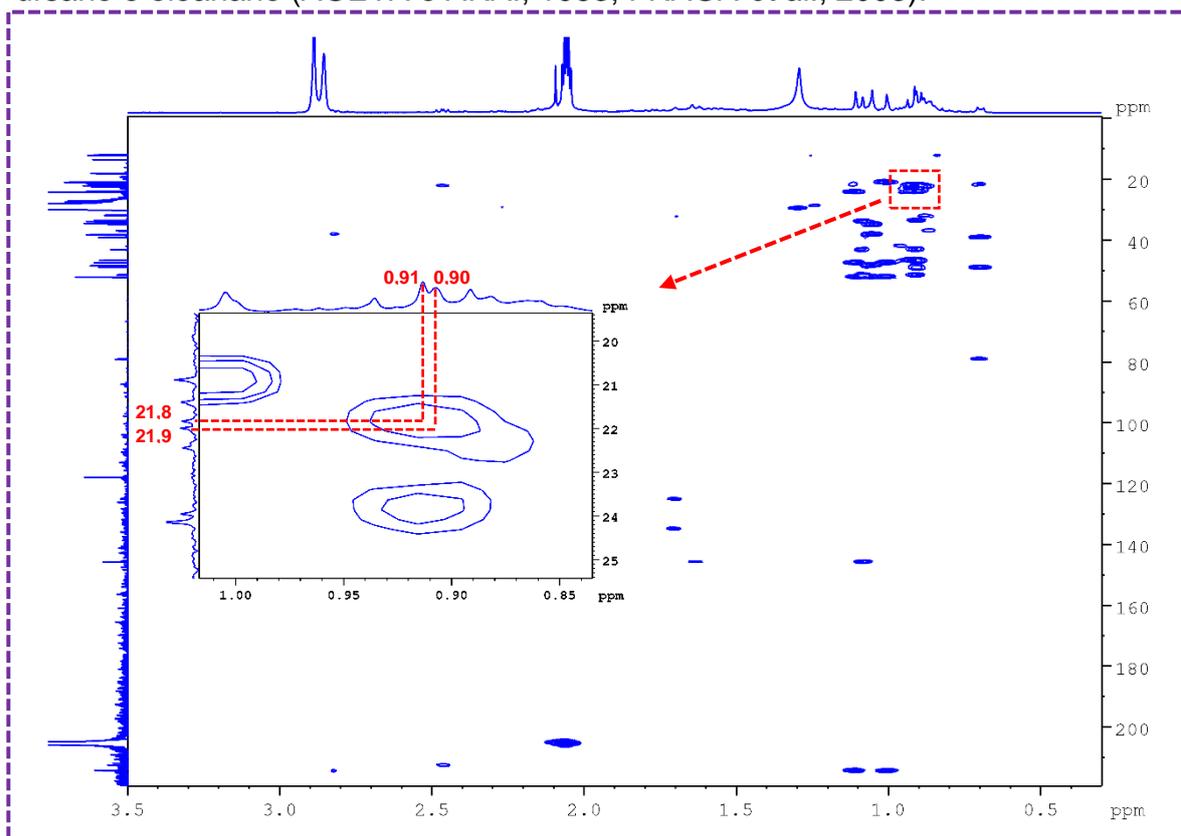


Figura 34. Mapa de contorno HMBC de 6 e a expansão da região de δ_c 21 ppm

Esses esqueletos são incomuns na família Meliaceae, porém, já houveram relatos para espécies como *Acronychia baueri* (Rutaceae) bem como para *Schinus terebenthifolias* (Anacardiaceae), que pertencem a ordem sapindales da qual fazem parte as espécies de meliáceas (CERDAS-GARCÍA-ROJAS *et al.*, 1996). A proposta de biossíntese dos esqueletos baurano e multiflorano seguem a mesma sequência dos esqueletos ursano e oleano (Figura 35)

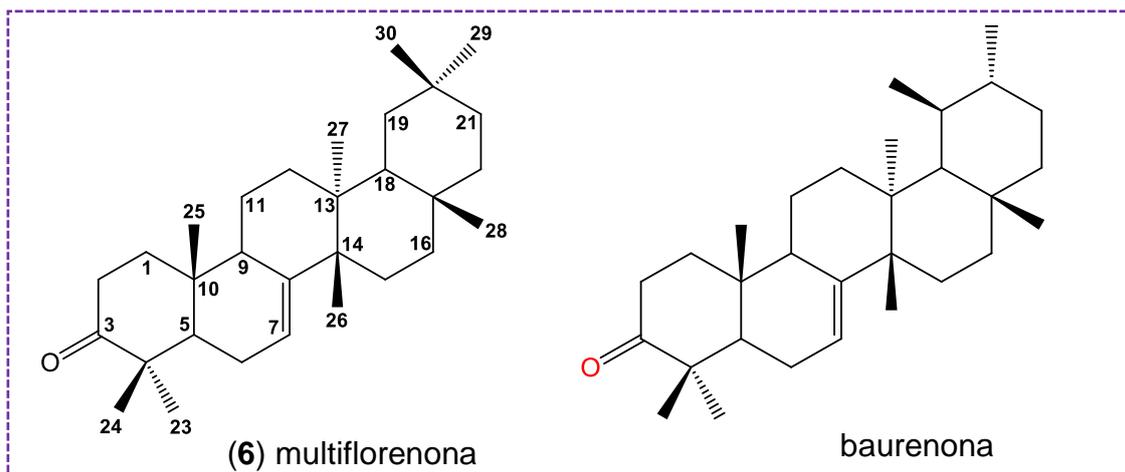


Figura 35. (A) Estrutura química da **substância 6** multiflorenona, (B) baurenona

A ciclização do esqualeno ocorre via o intermediário 2,3-epóxido de esqualeno a partir da conformação cadeira-cadeira-cadeira-bote. Após o epóxido ser rompido desencadeia diversas migrações de prótons e oxidações na molécula, isso permitem ocorrer o processo de ciclização que é seguida por uma sequência concertada de migrações Wagner-Meerwein (W-M) até a formação do cátion dammarenil (sistema de anéis tetracíclicos). Esse por sua vez é o precursor de todos os triterpenos policíclicos que são antagonistas aos triterpenos derivados do cátion protosteril. Na sequência o carbocátion sofreu uma migração W-M do tipo 1,2-alkila e formou o cátion secundário baccharenil, isso aliviou a tensão gerando um novo anel de 6 membros. Em seguida o cátion secundário realizou uma migração do tipo W-M 1,2-alkenila, ciclizando a cadeia lateral e dando origem ao carbocátion terciário lupenil (sistema de anéis pentacíclicos), que por sua vez realiza 3 migrações do tipo 1,2-hidreto para formar um novo anel de 6 membros, e assim ocorre a transformação para o cátion oleanil. Logo após ocorre uma desprotonação dando origem a uma sequência de migrações, começando pelo tipo 1,2-hidreto, seguida das migrações W-M do tipo 1,2 e 1,3-metila, formando o esqueleto multiflorano, que por sua vez sofre o processo de oxidação do carbono em C-3 para formar a substância multiflorenona (Figura 36). Essa substância já foi relatada na literatura para família Euphorbiaceae em *Gelonium multiflorum* (SENGUPTA & KHASTGIR, 1962) e *G. aequoreum* (JIANTING *et al.*, 2012). Porém esse é o primeiro relato para família Meliaceae.

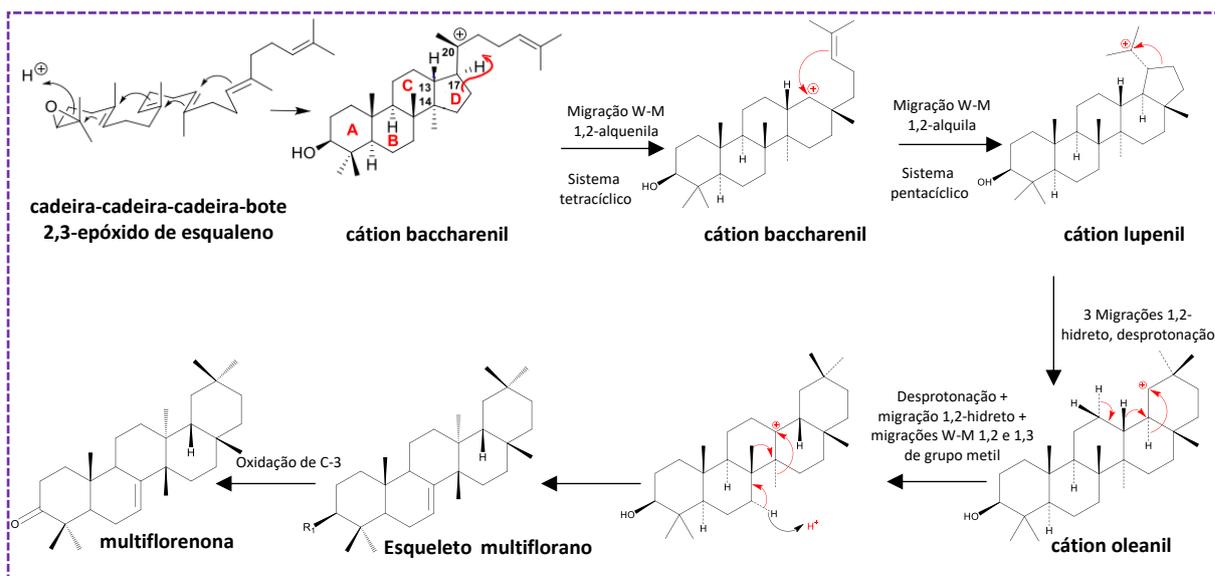


Figura 36. (A) Proposta biossintética para a **substância 6** multiflor-7-en-3-ona

5.2.6 Identificação das substâncias 7 e 8

As substâncias **7** e **8** (**COM-13.1**, 2 mg), foram obtidas na forma de um sólido amorfo de cor branca, que em CCDC mostrou fraca absorção na luz UV 254, e quando revelada em vanilina sulfúrica exibiu uma mancha roxa clara, com $R_f=0,6$ ao utilizar o sistema ternário de eluição DCM:AcOEt:Acetona (8:1:1).

A partir dos dados analisados chegou-se à conclusão de que a substância investigada se tratava de uma mistura epimérica de α e β -melianona (**7** e **8**), onde o menor deslocamento químico de C-21 é atribuído à substância **7** α -OH (alfa orientado), enquanto que o maior foi direcionado para substância **8** β -OH (beta orientado) (HAYASIDA, 2011, Figura 37).

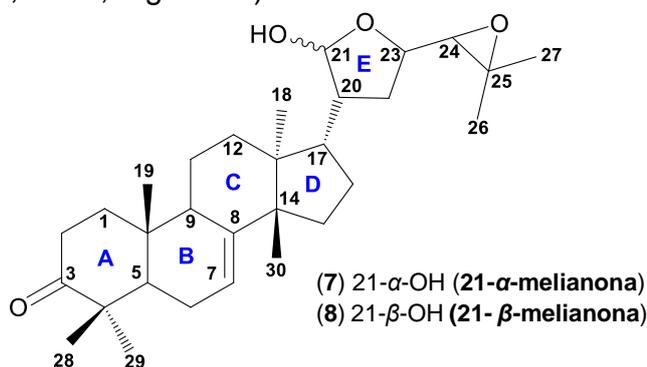


Figura 37. Estrutura química das **substâncias 7** e **8**

A análise do experimento de RMN de ^1H (Figura 38) nos permitiu observar sete sinais de metilas em simpletos na região entre δ_{H} 1,32 e 0,85, além da

presença de um simpleto largo em δ_H 5,33 s que integrou para dois, o que foi confirmado posteriormente pela análise do mapa de contorno HSQC acoplado com dois carbonos olefínicos em δ_C 118,1 e 118,2, sendo o primeiro mais intenso, e foram atribuídos a posição C-7, característicos de uma mistura epimérica em anel tetraidrofurano. Também foi possível notar sinais em δ_H 5,32 s e 5,38 s, acoplado respectivamente, com os carbonos metínicos em δ_C 97,8 e 101,8 (Figura 39), que apresentaram intensidade de um para meio e foram atribuídos a posição C-21 (Tabela 28). Esses dados indicaram que se tratava de uma mistura de triterpenos.

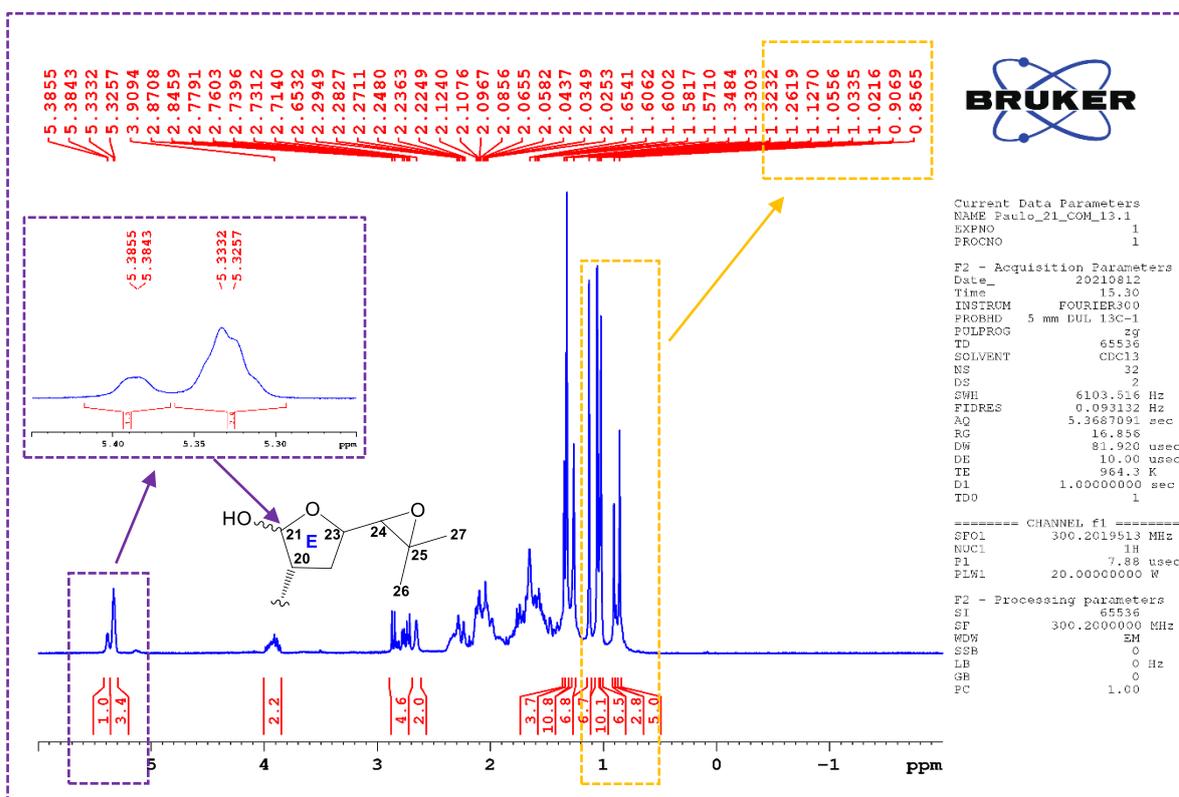


Figura 38. RMN 1H das substâncias **7** e **8** (300 MHz, $CDCl_3$) e expansão de δ_H 5,38-5,32 ppm

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40) corrobora com a ideia de se tratar de uma mistura epimérica apresentando duplicidade de sinais incluindo os sinais típicos de dupla ligação de um triterpeno com esqueleto tirucalano. Na cadeia lateral foi observado a presença de grupo hemiacetal evidenciado pelos sinais em δ_C 97,8 e 101,8 (C-21), e os sinais em δ_C 67,7 e 65,3 (C-24) e 58,1 e 57,3 (C-25) que são característicos de um grupo 24,25-epoxifindissona (Figura 41A).

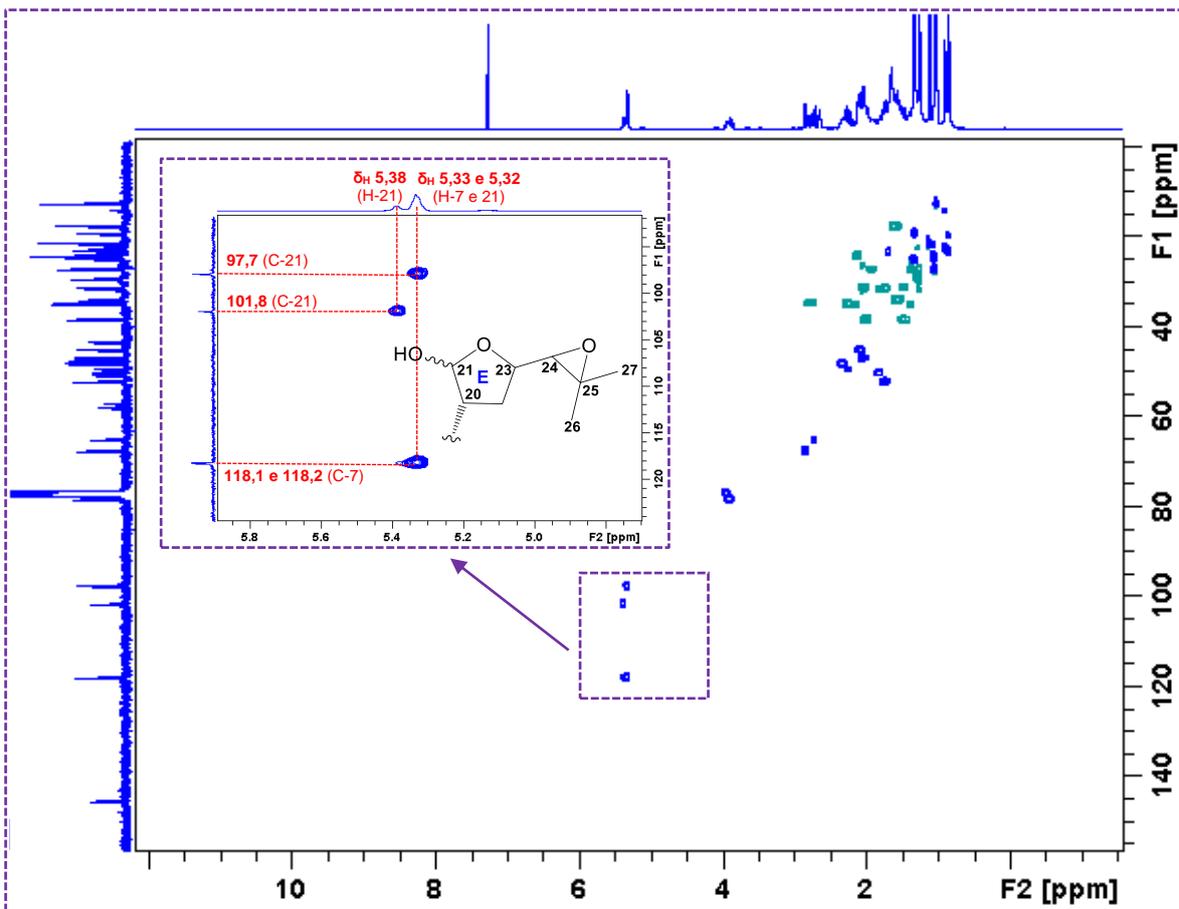


Figura 39. HSQC das substâncias 7 e 8 (75 MHz, CDCl₃) e expansão de δ_H 5,38-5,32 ppm

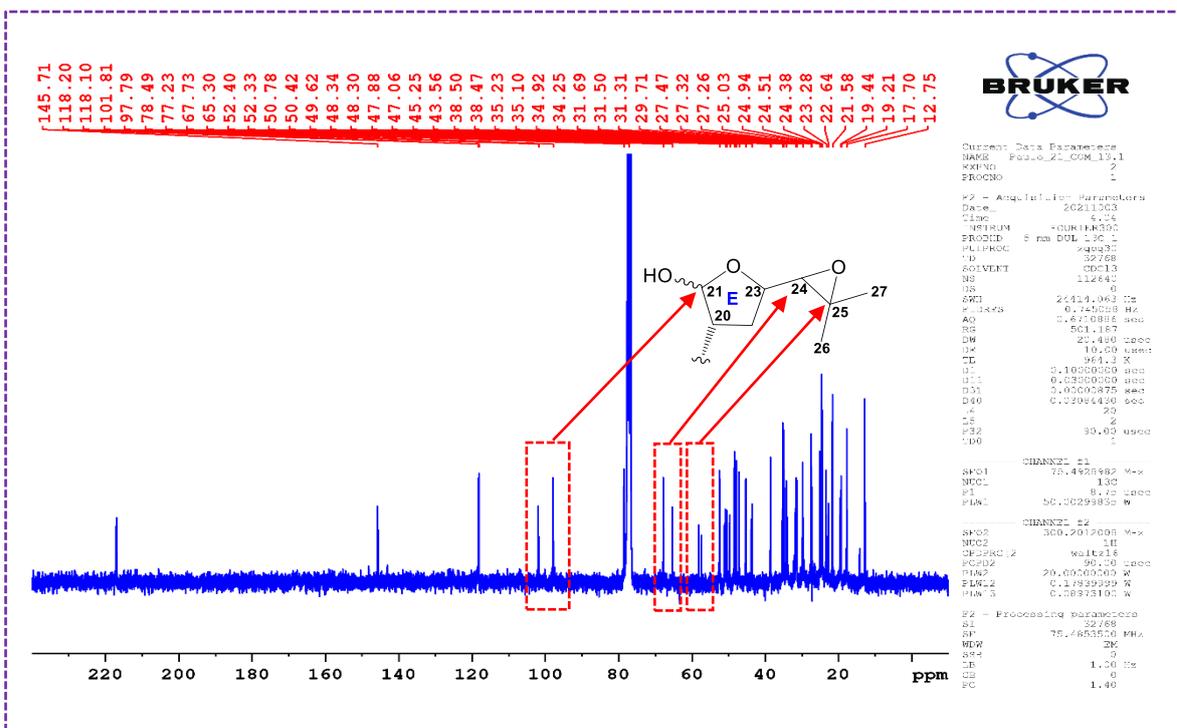


Figura 40. RMN ¹³C das substâncias 7 e 8 (75 MHz, CDCl₃)

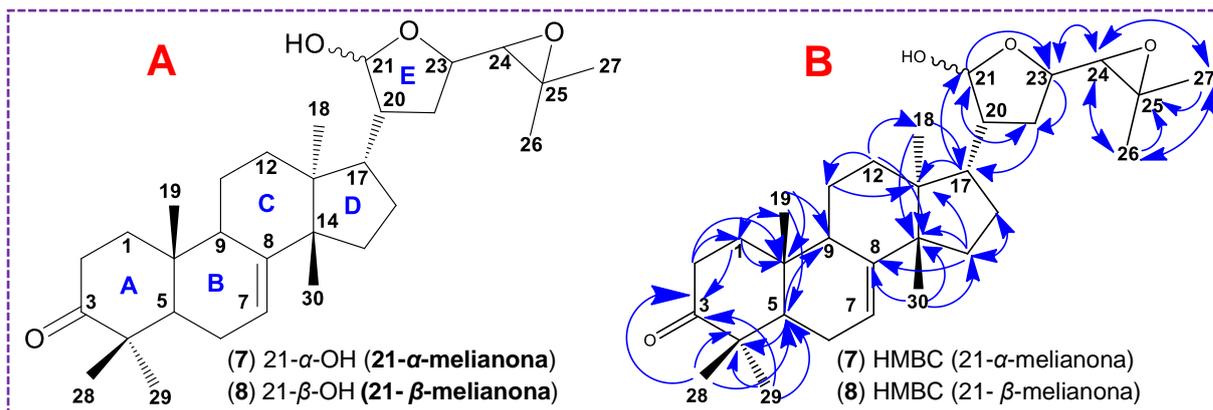


Figura 41. (A) estrutura química das substâncias 7 e 8; (B) correlações em HMBC para 7 e 8

No mapa de contorno HMBC (Figura 42) foram observadas as correlações entre os hidrogênios das metilas em δ_H 1,04 s (Me-28) e 1,11 s (Me-29) com os carbonos carbonílicos em δ_C 216,9 e 216,8 (C-3). Na cadeia lateral observou-se as correlações dos hidrogênios metílicos em δ_H 1,31 s (Me-26) e 1,32 s (Me-27), com os carbonos metínicos em δ_C 67,7 e 65,3 (C-24), conforme mostrada na Figura 41B.

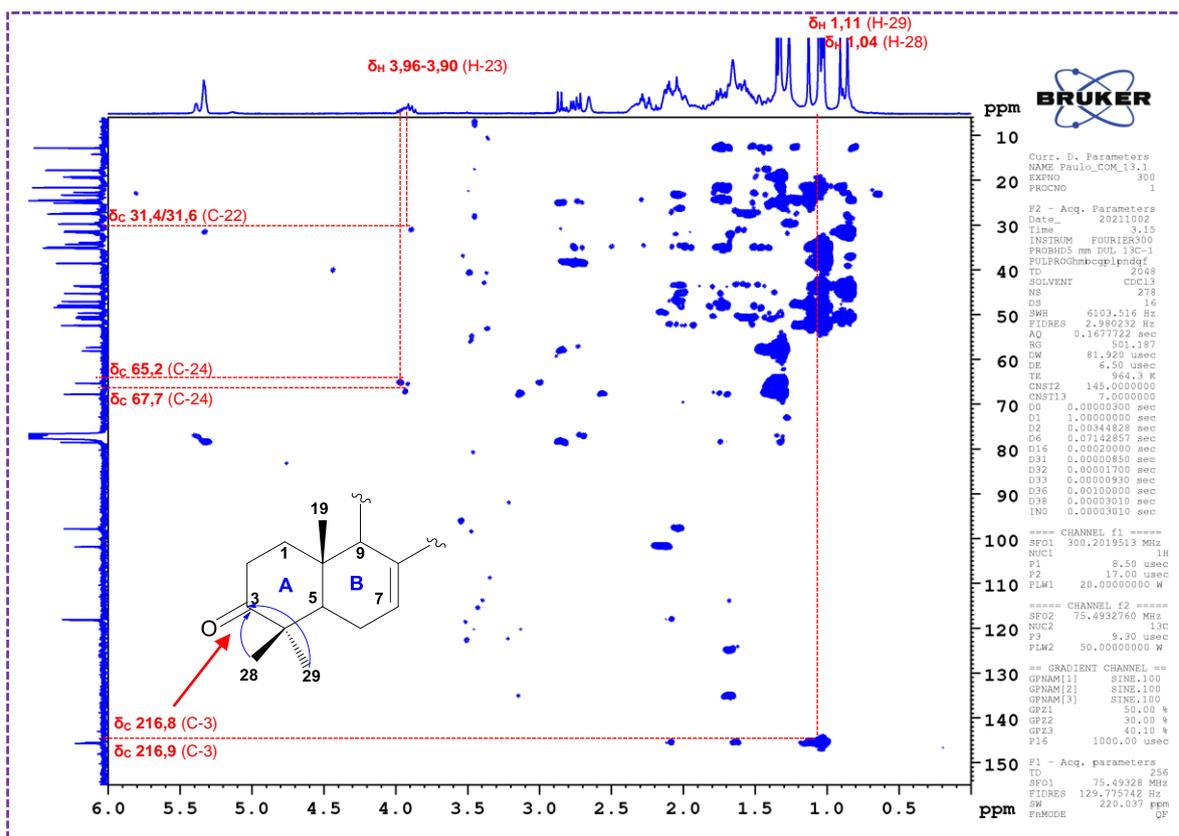


Figura 42. HMBC das substâncias 7 e 8 (300/75 MHz, $CDCl_3$) e expansão de δ_H 5,38-5,32 ppm

Tabela 28. Dados dos experimentos 1 e 2D das substâncias **7** e **8** comparados com a literatura

N ^o	HSQC (¹³ C – ¹ H, J1) SUBST. 6 e 7		HMBC	melianona (NTALLI <i>et al.</i> , 2010)	
	$\delta^1\text{H, mult, (J) Hz}$	$\delta^{13}\text{C ppm}$	(¹³ C – ¹ H, J3)	$\delta^1\text{H, mult, (J) Hz}$	$\delta^{13}\text{C ppm}$
1	1,99 <i>m</i> / 1,46 <i>m</i>	38,49/ 38,46	C-3, C-10, C-19		38,5
2	2,77 <i>dd</i> (14,4 e 5,6) 2,26 <i>dt</i> (14,0 e 3,5)	34,9	C-1, C-10	2,24 <i>ddd</i> (14,3; 14; 6,4) 2,75 <i>ddd</i> (14,3; 3,6; 3,4)	35,1
3	---	216,9/ 216,8	---	---	216,8/216,7
4	---	47,8	---	---	47,8
5	1,75 <i>d</i> (5,2)	52,4/ 52,3	C-4, C-9	1,82 <i>m</i>	52,4/52,4
6	2,10 <i>m</i>	24,3	---	1,70 <i>m</i>	23,2
7	5,32 <i>sl</i>	118,2/ 118,1	---	5,28 <i>sl</i>	118,1/118,0
8	---	145,7/ 145,5	---	---	145,7/145,6
9	2,35 <i>m</i>	48,3/ 48,3	---	---	49,6/48,4
10	---	35,1	---	---	34,9
11	1,60 <i>m</i>	17,7	C-13	---	17,7
12	1,39 <i>m</i> / 2,14 <i>m</i>	35,2	C-14, C-11, C-18	---	35,1
13	---	43,7/ 43,5	---	---	43,5
14	---	51,0/ 50,7	---	---	50,8/50,4
15	1,57 <i>m</i>	34,2	C-8, C-13, C-14, C-16	---	34,3
16	1,35 <i>s</i> / 1,92 <i>m</i>	27,3/ 27,2	C-16	---	27,4/27,3
17	2,04 <i>m</i> / 2,08 <i>m</i>	47,0/ 45,2	C-13, C-21	2,03 <i>m</i> / 2,06 <i>m</i>	47,1/45,2
18	0,85 <i>s</i>	23,2	C-14, C-17	0,80 <i>s</i> / 0,85 <i>s</i>	12,7
19	1,02 <i>s</i>	12,7	C-1, C-5, C-9, C-10	---	24,0
20	1,80 <i>m</i> / 2,26 <i>m</i>	50,4/ 49,6	---	---	33,9/31,9
21	5,38 <i>sl</i> β -OH 5,32 <i>d</i> (3,2) α -OH	101,8/ 97,7	C-23, C-22	---	97,7/101,8
22	2,04 <i>m</i> / 1,75 <i>m</i>	31,4/ 31,6	C-21, C-17	---	31,5/31,3
23	3,96 <i>m</i> β -OH 3,90 <i>m</i> α -OH	77,2/ 78,4	C-24, C-22	3,88 <i>m</i> / 3,84 <i>m</i>	77,0/78,4
24	2,87 <i>d</i> (8,0) 2,73 <i>d</i> (5,2)	67,7/ 65,2	C-26, C-25, C-23	2,81 <i>d</i> (7,6)/ 2,67 <i>d</i> (7,6)	67,7/65,3
25	---	58,0/ 57,3	---	---	57,9/57,2
26	1,32 <i>s</i>	25,0/ 24,9	C-27, C-25, C-24	1,29 <i>s</i> / 1,28 <i>s</i>	25,0/24,9
27	1,32 <i>s</i>	19,4/ 19,2	C-26, C-25, C-24	1,26 <i>s</i>	19,4/19,2
28	1,05 <i>s</i>	24,5	C-3, C-4, C-5	0,97 <i>s</i>	24,1
29	1,12 <i>s</i>	21,5	C-3, C-4, C-5	0,98 <i>s</i>	21,5
30	1,04 <i>s</i>	27,4	C-8, C-14, C-15	1,00 <i>s</i> / 1,07 <i>s</i>	22,6

Essa mistura tem sido identificada com frequência em espécies como, *Guarea grandiflora* (JIMENEZ *et al.*, 1998), *G. convergens* (HAYASIDA, 2011), *Trichilia reticulata* (HARDING *et al.*, 2001), *Melia toosendan* (NAKANISHI *et al.*,

1986), *M. azedarach* (NTALLI *et al.*, 2010), *Swietenia mahagoni* (VENI *et al.*, 2020), que pertencem à família Meliaceae.

5.2.7 Identificação da substância 9

A substância **9** (COM-13.§.2, 15 mg), foi isolada na forma de um sólido branco. Em CCDC demonstrou-se possuir absorção intensa na luz UV em 365 nm, depois de revelada em vanilina sulfúrica exibiu mancha roxa, com $R_f = 0,26$ quando eluída em Hex:AcOEt (9:1).

O Cromatograma de EMAR (Figura 43), em modo positivo, apresentou um sinal em m/z 427.50 correspondente ao pico $[M+H]^+$, que aliados aos dados espectrais de RMN, possibilitou propor a fórmula molecular $C_{30}H_{50}O$ para a substância **9**. Ao comparar com os dados da literatura, pôde-se identificar a **substância 9**, como sendo o cicloeucalenol (Figura 44) (KIKUCHI *et al.* 1986).

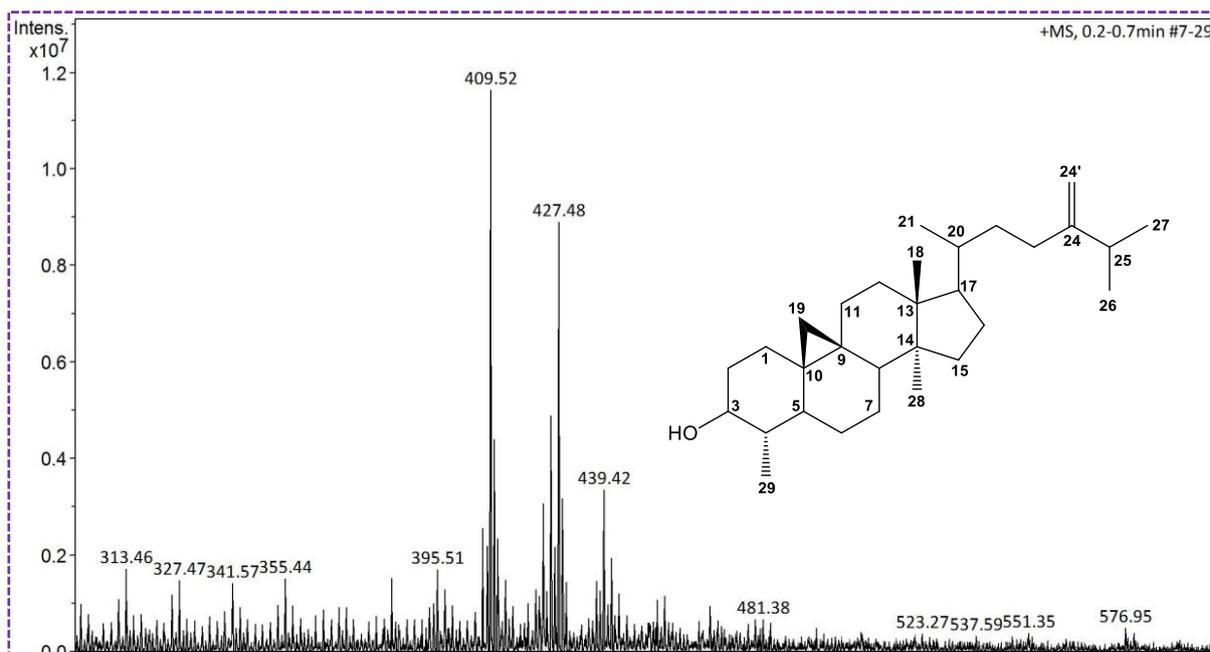


Figura 43. Cromatograma de EMAR no modo positivo para a substância 9

No espectro de RMN 1H (Figura 45), observou-se a presença de sinais característicos de um anel ciclopropânico em δ_H 0,39 d ($J = 4,0$ Hz) e δ_H 0,16 d ($J = 4,0$ Hz), que foram atribuídos à posição H-19 e que são muito comuns aos triterpenos do tipo cicloartânico. Também pôde-se notar a presença de dois hidrogênios vinílicos em δ_H 4,67 d (1,3 Hz) e 4,72 sl, que são bastante relatados na

literatura pertencendo à um carbono de dupla ligação terminal, esses sinais foram atribuídos a posição H-24'.

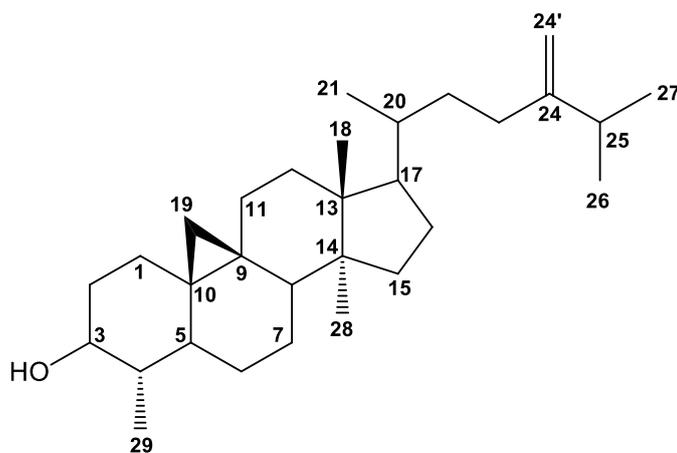


Figura 44. Estrutura química da substância 9 (cicloecalenol)

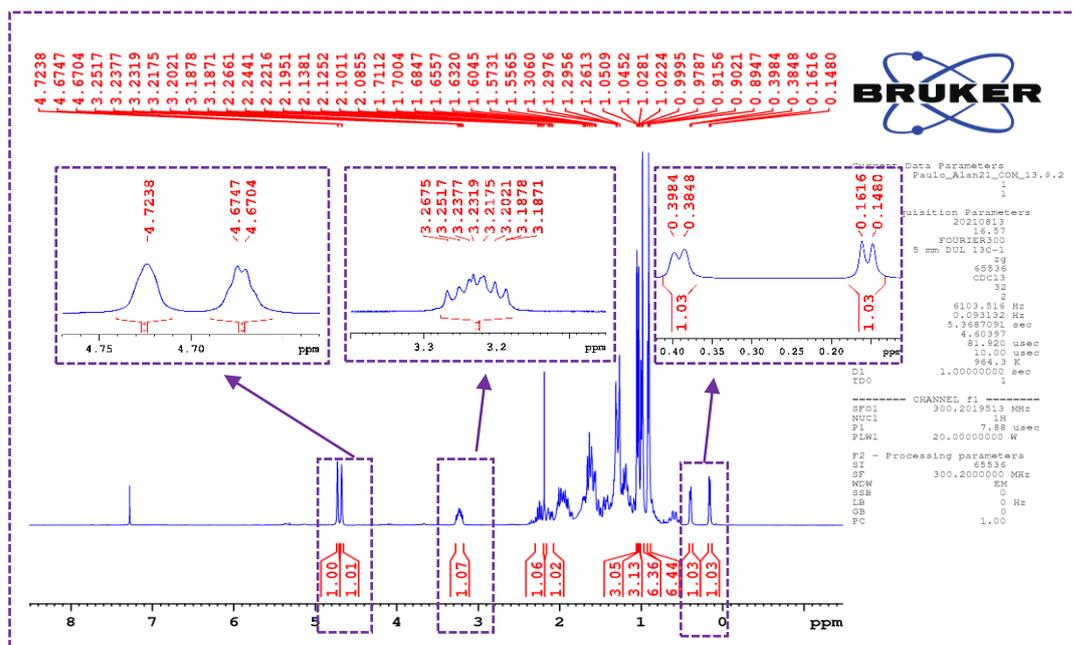


Figura 45. RMN ^1H da substância 9 (300 MHz, CDCl_3) e expansões em δ_{H} 4,7, 3,2 e 0,3 ppm

Além disso, o espectro de RMN ^1H revelou a existência de apenas seis sinais característicos de hidrogênios metílicos, sendo dois em δ_{H} 0,90 s (H-28) e 0,98 s (H-18) e quatro em δ_{H} 0,90 d ($J = 6,3 \text{ Hz}$, H-21), 1,01 d ($J = 6,3 \text{ Hz}$, H-29), 1,04 d ($J = 6,8 \text{ Hz}$, H-27) e 1,05 d ($J = 6,8 \text{ Hz}$, H-26). Ainda foi possível observar um sinal em δ_{H} 3,23 m, característico de um hidrogênio carbinólico da posição H-3, e um septeto em δ_{H} 2,24, característico de hidrogênio metínico de um grupo isopropil, que fora atribuído a posição H-25 (Tabela 29)

Tabela 29. dados dos experimentos 1 e 2D da substância **9** comparados com a literatura

Nº	HSQC (¹³ C – ¹ H, J1) *		COM-13.5.2	Cicloeucaleenol **	
	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	$\delta^1\text{H}$, mult, (J) Hz	HMBC (¹³ C – ¹ H, J2-3) *	$\delta^{13}\text{C}$ ppm	$\delta^1\text{H}$, mult, (J) Hz
1	30,7			30,8	
2	34,8			34,9	
3	76,5	3,22 <i>m</i>	C-29; C-5; C-3	76,6	3,21 <i>ddd</i> (10,5; 9,0; 4,5)
4	44,5	1,18 <i>m</i>		44,6	
5	43,3			43,4	
6	24,6			24,7	
7	25,1			25,2	
8	46,8			46,9	
9	23,5			23,6	
10	29,5			29,6	
11	26,9			27,0	
12	32,8	1,63 <i>t</i> (7,1)		32,9	
13	45,3			45,4	
14	48,8			49,0	
15	34,9			35,4	
16	28,1			28,1	
17	52,2			52,3	
18	17,8	0,98 <i>s</i>		17,8	0,97 <i>s</i>
19	27,2	0,16 <i>d</i> (4,0) 0,39 <i>d</i> (4,0)	C-9; C-19; C-1; C-5; C-8 C-9; C-19; C-10; C-1; C-8	27,2	0,14 <i>d</i> (4,0) 0,38 <i>d</i> (4,0)
20	36,1			36,2	
21	18,3	0,91 <i>d</i> (6,3)	C-22; C-20 e C-17	18,4	0,89 <i>d</i> (6,5)
22	55,3			55,1	
23	31,3			31,4	
24	156,9			156,8	
24'	105,9	4,72 <i>sl</i> 4,67 <i>d</i> (1,3)	C-23; C-25 C-23; C-25	106,0	4,71 <i>sl</i> 4,66 <i>d</i> (1,0)
25	33,7	2,24 <i>sept</i>	C-26; C-23; C-24'; C-24	33,9	2,23 <i>sept</i>
26	22,0	1,05 <i>d</i> (6,8)	C-24; C-27 e C-25	22,0	1,02 <i>d</i> (7,0)
27	21,8	1,04 <i>d</i> (6,8)	C-24; C-26 e C-25	21,9	1,03 <i>d</i> (6,7)
28	19,1	0,90 <i>s</i>	C-15; C-14, C-13 e C-8	19,2	0,89 <i>s</i>
29	14,4	1,01 <i>d</i> (6,3)	C-5; C-3	14,4	0,98 <i>d</i> (7,0)

* CDCl₃, 300 MHz** CDCl₃, 400 MHz ** (KIKUCHI *et al.*, 1986)

Em análises dos espectros de RMN ¹³C (Figura 46), foi possível confirmar a ocorrência de um único triterpeno, pois, foram observados apenas 30 sinais, sendo, 6 para carbonos metílicos, 12 carbonos metilênicos, 7 carbonos metínicos e 5 carbonos desidrogenados, esses últimos são ausentes no DEPT-135.

O sinal de carbono metilênico do anel ciclopropânico foi confirmado pelas correlações heteronucleares entre δ_{C} 27,2 (C-19) com os dois sinais em δ_{H} 0,16 e 0,39, apresentadas no espectro de HSQC (Figuras 47). Da mesma forma, o carbono vinílico de dupla terminal em δ_{C} 105,9 (C-24') fez correlação direta com os hidrogênios em δ_{H} 4,67 e 4,72. O sinal em δ_{C} 79,5 (C-3) acoplou ao sinal em δ_{H} 3,22. A partir desses dados pôde-se inferir que a estrutura química investigada, tratava-se de um triterpeno cicloartânico com um grupo hidroxila acoplado ao carbono C-3.

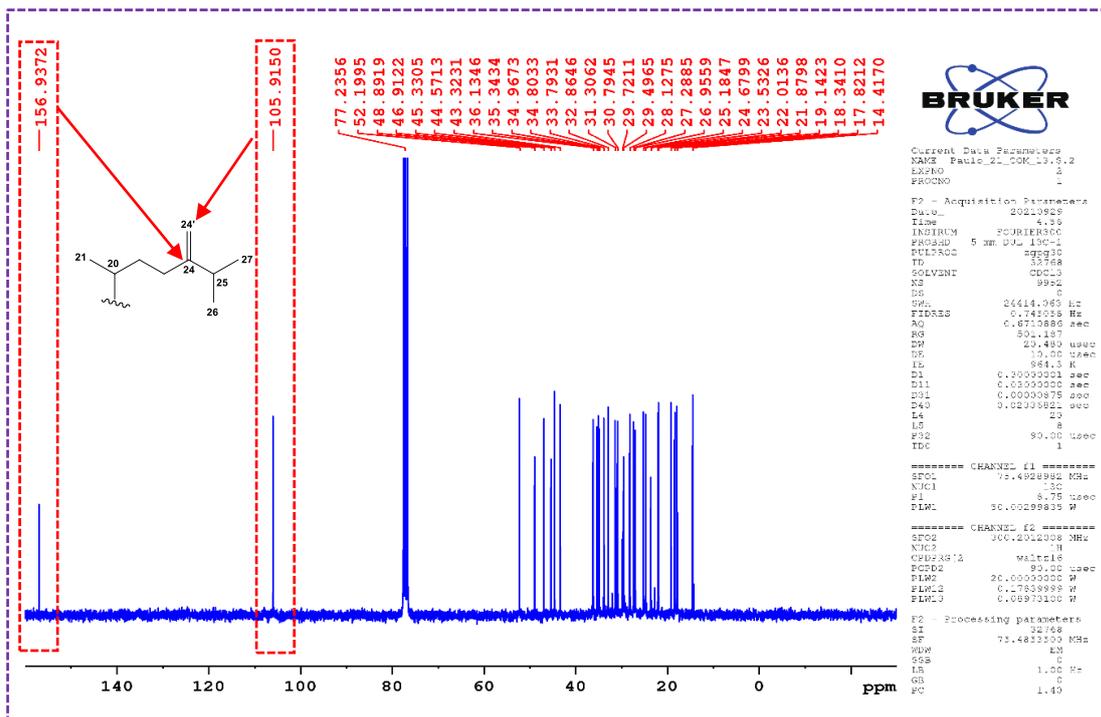


Figura 46. RMN ¹³C da substância 9 (75 MHz, CDCl₃)

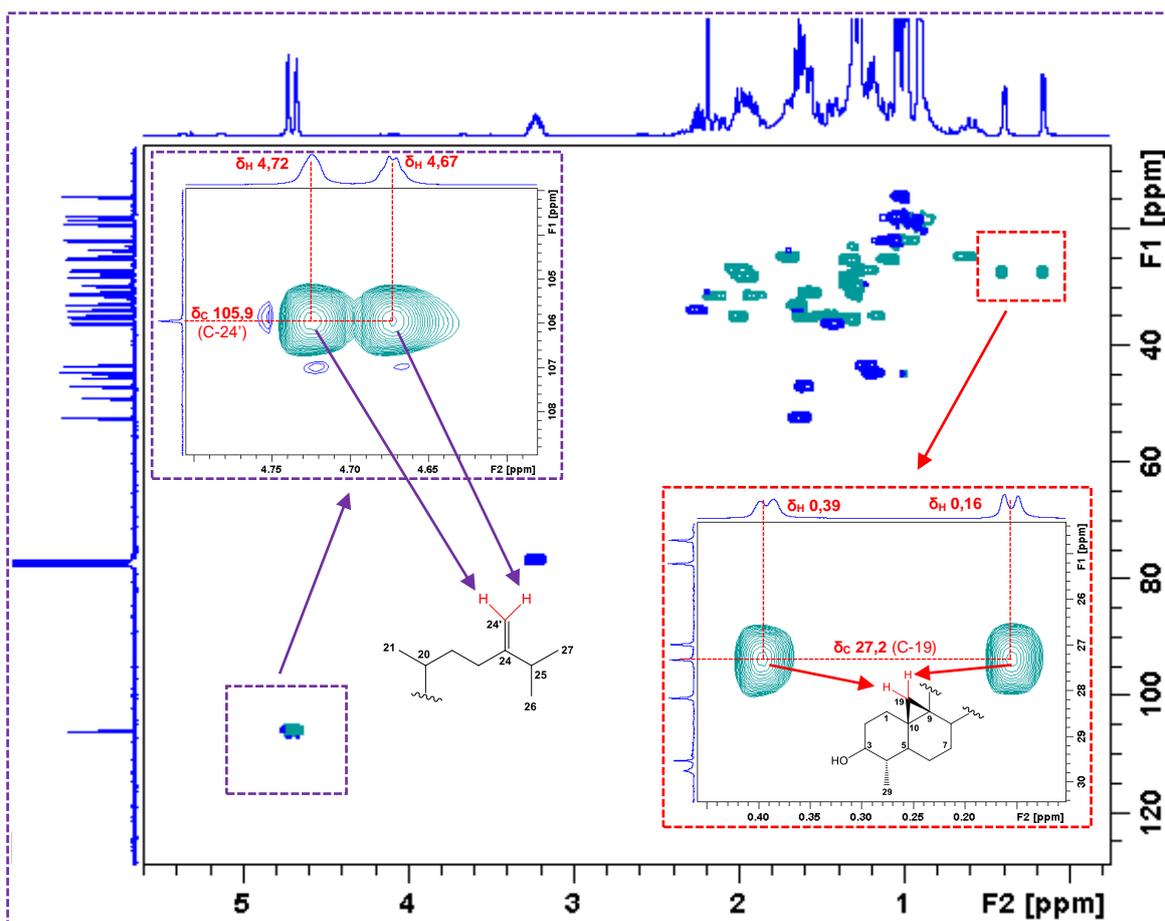


Figura 47. HSQC da substância 9 (75 MHz, CDCl₃), expansões em δ_H 4,7 e 0,3

No mapa de contorno HMBC (Figura 48) foi possível confirmar o posicionamento da dupla terminal na cadeia lateral, pela correlação a longa distância do sinal em δ_H 2,24 (H-25) com os carbonos δ_C 22,0 (C-26), 31,3 (C-23), 105,9 (C-24') e 156,9 (C-24). O anel ciclopropânico foi posicionado no anel "B", devido a correlação entre os sinais em δ_H 0,16 (H-19a) e 0,39 (H-19b) com os carbonos em δ_C 23,5 (C-9), 27,2 (C-19), 29,5 (C-10), 43,3 (C-5) e 46,8 (C-8). Já o hidrogênio metínico em δ_H 1,18 (H-4), se correlacionou aos carbonos em δ_C 14,4 (C-29), 43,3 (C-5) e 79,5 (C-3), posicionando assim, a metila e o carbono carbinólico do anel A.

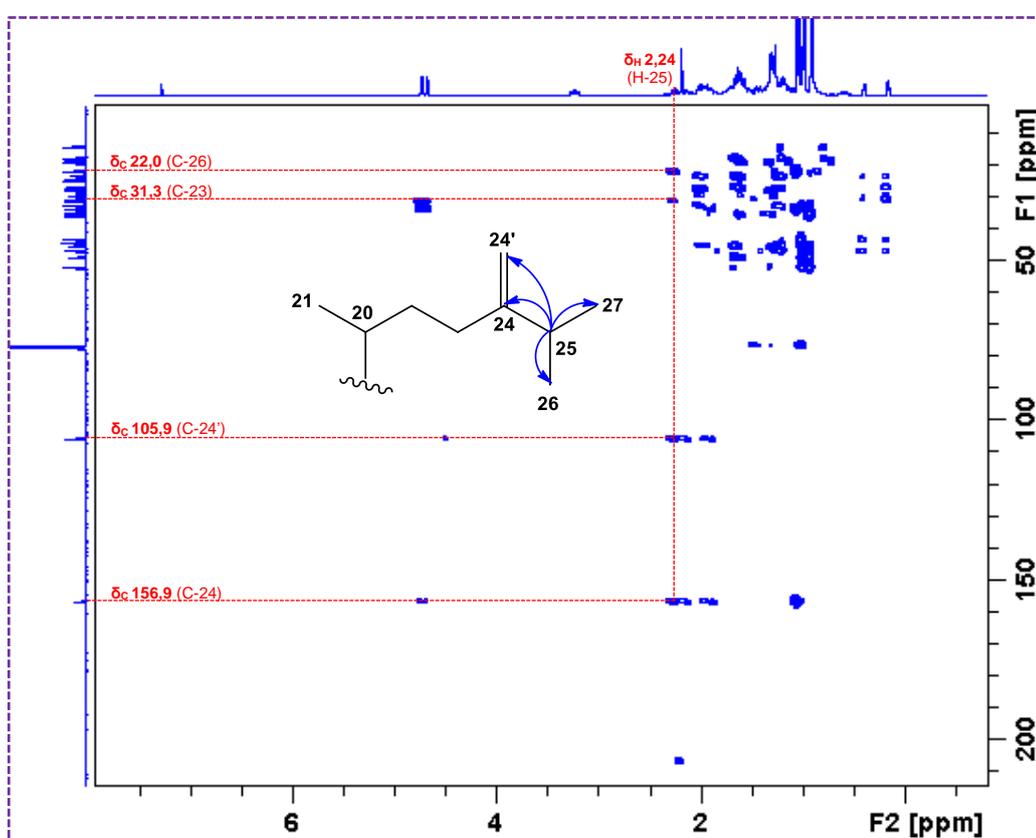


Figura 48. HMBC da substância **9** (75 MHz, $CDCl_3$)

Em estudos prévios, o cicloeucalenol demonstrou possuir atividade de inibição do crescimento fúngico, nas concentrações entre 100 a 200 $\mu g/mL$, contra as espécies fungos da madeira: *Aspergillus fumigatus*, *Coniophora puteana*, *Fibroporia vaillantii*, *Phaeolusschweinitzii* e *Rhizopus* sp (EKHUEMELO *et al.*, 2019). Também demonstrou possuir atividade contra *Spodoptera frugiperda*, com 50% de inibição do crescimento (IC_{50}) em 7,7 ppm (DA-SILVA *et al.*, 1999). Esse triterpeno

é bem comum em espécies do gênero *Cedrela* (DE-PAULA *et al.*, 1997; NOGUEIRA *et al.*, 2020 e VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022).

5.2.8 Identificação das substâncias **10** e **11**

A fração COM-16H.3.8.7.5 (6 mg), denominada de substâncias **10** e **11**, demonstrou possuir aspecto oleoso, cor laranja claro, apolar, cheiro forte amadeirado. Em CCDC apresentou-se pura como uma mancha única de cor violeta ao ser revelada em vanilina sulfúrica e uma fluorescência visível em luz UV com comprimento de onda de 254 nm.

As análises 1D e 2D aliadas aos dados de EMAR, possibilitaram a identificação da mistura de dois diastereoisômeros pertencentes a classe dos poliacetilenos e foram comparados com os dados de RMN ^1H e ^{13}C do diidropanaxacol (FUJIMOTO e SATOH, 1987) conforme Tabela 30. Esses poliacetilenos foram identificados como 4,6-heptadecadiene-3 β ,9 β ,10 α ,11 β -tetraol (**10**) e 4,6-heptadecadiene-3 β ,9 β ,10 β ,11 α -tetraol (**11**), respectivamente (Figura 49).

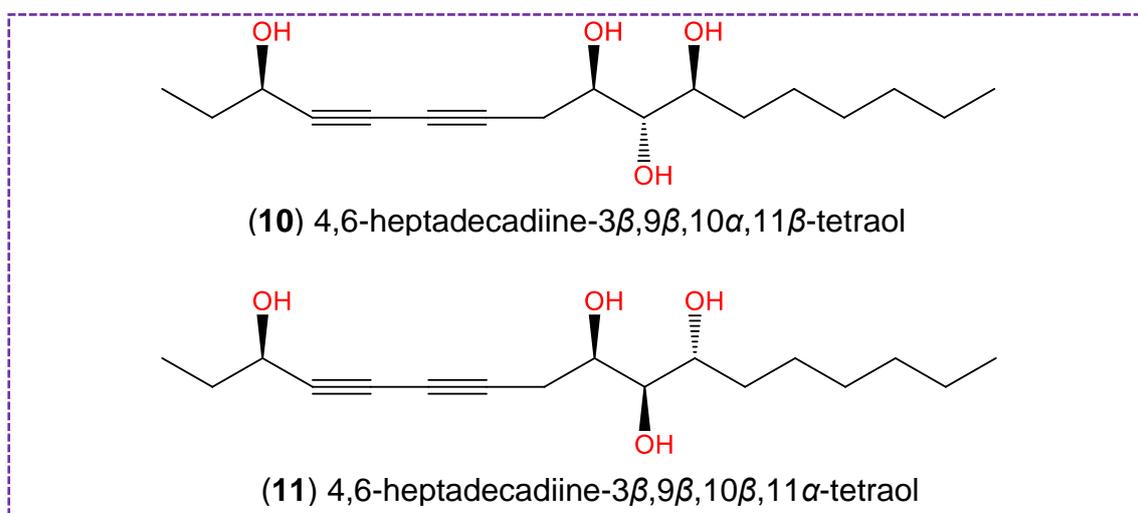


Figura 49. Estrutura química proposta aos epímeros de poliacetilenos **10** e **11**

No espectro de RMN ^1H (Figura 50), observou-se a presença de um sinal em δ_{H} 4,29 *t* ($J = 6,0 \text{ Hz}$), característico de hidrogênio oximetínico, que foi atribuído ao H-3, esse sinal é comum na classe dos poliacetilenos C_{17} . Outros três sinais oximetínicos foram observados em δ_{H} 4,08 *m* (H-9), 3,39 *t* ($J = 3,4 \text{ Hz}$, H-10) e 3,86 *sex* ($J = 2,8 \text{ Hz}$, H-11). Também pôde-se notar a presença de apenas dois sinais de hidrogênios metílicos em δ_{H} 0,96 *t* ($J = 7,4 \text{ Hz}$, H-1) e 0,88 *t* ($J = 6,6 \text{ Hz}$, H-17).

O COSY possibilitou a confirmação dos acoplamentos desde H-8 - H-17, bem como os de H-1 - H-3 (Figura 51).

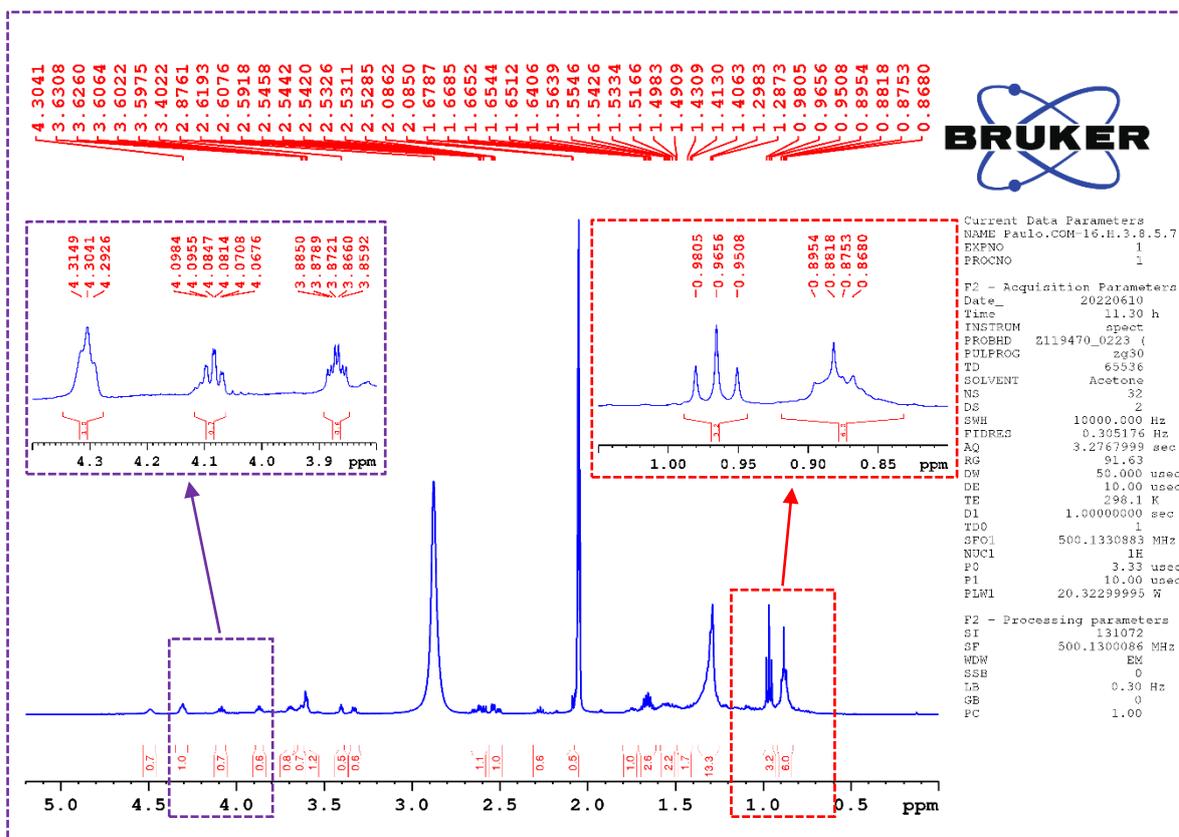


Figura 50. RMN ¹H de **10** e **11** (500 MHz, acetona-d₆) e expansões em δ_H 4,3-3,8 e 1,0-0,8 ppm

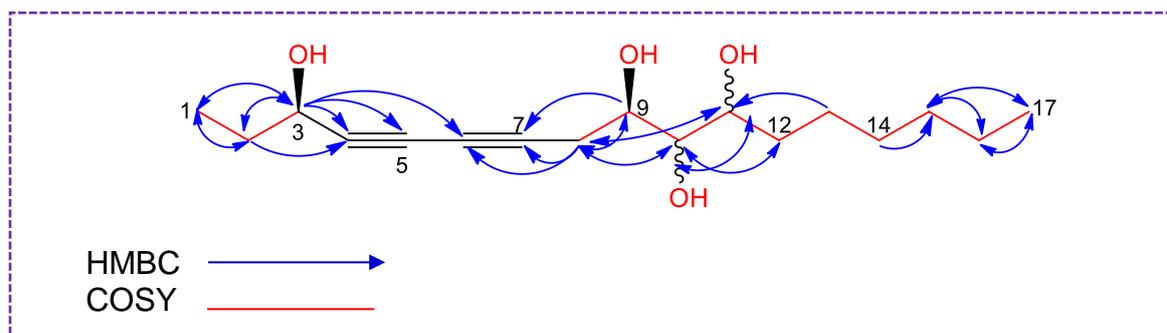


Figura 51. Correlações observadas em HMBC e COSY

O experimento de NOESY (Tabela 30) permitiu verificar os acoplamentos espaciais entre os hidrogênios H-1 com H-2 e H-3, além dos acoplamentos de H-12 com H-9, H-10 e H-11. Ao analisar os dados de RMN ¹³C (Figura 52), foi possível notar a presença de quatro sinais de carbonos quaternários aparecendo duplicados em δ_c α 78,9 e β 79,2 (C-4), β 69,38 e α 69,32 (C-5), β 66,5 e α 66,4 (C-6), β 78,99 e α 78,94 (C-7), esses deslocamentos não são muito comuns, porém para a classe

dos poliacetídeos eles são um dos principais indicativos da presença de triplas ligações. Além desses sinais, observou-se outros quatro sinais de carbonos oximetínicos em δ_c 63,8 (C-3), 70,1 (C-9), α 75,2 e β 75,7 (C-10), β 72,8 e α 72,2 (C-11). Esses dados foram confirmados pelo experimento de DEPT-135 (Fig. 53).

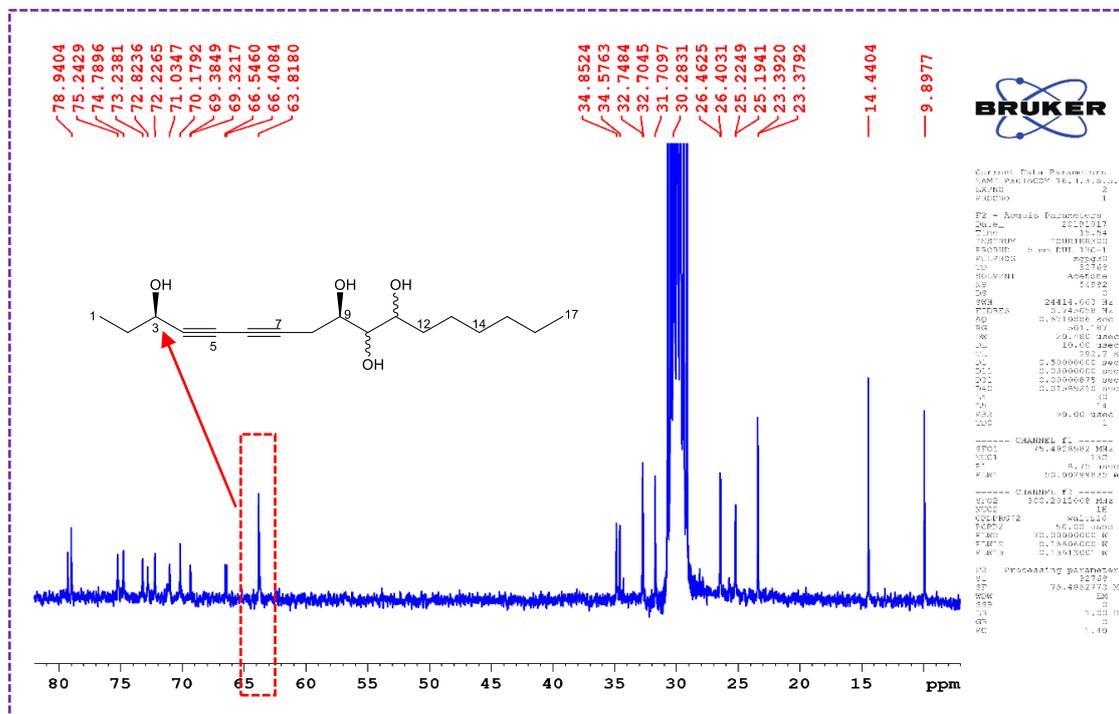


Figura 52. RMN ¹³C das substâncias 10 e 11 (75 MHz, Acetona-d6)

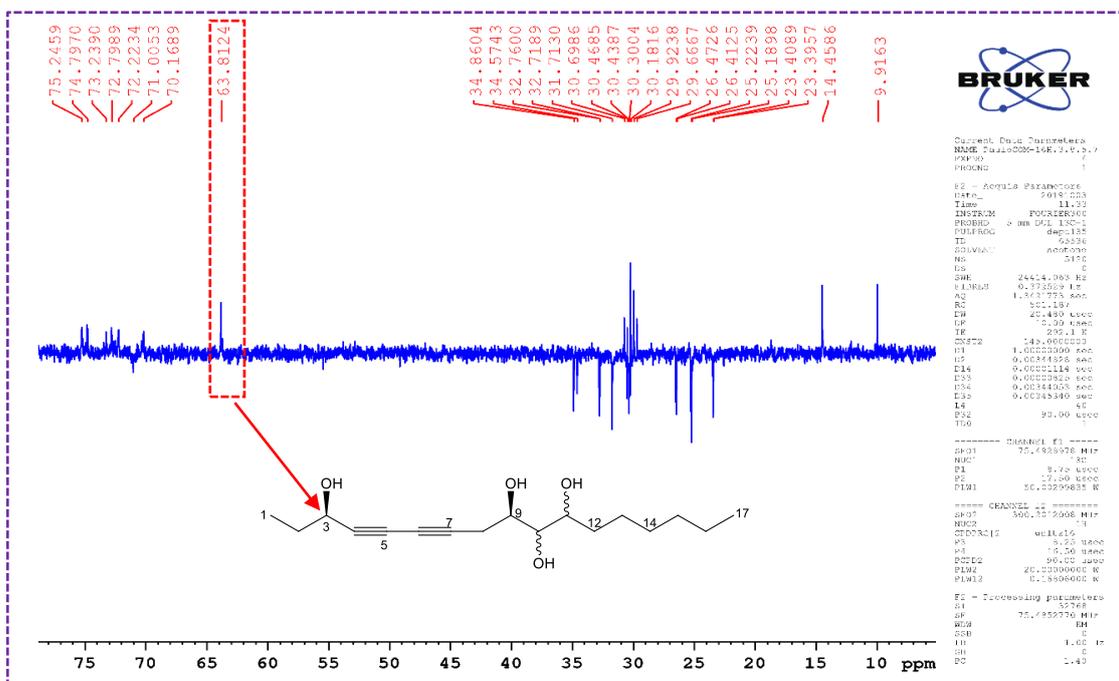


Figura 53. DEPT-135 das subst. 10 e 11 (75 MHz, Acetona-d6)

Os dados do mapa de contorno HSQC (Figura 54) possibilitou a confirmação dos acoplamentos dos 4 hidrogênios oximetínicos em δ_H 4,29 (H-3), 4,08 (H-9), 3,39 (H-10) e 3,86 (H-11) com seus respectivos carbonos em δ_C 63,8 (C-3), 70,1 (C-9), α 75,2 e β 75,7 (C-10), β 72,8 e α 72,2 (C-11). Também foi possível notar os acoplamentos dos 2 hidrogênios metílicos em δ_H 0,96 e 0,88 com os carbonos em δ_C 9,8 (Me-1) e 14,4 (Me-17), além disso, observou-se um sinal duplicado em δ_H α 2,55 *dd* ($J = 6,6$ e $17,1$ Hz) e β 2,67 *dd* ($J = 6,4$ e $17,1$ Hz), correlacionando-se com o sinal dos carbonos metilênicos em δ_C α 25,1 e β 25,2 atribuídos à posição C-8.

No mapa de contorno HMBC (Figura 55), pode-se notar as correlações entre o hidrogênio em δ_H 4,29 (H-3) com os sinais dos carbonos vizinhos em δ_C 9,8 (Me-1), 31,7 (C-2), α 78,9 e β 79,2 (C-4), β 69,38 e α 69,32 (C-5), β 66,5 e α 66,4 (C-6). Além dessas correlações, também apresentou a correlação entre os sinais em δ_H α 2,55 e β 2,67 (H-8) com os carbonos vizinhos em δ_C β 66,5 e α 66,4 (C-6), β 78,99/ α 78,94 (C-7), 70,1 (C-9), α 75,2 e β 75,7 (C-10), β 72,8 e α 72,2 (C-11) esses dados foram imprescindíveis para posicionar as triplas ligações entre os carbonos oximetínico em (C-3) e metilênico em (C-8) conforme Figura 51.

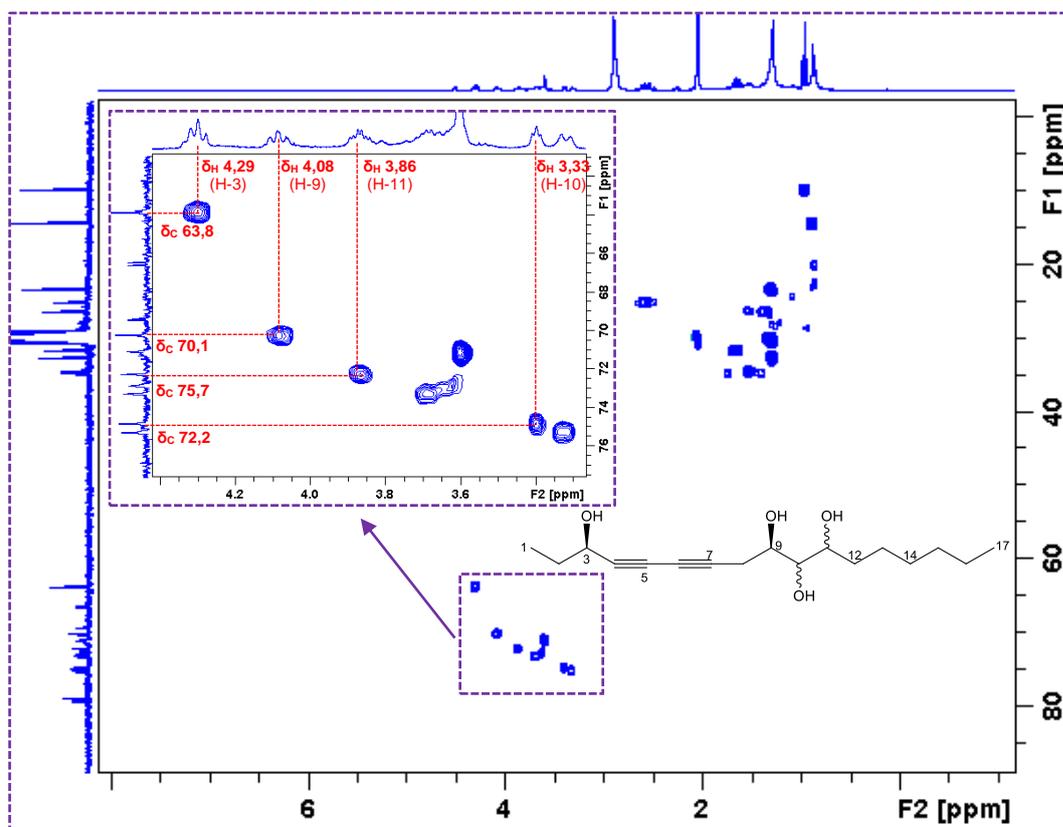


Figura 54. Mapa de contorno HSQC das subst. **10** e **11** (75 MHz, Acetona-d₆)

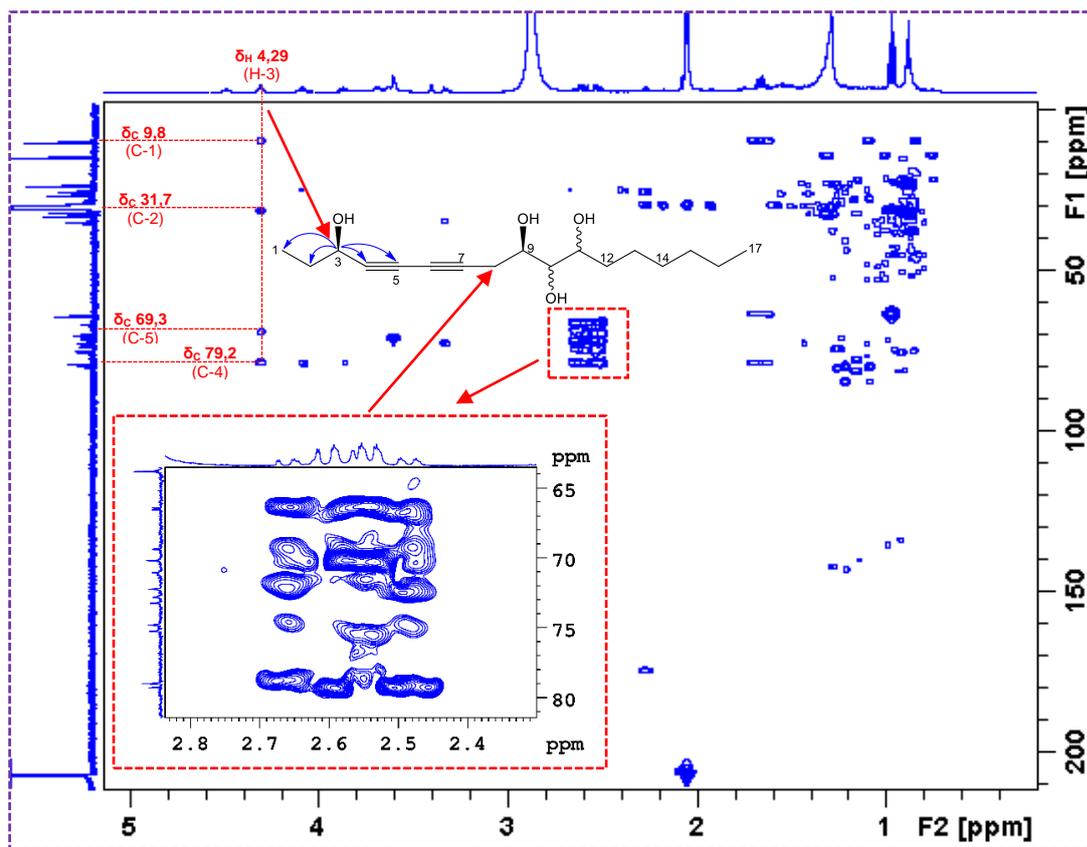


Figura 55. Mapa de correlações HMBC das substâncias **10** e **11** (75 MHz, Acetona-d₆)

Tabela 30. Dados dos experimentos 1 e 2D das substâncias **10** e **11**

N ^o	HSQC (¹³ C – ¹ H, J1)*		HMBC*	COSY*	NOESY*	dihydropanaxacol**	
	δ ¹ H, mult, (J) Hz	δ ¹³ C ppm	(¹³ C – ¹ H, J3)	¹ H – ¹ H	¹ H – ¹ H	δ ¹ H	δ ¹³ C
1	0,96 <i>t</i> (7,4)	9,8 Me	C-2, C-3	H-2	H-2, H-3	1,02 <i>t</i> (7,3)	9,4
2	1,65 <i>m</i>	31,7 CH ₂	C-1, C-3, C-4	H-1, H-3	H3	1,74 <i>m</i>	30,7
3	4,29 <i>t</i> (6,0)	63,8 CH	C-1, C-2, C-4, C-5, C-6	H-2	H-1, H-2	4,37 <i>t</i> (6,4)	63,9
4	---	α 78,99/ β 79,27 C	---	---	---	---	77,3
5	---	β 69,38/ α 69,32 C	---	---	---	---	69,6
6	---	β 66,5/ α 66,4 C	---	---	---	---	66,5
7	---	β 78,99/ α 78,94 C	---	---	---	---	77,6
8	α 2,55 <i>dd</i> (6,6 e 17,1) β 2,67 <i>dd</i> (6,4 e 17,1)	α 25,1/ β 25,2 CH ₂	C-6, C-7, C-9, C-10, C-11	H-9	H-10	2,57 <i>dd</i> (6,4 e 16,9) 2,59 <i>dd</i> (5,6 e 16,9)	24,9
9	4,08 <i>m</i>	70,1 CH	C-7, C-8	H-8, H-10	H-12	3,64 <i>m</i>	72,2
10	α 3,33 <i>d</i> (7,1) β 3,39 <i>t</i> (3,4)	α 75,2/ β 75,7 CH	C-8, C-11, C-12	H-9, H-11	H-12	3,59 <i>m</i>	73,1
11	β 3,86 <i>sex</i> (2,8) α 3,62 <i>m</i>	β 72,8/ α 72,2 CH	C-10	H-10, H-12	H-12	1,50 <i>m</i>	31,9
12	β 1,72 <i>m</i> – 1,39 <i>m</i> α 1,52 <i>m</i>	β 34,8/ α 34,5 CH ₂	C-10	H-11, H-13	H-9, H-10, H-11	1,2-1,4 <i>br, m</i>	25,6
13	α 1,32 <i>m</i> / β 1,53 <i>m</i>	β 26,46/ α 26,40 CH ₂	C-11	H-12, H-14	---	---	29,6
14	2,05 <i>s</i> – 1,28 <i>m</i>	30,2 CH ₂	C-15	H-13, H-15	---	---	29,3
15	1,30 <i>m</i>	α 32,70/ β 32,74 CH ₂	C-16, C-17	H-14, H-16	---	---	33,5
16	1,30 <i>m</i> – 0,88 <i>m</i>	β 23,39/ α 23,37 CH ₂	C-15, C-17	H-15, H-17	---	---	22,7
17	0,88 <i>t</i> (6,6)	14,4 Me	C-15, C-16	H-16	---	0,88 <i>t</i> (7,1)	14,1

* Acetona-d₆, 500 MHz

** CDCl₃, 400 MHz (FUJIMOTO e SATOH, 1987)

O cromatograma de LC-MS (Figura 56A) apresentou dois picos majoritários com tempos de retenção muito próximos, entre 6 e 8 min., indicando se tratar de uma mistura. Ao analisar-se os dados de EMAR em modo positivo (Figura 56B), observou-se um pico correspondente ao pseudo-íon $[M+H]^+$ m/z 297.2053 e foi proposto a fórmula molecular dos epímeros como sendo $C_{17}H_{28}O_4$. Ao analisar as fragmentações pode se observar que o sinal do pseudo-íon m/z 319.1879, corresponde ao adulto de sódio (Na) $[(M+H)+Na]^+$. Outro pseudo-íon m/z 279.1956 que indica a perda de água $[(M+H)-H_2O]^+$ correspondente a uma desidratação da molécula, em seguida outro pico m/z 261.1837 que indica mais uma perda de água $[(M+H)-H_2O]^+$. Essa proposta de fragmentação está ilustrada na Figura 57. Com base nesses dados de massas foi possível inferir se tratar de uma substância pertencente à classe dos poliacetídeos de cadeia linear C_{17} .

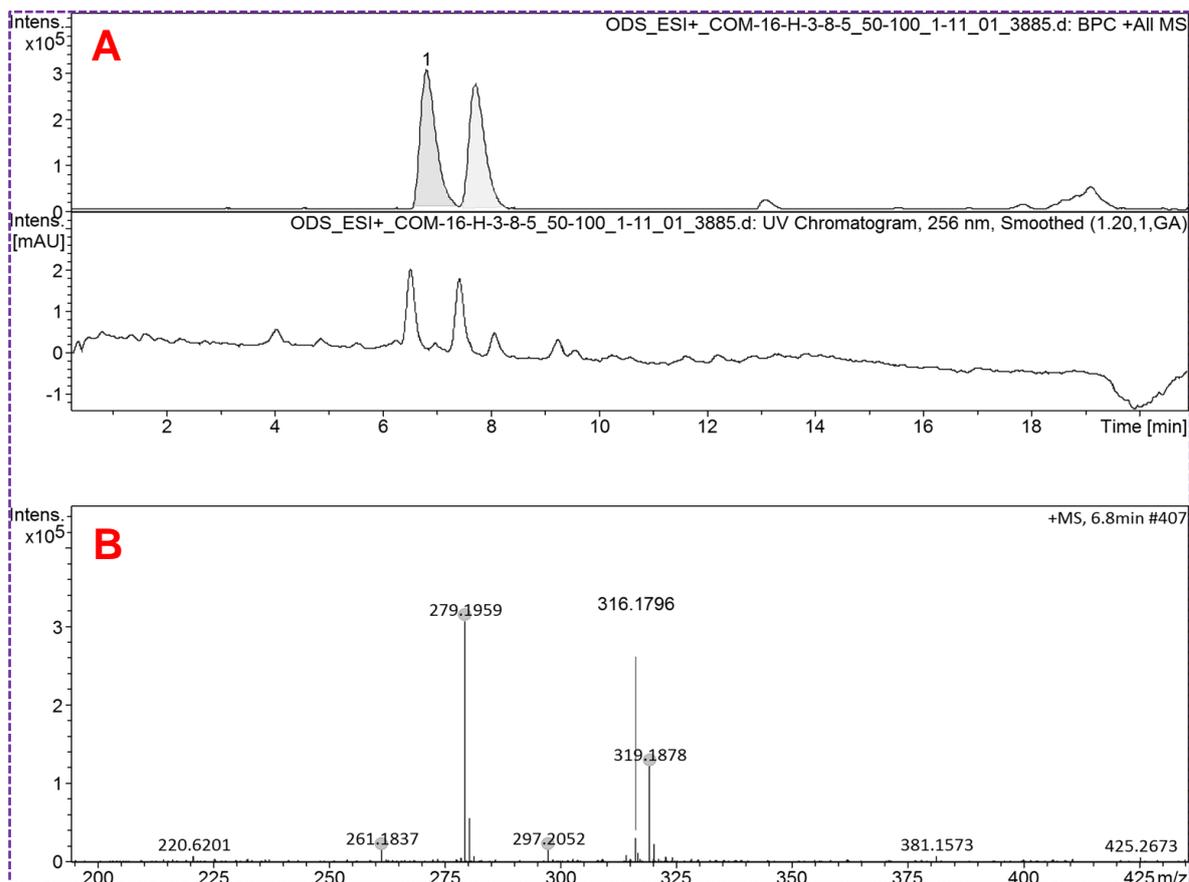


Figura 56. Cromatogramas (A) do LC-MS (B) de EMAR para as substâncias **10** e **11**

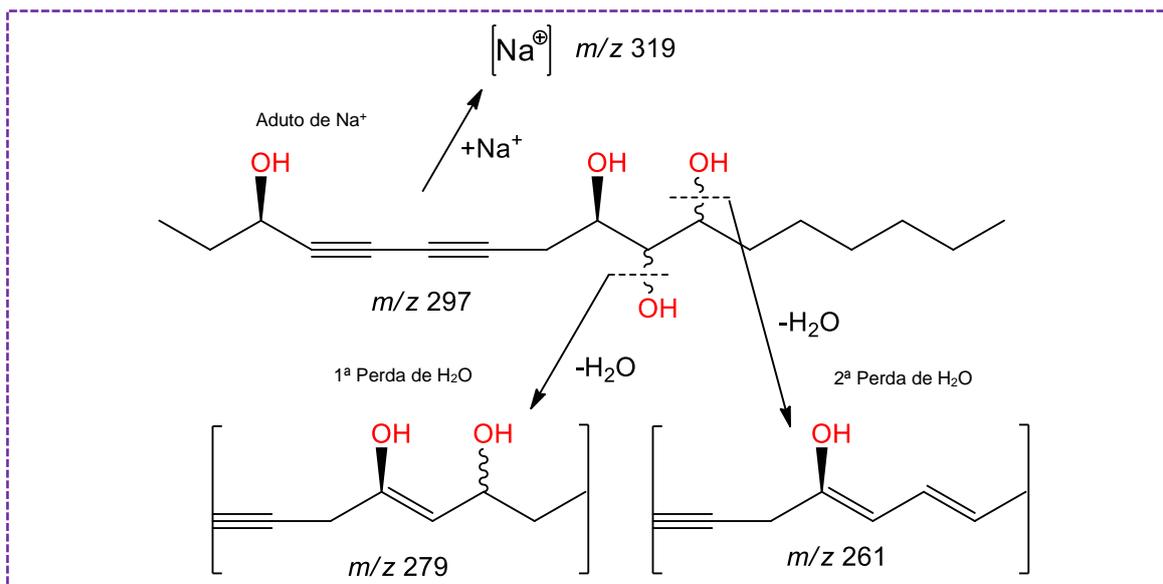


Figura 57. Proposta de fragmentações nas substâncias **10** e **11**

Recentemente foram identificados alguns poliacetilenos na família Meliaceae, isoladas nos gêneros *Swietenia* (MI *et al.*, 2019; WAKABAYASHI *et al.*, 1991), *Toona* (WANG *et al.*, 2018; NING *et al.*, 2011) e *Khaya* (WANG *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2012). Este, porém é o primeiro registro do isolamento de um poliacetileno para o gênero *Cedrela*, além de serem inéditos na literatura.

5.2.9 Identificação da substância **12**

A substância **12** (**COM-17.11.11**, 13 mg) se apresentou com um sólido amorfo, com baixa absorção em UV 254 e quando revelado com vanilina sulfúrica, em DCM:MeOH 95:5, se tornou uma mancha purpura com um leve rastro (Figura 58), a substância foi submetida à análise de RMN ^1H .

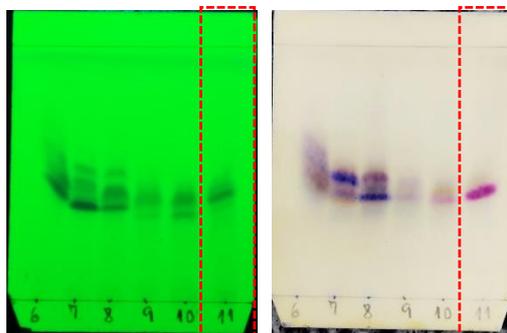


Figura 58. Placa de CCDC de **COM-17.11.11**: (A) absorção em UV 254 nm e (B) CCDC revelada.

Com base nas análises dos dados de RMN uni e bidimensionais, foi possível elucidar a substância (**12**) majoritária como sendo a 7-hidróxi-3',4'-dimetóxi-isoflavanona (Figura 59), que está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

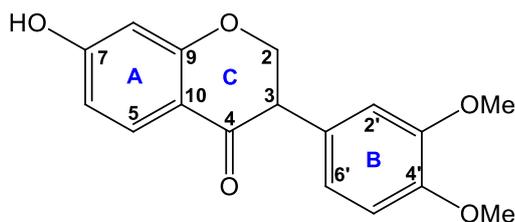


Figura 59. Proposta de estrutura da substância **12** (7-hidróxi-3',4'-dimetóxi-isoflavanona).

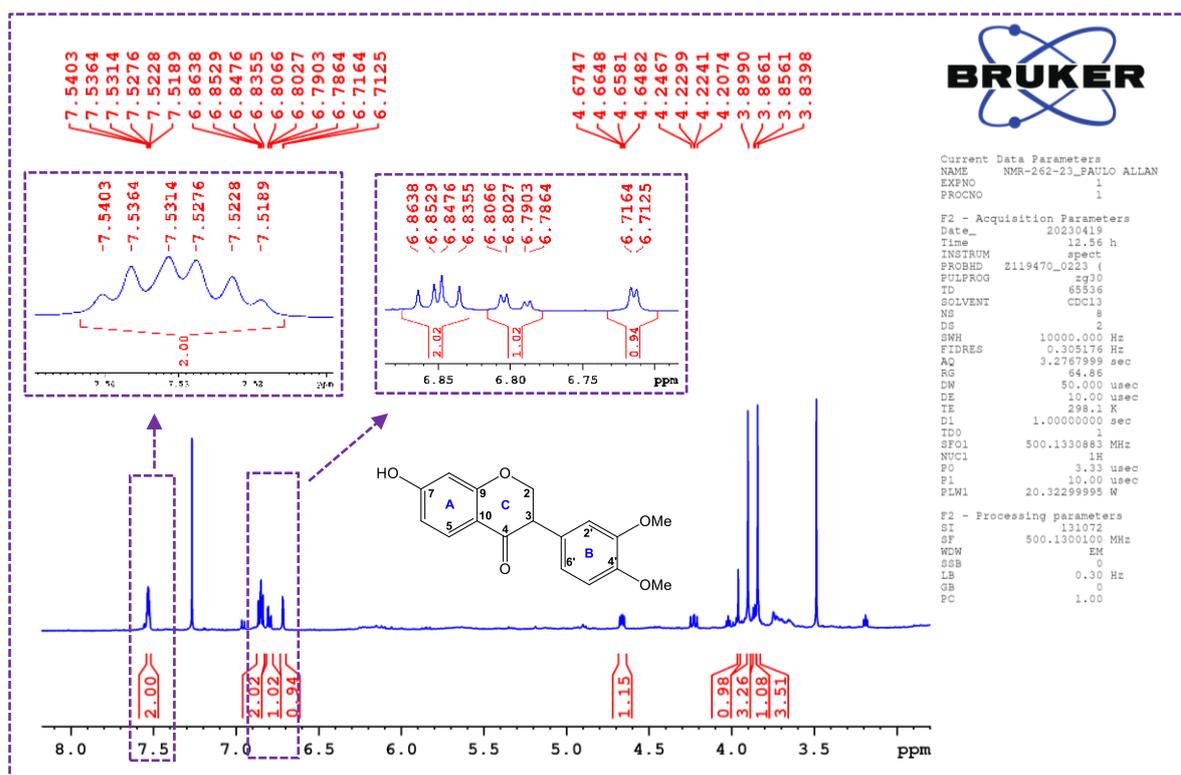


Figura 60. RMN ^1H da substância **12** (500 MHz, CDCl_3) e ampliação de 7,5-6,7 ppm

O espectro de RMN ^1H (Figura 60) apresentou seis sinais referentes a hidrogênios de anéis aromáticos em δ_{H} 7,54 *dd* ($J = 8,7$ e $1,9$ Hz; H-6); 6,85 *d* ($J = 8,7$ Hz; H-5), 7,53 *d* ($J = 1,9$ Hz; H-8) atribuídos ao anel **A** e os sinais em δ_{H} 6,80 *dd* ($J = 8,1$ e $1,9$ Hz; H-6''); 6,86 *d* ($J = 8,1$ Hz; H-5') e 6,71 *d* ($J = 1,9$ Hz; H-2') atribuídos ao anel **B**.

Verificou-se também, dois simples integrando para três hidrogênios em δ_{H} 3,89 s e 3,83 s atribuído à grupos metoxíla (OMe). Ainda se notou a presença de um duplo duplete referente ao hidrogênio metínico em δ_{H} 4,67 *dd* ($J = 8,3$ e $4,9$ Hz; H-3), além do sinal do hidrogênio metilênico em δ_{H} 4,22 *dd* ($J = 11,2$ e $8,3$ Hz; H-2).

No experimento de RMN ^{13}C , foram considerados para compor a molécula apenas 17 carbonos (Figura 61), pois os demais sinais apresentaram baixa

intensidade o que indicou que havia uma mistura minoritária na amostra, o que já tinha sido observado pelo rastro verificado na revelação com vanilina sulfúrica em CCDC (Figura 58, pág. 95).

Foi observado um sinal em δ_c 198,6 (C-4), característico de carbono carbonílico, além de um sinal metínico em δ_c 55,4 (C-3) e um metilênico em δ_c 65,3 (C-2), indicando a presença do anel **C** de uma isoflavanona.

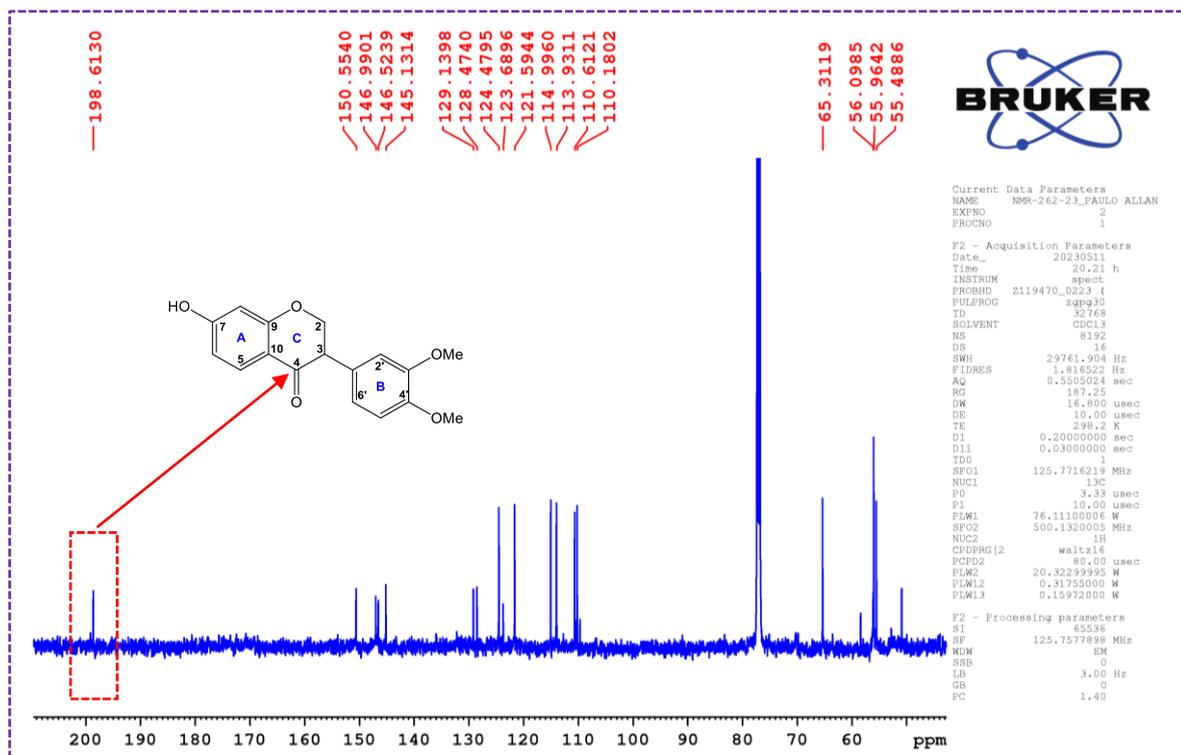


Figura 61. RMN ^{13}C da substância **12** (125 MHz, CDCl_3)

Os dados do mapa de contorno HSQC corroboram para definir que se tratava de uma isoflavanona, pois possibilitaram observar as correlações dos hidrogênios aromáticos do anel **A** em δ_H 7,54 (H-6) com o carbono em δ_c 124,4, o sinal em δ_H 7,53 (H-8) com o carbono em δ_c 110,6 e o sinal em δ_H 8,85 (H-5) com o carbono em δ_c 113,9. Esse experimento também mostrou a correlação dos sinais aromáticos do anel **B** em δ_H 6,80 (H-6') com δ_c 121,5, do sinal em δ_H 6,86 (H-5') com δ_c 114,9 e do sinal em δ_H 6,71 (H-2') com o carbono em δ_c 110,1 (Figura 62)

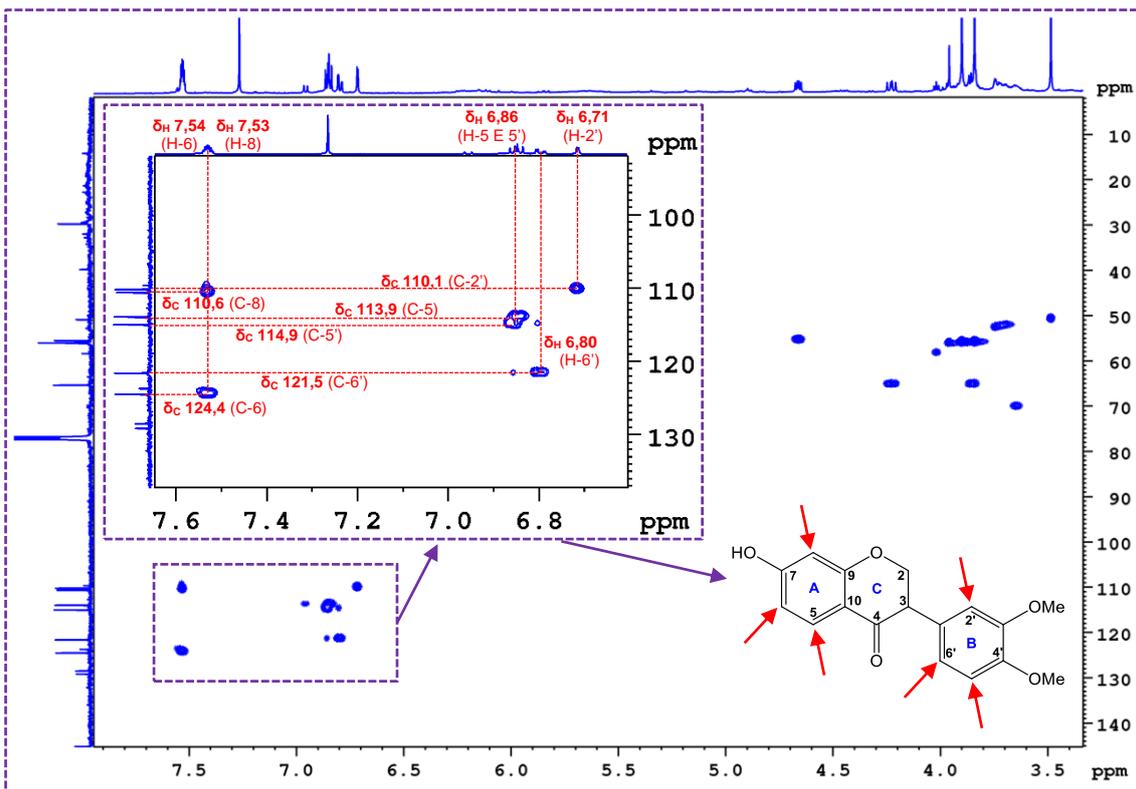


Figura 62. Mapa de contorno HSQC da substância 12 (500/125 MHz, $CDCl_3$)

Pelo DEPT-135 (Fig. 63) pode-se confirmar o sinal do carbono metilênico em δ_C 65,3 (C-2) e a ausência de sete sinais em δ_C 198,6 (C-4); 150,5 (C-7); 146,9 (C-3'); 146,5 (C-9); 145,1 (C-4'); 129,1 (C-10); 128,4 (C-1'), desidrogenados.

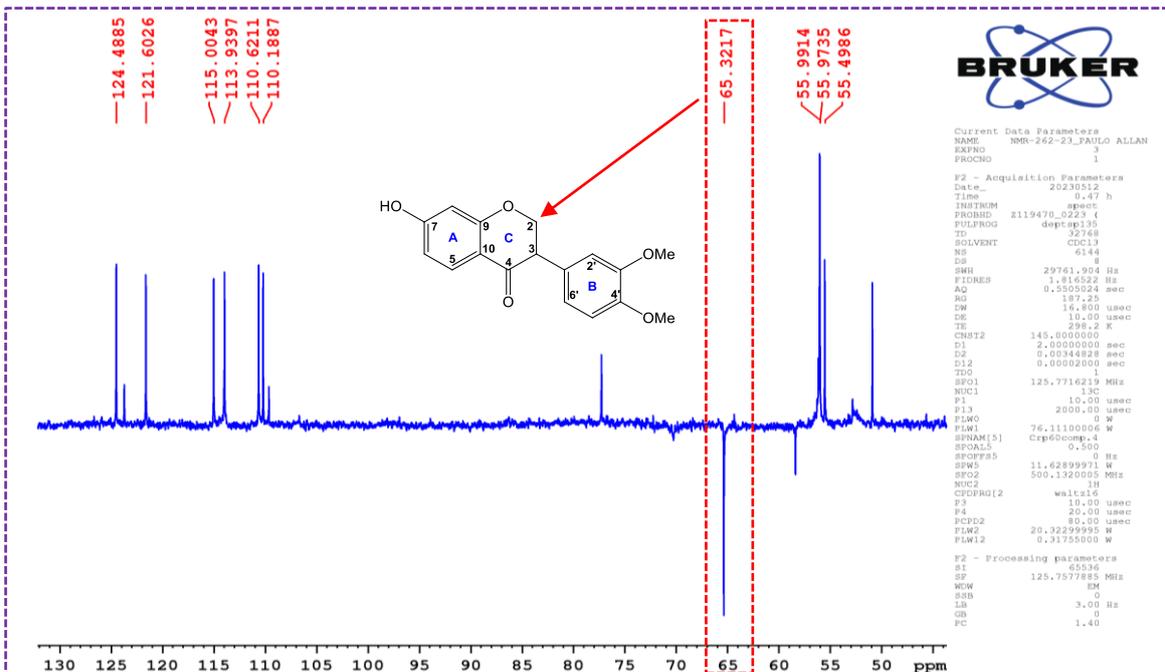


Figura 63. Espectro de DEPT-135 da substância 12 (125 MHz, $CDCl_3$)

O mapa de contorno HMBC (Figura 64) foi fundamental definir que o anel **B** estava ligado à posição C-3 (iso) do anel **C**. Observou-se a correlação entre o sinal em δ_H 4,67 (H-3) com os carbonos em δ_C 198,6 (C-4); 128,4 (C-1'); 121,5 (C-6'); 110,1 (C-2') e o 65,3 atribuído ao C-2.

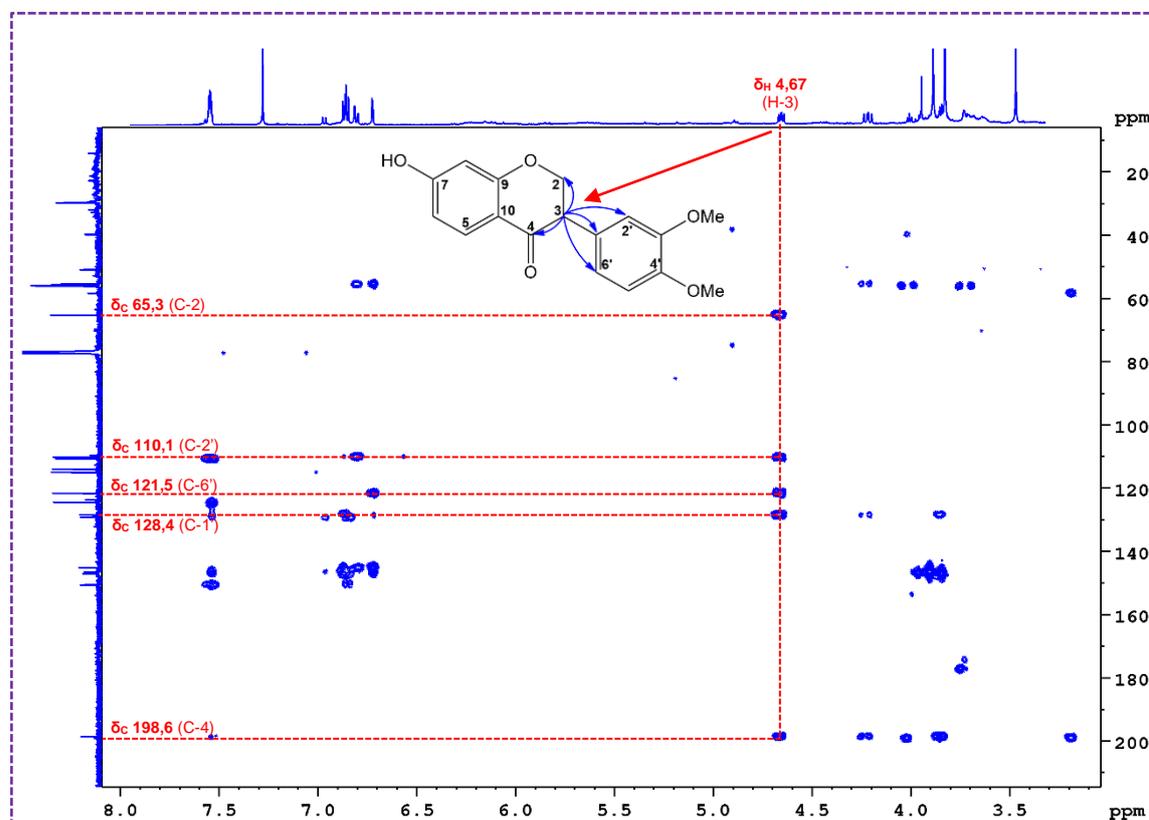


Figura 64. Mapa de contorno HMBC da substância **12** (500/125 MHz, $CDCl_3$)

Tabela 31. Dados dos experimentos 1 e 2D da substância **12** (500/125 MHz, $CDCl_3$)

N°	HSQC ($^{13}C - ^1H, J1$)		HMBC
	$\delta^1H, mult, (J)$ Hz	$\delta^{13}C$ ppm	($^{13}C - ^1H, J3$)
2	4,22 <i>dd</i> (11,2 e 8,3)	65,3	C-4, C-1', C-3
3	4,67 <i>dd</i> (8,3 e 4,9)	55,4	C-4, C-1', C-2', C-6', C-2
4	---	198,6	
5	6,85 <i>d</i> (8,7)	113,9	C-7, C-9, C-10
6	7,54 <i>dd</i> (8,7 e 1,9)	124,4	C-4, C-7, C-10, C-8
7	---	150,5	
8	7,53 <i>d</i> (1,9)	110,6	C-4, C-9, C-6
9	---	146,5	
10	---	129,1	
1'	---	128,4	
2'	6,71 <i>d</i> (1,9)	110,1	C-3', C-4', C-6', C-3
3'	---	146,9	
4'	---	145,1	
5'	6,86 <i>d</i> (8,1)	114,9	C-4', C-1', C-3'
6'	6,80 <i>dd</i> (8,1 e 1,9)	121,5	C-4', C-2', C-3
OMe	3,86 <i>s</i>	55,9	C-3'
OMe	3,89 <i>s</i>	55,9	C-4'

5.2.10 Identificação da substância 13

A substância **13** (**COM-18.1**, 13 mg), apresentou-se como cristais branco transparente com absorção em UV 254 nm mancha roxa após revelada em vanilina sulfúrica. Forneceu um espectro de massas ESI (+) que apresentou um pico em m/z 469.2230 [M+H]⁺ (Figura 65), correspondente ao íon pseudo-molecular, condizente com a fórmula molecular C₂₇H₃₂O₇.

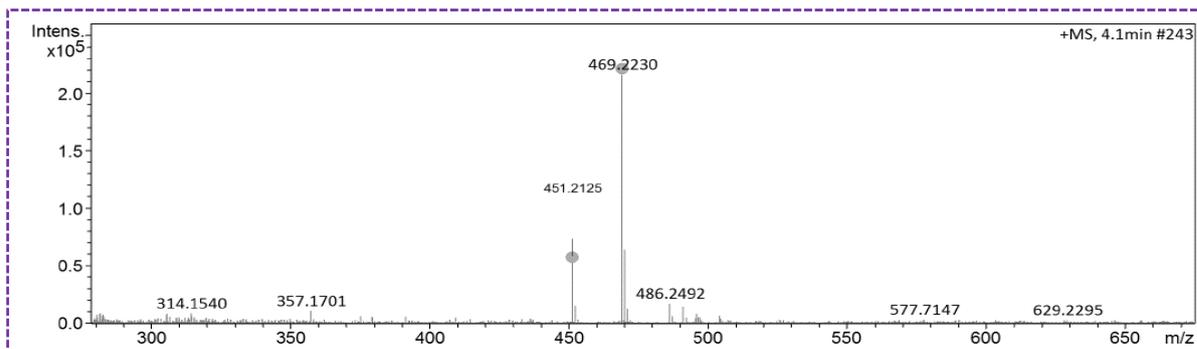


Figura 65. Cromatograma de EMAR para substância 13

Os dados de RMN de ¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC (Tabela 32) e EMAR e foram similares aos reportados na literatura e proporcionaram a identificação da substância **13** como sendo mexicanolida (Figura 66), que já havia sido isolada no extrato hexânico e tem ocorrência comum em diversos gêneros de Meliaceae (VASQUEZ-RUIZ *et al.*, 2022; NOGUEIRA *et al.*, 2020; GOVINDACHARI & KUMARI, 1998; BRAY *et al.*, 1990 e SANNI *et al.*, 1987) também identificada em madeira de *C. odorata* (BEVAN *et al.*, 1965, NOGUEIRA *et al.*, 2022).

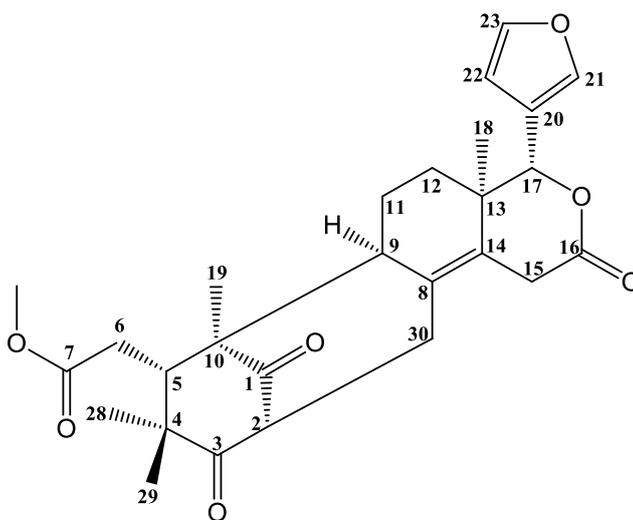


Figura 66. Estrutura química da substância 13 (mexicanolida)

O espectro de RMN ^1H (Figura 67) apresentou quatro sinais referentes a hidrogênios de grupos metilas em δ_{H} 1,21 s (H-19), 0,97 s (H-18), 0,95 s (H-29) e 0,84 s (H-28). Verificou-se também, um simpleto integrando para três hidrogênios em δ_{H} 3,68, atribuído uma metoxíla (MeO), sinais referentes aos hidrogênios do anel furano β -substituído em δ_{H} 7,55 t ($J = 0,6$ Hz, H-21), 7,37 t ($J = 1,6$ Hz, H-23) e 6,46 dd ($J = 1,6$ e 0,6 Hz, H-22), em δ_{H} 5,23 s, característico de hidrogênio oximetínico que foi atribuído a H-17.

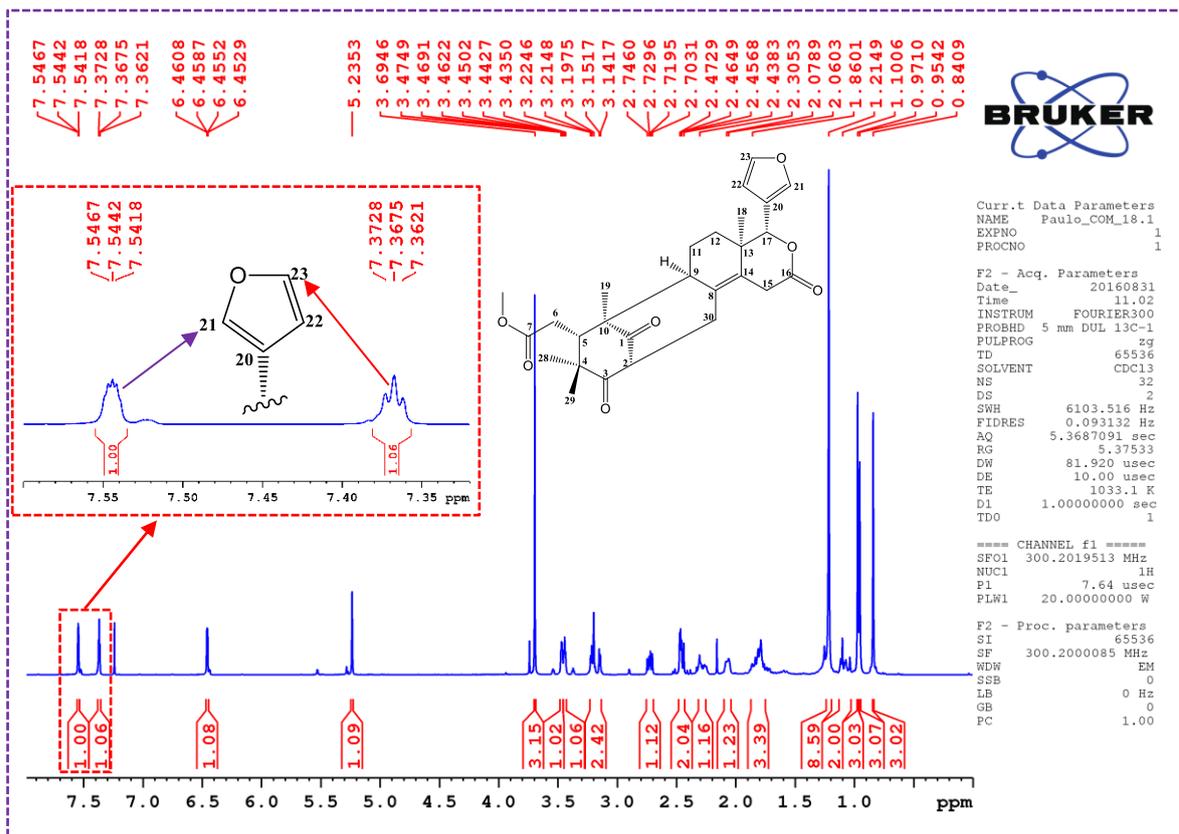


Figura 67. Espectro de RMN ^1H de **COM-18.1** (300 MHz, CDCl_3)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 68) revelou a presença de duas carbonilas de cetona em δ_{C} 211,0 (C-3) e 212,9 (C-1), uma carbonila de lactona em δ_{C} 169,9 (C-16), uma dupla ligação tetrasubstituída em δ_{C} 133,7 (C-14) e 125,2 (C-8), observados através do DEPT 135 (Figura 69).

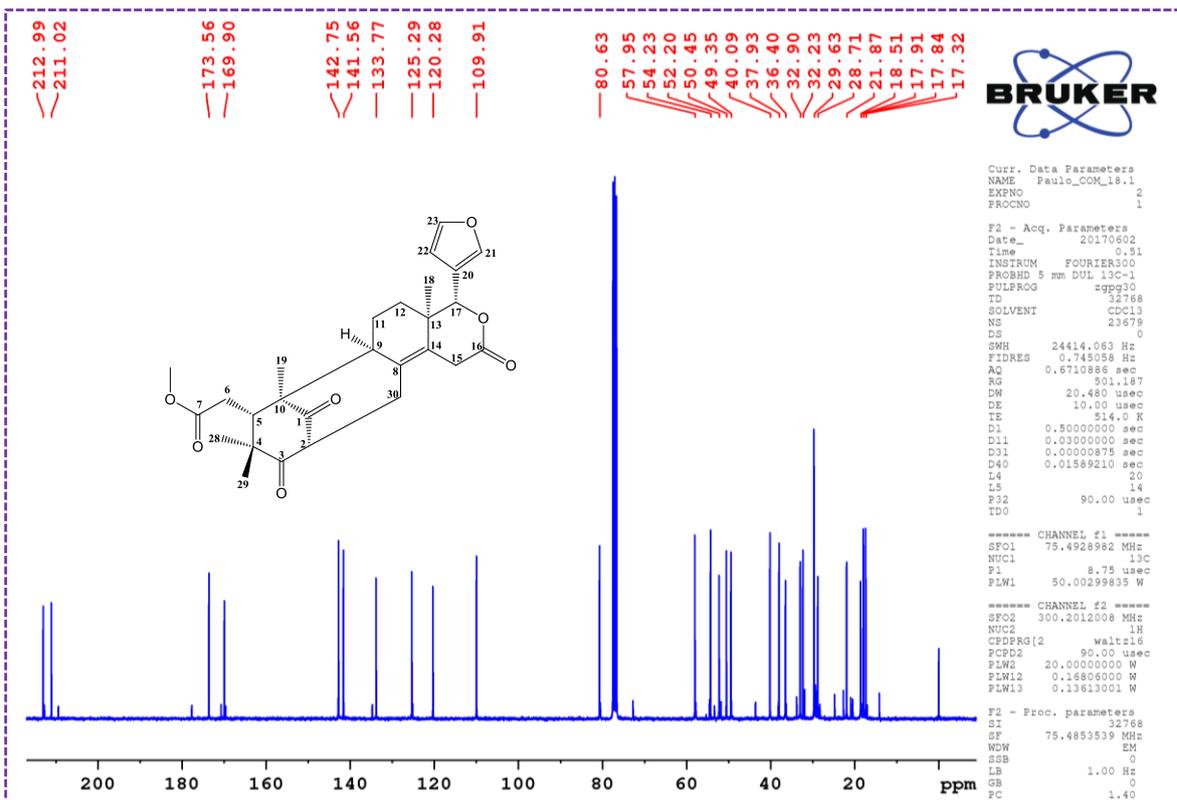


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C de **COM-18.1** (75 MHz, CDCl_3)

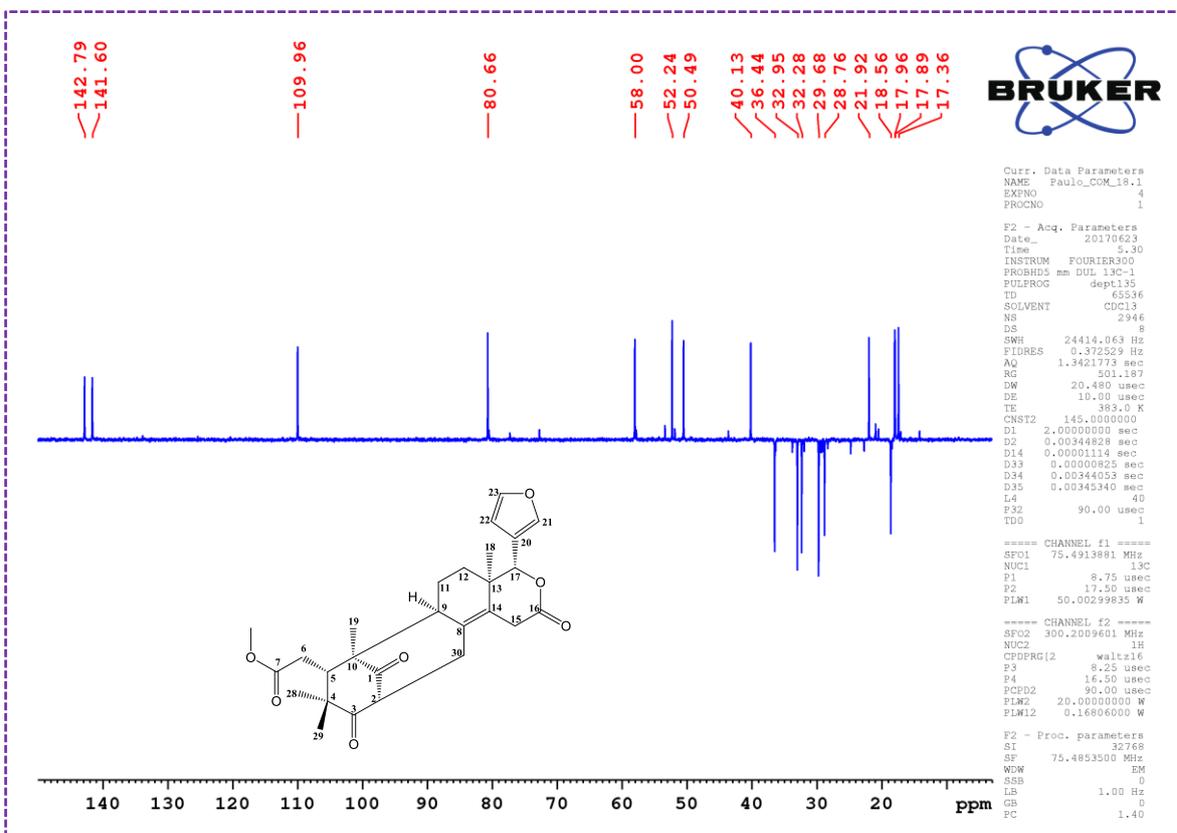


Figura 69. DEPT-135 de **COM-18.1** (75 MHz, CDCl_3)

No mapa de contorno HSQC (Figura 70) verificou-se que o sinal de hidrogênio em δ_H 5,23 correlacionou-se com o sinal em δ_C 80,6 (C-17).

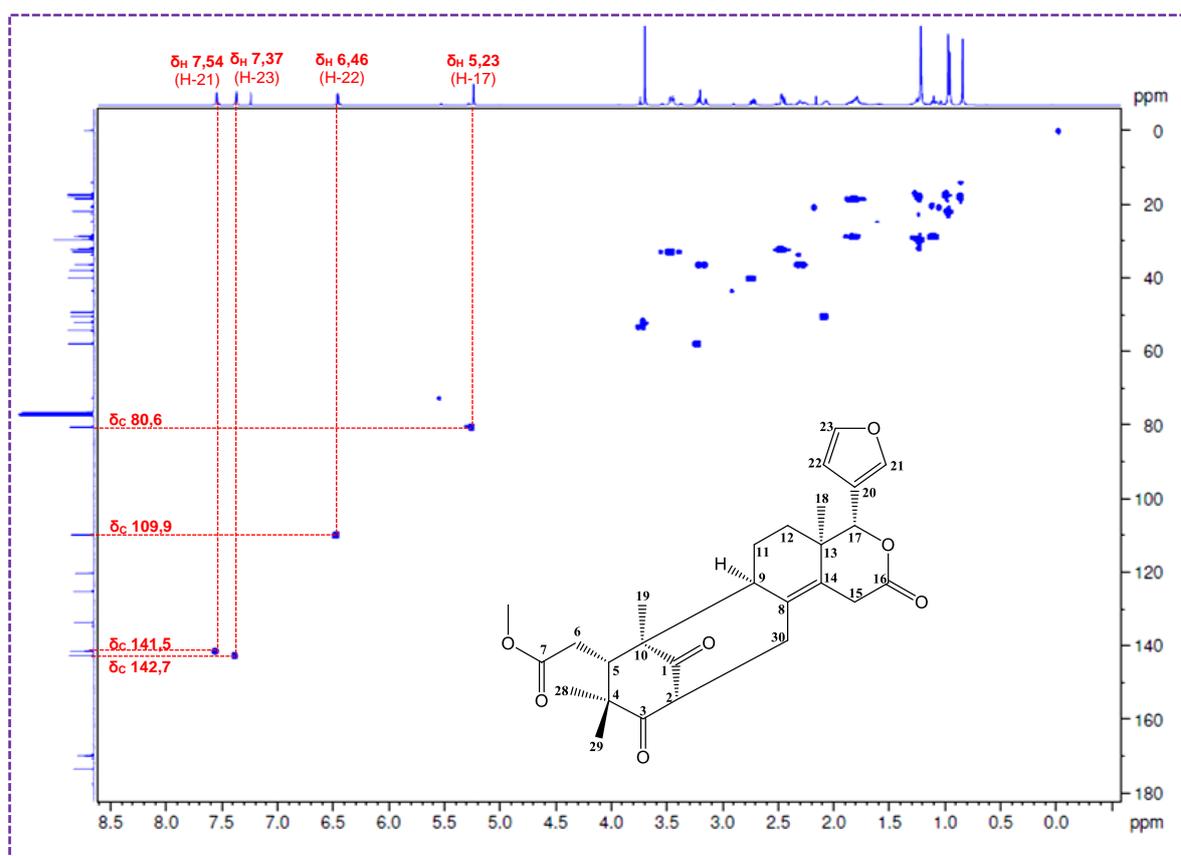


Figura 70. Mapa de contorno HSQC de **COM-18.1** (300/75 MHz, $CDCl_3$)

Pela análise do HMBC (Figura 71) pode-se visualizar as correlações do sinal em δ_H 5,23 com os sinais em δ_C 141,5 (C-21), 133,7 (C-14), 120,2 (C-20), 109,9 (C-22), 37,9 (C-13) e 17,3 (Me-18). Verificou-se ainda outras correlações importantes para o sistema bicíclico do esqueleto mexicanolídeo, os dois hidrogênios diastereotópicos: em δ_H 3,25 (H-30a) com os deslocamentos em δ_C 133,8 (C-14), 125,3 (C-8), 50,4 (C-9), em δ_H 2,35 (H-30b) com os sinais de carbonos δ_C 211,0 (C-3), 133,8 (C-14), 125,3 (C-8) e 58,0 (C-2). Correlações do sinal em δ_H 3,22 (H-2) com os carbonos em δ_C 213,0 (C-1), 211,0 (C-3); 133,8 (C-14), 125,3 (C-8) e 50,4 (C-9) confirmando o fechamento do bicíclico.

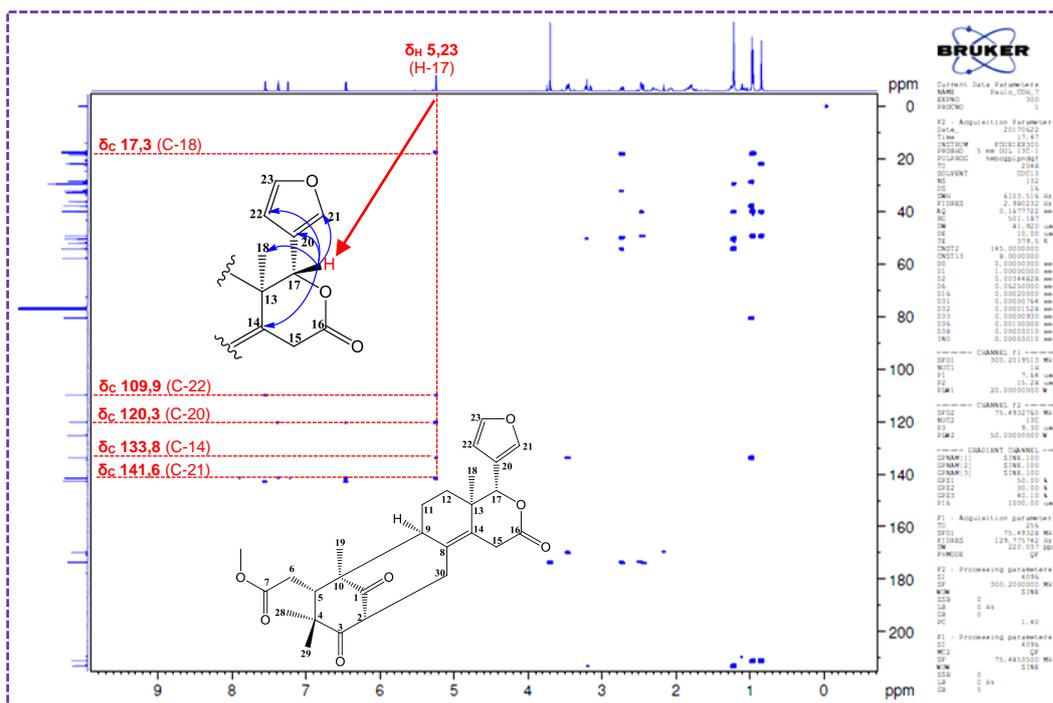


Figura 71. Mapa de contorno HMBC de **COM-18.1** (300/75 MHz, CDCl₃)

Tabela 32. Dados dos RMN de ¹H e ¹³C da substância **13**

Nº	$\delta^1\text{H}$, mult, (J) Hz	$\delta^{13}\text{C}$	HMBC
1	---	212,9	
2	3,21 s	57,9	C-1, C-3, C-8, C-9, C-10, C-14, C-30
3	---	211,0	
4	---	49,3	
5	2,74 dd (7,9 e 4,9)	40,0	C-6, C-7, C-9, C-10, C-28
6a	2,46 d (4,9)		
6b	2,49 d (7,9)	32,2	C-4, C-5, C-7, C-10
7	---	173,5	
8	---	125,2	
9	2,10 d (5,6)	50,4	
10	---	54,2	
11	1,86 m	18,5	C-10, C-12, C-17
12a	1,86 m		
12b	1,10 m	28,7	C-10, C-13, C-17
13	---	37,9	
14	---	133,7	
15a	3,46 t (1,7)		
15b	3,44 t (2,2)	32,9	C-8, C-14, C-16
16	---	169,9	
17	5,23 s	80,6	C-13, C-14, C-18, C-20, C-21, C-22
18	0,97 s	17,3	C-12, C-13, C-14, C-17
19	1,21 s	17,8	C-1, C-5, C-9, C-10
20	---	120,2	
21	7,54 t (0,7)	141,5	C-20, C-22, C-23
22	6,46 dd (1,6 e 0,7)	109,9	C-20, C-21, C-23
23	7,37 t (1,6)	142,7	C-20, C-21, C-22
28	0,84 s	17,9	C-3, C-4, C-5, C-29
29	0,95 s	21,8	C-3, C-4, C-5, C-28
30a	3,22 dd (21,8 e 3,0)		
30b	2,30 m	36,4	C-2, C-3, C-8, C-9, C-14
OMe	3,69 s	52,2	C-7

* As correlações à J¹ foram verificadas pelo mapa de correlações HSQC.

5.2.11 Identificação da substância **14**

O substância **14** (**COM-19.1**, 10 mg) sólido branco, apresentou EMAR no modo positivo de ionização o pico $[M+H]^+$ m/z 483.2396 (Fig. 72) sugerindo a fórmula molecular $C_{28}H_{34}O_7$.

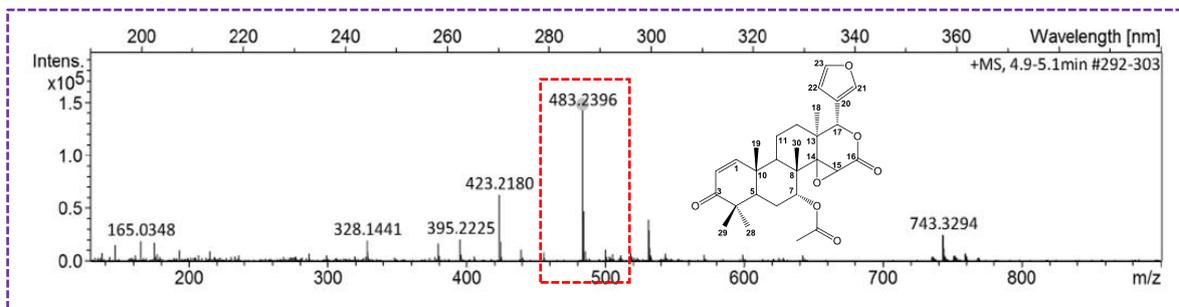


Figura 72. Espectrometria de Massas de Alta Resolução de COM-19.1

Os dados de RMN 1H e ^{13}C foram similares aos reportados na literatura e permitiram identificar a substância **14** como sendo o limonoide conhecido como gedunina (Figura 73) em madeira de *C. odorata* enxertada em *Toona ciliata* var. *australis* (DE-PAULA, *et al.*, 1997) e no extrato hexânico de resíduos madeireiros de *C. odorata* (NOGUEIRA *et al.*, 2022).

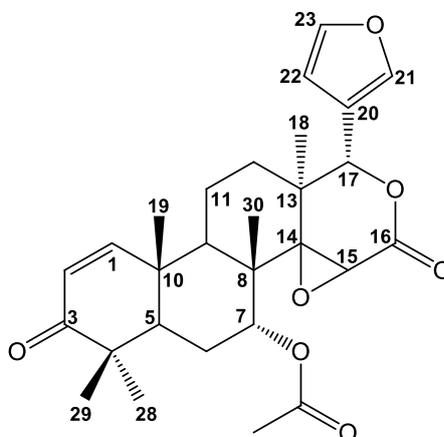


Figura 73. Estrutura química da substância **14** (gedunina)

O espectro de RMN 1H (Fig. 74) mostrou os sinais característicos do anel furano em δ_H 7,41 *d* ($J = 1,4$ Hz; H-21 H-23) e 6,34 *t* ($J = 1,4$ Hz; H-22), além dos sinais de simpletos em δ_H 3,71 *s* (H-15) e 5,56 *s* (H-17) característicos de anel D δ -lactônico. Notou-se ainda a presença de dois dupletos em δ_H 7,08 e 5,89 *d* ($J = 10,1$ Hz), característicos de uma ligação dupla conjugada a uma carbonila no anel A, os quais foram atribuídos aos hidrogênios olefínicos H-1 e H-2, um duplo duplete em δ_H 5,03 *dd* ($J = 10,83$ e $4,56$ Hz; H-7), característico de um hidrogênio

acetoximetínico, um simpleto em δ_H 2,14 característico de metila em grupo acetato confirmados no COSY (Fig. 75).

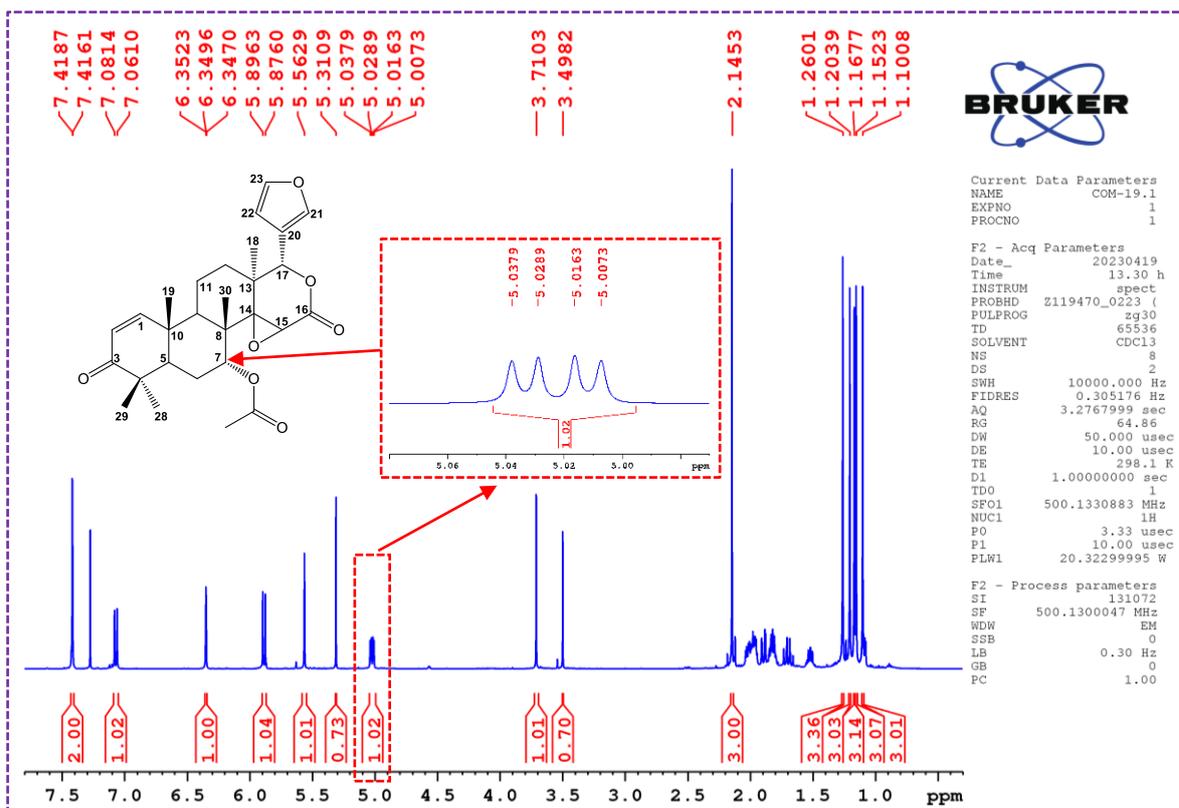


Figura 74. Espectro de RMN 1H da substância **14** (500 MHz, $CDCl_3$)

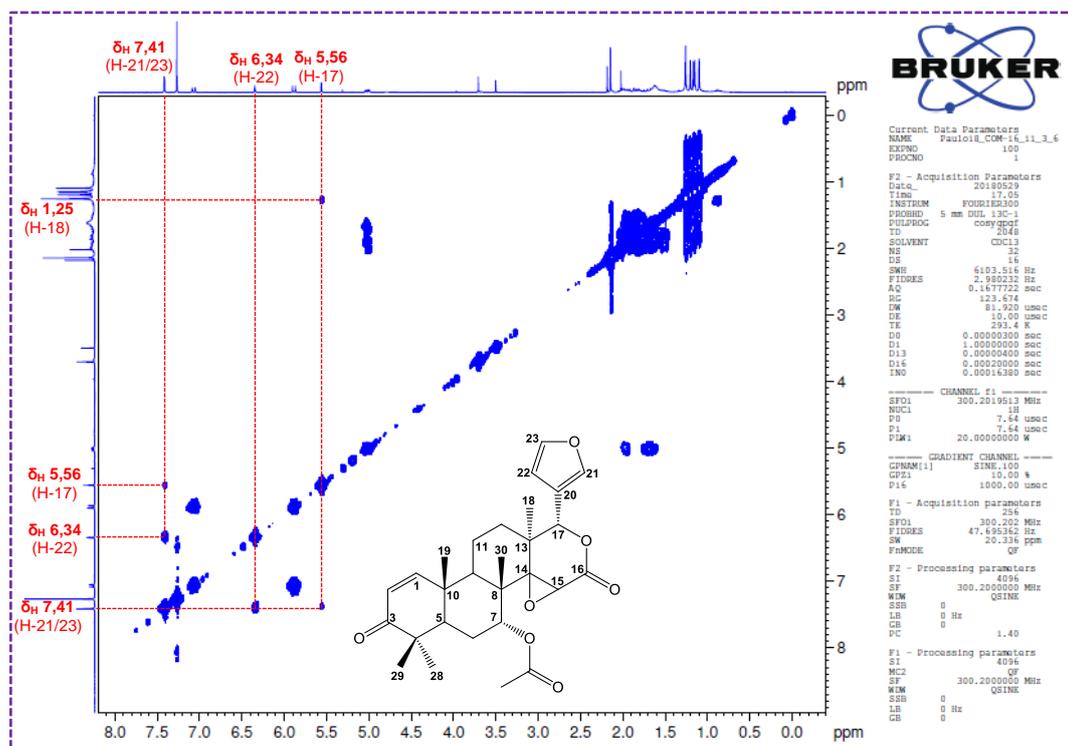


Figura 75. COSY da substância **14** (300 MHz, $CDCl_3$)

O RMN ^{13}C (Fig. 76) mostrou sinais em δ_c 141,0 (C-21), 143,1 (C-23), 120,2 (C-20) e 109,8 (C-22) característicos do anel furano. Além de sinais em δ_c 70,5 e 54,0 compatível com um epóxido entre C-14 e C-15 respectivamente. Em δ_c 156,6 e 126,4 estes sinais foram atribuídos aos C-1 e C-2 respectivamente, que são característicos de carbonos hidrogenados da dupla ligação próxima à carbonila em δ_c 204,0 (C-3), o que também foi observado através do DEPT 135 (Fig. 77).

No HSQC (Fig. 78) foi possível observar as correlações entre os sinais em δ_H 7,41 (H-21 H-23) e 6,34 (H-22) com os sinais em δ_c 143,1 (C-23), 141,1 (C-21), e 109,8 (C-22), confirmando a presença do anel furano. Também foi mostrado a correlação entre os sinais δ_H 5,56 (H-17) e 3,70 (H-15) com os sinais em δ_c 78,1 (C-17) e 54,0 (15) característicos do anel D δ -lactônico.

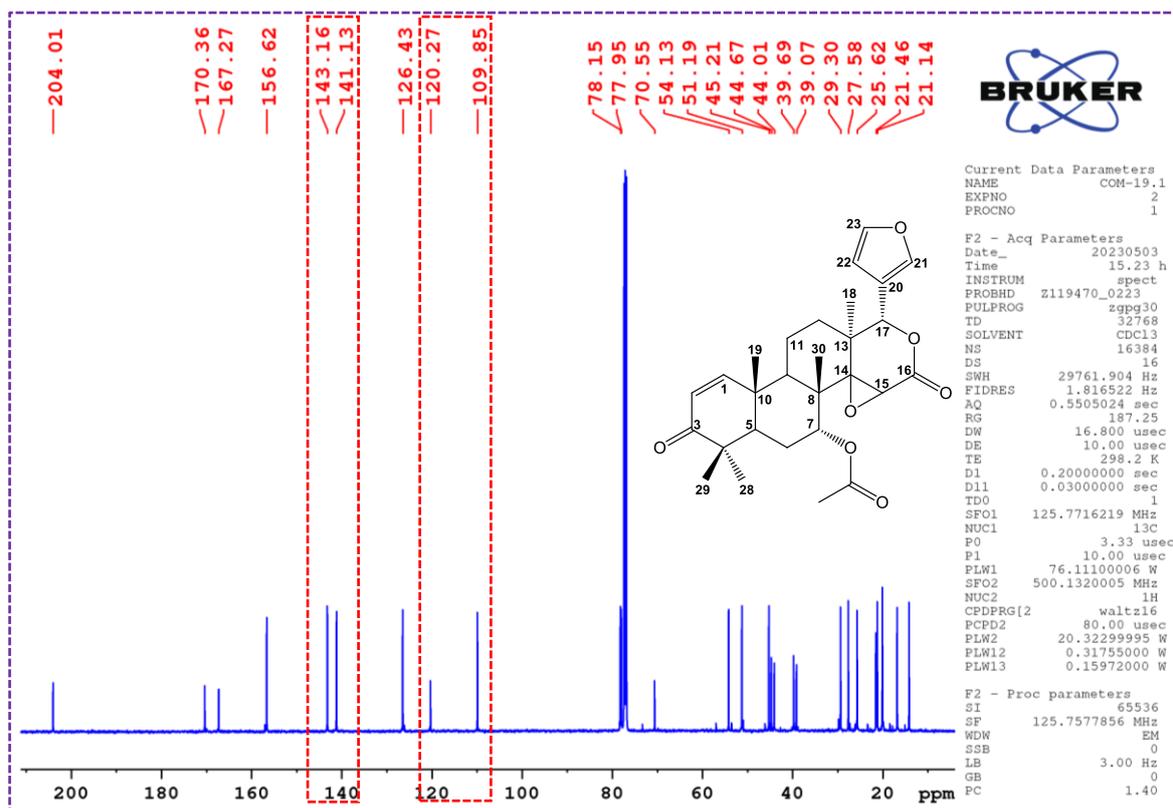


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C da substância **14** (125 MHz, CDCl_3)

No HMBC (Fig. 79) pode-se notar a correlação do sinal em δ_H 5,56 (H-17) com os sinais em δ_C 20,0 (C-18), 39,0 (C-13), 70,5 (C-14), 109,8 (C-22), 120,2 (C-20) e 141,0 (C-21). As atribuições dos sinais de H-15 e H-17 e a presença do anel D δ -lactônico com um epóxido entre C-14 e C-15 foram confirmadas através das correlações observadas no HMBC conforme a Tabela 33.

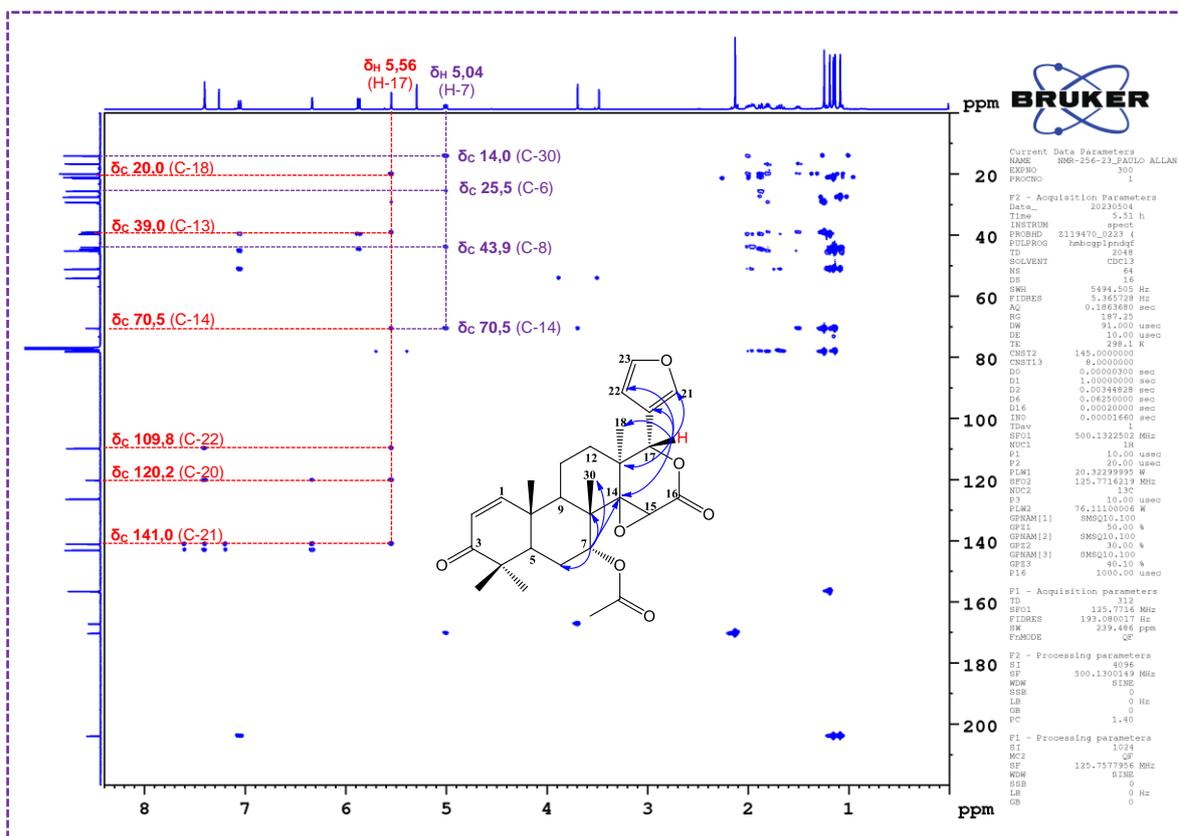


Figura 79. Mapa de contorno HMBC da substância **14** (500/125 MHz, $CDCl_3$)

Tabela 33. Dados dos RMN de 1H e ^{13}C da substância **14** em $CDCl_3$

Nº	δ^1H , mult, (J) Hz	$\delta^{13}C$	HMBC
1	7,08 <i>d</i> (10,1)	156,6	C-3, C-5, C-10
2	5,89 <i>d</i> (10,1)	126,4	C-4, C-10
3	---	204,0	
4	---	44,6	
5	2,02 <i>s</i>	45,1	
6	1,97 <i>m</i>	25,5	C-10
7	5,03 <i>dd</i> (10,8 e 4,5)	77,9	C-6, C-8, C-14, C-30
8	---	43,9	
9	1,25 <i>s</i>	29,7	C-17, C-14, C-13, C-12
10	---	39,6	
11	1,95 <i>m</i>	16,7	C-17, C-18
12	1,85 <i>m</i>	29,2	C-17, C-14
13	---	39,0	
14	---	70,5	
15	3,71 <i>s</i>	54,0	C-16, C-14
16	---	167,2	
17	5,56 <i>s</i>	78,1	C-21, C-20, C-22, C-14, C-13, C-18

18	1,25 s	20,0	C-17, C-14, C-13, C-12
19	1,20 s	20,0	C-1, C-5, C-10
20	---	120,2	
21	7,41 <i>d</i> (1,3)	141,0	C-23, C-21, C-20, C-22
22	6,34 <i>t</i> (1,3)	109,8	C-23, C-21, C-20
23	7,41 <i>d</i> (1,3)	143,1	C-23, C-21, C-20, C-22
28	1,16 s	27,5	C-29, C-4, C-5, C-3
29	1,09 s	21,1	C-28, C-4, C-5, C-3
30	1,14 s	14,0	C-14, C-7
<u>OCOMe</u>	---	170,3	
<u>OCOMe</u>	2,14 s	21,4	<u>OCOMe</u>

5.2.12 Identificação das substâncias 15, 16 e 17

As substâncias **15** (COM-19.2), **16** (COM-19.4) e **17** (COM-19.5) se apresentaram como cristais brancos, com leve absorção em luz UV 254 nm e manchas roxo-azulado quando revelados em vanilina sulfúrica, semelhantes à gedunina (COM-19.1) quando comparados em CCDC eluidos DCM:MeOH 98:2 (Figura 80).

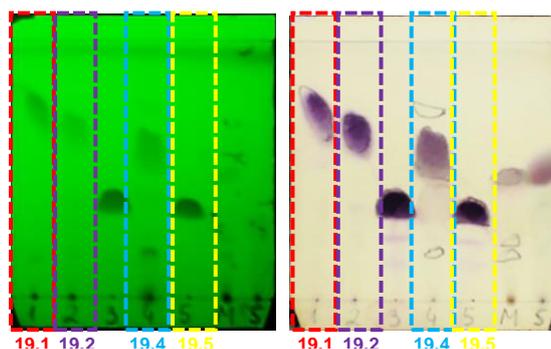


Figura 80. CCDC de COM-19.1, COM-19.2, COM-19.4 e COM-19.5

Quando comparados aos dados de RMN ¹H da gedunina apresentaram leves diferenças indicando se tratarem de substâncias distintas, porém com esqueletos semelhantes (Figura 81 e 82, Tabela 34).

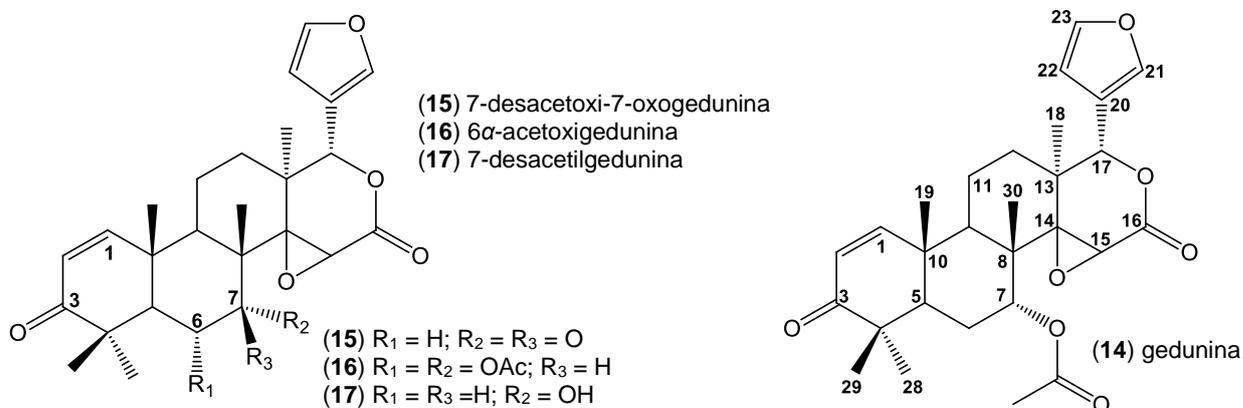


Figura 81. Estrutura química das substâncias 15, 16, 17 e a gedunina.

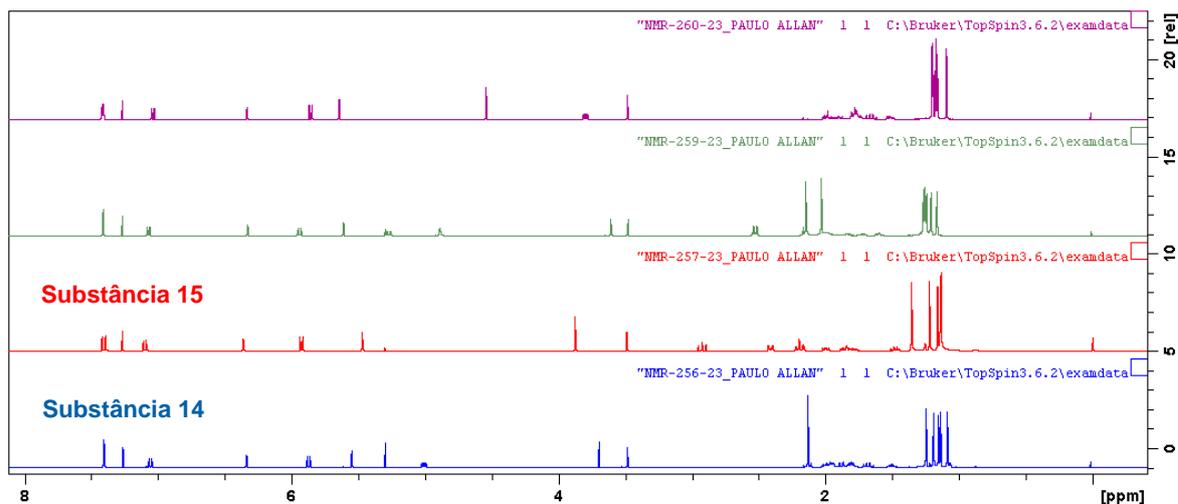


Figura 82. Comparação do RMN ^1H das substâncias 14, 15, 16 e 17

Tabela 34. Comparação do RMN ^1H das substâncias 14, 15, 16 e 17 em CDCl_3 (500 MHz)

Nº	Substância 14	Substância 15	Substância 16	Substância 17
	δ ^1H , mult., (J) Hz			
1	7,07 d (10,1)	7,09 d (10,2)	7,06 d (10)	7,03 d (10,2)
2	5,90 d (10,1)	5,92 d (10,2)	5,93 d (10)	5,85 d (10,2)
5	2,02 s	2,17 dd (14,7; 3,3)	2,53 d (12,2)	1,78 m, 1,65 m
6	1,97 m	2,96 t (14,5); 2,41 dd (13,9; 3,3)	5,26 dd (12,2; 2,3)	1,78 m, 1,65 m
7	5,04 dd (10,8 e 4,5)	---	4,88 d (2,0)	3,79 dd (10,8; 4,5)
9	1,25 s	2,20 dd (10,9; 1,3)	2,52 d (12,2)	1,98 m, 1,88 m
11	1,95 m	2,00 m, 1,80 m	1,98 m, 1,83 m	2,00 m, 1,88 m
12	1,85 m	1,86 m, 1,48 m	1,70 m, 1,60 m	1,74 m, 1,51 m
15	3,70 s	3,87 s	3,60 s	4,53 s
17	5,56 s	5,46 s	5,60 s	5,64 s
18	1,25 s	1,13 s	1,24 s	1,24 s
19	1,20 s	1,35 s	1,20 s	1,18 s
21	7,41 d (1,4)	7,41 dd (1,4; 0,7)	7,40 t (1,3)	7,40 d (1,4)
22	6,34 t (1,4)	6,36 dd (1,7; 0,7)	6,32 dd (2,2; 1,1)	6,33 t (1,2)
23	7,41 d (1,4)	7,39 t (1,7)	7,40 t (1,3)	7,39 d (1,4)
28	1,16 s	1,15 s	1,25 s	1,15 s
29	1,09 s	1,13 s	1,16 s	1,08 s
30	1,14 s	1,22 s	1,26 s	1,13 s
7-OCOMe	2,14 s	---	2,14 s	---
6-OCOMe	---	---	2,02 s	---

Os dados de RMN ^1H apresentaram as principais diferenças entre as frações analisadas.

Em relação a COM-19.2 comparada com a gedunina (COM-19.1) observou-se a ausência de sinais do H-7 e dos hidrogênios da metila do acetato, que é presente em COM-19.1, isso indicou uma substituição nesta posição (Tabela 34). Também foi possível comparar COM-19.4 com a gedunina e pode-se observar a presença dos sinais de hidrogênios metílicos de acetato tanto na posição 7, quanto na posição 6 o que diferencia das duas anteriores.

Os dados possibilitaram a comparação de COM-19.5 e a gedunina, onde evidenciou-se a ausência do sinal metílico de acetato da posição 7, além alteração

no deslocamento de H-7, o que indica uma substituição característica por um grupo OH.

Ao se comparar os RMN ^{13}C de COM-19.2 (Figura 83, Tabela 35) com os da gedunina, pode-se confirmar a presença de um carbono carbonílico de cetona em δ_c 208,1 (C-7), os dados uni e bidimensionais e a comparação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C da literatura, possibilitaram caracterizar a substância como sendo 7-desacetoxi-7-oxogedunina (KADOTA *et al.*, 1990; SILVA *et al.*, 2012).

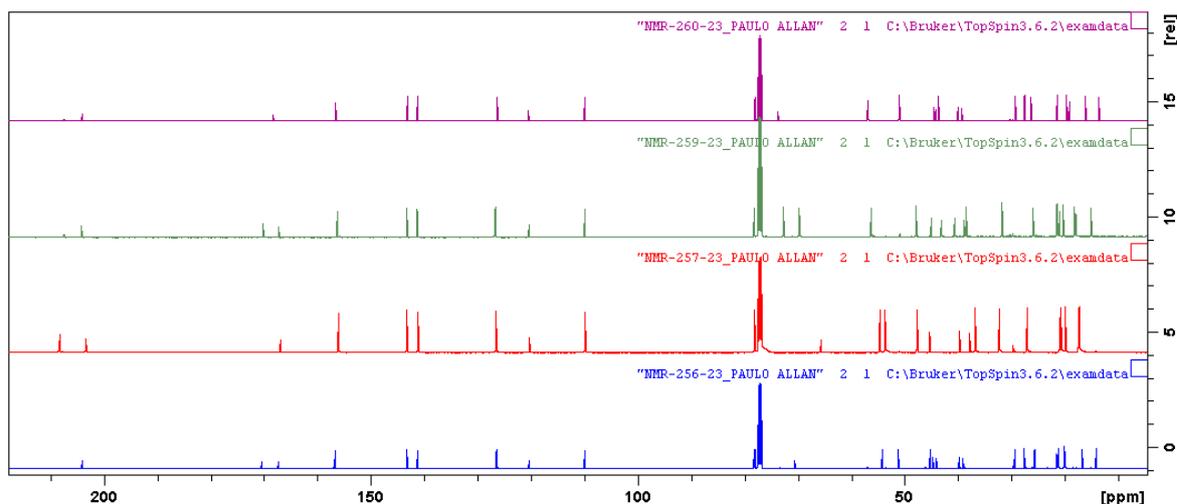


Figura 83. Comparação do RMN ^{13}C das substâncias 14, 15, 16 e 17

Ao comparar o RMN ^{13}C (Tabela 35) de COM-19.4 com os dados da gedunina e demais substâncias analisadas, observou-se um sinal em δ_c 69,6 que foi atribuído para o carbono da posição C-6, esse deslocamento permitiu inferir a presença de um grupo acetato nesta posição, o que foi confirmado pelos dados de HSQC e HMBC. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C , estão de acordo com a literatura e apontam para a substância 6 α -acetoxigedunina (KADOTA *et al.*, 1990; SILVA *et al.*, 2012).

Os dados dos experimentos de RMN ^{13}C (Tabela 35) de COM-19.5 ao serem comparados com os da gedunina e os demais limonoides anteriores, confirmou a ausência do grupo acetato na posição C-7. Isso somado as análises dos dados uni e bidimensionais e a comparação com os dados relatados na literatura foi possível concluir que COM-19.5 se tratava da substância 7-desacetilgedunina (KADOTA *et al.*, 1990; SILVA *et al.*, 2012).

Tabela 35. Comparação do RMN ^{13}C das substâncias **14**, **15**, **16** e **17** em CDCl_3 (125 MHz)

Nº	Substância 14	Substância 15	Substância 16	Substância 17
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	156,6	155,9	156,2	156,5
2	126,4	126,4	126,6	126,2
3	204,0	203,2	204,1	203,9
4	44,6	45,2	44,9	44,3
5	45,1	54,5	38,3	50,9
6	25,5	36,7	69,6	29,1
7	77,9	208,1	72,6	77,0
8	43,9	53,4	43,0	44,1
9	29,7	47,6	47,8	43,5
10	39,6	39,6	39,6	39,9
11	16,7	17,1	15,0	16,0
12	29,2	32,2	25,8	29,2
13	39,0	37,7	38,7	39,2
14	70,5	65,5	69,5	73,6
15	54,0	53,6	56,2	56,7
16	167,2	166,8	167,1	168,2
17	78,1	78,0	78,6	77,9
18	20,0	20,9	17,8	20,0
19	20,0	19,8	20,2	19,9
20	120,2	120,1	120,3	120,2
21	141,0	141,0	141,2	141,0
22	109,8	109,7	109,8	109,8
23	143,1	143,1	143,1	143,1
28	27,5	26,9	31,6	27,5
29	21,1	20,6	21,4	21,1
30	14,0	17,3	18,1	14,0
7-OCOMe	170,3	---	170,0	---
7-OCOMe	21,4	---	20,9	---
6-OCOMe	---	---	170,1	---
6-OCOMe	---	---	21,2	---

Os limonoides (Fig. 81) identificados nos resíduos madeireiros de *C. odorata* são comumente encontrados no gênero *Cedrela*, *Carapa* e *Swietenia* (Meliaceae) (KADOTA *et al.*, 1990; SILVA *et al.*, 2012; NOGUEIRA *et al.*, 2020).

5.3 Ensaio antileishmania

As substâncias **14**, **15** e **16** foram ativas no período de 24h contra *L. amazonensis*, em todas as concentrações, tendo resultado melhor que a droga comercial Glucantime[®] (Figura 84). As Substâncias **15** e **16** demonstraram atividade inibitória moderada contra a espécie citada no período de 48h, sendo que esta última apresentou novamente melhor resultado que o Glucantime[®], com a IC_{50} menor que $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Tabela 36).

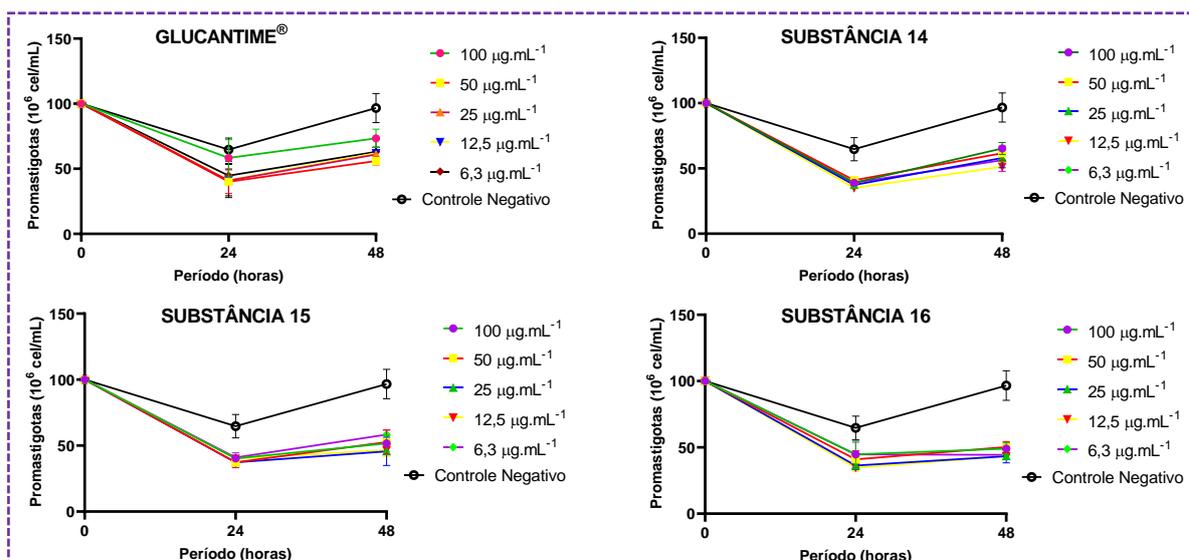


Figura 84. Atividade antileishmania das subs. 14, 15, 16 e Glucantime® contra *L. amazonensis*

As atividades das amostras foram classificadas conforme o valor de IC_{50} , sendo: altamente ativa ($IC_{50} < 10 \mu\text{g.mL}^{-1}$), ativa (IC_{50} entre $10\text{-}50 \mu\text{g.mL}^{-1}$), moderadamente ativa (IC_{50} entre $50\text{-}100 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e não ativas ($IC_{50} > 100 \mu\text{g.mL}^{-1}$) (OSORIO *et al.*, 2007). Usando este mesmo critério, podemos mensurar a atividade antileishmania das amostras.

Tabela 36. IC_{50} das substâncias 14, 15, 16, Glucantime® e Pentacarinat® contra *L. amazonensis*

Amostras	IC_{50} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)			
	<i>L. amazonensis</i>		<i>L. guyanensis</i>	
	24H	48H	24H	48H
Substância 14	$23 \pm 1,2$	$>100 \pm >10$	100 ± 10	$65 \pm >10$
Substância 15	$26 \pm 2,1$	$74 \pm >10$	$>100 \pm >10$	$26 \pm 2,1$
Substância 16	$41 \pm >10$	$55 \pm >10$	$>100 \pm >10$	$>100 \pm >10$
Glucantime®	$48 \pm 3,8$	$59 \pm 3,2$	$84 \pm 8,7$	$>100 \pm >10$
Pentacarinat®	$6,9 \pm 0,6$	$0,3 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$

No ensaio biológico das substâncias 14, 15 e 16 contra a espécie *L. guyanensis*, as amostras não foram ativas no período de 24h em comparação ao Glucantime®, porém a substância 14 foi moderadamente ativa em 48h, e a substância 15 foi ativa, principalmente nas concentrações de $12,5$ a $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (Figura 85). Dessa forma, a substância se mostrou mais ativo do que a droga comercial no período supracitado (Tabela 36).

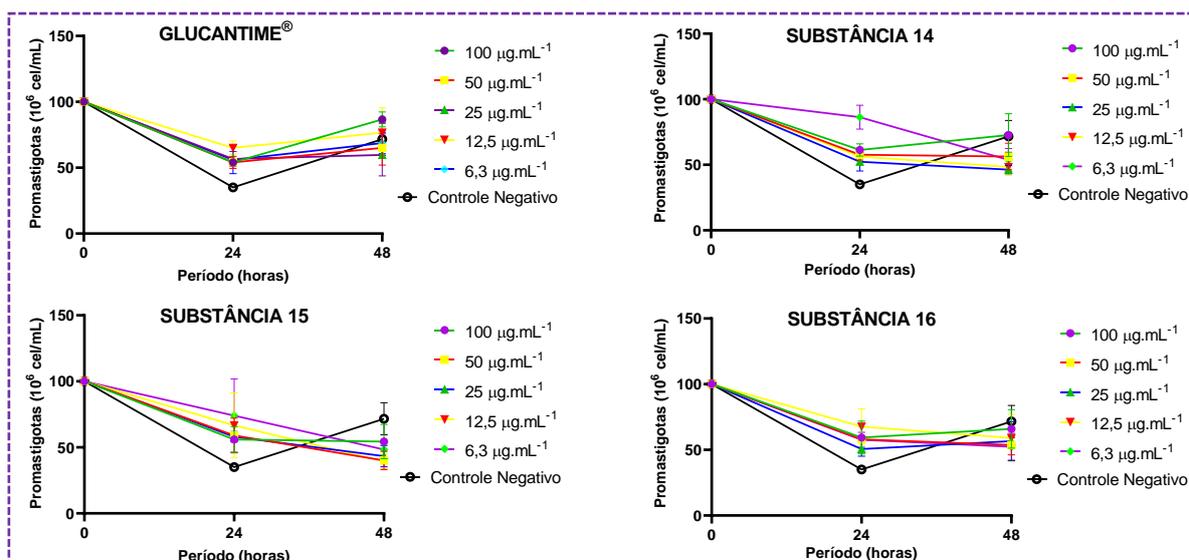


Figura 85. Atividade antileishmania das subs. 14, 15, 16 e Glucantime[®] contra *L. guyanensis*.

Os resultados mais significativos das substâncias 14, 15 e 16, pode ser atribuído ao fato dos limonoides possuírem um complexo estruturas oxigenadas, fazendo com que ocorra ação combinada para a inibição do crescimento parasitário assim como acontece a outros organismos (MATOS *et al.*, 2010).

Esses resultados são condizentes com estudos anteriores, onde foi possível observar que os extratos de *C. odorata* mostraram atividade inibitória significativa para *L. infantum*, inibindo aproximadamente 98,1% o crescimento do parasita na concentração de 800 µg/ml, sendo o primeiro estudo a relatar a atividade antileishmania da espécie (GONZÁLEZ-COLOMA *et al.*, 2012). O estudo de Nogueira *et al.* (2022), com o extrato metanólico de *C. odorata* e o limonoide mexicanolida, demonstraram possuir atividade inibitória do crescimento parasitário e aumento da mortalidade contra as formas promastigotas de *L. guyanensis*. Com isso o presente estudo corrobora com potencial antileishmania dos limonoides.

5.4 Ensaio inseticida *B. tabaci* com microemulsão

Os testes preliminares *in vitro* com a microemulsão da substância (13) mexicanolida (MEMex), apresentou um resultado promissor, melhor do que produto comercial registrado para o controle da mosca-branca. Levando-se em consideração a quantidade de massa da substância isolada (3 g) e seus resultados preliminares *in vitro*, estão sendo desenvolvidos testes de estabilidade e dispersão

da formulação (MEMex) para avaliar sua viabilidade na produção de um inseticida comercial natural que está em processo de patenteamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da investigação fitoquímica do extrato metanólico dos resíduos madeireiros de demolição de *C. odorata* levaram à caracterização de 17 substâncias. Entre eles um sesquiterpeno: cadaleno (1), quatro triterpeno pentacíclicos com esqueletos ursano e oleanano: ácido oleanólico (2), α -amirina (3) e β -amirina (4) e a multifenona (6), além de dois cicloartanos: cicloeucalenona (5) e o cicloeucalenol (9). Também foi possível caracterizar a mistura epimérica de triterpenos de esqueleto tirucalano: α -melianona (7) e β -melianona (8), além de uma mistura epimérica de novos poliacetilenos: 4,6-heptadecadiino-3 β ,9 β ,10 α ,11 β -tetraol (10) e 4,6-heptadecadiino-3 β ,9 β ,10 β ,11 α -tetraol (11), uma isoflavanona inédita: 7-hidróxi-3',4'-dimetóxi-isoflavanona (12) e cinco limonoides sendo um do tipo B,D-seco: o mexicanolida (13) e quatro do tipo D-seco: gedunina (14), 7-desacetoxi-7-oxogedunina (15), 6 α -acetoxigedunina (16) e 7-desacetilgedunina (17).

Isso demonstra que os resíduos madeireiros de demolição possuem potencial científico para novas investigações fitoquímicas.

Os bioensaios antileishmania *in vitro* contra os parasitas de *L. amazonensis* e *L. guyanensis* na forma promastigota, foram promissores tanto para o extrato metanólico quanto para os limonoides testados. Foram avaliados quanto a inibição do crescimento dessas espécies. A partir dos dados obtidos nesses bioensaios tanto para o extrato metanólico, quanto para o limonoide mexicanolida, foi possível publicar um artigo.

Outros limonoides que foram testados apresentaram resultados promissores para o bioensaio de atividade antileishmania e serão publicados em breve.

Além do ensaio antileishmania, foi produzida uma formulação em microemulsão inseticida para combate a *B. tabaci* biótipo B em tomateiros, com resultados preliminares promissores. Porém esses resultados ainda se encontram sob sigilo, pois estão em processo de avaliação e pedido de patente, em breve serão publicados.

Dessa forma esta investigação fitoquímica contribuiu significativamente para o conhecimento científico dos resíduos madeireiros de demolição de espécies protegida por lei, como no caso da espécie *C. odorata*. Também demonstraram que

tais resíduos são fontes tanto para novas investigações fitoquímicas como para bioprospecção de substâncias orgânicas com potencial de atividade biológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEOYE, S. A. & BEKOE, D. A. The molecular structure of *Cedrela odorata* substance B. Chem. Commun, v. 53, p. 301–302, 1965.

AGETA, H., & ARAI, Y. Fern constituents: pentacyclic triterpenoids isolated from *Polypodium niponicum* and *P. formosanum*. Phytochemistry, v. 22, n. 8, p. 1801–1808, 1983.

AGETA, H. *et al.* NMR Spectra of Triterpenoids. III. Oleanenes and Migrated Oleanenes. CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, v. 43, n. 2, p. 198–203, 1995.

AKIHISA, T. *et al.* ChemInform Abstract: 4-Epicycloeucalenone (I) and 4-Epicyclomusalenone (II): Two 3-Oxo-28-norcycloartanes from the Fruit Peel of *Musa sapientum* L. ChemInform, v. 28, n. 43, p. 1997, 2010.

ALDERWEIRELDT, F. *et al.* Contribution A L'étude Des Composés Sesquiterpéniques Vi2. Étude Par Résonance Magnétique Nucléaire De La Structure Du Cédrelanol, Alcool Tertiaire C₁₅H₂₆O De L'Huile De *Cedrela odorata* brasiliensis. Bull. Soc. Chim. Belg., v. 70, p. 470–471, 1961.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas. (2020). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listasdeprecos>. Acesso em: 23 de março de 2023.

APG, Angiosperm Phylogeny Group. Vascular plant families and genera. List of Genera in MELIACEAE. Disponível em <<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/genera/meliaceae/gen.html>>. acessado em 18 de abril de 2023.

ARNASON, J. T. *et al.* Insecticides in tropical plants with non-neurotoxic modes of action. In: K. R. Downum *et al.* (eds.), *Phytochemical Potential of Tropical Plants*. ©Springer Science Business. New York, Media, p. 107-131, 1993.

ASEKUN, O. T. & EKUNDAYO, O. Constituents of the leaf essential oil of *Cedrela odorata* L. from Nigeria. Flavour Fragr. J., v. 14, p. 390–392, 1999.

BALDIN, E. L. L. *et al.* Characterization of Antixenosis in Soybean Genotypes to *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) Biotype B. J Econ Entomol. 2017 Aug 1;110(4):1869-1876. doi: 10.1093/jee/tox143. PMID: 28535196.

BACKES, P. & IRGANG, B. Árvores do Sul: guia de identificação & interesse ecológico: as principais espécies nativas sul-brasileiras. Inst. Souza Cruz, 2002, 325 p.

BARBOSA, A. P. *et al.* Considerações sobre o perfil tecnológico do setor madeireiro na Amazônia Central. Parcerias Estratégicas (Brasília), v. 12, p. 42-61, 2001.

BELLONE, M. L. *et al.* Limonoids from *Guarea guidonia* and *Cedrela odorata*: Heat Shock Protein 90 (Hsp90) Modulator Properties of Chisomicine D. J. Nat. Prod., v. 84, n. 3, p. 724–737, 2021.

BENÍCIO, E. *et al.* Sustained presence of cutaneous leishmaniasis in urban Manaus, the largest human settlement in the Amazon. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 93, n. 6, p.1208-1213, 2015.

BERNARDINO, C. R. F. *et al.* Hábito alimentar de hemípteros fitófagos associados ao cajueiro no Brasil: aleyrodidae e coreidae. In: Giovanni Seabra. (Org.). Terra – Habitats Urbanos e Rurais. 1ed. Ituiutaba: Editora Barlavento, 2019, v. 3, p. 838-845.

BEVAN, C. W. L. *et al.* 180. West African timbers part VI. Petroleum extracts from species of the genera *Khaya*, *Guarea*, *Carapa* and *Cedrela*. J. of the Chem. Soc. (resumed), p. 980-982, 1963. doi.org/10.1039/ JR9630000980.

BEVAN, C. W. L. *et al.* West African Timbers. Part X The Structure of *Cedrela odorata* Substance B. Journal of the Chemical Society. v. 6, p. 980-984, 1965.

BRAY, D. H. *et al.* Plants as sources of antimalarial drugs. Part 7. Activity of some species of meliaceae plants and their constituent limonoids. Phytotherapy Research, v. 4, n. 1, p. 29–35, 1990.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 180 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2. ed. Brasília; 2017. 191pp.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose Tegumentar (LT). Disponível em <[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/l#:~:text=A%20Leishmaniose%20Tegumentar%20%C3%A9%20uma,\(Leishmania\)%20amazonensis%2C%20L.>](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/l#:~:text=A%20Leishmaniose%20Tegumentar%20%C3%A9%20uma,(Leishmania)%20amazonensis%2C%20L.>) acessado em 21 de março de 2023.

BRAZ-FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. Quim. Nova, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010.

BROWN, J. K. & BIRD, J. Whitefly-transmitted geminiviruses and associated disorders in the Americas and the Caribbean Basin. Plant Disease, v. 76, n. 3, p. 220-225. 1992.

BURKE, B. A. *et al.* Extractives of *Cedrela odorata* L. III. The structure of photogedunin. Tetrahedron, v. 25, n. 20 p. 5007-5011, 1969.

CAMPOS, A. M. *et al.* Triterpenes from *Cedrela odorata*. Phytochemistry, v. 30, n. 4. p 1225 1229, 1991.

CARVALHO, P. E. R. Espécies arbóreas brasileiras. 1. ed. Brasília, Embrapa Florestas, v.4, 2010, 1039 p.

CARVALHO, F.G. *et al.* Assessment of the healing activity of jucá pods [*Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz] in cutaneous lesions of rats. *Acta Sc Technol*, v. 38, n. 2, p. 137-143, 2016.

CARVALHO, G. V. S. *et al.* Evolução da leishmaniose tegumentar no Amazonas entre 2010 e 2019. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101200>. Acessado em: 17 de setembro de 2023.

CAZAL, C. M. *et al.* Evaluation of Effect of Triterpenes and Limonoids on Cell Growth, Cell Cycle and Apoptosis in Human Tumor Cell Lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 10, n. 10 p. 769-776, 2010.

CERDA-GARCÍA-ROJAS, C. M. *et al.* ¹³C NMR Assignments of *D:C*-Friedours-7-ene Derivatives. Evidence of an Abnormal Methyl Group Chemical Shift. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 34, n. 10, p. 777–781, 1996.

CERQUEIRA, P. H. A. *et al.* Análise dos resíduos madeireiros gerados pelas serrarias do município de Eunápolis-BA. *Floresta e Ambiente*, v. 19, n. 4, p. 506-510, 2012.

CERVI, A. C. *et al.* O gênero *Cedrela* P. Browne (Meliaceae) no sul do Brasil. *Acta Biol. Par.*, Curitiba, v. 37, n. 1, 2, p. 105-110, 2008.

CÉSPEDES, C. L. *et al.* Phytogrowth properties of limonoids isolated from *Cedrela ciliolata*. *J. Chem. Ecol.*, v. 25, p. 2665–2676, 1999.

CÉSPEDES, C. L. *et al.* Growth Inhibitory Effects on Fall Armyworm *Spodoptera frugiperda* of Some Limonoids Isolated from *Cedrela spp.* (Meliaceae). *J. Agric. Food Chem.*, v. 48, n. 5, p. 1903-1908, 2000.

CHAMPAGNE, D. *et al.* Biological activity of limonoids from the Rutales. *Phytochemistry*. v. 31, n. 2. p. 377-394, 1992.

CHAN, W. R. *et al.* The tetracyclic triterpenes from *Cedrela odorata* L. *Chem. Commun.*, v. 11, p. 548–550, 1967.

CHAN, W. R. *et al.* Extractives from *Cedrela odorata* L. The Structure of Methyl Angolensate. *J. Chem. Soc. (C)*, p. 171-177, 1967.

CHAN, W. R. *et al.* Extractives of *Cedrela odorata* L. Part II The Structures of the *Cedrela* Tetracyclic Triterpenes, Odoratol, Iso-odoratol, and Odoratonen. *J. Chem. SOC. (C)*, p. 2485-2489, 1968.

CHAN, W. R. *et al.* Extracts of *Cedrela odorata* L.-IV. The structure of odoratin, na undecanortriterpene. *Tetrahedron*, v. 28, p. 431–437, 1972.

CHARLTON, R. L. *et al.* Repurposing as a strategy for the Discovery of new antileishmanials: thestateofheart. *Parasitology*, 14: 118, 2017.

CHATROU, L. W. *et al.* A new subfamilial and tribal classification of the pantropical flowering plant Family Annonaceae informed by molecular phylogenetics. *Botanic Journal of the Linnean Society*, v.169, n.1, p. 5-40, 2012.

CHINI, M.G. *et al.* Identification of Limonol Derivatives as Heat Shock Protein 90 (Hsp90) Inhibitors through a Multidisciplinary Approach. *Chemistry - A European Journal*, v. 22, n. 37, p. 13236–13250, 2016.

COBRIRE, Construções em madeira. Atualização em 06/04/2017. Disponível em <<https://cobrire.com.br/mais-sobre-estrutura-da-madeira/>> acessado em: 21 de março de 2023.

CONNOLLY, J. D. *et al.* The constitution of mexicanolide. A novel cleavage reaction in a naturally occurring bicyclo[3,3,1]nonane derivative. *Chem. Commun.*, n. 8, p. 162–163, 1965.

CONNOLLY, J. D. *et al.* Tetranortriterpenoids and related substances. Part XI. Odoratol and its congeners from *Cedrela glaziovii*. *J. Chem. Soc. C Org.*, p. 2230–2234, 1968.

CONNOLLY, J. D. & HANDA, K. L. Tetranortriterpenoids and related substances. Part XII. 6-Hydroxycarapin and a tetracyclic triterpenoid pentaol from *Cedrela glaziovii*. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, v. 19, p. 2435-2436, 1969.

DA-SILVA, M. F. G. F. *et al.* Chemistry of *Toona ciliata* and *Cedrela odorata* graft (Meliaceae): chemosystematic and ecological significance. *Pure Appl Chem*, v. 71, p. 1083-1087, 1999.

DE-OLIVEIRA, A. B. *et al.* Isoflavonoids from *Myroxylon balsamum*. *Phytochemistry*, v. 17, n. 3, p. 593–595, 1978.

DE-PAULA, J. *et al.* Sesquiterpenes, triterpenoids, limonoids and flavonoids of *Cedrela odorata* graft and speculations on the induced resistance against *Hypsipyla grandella*. *Phytochemistry*, v. 44, n. 8, p.1449-1454, 1997.

DOSTÁLOVÁ, A. & VOLF, P. *Leishmania* development in sand flies: parasite-vector interactions overview. *Parasite Vector.*; v. 5, n. 1, p. 1-276, 2012.

DRUMOND, E. Leishmaniose permanece como doença infectocontagiosa de grande impacto. Portal Fiocruz. Atualizada em 8 de julho de 2022. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/print/176616>> acessado em 26 de agosto de 2023.

EICHELKRAUT, K. & CARDONA, C. Biología, cría masal y aspectos ecológicos de la mosca blanca *Bemisia tabaci* (Gennadius) (Homoptera: Aleyrodidae), como plaga del frijol común. *Turrialba*, v. 39, n. 1, p. 51-55, 1989.

EKHUEMELO, D. O. *et al.* Antifungal Activity of Compounds obtained from Sawdust and Stem Bark of Sassafras Tree (*Erythrophloeum suaveolens*) on Wood Rot Fungi. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, v. 23, n.9, p. 1685-1690, 2019.

EL-SHAMY, A. M. *et al.*, Um novo tetranortriterpenoide de *Cedrela odorata* sai. *Fitoterapia*, v. 59, p. 219–220, 1988.

EMILIE, D. *et al.* Behavioral Response of *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) to 20 Plant Extracts. *J. Econ. Entomol.*, v. 108, n. 4, p. 1890–1901, 2015.

FANG, X. *et al.* The Advances in the Limonoid Chemistry of the Meliaceae Family. *Curr. Org. Chem.*, v. 15, p. 1363–1391, 2011.

FEIST, W. C. & HON, D. N. S. *Chemistry of Weathering and Protection. The Chemistry of Solid Wood*, p. 401–451, 1984.

FERREIRA, C. C. *et al.* Estudo sobre a Leishmaniose Tegumentar Americana com Enfoque na Farmacoterapia. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v. 5, n. 4. 2012.

FIGUEIREDO, K. A. *et al.* Microemulsões como sistemas de liberação de fármacos para a via transdérmica: uma prospecção tecnológica. *Rev GEINTEC G.*, v. 3, n. 4, p. 36-46, 2013.

FINCH, K. N. *et al.* Predicting the geographic origin of Spanish Cedar (*Cedrela odorata* L.) based on DNA variation. *Conserv. Genet.*, v. 21, p. 625–639, 2020.

FONSECA-SILVA, F. *et al.* Oral efficacy of apigenin against cutaneous leishmaniasis: involvement of reactive oxygen species and autophagy as a mechanism of action. *Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n.2, p. 1-16, 2016.

FRAGA, B. M. *et al.* Rhoiptelenol and Rhoiptelenone, Two Pentacyclic Triterpenes from *Sideritis macrostachya*. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, v. 58, p. 9-10, 2003.

FUJIMOTO, Y., & SATOH, M. Acetylenes from the callus of *Panax ginseng*. *Phytochemistry*, v. 26, n.10, p. 2850–2852, 1987.

FUMAROLA, L. *et al.* *In vitro* assays for evaluation of drug activity against *Leishmania* spp. *Research in Microbiology*, v. 155, p. 224-230, 2004.

GOVINDACHARI, T. R. & KUMARI, G. N. K. "Tetranortriterpenoids from *Khaya senegalensis*". *Phytochemistry*, v. 47 n. 7, p. 1423-1425, 1998.

GONZÁLEZ-COLOMA, A. *et al.* Antileishmanial, antitrypanosomal, and cytotoxic screening of ethnopharmacologically selected Peruvian plants. *Parasit. Research*, v. 110, p. 1381-1392, 2012.

GRANATO, D. *et al.* Chemical and biological evaluation of rejects from the wood industry. *Braz. Arch. of Biol. and Tec.*, v. 48, special, p. 237- 241, 2005.

GHORBANZADEHA, M. *et al.* Formulation, clinical and histopathological assessment of microemulsion based hydrogel for UV protection of skin. *Colloid Surface B.* v. 179, p. 393–404, 2019.

GONTIJO, B. & CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n.1, p. 71-80, 2003.

GUPTA, M. P. *et al.* Medical Ethnobotany of the Teribes of Bocas del Toro, Panama *Journal of Ethnopharmacology*, v. 96, p. 389–401, 2005.

HAJI, F. N. P. *et al.* Descrição morfológica, aspectos biológicos, danos e importância econômica. *In:* HAJI, F. N. P. & BLEICHER, E. Avanços no manejo da mosca-branca *Bemisia tabaci* biótipo B (Hemiptera: Aleyrodidae). Embrapa Semi-Árido, p. 21-30, 2004.

HAMMI, K. M. *et al.* Antileishmanial activity of *Moringa oleífera* leaf extracts and potential synergy with amphotericin B. *South African Journal of Botany*, v. 02256, p.1-7, 2019.

HAY, A. E. *et al.* Limonoid Orthoacetates and Antiprotozoal Compounds from the Roots of *Pseudocedrela kotschyi*. *J. Nat. Prod.*, v. 70, p. 9-13, 2007.

HAYASIDA, W. Investigação química das folhas e galhos de *Guarea convergens* (Meliaceae). Dissertação (Mestrado em Química). Manaus, AM: UFAM, 2011.

HARDING, W. W. *et al.* Cycloartanes, protolimonoids, a pregnane and a new ergostane from *Trichilia reticulata*. *Natural Product Letters*, v. 15, n. 4, p. 253-260, 2001.

HERRICKS, J. R. *et al.* The global burden of disease study 2013: What does it mean for the NTDs?. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 8, p. 1-21, 2017.

IMAZON, Instituto do Homem e Meio Ambiente da Amazônia. A Amazônia em números: Raio X da Ocupação da Amazônia. Atualização de 1 de agosto de 2013. Disponível em <<https://imazon.org.br/imprensa/a-amazonia-em-numeros/#:~:text=Atualmente%20inclui%3A%20Amazonas%2C%20Acre%2C,das%20florestas%20tropicais%20do%20mundo.>> acessado em 21 de março de 2023.

_____. Quase 40% da extração de madeira na Amazônia não é autorizada, mostra pesquisa inédita. Atualização de 30 de setembro de 2022. Disponível em <<https://imazon.org.br/imprensa/quase-40-da-extracao-de-madeira-na-amazonia-nao-e-autorizada-mostra-pesquisa-inedita/>> acessado em 21 de março de 2023.

INBAR, M. & GERLING, D. Plant-mediated interactions between whiteflies, herbivores, and natural enemies. *Annual Review of Entomology*, v. 53, p. 431-448, 2008.

JAFFE, C. L. *et al.* The cultivation and cloning of *Leishmania*. *In:* morel, C.M- (ed), *Genes and Antigens of Parasites. A Laboratory Manual*. 2ed. Fundação Oswaldo Cruz, p. 47-91, 1984.

JENSEN, B. B. Avaliação da fração diclorometano de *Libidibia ferrea* (Fabales: Fabaceae) em estudos Pré-clínicos da Leishmaniose cutânea. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas. 2020, 148f.

JIANTING, C. *et al.* Chemical Constituents of Leaves and Stems of *Gelonium aequoreum*. Dissertation, Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University Master Class/2012. Disponível em: <<https://www.airitilibrary.com/Publication/alDetailedMesh1?DocID=U0011-1008201201145700>> acessado em 21 de março de 2023

JIHENE, A. *et al.* Antileishmanial potential of própolis essential oil and its synergistic combination with amphotericin B. *Natural Product Communications*, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2020.

JIMENEZ, A. *et al.* Limonoids from *Swietenia humilis* and *Guarea grandiflora* (Meliaceae). *Phytochemistry*, v. 49, n. 7, p. 1981-1988, 1998.

KADOTA, S. *et al.* Constituents of the Seeds of *Swietenia mahagoni* JACQ. I.: Isolation, Structures, and ¹H- and ¹³C-nuclear Magnetic Resonance Signal Assignments of New Tetranortriterpenoids Related to Swietenine and Swietenolide, *Chem. Pharm. Bull.*, v. 38, n. 3, p. 639-651, 1990.

KAMATH, S. G. *et al.* Gedunin, a Novel Natural Substance, Inhibits Ovarian Cancer Cell Proliferation. *Int. J. of Gyneco. Cancer*, v. 19, n.9, p. 1564-1569, 2009.

KANDASAMY, S. *et al.* Antioxidant Properties of Isolated Compounds from Banana Rhizome. *J. Food Sci.*, v. 79, n. 5, p. H988-H1001, 2014.

KANDASAMY, S. *et al.* *In vitro* functional properties of crude extracts and isolated compounds from banana pseudostem and rhizome. *J. Sci. Food and Agric.*, v. 96, n. 4, p. 1347-1355, 2015.

KEAY, R. W. J. The future of the genus *Swietenia* in its native forest. *Botan. J. of the Linne. Soc.*, v. 122, p. 3–7, 1996.

KHUONG-HUU, F. *et al.* Carbon-¹³ nuclear magnetic resonance spectral analysis of cycloartanol and related compounds. *Tetrahedron Letters*, v. 16, n. 22-23, p. 1787–1790, 1975.

KIKUCHI, T. *et al.* Studies on the constituents of orchidaceous plants. IV Proton and carbon-¹³ signal assignments of cycloeucalenol-type triterpenes from *Nervilia purpurea* Schlechter by two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 34, n. 6, p. 2479–2486, 1986.

KIPASSA, N. T. *et al.* Limonoids from the stem bark of *Cedrela odorata*. *Phytochemistry*, v. 69, p. 1782–1787, 2008.

KLEIN, R. M. Meliaceae. In: R. Reitz (ed.), *Flora Ilustrada Catarinense – I, Parte. R.* Reitz ed. Itajaí, 1984, 138p.

KLOCK, U. *et al.* Química da madeira. Curitiba, Ed. da Universidade Federal do Paraná. 2005. 22 p.

KLOCK, U. & ANDRADE, A. S. Química da madeira. 4ª ed. revisada. Curitiba, Ed. da Universidade Federal do Paraná. 2013. 85 p.

KÖNIG, W. A. *et al.* Enantiomeric composition of the chiral constituents of essential oils. Part 2: Sesquiterpene hydrocarbons. J. High Resolut. Chromatogr., v. 17, p. 315–320, 1994.

KRINSKI, D. *et al.* Potencial inseticida de plantas da família Annonaceae. Revista Brasileira de Fruticultura, v. 36, ed. esp., p. 225-242, 2014.

KVIST, L. P. *et al.* Identification and Evaluation of Peruvian Plants Used to Treat Malaria and Leishmaniasis. J. Ethnopharmacology, v. 106, p.390–402, 2006.

LAINSON, R. & SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in LatinAmerica. Nature, v. 273, n. 5664, p. 595-600, 1978.

LAINSON, Ralph. Ourpresent knowledge of the ecology and controlof leishmaniasis in the Amazon region of Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 18, n. 1, p. 47-56, 1985.

LAKSHMI, V. *et al.* Gedunin and Photogedunin of *Xylocarpus granatum* show significant anti-secretory effects and protect the gastric mucosa of peptic ulcer in rats. Phytomed., v. 17, p. 569–574, 2010.

LAKSHMI, V. *et al.* Antimalarial activity in *Xylocarpus granatum* (Koen), Nat. Prod. Res.: Formerly Nat. Prod. Lett., v. 26, n. 11, p. 1012-1015, 2012.

LAURANCE, W. F. Reflections on the tropical deforestation crisis. Biol. Conserv., v. 91, p. 109–117, 1999.

LAWRENCE, M. J. Surfactant systems: microemulsions and vesicles as vehicles for drug delivery. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, n. 3, p. 257-269, 1994.

LEITE, A. C. *et al.* Trypanocidal Activity of Limonoids and Triterpenes from *Cedrela fissilis*. Planta Med., v. 74, p. 1795–1799, 2008.

LIMA, M. P. Investigação fitoquímica e quimiosistemática de *Trattinnickia burserifolia*, *T. rhoifolia*, *Crepidospermum rhoifolium*, *Dacryodes sp* (burseraceae) e *Spathelia excelsa* (rutaceae). Tese (doutorado em química). Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, SP, Brasil, 2000.

LIPOLDOVÁ, M. & DEMANT, P. Suscetibilidade genética a doenças infecciosas: lições de modelos de leishmaniose em camundongos. Nat Rev Genet, n. 7, p. 294–305, 2006.

LOURENÇÃO, A. L. *et al.* Mosca-branca, *Bemisia tabaci* (Gennadius) biótipo B. In: VILELA, E.F. & ZUCH, R.A (Eds.). Pragas introduzidas no Brasil: insetos e ácaros. FEALQ, p. 682-702, 2015.

MABBERLEY, D. J. *et al.* Meliaceae. Flora Malesiana, Series I, Spermatophyta flowering plants, Leiden University, v. 12, n. 1, p. 1-407, 1995.

MACKINNON, S. *et al.* Antimalarial activity of tropical Meliaceae extracts and gedunin derivatives. J. of Nat. Prod., v. 60, n. 4, p. 336-341, 1997.

MAHATO, S. B. & KUNDU, A. P. ¹³C-NMR spectra of pentacyclic triterpenoids. A compilation and some salient features. Phytochemistry, v. 37, p. 1517–1575, 1994.

MAIA, B. H. L. N. S. *et al.* Essential Oils of *Toona* and *Cedrela* Species (Meliaceae): Taxonomic and Ecological Implications. J. Braz. Chem. Soc., v. 11, p. 629–639, 2000.

MARCELLE, G. B.; MOOTOO, B. S. 7 α ,11 β -diacetoxydihydronomilin, A new tetranortriterpenoid from *Cedrela mexicana*. Tetrahedron Lett., v. 22, p. 505–508, 1981.

MARISCAL-LUCERO, S. D. R. *et al.* Evaluación de fenoles y limonoides en hojas de *Cedrela odorata* (Meliaceae) de una plantación experimental establecida em Tezonapa Veracruz, México. Rev. Biol. Trop., v. 63, n. 2, p. 545–558, 2015.

MARQUES, R. T. Desenvolvimento de formulações à base de D-limoneno para o controle da mosca-branca (*Bemisia tabaci*). 52f. Dissertação (mestrado em química). Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, SP, Brasil, 2021.

MATOS, A. P. *et al.* Atividade de *Cedrela fissilis* e *Cipadessa fruticosa* (Meliaceae) sobre a lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (JE Smith) (Lepidoptera: Noctuidae). BioAssay, v. 5, n. 5, p. 1-7, 2010.

MELO, L. E. S. Estudo químico de resíduos madeireiros de *Tabebuia serratifolia* (Vahl) G. Nicholson, *Acacia mangium* Willd. e *Dipteryx polyphylla* Huber. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, 2016.

MI, C. N. *et al.* Polyacetylenes from the Roots of *Swietenia macrophylla* King. Molecules, v. 24, n. 7, p. 1291-1300, 2019.

MISRA, S. *et al.* Gedunin and photogedunin of *Xylocarpus granatum* possess antifilarial activity against human lymphatic filarial parasite *Brugia malayi* in experimental rodent host. Parasitol Res, v. 109, p. 1351–1360, 2011.

MMA, Ministério do Meio Ambiente. A Convenção sobre Diversidade Biológica-CDB: Cópia do Decreto Legislativo nº 2, de 5 de junho de 1992. Brasília-DF, 2000. Disponível em <<https://www.gov.br/mma/pt-br/textoconvenoportugus.pdf>> acessado em 16 de abril de 2023.

_____. Biodiversidade Brasileira. Disponível em <<https://antigo.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira.html>> acessado em 21 de março de 2023.

MORESCHI, J. C. Propriedades tecnológicas da madeira. 4^a ed. Departamento de Engenharia e Tecnologia Florestal da Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba-PR, 2014.

MOTA, L. A. A. & MIRANDA, R. R. Dermatologic and otorhinolaryngologic manifestations in Leishmaniasis. *International Archives of Otorhinolaryngology*, v. 5, n. 3, p. 376-381, 2011.

NAGLE, A. S. *et al.* Recent developments in drug Discovery for leishmaniasis and human african trypanosomiasis. *Chemical Reviews*, v. 114, p. 11305-11347, 2014.

NAKAYAMA, G. R. *et al.* Avaliação do ensaio Alamar Blue para crescimento e viabilidade celular *in vitro*. *Revista de métodos imunológicos*, v. 204, n. 2, pág. 205–208, 1997.

NAKANISHI, T. *et al.* A new tirucallane-type triterpenoid derivative, Lipomelianol from fruits of *Melia toosendan* SIEB. et ZUCC. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, v. 34, n. 1, p.100-104, 1986.

NARANJO, S. E. & LEGG, J. P. Biology and ecology of. *In*: P.A. STANSLY & NARANJO S.E. (eds.), *Bemisia*: bionomics and management of a global pest. Springer, p. 105-107, 2010.

NING, J. *et al.* Polyynes from *Toona ciliata* var. *ciliata* and Related Cytotoxic Activity. *Helvetica Chimica Acta*, v. 94, n. 3, p. 376–381, 2011.

NOGUEIRA, P. A. D. Resíduos madeireiros de *Cedrela odorata* L. de demolição: investigação fitoquímica e atividade antifúngica. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Brasil, 2018.

NOGUEIRA, P. A. D. *et al.* Antileishmanial activity of the methanol extract of *Cedrela odorata*: growth inhibition and mortality of *Leishmania* spp. *Exatas online*, v. 13, n. 2, p. 24-31, 2022.

NOGUEIRA, T. S. R. *et al.* Chemical Compounds and Biologic Activities: A Review of *Cedrela* Genus. *Molecules*, v. 25, n. 22, 5401, p 1-34, 2020.

NTALLI, N. G. *et al.* Cytotoxic Tirucallane Triterpenoids from *Melia azedarach* Fruits. *Molecules*, v. 15, n. 9, p. 5866–5877, 2010.

ODONNE, G. *et al.* Ta'ta', Huayani: Perception of Leishmaniasis and Evaluation of Medicinal Plants Used by the Chayahuita in Peru. Part II. *J. Ethnopharmacology*, v. 126, p. 149–158, 2009.

OGUNWANDE, I. A. *et al.* Constituents of the essential oils of the leaves and stem bark of *Cedrela mexicana* L. Grown in Nigeria. *J. Essent. Oil Res.*, v. 17, 289–291, 2005.

OIMT, Organização Internacional de Madeiras Tropicais. *Reseña bienal y evaluación de la situación mundial de las maderas, 2019-2020*. Disponível em <https://www.itto.int/direct/topics/topics_pdf_download/topics_id=6783&no=1&lang=es> acessado em 21 de março de 2023.

OKORIE, D. A. & TAYLOR, D. A. H. Extractives from the seed of *Cedrela odorata* L. *Phytochemistry*, v. 7, p. 1683–1686, 1968.

OLIVEIRA, A. G. & SCARPA, M. V. Microemulsões I: fundamentos teóricos da formação do sistema microemulsionado. *Infarma*, v. 1, p. 73-79, 2001.

OLIVEIRA, A. G. *et al.* Microemulsões II: aplicações de liberação de fármacos. *Infarma*, v. 14, n. 7-8, p. 76-80, 2002.

OMAR, S. *et al.* Antifeedant activities of terpenoids isolated from tropical Rutales. *J. of Stored Prod. Res.*, v. 43, p. 92-96, 2007.

O'NEILL, G. A. *et al.* Strategies for genetic conservation of trees in the Peruvian Amazon. *Biod. and Conserv.*, v. 10: p. 837–850, 2001.

OPAS, Organização Panamericana de la Salud. *Leishmanioses: Relatório Epidemiológico das Américas*. Nº 11 (dezembro de 2022). Washington, DC: OPS, 2022.

OPAS, Organização Panamericana de la Salud. *Manual de procedimentos para vigilância e controle da leishmaniose na Região das Américas*. Washington, DC: OPS; 2023.

OSORIO, E. *et al.* Antiprotozoal and cytotoxic activities *in vitro* of Colombian Annonaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 111, n.3, p. 630-635, 2007.

PANSHIN, A. J. & ZEEUW, C. *Textbook of wood technology*. 3.ed. v. 1, New York, McGraw-Hill, 1970, 705 p.

PASSERO *et al.* The Potential of Traditional Knowledge to Develop Effective Medicines for the Treatment of Leishmaniasis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 1-33, 2021.

PATEL, H. M. *et al.* Biology of the whitefly (*Bemisia tabaci*) on okra (*Hibiscus esculentus*). *Indian Journal of Agricultural Science*, v. 62, n. 7, p. 497-499, 1992.

PENNINGTON, T. D. *et al.* Meliaceae. *Flor. Neotrop. Monog.*, v. 28, p. 235-244, 1981.

POLSTON, J. E., *et al.* Transmission specificities of plant viruses with the newly identified species of the *Bemisia tabaci* species complex. *Pest Management Science*, v. 70, n. 10, p. 1547-1552, 2014.

RAGASA, C. Y. *et al.* Hypoglycemic Potential of Triterpenes from *Alstonia scholaris*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v. 49, n. 1, p. 30-33, 2015.

RASHED, K. R. Antioxidant potential of *Cedreia odorata* stems extracts and Bio active Phytoconstituents. *Hygeia J. Drugs Med.*, v. 6, n. 1 p. 25–30, 2014.

RITTIG, M. G. & BOGDAN, C. Leishmania–hostcell interaction: complexities and alternative views. *Parasitology Today*, v. 16, n. 7, p. 292-297, 2000.

ROCHA, V. B. & SUJII, E. R. Extratos vegetais com potencial para o controle da mosca branca, *Bemisia tabaci*, em tomateiro. *Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento*, v. 344 - INFOTECA. 2019, 39p.

RODRIGUES, S. & SILVA, A. F. Weeds associated with cotton crop and hosting whitefly. *Arq. Inst. Biol.*, v. 85, p.1-5, 2018.

ROSS, Ronald. Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. *British medical journal*, v. 2, n. 2237, p. 12-61, 1903.

SAKATA, S. *et al.* Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental simulation signals using sensor and electroresponsive hydrogel. *Radiat. Phys. Chem.*, v. 76, p. 733-737, 2007.

SANNI, S. B. *et al.* Structure and absolute conFIGuration of sugeonol. *Acta. Cryst*, v. 16, p. 1400–1403, 1987.

SANTOS, H. C. Fitoquímica e prospecção de princípios ativos em resíduos madeiros de *Swietenia macrophylla* King. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas. 2023.

SCHLEIN, Y. *Leishmania* and sandflies: interactions in the life cycle and transmission. *Parasitology Today*, v. 9, n. 7, p. 255-258, 1993.

SEEBACHER, W. *et al.* Spectral assignment and reference data: complete assignments of ¹H–and ¹³C NMR resonances of oleanolic acid, 18- α -oleanolic acid, ursolic acid and their 11-oxoderivatives. *Magn Resonances Chem*, v. 41, p. 636-638, 2003.

SENGUPTA, P. & KHASTGIR, H. N. Terpenoids and related compounds – III: Bauerenol and multiflorenol from *gelonium multiflorum* A. Juss. The structure of multiflorenol. *Tetraedro*, v. 19, n. 1, p. 123-132, 1963.

SES-MS, Secretaria de Estado de Saúde do Mato Grosso do Sul. *Boletim Epidemiológico: Leishmaniose Visceral Humana 2022*. Mato Grosso do Sul, v. 1, n. 1, p. 1-16, 2023.

SEVERO, E. T. D. *et al.* Composição química da madeira de *Eucalyptus citriodora* em função das direções estruturais. *Silva Lusitana*, Lisboa, v.14, n.1, p.113-126, 2006.

SILVA, S. G. *et al.* Limonoides isolados dos frutos de *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae). *Quim. Nova*, v. 35, n. 10, p. 1936-1939, 2012.

SILVEIRA, F. T.; *et al.* Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 99, n. 3, p. 239-251, 2004.

SMOLDERS, R. R. Contribution a L'étude structurale du cédrélanol (d-cadinol), alcool sesquitépénique C₁₅H₂₆O de L'huile essentielle *Cedrela odorata* basiliensis. *Can. J. Chem.*, v. 42, p. 2836–2840, 1964.

SMOLDERS, R. R. Structure et conFIGuration absolue du cédrélanol ((-)-6-cadinol), alcool sesquiterpenique C₁₅H₂₆O de l'huile essentielle *Cedrela odorata* brasiliensis. *Can. J. Chem.*, v. 45, p.889–896, 1967.

SOUZA, A. P. & VENDRAMIM, J. D. Efeito de extratos aquosos de Meliáceas sobre *Bemisia tabaci* biótipo B em tomateiro. *Bragantia*, v. 59, n. 2, p. 173-179, 2000.

WEIS, R., & SEEBACHER, W. Complete assignment of ¹H and ¹³C NMR spectra of new pentacyclic triterpene acid benzyl esters. *Mag. Reson. in Chem.*, v. 40, n. 7, p. 455–457, 2002.

TAN, Q.-G. & LUO, X.-D. Meliaceous Limonoids: Chemistry and Biological Activities. *Chemical Reviews*, v. 111, n. 11, p. 7437–7522, 2011.

TROPICOS.ORG., Missouri Botanical Garden. *Cedrela odorata* L., image: David Stang, 2008. Disponível em <<http://legacy.tropicos.org/Image/100109441>> acessado em 18 de abril de 2023.

TROPICOS.ORG., Missouri Botanical Garden. Meliaceae Juss - Maps. Disponível em <<https://tropicos.org/name/42000264>> acessado em 18 de abril de 2023a.

TROPICOS.ORG., Missouri Botanical Garden. *Cedrela odorata* L. – Synonyms. Disponível em < <https://tropicos.org/name/20400353>> acessado em 18 de abril de 2023b.

UMEHARA, K. *et al.* Estrogenic constituents of the heartwood of *Dalbergia parviflora*. *Phytochemistry*, v. 69, n. 2, p. 546-552, 2008.

UMEHARA, K. *et al.* Flavonoids from the heartwood of the thai medicinal plant *Dalbergia parviflora* and their effects on estrogenic-responsive human breast cancer cells. *Journal of Natural Products*, v. 72, n. 12, p. 2163–2168, 2009.

VALE, E. C. S. & FURTADO, T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 80, n. 4, p. 421-428, 2005.

VALVERDE, Ricardo. Doenças Negligenciadas. Agência Fiocruz de Notícia. Atualizada em 2 de agosto de 2013. Disponível em < <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas> > acessado em 26 de agosto de 2023.

VÁSQUEZ-OCMÍN, P. *et al.* Antiprotozoal Activity of Medicinal Plants Used by Iquitos-Nauta Road Communities in Loreto (Peru). *J. Ethnopharmacology*, v. 210, p. 372–385, 2018.

VASQUEZ-RUIZ, V. *et al.* Review: Triterpenes and limonoids of *Cedrela*: Distribution, biosynthesis, and ¹H and ¹³C NMR data. *Magn. Reson. Chem.*, v. 60, p.275–358, 2022.

VEITCH, N. C. *et al.* Four new tetranortriterpenoids from *Cedrela odorata* associated with leaf rejection by *Exopthalmus jekelianus*. *J. Nat. Prod.*, v. 62, p. 1260–1263, 1999.

VENI, A. *et al.* Bioactivity of melianone against *Salmonella* and in silico prediction of a membrane protein target. *3 Biotech*, v. 10, n. 10, p. 460-474, 2020.

VERISSIMO, A. *et al.* Zoning of timber extraction in the Brazilian Amazon. *Conserv. Biol.*, v. 12, n. 1, p. 128–136, 1998.

WAKABAYASHI, N. *et al.* polyacetylene from *Honduras mahogany*, *Swietenia mahagoni*. *Journal of Natural Products*, v. 54, n. 5, p. 1419-1421, 1991.

WAN, B. *et al.* Alpha, 20-dihydroxy-4,40-dimethoxydihydrochalcone inhibits cell proliferation, invasion, and migration in gastric cancer in part via autophagy. *Biomed. Pharmacother.*, v. 98, p. 709–718, 2018.

WANG, Y. *et al.* Ivorenolide B, an Immunosuppressive 17-Membered Macrolide from *Khaya ivorensis*: Structural Determination and Total Synthesis. *Organic Letters*, v.16, n. 7, p. 2062–2065, 2014.

WANG, R. *et al.* Toonapolyynes A–D, new polyynes from *Toona ciliata*. *Natural Product Research*, p. 1–8, 2018. DOI: 10.1080/14786419.2018.1542392

WHO, World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization, 2010.

WILLIS, K. J. (editor). State of the World's Plants 2017. 1. ed., London, Royal Botanic Gardens, Kew, p. 58-63, 2017.

WU, W. B. *et al.* New triterpenoids with protein tyrosine phosphatase 1B inhibition from *Cedrela odorata*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2014, 16, 709–716.

ZHANG, B. *et al.* Ivorenolide A, an unprecedented immunosuppressive macrolide from *Khaya ivorensis*: structural elucidation and bioinspired total synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 134, n. 51, p. 20605–20608, 2012.

ZHANG, Y. & XU, H. Recent progress in the chemistry and biology of limonoids. RSC Adv., v. 7, n. 56, p. 35191–35220, 2017.

ZHU, W. *et al.* Formulation design of microemulsion for dermal delivery of penciclovir. International Journal of Pharmaceutics, v. 360, p. 184-190, 2008.

ZULFIQAR, B. *et al.* Leishmaniasis drug Discovery: recente progress and challenges in assay development. Drug Discov Today, v. 17, n. 300053, 2017.