



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: QUÍMICA ORGÂNICA

FRANCISCO JOSÉ SOUZA DA SILVA

ESTUDO FITOQUÍMICO DE
***Croton jacobinensis* Baill. (Euphorbiaceae)**

Fortaleza – Ceará
2010

FRANCISCO JOSÉ SOUZA DA SILVA

ESTUDO FITOQUÍMICO DE
***Croton jacobinensis* Baill. (Euphorbiaceae)**

Trabalho submetido à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa

Co-orientadores: Prof. Dr. Jair Mafezoli e Prof. Dr. Manoel Andrade Neto

Fortaleza - Ceará
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências e Tecnologia

-
- S58e Silva, Francisco José Souza da.
Estudo fitoquímico de *Croton Jacobinensis* Baill. (Euphorbiaceae) / Francisco José Souza da Silva.
– 2010.
115 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2010.
Área de Concentração: Química Orgânica.
Orientação: Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa.
Coorientação: Prof. Dr. Jair Mafezoli.
Coorientação: Prof. Dr. Manoel Andrade Neto.
1. Euphorbiaceae. 2. Química vegetal. 3. *Croton Jacobinensis*. 4. Diterpenos. I. Título.

FRANCISCO JOSÉ SOUZA DA SILVA

ESTUDO FITOQUÍMICO DE
Croton jacobinensis **Baill. (Euphorbiaceae)**

Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, área de concentração Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

Francisco José Souza da Silva
Francisco José Souza da Silva

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 29/10/2010

EXAMINADORES:

Francisco Geraldo Barbosa
Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa
Universidade Federal do Ceará – UFC

Marcos Carlos de Mattos
Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Universidade Federal do Ceará – UFC

Edinilza Maria Anastácio Feitosa
Profa. Dra. Edinilza Maria Anastácio Feitosa
Universidade Estadual do Ceará - UECE

Agradecimentos

A Deus, pelo dom da vida e oportunidade de concluir mais uma etapa em minha vida.

Aos meus pais, José Almeida e Maria Lúcia, meus irmãos, Junior e Maria José, e à minha noiva Marcela pelo amor, dedicação, compreensão, incentivo e carinho.

A todos os meus tios e tias, em especial aos tios Batista e Zilma, por terem me acolhido em sua casa durante toda minha graduação e mestrado, além da afeição e compreensão.

Aos meus padrinhos, Aristeu e Fernanda, e seus filhos, Aristeu e Hélio, pelo incentivo, carinho e dedicação.

Ao Prof. Francisco Geraldo Barbosa, pela orientação, dedicação e amizade e por todas as críticas e sugestões que contribuíram para o aprimoramento desta dissertação e meu aperfeiçoamento acadêmico.

Aos co-orientadores Manoel Andrade Neto, que me recebeu em seu laboratório, e Jair Mafezoli, pela colaboração, dedicação e amizade.

Aos professores do curso de pós-graduação em Química e do curso de graduação em Química (UFPE) pela contribuição indispensável a minha formação acadêmica.

A todos os funcionários do departamento de Química, em especial, Sr. Paulo, Lana, Mundinha e Célia.

Aos operadores dos aparelhos de Ressonância Magnética Nuclear (Flton, Jackson e Daniel) Espectrometria de Massa (Daniele, Chicão e Flton) e Infravermelho (Flis).

Aos colegas de laboratório: Noberto, Flton, Célio, Gisele, Honório, Carol, Lair, Paulo, Carlos, Edson e Keyline, pela amizade e convívio durante o curso.

Aos amigos Claudenilson, João Paulo, Fabricio, Pérsio, Jonas, Leôncio, Roberto, Fufrásio, Rafael, Lúcio, Marcelo, Milton, Aurélio.

As instituições CAPES, CNPq, FUNDACAP pelo apoio financeiro, em particular a CAPES pela bolsa concedida.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

Euphorbiaceae é uma família de plantas que possui mais de 8 mil espécies com mais de 300 gêneros, amplamente distribuídas em regiões tropicais e temperadas de todo o mundo. Apesar da larga distribuição desta família, muitas espécies nunca foram estudadas no ponto de vista químico. Uma destas espécies é o *Croton jacobinensis*, restrita ao semi-árido brasileiro, conhecido popularmente por marmeleiro-branco. Visando contribuir para o conhecimento químico desta espécie, o lenho das raízes desta planta foi submetido a uma extração a frio com a mistura de diclorometano/metanol (2:3). O extrato obtido após extração líquido-líquido e concentração foi submetido a sucessivos tratamentos cromatográficos em gel de sílica resultando no isolamento e caracterização da mistura dos esteróides β -sitosterol e estigmasterol e de três compostos diterpênicos: dois de esqueleto básico da classe crotofolano, sendo um registrado como crotofolina E e o outro de caráter inédito. O outro diterpeno isolado pertence à classe dos labdanos e também é inédito na literatura. Para o isolamento dos metabolitos secundários foram empregadas técnicas cromatográficas usuais como cromatografia em camada delgada, cromatografia filtrante e cromatografia relâmpago. A determinação estrutural dos constituintes não voláteis isolados foi realizada através da utilização das técnicas de: Infravermelho (IV), espectrometria de massa (EM) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1 e Carbono-13 (RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais), além de comparação com dados descritos na literatura.

Palavras-chave: Euphorbiaceae, *Croton jacobinensis* Baill., diterpenos.

ABSTRACT

Euphorbiaceae is a family of plants that have more than 8000 species with over 300 genera, widely distributed in tropical and temperate regions worldwide. Despite the wide distribution of this family, many species have never been studied in the chemical point of view. One of these species is *Croton jacobinensis*, restricted to Brazilian semi-arid region, known popularly as marmeleiro-branco. To contribute to the chemical knowledge of this species the woody of the roots of this plant was subjected to a cold extraction with a mixture of dichloromethane / methanol (2:3). The extract obtained after liquid-liquid extraction and concentration was subjected to successive chromatographic treatments on silica gel resulted in isolation and characterization of the mixture of steroid β -sitosterol and stigmasterol, and three diterpenes, two of the basic skeleton of the class crotofolano, one of them being registered as crotofolina E and the other character unpublished. The other diterpene isolated belong to the class of labdane and is also unprecedented in the literature. For the isolation of secondary metabolites usual chromatographic techniques were employed as thin layer chromatography, filtration chromatography and flash chromatography. Structure determination of non-volatile constituents was achieved by the use of techniques: Infrared (IR), mass spectrometry (MS) and Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen-1 and Carbon-13 (^1H and ^{13}C NMR uni and bidimensional) and comparison with literature data.

Key words: Euphorbiaceae, *Croton jacobinensis* Baill., Diterpenes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotos de algumas espécies de Euphorbiaceae: (a) <i>Euphorbia milii</i> , (b) <i>Aleurites moluccana</i> , (c) <i>Jatropha multifida</i> , (d) <i>Acalypha hispida</i> , (e) <i>Euphorbia amygdaloides</i> e (f) <i>Clutia pulchella</i>	13
Figura 2 – Fotos de <i>C. jacobinensis</i> em seu local de coleta, destacando suas inflorescências	16
Figura 3 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-1	45
Figura 4 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de CJ-1	45
Figura 5 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3 , 125) de CJ-1	46
Figura 6 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 5,0; 4,7 e 3,8 de CJ-2.....	49
Figura 7 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 3,2; 3,0 e 2,1 de CJ-2.....	50
Figura 8 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 2,2; 2,9 e 1,2 de CJ-2.....	50
Figura 9 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 2,6; 2,5; 2,7; 1,7 e 1,5 de CJ-2.....	51
Figura 10 - Correlações observadas no espectro de NOESY de CJ-2.....	51
Figura 11 - Espectro de absorção na região do IV (KBr) de CJ-2.....	54
Figura 12 - Espectro de Massa de Alta Resolução Obtido no Modo Negativo de CJ-2	54
Figura 13 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2.....	55
Figura 14 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de CJ-2	55
Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2.....	56
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2.....	56
Figura 17 - Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de CJ-2....	57
Figura 18 - Espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de CJ-2	58
Figura 19 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (NOESY) de CJ-2.....	59
Figura 20 - Comparação do espectro RMN ^{13}C -BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2 com uma simulação do espectro de carbono-13 de Crotofolina E.....	60

Figura 21 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 5,0 e 4,6 de CJ-3.....	63
Figura 22 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 1,1; 3,9 e 1,3 de CJ-3.....	63
Figura 23 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 1,6 e 1,7 de CJ-3.....	63
Figura 24 - Correlações observadas no espectro de NOESY de CJ-3.....	64
Figura 25- Espectro de absorção na região do IV (KBr) de CJ-3.....	66
Figura 26 - Espectro de Massa de Alta Resolução Obtido no Modo Positivo de CJ-3.....	66
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-3	67
Figura 28 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de CJ-3	67
Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de CJ-3	68
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) de CJ-3	68
Figura 31 - Expansão do Espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de CJ-3 ...	69
Figura 32 - Espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de CJ-3	70
Figura 33 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (NOESY) de CJ-3.....	71
Figura 34 - Subestrutura 1	73
Figura 35 - Subestrutura 2	74
Figura 36 - Subestrutura 3.....	74
Figura 37 - Correlações observadas no espectro de HMBC de CJ-4 para os hidrogênios em δ 0,8; 0,9; 1,0; 1,5; 1,6; 1,2 e 1,4.....	75
Figura 38 - Correlações observadas no espectro de NOESY de CJ-4.....	75
Figura 39 - Espectro de absorção na região do IV (KBr) de CJ-4.....	77
Figura 40 - Espectro de Massa de Alta Resolução Obtido no modo Negativo de CJ-4.....	77
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-4	78
Figura 42 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-4.....	78
Figura 43 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de CJ-4	79
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de CJ-4	80
Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) de CJ-4	80
Figura 46 - Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de CJ-4....	81

Figura 47 - Espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HMBC) de CJ-4	82
Figura 48 - Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HMBC) de CJ-4	83
Figura 49 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (NOESY) de CJ-4.....	84
Figura 50 – Fluxograma geral de isolamento de CJ-1, CJ-2, CJ-3 e CJ-4	103

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Diterpenos isolados a partir de espécies do gênero <i>Croton</i>	17
Tabela 2 - Alcalóides isolados a partir de espécies do gênero <i>Croton</i>	24
Tabela 3 - Flavonóides isolados a partir de espécies do gênero <i>Croton</i>	26
Tabela 4 - Estrutura dos metabólitos encontrados no gênero <i>Croton</i>	28
Tabela 5 - Dados de RMN ¹³ C de CJ-1 em comparação com dados da mistura β-sitosterol e estigmasterol descritos na literatura [FACUNDO, 2008]	44
Tabela 6 - Dados de RMN ¹³ C de CJ-2 em comparação com dados da Crotofolina E descritos na literatura	49
Tabela 7 - Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC e HMBC (C ₅ D ₅ N) de CJ-2	52
Tabela 8 - Comparação dos dados espectrais de RMN 13C-BB (125 MHz, C ₅ D ₅ N) de CJ-2 e Crotofolina E com sua simulação do espectro de carbono-13.....	53
Tabela 9 - Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC e HMBC (CDCl ₃) de CJ-3.....	65
Tabela 10 - Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC e HMBC (CDCl ₃) de CJ-4.....	76
Tabela 11 - Lingagens de células utilizadas no ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i>	85
Tabela 12 - Atividade citotóxica da fração CJRMD-H de <i>C. jacobinensis</i>	86
Tabela 13 - Atividade antifúngica dos extratos de <i>C. jacobinensis</i>	87
Tabela 14 - Tratamento cromatográfico de CJRM-D.....	93
Tabela 15 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico de CJRMD-D.....	94
Tabela 16 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 7-15 proveniente de T-2	95
Tabela 17 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 192 proveniente de T-3	96
Tabela 18 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 24-28 proveniente de T-4	97
Tabela 19 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração CJRMD-A proveniente de T-1.....	98
Tabela 20 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 108-121 proveniente de T-6.....	99
Tabela 21 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 59-64 proveniente de T-7	100
Tabela 22 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 72-81 proveniente de T-6	101

Tabela 23 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 28-36 proveniente de T-9	102
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
IV	Infravermelho
EM	Espectrometria de Massa
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
COSY	Correlated Spectroscopy
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HSQC	Heteronuclear Single Quantun Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Band Correlation
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
δ	Deslocamento Químico
p.f	Ponto de Fusão
Da	Daltons
J	Constante de Acoplamento
CJF-E	Extrato etanólico das folhas de <i>Croton jacobinensis</i>
CJIF-C	Extrato clorofórmico das inflorescências de <i>Croton jacobinensis</i>
CJIF-E	Extrato etanólico das inflorescências de <i>Croton jacobinensis</i>
CJR-E	Extrato etanólico das raízes de <i>Croton jacobinensis</i>

SUMÁRIO

RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTAS DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS	13
2.1 Considerações Botânicas Sobre a Família Euphorbiaceae	13
2.2 Considerações Botânicas Sobre o Gênero <i>Croton</i>	14
2.3 Considerações Botânicas Sobre <i>Croton jacobinensis</i>	15
3. Revisão Bibliográfica Sobre o Gênero <i>Croton</i>	17
3.1 Diterpenos.....	17
3.2 Alcalóides	24
3.3 Flavonóides.....	26
4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS METABÓLITOS ISOLADOS DE <i>C. jacobinensis</i>	42
4.1 Determinação Estrutural de CJ-1.....	42
4.2 Determinação Estrutural de CJ-2.....	47
4.4 Determinação Estrutural de CJ-4.....	72
5. ESTUDO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE <i>C. jacobinensis</i>	85
5.1 Atividade citotóxica in vitro em linhagem de células tumorais	85
5.2 Atividade antifúngica dos extratos de <i>C. jacobinensis</i>	86
5.2.1 Método de difusão em ágar	86
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	89
6.1 Métodos Cromatográficos	89
6.1.1 Cromatografia de Adsorção.....	89
6.2 Métodos Espectrométricos	90
6.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H) e de Carbono-13 (RMN ¹³ C).....	90
6.2.2 Espectrometria de Massa.....	91
6.2.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)	91
6.3 Métodos Físicos.....	91

6.3.1 Rotação Óptica e Específica	91
6.3.2 Ponto de Fusão	91
6.4 Estudo dos Constituintes Químicos Não voláteis de <i>C. jacobinensis</i>	92
6.4.1 Material Botânico	92
6.4.2 Preparação dos extratos de <i>C. jacobinensis</i>	92
6.4.3 Tratamento Cromatográfico de CJRM-D (T-1).....	93
6.4.4 Tratamento cromatográfico de CJRMD-D proveniente de T-1 (T-2)	93
6.4.5 Tratamento cromatográfico da fração 7-15 proveniente de T-2 e isolamento de CJ-1 (T-3).....	94
6.4.6 Tratamento cromatográfico da fração 192 proveniente de T-3 (T-4).....	95
6.4.7 Tratamento cromatográfico da fração 24-28 proveniente de T-4 e isolamento de CJ-2 (T-5).....	96
6.4.8 Tratamento cromatográfico de CJRMD-A proveniente de T-1 (T-6)	97
6.4.9 Tratamento cromatográfico da fração 108-121 proveniente de T-6 (T-7)	98
6.4.10 Tratamento cromatográfico da fração 59-64 proveniente de T-7 e isolamento de CJ-3 (T-8)	99
6.4.11 Tratamento cromatográfico da fração 72-81 proveniente de T-6 (T-9)	100
6.4.12 Tratamento cromatográfico da fração 28-36 proveniente de T-9 e isolamento de CJ-4 (T-10)	101
7. Conclusões.....	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

1. INTRODUÇÃO

A flora brasileira é mundialmente conhecida por ser uma fonte de substâncias químicas com atividade biológica e como detém a maior diversidade biológica do mundo, desperta o interesse da comunidade científica para o estudo, conservação e utilização racional destes recursos [RAMOS *et al.*, 2009; SOUZA & FELFÍLI, 2006] . O Brasil está incluído entre as doze nações que abrigam 70% da biodiversidade do planeta, contando com a maior diversidade genética vegetal onde mais de 55 mil espécies foram catalogadas [AZEVEDO & SILVA, 2006; SILVA, *et al.*, 2006].

Dentre as famílias de plantas importantes destaca-se a família Euphorbiaceae, que possui mais de 8 mil espécies amplamente distribuídas em regiões tropicais e temperadas de todo o mundo. Apesar desta família ser largamente distribuída em todo o Brasil, algumas de suas espécies nunca foram estudadas do ponto de vista químico [COSTA *et al.*, 2007]. No entanto, merece destaque especial, haja vista, ser uma das mais extensas famílias de fanerógamas compreendendo mais de 300 gêneros.

O gênero *Croton*, pertencente à família Euphorbiaceae, é um dos maiores com aproximadamente 700 espécies, das quais 300 ocorrem no Brasil. No nordeste, são conhecidas como marmeleiro ou velame e são usadas na medicina popular no tratamento de inflamações, úlceras e hipertensão. Crescem em matas, campos e serrados de Norte a sul do país [SILVA, 2007]. Estudos realizados com espécies deste gênero relatam à presença de alcalóides, flavonóides, proantocianidinas, diterpenos, triterpenos e esteroides [SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007]. Os diterpenos, principais constituintes do gênero, possuem atividades biológicas, funções ecológicas e constituem protótipos na síntese de substâncias bioativas [HANSON, 1998]. Devido à grande diversidade das propriedades biológicas apresentadas por esses constituintes químicos, o gênero esta entre os mais ricos da família Euphorbiaceae como fonte de compostos bioativos.

Desta forma, o presente trabalho descreve o estudo fitoquímico do *Croton jacobinensis* (Fig. 2, p.16), espécie ainda não estudada do ponto de vista químico, visando o isolamento e a caracterização estrutural dos seus metabólitos secundários.

2. CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 Considerações Botânicas Sobre a Família Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae está representada nas regiões tropicais e temperadas de todo o planeta por um total de 8 mil espécies, distribuídas em 317 gêneros. Estes estão agrupados em 49 tribos e cinco subfamílias [WEBSTER, 1994].

A família Euphorbiaceae está entre as famílias de maior importância econômica entre as Angiospermas, incluindo plantas geralmente latexcentes, monóicas ou dióicas, com flores diclinas, sendo as flores pistiladas muito características pelo gineceu sincárpico, ovários súpero e geralmente tricarpelar. O fruto é geralmente capsular com deiscência explosiva, abrindo-se em três mericarpos, sendo conhecido como cápsula tricoça.

Levantamentos florísticos realizados no Brasil revelam que a família Euphorbiaceae é uma das mais ricas em números de espécies, cerca de 1.000, distribuídas em cerca de 80 gêneros. Sua distribuição é ampla, possuindo representantes em todos os diferentes tipos de vegetação do país. Apresenta grande número de espécies endêmicas da caatinga, cerca de 20, que apesar de ser um dos biomas mais ameaçados do planeta, tem sido enfocado em poucos trabalhos [SÁTIRO & ROQUE, 2008].

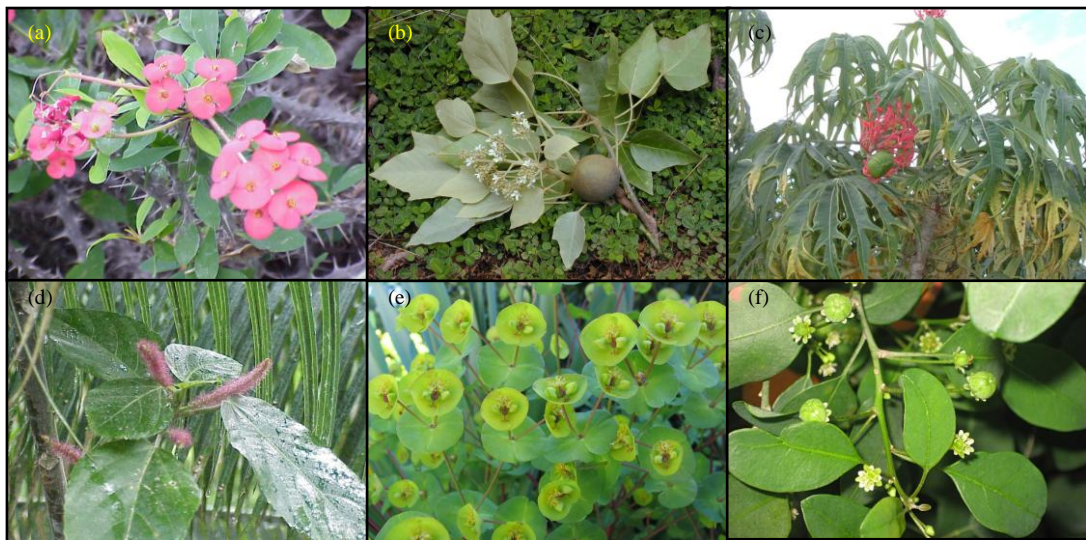


Figura 1 - Fotos de algumas espécies de Euphorbiaceae: (a) *Euphorbia milii*, (b) *Aleurites moluccana*, (c) *Jatropha multifida*, (d) *Acalypha hispida*, (e) *Euphorbia amygdaloides* e (f) *Clutia pulchella*

2.2 Considerações Botânicas Sobre o Gênero *Croton*

O gênero *Croton* L. é o segundo maior e mais diverso da família Euphorbiaceae e pertence à subfamília Crotonideae, que consiste de cerca de 2.400 espécies agrupadas em 67 gêneros e 12 tribos. O táxon *Croton* conta com mais da metade das espécies da subfamília, cerca de 1.200, com distribuição pantropical, a maioria distribuída nas Antilhas e América do Sul, e poucas na América do Norte [WEBSTER, 1994]. Sendo que suas espécies variam desde árvores, arbustos, ervas e lianas, geralmente monóicas, algumas vezes dióicas, com tricomas de vários tipos, inflorescências com as flores pistiladas na base e estaminadas no ápice, estames dobrados no botão floral e pétalas das flores pistiladas reduzidas ou ausentes [SECCO, 2004]. Uma das sinapomorfias morfológicas mais importantes da subfamília é configuração da exina dos grãos de pólen, denominada de padrão *Croton*. Este padrão designa os grãos de pólen que apresentam excrescências triangulares ou mais ou menos circulares em seção transversal da sexina, suportada por uma camada baculada, baculóide ou esponjosa. Além disso *Croton* compartilha com outras linhagens recentes da subfamília Crotonoideae grãos de pólen inaperturados, uma característica incomum entre as angiospermas e uma sinapomorfia da maioria dos táxons da subfamília [NOWICKE, 1994].

Croton é um bom exemplo de “gênero problema”, grande e taxonomicamente complexo, e por isso tem sido negligenciado em favor de gêneros menores e mais claramente delimitados. Para muitos botânicos e ecólogos, *Croton* tem sido uma incógnita taxonômica. Há muito tempo as espécies brasileiras não são revisadas e diversos táxons novos vêm sendo propostos, o que torna sua taxonomia ainda mais confusa. Alguns tratamentos recentes sobre as espécies da América do Sul ainda são insuficientes para que se possa avaliar precisamente os limites específicos em *Croton* [BERRY *et al.*, 2008].

É notada para o gênero uma dicotomia geral entre espécies amplamente distribuídas e aquelas que apresentam uma distribuição geográfica bastante localizada ou localmente endêmica. Essa dualidade de espécies amplamente distribuídas e endemismo local é, de fato, a norma para o gênero em muitas áreas dos trópicos. Talvez, o sucesso do gênero *Croton* em regiões tropicais com vegetação secundária tenha sido um fator chave para sua diversidade evolutiva [LIMA & PIRANI, 2008].

Muitas espécies de *Croton* crescem, predominantemente, em locais tais como beira de estradas, margem de rios e clareira de matas. Essas e outras características ecológicas, como a produção massiva de flores e frutos durante a maior parte do ano, fazem dos membros do gênero candidatos ideais para a restauração de florestas degradadas. Por exemplo, *Croton urucurana* Spreng., é usada, atualmente, na recuperação de matas ciliares no Sul do Brasil e de várias outras regiões. A madeira de varias espécies é utilizada na construção de casas e botes, como lenha e em diversos trabalhos de carpintaria [CARRENHO, 1997].

O gênero *Croton* é particularmente rico em metabólitos secundários como alcalóides, terpenóides e esteroides. Extratos das espécies popularmente conhecidas como “sangue-de-drago” (*Croton lechleri* Müll. Arg., entre outras espécies relacionadas) tem sido utilizados por curandeiros “shaman” como remédios antidiarréicos em pacientes com AIDS. O óleo extraído de *Croton tiglium* L. é um forte purgante usado no Velho Mundo [JONES, 2003]. Em muitos trabalhos fica evidente que o potencial desse gênero é enorme, porém mais estudos químicos e farmacológicos são necessários, dada a magnitude do gênero.

2.3 Considerações Botânicas Sobre *Croton jacobinensis*

A espécie *C. jacobinensis* é uma planta restrita ao semi-árido brasileiro, ocorrendo na Bahia, Ceará, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Piauí e Rio Grande do Norte habitando áreas de caatingas, mata estacional e cerrado, apresenta sementes rugosas e foveoladas [SILVA *et al.*, 2010]. Nesta espécie foram observados três tipos de tricomas: fasciculado, multirradiado e estrelado-rotado. *C. jacobinensis* e *C. sonderianus* são espécies muito próximas sendo frequentemente confundidas. Porém, os tipos de tricomas da face ventral da lâmina foliar apresentam um importante caráter para diferenciá-las, pois, a primeira apresenta apenas tricomas fasciculados enquanto a segunda unicamente estrelado-porrectos [LUCENA e SALES, 2006].



Figura 2 – Fotos de *C. jacobinensis* em seu local de coleta, destacando suas inflorescências

3. Revisão Bibliográfica Sobre o Gênero *Croton*

Neste levantamento bibliográfico são apresentadas as principais classes de compostos isoladas do gênero *Croton* (diterpenos, alcaloides e flavonoides). Os dados fornecidos foram coletados de artigos publicados até agosto de 2010, através de pesquisas realizadas no *Scifinder* e nos sites científicos <http://www.sciencedirect.com/>, <http://portal.acs.org/portal/acs/corg/content> e <http://www.scielo.org/php/index.php>.

3.1 Diterpenos

Terpenoides são os metabólitos secundários predominantes no gênero, principalmente diterpenoides, indicando que esta classe de compostos possa ser de importância quimiotaxonômica para o gênero. Cerca de 150 diterpenos (**Tabela 1**), representados principalmente por clerodanos, neoclerodanos, hamilanos, cauranos, secocauranos, labdanos são descritos na literatura [SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007 e BLOCK *et al.*, 2004]. Os diterpenos são de particular interesse, já que muito destes compostos apresentam bioatividades significativas, como por exemplo, antibacteriana e antitumoral [ZANG *et al.*, 2006], porém alguns causam inflamação de pele, hiperplasia e conjuntivite. A ingestão de alguns destes diterpenos tóxicos podem causar irritação da mucosa bucal, secreção salivar abundante, dor intestinal e, em alguns casos, diarreia [HELUANI *et al.*, 2000].

Tabela 1 - Diterpenos isolados a partir de espécies do gênero *Croton*

Composto	Espécie	Referência
Ácido hardwickiico (1)	<i>C. aromaticus</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Crotobrasilina A (2)	<i>C. brasiliensis</i>	PALMEIRA-JUNIOR, CONSERVA & SILVEIRA, 2005
Crotobrasilina B (3)		PALMEIRA-JUNIOR, CONSERVA & SILVEIRA, 2005
<i>trans</i> -crotonina (4)	<i>C. cajucara</i>	MACIEL <i>et al.</i> , 1998
<i>trans</i> -desidrocrotonina (5)		MACIEL <i>et al.</i> , 1998
Cajucarina A (6)		MACIEL <i>et al.</i> , 2000
<i>cis</i> -cajucarina B (7)		MACIEL <i>et al.</i> , 2000

<i>trans</i> -cajucarina B (8)		MACIEL <i>et al.</i> , 2000
Sacarina (9)		MACIEL <i>et al.</i> , 2000
Cajucarinolido (10)		MACIEL <i>et al.</i> , 2000
Isocajucarinolido (11)		MACIEL <i>et al.</i> , 2007
Metil barbascoato (12)		WILSON, NEUBERT & HUFFMAN, 1976
Ácido hardwickiico (1)	<i>C. californicus</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Velamona (13)		BABILI <i>et al.</i> , 2006
Velamolona (14)	<i>C. campestris</i>	BABILI <i>et al.</i> , 2006
Acetato de Velamolona (15)		BABILI <i>et al.</i> , 2006
Ácido hardwickiico (1)		MURILLO <i>et al.</i> , 2001
Ácido 9(11)-desidrocaurenoico (16)		MURILLO <i>et al.</i> , 2001
Ácido 15,16-epoxi-12-oxocleroda-3,13(16),14-trien-18-oico (17)		MURILLO <i>et al.</i> , 2001
Ácido 12,20;15,16-diepoxi-2-hidroxi-20-oxocleroda-3,13(16),14-trien-18-oico (18)	<i>C. draco</i>	MURILLO <i>et al.</i> , 2001
Ácido 12,20;15,16-diepoxi-20-hidroxicleroda-3,13(16),14-trien-18-oico (19)		MURILLO <i>et al.</i> , 2001
15,16-dihiroxi-18-oxocleroda-3,13-dieno (20)		MURILLO <i>et al.</i> , 2001
Cascarillina B (21)		VIGOR <i>et al.</i> , 2001
Cascarillina C (22)		VIGOR <i>et al.</i> , 2001
Cascarillina D (23)		VIGOR <i>et al.</i> , 2001
Cascarillina E (24)		VIGOR <i>et al.</i> , 2002
Cascarillina F (25)		VIGOR <i>et al.</i> , 2002
Cascarillina G (26)		VIGOR <i>et al.</i> , 2002
Cascarillina H (27)		VIGOR <i>et al.</i> , 2002
Cascarillina I (28)		VIGOR <i>et al.</i> , 2002
Eluterina A (29)	<i>C. eluteria</i>	FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina B (30)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina C (31)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina D (32)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina E (33)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina F (34)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina G (35)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina H (36)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina I (37)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
Eluterina J (38)		FATTORUSSO <i>et al.</i> , 2002
7,8-epoxi-2,12-ciclocembra-3 <i>E</i> ,10 <i>Z</i> -dien-20,10-olida (39)	<i>C. gratissimus</i>	MULHOLLAND <i>et al.</i> , 2010
cembra-2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,7 <i>E</i> ,11 <i>Z</i> -tetraen-20,10-olida (40)		MULHOLLAND <i>et al.</i> , 2010

4 α -hidroxicembra- 2 <i>E</i> ,7 <i>E</i> ,11 <i>Z</i> -trien20,10-olida (41)		MULHOLLAND <i>et al.</i> , 2010
4 β -hidroxicembra- 2 <i>E</i> ,7 <i>E</i> ,11 <i>Z</i> -trien20,10-olida (42)		MULHOLLAND <i>et al.</i> , 2010
3 α ,4 β -dihidroxi-15,16-epoxi- 12-oxocleroda-13(16),14- dieno (43)		KREBS & RAMIARANTSOA, 1996
3 α ,4 β -dihidroxi-15,16-epoxi- 12-oxocleroda-13(16),14- dien-9-al (44)	<i>C. hovarum</i>	KREBS & RAMIARANTSOA, 1996
3,12-dioxo-15,16- epoxicleroda-13(16),14-dien- 9-al (45)		KREBS & RAMIARANTSOA, 1997
3 α ,4 β -dihidroxi-15,16-epoxi- 19-nor-12-oxocleroda- 5(10),13(16),14-trieno (46)		KREBS & RAMIARANTSOA, 1997
<i>ent</i> -trachiloban-3-ona (47)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
Ácido trachiloban-19-oico (48)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
3 α ,4 β -dihidroxi-15,16-epoxi- 12-oxocleroda-13(16),14- dieno (43)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
3 α ,19-dihidroxitrachilobano (49)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -trachiloban-3 β -ol (50)	<i>C. insularis</i>	GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -19-acetoxitrachilobano (51)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
Crotinsularina (52)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2004
Furocrotinsulolida A (53)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2005
Furocrotinsulolida B (54)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2005
Crotinsulactona (55)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2005
Ácido <i>ent</i> -3 β - hidroxitrachiloban-19-oico (56)		GRAIKOU <i>et al.</i> , 2005
2 α ,3 α -dihidroxilabda- 8(17),12,14-trieno (57)		
3 β -hidroxi-19- <i>O</i> - acetilpimara-8(9),15-dien-7- ona (58)	<i>C. joufra</i>	SUTTHIVAIYAKIT <i>et al.</i> , 2001
<i>ent</i> -8,9- <i>seco</i> -7 α ,11 β - diacetoxicaura-8(14),16- dien-9,15-diona (59)		THONGTAN <i>et al.</i> , 2003
<i>ent</i> -8,9- <i>seco</i> -7 α -hidroxi-11 β - acetoxicaura-8(14),16-dien- 9,15-diona (60)	<i>C. kongensis</i>	THONGTAN <i>et al.</i> , 2003
<i>ent</i> -8,9- <i>seco</i> -8,14-epoxi-7 α - hidroxi-11 β -acetoxi-16- cauren-9,15-diona (61)		THONGTAN <i>et al.</i> , 2003

Kongensina F (62)		YANG <i>et al.</i> , 2009
Rabdoumbrosanina (63)		YANG <i>et al.</i> , 2009
Acetato de <i>ent</i> -7 β -hidroxi-15-oxocaur-16-en-18-ila (64)		YANG <i>et al.</i> , 2009
<i>ent</i> -7 β , 14 α -dihidroxicaur-16-en-15-ona (65)		YANG <i>et al.</i> , 2009
Crolechinol (66)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Ácido crolechinico (67)	<i>C. lechleri</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Korberina A (68)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Korberina B (69)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Ácido trachiloban-19-oico (48)		KAPINGU <i>et al.</i> , 2000
Ácido trachiloban-18-oico (70)		KAPINGU <i>et al.</i> , 2000
3 α ,19-dihidroxitrachilobano (49)	<i>C. macrostachys</i>	KAPINGU <i>et al.</i> , 2000
3 α ,18,19-trihidroxitrachilobano (71)		KAPINGU <i>et al.</i> , 2000
Neoclerodan-5,10-en-19,6 β ;20,12-diolido (72)		KAPINGU <i>et al.</i> , 2000
1,4-diidroxi-2 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,12 <i>E</i> -trien-casben-5-ona (73)		SANTOS, <i>et al.</i> , 2008
4-hidroxi-2 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,12 <i>E</i> -trien-casben-5-ona (74)	<i>C. nepetaefolius</i>	SANTOS, <i>et al.</i> , 2008
Ácido 11-desidrohardwickiico (75)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Labda-7,12(<i>E</i>),14-trieno (76)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999a
Labda-7,12(<i>E</i>),14-trien-17-al (77)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999a
Labda-7,12(<i>E</i>),14-trien-17-ol (78)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999a
Ácido Labda-7,12(<i>E</i>),14-trien-17-óico (79)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999a
Ácido crotocebranóico (80)	<i>C. oblongifolius</i>	ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999b
Ácido neocrotocebranóico (81)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999b
Neocrotocebranal (82)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 1999b
2-acetoxi-3-hidroxilabda-8(17),12(<i>E</i>),14-trieno (83)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 2001
3-acetoxi-2-hidroxilabda-8(17),12(<i>E</i>),14-trieno (84)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 2001

2,3-dihidroxiabda-8(17),12(E),14-trieno (85)		ROENGSUMRAN <i>et al.</i> , 2001
Nidorellol (86)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Croblongifolina (87)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Crovatina (88)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Ácido entcaur-16-en-19-oico (89)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Ácido crotohalimaneico (90)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Ácido entcaur-16-en-19-oico (89)		BARBOSA <i>et al.</i> , 2007
Ácido ent-3 α -hidroxicaur-16-en-19-oico (91)	<i>C. pullei</i> var.	BARBOSA <i>et al.</i> , 2007
Ácido entcaur-16-en-18-oico (92)		BARBOSA <i>et al.</i> , 2007
Trachiloban-19-ol (93)		NGAMROJNAVANICH <i>et al.</i> , 2003
Ácido trachiloban-19-oico (48)	<i>C. robustus</i>	NGAMROJNAVANICH <i>et al.</i> , 2003
Ácido poilaneico (94)		NGAMROJNAVANICH <i>et al.</i> , 2003
Sonderianol (95)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
12-hidroxi-13-metil-podocarpa-9,11,13-trien-3-ona (96)	<i>C. salutaris</i>	ZANG <i>et al.</i> , 2006
Ácido junceico (97)		HELUANI <i>et al.</i> , 1998
Iucalexina p-4 (98)		HELUANI <i>et al.</i> , 2000
Sarcopetal-15-en-3-ona-12,13-olida (98)	<i>C. sarcopetalus</i>	HELUANI <i>et al.</i> , 2000
Sarcopetal-15-en-3 β -ol-12,13-olida (100)		HELUANI <i>et al.</i> , 2000
Ácido Sarcopetaloico (101)		HELUANI <i>et al.</i> , 2000
<i>trans</i> -desidrocrotonina (5)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2003
<i>cis</i> -desidrocrotonina (102)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2003
5 β -hidroxi- <i>cis</i> -desidrocrotonina (103)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2003
(12R)-hidroxicascarillona (104)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2003
(-)-metil-16-hidroxi-19-nor-2-oxo- <i>cis</i> -cleroda-3,13-dien-15,16-olide-20-oato (105)	<i>C. schiedeanua</i>	PUEBLA <i>et al.</i> , 2005
Ácido (-)-12,16-dihidroxi- <i>cis</i> -cleroda-3,13-dien-15,16-olide-15-oico (106)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2005
Floridolida A (107)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2005

(+)-15-metoxifloridolida (108)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2005
Ácido haplopáppico (109)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2005
Ácido (+)-15-hidroxi- <i>cis</i> - cleroda-3,13-dien-18-oico (110)		PUEBLA <i>et al.</i> , 2005
Ácido <i>ent</i> -12,15-dioxo-3,4- secolabda-4,8,13-trien-3-oico (111)		RAMOS <i>et al.</i> , 2008
Ácido <i>ent</i> -12,15-epoxi-3,4- secolabda-4,8,12,14-tetraen- 3-oico (112)		RAMOS <i>et al.</i> , 2008
Ácido <i>ent</i> -15-nor-14-oxo- 3,4-secolabda-4,8,12-trien-3- oico (113)	<i>C. stipuliformis</i>	RAMOS <i>et al.</i> , 2008
<i>ent</i> -12,15-dioxolabda-8,13- dien-3 α -ol (114)		RAMOS <i>et al.</i> , 2008
6-hidroxinidorellol (115)		RAMOS <i>et al.</i> , 2008
Plaunotol (116)	<i>C. sttelatopilosus</i>	WUNGSINTAWEEKUL & DE-EKNAMKUL, 2005
Plaunotol (116)	<i>C. sublyratus</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
12- <i>O</i> -tetradecanoilforbol-13- acetato (117)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
13- <i>O</i> -acetilforbol-20- linoleato (118)		EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
13- <i>O</i> -tigloilforbol-20- linoleato (119)		EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
12- <i>O</i> -acetilforbol-13-tigliato (120)		EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
12- <i>O</i> -decanoilforbol-13-(2- metilbutirato) (121)	<i>C. tiglium</i>	EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
12- <i>O</i> -tigloilforbol-13-(2- metilbutirato) (122)		EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
12- <i>O</i> -acetilforbol-13- decanoato (123)		EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
12- <i>O</i> -(2-metilbutirol)- forbol-13-dodecanoato (124)		EL-MEKKAWY <i>et al.</i> , 1999
Acetato de <i>ent</i> -7 β -hidroxi- 15-oxocaur-16-en-18-ila (64)		MINH <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -1 α -acetoxi-7 β , 14 α - dihidroxicaur-16-en-15-ona (125)		MINH <i>et al.</i> , 2003
<i>ent</i> -7 β , 14 α -dihidroxicaur- 16-en-15-ona (65)	<i>C. tonkinensis</i>	GIANG <i>et al.</i> , 2003
<i>ent</i> -18-acetoxi-7 α - hidroxicaur-16-en-15-ona (126)		GIANG <i>et al.</i> , 2003

<i>ent</i> -1 β -acetoxi-7 α , 14 β -dihidroxicaur-16-en-15-ona (127)		GIANG <i>et al.</i> , 2003
<i>ent</i> -18-acetoxi-7 α , 14 β -dihidroxicaur-16-en-15-ona (128)		GIANG <i>et al.</i> , 2003
<i>ent</i> -1 α , 14 α -diacetoxi-7 β -hidroxicaur-16-en-15-ona (129)		GIANG <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -1 α , 7 β -diacetoxi-14 α -hidroxicaur-16-en-15-ona (130)		GIANG <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -18-acetoxi-14 α -hidroxicaur-16-en-15-ona (131)		GIANG <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -(16S)-18-acetoxi-7 β -hidroxicaur-15-ona (132)		GIANG <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -11 α -acetoxi-7 β ,14 α -dihidroxicaur-16-en-15-ona (133)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
<i>ent</i> -7 β -acetoxi-11 α -hidroxicaur-16-en-15-ona (134)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
<i>ent</i> -18-acetoxi-11 α -hidroxi-16-en-15-ona (135)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
<i>ent</i> -11 α ,18-diacetoxi-7 β -hidroxicaur-16-en-15-ona (136)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
Ácido <i>ent</i> -11 α -hidroxi-16-en-18-óico (137)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
Ácido <i>ent</i> -caur-16-en-15-oxo-18-óico (138)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
<i>ent</i> -15 α ,18-dihidroxicaur-16-eno (139)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
<i>ent</i> -18-hidroxicaur-16-eno (140)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
<i>ent</i> -(16S)-1 α , 14 α -diacetoxi-7 β -hidroxi-17-metoxicaur-15-ona (141)		GIANG <i>et al.</i> , 2005
Sonderianina (142)		PERES <i>et al.</i> , 1997
15,16-epoxi-3,13(16)-clerodatrien-2-ona (143)	<i>C. urucurana</i>	PERES <i>et al.</i> , 1997
12- <i>epi</i> -metil-barbascoato (144)		PERES <i>et al.</i> , 1998
Crotonadiol (145)		NGADJUI <i>et al.</i> , 1999
Crotoconilifurano (146)		NGADJUI <i>et al.</i> , 1999
Ácido 7 β -acetoxitrachiloban-18-óico (147)	<i>C. zambesicus</i>	NGADJUI <i>et al.</i> , 1999
Trachiloban-7 β ,18-diol (148)		NGADJUI <i>et al.</i> , 1999
Crotozambefurano A (149)		NGADJUI <i>et al.</i> , 2002

Crotozambefurano B (150)	NGADJUI <i>et al.</i> , 2002
Crotozambefurano C (151)	NGADJUI <i>et al.</i> , 2002
<i>ent</i> -trachiloban-3 β -ol (50)	BLOCK <i>et al.</i> , 2002
<i>ent</i> -18-hidroxitrachiloban-3-ona (152)	BLOCK <i>et al.</i> , 2004
Isopimar-7,15-dien-3 β -ol (153)	BLOCK <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -trachiloban-3-ona (47)	BLOCK <i>et al.</i> , 2004
<i>trans</i> -fitol (154)	BLOCK <i>et al.</i> , 2004
<i>ent</i> -3 β ,18-dihidroxitrachilobano (155)	BACCELLI <i>et al.</i> , 2005
3 β ,18-dihidroxiisopimara-7,15-dieno (156)	BACCELLI <i>et al.</i> , 2005

3.2 Alcalóides

Os alcalóides não são muitos comuns em Euphorbiaceae, mas algumas espécies de *Croton* são notáveis por seus alcalóides [SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007 e AMARAL & BARNES, 1998], representados por 30 substâncias (**Tabela 2**), pertencentes a diversos tipos de esqueletos.

Tabela 2 - Alcalóides isolados a partir de espécies do gênero *Croton*

Composto	Espécie	Referência
Isoboldina (157)	<i>C. celtidifolius</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Laudanina (158)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Taspina (159)	<i>C. draco</i>	MURILLO <i>et al.</i> , 2001
Escoulerina (160)	<i>C. flavens</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Coreximina (161)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Salutaridina (162)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Salutarina (163)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Sebiferina (164)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Norsinoacutina (165)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Flavinantina (166)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Amuronina (167)		CHARRIS <i>et al.</i> , 2000

Hemiargyrina (168)		AMARAL & BARNES, 1998
Glaucina (169)		AMARAL & BARNES, 1998
Oxoglaucina (170)	<i>C. hemiargyreus</i>	AMARAL & BARNES, 1998
Salutaridina (162)		AMARAL & BARNES, 1998
Norsalutaridina (171)		AMARAL & BARNES, 1998
Taspina (159)		MILANOWSKI <i>et al.</i> , 2002
Glaucina (169)		MILANOWSKI <i>et al.</i> , 2002
Isoboldina (157)		MILANOWSKI <i>et al.</i> , 2002
Magnoflorina (172)		MILANOWSKI <i>et al.</i> , 2002
Norisoboldina (173)	<i>C. lechleri</i>	MILANOWSKI <i>et al.</i> , 2002
Taliporfina (174)		MILANOWSKI <i>et al.</i> , 2002
Sinoacutina (175)		SALATINO, SALATI & NEGRI, 2007
Crotonosina (176)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Linearisina (177)	<i>C. linearis</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
6-hidroxi-2-metiltetrahydroharmana (178)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
2-etoxicarboniltetrahydroharmana (179)	<i>C. moritibensis</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Anabasina (180)		ARAÚJO-JÚNIOR <i>et al.</i> , 2005
Muscicapina A (181)		ARAÚJO-JÚNIOR <i>et al.</i> , 2005
Muscicapina B (182)	<i>C. muscicapa</i>	ARAÚJO-JÚNIOR <i>et al.</i> , 2005
Muscicapina C (183)		ARAÚJO-JÚNIOR <i>et al.</i> , 2005
Taspina (159)	<i>C. palanostigma</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Julocrotina (184)		BARBOSA <i>et al.</i> , 2007
Crotonimida A (185)	<i>C. pullei</i> var.	BARBOSA <i>et al.</i> , 2007
Crotonimida B (186)		BARBOSA <i>et al.</i> , 2007
Salutarina (163)		SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Salutaridina (162)	<i>C. salutaris</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007

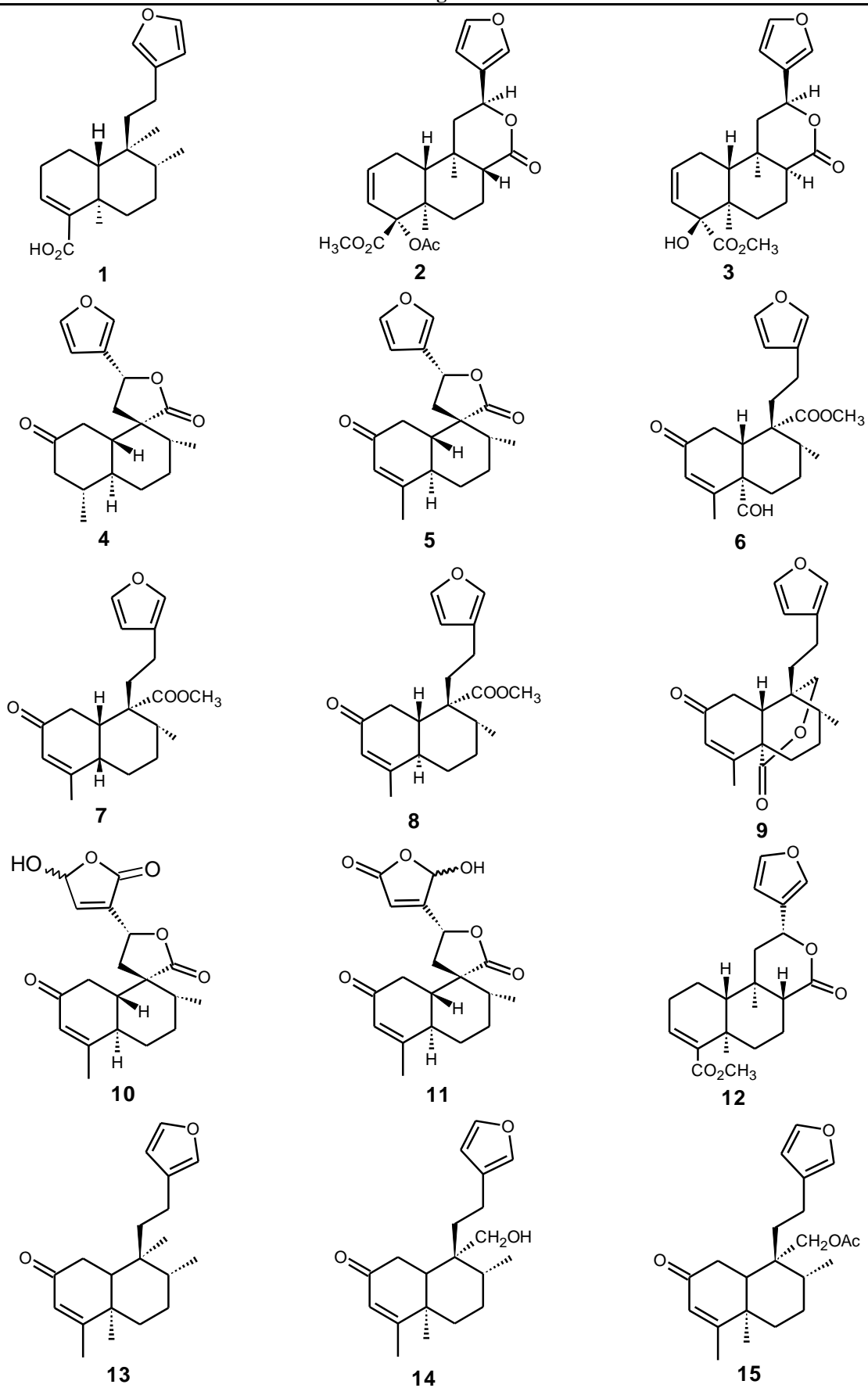
3.3 Flavonóides

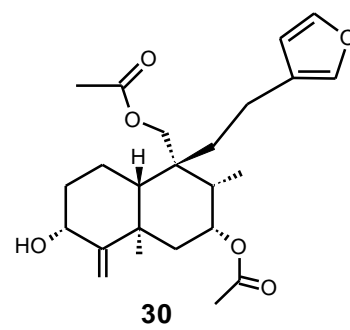
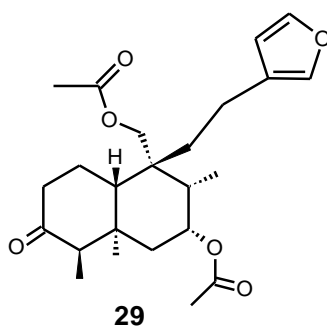
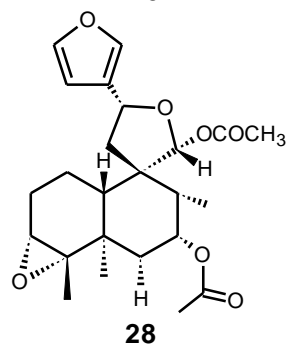
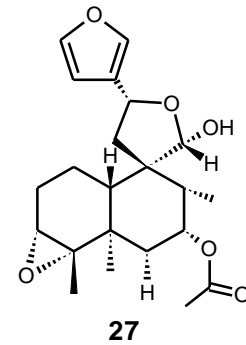
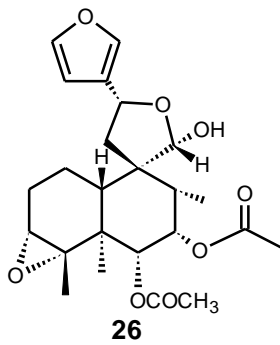
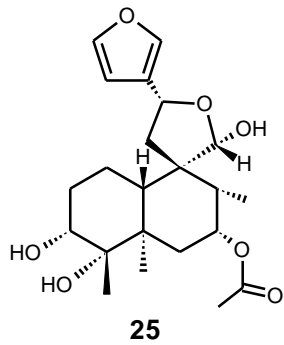
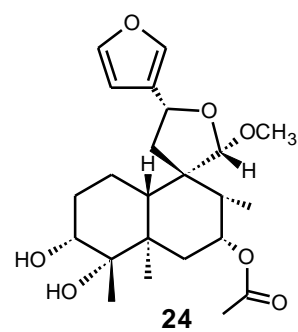
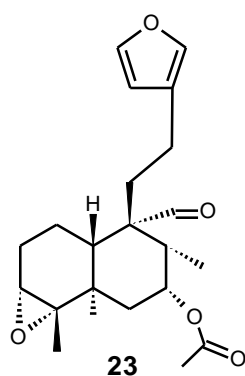
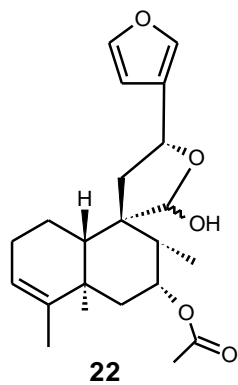
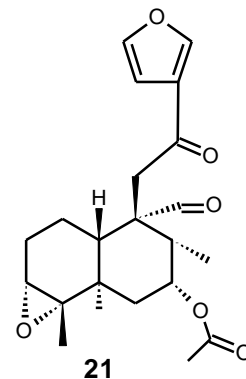
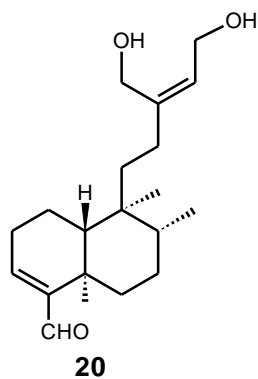
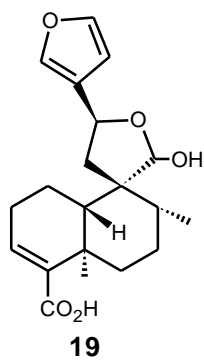
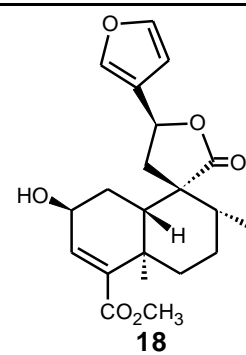
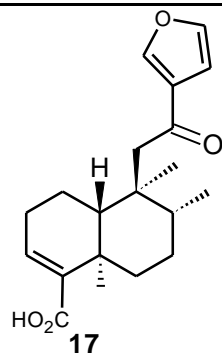
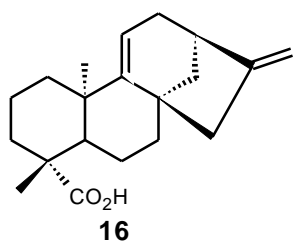
Outra classe de metabólitos secundários importantes no gênero *Croton* são os flavonóides. Do referido gênero foram isolados 18 flavonóides (**Tabela 3**), representados na sua maioria por flavonas.

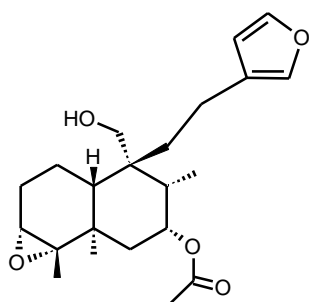
Tabela 3 - Flavonóides isolados a partir de espécies do gênero *Croton*

5-hidroxi-7,4'- dimetoxiflavona (187)	<i>C. betulaster</i>	BARBOSA <i>et al.</i> , 2003
Artemetina (188)	<i>C. brasiliensis</i>	PALMEIRA-JUNIOR, CONSERVA & SILVEIRA, 2005
Casticina (189)		PALMEIRA-JUNIOR, CONSERVA & SILVEIRA, 2005
Chrisosfenol-D (190)		PALMEIRA-JUNIOR, CONSERVA & SILVEIRA, 2005
Penduletina (191)		PALMEIRA-JUNIOR, CONSERVA & SILVEIRA, 2005
Caempferol-3,7-dimetil éter (192)	<i>C. cajucara</i>	MACIEL <i>et al.</i> , 2000
Caempferol-3,7, 4'-dimetil éter (193)		MACIEL <i>et al.</i> , 2000
Catequina (194)	<i>C. celtidifolius</i>	NARDI <i>et al.</i> , 2006
Gallocatequina (195)		NARDI <i>et al.</i> , 2006
Retusina (196)	<i>C. ciliatoglanduliferus</i>	GONZÁLES-VÁZQUEZ <i>et al.</i> , 2006
Pachipodol (197)		GONZÁLES-VÁZQUEZ <i>et al.</i> , 2006
Miricitrino (198)	<i>C. draco</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Vitexina (199)	<i>C. hovarum</i>	KREBS & RAMIARANTSOA, 1997
Miricitrino (198)	<i>C. panamensis</i>	SALATINO, SALATINO & NEGRI, 2007
Quercetina-3,7-dimetil éter (200)	<i>C. schiedeanus</i>	HERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2008
Quercetina-3-metil éter (201)		HERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2008
Quercetina-3,3',4',7-dimetil éter (202)		HERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2008
Artemetina (188)	<i>C. sellowii</i>	PALMEIRA-JUNIOR <i>et al.</i> , 2006

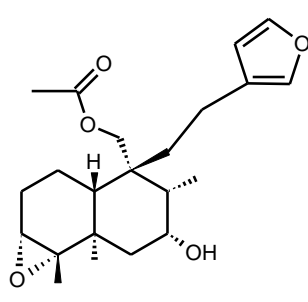
Crisosplenetina (203)	PALMEIRA-JUNIOR <i>et al.</i> , 2006
Casticina (189)	PALMEIRA-JUNIOR <i>et al.</i> , 2006
Penduletina (191)	PALMEIRA-JUNIOR <i>et al.</i> , 2006
Tilirosída (204)	PALMEIRA-JUNIOR <i>et al.</i> , 2006

Tabela 4 - Estrutura dos metabólitos encontrados no gênero *Croton*

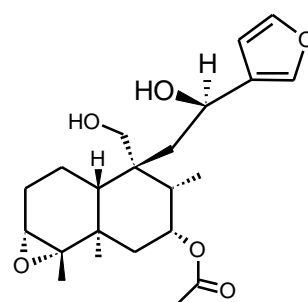




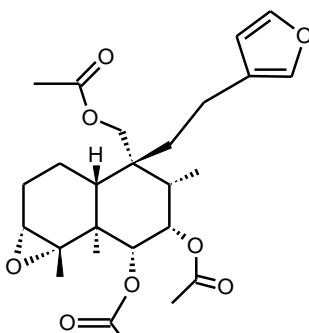
31



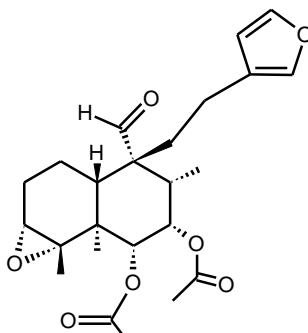
32



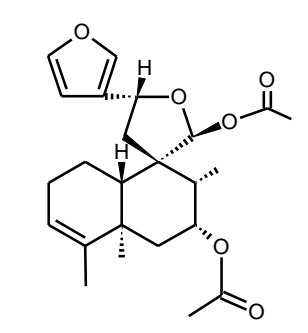
33



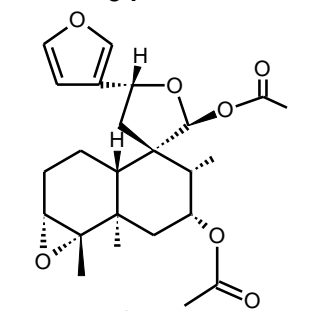
34



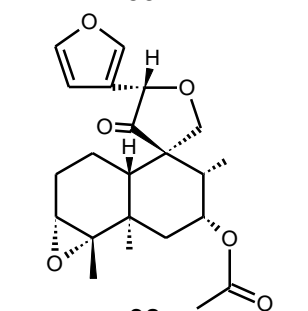
35



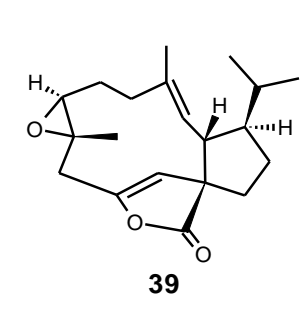
36



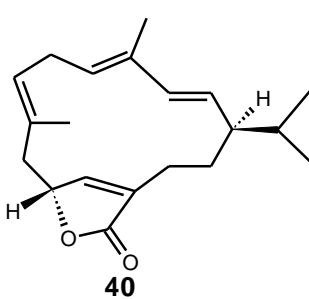
37



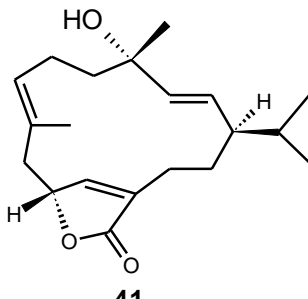
38



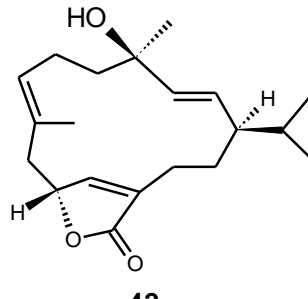
39



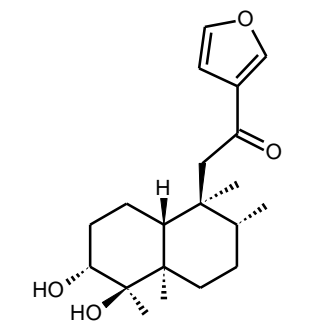
40



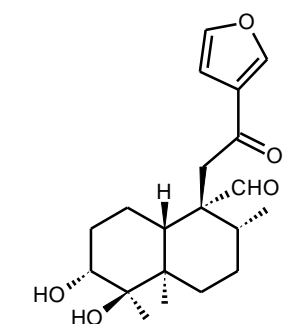
41



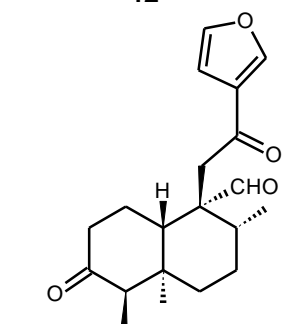
42



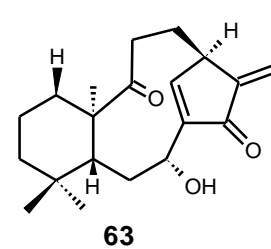
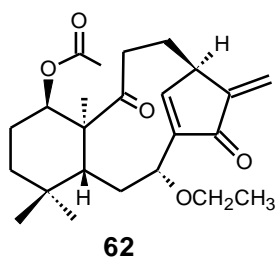
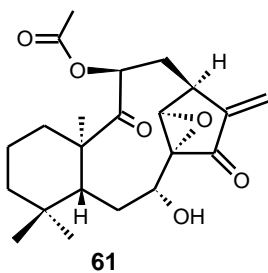
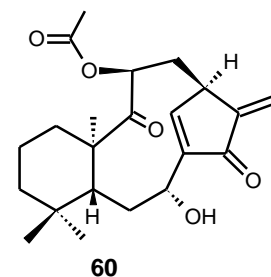
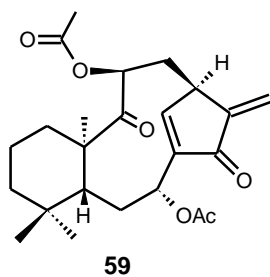
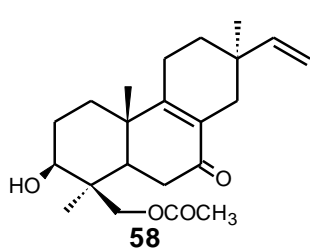
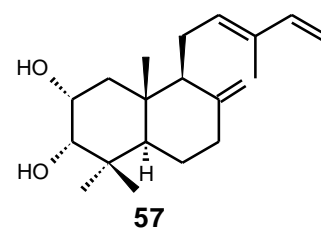
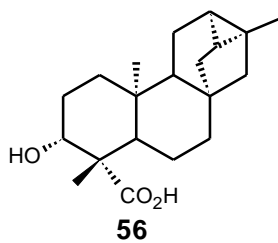
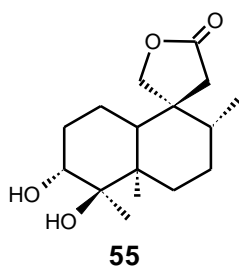
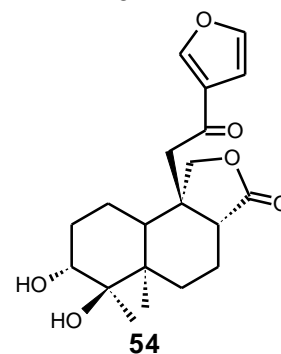
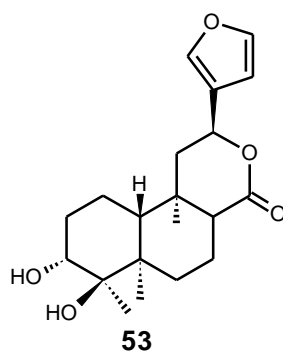
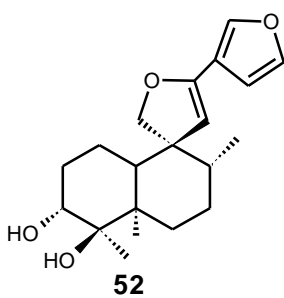
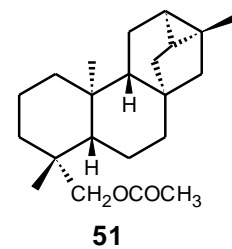
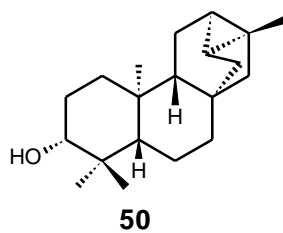
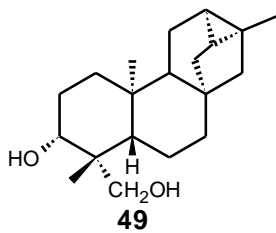
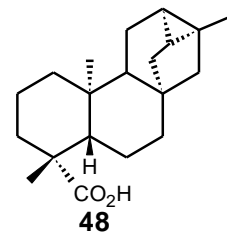
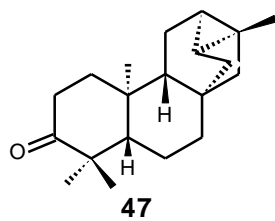
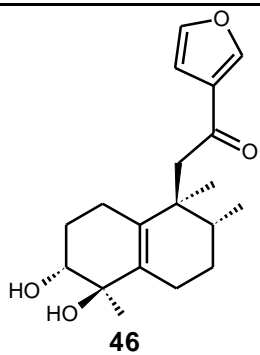
43

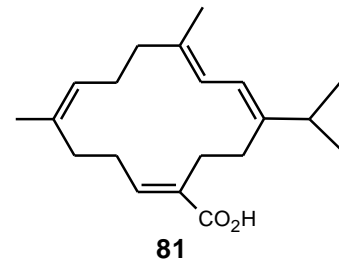
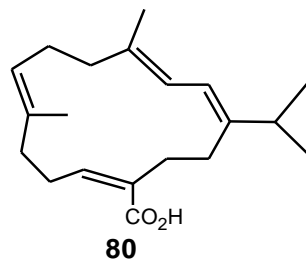
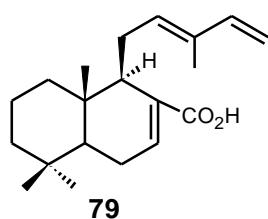
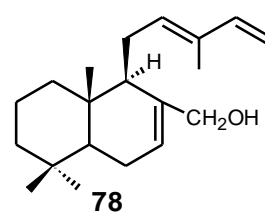
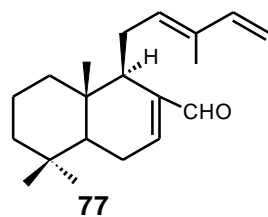
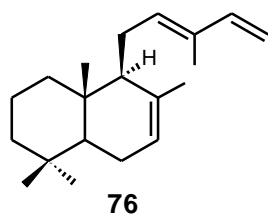
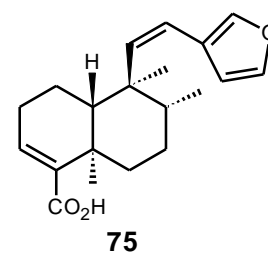
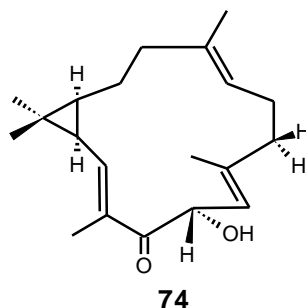
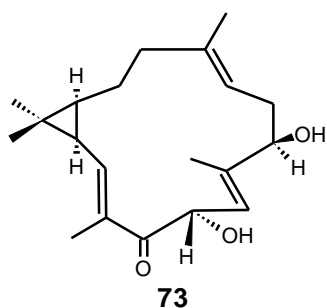
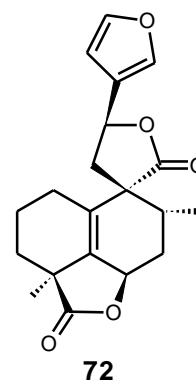
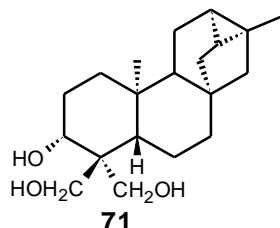
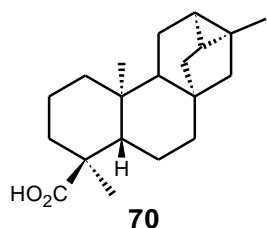
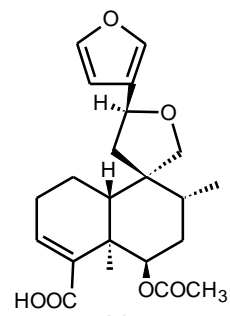
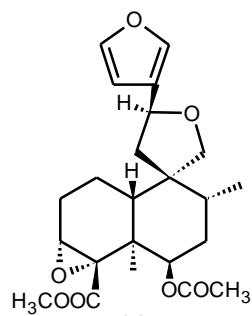
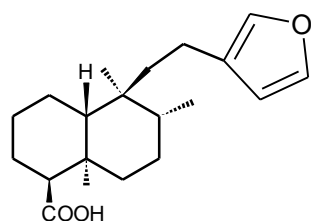
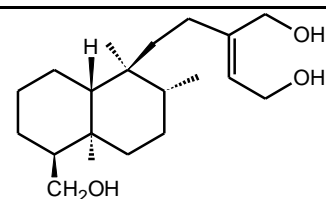
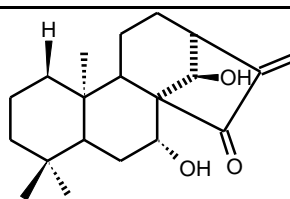
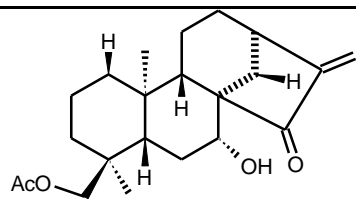


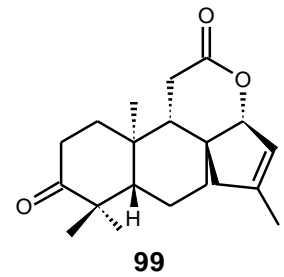
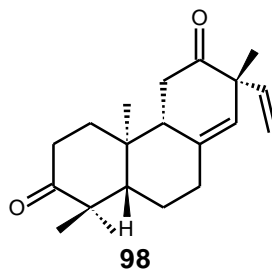
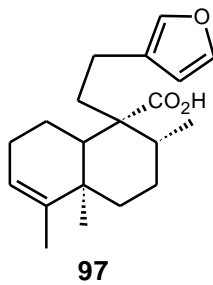
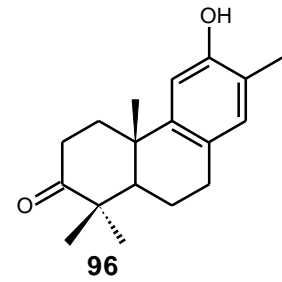
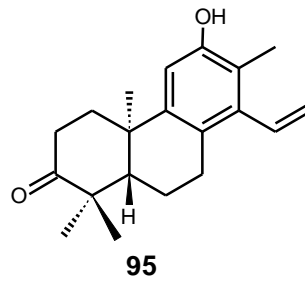
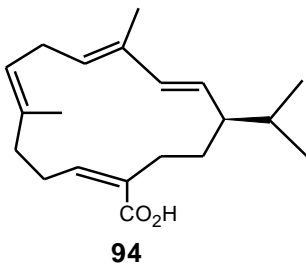
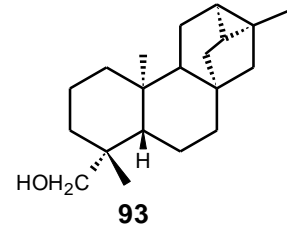
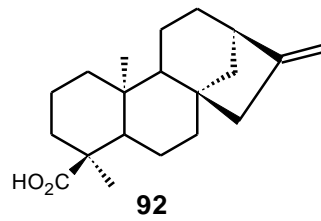
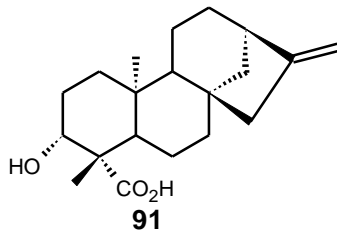
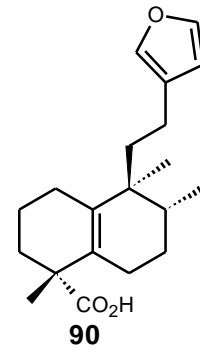
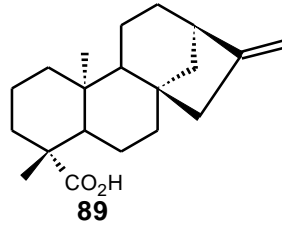
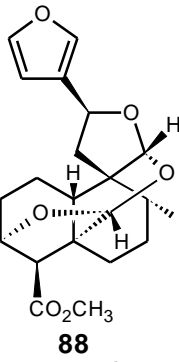
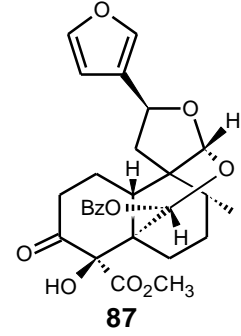
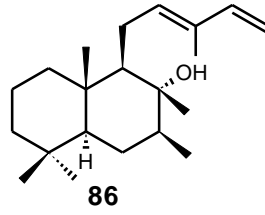
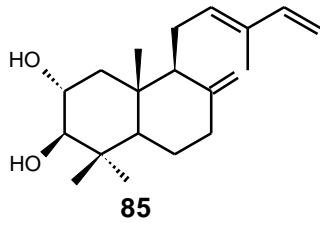
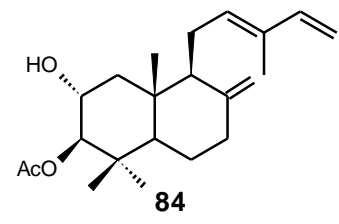
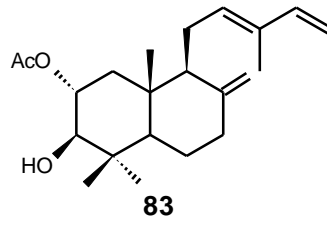
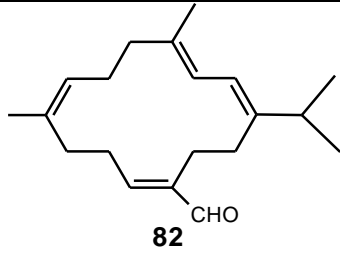
44

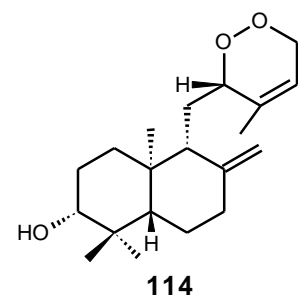
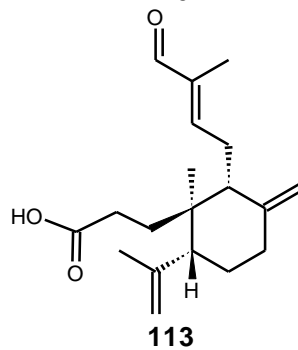
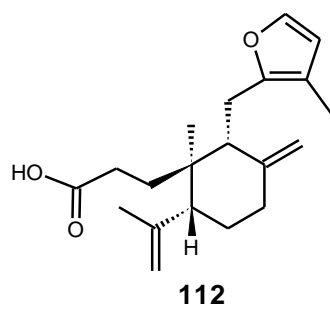
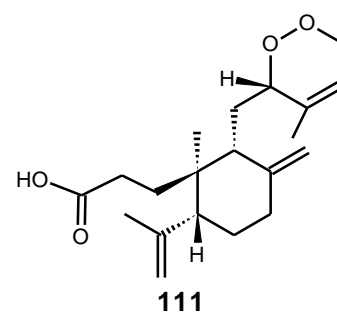
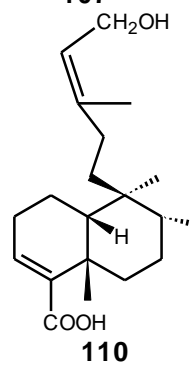
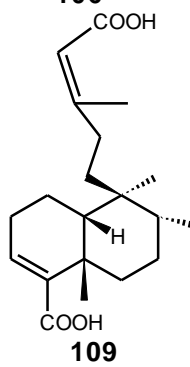
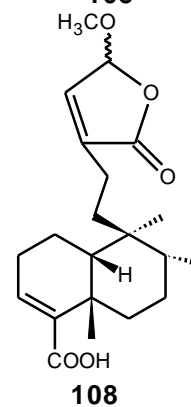
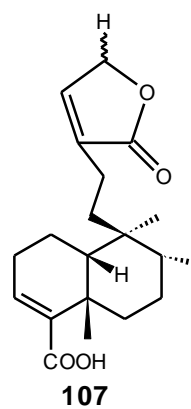
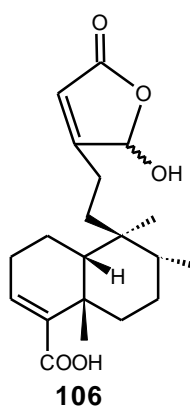
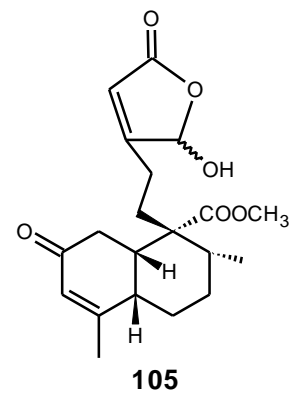
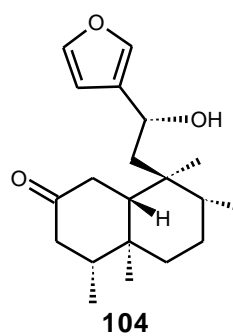
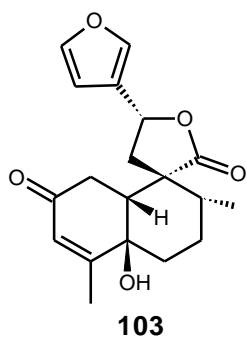
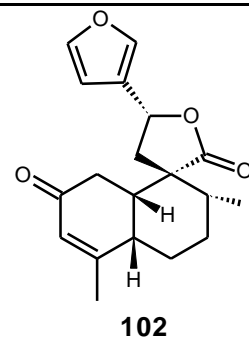
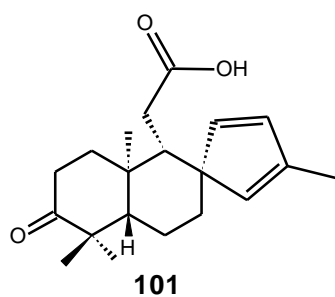
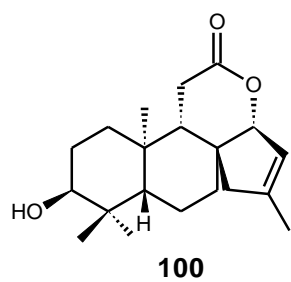


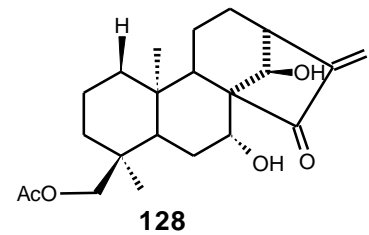
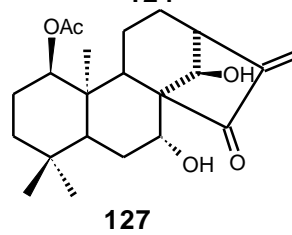
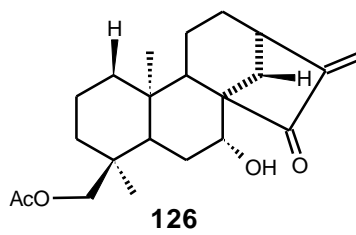
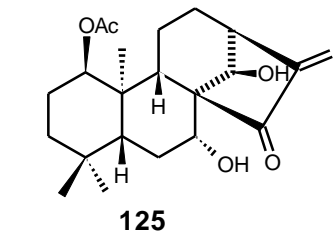
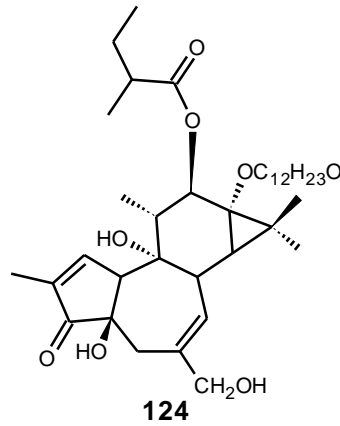
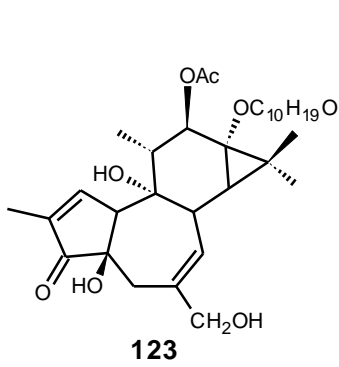
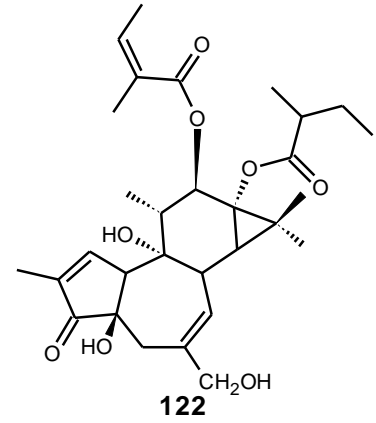
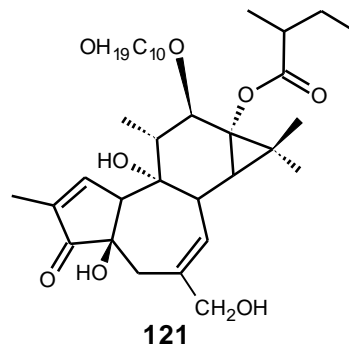
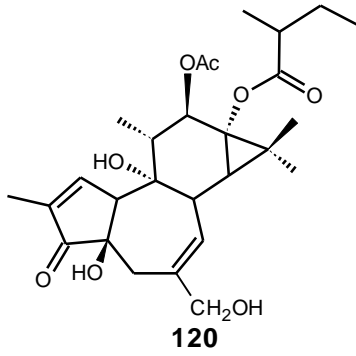
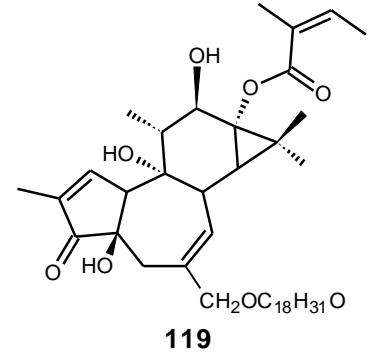
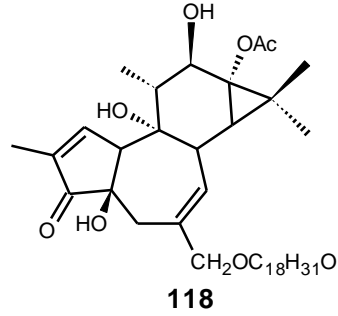
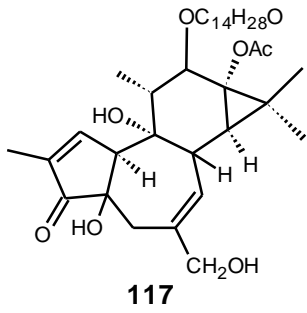
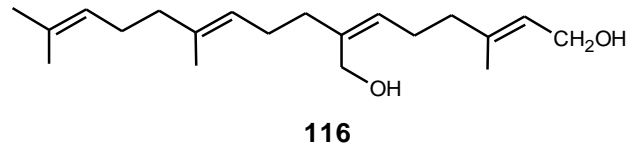
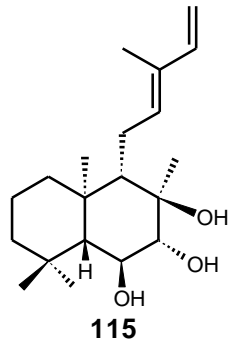
45

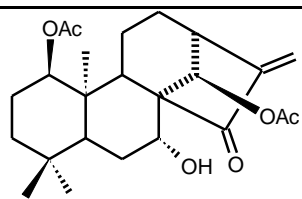




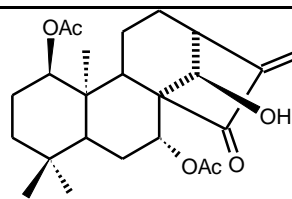




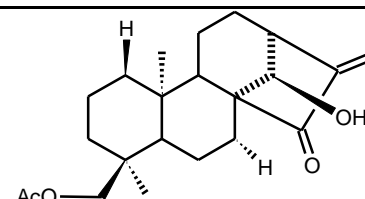




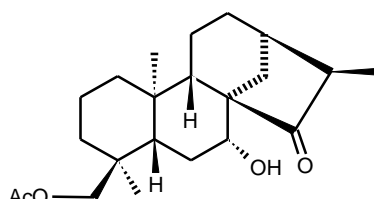
129



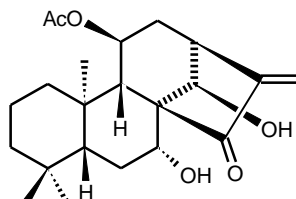
130



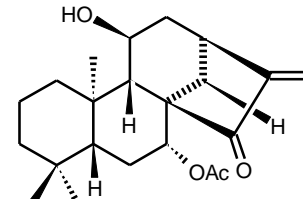
131



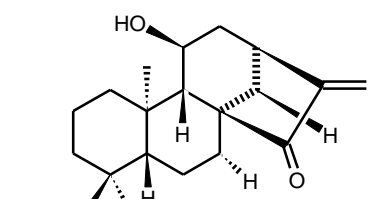
132



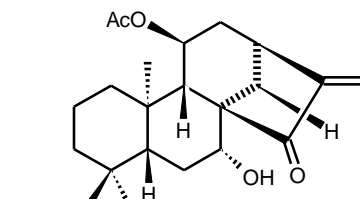
133



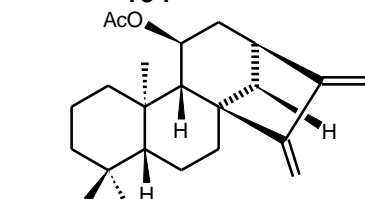
134



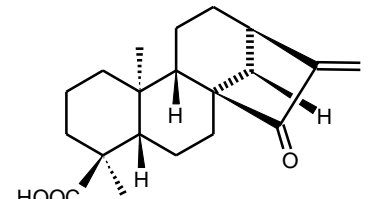
135



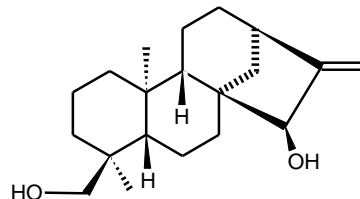
136



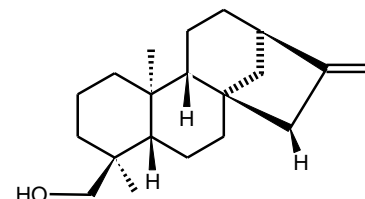
137



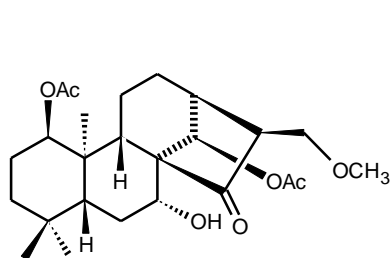
138



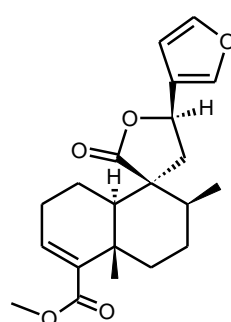
139



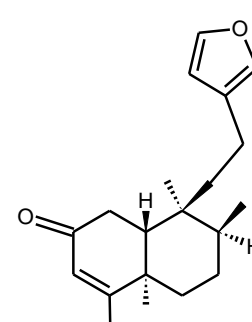
140



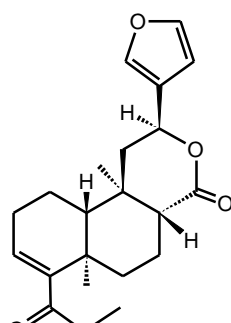
141



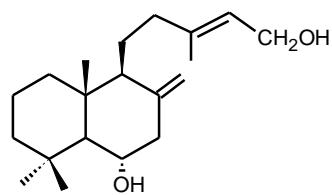
142



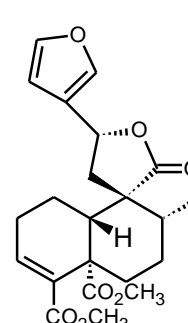
143



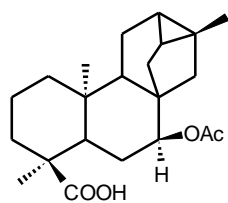
144



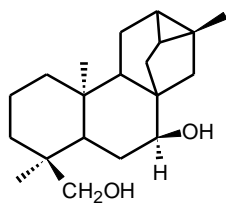
145



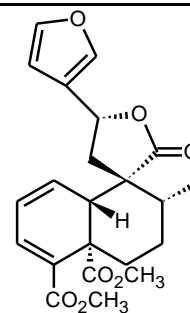
146



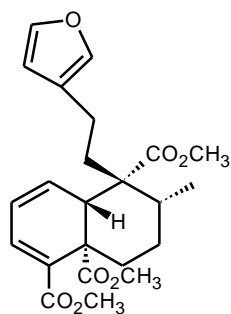
147



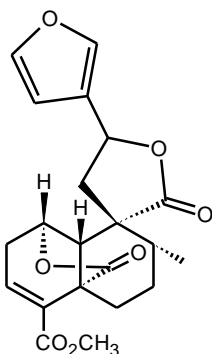
148



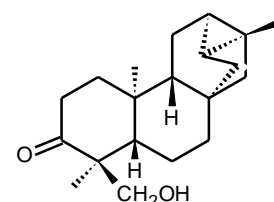
149



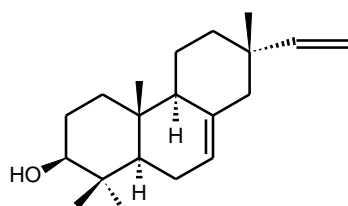
150



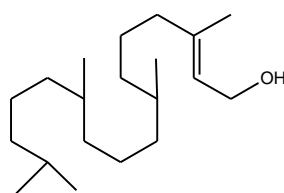
151



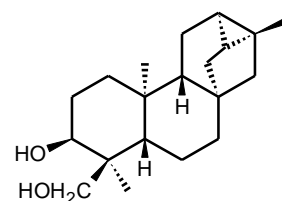
152



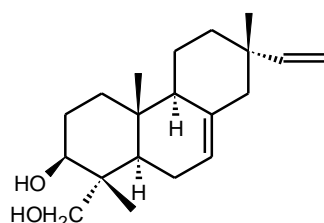
153



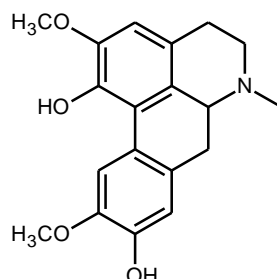
154



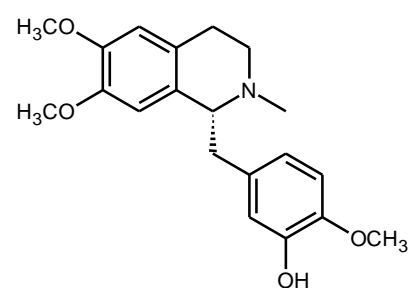
155



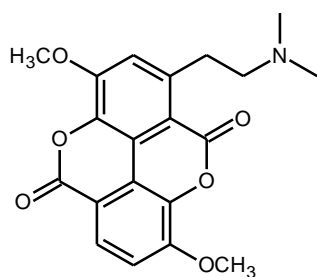
156



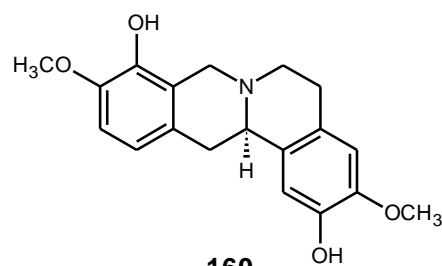
157



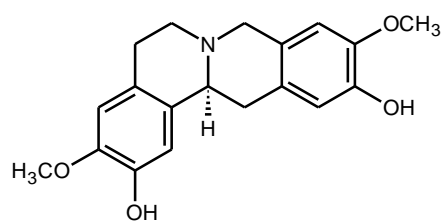
158



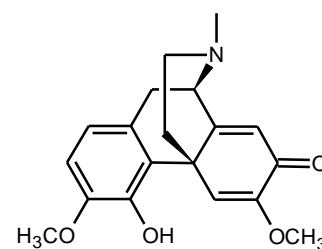
159



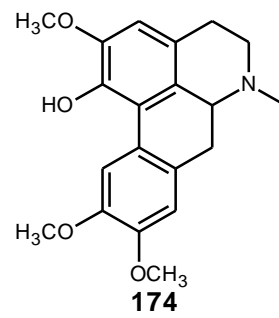
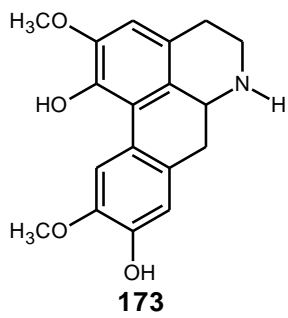
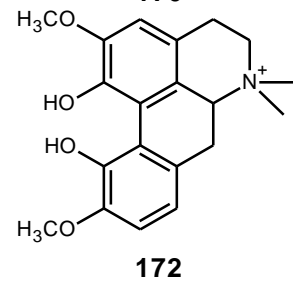
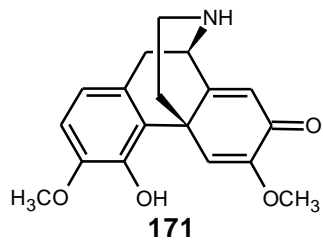
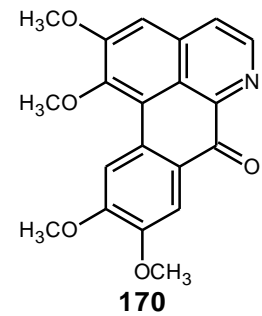
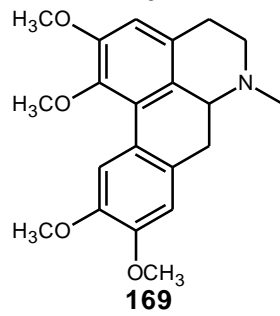
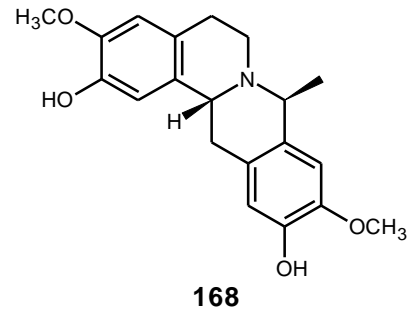
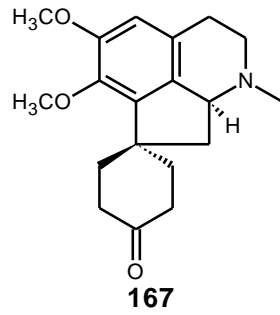
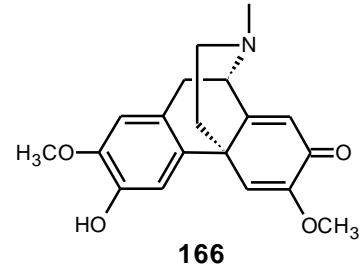
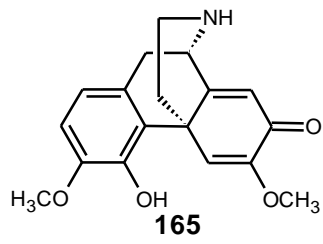
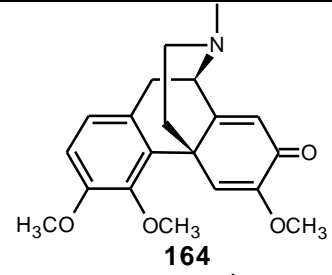
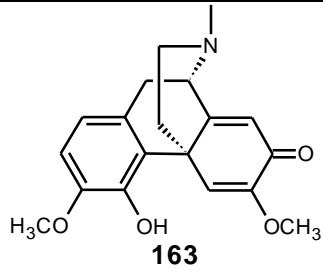
160

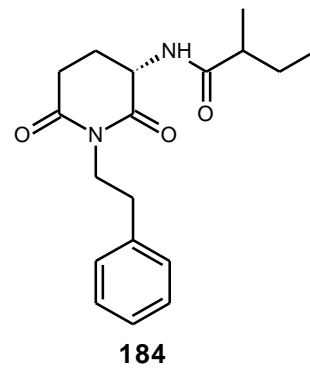
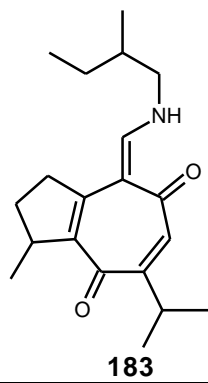
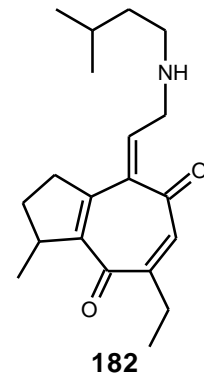
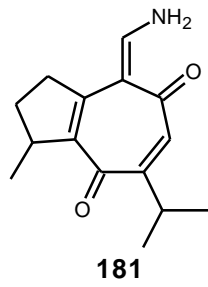
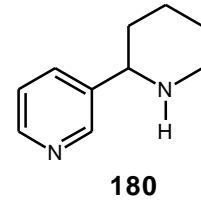
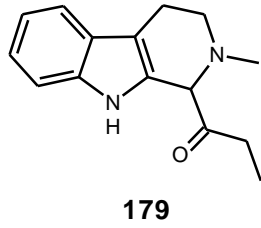
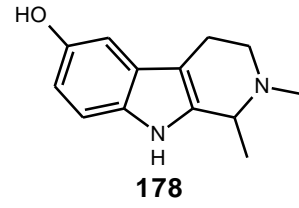
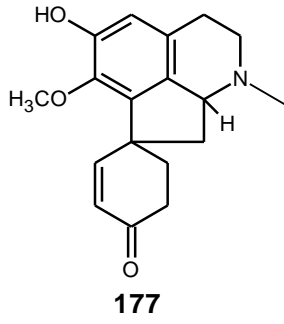
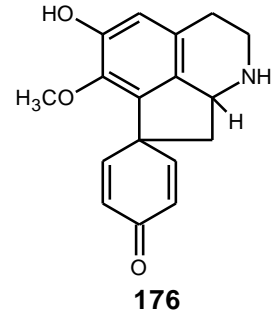
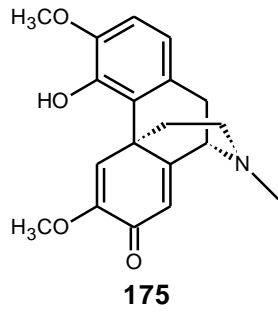


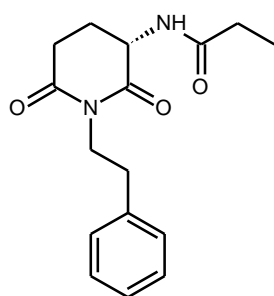
161



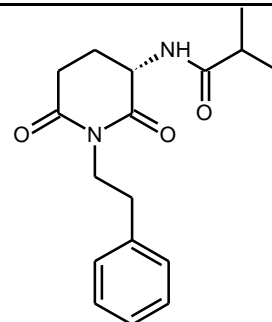
162



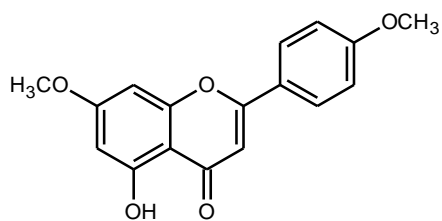




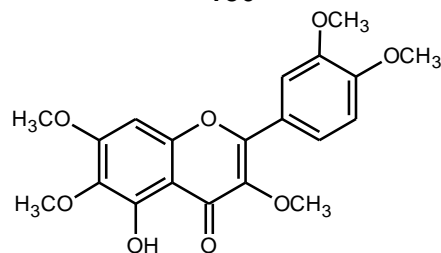
185



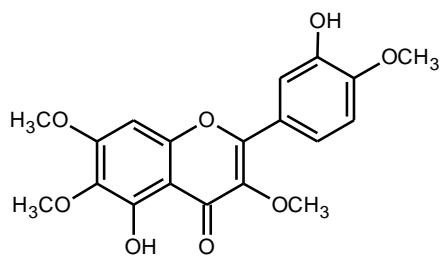
186



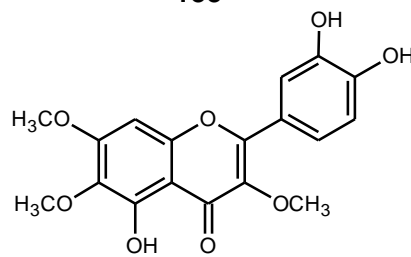
187



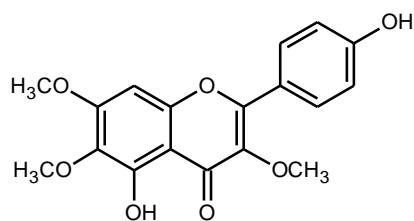
188



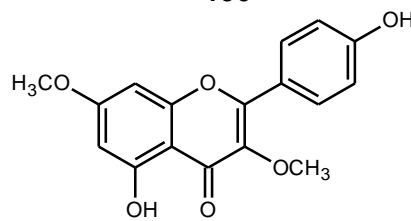
189



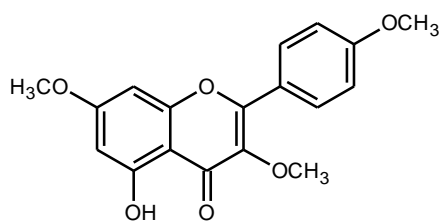
190



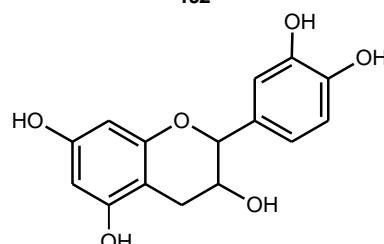
191



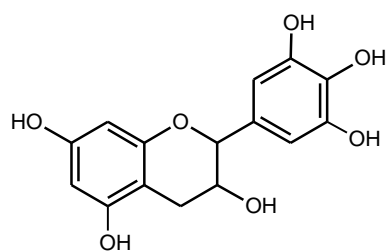
192



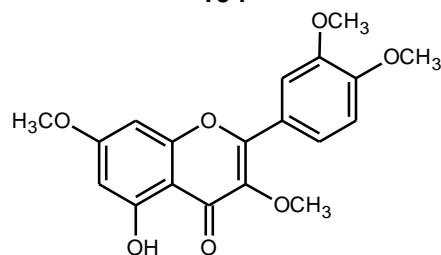
193



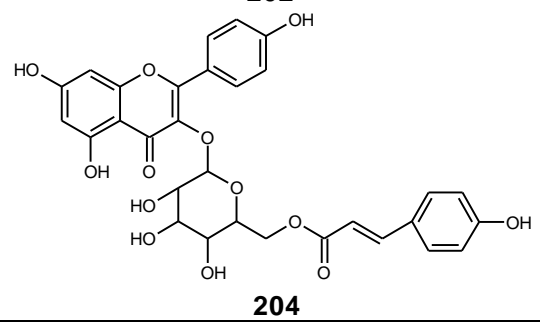
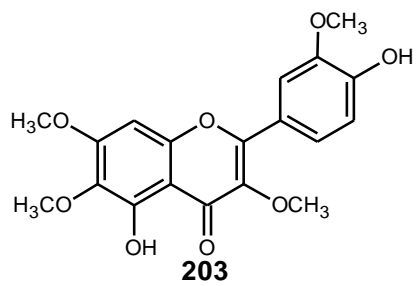
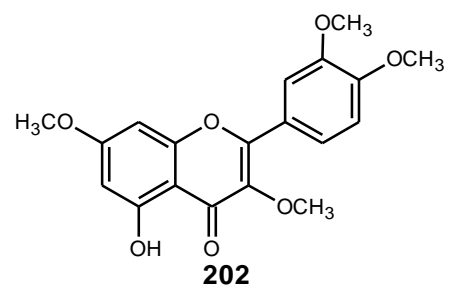
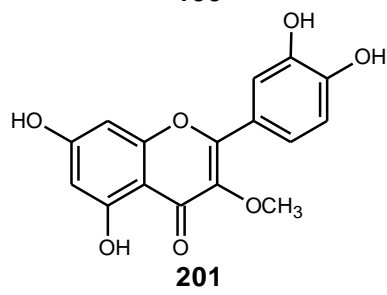
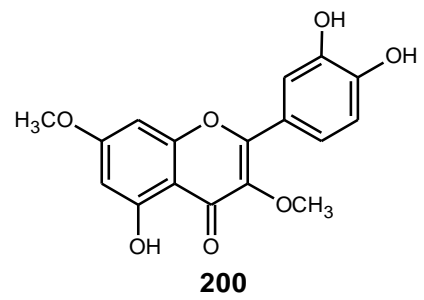
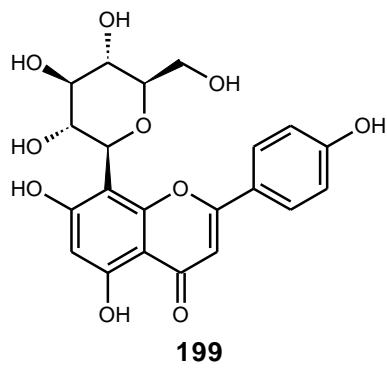
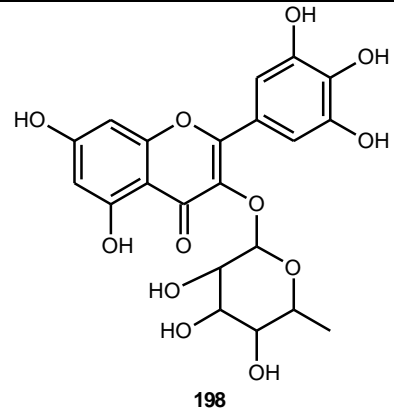
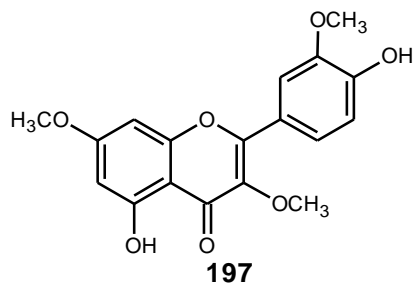
194



195



196



4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS METABÓLITOS ISOLADOS DE *C. jacobinensis*

4.1 Determinação Estrutural de CJ-1

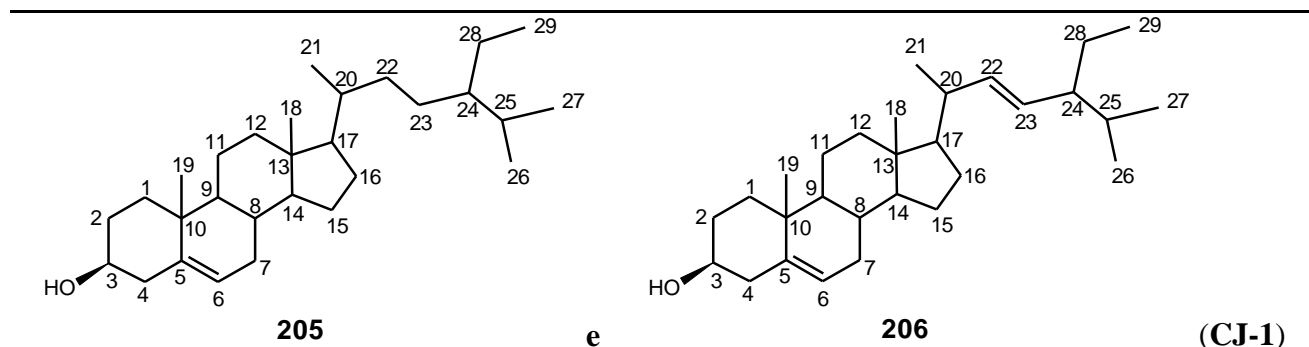
Sucessivos tratamentos cromatográficos em gel de sílica da fração diclorometano obtida da extração a frio com a mistura de diclorometano/metanol das raízes de *C. jacobinensis* levou ao isolamento da substância denominada **CJ-1** (item 6.4.5, p. 93) na forma de um sólido amorfo branco, que se mostrou homogêneo em análise por cromatografia em camada delgada (CCD).

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio [RMN ^1H 500 MHz, CDCl_3] (Fig. 3, p. 45), apresentou sinais múltiplos na região entre δ 0,5 e 2,5 característicos de hidrogênios ligados a carbonos sp^3 de esqueletos triterpênicos ou esteroídicos. Observou-se também um multipeto em δ 3,5 com integração para um hidrogênio, indicativo de hidrogênio ligado a carbono carbinólico. Verificou-se ainda, a presença de três sinais em região de desproteção entre δ 4,9 e 5,5, ambos característicos de hidrogênios ligados a carbonos sp^2 .

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 [RMN ^{13}C -BB 125 MHz, CDCl_3] (Fig. 4, p.45) mostrou quatro sinais na região de carbonos sp^2 (δ 121,9; 134,9; 139,2 e 141,0), sugerindo a existência, de pelo menos, duas ligações duplas. A comparação dos espectros de RMN ^{13}C -BB e RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) (Fig. 5, p. 46), contribuiu para a conclusão de que o sinal em δ 141,0 tratava-se de um carbono olefínico não-hidrogenado, que juntamente com os carbonos em δ 121,9; 134,9 e 139,2 correspondiam à duas ligações duplas: uma di- e outra trissubstituída. Um sinal em δ 72,0 foi relacionado com um carbono metínico oxigenado.

Segundo dados da literatura [PEREIRA, 2007; ZANON *et al.*, 2008], sinais em δ 121,9 e 141,0 são característicos de esteróides com uma ligação dupla entre C-5 e C-6 e os sinais em δ 134,9 e 139,2 são característicos de uma ligação dupla entre C-22 e C-23 na cadeia lateral de esteróides. Os sinais que aparecem na região entre δ 12,0 e 73,0 correspondem aos carbonos do sistema tetracíclico da estrutura do metabólito.

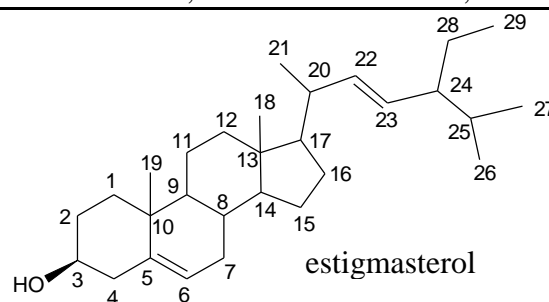
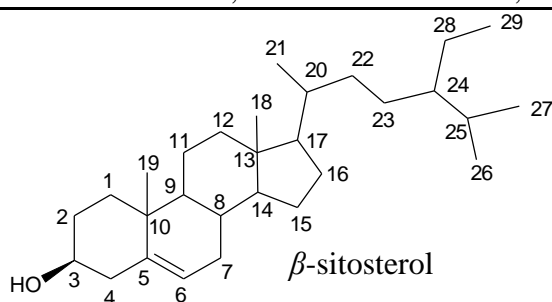
A correlação dos dados apresentados e comparação com dados espectrais da literatura [FACUNDO, 2008] (Tabela 5, p. 44), possibilitaram identificar **CJ-1** como a mistura de esteróides estigmast-5-en-3-ol (β -sitosterol), **205** e estigmast-5,22-dien-3-ol (estigmasterol), **206**.



O β -sitosterol e o estigmasterol são esteróides comuns nas plantas, geralmente presentes nas suas membranas celulares [SCHULER *et al.*, 1991], que quando estão juntos em um mesmo extrato vegetal, o fracionamento destes por técnicas cromatográficas convencionais dificilmente leva ao isolamento destas substâncias puras. O que se obtém normalmente é uma mistura destes esteróides de difícil resolução [MAIA *et al.*, 2000]. Desta forma, o isolamento da mistura destes esteróides é relatada pela primeira para a espécie *C. jacobinensis*.

Tabela 5 - Dados de RMN ^{13}C de CJ-1 em comparação com dados da mistura β -sitosterol e estigmasterol descritos na literatura [FACUNDO, 2008]

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)				
C	β -sitosterol [FACUNDO, 2008]	CJ-1 (β -sitosterol)	Estigmasterol [FACUNDO, 2008]	CJ-1 (Estigmasterol)
1	37,2	37,5	37,2	37,5
2	29,7	29,9	29,7	29,9
3	71,8	72,0	71,8	72,0
4	39,8	40,0	39,6	40,0
5	140,7	141,0	140,7	141,0
6	121,7	121,9	121,7	121,9
7	31,6	31,9	31,6	31,9
8	31,9	32,1	31,9	32,1
9	50,1	50,3	50,1	51,5
10	36,8	36,7	33,9	34,1
11	21,1	21,3	21,1	21,3
12	39,8	39,9	39,8	40,7
13	42,3	42,5	42,3	42,5
14	56,8	57,1	56,7	57,0
15	24,4	24,5	24,3	24,5
16	28,9	29,1	28,2	28,5
17	56,1	56,2	56,9	57,1
18	11,9	12,1	12,1	12,1
19	18,9	19,0	12,2	12,2
20	36,1	36,1	40,5	40,7
21	18,8	19,2	21,2	21,4
22	33,7	34,1	138,3	138,6
23	26,1	26,3	129,3	129,5
24	45,8	46,0	50,1	50,3
25	29,1	29,3	31,9	32,1
26	19,4	19,6	21,2	21,4
27	19,0	20,0	19,8	20,0
28	23,1	23,3	25,4	25,6
29	11,8	12,2	11,9	12,1



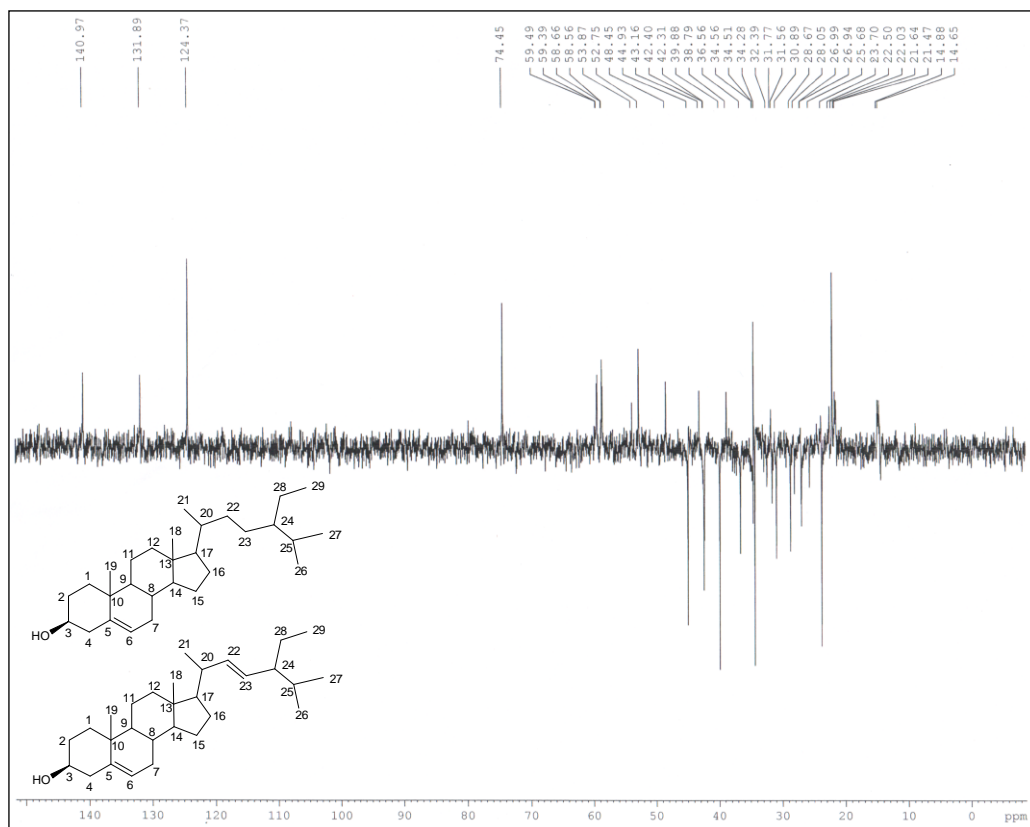


Figura 5 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3 , 125) de CJ-1

4.2 Determinação Estrutural de CJ-2

Sucessivos tratamentos cromatográficos em gel de sílica da fração diclorometano obtida da extração a frio com a mistura diclorometano/metanol das raízes de *C. jacobinensis* levaram ao isolamento da substância denominada **CJ-2** (item 6.4.7, p. 96) na forma de um sólido cristalino incolor (p.f. 208 – 212 °C) que se mostrou homogêneo em análise por CCD, com $[\alpha]_{589}^{20} = -146^{\circ}$ (c 0,040, CHCl₃).

O espectro de absorção na região do infravermelho de **CJ-2** (Fig. 11, p. 54) apresentou uma banda em 3512 cm⁻¹ característica de deformação axial de O-H e bandas entre 3081-2866 cm⁻¹ relacionada à deformação axial C-H de carbono sp³. Observou-se também uma banda em 1731 cm⁻¹ associada à absorção de C=O de éster α,β -insaturado e uma banda em 1700 cm⁻¹ característica de deformação axial de C=O, possivelmente de cetona. Foram observadas ainda uma banda características de deformação angular simétrica no plano de grupo metileno terminal em 1438 cm⁻¹ e uma banda em 1268 cm⁻¹ relacionada à deformação axial assimétrica de C-O-C.

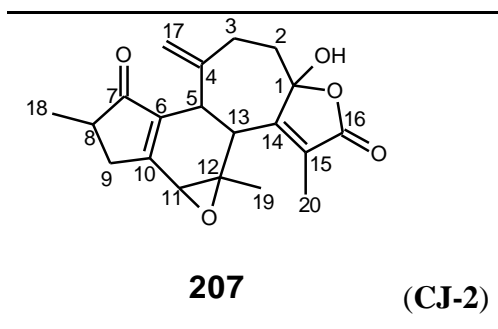
O espectro de RMN ¹H (500 MHz, C₅D₅N) (Fig. 13, p. 55) apresentou sinais em δ 5,0 (1H, s) e δ 4,7 (1H, s) característicos de hidrogênios olefínicos de dupla terminal. Foram observados ainda sinais em δ 1,2 (3H, d, $J = 7,3$ Hz); δ 1,5 (3H, s); δ 1,7 (1H, ddd, $J = 13,0$; 13,0 e 5,0 Hz) e δ 2,0 (3H, s); δ 2,2 (1H, ddd, $J = 18,3$; 3,6 e 3,6 Hz); δ 2,5 (1H, m); δ 2,6 (1H, ddd, $J = 13,0$; 13,0 e 4,3 Hz) e δ 2,7 (1H, dd, $J = 14,1$ e 1,2 Hz) característicos de hidrogênios ligados a carbono com hibridização sp³. Verificou-se também sinais em δ 2,9 (1H, ddd, $J = 9,1$; 6,9 e 3,7 Hz); δ 3,0 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), δ 3,8 (1H, dd, $J = 12,0$ e 3,7 Hz) e δ 3,2 (1H, s).

No espectro de Correlação Homonuclear ¹H – ¹H (COSY) de **CJ-2** (Fig. 14, p. 55) constatou-se o acoplamento do hidrogênio em δ 3,8 (H-5) com o hidrogênio em δ 3,0 (H-13); do hidrogênio em 2,7 (H-2b) com os hidrogênios em 1,7 (H-2a) e δ 2,6 (H-3b); do hidrogênio em δ 2,6 (H-3b) com os hidrogênios em δ 1,7 (H-2a) e δ 2,5 (H-3a); do hidrogênio em δ 2,5 (H-8) com os hidrogênios em δ 1,2 (H-18) e δ 2,2 (H-9a).

Análise do espectro de RMN ^{13}C -BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de **CJ-2** (**Fig. 15**, p. 56), em comparação com o espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (**Fig. 16**, p. 55) revelou a presença de 20 carbonos, sendo possível identificar: três carbonos metílicos em δ 10,4; 15,5 e 20,6; quatro carbonos metilênicos em δ 35,9; 37,1; 42,6 e 112,8 sendo este último relacionado a carbono olefínico terminal; quatro carbonos metínicos em δ 41,2; 41,5; 53,4 e 55,1 e nove carbonos não hidrogenados em δ 60,5; 109,3; 130,1; 146,6; 148,1; 160,7; 165,2; 171,6 e 207,4 sendo estes dois últimos sinais característicos de grupamentos de carbonila referentes às funções éster e cetona, respectivamente.

Análise do espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de **CJ-2** (**Fig. 17**, p. 57), mostrou os acoplamentos dos hidrogênios em δ 5,0 (H-17b) e 4,7 (H-17a) com o carbono em δ 112,8 (C-17); do hidrogênio em δ 3,8 (H-5) com o carbono em δ 41,2 (C-5); do hidrogênio em δ 3,2 (H-11) com o carbono em δ 55,1 (C-11); do hidrogênio em δ 3,0 (H-13) com o carbono em δ 53,4 (C-13); dos hidrogênios em δ 2,2 (H-9a) e 2,9 (H-9b) com o carbono em δ 37,1 (C-9); dos hidrogênios em δ 1,6 (H-2a) e 2,7 (H-2b) com o carbono em δ 42,3 (C-2); dos hidrogênios em δ 2,6 (H-3b) e 2,5 (H-3a) com o carbono em δ 35,9 (C-3); do hidrogênio em 2,5 (H-8) com o carbono em δ 41,5 (C-8); dos hidrogênios em δ 2,1 (H-20) com o carbono em δ 10,4 (C-20); dos hidrogênios em δ 1,5 (H-19) com o carbono em δ 20,6 (C-19) e dos hidrogênios em 1,2 (H-18) com o carbono em δ 15,5 (C-18).

A correlação dos dados apresentados e comparação com dados espectrais da literatura [BURKE, 1979] (**Tabela 6**, p. 49), possibilitaram sugerir para **CJ-2** uma estrutura semelhante a da crotofolina E (**207**), um diterpeno de esqueleto crotofolano isolado anteriormente de *Croton corylifolius* L..



Apesar de serem observadas algumas diferenças nos valores dos deslocamentos químicos dos carbonos da crotofolina E e de **CJ-2**, o espectro de massa de alta resolução (**Fig.**

12, p. 54), adquirido por electrospray obtido no modo negativo, apresentou pico do íon *quasi*-molecular em m/z 377,1075 $[M + Cl]^-$ Daltons (Da), além do pico em m/z 341,1346 $[M - 1]^-$, confirmou que ambos possuem a mesma massa molecular. E os dados espectrais de RMN bidimensionais confirmaram a estrutura proposta e sugerem uma revisão dos dados encontrados na literatura [BURKE, 1979], já que o mesmo dispõe apenas de dados de RMN ^{13}C .

Tabela 6 - Dados de RMN ^{13}C de CJ-2 em comparação com dados da Crotofolina E descritos na literatura
 $\delta^{13}C$ (ppm)

C	Crotofolina E [BURKE, 1979]	CJ-2	C	Crotofolina E [BURKE, 1979]	CJ-2
7	206,6	207,4	11	53,7	55,1
16	169,7	171,6	13	39,4	53,4
10	165,8	165,2	2	34,3	42,6
14	159,1	160,7	8	52,2	41,5
4	128,4	148,1	5	40,0	41,2
6	146,1	146,6	9	41,2	37,1
15	143,6	130,1	3	35,7	35,9
17	111,7	112,8	19	9,5	20,6
1	107,9	109,4	18	16,8	15,5
12	59,2	60,5	20	19,6	10,4

Através da análise detalhada do espectro de Correlação Heteronuclear a Longa distância 1H - ^{13}C (HMBC) de **CJ-2** (**Fig 18**, p. 58) foi possível visualizar as correlações entre os hidrogênios em δ 5,0 (H-17b) e 4,7 (H-17a) com os carbonos em δ 35,9 (C-3); 41,2 (C-5) e 148,1 (C-4) e do hidrogênio em δ 3,8 (H-5) com os carbonos em δ 35,9 (C-3); 53,4 (C-13); 60,5 (C-12); 112,8 (C-12); 148,1 (C-4); 146,5 (C-6); 160,7 (C-14) e 165,21 (C-10), representados na **Figura 6**.

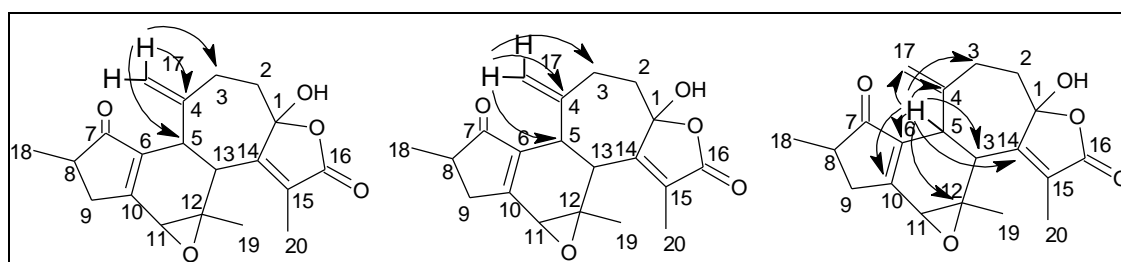


Figura 6 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 5,0; 4,7 e 3,8 de CJ-2

Neste espectro verificaram-se também acoplamentos do hidrogênio em δ 3,2 (H-11) com os carbonos em δ 20,6 (C-19); 37,1 (C-9); 60,5 (C-12); 146,6 (C-6) e 165,2 (C-10); do hidrogênio em δ 3,0 (H-13) com os carbonos em δ 41,2 (C-5); 109,4 (C-1); 130,1 (C-15); 146,6 (C-6) e 160,7 (C-14) e do hidrogênio em δ 2,1 (H-20) com os carbonos em δ 130,1 (C-15); 160,7 (C-14) e 171,6 (C-16), representados na **Figura 7**.

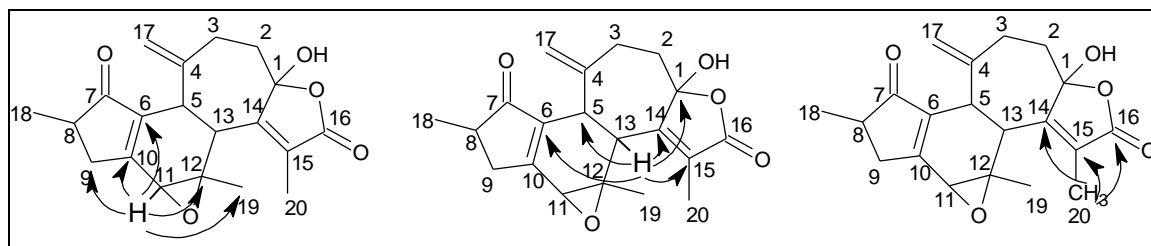


Figura 7 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 3,2; 3,0 e 2,1 de CJ-2

O espectro de HMBC mostrou também acoplamentos dos hidrogênios em δ 2,2 (H-9a) e 2,9 (H-9b) com os carbonos em 15,5 (C-18); 41,5 (C-8); 146,6 (C-6); 165,2 (C-10) e um acoplamento entre o hidrogênio em δ 2,9 (H-9b) e o carbono em 207,4 (C-7) que não é observado para o hidrogênio em 2,2 (H-9a); do hidrogênio em δ 2,5 (H-8) com os carbonos em 15,5 (C-18); 37,1 (C-9); 165,2 (C-10) e 207,4 (C-7) e do hidrogênio em δ 1,2 (H-18) com os carbonos em δ 37,1 (C-9); 41,5 (C-8) e 207,4 (C-7) (**Figura 8**).

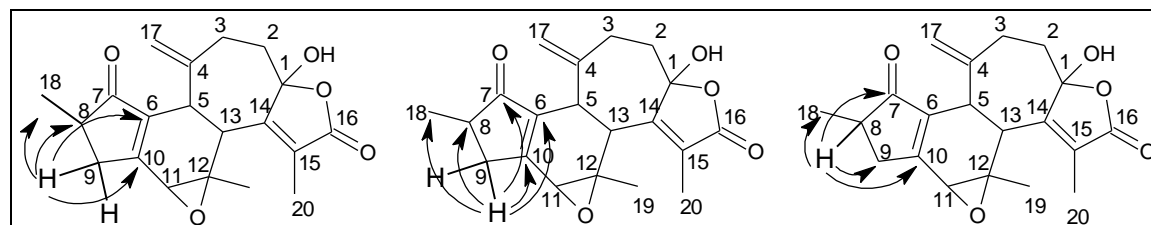


Figura 8 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 2,2; 2,9 e 1,2 de CJ-2

Observou-se ainda acoplamento entre os hidrogênios em δ 2,6 (H-3b) e 2,5 (H-3a) e os carbonos em 42,6 (C-2); 109,4 (C-1); 112,8 (C-17) e 148,1 (C-4); entre os hidrogênios em δ 2,7 (H-2b) e 1,7 (H-2a) com os carbonos em 35,9 (C-3); 109,4 (C-1) e 160,7 (C-14); um acoplamento entre o hidrogênio em δ 1,7 (H-2a) e o carbono em 148,1 (C-4) que não é observado para o hidrogênio em δ 2,7 (H-2b) e do hidrogênio em δ 1,5 (H-19) com os carbonos em δ 53,4 (C-13); 55,1 (C-11) e 60,5 (C-12), representados na **Figura 9**.

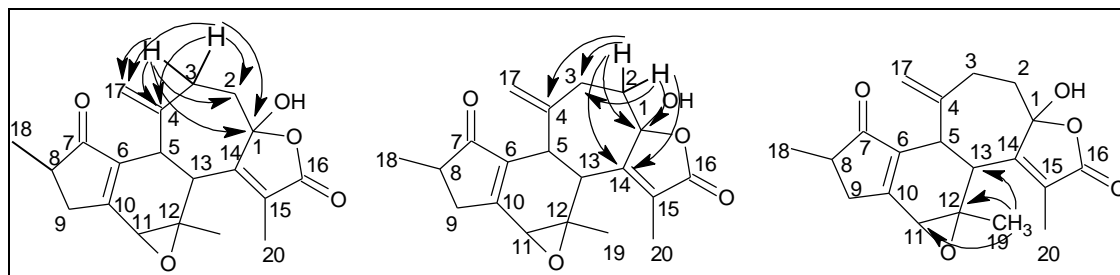


Figura 9 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 2,6; 2,5; 2,7; 1,7 e 1,5 de CJ-2

O espectro bidimensional de NOESY de **CJ-2** (**Fig. 19**, p. 59) apresentou correlações espaciais entre o hidrogênio H-9a (δ 2,2) com os hidrogênios H-18 (δ 1,2) e H-11 (δ 3,2); bem como dos hidrogênios H-19 (δ 1,5) com os hidrogênios H-11 (δ 3,2) e H-5 (δ 3,8) e do hidrogênio H-5 (δ 3,8) com o hidrogênio H-13 (δ 3,0). Desta forma, foi possível propor, em comparação com a literatura [BURKE, 1979], a estereoquímica relativa da molécula, representados na **Figura 10**.

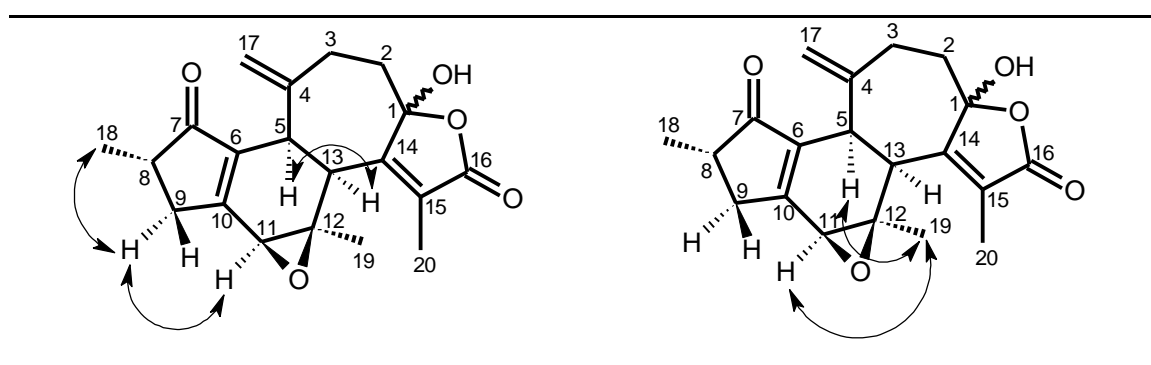


Figura 10 - Correlações observadas no espectro de NOESY de CJ-2

Os dados espectrais de RMN bidimensionais, COSY, NOESY, HSQC e HMBC de **CJ-2** (**Tabela 7**, p. 52) e a comparação dos dados espectrais de RMN ^{13}C -BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de **CJ-2** com uma simulação do espectro de carbono-13, obtida no programa ACD/CNMR DB (v.6.12) (**Tabela 8**, p. 53 e **Figura 20**, p. 60), permitiram caracterizar de forma inequívoca a estrutura desta substância como sendo da crotofolina E. Contudo, alguns valores de carbono-13 da estrutura registrada na literatura precisam ser revisados.

Tabela 7 - Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2

CJ-2				
HSQC			HMBC	
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm; J Hz)	2J	3J
1	109,4	-	H-2a/H-2b	H-13/H-3a/H-3b
2	42,3	2,7 (1H, dl, 14,1) 1,6 (1H, ddd, 13,0; 13,0 e 5,0)	H-3a/H-3b	-
3	35,9	2,6 (1H, ddd, 13,0; 13,0 e 4,3) 2,5 (1H, m)	H-2a/H-2b	H-17a/H-17b/H-5
4	148,1	-	H-17a/H-17b /H-5/H-3a/ H-3b	H-2b
5	41,2	3,8 (1H, dd, 12,0 e 3,7)	H-13	H-17a/H-17b
6	146,6	-	H-5	H-11/H-13 H-9a/H-9b
7	207,4	-	H-8	H-9b/H-18
8	41,5	2,5 (1H, m)	H-9a/H-9b/H-18	-
9	37,1	2,9 (1H, ddd, 9,1; 6,9 e 3,7) 2,2 (1H, ddd, 18,3; 3,6 e 3,6)	H-8	H-11/H-18
10	165,2	-	H-11/H-9a/H-9b	H-5/H-8
11	55,1	3,2 (1H, s)	-	H-19
12	60,5	-	H-11/H-19	H-5
13	53,4	3,0 (1H, d, 12,0)	H-5	H-19
14	160,7	-	H-13	H-5/H-2a/ H-2b/H-20
15	130,1	-	H-20	H-13
16	171,6	-	-	H-20
17	112,8	5,0 (1H, s) 4,7 (1H, s)	-	H-5/H-3a/H-3b
18	15,47	1,2 (3H, d, 7,3)	H-8	H-9a/H-9b
19	20,6	1,5 (3H, s)	-	H-11
20	10,4	2,1 (3H, s)	-	-

Tabela 8 - Comparação dos dados espectrais de RMN ^{13}C -BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2 e Crotofolina E com sua simulação do espectro de carbono-13.

C	Cj - 2	Crotofolina E [BURKE, 1979]	Simulação
7	207,4	206,6	207,3
16	171,6	169,7	171,4
10	165,2	165,8	161,2
14	160,7	159,1	169,5
4	148,1	128,4	152,9
6	146,6	146,1	132,0
15	130,1	143,6	124,2
17	112,8	111,7	112,3
1	109,4	107,9	102,5
12	60,5	59,2	64,5
11	55,1	53,7	62,5
13	53,4	39,4	37,4
2	42,6	34,3	36,0
8	41,5	52,2	41,9
5	41,2	40,0	36,5
9	37,1	41,2	40,4
3	35,9	35,7	31,0
19	20,6	9,5	20,5
18	15,5	16,8	16,7
20	10,4	19,6	10,9

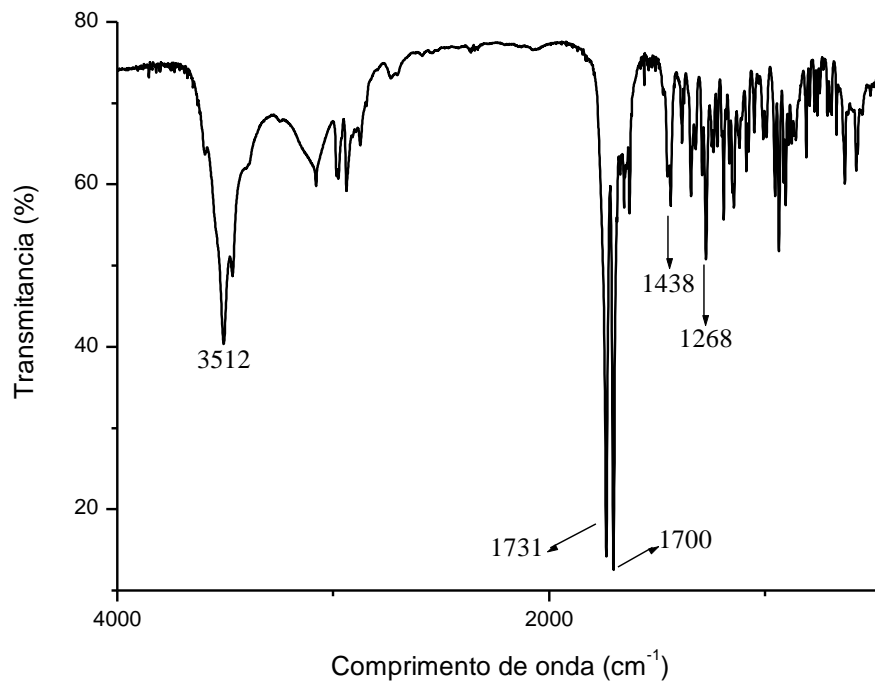


Figura 11 - Espectro de absorção na região do IV (KBr) de CJ-2

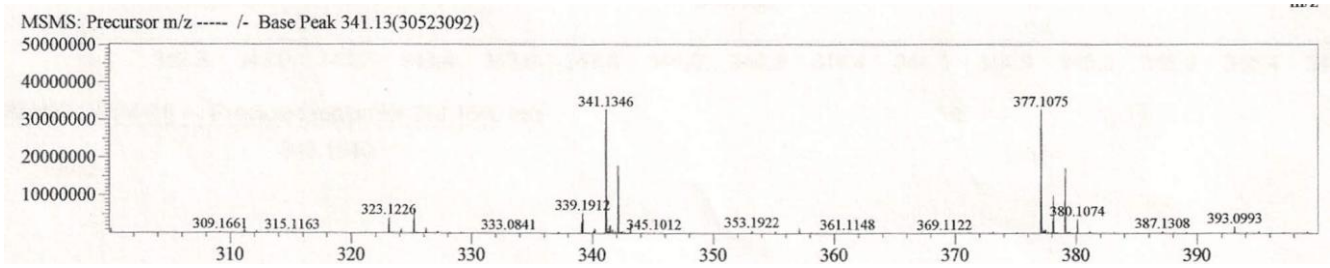


Figura 12 - Espectro de Massa de Alta Resolução Obtido no Modo Negativo de CJ-2

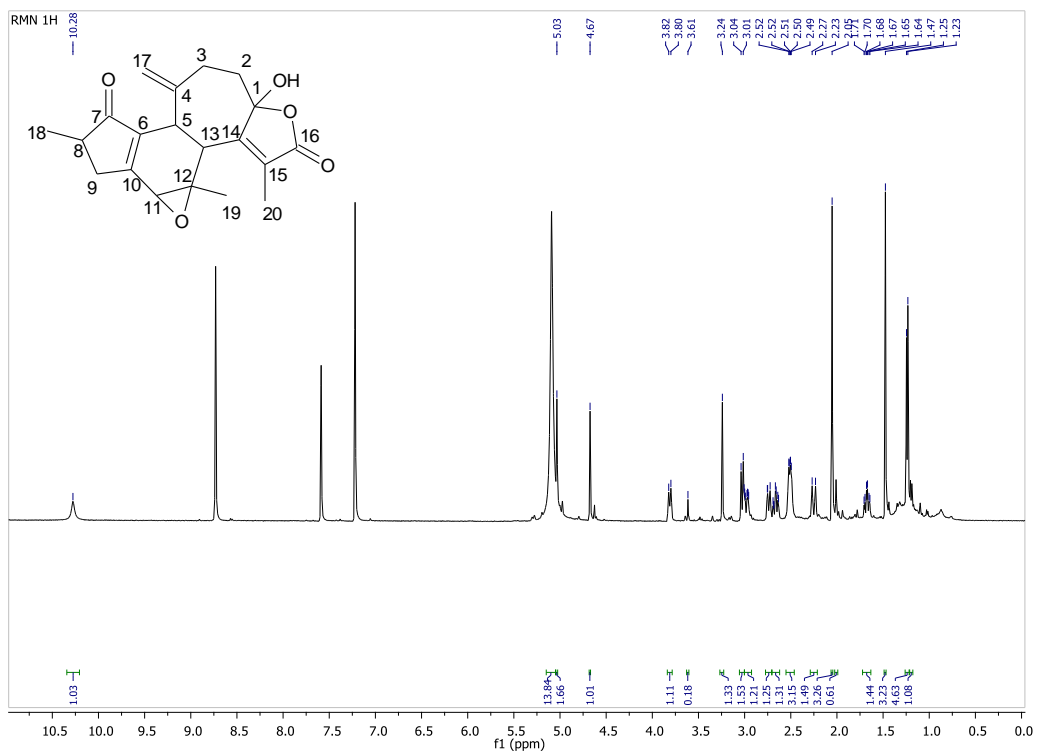


Figura 13 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2

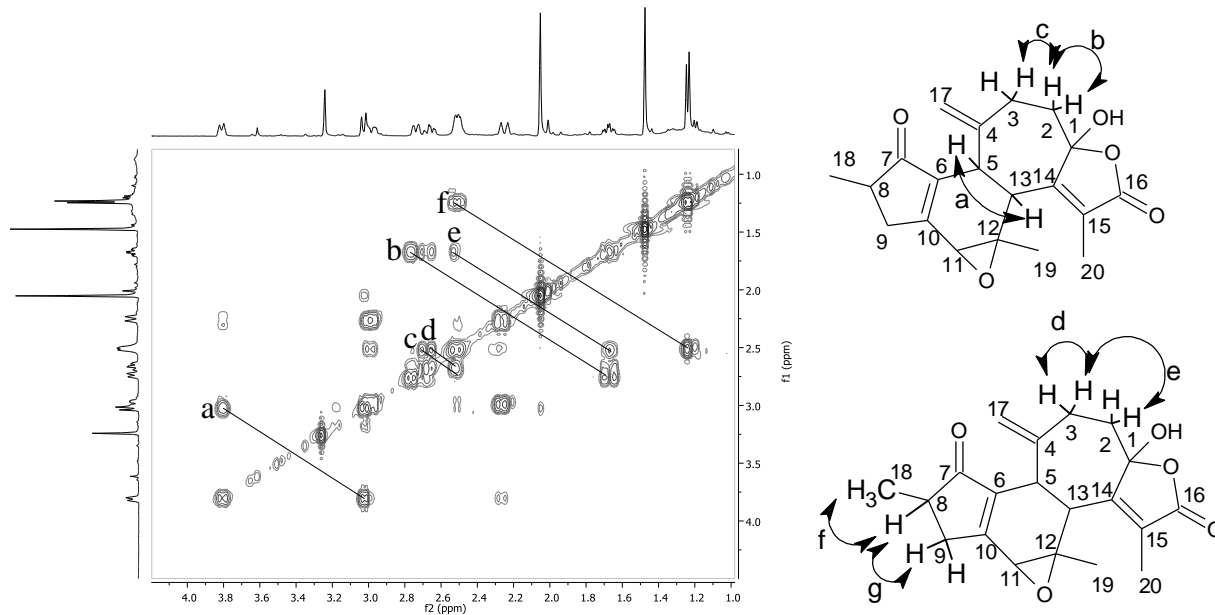


Figura 14 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de CJ-2

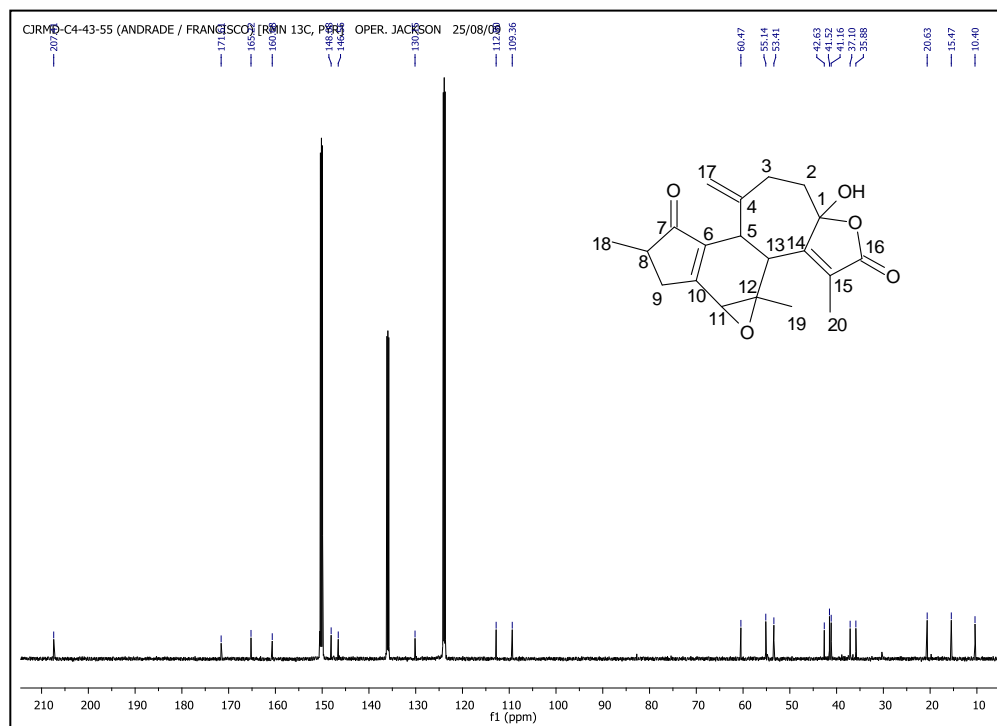


Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2

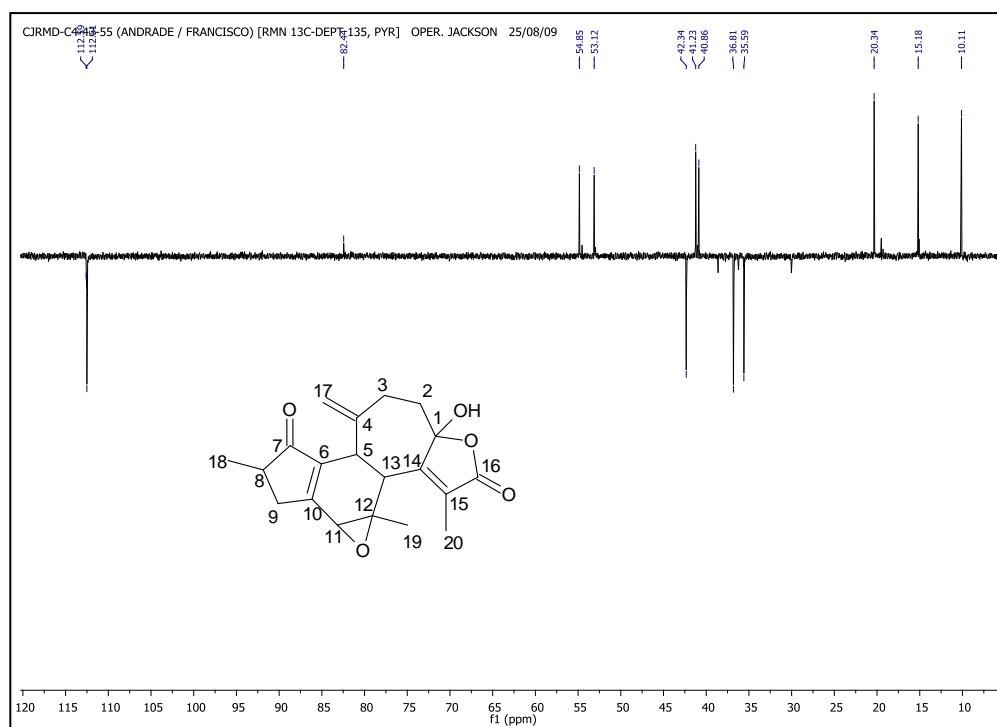


Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de CJ-2

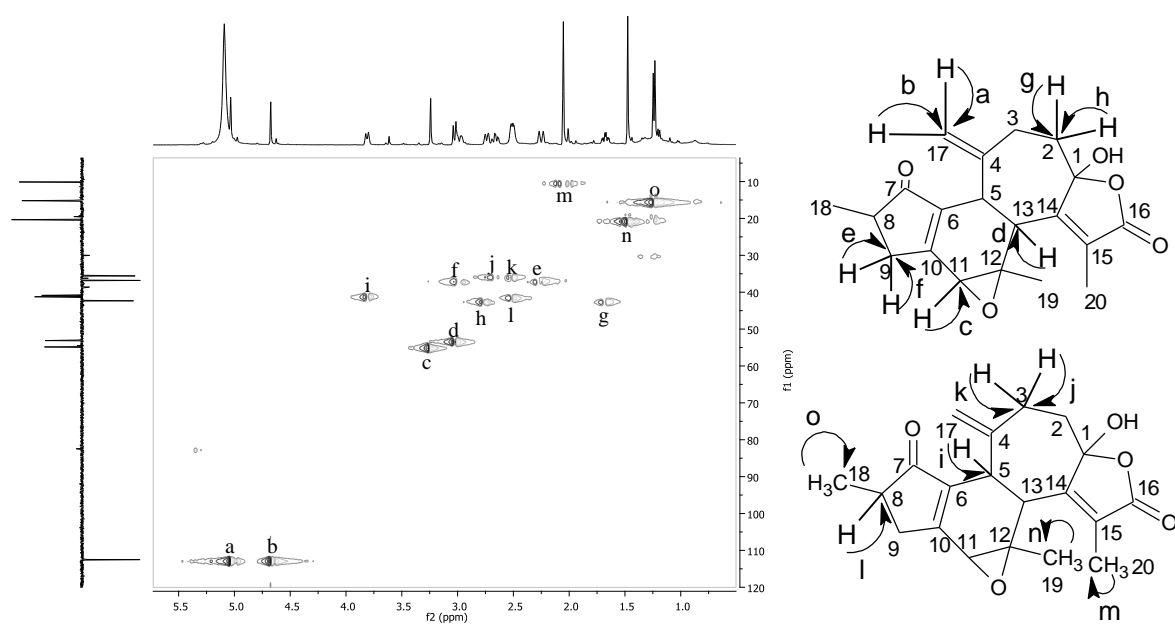


Figura 17 - Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HSQC) de CJ-2

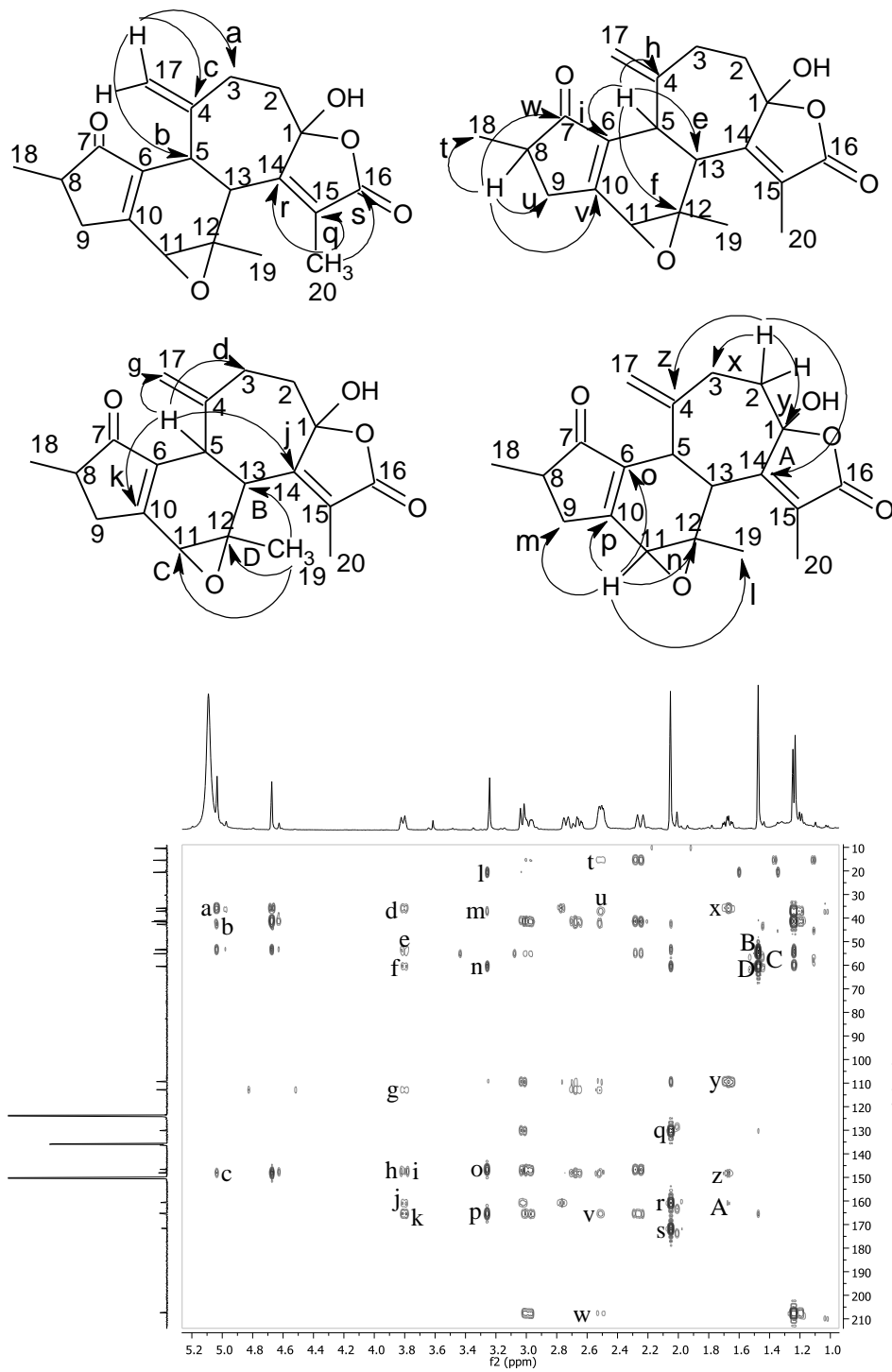


Figura 18 - Espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de CJ-2

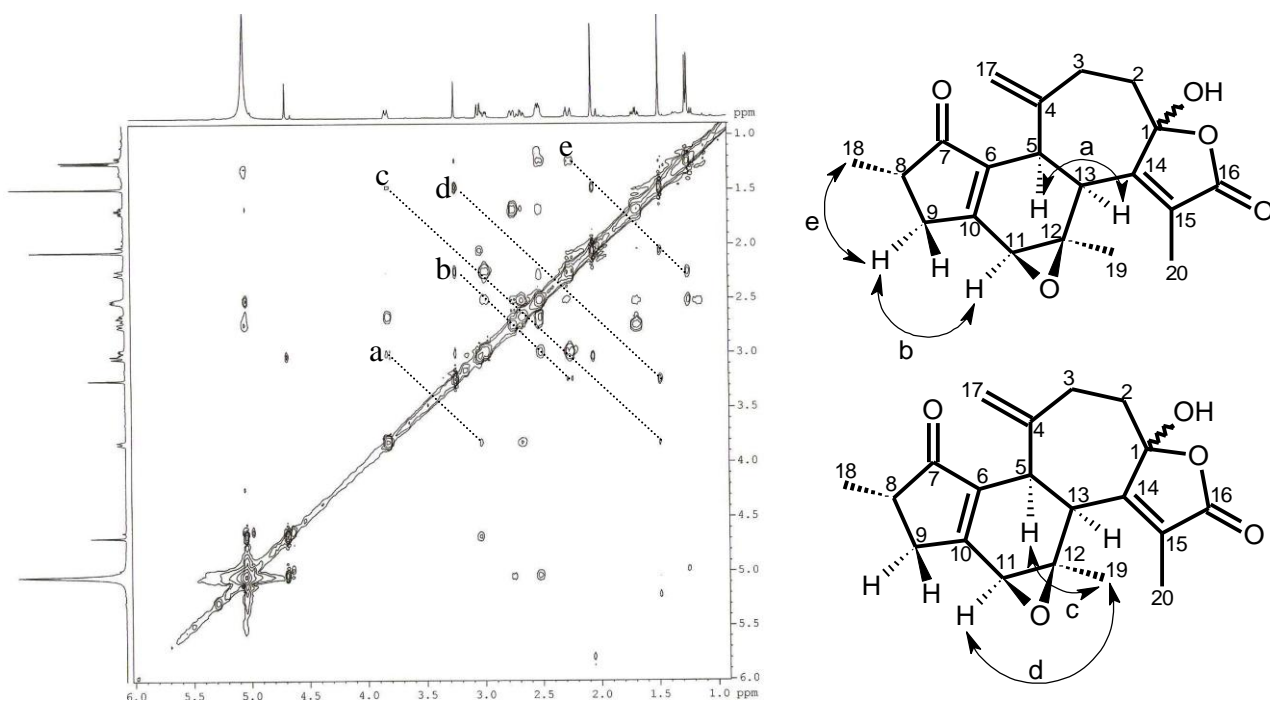


Figura 19 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (NOESY) de CJ-2

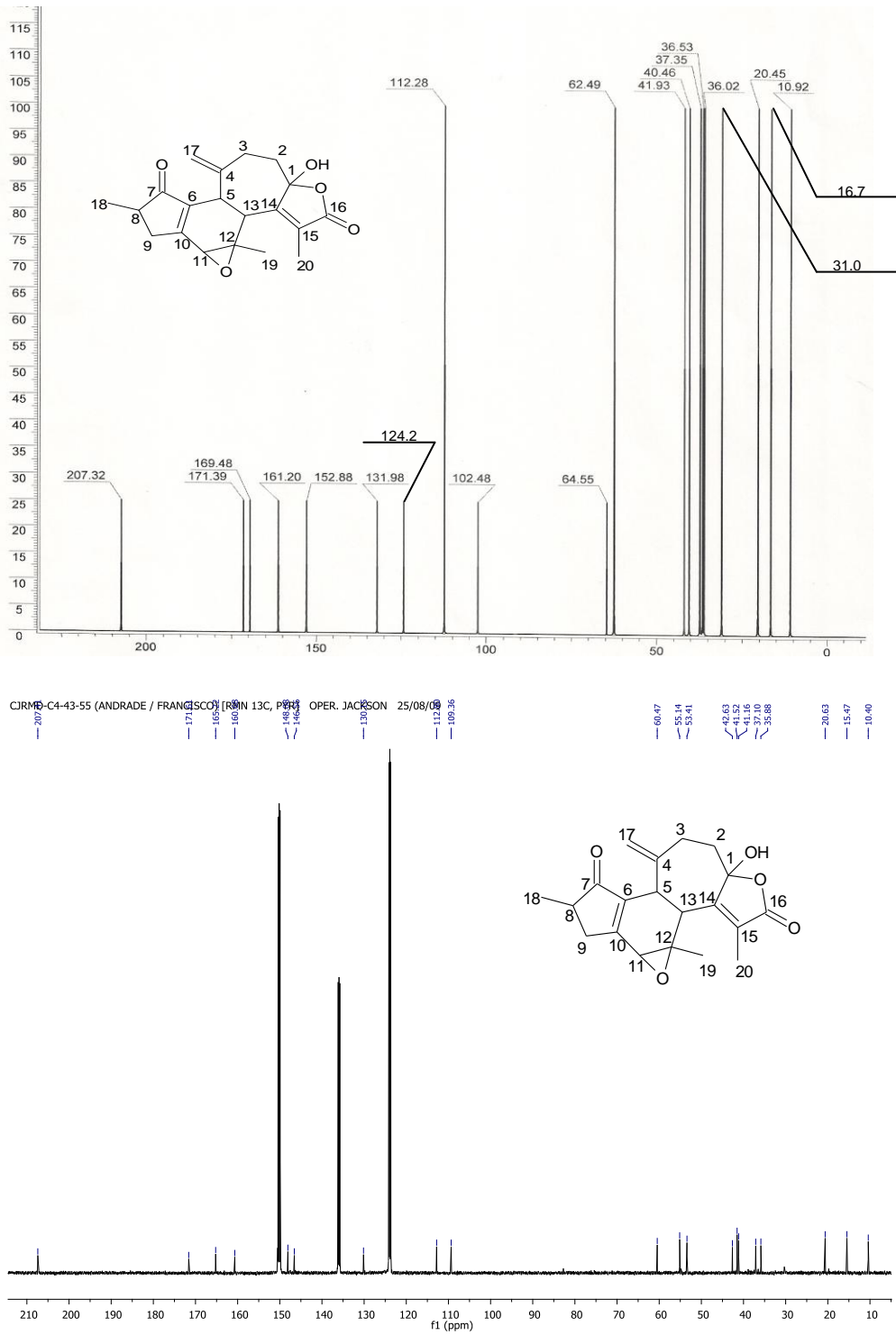


Figura 20 - Comparação do espectro RMN 13C-BB (125 MHz, C₅D₅N) de CJ-2 com uma simulação do espectro de carbono-13 de Crotofolina E.

4.3 Determinação Estrutural de CJ-3

Sucessivos tratamentos cromatográficos em gel de sílica da fração acetato de etila obtida da extração a frio com a mistura de diclorometano/metanol das raízes de *C. jacobinensis* levou ao isolamento da substância denominada **CJ-3** (item 6.4.10, p. 99) na forma de um filme amarelado que se mostrou homogêneo em análise por CCD, com $[\alpha]_{589}^{20} = -122^{\circ}$ (c 0,044, CHCl₃).

O espectro de absorção na região do infravermelho de CJ-3 (Fig. 25, p. 66) apresentou uma banda em 3426 cm⁻¹ característica de deformação axial de O-H e bandas entre 3074-2873 cm⁻¹ relacionada a deformação axial C-H de carbono sp³. Observou-se também uma banda em 1693 cm⁻¹ característica de deformação axial de carbonila conjugada e uma banda 1648 cm⁻¹ referente à deformação axial de C=C de alceno conjugado.

O espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (Fig. 26, p. 67) apresentou sinais em δ 5,0 (1H, s) e 4,6 (1H, s) característicos de hidrogênios olefínicos de dupla terminal semelhante a **CJ-2**. Foi observado um sinal em δ 3,9 (1H, s) característico de hidrogênio ligado a carbono sp³ oxigenado. Foram observados ainda sinais em δ 1,7 (3H, s); 1,6 (3H, s), 1,3 (3H, s) e 1,1 (3H, d, *J* = 7,5 Hz) característicos de hidrogênios ligados a carbono com hibridização sp³. Verificou-se também sinais em δ 2,9 (1H, ddd, *J* = 2,9; 2,9 e 10,9 Hz); 2,7 (5H, m); 2,5 (2H, m) e 2,4 (2H, m).

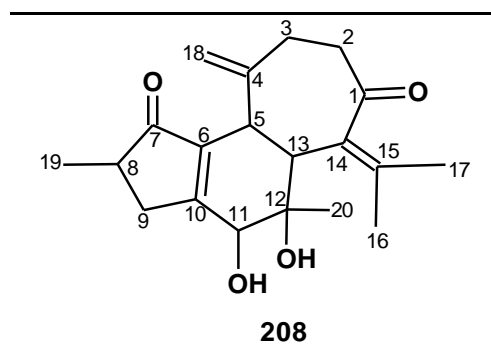
No espectro de Correlação Homonuclear ¹H-¹H (COSY) de **CJ-3** (Fig. 28, p. 67) constatou-se o acoplamento do hidrogênio em δ 2,9 (H-5) com o hidrogenio em δ 2,7 (H-13); do hidrogênio em δ 2,6 (H-9b) com os hidrogênios δ 2,4 (H-8 e H-9a) e do hidrogênio em δ 2,4 (H-8) com o hidrogênio em δ 1,1 (H-19).

O espectro de RMN ¹³C-BB (125 MHz, CDCl₃) de **CJ-3** (Fig. 28, p. 67), assim como **CJ-2**, apresentou vinte linhas espectrais. Comparação com as informações fornecidas pelo espectro de RMN ¹³C-DEPT 135° (Fig. 30, p. 68) permitiu identificar a presença de quatro carbonos metílicos em δ 17,1; 20,6; 22,0 e 24,6; quatro carbonos metilênicos em δ 34,4; 36,3; 43,4 e 111,6, sendo este último de carbono sp² terminal; quatro carbonos metínicos em δ 38,8; 40,4; 46,9 e 73,1, sendo o último característico de carbono sp³

oxigenado, e oito carbonos não hidrogenados em δ 75,4; 133,0; 135,1; 139,1; 144,9; 168,4; 209,4 e 217,1, sendo os dois últimos característicos de carbonila referentes à função cetona.

Análise do espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de **CJ-3** (Fig. 31, p. 69), mostrou os acoplamentos dos sinais dos hidrogênios em δ 5,0 (H-18b) e 4,6 (H-18a) com o carbono em δ 111,2 (C-18); do hidrogênio em δ 3,9 (H-11) com o carbono em δ 73,1 (C-11); do hidrogênio em δ 2,9 (H-5) com o carbono em δ 38,8 (C-5); dos hidrogênios em δ 2,7 (H-3b, H-9b, H-13 e H-2b) com os carbonos em δ 34,4 (C-3); 36,3 (C-9); 46,9 (C-13) e 43,4 (C-2); dos hidrogênios em δ 2,5 (H-3a e H-2a) com os carbonos em δ 34,4 (C-3) e 43,4 (C-2); dos hidrogênios em δ 2,4 (H-9a e H-8) com os carbonos δ em 36,3 (C-9) e 40,4 (C-8); dos hidrogênios em δ 1,7 (H-17) com o carbono em δ 22,0 (C-17); dos hidrogênios em δ 1,6 (H-16) com os carbonos em δ 20,6 (C-16); dos hidrogênios em δ 1,3 (H-20) com o carbono em δ 24,6 (C-20) e dos hidrogênios em δ 1,1 (H-19) com o carbono em 17,1 (C-19). Desta forma, foi possível correlacionar os hidrogenios da molécula com seus respectivos carbonos.

A partir dos dados obtidos, foi possível sugerir que **CJ-3** apresenta um esqueleto básico semelhante à **CJ-2**, apresentando uma carbonila cetônica e um grupo metila a mais, assim como dois valores de carbono sp^3 hidroxilados e a ausência da carbonila de éster, sugerindo-se a estrutura **208**, que foi confirmada pelo espectro de massa de alta resolução (Fig 26, p. 66), obtido com ionização por *electrospray* adquirido no modo positivo, que apresentou o íon *quasi*-molecular em m/z 353,1736 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, além do pico em m/z 331,1915 $[\text{M} + 1]^+$ Da.



Através da análise do espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de **CJ-3** (Fig. 32, p. 70), foi possível visualizar as correlações entre os hidrogênios δ 5,0 (H-18b) e 4,6 (H-18a) com os carbonos em δ 34,4 (C-3) e 144,9 (C-4) e um acoplamento entre o hidrogênio em δ 4,6 (H-18a) e o carbono em δ 38,8 (C-5) que não foi observado para o hidrogênio em δ 5,0 (H-18b), representados na **Figura 21**.

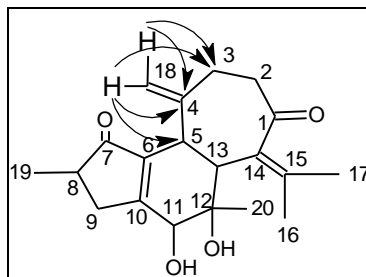


Figura 21 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 5,0 e 4,6 de CJ-3

Neste espectro foram observados também acoplamentos entre os hidrogênios em δ 1,1 (H-19) com os carbonos em δ 36,3 (C-9); 40,4 (C-8) e 209,4 (C-7); com o hidrogênio em δ 3,9 (H-11) e os carbonos em δ 36,3 (C-9); 46,9 (C-13); 75,4 (C-12); 139,1 (C-6) e 168,4 (C-10) e entre os hidrogênios em δ 1,3 (H-20) com os carbonos em δ 46,9 (C-13); 73,1 (C-11) e 75,4 (C-12) (**Figura 22**).

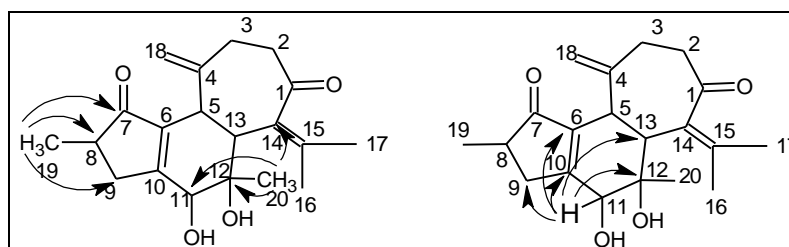


Figura 22 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 1,1; 3,9 e 1,3 de CJ-3

O espectro de HMBC também mostrou acoplamentos entre os hidrogênios em δ 1,6 (H-16) e 1,7 (H-17) com os carbonos em δ 133,0 (C-14) e 135,1 (C-15) e um acoplamento entre o hidrogênio em δ 1,6 (H-16) com o carbono em δ 22,0 (C-17) e outro entre o hidrogênio em δ 1,7 (H-17) com o carbono em δ 20,6 (C-16), representados na **Figura 23**.

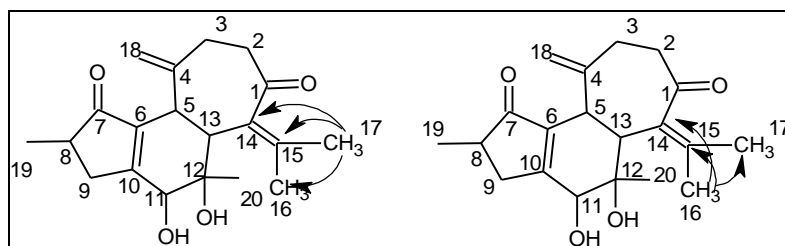


Figura 23 - Correlações observadas no espectro de HMBC para os hidrogênios em δ 1,6 e 1,7 de CJ-3

O espectro bidimensional NOESY de **CJ-3** (**Fig. 33**, p. 71) apresentou correlações espaciais entre o hidrogênio H-9 (δ 2,4) com os hidrogênios H-19 (δ 1,1) e H-11 (δ 3,9); bem como do hidrogênio H-11 (δ 3,9) com os hidrogênios H-20 (δ 1,3), representados na **figura 24**. Desta forma, foi possível propor, em comparação com a literatura [BURKE, 1979], a estereoquímica relativa de parte da molécula, pois alguns hidrogênios apresentaram mesmo deslocamento químico, dificultando a análise deste espectro.

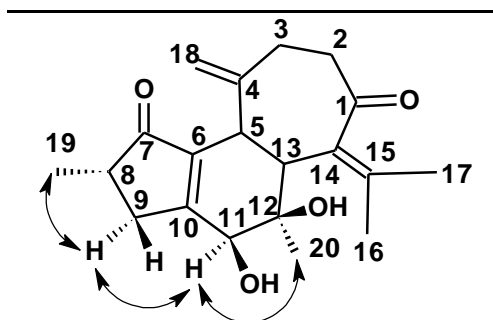


Figura 24 - Correlações observadas no espectro de NOESY de CJ-3

Baseado nas evidências espectrais apresentadas (**Tabela 9**, p. 65) pode-se sugerir que **CJ-3** também se trata de um diterpeno, do tipo crotofolano de caráter inédito na literatura

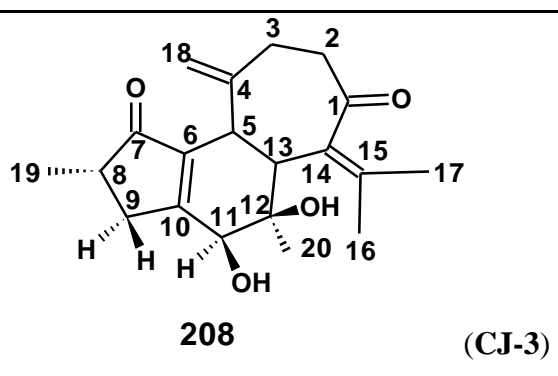


Tabela 9 - Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC (CDCl_3) de CJ-3

CJ-3				
C	δ_{C}	HSQC	HMBC	
		δ_{H}	2J	3J
1	217,1	-		
2	43,4	2,5 (2H, m) 2,7 (5H, m)		
3	34,4	2,5 (2H, m) 2,7 (5H, m)		H-18a/H-18b
4	144,9	-	H-18a/H-18b	
5	38,8	2,9 (1H, ddd, $J = 2,9; 2,9; 10,9$ Hz)		H-18a
6	139,1	-		H-11
7	209,4	-		H-19
8	40,4	2,4 (2H, m)	H-19	
9	36,3	2,4 (2H, m) 2,7 (5H, m)		H-11/H-19
10	168,4	-	H-11	
11	73,1	3,9 (1H, s)		H-20
12	75,4	-	H-11/H-20	
13	46,9	2,7 (5H, m)		H-11/H-20
14	133,0	-		H-16/H-17
15	135,1	-	H-16/H-17	
16	20,6	1,6 (3H, s)		H-17
17	22,0	1,7 (3H, s)		H-16
18	111,6	4,6 (1H, s) 5,0 (1H, s)		
19	17,1	1,1 (3H, s)		
20	24,6	1,3 (3H, s)		

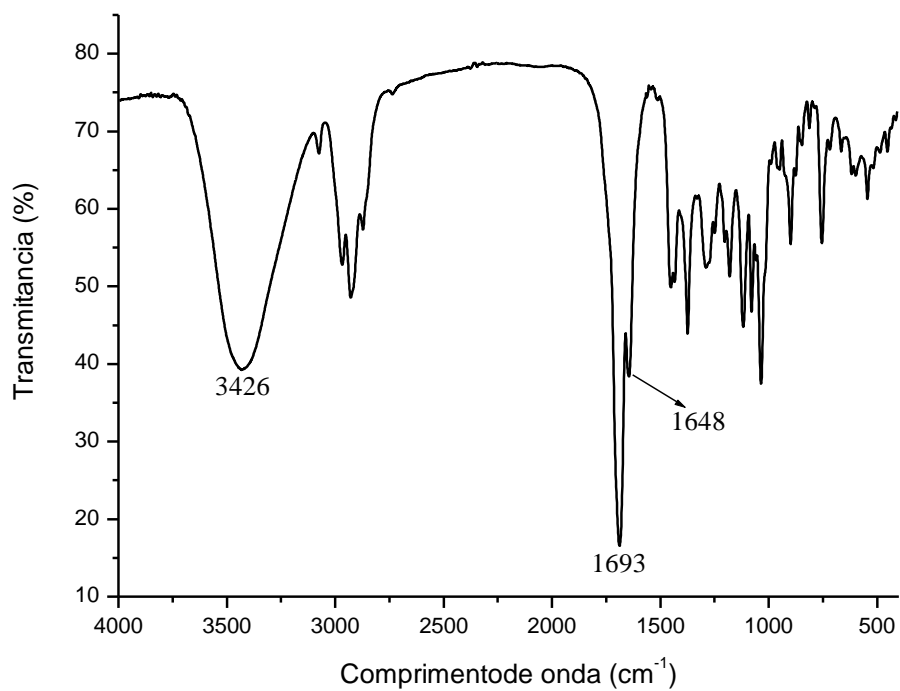


Figura 25- Espectro de absorção na região do IV (KBr) de CJ-3

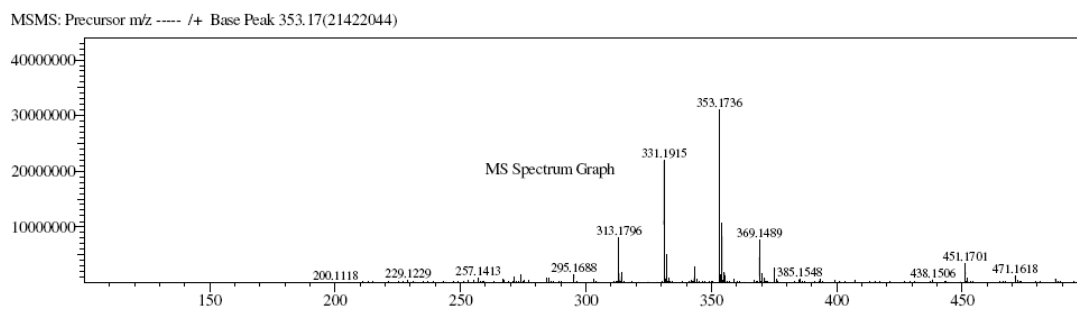


Figura 26 - Espectro de Massa de Alta Resolução Obtido no Modo Positivo de CJ-3

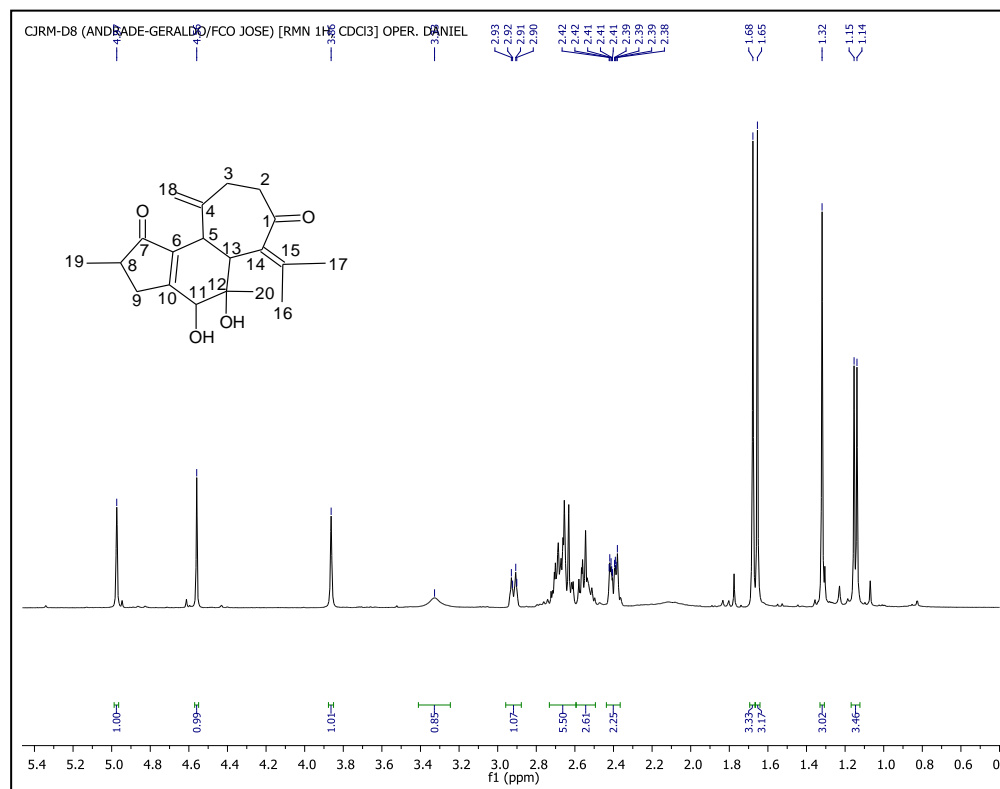


Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-3

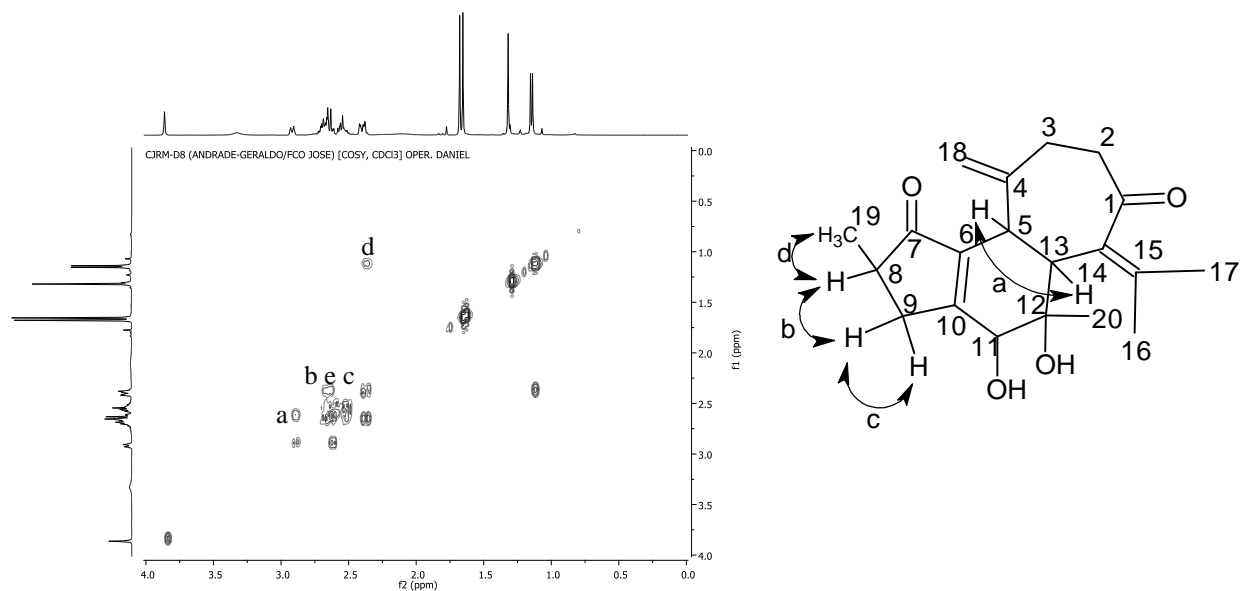


Figura 28 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de CJ-3

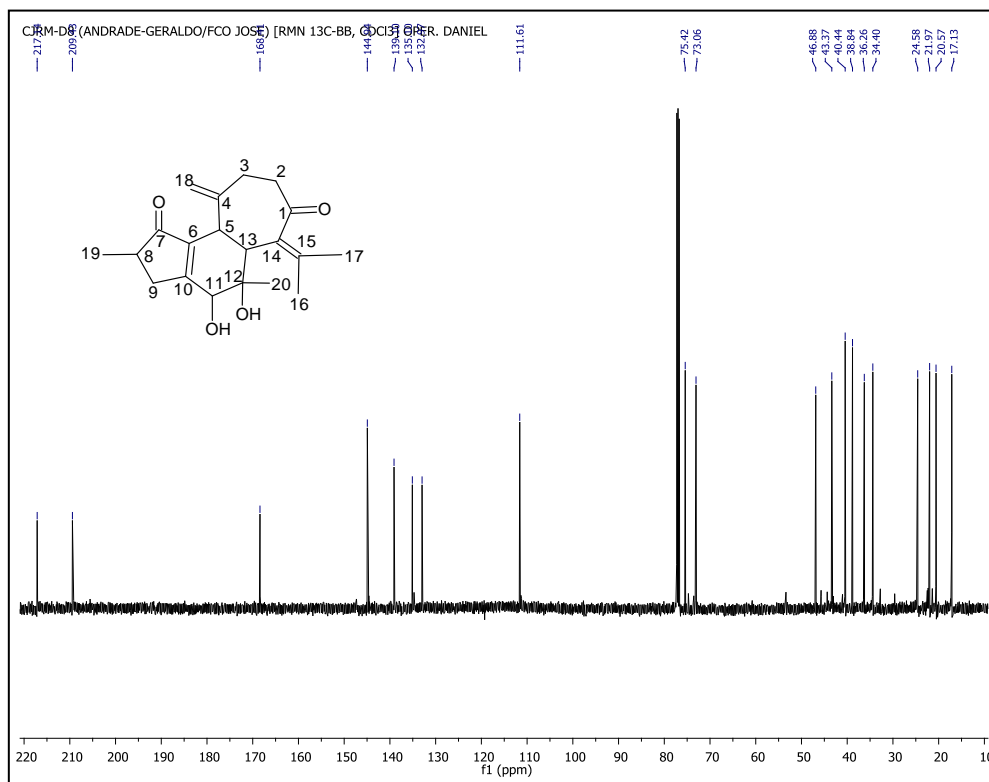


Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de CJ-3

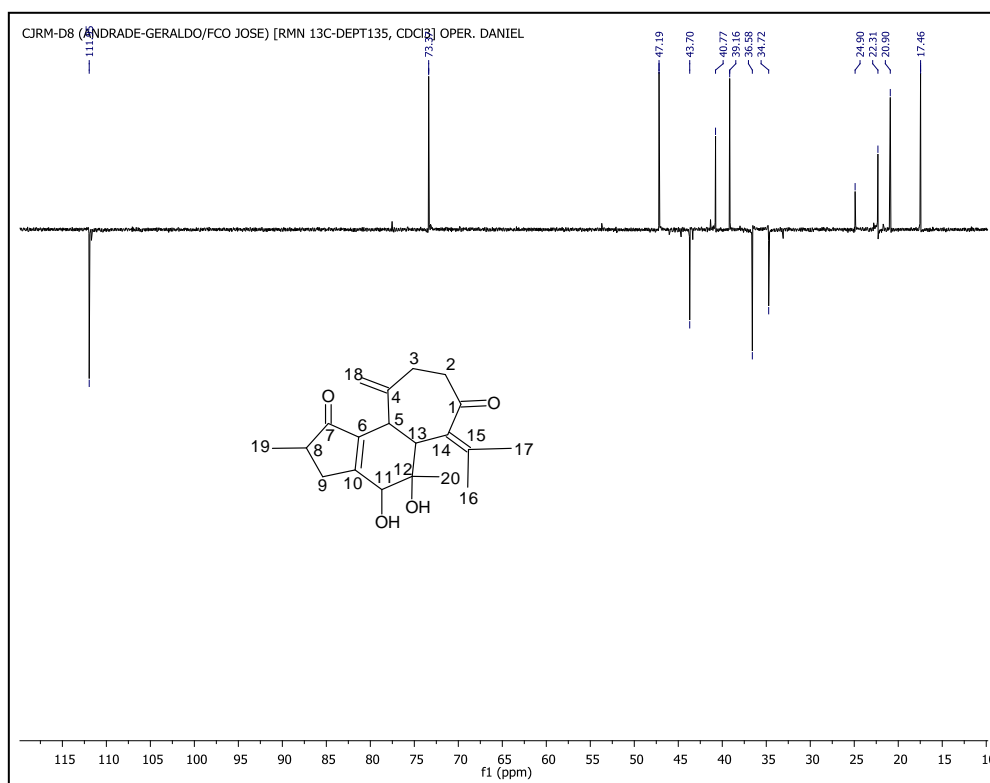


Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) de CJ-3

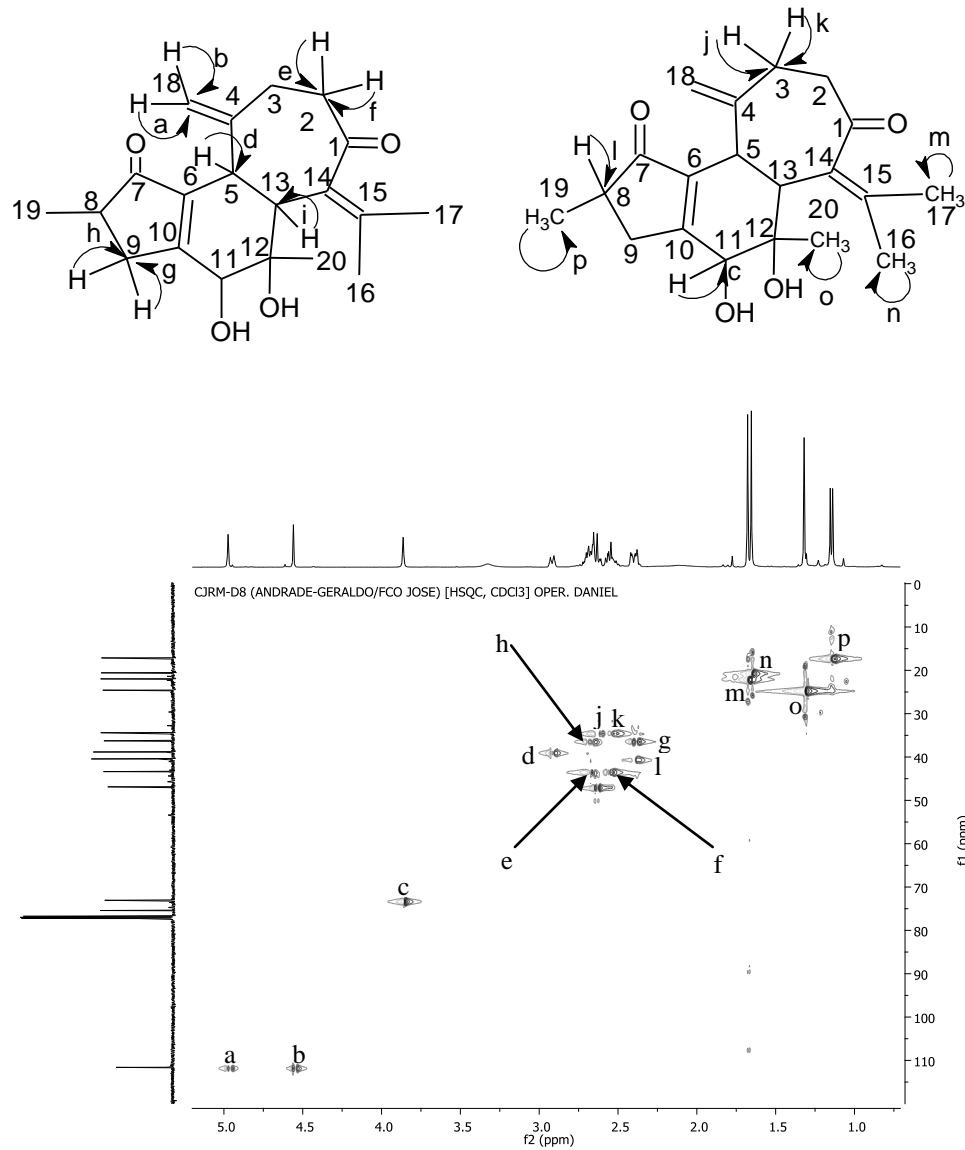


Figura 31 - Expansão do Espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de CJ-3

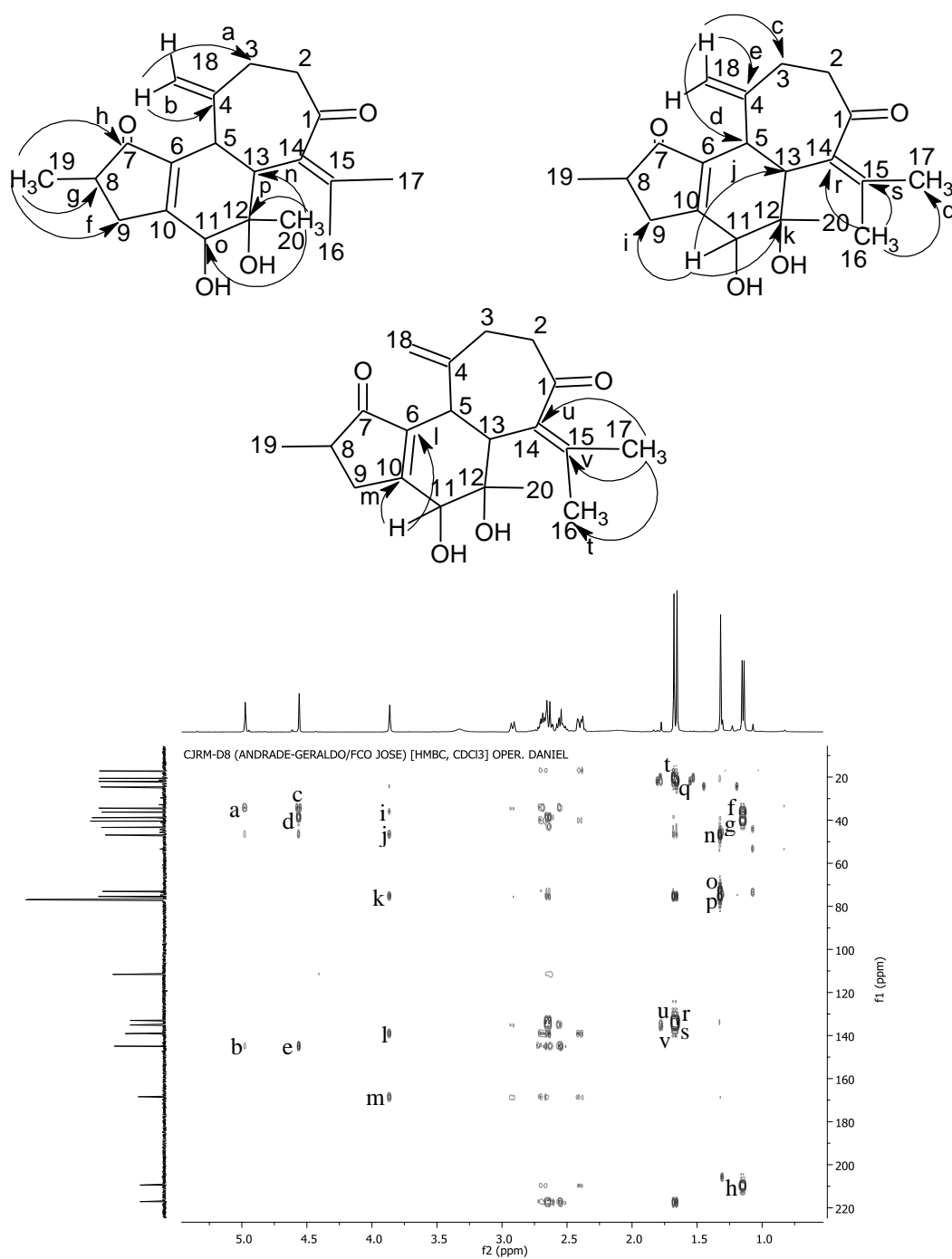


Figura 32 - Espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de CJ-3

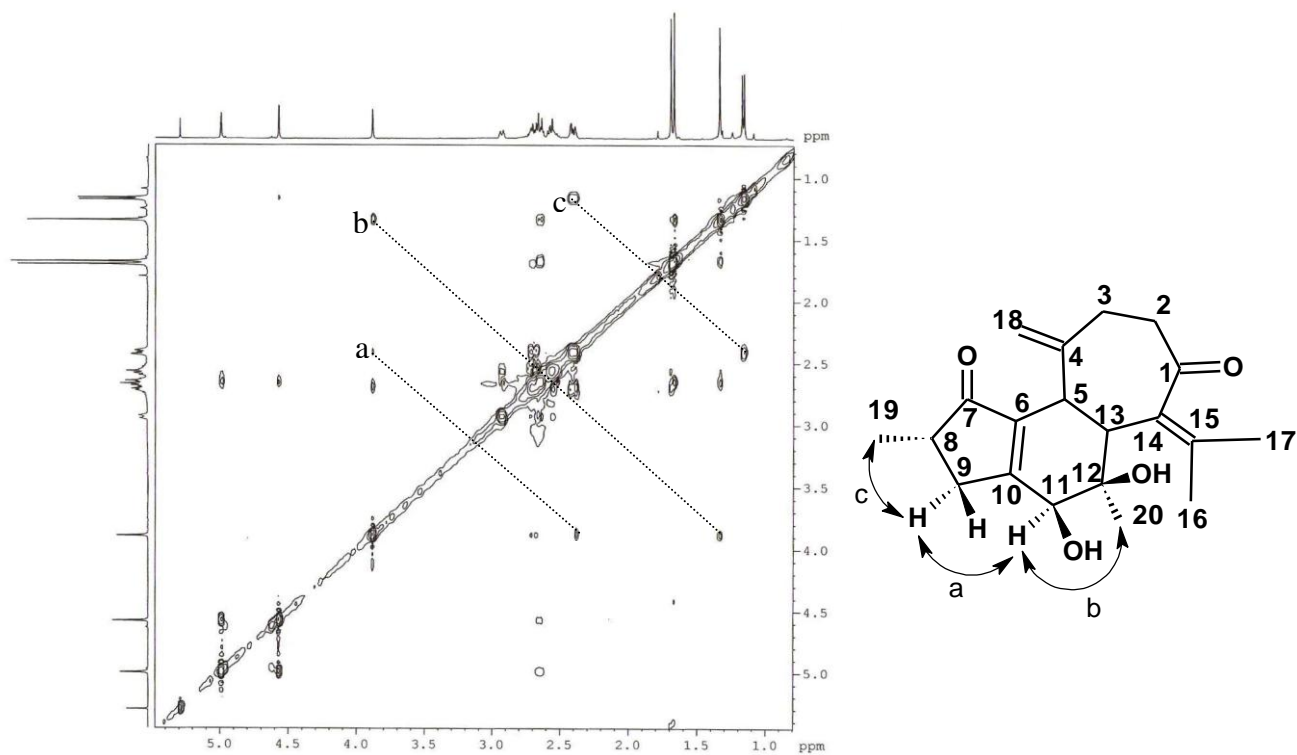


Figura 33 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (NOESY) de CJ-3

4.4 Determinação Estrutural de CJ-4

Sucessivos tratamentos cromatográficos em gel de sílica da fração acetato de etila obtida da extração a frio com a mistura diclorometano/metanol das raízes de *C. jacobinensis* levou ao isolamento da substância denominada **CJ-4** (item 6.4.12, p. 101) na forma de um filme incolor, que se mostrou homogêneo em análise por CCD, com $[\alpha]_{589}^{20} = +142^{\circ}(c\ 0,038, \text{CHCl}_3)$.

O espectro de absorção na região do infravermelho de **CJ-4** (Fig. 39, p. 77) apresentou uma banda em 3291 cm^{-1} característica de deformação axial de O-H e bandas entre $2997\text{-}2846\text{ cm}^{-1}$ relacionada a deformação axial C-H de carbono sp^3 . Observou-se também uma banda em 1648 cm^{-1} relacionada à absorção de C=O de aldeído conjugado.

O espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Fig. 41, p. 78) apresentou um sinal em $\delta\ 10,0$ (1H, s) característico de hidrogênio ligado a carbono carbonílico. Foi observado um sinal em $\delta\ 5,6$ (1H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$) característico de hidrogênio olefínico. Observou-se um sinal em $\delta\ 4,2$ (4H, t, $J = 3,3\text{ Hz}$) característico de hidrogênio ligado a carbono sp^3 oxigenado. Foram observados sinais em $\delta\ 1,8$ (1H, dd, $J = 13,0$ e $7,1\text{ Hz}$); $1,6$ (1H, tt, $J = 13,6$ e $3,2\text{ Hz}$); $1,5$ (1H, m); $1,4$ (1H, d, $J = 13,0\text{ Hz}$); $1,3$ (1H, dt, $J = 13,0$ e $6,2\text{ Hz}$); $1,2$ (1H, m); $1,2$ (1H, dd, $J = 13,6$ e $3,9$) e $1,1$ (1H, dd, $J = 13,0$ e $1,7$); $1,0$ (3H, s); $0,9$ (3H, s) e $0,8$ (3H, s) característicos de hidrogênios ligados a carbono sp^3 , foram observados ainda sinais em $\delta\ 2,9$ (1H, m); $2,4$ (3H, m); $2,2$ (1H, m); $2,1$ (1H, m) e $1,9$ (1H, dl, $J = 13,0$).

No espectro de Correlação Homonuclear $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (COSY) de **CJ-4** (Fig. 43, p. 79) constatou-se o acoplamento do hidrogênio em $\delta\ 5,6$ com o hidrogênio em $\delta\ 4,2$; do hidrogênio em $\delta\ 2,9$ com os hidrogênios em $\delta\ 2,2$ e $2,4$; do hidrogênio em $\delta\ 2,4$ com o hidrogênio em $\delta\ 2,2$; $1,3$ e $2,1$; do hidrogênio em $\delta\ 2,1$ com os hidrogênios em $\delta\ 1,3$ e $1,8$; do hidrogênio em $\delta\ 1,9$ com o hidrogênio em $1,2$; do hidrogênio em $\delta\ 1,8$ com o hidrogênio em $1,3$; do hidrogênio em $\delta\ 1,6$ com o hidrogênio em $\delta\ 1,2$; do hidrogênio em $\delta\ 1,4$ com o hidrogênio em $\delta\ 1,2$ e do hidrogênio em $\delta\ 1,3$ com o hidrogênio em $\delta\ 1,1$.

O espectro de RMN ^{13}C -BB (CDCl_3 , 125 MHz) de **CJ-4** (Fig. 44, p. 80), assim como **CJ-2** e **CJ-3**, apresentou vinte linhas espectrais, que comparadas com as informações

fornecidas pelo espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (**Fig. 45**, p. 80) permitiu identificar a presença de três carbonos metílicos em δ 20,2; 22,0 e 33,3; nove carbonos metilênicos em δ 17,9; 18,9; 24,5; 25,6; 35,6; 39,4; 41,6; 58,5 e 60,6, sendo os dois últimos característicos de carbonos sp^3 oxigenados; dois carbonos metínicos em δ 51,0 e 127,1, sendo este último característico de carbono sp^2 e um sinal em δ 194,0, característico de carbono carbonílico de aldeído possivelmente conjugado; e cinco sinais de carbonos não hidrogenados em δ 33,7; 41,2; 132,2; 142,5 e 168,1, sendo os três últimos característicos de carbonos sp^2 .

Análise do espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de **CJ-4** (**Fig. 46**, p. 81), mostrou acoplamento do sinal do hidrogênio em δ 5,6 com o carbono em δ 127,1; dos hidrogênios em δ 4,2 com os carbonos em δ 60,6 e 58,5; do hidrogênio em 2,9 com o carbono em δ 25,6; dos hidrogênios em δ 2,4 com os carbonos em 39,4 e 24,5; do hidrogênio em δ 2,2 com o carbono em δ 39,4; do hidrogênio em δ 2,1 com o carbono em δ 24,5; do hidrogênio em 1,9 com o carbono em δ 35,6; do hidrogênio em δ 1,8 com o carbono em δ 17,9; dos hidrogênios em δ 1,6 e 1,5 com o carbono em δ 18,9; do hidrogênio em δ 1,4 com o carbono em δ 41,6; do hidrogênio em δ 1,3 com o carbono em δ 17,9; dos hidrogênios em δ 1,2 com os carbonos em δ 35,6 e 41,6; do hidrogênio em δ 1,1 com o carbono em δ 51,0; dos hidrogênios em δ 1,0 com o carbono em δ 20,2; dos hidrogênios em δ 0,9 com o carbono em δ 33,3 e dos hidrogênios em δ 0,8 com o carbono em δ 22,0, desta forma, foi possível correlacionar de forma inequívoca todos os hidrogênios com seus respectivos carbonos.

Através da análise do espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância (HMBC) de **CJ-4** (**Fig. 47**, p. 82), foi possível identificar as correlações entre os hidrogênios em δ 4,2 e os carbonos em δ 39,4; 60,6; 127,1 e 142,5 e entre o hidrogênio em δ 5,6 e os carbonos em δ 39,4; 58,5 e 142,5, onde, de acordo com estes dados, foi possível sugerir a subestrutura 1 (**Fig. 34**, p. 73) para **CJ-4**.

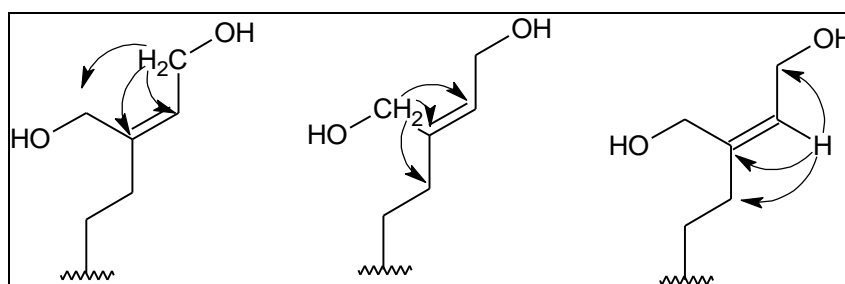


Figura 34 - Subestrutura 1

Neste espectro verificaram-se também acoplamentos entre o hidrogênio em δ 2,2 e os carbonos em δ 25,6; 60,6; 127,1; 142,5 e 168,2 entre o hidrogênio em δ 2,9 com os carbonos em δ 39,4; 132,2; 142,5 168,2 de acordo com a subestrutura 2 (**Fig. 35**, p. 74).

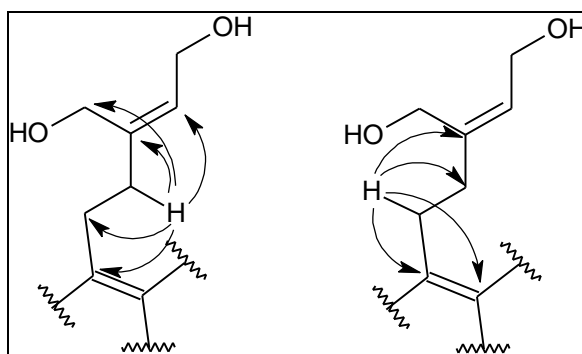


Figura 35 - Subestrutura 2

O espectro de HMBC também mostrou acoplamentos entre o hidrogênio em δ 2,1 com os carbonos em δ 17,9; 132,2 e 168,2; entre os hidrogênios em δ 1,3 e 1,8 e os carbonos em δ 24,5; 41,2 e 51,0; entre o hidrogênio em δ 1,3 e o carbono em δ 168,2; um acoplamento entre o hidrogênio em δ 1,8 e o carbono em δ 132,2, é observado ainda acoplamentos entre o hidrogênio em δ 1,1 e os carbonos em δ 17,9; 20,2; 33,7; 35,6; 41,5 e 168,1, como pode ser observado na subestrutura 3 (**Fig. 36**, p. 74).

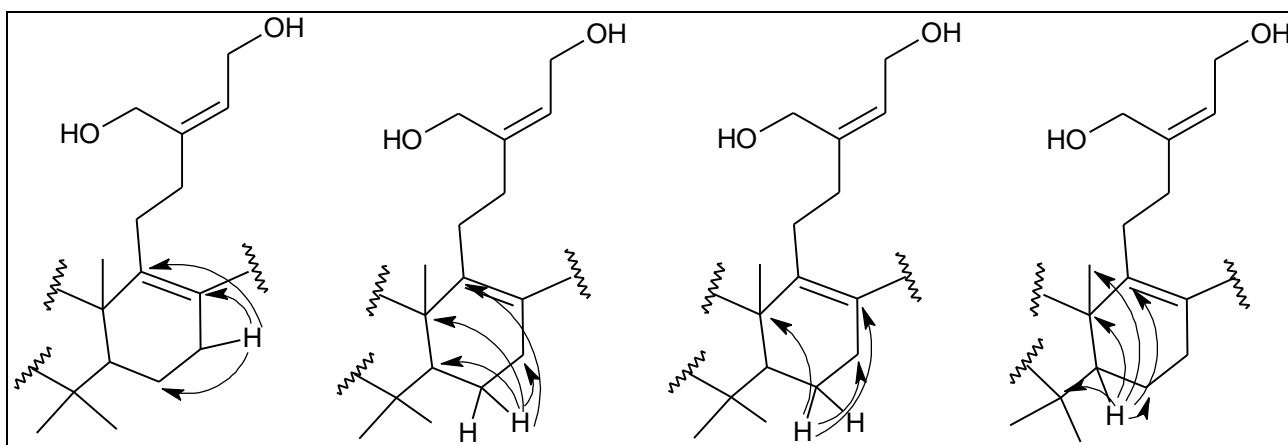


Figura 36 - Subestrutura 3

Neste espectro também foram observados acoplamentos entre os hidrogênios em δ 0,8 e 0,9 com os carbonos em δ 41,2 e 51,0; entre os hidrogênios em δ 0,8 e o carbono em δ 33,3 e os hidrogênios em δ 0,9 e os carbonos em δ 22,0 e 33,7; entre os hidrogênios em δ 1,0 e os carbonos em δ 35,6; 41,2; 51,0 e 168,1; entre os hidrogênios em δ 1,5 e 1,6 e os carbonos

em δ 35,6 e 41,6 e entre os hidrogênios em δ 1,2 e 1,4 e os carbonos em δ 18,9; 33,7 e 51,0 (Fig. 37, p. 75).

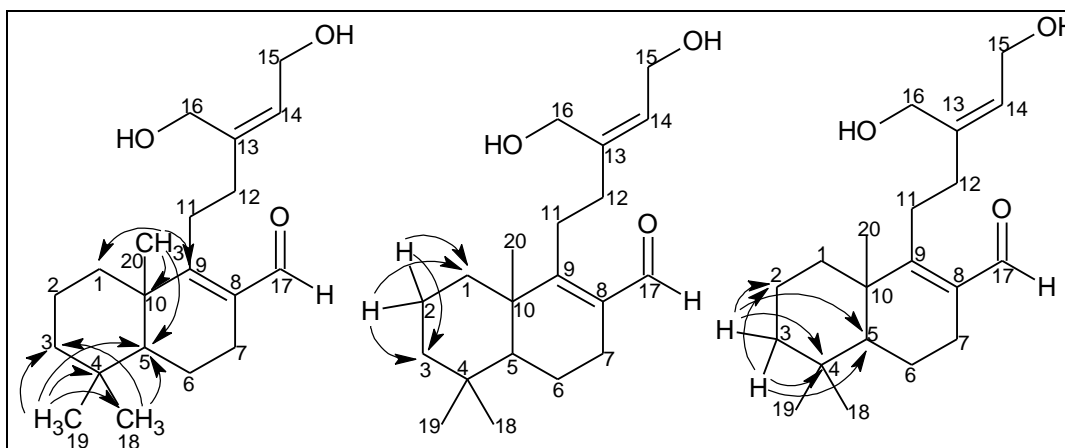


Figura 37 - Correlações observadas no espectro de HMBC de CJ-4 para os hidrogênios em δ 0,8; 0,9; 1,0; 1,5; 1,6; 1,2 e 1,4

O espectro bidimensional de NOESY de **CJ-4** (Fig. 49, p. 84) apresentou correlações espaciais entre o hidrogênio H-5 (δ 1,1) com os hidrogênios H-19 (δ 0,9) e não apresentou correlação com o hidrogênio H-20 (δ 1,0), corroborando com dados da literatura [VEIGA-JUNIOR & PINTO, 2002] que mostram que ambos estão de lados opostos na molécula e que possibilitou propor a estereoquímica relativa da molécula, representada na Figura 38.

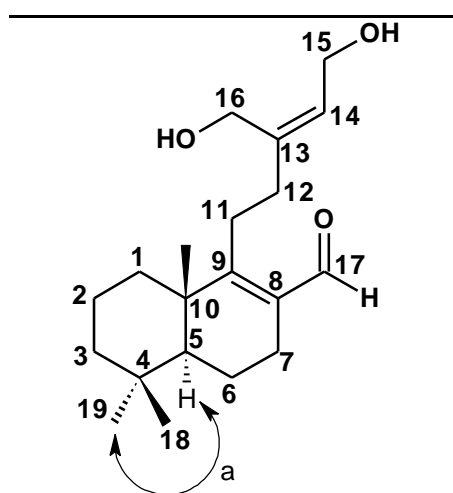


Figura 38 - Correlações observadas no espectro de NOESY de CJ-4

Baseado nas evidências espectrais (Tabela 10, p. 76) pode-se sugerir que **CJ-4** (**209**) tratava-se de um diterpeno do tipo labdano de caráter inédito na literatura, cujo, espectro de massa de alta resolução (Fig. 10, p. 76), obtido no modo negativo, apresentou pico do íon *quasi*-molecular m/z 319,2283 [$M + 1$] Da.

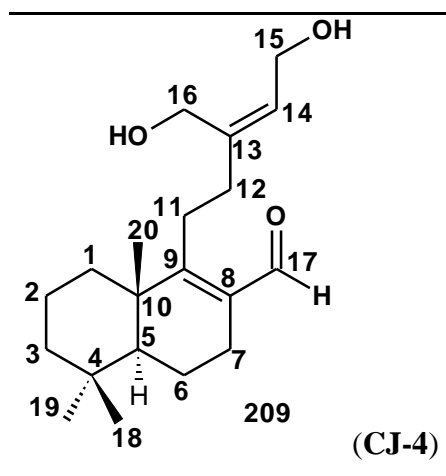


Tabela 10 - Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC (CDCl_3) de CJ-4

CJ-4					
C	δ_{C}	HSQC		HMBC	
		δ_{H}	2J	3J	
1	35,6	1,9 (d, $J = 12,2$ Hz) 1,2 (m)	H-2a/H-2b	H-5/H-20	
2	18,9	1,6 (tt, $J = 13,6$ e $3,2$ Hz)	H-3a/H-3b		
3	41,6	1,4 (d, $J = 13,2$ Hz) 1,2 (dd, $J = 13,6$ e $3,9$ Hz)	H-2a/H-2b		
4	33,7	-	H-3a/H-3b/ H-5/H-19		
5	51,0	1,1 (dd, $J = 13,0$ e $1,7$ Hz)	H-6a/H-6b	H-3a/H-3b/H-20/H-18/H-19	
6	17,9	1,8 (dd, $J = 13,0$ e $7,1$ Hz) 1,3 (dt, $J = 13,0$ e $6,2$ Hz)	H-5/H-7a		
7	24,5	2,4 (m) 2,1 (m)	H-6a/H-6b		
8	132,2	-	H-7a	H-11b/H-6b	
9	168,1	-	H-11b	H-5/H-12a/H-7a/H-20	
10	41,2	-	H-5/H-20	H-6a/H-6b/H-18/H-19	
11	25,6	2,9 (m) 2,4 (m)	H-12a		
12	39,4	2,4 (m) 2,2 (m)	H-11b	H-14/H-16	
13	142,5	-	H-14/H-16/H-12a	H-15/H-11b	
14	127,1	5,6 (t, $J = 6,9$ Hz)	H-15	H-16/H-12a	
15	58,5	4,2 (t, $J = 3,3$ Hz)	H-14		
16	60,6	4,2 (t, $J = 3,3$ Hz)		H-12a	
17	194,0	10,0 (s)			
18	22,0	0,8 (s)		H-19	
19	33,3	0,9 (s)		H-18	
20	20,2	1,0 (s)		H-5	

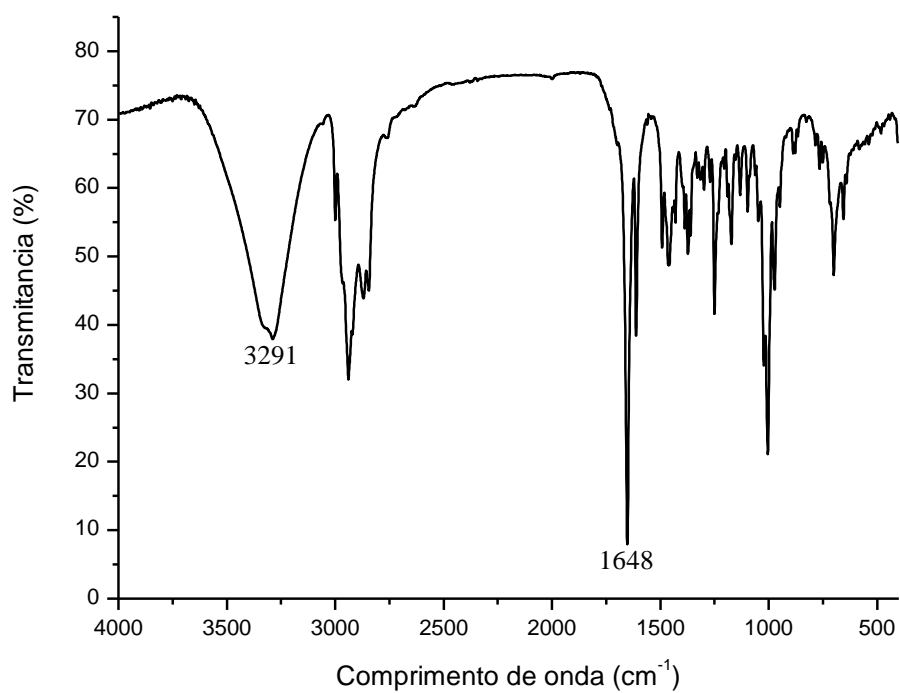


Figura 39 - Espectro de absorção na região do IV (KBr) de CJ-4

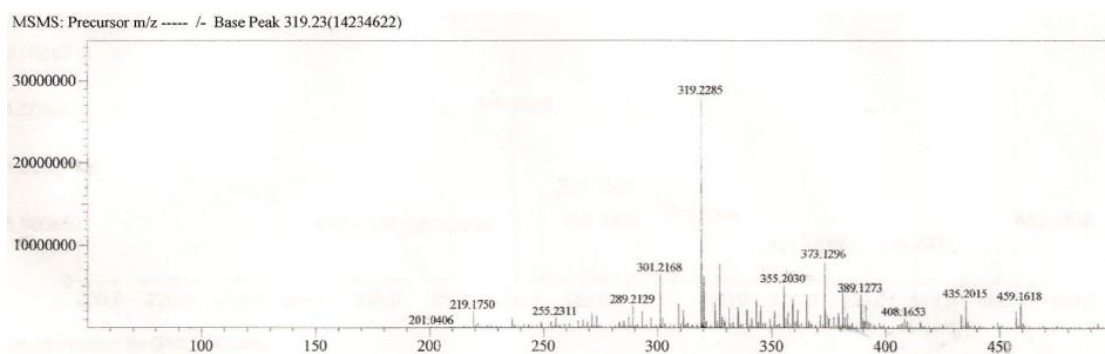


Figura 40 - Espectro de Massa de Alta Resolução Obtido no modo Negativo de CJ-4

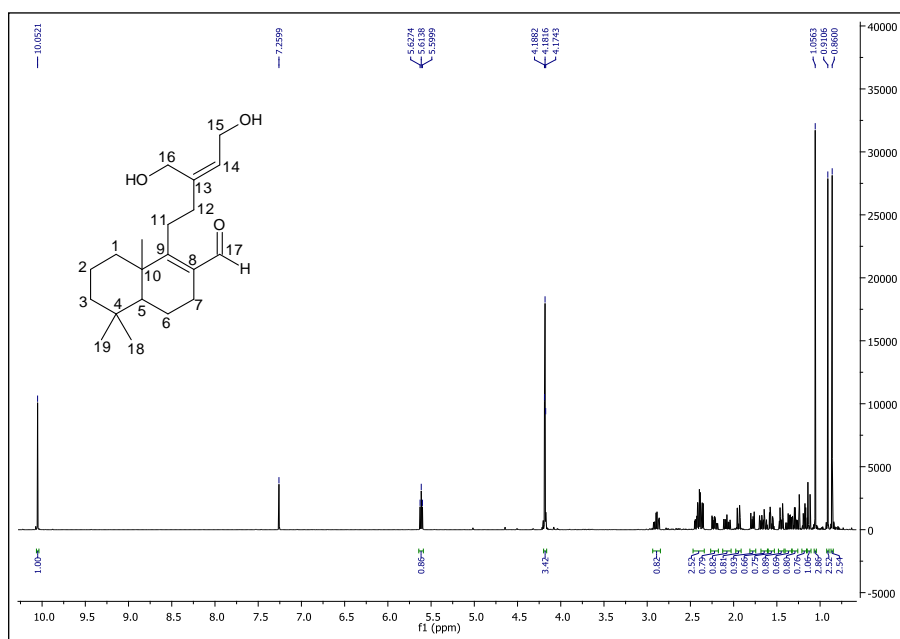


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-4

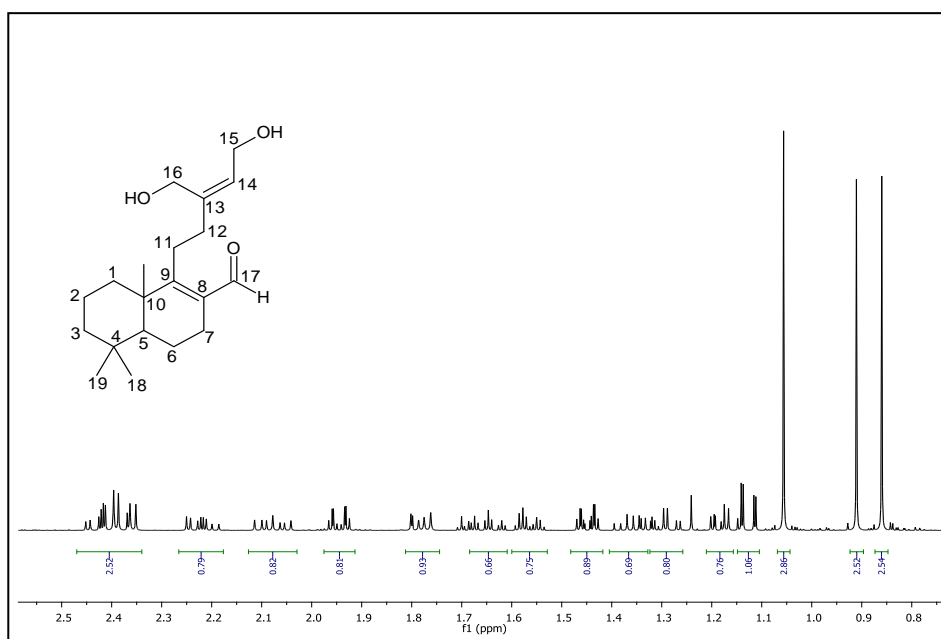


Figura 42 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CJ-4

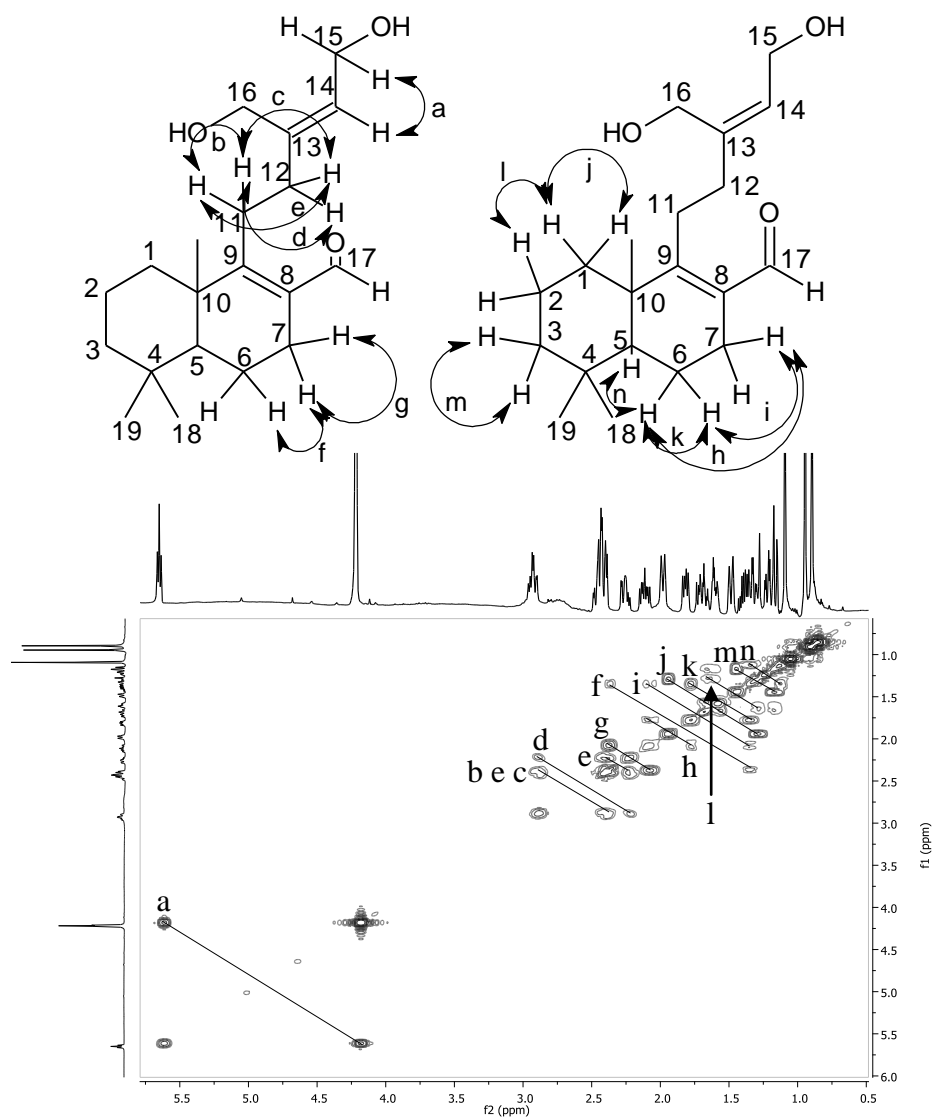


Figura 43 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de CJ-4

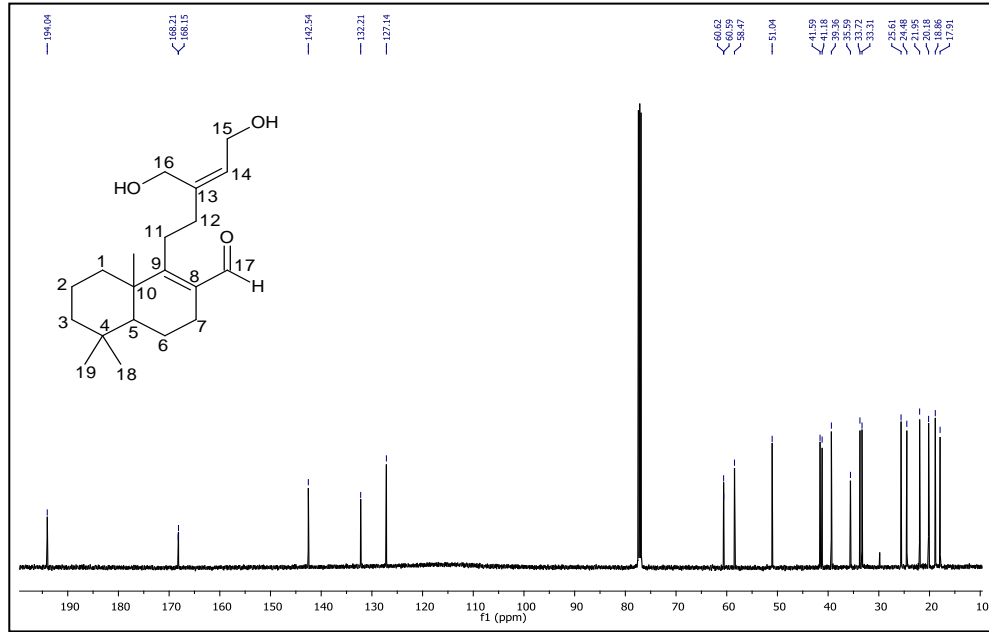


Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de CJ-4

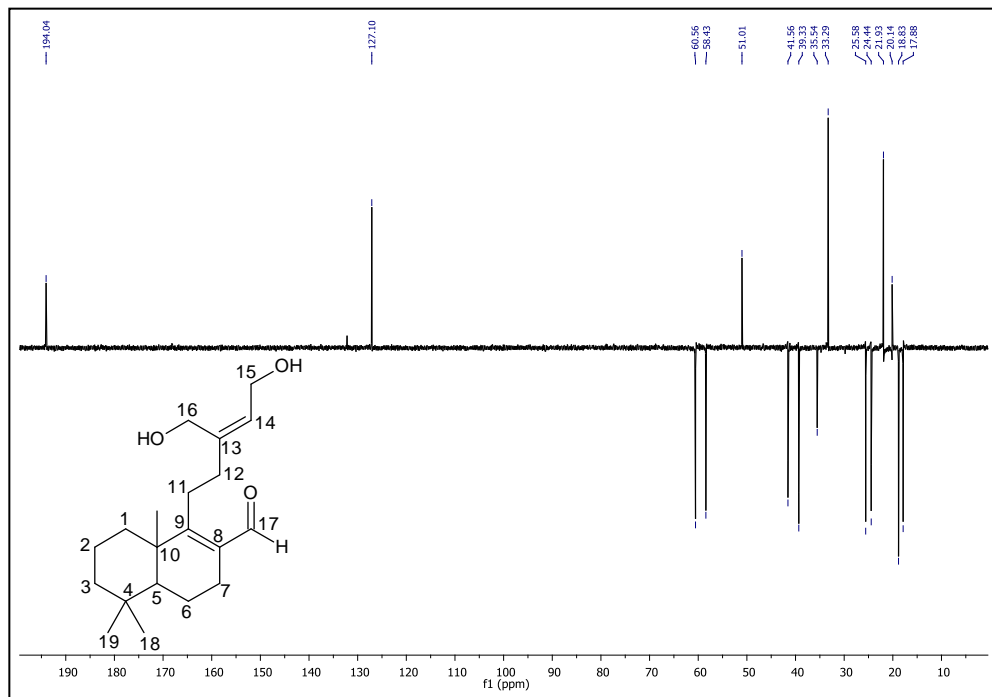


Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) de CJ-4

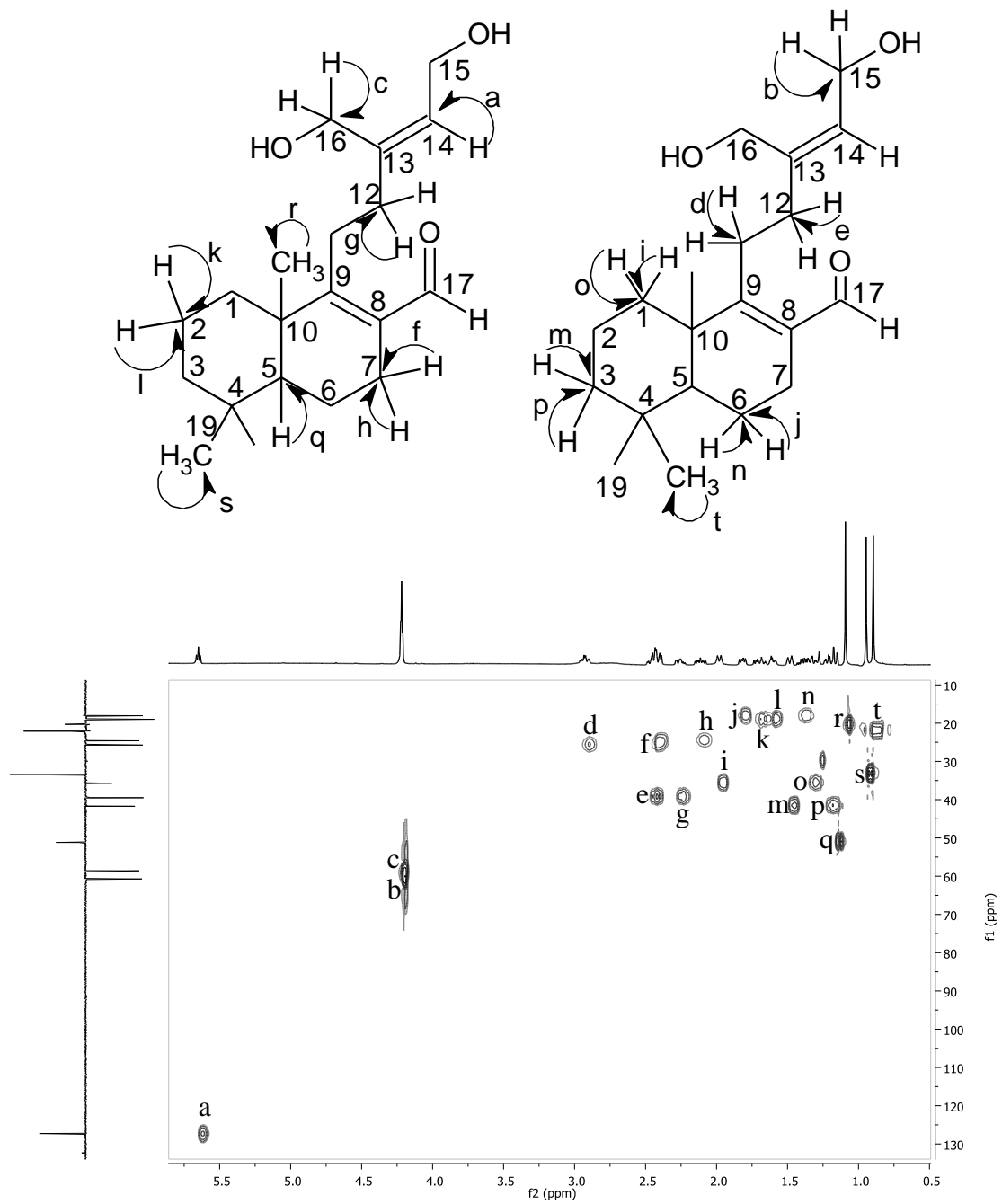


Figura 46 - Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de CJ-4

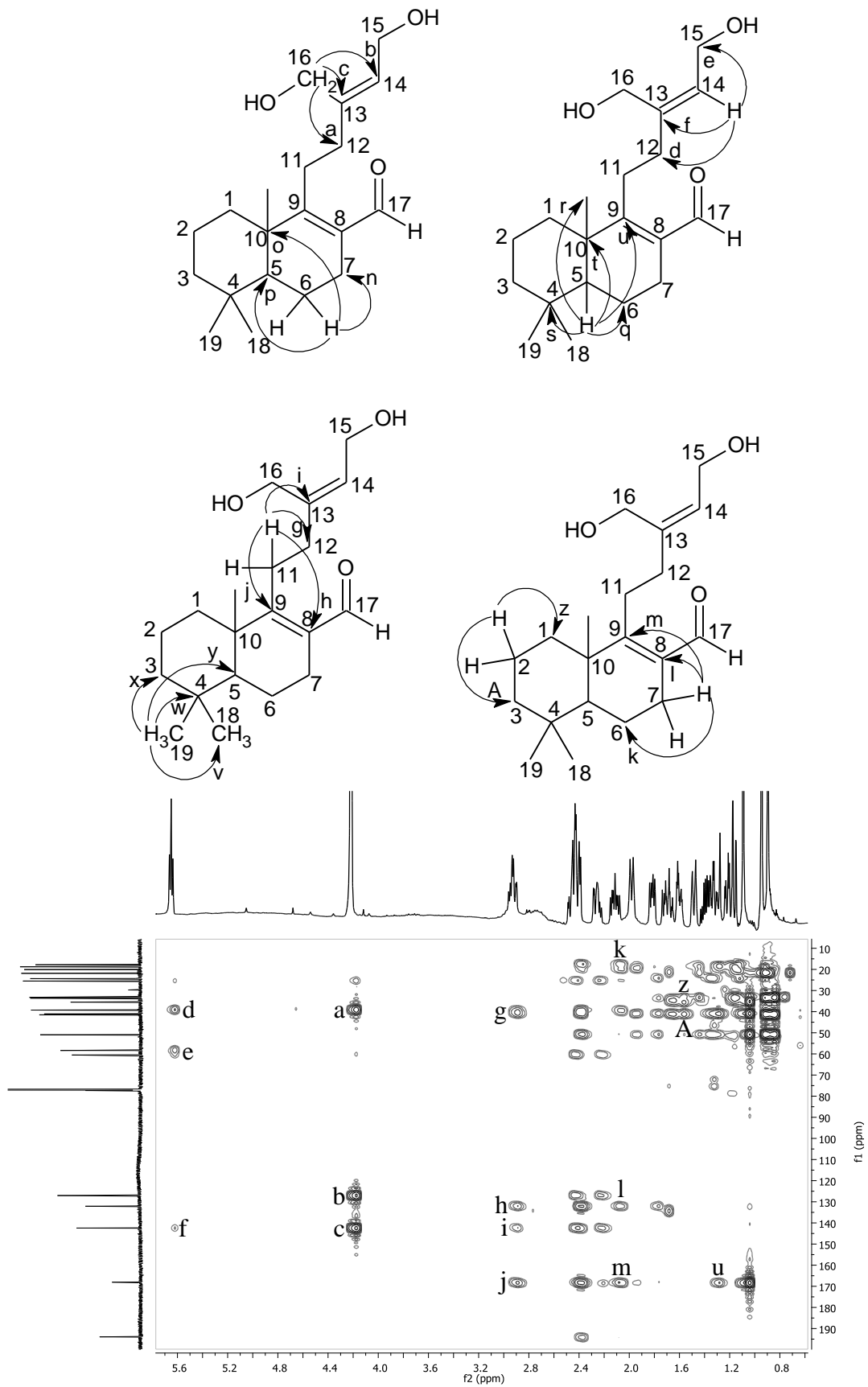


Figura 47 - Espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de CJ-4

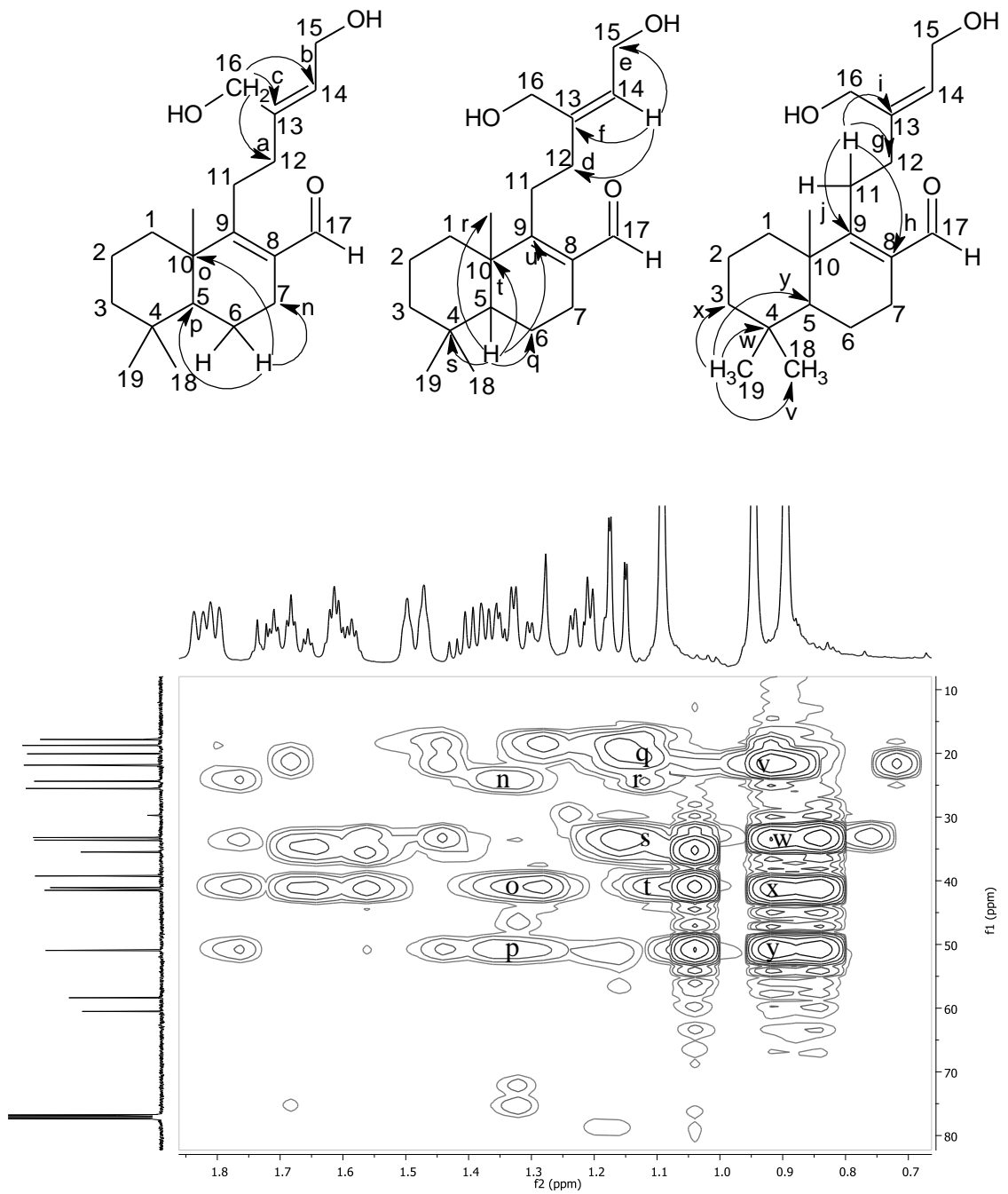


Figura 48 - Expansão do espectro de Correlação Heteronuclear a Longa Distância ^1H - ^{13}C (HMBC) de CJ-4

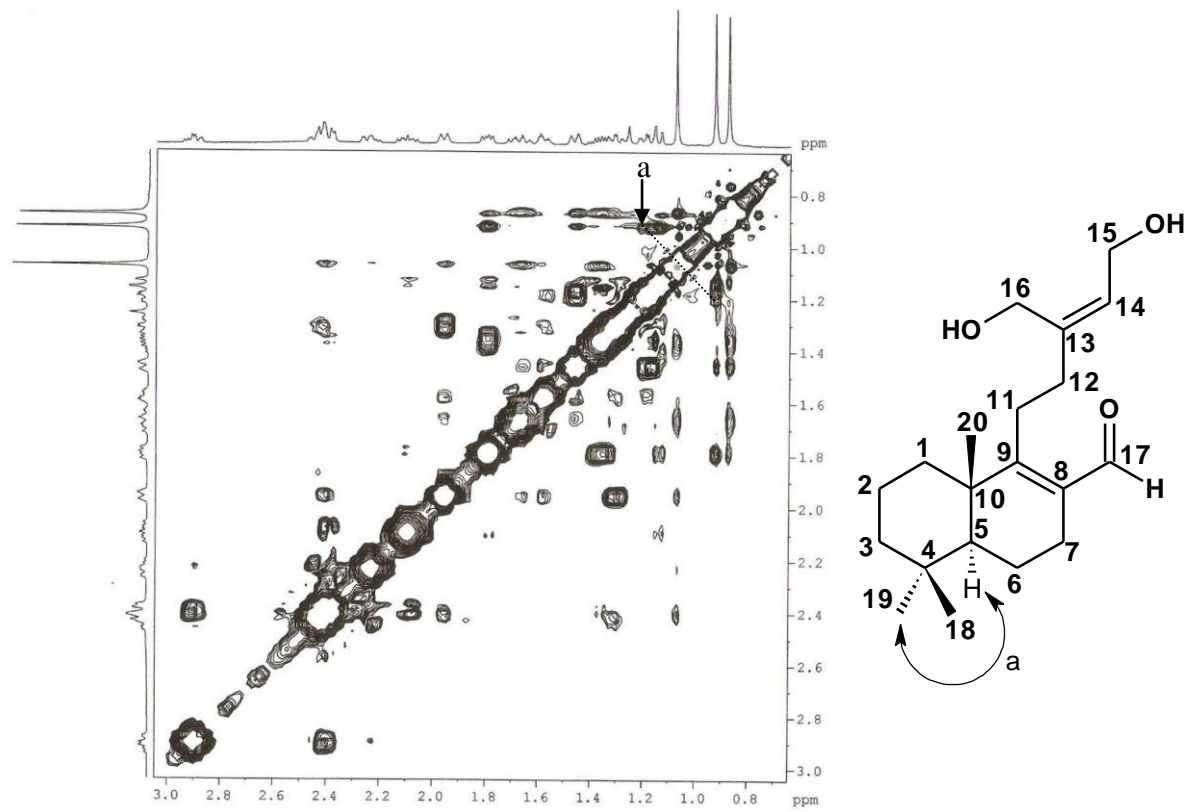


Figura 49 - Expansão do espectro de Correlação Espectroscópica Homonuclear ^1H - ^1H (NOESY) de CJ-4

5. ESTUDO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE *C. jacobinensis*

5.1 Atividade citotóxica *in vitro* em linhagem de células tumorais

Os extratos de *C. jacobinensis* (CJF-E, CJIF-C, CJIF-E, CJRM-D, CJRM-A, CJR-E, CJRMD-H, CJRMD-D, CJRMD-A, CJRMD-M) foram avaliados quanto as suas propriedades citotóxicas em três linhagens de células tumorais (**Tab. 11**, p. 85).

Tabela 11 - Linhagens de células utilizadas no ensaio de citotoxicidade *in vitro*

Linhagem	Tipo de neoplasia	Origem
HCT-8	Carcinoma de cólon	Humano
MDAMB-435	Carcinoma de mama	Humano
SF-295	Glioblastoma	Humano

O método consistiu na cultura de células em meio adequado, seguido da incubação dos extratos por 72 horas. Transcorrido esse período, foi feita uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT), de cor amarela, para o composto azul formazan, pela atuação da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável, permitindo desta maneira quantificar a percentagem de células vivas. Para a quantificação do sal reduzido nas células vivas, as absorbâncias foram lidas com auxílio de espectrofotômetro, no comprimento de onda de 550 nm. As amostras de extratos foram diluídas em DMSO na concentração de 10 mg/mL, sendo testadas em concentrações únicas de 50 µg/mL. Todos os experimentos foram realizadas em triplicatas, utilizando a doxorrubicina como controle positivo. A interpretação dos dados obtidos pela análise espectrofotométrica foi realizada utilizando software Prism versão 3.0 (GraphPad Prism Software) que indica a concentração capaz de provocar 50% do efeito máximo (CL₅₀) com seus respectivos intervalos de confiança.

Após análises dos ensaios, foi observado que apenas a fração CJRMD-H apresentou atividade significativa frente às três linhagens de células tumorais utilizadas no ensaio citotóxico. Os valores percentuais de inibição do crescimento celular (IC%) e desvio padrão (DP) estão resumidos na **Tabela 12**.

Tabela 12 - Atividade citotóxica da fração CJRMD-H de *C. jacobinensis*

Amostra	HCT-8	DP	MDAMB-435	DP	SF-295	DP
Identificação	IC% (média)		IC% (média)		IC% (média)	
CJRMD-H	77,38%	2,17%	95,85%	5,15%	97,84%	0,57%

Este é o primeiro relato de atividade citotóxica *in vitro* de *C. jacobinensis*, que mostrou uma significativa atividade anticâncer contra: carcinoma de cólon, carcinoma de mama e glioblastoma, por ter apresentado valores de inibição $\geq 75\%$ em pelo menos duas linhagens tumorais testadas, valor esse considerado como *cut-off* para o *screening* de amostras com potencial antitumoral. Outras espécies de *Croton* também apresentaram atividades citotóxicas como *C. hieronymi* que apresentou forte atividade contra carcinoma de células do pulmão (A-549), linfoma de ratos e atividade contra carcinoma de cólon humano [CATALÁN,2003], e *C. zambesicus* que apresentou citotoxicidade *in vitro* contra carcinoma do colo humano [BLOCK, 2002].

5.2 Atividade antifúngica dos extratos de *C. jacobinensis*

5.2.1 Método de difusão em ágar

A atividade antifúngica dos extratos de *C. jacobinensis* (CJF-E, CJIF-E, CJIF-C, CJRMD-M, CJR-E, CJRM-A, CJRMD-D, CJRM-D e CJRMD-H) foram avaliados contra 5 cepas de *Candida krusei*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum* pelo método de difusão em ágar. Placas de Petri de 150 mm de diâmetro foram preparadas contendo 22 mL de ágar dextrose batata (Difco, Detroit, USA). Os inóculos dos dermatófitos e leveduras foram estriados com o auxílio de um swab estéril. Quatro pequenos poços de 6 mm de diâmetro, foram feitos no centro da placa usando uma pipeta Pasteur e 60 μL dos extratos da planta juntamente com seu diluente (dimetil sulfoxido - DMSO) e os controles positivos com DMSO (100%) foram adicionados aos poços nas concentrações de 10 mg/mL. O controle positivo com antifúngicos para as leveduras foi realizado a partir de soluções estoque de Anfotericina B (5 $\mu\text{g/mL}$; Sigma Chemical Co., EUA) e Griseofulvina (1 $\mu\text{g/mL}$; Sigma Chemical Co., St. Louis, EUA), sendo preparado em água destilada. Foram então preparadas alíquotas de Anfotericina B na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$, enquanto que para os dermatófitos foi utilizado a Griseofulvina na concentração de 64 $\mu\text{g/mL}$. Todas as substâncias foram estocadas

a -20°C até o uso. As placas foram guardadas a temperatura ambiente e a leitura foi feita após 24 e 48 h no caso de *C. krusei* e 5 - 7 dias nos dermatófitos. O diâmetro da zona de inibição do crescimento ao redor do poço foi medido em milímetros com uso de halômetro e registrado nas quatro direções radiais diferentes. Cada experimento foi repetido pelo menos duas vezes.

Após análises dos ensaios, foi observado que, na concentração de 40 mg/mL, apenas a fração CJRMD-H apresentou atividade antifúngica significativa frente às cepas dos três fungos utilizadas no ensaio: *C. krusei*, *M. canis* e *T. rubrum*, verificou-se ainda que os extratos CJR-E e CJRMD-D apresentaram atividade antifúngica sobre *T. rubrum*. A **Tabela 13** mostra os valores dos halos de inibição do crescimento dos fungos utilizados.

Tabela 13 - Atividade antifúngica dos extratos de *C. jacobinensis*

Amostras/Cepas	Concentração (mg/mL)	Halos de inibição (mm)		
		<i>C. Krusei</i>	<i>M. canis</i>	<i>T. rubrum</i>
CJF-E	42,7	SI	SI	SI
CJIF-E	45,7	SI	SI	SI
CJIF-C	40,4	SI	SI	SI
CJRMD-M	42,3	SI	SI	SI
CJR-E	42,3	SI	SI	14
CJRM-A	41,1	SI	CONT.	CONT.
CJRMD-D	42	SI	SI	14
CJRM-D	45,5	SI	CONT.	CONT.
CJRMD-H	42,9	10	18	30
Anfotericina B	0,1	13	-	-
Controles Griseofulvina	0,064	50	50	50
DMSO	100%	SI	SI	SI

SI = sem inibição CONT. = contaminada

Este é o primeiro relato de atividade antifúngica de *C. jacobinensis*, que mostra uma significativa atividade frente aos fungos *C. krusei*, *M. canis* e *T. rubrum*. Outra espécie de *Croton* que também apresentou atividade antifúngica foi o *C. urucurana* que apresentou inibição ao crescimento dos fungos *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis* e *Epidermophyton floccosum* [GURGEL, 2005].

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1 Métodos Cromatográficos

6.1.1 Cromatografia de Adsorção

As cromatografias de adsorção foram realizadas utilizando-se de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μm) e de sílica para cromatografia “flash” (ϕ 40-63 μm), da Merck. O comprimento e o diâmetro das colunas variaram de acordo com as alíquotas das amostras e a quantidade de gel de sílica utilizada. As colunas utilizadas nas cromatografias de adsorção sob pressão média (cromatografia “flash”) foram de vidro resistente à pressão e continham bulbos na parte superior, para armazenamento de solvente. Foi empregada nesta técnica, bomba de ar comprimido modelo Inalar Compact (Lot 54.978) Indústria de Aparelhos Médicos.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) utilizou-se cromatoplasmas de gel de sílica 60 (ϕ 2-25 μm) sobre plástico da Merck, com indicador de fluorescência na faixa de 254 nm.

Os eluentes utilizados nos procedimentos cromatográficos foram: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou combinados em proporções crescentes de polaridade. Os eluentes utilizados nos tratamentos cromatográficos de adsorção sobre pressão média foram escolhidos após análise prévia das frações por CCD, a fim de permitir ao constituinte desejado (ou aquele de menor R_f) apresentar R_f próximo de 0,3. Estes eluentes escolhidos foram utilizados na preparação do gel de sílica e empacotamento das colunas e como eluentes de partida nos procedimentos cromatográficos.

A revelação das substâncias nas cromatoplasmas analíticas foi obtida por exposição à luz ultravioleta com comprimentos de onda de 254 e 365 nm em equipamento Vilber Lourmat B. P. 66 torcy-Z.I. sud (serial n° 05 13287) e por aspersão com solução de vanilina seguido de aquecimento por exposição ao ar quente com soprador serigráfico HL 500 Steinel.

6.2 Métodos Espectrométricos

6.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Carbono-13 (RMN ^{13}C)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C) uni e bidimensionais, foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo advance DPX-300 e advance DPX-500, pertencentes ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN), da Universidade Federal do Ceará, operando na frequência de 300 e 500 MHz para núcleos de Hidrogênio e 75 e 125 MHz para núcleos de carbono-13, respectivamente.

Os solventes utilizados na dissolução das amostras para a obtenção dos espectros foram: clorofórmio deuterado (CDCl_3) e piridina deuterada ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em parte por milhão (ppm) e referenciados, no caso dos espectros de hidrogênio, pelos sinais dos hidrogênios pertencentes às moléculas residuais não deuteradas dos solventes utilizados na análise. Nos espectros de carbono-13, os deslocamentos químicos foram referenciados pelos picos dos carbonos do solvente utilizado na análise.

As multiplicidades dos sinais de hidrogênio nos espectros de RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), ddd (triplo dubleto), t (tripleto), q (quarteto), qt (quinteto), td (tripleto de dubleto) e m (multipeto).

A técnica DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), foi utilizada na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN ^{13}C , descrito segundo a convenção: C (carbono não-hidrogenado), CH (carbono metínico), CH_2 (carbono metilênico) e CH_3 (carbono metílico).

6.2.2 Espectrometria de Massa

O espectro de massa de alta resolução foi adquirido usando um espectrômetro de massa Shimaduz modelo LCMS-IT-TOF (225-07100-34), equipado com fonte de ionização por *electrospray* operado no modo positivo e negativo, pertencente ao Laboratório de Espectrometria de Massa do Nordeste - UFC.

6.2.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos a partir de amostras dispersas em pastilhas de brometo de potássio (KBr), utilizando um espectrômetro ABB BOMEM, modelo FTLA 2000-102, com janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} pertencente ao Laboratório de Bioinorgânica do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

6.3 Métodos Físicos

6.3.1 Rotação Óptica e Específica

As rotações ópticas e específicas das substâncias isoladas foram obtidas em polarímetro digital da Perkin-Elmer 341 à temperatura de 20°C e comprimento de onda de 589 nm, os valores não foram corrigidos.

6.3.2 Ponto de Fusão

O ponto de fusão da substância sólida foi obtido no aparelho digital de ponto de fusão modelo MQAPF - 302 da MICROQUÍMICA. A determinação foi realizada a uma taxa de velocidade de aquecimento de 2°C/min e não foram corrigidos.

6.4 Estudo dos Constituintes Químicos Não voláteis de *C. jacobinensis*

6.4.1 Material Botânico

O material botânico em estudo, *Croton jacobinensis*, foi coletado no Campus do Pici da Universidade Federal do Ceará (UFC) em Fortaleza – CE, em fevereiro de 2009. Sua exsicata foi preparada e enviada ao Herbário Prisco Bezerra, no Departamento de Biologia da UFC, sendo que a mesma se encontra depositada sobre o número de identificação 46051.

6.4.2 Preparação dos extratos de *C. jacobinensis*

As folhas de *C. jacobinensis* (650 g), depois de secas e trituradas, foram submetidas à extração a frio com etanol que, após a evaporação do solvente sob pressão reduzida em equipamento evaporador rotativo, resultou em um extrato viscoso e de cor escura, denominado CJF-E (44,34g).

As inflorescências de *C. jacobinensis* (47,71 g), depois de secas e trituradas, foram submetidas à extração a frio com clorofórmio seguida de etanol que, após evaporação dos solventes sob pressão reduzida em equipamento de evaporação rotativa, resultou nos extratos clorofórmico (CJIF-C, 2,77 g) e etanólico (CJIF-E, 4,49 g), respectivamente.

As raízes de *C. jacobinensis* (600 g), após secas e trituradas, foram submetidas à extração a frio com uma mistura de diclorometano e metanol (2:3). A solução resultante foi transferida para um funil de separação de dois litros onde foi submetida a uma partição líquido-líquido com a separação da fase diclorometano, em seguida a fase aquosa foi particionada com acetato de etila que, após evaporação dos solventes sob pressão reduzida em equipamento de evaporação rotativa, resultou nas frações denominadas CJRM-D (13,62 g) e CJRM-A (1,63 g), respectivamente. Em seguida, a torta resultante, foi submetida à extração a frio com etanol que, após evaporação do solvente, resultou no extrato etanólico, denominado CJR-E (9,46 g).

6.4.3 Tratamento Cromatográfico de CJRM-D (T-1)

A fração CJRM-D (13,62 g) foi adsorvida em 18,41 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m), acondicionado sob 42,10 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m) em funil tipo Büchner com placa de vidro sinterizado e submetido à cromatografia sob pressão reduzida. A eluição foi realizada utilizando-se os solventes hexano (H), diclorometano (D), acetato de etila (A) e Metanol (M) puros seguindo ordem crescente de polaridade. Após evaporação dos solventes sob pressão reduzida em equipamento de evaporação rotativa e análise por CCD, as frações foram dispostas conforme tabelado abaixo:

Tabela 14 - Tratamento cromatográfico de CJRM-D

Eluente	Volume (mL)	Fração	Massa (g)
H	200	CJRMD-H	0,44
D	500	CJRMD-D	5,25
A	500	CJRMD-A	5,33
M	600	CJRMD-M	2,27
Total			13,29

Rendimento: 97,58%

6.4.4 Tratamento cromatográfico de CJRMD-D proveniente de T-1 (T-2)

Uma alíquota de 4,75 g da fração CJRMD-D foi adsorvida 5,35 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m), acondicionado em uma coluna cromatográfica de 3,4 cm de diâmetro contendo 34,25 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m) que atingia uma altura de 8,1 cm na coluna. A eluição foi realizada segundo uma ordem crescente de polaridade levando à obtenção de 130 frações de cerca de 10 mL cada: hexano/clorofórmio (3:7), frações 1-26; hexano/clorofórmio (2:1), frações 27-38; clorofórmio, frações 39-54; clorofórmio/acetato de etila (8:2), frações 55-74; clorofórmio/acetato de etila (6:4), frações 75-88; clorofórmio/acetato de etila (2:8), frações 89-104; acetato de etila, frações 105-115 e metanol, frações 116-130. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando em 11 frações conforme a **tabela 15**.

Tabela 15 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico de CJRMD-D

Frações	Massa (mg)
1-6	303,5
7-15	1.425,4
16-41	1.091,0
42-45	118,0
46-61	461,5
62-66	779,3
67-79	173,9
80-88	44,6
89-93	7,0
94-108	47,6
109-130	116,7
Total	4.568,5

Rendimento: 96,21%

6.4.5 Tratamento cromatográfico da fração 7-15 proveniente de T-2 e isolamento de CJ-1 (T-3)

A fração 7-15 (1,43 g), proveniente de **T-2**, foi adsorvida em 1,52 g de gel de sílica “flash” 60 (\varnothing 40-63 μ m), acondicionada em uma coluna cromatográfica de 2,3 cm de diâmetro contendo 85,94 g de gel de sílica “flash” 60 (\varnothing 40-63 μ m) que atingiu uma altura de 48,5 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 192 frações de cerca de 10 mL cada: hexano/diclorometano (4:6), frações 1-87; hexano/diclorometano (3:7), frações 88-132; hexano/diclorometano (2:8), frações 133-150; diclorometano, frações 151-179 e metanol, frações 180-192. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 17 frações dispostas conforme a **tabela 16**.

Tabela 16 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 7-15 proveniente de T-2

Frações	Massa (mg)
1-12	2,6
13-21	19,1
22-33	10,5
34-39	2,5
40-51	25,3
52-56	26,2
57-66	39,8
67-88	54,6
89-98	15,6
99-115	16,4
116-125	9,6
126-136	8,5
137-164	55,2
165-178	9,0
179-181	12,4
182-191	4,0
192	1.003,0
Total	1.314,3

Rendimento: 91,61%

A fração 99-115 (16,4 mg) apresentou-se na forma de um sólido amorfo branco e homogêneo em CCD, solúvel em clorofórmio, o qual foi denominado de **CJ-1** e posteriormente caracterizado como uma mistura dos esteróides β -sitosterol e estigmasterol, após análise dos dados espectrométricos.

6.4.6 Tratamento cromatográfico da fração 192 proveniente de T-3 (T-4)

Uma alíquota da Fração 192 (602,0 mg), proveniente de **T-3**, foi solubilizado em metanol e acondicionada em uma coluna de 2,3 cm de diâmetro contendo Sephadex[®], que

atingiu uma altura de 40,4 cm de altura na coluna. A eluição foi realizada utilizando-se 400 mL de metanol, onde foram obtidas 52 frações que, após analisadas por CCD, foram reunidas conformes suas semelhanças (**tabela 17**).

Tabela 17 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 192 proveniente de T-3

Frações	Massa (mg)
1-23	279,3
24-28	140,3
29-30	82,8
31-52	96,9
Total	599,3

Rendimento: 99,55%

6.4.7 Tratamento cromatográfico da fração 24-28 proveniente de T-4 e isolamento de CJ-2 (T-5)

A fração 24-28 (140,3 mg), proveniente de **T-4**, foi adsorvida em 152,4 mg de gel de sílica 60 (\varnothing 63 - 200 μ m), acondicionada em uma coluna cromatográfica de 1,7 cm de diâmetro contendo 25,9 g de gel de sílica 60 (\varnothing 63 - 200 μ m) que atingiu uma altura de 32,5 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 98 frações de cerca de 10 mL cada: hexano/acetato de etila (7:3), frações 1-38; hexano/acetato de etila (6:4), frações 39-55; hexano/acetato de etila (1:1), frações 56-70; acetato de etila, frações 71-87 e metanol, frações 88-98. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 13 frações dispostas conforme a **tabela 18**.

Tabela 18 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 24-28 proveniente de T-4

Frações	Massa (mg)
1-3	0,3
4-7	4,7
8-15	14,0
16-18	1,1
19-27	9,3
28-30	2,3
31-42	4,1
43-55	12,7
56-65	22,4
66-75	14,5
76-83	22,3
84-91	4,1
92-98	21,0
Total	132,8

Rendimento: 94,65%

A fração 43-55 (12,7 mg) apresentou-se na forma de um sólido cristalino incolor e homogêneo em CCD, solúvel em piridina, o qual foi denominado de **CJ-2** e caracterizado, após análise dos dados espectrométricos, como sendo um composto diterpênico de esqueleto básico da classe crotofolano, registrado na literatura como crotofolina E.

6.4.8 Tratamento cromatográfico de CJRMD-A proveniente de T-1 (T-6)

Uma alíquota de 3,84 g da fração CJRMD-A foi adsorvida em 5,86 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m), acondicionada em uma coluna cromatográfica de 3,4 cm de diâmetro contendo 55,51 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m) que atingiu uma altura de 14,2 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 150 frações de cerca de 10 mL: hexano/acetato de etila (7:3), frações 1-34; hexano/acetato de etila (6:4), frações 35-54; hexano/acetato de etila (1:1), frações 55-67; hexano/acetato de etila (4:6), frações 68-86; hexano/acetato de etila (3:7), frações 87-97;

hexano/acetato de etíla (2:8), frações 98-109; hexano/acetato de etíla (1:9), frações 110-120; acetato de etíla, frações 121-138 e metanol, frações 139-150. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 15 frações dispostas conforme **tabela 19**.

Tabela 19 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração CJRMD-A proveniente de T-1

Frações	Massa (mg)
1-6	9,3
7-13	11,8
14-23	65,5
24-33	71,8
34-51	222,1
52-64	153,4
65-74	269,6
75-81	405,9
82-88	334,8
89-96	358,4
97-107	534,9
108-121	408,9
122-135	349,3
136-143	155,2
144-150	353,4
Total	3.714,3

Rendimento: 96,61%

6.4.9 Tratamento cromatográfico da fração 108-121 proveniente de T-6 (T-7)

A fração 108-121 (408,9 mg), proveniente de **T-6**, foi adsorvida em 448,4 mg de gel de sílica “flash” 60 (\varnothing 40-63 μ m), acondicionada em uma coluna cromatográfica de 2,1 cm de diâmetro contendo 43,3 g de gel de sílica “flash” 60 (\varnothing 40-63 μ m) que atingiu uma altura de 30,9 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 86 frações de cerca de 10 mL cada: diclorometano/acetato de etíla (7:3), frações 1-50; diclorometano/acetato de etíla (6:4), frações 51-63;

diclorometano/acetato de etila (1:1), frações 64-75 e metanol, frações 76-86. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 14 frações dispostas conforme **tabela 20**.

Tabela 20 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 108-121 proveniente de T-6

Frações	Massa (mg)
1-17	11,2
18-29	16,6
30-32	15,6
33-35	16,7
36-39	22,4
40-41	10,0
42-44	16,2
45-49	5,7
50-58	22,1
59-64	83,3
65-71	38,5
72-81	49,0
82-86	91,7
Total	399,0

Rendimento: 97,58%

6.4.10 Tratamento cromatográfico da fração 59-64 proveniente de T-7 e isolamento de CJ-3 (T-8)

A fração 59-64 (83,3 mg), proveniente de **T-7**, foi adsorvida em 90,2 mg de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m), acondicionada em uma coluna cromatográfica de 1,2 cm de diâmetro contendo 18,8 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m) que atingiu uma altura de 20,8 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 44 frações de cerca de 10 mL cada: diclorometano/metanol (94:6), frações 1-37 e metanol, frações 38-44. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 6 frações dispostas conforme **tabela 21**.

Tabela 21 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 59-64 proveniente de T-7

Eluente	Massa (mg)
1-3	1,1
4-16	22,4
17-25	43,1
26-31	3,7
32-39	7,5
40-44	4,9
Total	82,7

Rendimento: 99,28%

A fração 17-25 (43,1 mg) apresentou-se na forma de um filme amarelo e homogêneo em CCD, solúvel em clorofórmio, o qual foi denominado de **CJ-3** e, após análise dos dados espectrométricos, foi caracterizado como sendo um composto diterpênico de esqueleto básico da classe crotofolano, de caráter inédito na literatura.

6.4.11 Tratamento cromatográfico da fração 72-81 proveniente de T-6 (T-9)

A fração 72-81 (49,0 mg) foi adsorvida em 52,0 mg de gel de sílica “flash” 60 (\varnothing 40-63 μm), acondicionado em uma coluna cromatográfica de 1,2 cm de diâmetro contendo 9,6 g de gel de sílica “flash” 60 (\varnothing 40-63 μm) que atingiu uma altura de 28,8 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 39 frações de cerca de 10 mL cada: clorofórmio, frações 1-10; clorofórmio/acetato de etila (9:1), frações 11-21; clorofórmio/acetato de etila (7:3), frações 22-36 e metanol, frações 37-39. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 4 frações dispostas conforme **tabela 22**.

Tabela 22 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 72-81 proveniente de T-6

Frações	Massa (mg)
1-23	2,1
24-27	3,0
28-36	29,9
37-39	12,5
Total	47,5

Rendimento: 96,94%

6.4.12 Tratamento cromatográfico da fração 28-36 proveniente de T-9 e isolamento de CJ-4 (T-10)

A fração 28-36 (29,9 mg), proveniente de **T-9**, foi adsorvida em 37,0 mg de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m), acondicionada em uma coluna cromatográfica de 1,7 cm de diâmetro contendo 21,2 g de gel de sílica 60 (ϕ 63 - 200 μ m) que atingiu uma altura de 26,5 cm na coluna. A eluição foi realizada seguindo uma ordem crescente de polaridade levando a obtenção de 64 frações de cerca de 10 mL cada: clorofórmio/metanol (94:6), frações 1-39; clorofórmio/metanol (92:8), frações 40-58 e metanol, frações 59-64. Após análise comparativa por CCD as frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças, resultando num total de 9 frações, dispostas conforme **tabela 23**.

Tabela 23 - Frações resultantes do tratamento cromatográfico da fração 28-36 proveniente de T-9

Frações	Massa (mg)
1-3	1,0
4-7	2,9
8-11	1,2
12-14	1,6
15-22	16,3
23-39	2,6
40-52	1,0
53-58	1,3
59-64	1,8
Total	29,7

Rendimento: 99,33%

A fração 15-22 (16,3 mg) apresentou-se na forma de um sólido amorfo branco e homogêneo em CCD, solúvel em clorofórmio, o qual foi denominado de **CJ-4** e que, após análise dos dados espectrométricos, foi caracterizado como sendo um composto diterpênico de esqueleto básico da classe labdano, de caráter inédito na literatura.

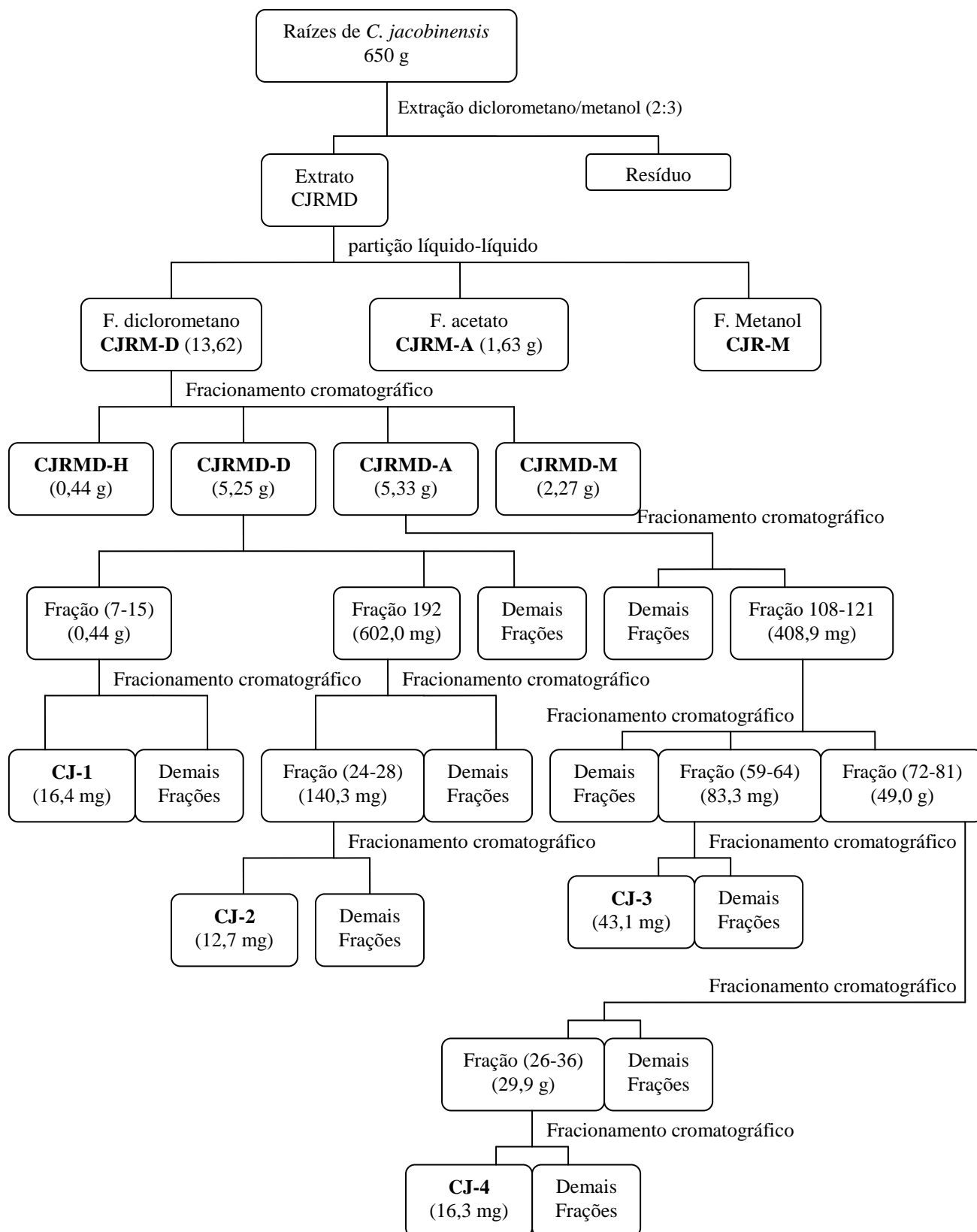


Figura 50 – Fluxograma geral de isolamento de CJ-1, CJ-2, CJ-3 e CJ-4

7. Conclusões

O estudo dos constituintes não voláteis do lenho das raízes de *C. jacobinensis* possibilitou o isolamento e a caracterização da mistura dos esteróides β -sitosterol e estigmasterol (**CJ-1**) e três compostos diterpênicos: dois de esqueleto básico da classe crotofolano (**CJ-2** e **CJ-3**), sendo que um deles já possui registro na literatura como crotofolina E e o outro de caráter inédito na literatura. O outro diterpeno isolado pertence à classe dos labdanos (**CJ-4**) e também é inédito na literatura.

Através dos dados espectrais de RMN bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC) foi possível caracterizar de forma inequívoca a estrutura da crotofolina E, contribuindo, assim, para a correção de dados de RMN ^{13}C , encontrada na literatura, desta substância.

Os resultados mostrados até o momento em conjunto com os estudos relatados na literatura para o gênero *Croton*, que descrevem o isolamento de diterpenos, alcalóides, flavonóides, esteróides e triterpenóides, mostram o potencial deste gênero como fonte de substâncias inéditas. Além disso, os resultados dos ensaios *in vitro* apontam um potencial citotóxico para a fração apolar (CJRMD-H) do extrato das raízes de *C. jacobinensis*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, A. C. F.; BARNES, R. A. A tetrahydroprotoberberine alkaloids from *Croton hemiargyreus*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 7, p. 1445-1447, 1998.

ARAÚJO-JÚNIOR, V. T.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; AGRA, M. F.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; VIEIRA, I. J. C.; BRAZ-FILHO, R.; BARBOSA-FILHO, J. M. Muscicapines, a new class of guaiana-type sesquiterpene alkaloids from *Croton muscicapa*. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 3B, p. 553-557, 2005.

AZEVEDO, S. K. S.; SILVA, I. M. Plantas medicinais e de uso religioso comercializadas em feiras livres no Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 1, p. 185-194, 2006.

BABILI, F. E.; FABRE, N.; MOULIS, C.; FOURASTE, I. Molluscicidal activity against *Bulinus truncatus* of *Croton campestris*. **Fitoterapia**, v. 77, p. 384-387, 2006.

BACCELLI, C.; BLOCK, S.; VAN-HOLLE, B.; SCHANCK, A.; CHAPON, D.; TINANT, B.; VAN-MEERVELT, L.; MOREL, N.; QUENTIN-LECLERCQ, J. Diterpenes isolated from *Croton zambesicus* inhibit KCl-induced contraction. **Planta Medica**, v. 71; p. 1036-1039, 2005.

BARBOSA, P. R.; FASCIO, M.; MARTINS, D.; GUEDES, M. L. S.; ROQUE, N. F. Triterpenes of *Croton betulaster* (Euphorbiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, p. 307-308, 2003.

BARBOSA, P. S.; ABREU, A. S.; BATISTA, E. F.; GUILHON, G. M. S. P.; MÜLLER, A. H.; ARRUDA, M. S. P.; SANTOS, L. S.; ARRUDA, A. C.; SECCO, R. S. Glutarimide alkaloids and terpenoids from *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, p. 887-890, 2007.

BERRY, P. E.; HIPPEL, A. L.; WURDACK, K. J.; VAN EEUW, B.; RIINA, R. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe Crotonaeae (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and *trnL-trnF* DNA sequence data. **American Journal of Botany**, v. 92, n. 9, p. 1520-1534, 2005.

BLOCK, S.; BACCELLI, C.; TINANT, B.; VAN-MEERVELT, L.; ROZENBERG, R.; JIWAN, J. L. H.; LLABRÈS, G.; PAUW-GILLET, M.C.; QUETIN-LECLERCQ, J. Diterpenes from the leaves of *Croton zambesicus*. **Phytochemistry**, v. 465, p. 1165-1171, 2004.

BLOCK, S.; STÉVIGNY, C.; PAUW-GILLET, M.C.; HOFFMANN, E.; LLABRÈS, G.; ADJAKIDJÉ, V.; QUETIN-LECLERCQ, J. Ent-trachyloban-3 β -ol, a new cytotoxic diterpene from *Croton zambesicus*. **Planta medica**, v. 68, p. 647-649, 2002.

BURKE, B. A.; CHAN, W. R.; PASCOE, K. O.; JAMAICA, M.; BLOUNT, J. F.; MANCHAND, P. S. The structure of crotofolin E, a novel tricyclic diterpene from *Croton corylifolius*. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 3345-3348, 1979.

CARENHO, R.; BONONI, V. L. R.; BARBOSA, L. M. Glomales em áreas de recomposição de mata ciliar em Moji-Guaçu, SP, Brasil. **Hoehnea**, v. 24, n. 1, p. 107-113, 1997.

CATALÁN, C. A. N.; HELUANI, C. S.; KOTOWICZ, C.; GEDRIS, T. E.; HERZ, W. A linear sesterterpene, two squalene derivatives and two peptide derivatives from *Croton hieronymi*. **Phytochemistry**, v. 64, p. 625-629, 2003.

CHARRIS, J.; DOMÍNGUEZ, J.; DE LA ROSA, C.; CARO, C. (-)-Amuronine from the leaves of *Croton flavens* L. (Euphorbiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 28, p. 795-797, 2000.

COSTA, M. P.; MAGALHÃES, N. S. S.; GOMES, F. E. S.; MACIEL, M. A. M. Uma revisão das atividades biológicas da *trans*-desidrocrotonina, um produto natural obtido de *Croton cajucara*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 275-286, 2007.

EL-MEKKAWY, S.; MESELHY, M. R.; NAKAMURA, N.; HATTORI, M. 12-O-Acetylphorbol-13-decanoate potently inhibits cytopathic effects of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), without activation of protein kinase C. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, n. 9, p. 1346-1347, 1999.

FACUNDO, V. A.; POLLLI, A. R.; RODRIGUES, R. V.; MILITÃO, J. S. L. T.; STABELLI, R. G.; CARDOSO, C. T. Constituintes químicos fixos e voláteis dos talos e frutos de *Piper tuberculatum* Jacq. e das raízes de *P. hispidum* H. B. K. **Acta Amazônica**, v. 38, n. 4, p. 733-742, 2008.

FATTORUSSO, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; CAMPAGNUOLO, C.; SANTELIA, F. U.; APPENDINO, G.; SPAGLIARDI, P. Diterpenoids from Cascarilla (*Croton eluteria* Bennet). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 18, p. 5131-5138, 2002.

GIANG, P. M.; JIN, H. Z.; SON, P. H.; LEE, J. H.; HONG, Y. S.; Lee, J. J. ent-kaurane diterpenoids from *Croton tonkinensis* inhibit LPS-induced NF- κ B activation and NO production. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 9, p. 1217-1220, 2003.

GIANG, P. M.; SON, P. H.; HAMADA, Y.; OTSUKA, H. Cytotoxic diterpenoids from Vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis* Gagnep. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 3, p. 296-300, 2005.

GIANG, P. M.; SON, P. H.; Lee, J. J.; OTSUKA, H. Four ent-kaurane-type diterpenoids from *Croton tonkinensis* Gagnep. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 52, n. 7, p. 879-882, 2004.

GONZÁLES-VÁZQUEZ, R.; DÍAZ, B. K.; AGUILAR, M. I.; DIEGO, N.; LOTINA-HENNSEN, B. Pachypodol from *Croton ciliatoglanduliferus* Ort. as water-splitting enzyme inhibitor on thylakoids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 1217-1221, 2006.

GRAIKOU, K.; ALIGIANNIS, N.; CHINOU, I.; SKALTSOUNIS, A.-L.; TILLEQUIN, F.; LITAUDON, M. Chemical constituents from *Croton insularis*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, p. 2654-2660, 2005.

GRAIKOU, K.; ALIGIANNIS, N.; SKALTSOUNIS, A.-L.; CHINOU, I.; MICHEL, S.; TILLEQUIN, F.; LITAUDON, M. New diterpenes from *Croton insularis*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 4, p. 685-688, 2004.

GURGEL, L. A.; SIDRIM, J. J. C.; MARTINS, D. T.; CECHINEL-FILHO, V.; RAO, V. S. In vitro antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 409-412, 2005.

HANSON, J. R. Diterpenoids. **Natural Products Reports**, v. 15, n. 1, p. 93-106, 1998.

HELUANI, C. S.; CATALÁN, C. A. N.; HERNÁNDEZ, L. R.; BURGUEÑO-TAPIA, E.; JOSEPH-NATHAN, P. ¹³C NMR assignments and conformational evaluation of diterpenes from *Croton sarcopetalus* Muell. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 36, p. 947-950, 1998.

HELUANI, C. S.; CATALÁN, C. A. N.; HERNÁNDEZ, L. R.; BURGUEÑO-TAPIA, E.; JOSEPH-NATHAN, P. Three new diterpenoids based on the novel sarcopetalane skeleton from *Croton sarcopetalus*. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 2, p. 222-225, 2000.

HERNÁNDEZ, S. X. C.; IBÁÑEZ, P. P.; CALLE, R. C.; CALVO, M. L. M.; DEL BARRIO, L. S. R.; PABÓN, M. F. G. Perfil vasodilatador de compuestos flavonóides y fenilbutanoides aislados de *Croton schiedeanus* schlecht. **Revista Facultad de Medicina**, v. 56, n. 4, p. 291-301, 2008.

JONES, K. Review of sangre de drago (*Croton lechleri*) – a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insects bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.9, n. 6, p. 877-896, 2003.

KAPINGU, M. C.; GUILLAUME, D.; MBWAMBO, Z. H.; MOSHI, M. J.; ULISO, F. C.; MAHUNNAH, R. L. A. Diterpenoids from *Croton macrostachys*. **Phytochemistry**, v. 54, p. 767-770, 2000.

KREBS, H. C.; RAMIARANTSOA, H. Clerodane diterpenes and other constituents of *Croton hovarum*. **Phytochemistry**, v. 41, n. 2, p. 561-563, 1996.

KREBS, H. C.; RAMIARANTSOA, H. Clerodane diterpenes of *Croton hovarum*. **Phytochemistry**, v. 45, n. 2, p. 379-381, 1997.

LIMA, L. R.; PIRANI, J. R. Revisão taxonômica de *Croton* sect. *Lamprocroton* (Müll. Arg.). **Biota Neotropica**, v. 8, n. 2, p. 177-231, Abr./Jun., 2008.

LUCENA, M. F. A.; SALES, M. F.; Tricomas foliares em espécies de *Croton* L. (Crotonoideae-Ephorbiaceae). **Revista do Jardim Botânico do Rio de Janeiro**, v. 57, n. 1, p. 11-25, 2006.

MACIEL, M. A. M.; MARTINS, J. R.; PINTO, A. C.; KAISER, C. R.; SOUZA, A. E.; ECHEVARRIA, A. Natural and semi-synthetic clerodanes of *Croton cajucara* and their cytotoxic effects against ehrlich carcinoma and human k562 leukemia cells. **Journal of Brazilian chemistry society**, v. 18, n. 2, p. 391-396, 2007.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; ARRUDA, A. C.; PAMPLONA, S. G. S. R.; VANDERLINDE, F. A.; LAPA, A. J.; ECHEVARRIA, A.; GRYNBERG, N. F.; CÔLUS, I. M. S.; FARIAS, R. A. F., COSTA, A. M. L.; RAO, V. S. N. Ethnopharmacology,

phytochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of *Croton cajucara*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 70, p. 41-55, 2000.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; BRABO, S. N.; SILVA, M. N. Terpenoides from *Croton cajucara*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 3, p. 823-828, 1998.

MAIA, R. M.; BARBOSA P. R.; CRUZ, F. G.; ROQUE, N. F.; FASCIO, M. Triterpenos da resina de *Protium heptaphyllum* March (Bourseraceae): caracterização em misturas binárias. **Química Nova**, v. 23, n. 5, p. 623-626, 2000.

MILANOWSKI, D. J.; WINTER, R. E. K.; ELVIN-LEWIS, M. P. F.; LEWIS, W. H. Geographic distribution of three alkaloids chemotypes of *Croton lechleri*. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 6, p. 814-819, 2002.

MINH, P. T. H.; NGOC, P. H.; QUANG, D. N.; HASHIMOTO, T.; TAKAOKA, S.; ASAKAWA, Y. A novel ent-kaurane diterpenoid from the *Croton tonkinensis* Gagnep. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 5, p. 590-591, 2003.

MINH, P. T. H.; NGOC, P. H.; TAYLOR, W. C.; CUONG, N. M. A new ent-kaurane diterpenoid from *Croton tonkinensis* leaves. **Fitoterapia**, v. 75, p. 552-556, 2004.

MULHOLLAND, D. A.; LANGAT, M. K.; C ROUCH, N. R.; COLEY, H. M.; MUTAMBI, E. M.; NUZILLARD, J-M. Cembranolides from the stem bark of the southern African medicinal plant, *Croton gratissimus* (Euphorbiaceae). **Phytochemistry**, v. 71, p. 1381-1386, 2010.

MURILLO, M. R.; JAKUPOVIC, J.; RIVERA, J.; CASTRO, V. H. Diterpenes and other constituents from *Croton draco*(Euphorbiaceae). **Revista de Biología Tropical**, v. 49, n. 1, p. 259-264, 2001.

NARDI, G. M.; DALBÓ, S.; MONACHE, F. D.; PIZZOLATTI, M. G.; RIBEIRO-do-VALLE, R. M. Antinociceptive effect of *Croton celtidifolius* Baill (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, p. 73-78, 2006.

NGADJUI, B. T.; ABEGAZ, B. M.; KEUMEDJIO, F.; FOLEFOG, G. G.; KAPCHE, G. W. F. Diterpenoids from the stem bark of *Croton zambesicus*. **Phytochemistry**, v. 60, p. 345-349, 2002.

NGADJUI, B. T.; FOLEFOC, G. G.; KEUMEDJIO, F.; DONGO, E.; SONDEGAM, B. L.; CONNOLLY, J. D. Crotonadiol, a labdane diterpenoid from the stem bark of *Croton zambesicus*. **Phytochemistry**, v. 51, p. 171-174, 1999.

NGAMROJNAVANICH, N.; TONSIENGSON, S.; LERTPRATCHYA, P.; ROENGSUMRAN, S.; PUTHONG, S.; PETSOM, A. Diterpenoids from the stem barks of *Croton robustus*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 26, n. 11, p. 898-901, 2003.

NOWICKE, J. W. A palynological study of crotonoideae (Euphorbiaceae). **Annal of the Missouri Botanical Garden**, v. 81, n. 2, p. 245-269, 1994.

PALMEIRA-JUNIOR, S. F.; ALVES, V. L.; MOURA, F. S.; VIEIRA, L. F. A.; CONSERVA, L. M.; LEMOS, R. P. L. Constituintes químicos das folhas e caules de *Croton sellowii*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 397-402, 2006.

PALMEIRA-JUNIOR, S. F.; CONSERVA, L. M.; SILVEIRA, E. R. Two clerodane diterpenes and flavonoids from *Croton brasiliensis*. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 6B, p. 1420-1424, 2005.

PEREIRA, D. F. **Morfoanatomia e histoquímica comparativa entre *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze e *Alternanthera dentata* (Moench) Stuchlik; estudo fitoquímico e biológico de *Alternanthera brasiliana***. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, SC, 2007.

PERES, M. T. L. P.; MONACHE, F. D.; CRUZ, A. B.; PIZZOLATTI, M. G.; YUNES, R. A. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 56, p. 223-226, 1997.

PERES, M. T. L. P.; PIZZOLATTI, M. G.; YUNES, R. A.; MONACHE, F. D. Clerodane diterpenes of *Croton urucurana*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 1, p. 171-174, 1998.

PUEBLA, P.; CORREA, S. X.; GUERRERO, M.; CARRÓN, R.; FELICIANO, A. S. New cis-clerodane diterpenoids from *Croton schieseanus*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 3, p. 328-329, 2005.

PUEBLA, P.; LÓPEZ, J. L.; GUERRERO, M.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M. L.; ROMÁN, L. S.; FELICIANO, A. S. Neo-clerodane diterpenoids from *Croton schiedeanus*. **Phytochemistry**, v. 62, p. 551-555, 2003.

RAMOS, F.; TAKAISHI, Y.; KASHIWADA, Y.; OSORIO, C.; DUQUE, C.; ACUÑA, R.; FUJIMOTO, Y. Ent-3,4-seco-labdane and ent-labdane diterpenoids from *Croton stipuliformis* (Euphorbiaceae). **Phytochemistry**, v. 69, p. 2406-2410, 2008.

RAMOS, S. C. S.; OLIVEIRA, J. C. S.; CÂMARA, C. A. G.; CASTELAR, I.; CARVALHO, A. F. F. U.; LIMA FILHO, J. V. Antibacterial and cytotoxic properties of some plant crude extracts used in Northeastern folk medicine. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2A, p. 376-381, Abr./Jun. 2009.

ROENGSUMRAN, S.; PETSOM, A.; KUPTIYANUWAT, N.; VILAIVAN, T.; NGAMROJNAVANICH, N.; CHAICHANTIPYUTH, C.; PHUTHONG, S. Cytotoxic labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. **Phytochemistry**, v. 56, p. 103-107, 2001.

ROENGSUMRAN, S.; PETSOM, A.; SOMMIT, D.; VILAIVAN, T. Labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. **Phytochemistry**, v. 50, p. 449-453, 1999a.

ROENGSUMRAN, S.; SINGTOTHONG, P.; PUDHOM, K.; NGAMROCHANAVANICH, N.; PETSOM, A.; CHAICHANTIPYUTH, C. Neocrotocembranal from *Croton oblongifolius*. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 8, p. 1163-1164, 1999b.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, Chemistry and Pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 1, p. 11-33, 2007.

SANTOS, H. S.; MESQUITA, M. R.; LEMOS, T. L. G.; MONTE, F. J. Q.; BRAZ-FILHO, R. Diterpenos casbanos e acetofenonas de *Croton nepetaefolius* (Euphorbiaceae). **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 601-604, 2008.

SÁTIRO, L. N.; ROQUE, N. A família Euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio rio São Francisco, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasilica** v. 22, n. 1, p. 99-118, 2008.

SCHULER, I.; MILON, A.; NAKATANI, Y.; OURISSON, G.; ALBRECHT, A. M.; BENVENISTE, P.; HARTMANN, M. A. Differential effects of plant sterols on water permeability and on acyl chain ordering of soybean phosphatidylcholine bilayers. **Proceeding of the National Academy Sciences of the United States of America**, v. 88, p. 6926-6930, Aug., 1991.

SECCO, R. S. *Croton faroensis*, uma nova Euphorbiaceae da Amazônia brasileira. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 27, n. 2, p. 333-335, Abr./Jun., 2004.

SILVA, C. G. V. **Bioatividades de extratos etanólicos de *Croton* sobre *Plutella xylostella* (L.) e ação fumigante e composição química de óleos essenciais de *Croton grevioides* (Baill.) sobre *Zabrotes subfasciatus* (Boheman)**. 2007. Dissertação (Mestrado em Entomologia Agrícola) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2007.

SILVA, J. S.; SALES, M. F.; GOMES, A. P. S; CARNEIRO-TORRES, D. S. Sinopse das espécies de *Croton* L. (Euphorbiaceae) no estado de Pernambuco, Brasil. **Acta Botanica Brasilica** v. 24, n. 2, p. 441-453, 2010.

SILVA, M. S.; ANTONIOLLI, A. G.; BATISTA, J. S.; MOTA, C. N. Plantas medicinais usadas no distúrbio gastrointestinal no povoado Colônia Treze, Lagarto, SE, Brasil. **Acta Botanica Brasilica** v. 20, n. 4, p. 815-829, 2006.

SOUZA, C. D.; FELFÍLI, J. M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 1, p. 135-142, 2006.

SUTTHIVAIYAKIT, S.; NAREEBOON, P.; RUANGRANGSI, N.; RUCHIRAWAT, S.; PISUTJAROENPONG, S.; MAHIDOL, C. Labdane and pimarane diterpenes from *Croton joufra*. **Phytochemistry**, v. 56, p. 811-814, 2001.

THONGTAN, J.; KITTAKOOP, P.; RUANGRUNGSI, N.; SAENBOONRUENG, J.; THEBTARANONTH, Y. New antimycobacterial and antimalarial 8,9-Secokaurane diterpenes from *Croton kongensis*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 6, p. 868-870, 2003.

VEIGA-JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. O gênero *Copaifera* L.. **Química Nova**, v.25, n. 2, p. 273-286, 2003.

VIGOR, C.; FABRE, N.; FOURASTÉ, I.; MOULIS, C. Three clerodane diterpenoids from *Croton eluteria* Bennett. **Phytochemistry**, v. 57, p. 1209-1212, 2001.

VIGOR, C.; FABRE, N.; FOURASTÉ, I.; MOULIS, C. Neoclerodane diterpenoides from *Croton eluteria*. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 8, p. 1180-1182, 2002.

WEBSTER, G. L. Classification of Euphorbiaceae. **Annals of Missouri Botanical Garden**, v. 81, n. 1, p. 3-32, 1994.

WILSON, S. R; NEUBERT, L. A.; HUFFMAN, J. C. The chemistry of the Euphorbiaceae. A new diterpene from *Croton californicus*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, p. 3669-3674, 1976.

WUNGSINTAWEEKUL, J.; DE-EKNAMKUL, W. Biosynthesis of plaunotol Croton sttelatopilosus proceeds via the deoxyxylulose phosphate pathway. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 2125-2128, 2005.

YANG, X.-D.; CHEN, W; ZHAO, J.-F.; YANG, L.-J.; ZHANG, H.-B.; LI, L. Ent-kaurane diterpenes and phenolic compounds from Croton kongensis (Euphorbiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 37, p. 237-240, 2009.

ZANG, C. L.; ZHU, X. L.; MA, Y. G.; ZOU, L; W. First total synthesis of 12-hydroxy-13methylpodocarpa-9,11,13-trien-3-one. **Chinese Chemical Letters**, v. 17, n. 2, p. 163-164, 2006.

ZANON, R. B.; PEREIRA, D. F.; BOSCHETTI, T. K.; SANTOS, M.; ATHAYDE, M. L. Fitoconstituintes isolados da fração em diclorometano das folhas de *Vernonia tweediana* Baker. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 226-229, Abr./Jun., 2008.