

TERPENÓIDES E CUMARINAS DE *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill

Pedro Henrique Jataí Batista<sup>a</sup>, José Roberto M. de Andrade<sup>a</sup>, Taynara Simão Matos<sup>a</sup>, Thiciana da Silva Sousa<sup>a</sup>, Francisco das Chagas L. Pinto<sup>a</sup>, Edilberto Rocha Silveira<sup>a</sup>, Maria Iracema B. Loiola<sup>b</sup> e Otilia D. Loiola Pessoa<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, 60021-970 Fortaleza – CE, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Biologia, Universidade Federal do Ceará, 60455-970 Fortaleza – CE, Brasil

Recebido em 05/12/2013; aceito em 27/03/2014; publicado na web em 30/06/2014

TERPENÓIDES AND COUMARINS FROM *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill. Eight compounds, including terpenoids (jatrophone, hydroxyjatrophone, 6-hydroxycyperene, cabraleadiol monoacetyl, and cabraleadiol) and coumarins (fraxetin, fraxidin, and isofraxidin), were isolated from *Jatropha ribifolia* (Euphorbiaceae). Their structures were established by 1D and 2D NMR (COSY, HSQC, and HMBC) spectra, HRESIMS and comparison with published data.

Keywords: *Jatropha ribifolia*; Euphorbiaceae; Jatropeae.

## INTRODUÇÃO

A família Euphorbiaceae, representada por 317 gêneros e aproximadamente 8000 espécies, encontra-se distribuída nos mais variados tipos de vegetações e habitats, em especial, nas regiões tropicais.<sup>1</sup> Um dos gêneros mais importantes e conhecidos desta família é *Jatropha* L. (subfamília Crotonoideae, tribo Jatropeae), o qual abrange cerca de 170 espécies distribuídas nas regiões semi-áridas da África e das Américas.<sup>2</sup> *Jatropha* constitui um grupo de vegetais de importância econômica, especialmente devido aos seus usos medicinais e ornamentais e, mais recentemente, como fonte de biodiesel natural.<sup>2-4</sup> Devido à fácil propagação de suas sementes, espécies tais como *J. gossypifolia*, *J. curcas* e *J. multifida*, têm sido cultivadas em várias partes do mundo, principalmente na África, com fins ornamentais e/ou como cercas vivas. Plantas do gênero *Jatropha* são produtoras em potencial de metabólitos secundários bioativos como terpenos, esteróides,<sup>5,6</sup> alcalóides,<sup>3,7</sup> saponinas, taninos,<sup>3,6</sup> lignanas,<sup>2,5</sup> flavonóides<sup>5-7</sup> e peptídeos.<sup>3</sup> De fato, compostos com atividades anticâncer, anti-inflamatória, anticoagulante, antibacteriana, moluscicida, anti-diarreica e antiviral<sup>2,3,8</sup> têm sido isolados de *Jatropha*, corroborando com suas propriedades medicinais. No Nordeste do Brasil, espécies como *J. curcas*, *J. mollissima* e *J. ribifolia* são comercializadas em feiras livres com fins terapêuticos. Vale salientar que, na medicina veterinária, espécies de *Jatropha* têm sido investigadas, *in vivo*, quanto às propriedades venenosas sobre ratos e cabras.<sup>3</sup>

Motivados pelo exposto, deu-se início à investigação química de *J. ribifolia*, resultando no isolamento e identificação de vários metabólitos secundários. O único estudo químico realizado sobre esta espécie mostrou apenas o isolamento dos compostos jatrofona e ácido cipranóico.<sup>9</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo químico das raízes e do caule de *J. ribifolia*, utilizando métodos convencionais de cromatografia em gel de sílica e cromatografia líquida de alta eficiência, culminou no isolamento e identificação de cinco terpenóides e três cumarinas (Figura 1). A estrutura das substâncias obtidas foi determinada através da interpretação de seus dados espectrais de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, incluindo experimentos bidimensionais como COSY, HSQC e HMBC, além de EM. A

confirmação final de suas estruturas foi realizada por comparação com dados de RMN e dados físicos disponíveis na literatura.

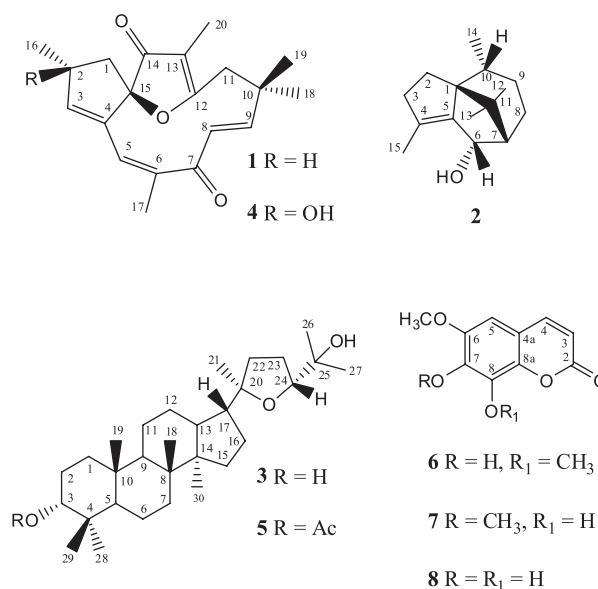


Figura 1. Metabólitos secundários isolados de *Jatropha ribifolia*

O composto **1**, p.f. 160-162 °C, obtido como um sólido amarelo, teve sua fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> determinada por espectrometria de massa de alta resolução através do pico *m/z* 335,1626 [M+Na]<sup>+</sup> (massa calculada 335,1623). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **1** verificou-se a presença de vinte sinais de carbono, dentre eles os sinais em δ<sub>c</sub> 204,0 e 202,1, referentes a carbonilas conjugadas de cetonas, além de 8 sinais para átomos de carbono olefínico, compreendidos entre δ<sub>c</sub> 112,5 e 183,4. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H foram observados sinais de átomos de hidrogênio metílico em δ<sub>H</sub> 1,83 (d, *J* = 1,5 Hz), 1,70 (d, *J* = 0,5 Hz), 1,31 (s), 1,19 (s) e 1,05 (d, *J* = 7,1 Hz), além de sinais para átomos de hidrogênio olefínico em δ<sub>H</sub> 6,40 (d, *J* = 16,2 Hz), 5,95 (d, *J* = 16,2 Hz), 5,76 (dd, *J* = 8,2 e 1,6 Hz) e 5,74 (d, *J* = 1,6 Hz). A análise dos dados espectroscópicos (Tabelas 1 e 2), em adição à comparação com a literatura, permitiu constatar que o composto **1** tratava-se do diterpeno macrocíclico conhecido como jatrofona, isolado anteriormente de *J. ribifolia*,<sup>9</sup> *J. gossypifolia*,<sup>10</sup> *J. curcas*<sup>11</sup> e *J. elliptica*.<sup>12</sup> A literatura relata para jatrofona

\*e-mail: opessoa@ufc.br

diversas atividades biológicas tais como antitumoral, moluscicida, leishmanicida e gastroprotetora.<sup>13</sup>

O composto **2** foi isolado como uma resina branca. Seu espectro de massas, obtido por ionização por *electrospray*, mostra o íon quasi molecular em  $m/z$  219,1759 [M-H]<sup>-</sup> (massa calculada 219,1749), correspondendo com a fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **2** exibe um sinal em  $\delta_H$  4,67 (d,  $J = 4,7$  Hz), compatível com um hidrogênio oximetínico. Os sinais em  $\delta_H$  1,79 (s), 0,96 (s), 0,83 (d,  $J = 6,5$  Hz) e 0,77 (s) correspondem a quatro grupos metilas, sendo o sinal em  $\delta_H$  1,79 compatível com um grupo metila ligado a um carbono olefínico, além de uma série de multipletos compreendidos entre  $\delta_H$  2,67-1,15, referentes a átomos de hidrogênio metínico e metilênico. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresenta sinais correspondentes a quinze átomos de carbono, incluindo dois átomos de carbono olefínico em  $\delta_C$  143,7 (C-5) e 136,0 (C-4), um carbono oxigenado em  $\delta_C$  68,9 (C-6) e quatro átomos de carbono metílico em  $\delta_C$  26,3 (C-12), 20,6 (C-13), 18,3 (C-15) e 14,4 (C-14) (Tabelas 1 e 2). No experimento HMBC, a correlação do sinal em  $\delta_H$  1,79 (3H-14) com os sinais de carbono em  $\delta_C$  143,7 (C-5) e 42,5 (C-3) foi determinante para a localização da dupla ligação entre os átomos de carbono C-4 e C-5. A correlação do sinal em  $\delta_H$  4,67 (H-6) com os átomos de carbono em  $\delta_C$  22,0 (C-8) e 65,2 (C-1) comprova a localização do grupo hidroxila em C-6. A estereoquímica relativa de **2** foi determinada com base em compostos semelhantes descritos na literatura, como a do ácido ciperanóico, previamente isolado de *J. ribifolia*,<sup>9</sup> 6 $\alpha$ -metoxi-cipereno, isolado de *Croton muscicarpa*<sup>14</sup> (Euphorbiaceae), sugebiol e seu derivado peracetilado (triacetato de sugetriol), ambos isolados de *Cyperus rotundos*<sup>15</sup> (Cyperaceae). Todos esses compostos mostram uma orientação  $\alpha$  tanto para a hidroxila ligada a C-6 quanto para a metila em C-10, bem como orientação  $\beta$  para o biciclo entre C-1 e C-7. Estas análises permitiram identificar o composto **2** como sendo um sesquiterpeno de esqueleto patchoulano, nomeado como (6S)-patchoulan-4-en-6-ol, previamente isolado de *Cyperus rotundus*.<sup>16</sup>

O composto **3** foi isolado como um sólido amarelo com ponto de fusão entre 200-203 °C. Seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C apresentam sinais compatíveis com a estrutura do cabraleadiol (Tabelas 1 e 2). Este composto está sendo relatado pela primeira vez na família Euphorbiaceae e, de acordo com a literatura, ele apresenta atividades antiinflamatória e anticâncer.<sup>17</sup>

O composto **4**, resina amarela, teve sua fórmula molecular C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> determinada por espectrometria de massa de alta resolução através do pico  $m/z$  351,1591 [M+Na]<sup>+</sup> (massa calculada 351,1572). O seu espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresenta-se bastante semelhante ao do composto **1**. A principal diferença é a presença de um sinal para carbono oxigenado em  $\delta_C$  80,8, ausente no espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **1**, condizente com a presença de uma hidroxila. O composto **4**, após análise de seus dados espectrais (Tabelas 1 e 2), foi identificado como sendo 2 $\beta$ -hidroxijatrofona, isolado anteriormente de *J. gossypifolia*.<sup>8</sup> Este composto exibe atividade citotóxica anticâncer.<sup>13</sup>

O composto **5** foi obtido como sólido branco com ponto de fusão entre 100-103 °C. Seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C mostraram-se semelhantes aos do cabraleadiol, sendo a principal diferença um sinal adicional em  $\delta_H$  2,05 (s) no espectro de RMN de <sup>1</sup>H e de dois sinais em  $\delta_C$  170,4 e 15,5 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Tabelas 1 e 2). A comparação com a literatura permitiu identificá-lo como sendo o derivado monoacetilado do triterpeno cabraleadiol,<sup>18</sup> isolado pela primeira vez no gênero *Jatropha* e previamente de *Euphorbia neriiifolia*.<sup>19</sup> Para este composto foi descrito atividade larvicida.<sup>20</sup>

O composto **6**, isolado como uma resina, apresenta em seu espectro de massa um pico referente ao aduto de sódio em  $m/z$  245,0417 [M+Na]<sup>+</sup> (massa calculada 245,0426), indicando a fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C exibiram sinais típicos de cumarinas (Tabela 3). A interpretação dos dados espectrais de **6**

**Tabela 1.** Dados de RMN de <sup>13</sup>C dos terpenoides **1 a 5** isolados de *J. ribifolia*

C	$\delta_C$				
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>
1	42,6	65,2	39,3	48,6	40,5
2	38,5	27,4	27,3	80,8	26,1
3	141,9	42,5	79,2	122,5	78,4
4	137,3	136,0	39,2	140,3	39,6
5	123,9	143,7	56,0	146,0	55,9
6	147,2	68,9	18,5	142,9	22,2
7	202,1	53,8	34,9	201,3	34,5
8	128,9	22,0	40,6	128,7	40,8
9	159,2	29,4	51,0	159,9	53,1
10	36,8	35,6	37,4	37,0	39,0
11	41,3	41,6	22,0	41,6	23,9
12	183,4	26,3	26,6	183,4	29,9
13	112,55	20,6	43,0	113,0	41,3
14	204,0	14,4	50,2	203,4	49,9
15	99,9	18,3	27,2	97,9	34,2
16	19,1	-	31,6	27,1	27,8
17	20,9	-	50,0	21,1	49,7
18	30,5	-	15,7	30,5	16,4
19	27,0	-	16,4	27,1	17,0
20	6,2	-	86,8	6,3	86,8
21	-	-	26,0	-	26,6
22	-	-	35,5	-	36,1
23	-	-	27,6	-	28,1
24	-	-	86,5	-	86,4
25	-	-	70,5	-	73,5
26	-	-	28,0	-	27,9
27	-	-	24,2	-	28,4
28	-	-	28,2	-	17,0
29	-	-	15,6	-	31,4
30	-	-	16,6	-	18,2
OCOMe	-	-	-	-	170,4
OCOMe	-	-	-	-	15,5

<sup>a</sup> 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; <sup>b</sup> 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

conduziu a estrutura da isofraxidina.<sup>21</sup> Este composto está sendo relatado pela primeira vez no gênero *Jatropha*, tendo sido isolado das espécies *E. helioscopia*,<sup>22</sup> *Phyllanthus sellowianus*<sup>23</sup> e *Micrandra elata*,<sup>24</sup> todas pertencentes à família Euphorbiaceae. São relatadas, para o composto **6**, atividades antifadiga, antibacteriana, antitumoral, antioxidante, analgésica e anti-inflamatória.<sup>25</sup>

O composto **7**, isolado como resina, mostra um pico referente à molécula sodiada em  $m/z$  245,0417 [M+Na]<sup>+</sup> (massa calculada 245,0426), correspondendo à fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H mostrou-se semelhante ao de **6**. A análise dos dados espectroscópicos de **7** (Tabela 3) e a comparação com a literatura permitiram identificá-la como sendo a cumarina fraxidina.<sup>21</sup> Este composto foi isolado anteriormente de *J. podagrica*, sendo relatadas as atividades antimicrobiana e antileishmaniose.<sup>26</sup>

O composto **8** foi obtido como uma resina amarela. Seu espectro de massa de alta resolução mostra o pico  $m/z$  231,0263 [M+Na]<sup>+</sup> (massa calculada 231,0269), indicando a fórmula molecular C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Na. A análise de seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H permitiu inferir sua estrutura como sendo a fraxetina<sup>21</sup> (Tabela 3), isolada previamente de *J. podagrica*,<sup>27</sup> *J. elliptica*,<sup>28</sup> *J. unicostata*,<sup>29</sup> *J. gossypifolia*,<sup>30</sup> *J. cillianta*<sup>31</sup> e *J. glandulifera*.<sup>32</sup> Para o composto **8** são relatadas atividades antioxidante e anti-inflamatória, antibacteriana e hepatoprotetora.<sup>33</sup>

**Tabela 2.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  dos terpenoides **1** a **5** isolados de *J. ribifolia*

C	$\delta_{\text{H}}$				
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>
1	1,80 (dd 13,6; 5,8); 2,00 (dd 13,6; 7,9)	-	1,68-1,70 (m)	2,07 (d 6,66); 2,37 (d 5,85)	1,12-1,94 (m)
2	2,93 (q 7,0)	1,46-1,65 (m)	1,15 (s)	-	1,58-1,66 (m)
3	5,76 (dd 8,25; 1,6)	2,19 (dd 16,0; 10,0); 2,67 (m)	3,21 (dd 4,8; 11,3)	5,87 (sl)	3,22 (d 5,6)
4	-	-	-	-	-
5	5,74 (d 1,6)	-	0,73 (s)	5,77 (sl)	0,85 (m)
6	-	4,67 (d 4,7)	1,52 (m)	-	1,56 (m)
7	-	1,90 (m)	1,66-1,86 (m)	-	1,26-1,48 (m)
8	5,95 (d 1,6)	1,73-1,77 (m)	-	6,00 (d 16,2)	-
9	6,40 (d 16,2)	1,15-1,50 (m)	1,32 (s)	6,46 (sl)	1,33 (m)
10	-	2,03 (m)	-	-	-
11	2,36 (dd 14,7; 0,5); 2,84 (d 15,5)	-	1,22 (s)	2,40 (d 9,5); 2,87 (d 14,7)	1,13-1,48 (m)
12	-	0,77 (s)	1,77 (m)	-	1,22-1,65 (m)
13	-	0,96 (s)	1,65 (m)	-	1,65 (m)
14	-	1,79 (s)	-	-	-
15	-	0,83 (d 16,5)	1,63 (m)	-	1,01-1,45 (m)
16	1,05 (d 7,1)	-	1,07 (s); 1,47 (s)	1,37 (s)	1,31-1,72 (m)
17	1,83 (d 1,5)	-	1,84 (m)	1,90 (s)	1,87 (m)
18	1,19 (s)	-	0,97 (s)	1,18 (s)	0,89 (s)
19	1,31 (s)	-	0,85 (s)	1,30 (s)	0,88 (s)
20	1,70 (d 0,5)	-	-	1,68 (s)	-
21	-	-	1,3 (m)	-	1,08 (s)
22	-	-	1,29 (m)	-	1,66-1,90 (m)
23	-	-	1,14 (s)	-	1,75-1,83 (m)
24	-	-	3,64 (dd 5,0; 10,0)	-	3,70 (dd 12,0; 8,6)
25	-	-	-	-	-
26	-	-	0,97 (s)	-	1,32 (s)
27	-	-	1,11 (s)	-	1,26 (s)
28	-	-	1,19 (s)	-	0,87 (s)
29	-	-	0,77 (s)	-	0,77 (s)
30	-	-	0,87 (s)	-	0,89 (s)
OCOMe	-	-	-	-	2,05 (s)

<sup>a</sup>300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; <sup>b</sup>500 MHz, CDCl<sub>3</sub>.**Tabela 3.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  das cumarinas **6** a **8** isoladas de *J. ribifolia*

C	$\delta_{\text{H}}$		
	6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>
2	-	-	-
3	6,21 (d 9,39)	6,33 (d 9,48)	6,18 (d 9,42)
4	7,84 (d 9,45)	7,87 (d 9,48)	7,79 (d 9,45)
5	6,90 (s)	6,73 (s)	6,66 (s)
5	-	-	-
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-
OCH <sub>3</sub>	3,84 (s)	3,31 (s)	3,87
OCH <sub>3</sub>	3,94 (s)	3,33 (s)	

<sup>a</sup>500 MHz, MeOD.**PARTE EXPERIMENTAL****Procedimentos experimentais gerais**

Os pontos de fusão (não corrigidos) foram determinados em aparelho Marconi, modelo MA 381, utilizando capilar de vidro em placa aquecedora e uma central de processamento N4800. As medidas de rotação óptica foram determinadas em polarímetro JASCO modelo P-2000. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em espectrômetro SHIMADZU, modelo LCMS-IT-TOF, equipado com uma fonte de ionização por electrospray (IES), sendo os scans adquiridos no modo positivo ou negativo. Condições gerais das análises: voltagens do capilar 3500 V; temperatura e fluxo do gás secante: 150 °C e 150  $\mu\text{L}/\text{h}$ . Nitrogênio foi utilizado como gás de nebulização e solução de NaTFA foi usada como padrão para calibração do IT-TOF. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , uni- e bidimensionais, foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo Avance DRX-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) ou Avance DRX-300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Para a separação e purificação dos

compostos foram empregadas cromatografias de adsorção em gel de sílica 60 da Vetec ( $\emptyset$   $\mu$ m 70-230 mesh, cromatografias em coluna) ou Merck ( $\emptyset$   $\mu$ m 230-400 mesh, cromatografias sob pressão, "flash") e cromatografia líquida de alta eficiência utilizando cromatógrafo com detector UV-Vis com arranjo de diodos modelo FTD-M20A (Shimadzu-UFLC) empregando coluna semi-preparativa Phenomenex (250  $\times$  10 mm), com partículas de 5  $\mu$ m. As cromatografias em camada delgada analítica foram realizadas com gel de sílica 60, ( $\emptyset$   $\mu$ m 5-40, Merck) com indicador de fluorescência na faixa de 254  $\eta$ m ( $F_{254}$ ), sobre cromatofolha de alumínio. As substâncias foram reveladas pela aspersão de uma solução de vanilina/ácido perclórico/EtOH, seguida por aquecimento em estufa ( $\approx$  100 °C).

## Material vegetal

*Jatropha ribifolia* foi coletada em dezembro de 2009, no município de Salgueiro - Pernambuco. A identificação da planta foi realizada pela Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Iracema Bezerra Loiola (UFC) e está representada pela exsicata N° 46398, a qual se encontra depositada no Herbário Prisco Bezerra, do Departamento de Biologia- UFC.

## Extração e isolamento

As raízes de *J. ribifolia* (1,6 kg) foram trituradas e secas a temperatura ambiente e, em seguida, extraídas através de maceração contínua com etanol a temperatura ambiente. A solução resultante foi filtrada e destilada sob pressão reduzida em evaporador rotatório, resultando em 66,0 g de extrato, o qual foi solubilizado em uma mistura de MeOH/H<sub>2</sub>O 6:4 e extraído com hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e AcOEt. A fração hexânica (17,9 g) foi fracionada sobre gel de sílica empregando os eluentes Hex/AcOEt 9:1, 8,5:1,5, 8:2, 6:4, 4:6, 2:8, AcOEt, AcOEt/MeOH 1:1 e MeOH, resultando em 94 frações de cerca de 8,0 mL cada, as quais após monitoramento por CCDA, foram reunidas em seis frações (F1A – F6A). Durante a evaporação do solvente da fração codificada como F4A, obtida por eluição com Hex/AcOEt 8,5:1,5 e Hex/AcOEt 8:2, houve a formação de um precipitado (753,8 mg), que foi purificado por recristalização em metanol (**1**, 508,5 mg).

A fração diclorometano (27,7 g) foi submetida a cromatografia em gel de sílica utilizando como eluentes Hex/AcOEt 8:2, 6:4, 4:6, 2:8, AcOEt e MeOH, resultando em 90 frações de cerca de 8,0 mL cada, as quais após monitoramento por CCDA, foram reunidas em oito frações (FB1-FB8). A fração FB1, obtida por eluição com Hex/AcOEt 8:2, após cromatografia *flash* usando como eluente Hex/AcOEt 9,5:0,5, culminou no isolamento de uma resina branca (**2**, 15,5 mg).

O lenho do caule (2,0 kg), após triturado e seco, foi extraído através de maceração contínua com hexano e, posteriormente, com etanol a temperatura ambiente, e após concentração sob pressão reduzida, resultou na obtenção dos extratos hexânico (14,9 g) e etanólico (37,0 g). O extrato hexânico foi submetido a fracionamento em gel de sílica e eluído com Hexano; Hex/AcOEt 9:1, 7:3, 1:1, 3:7, AcOEt e AcOEt/MeOH 1:1, resultando em sete frações (FC1-FC7). A fração FC3, obtida por eluição com Hex/AcOEt 7:3, foi submetida à cromatografia sobre gel de sílica, utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt em gradiente crescente de polaridade (9,5:0,5, 9:1, 8,5:1,5, 8:2 e MeOH), resultando no isolamento do composto **3** (25,9 mg). As frações FC4 e FC5, obtidas por eluição com Hex/AcOEt 1:1 e 3:7, respectivamente, foram reunidas e cromatografadas em coluna de gel sílica utilizando os eluentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9,5:0,5, 9:1, 8,5:1,5, 8:2, 1:1, 3:7, AcOEt e, por fim, MeOH, fornecendo 52 frações. As frações F9-14, obtidas por eluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9,5:0,5, foram reunidas e purificadas por CLAE utilizando o sistema de eluição isocrático consistido de Hex/isopropanol (88:12) por 12 min, fornecendo o composto **4** ( $t_R$  9,8 min; 5,0 mg). As frações

F20-29, resultantes da eluição com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 8,5:1,5 e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:2 foram reunidas e submetidas à cromatografia *flash* utilizando um sistema isocrático composto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 8,5:1,5, resultando no isolamento do metabólito **5** (6,0 mg).

O extrato etanólico do lenho do caule (37,0 g) foi solubilizado em MeOH/H<sub>2</sub>O 7:3 e, posteriormente, particionado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt e *n*-BuOH. A fração CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,1 g) foi fracionada sobre gel de sílica utilizando como eluentes Hex/AcOEt 8:2, 6:4, 4:6, 2:8, AcOEt e MeOH, resultando em seis frações (FD1-FD6). A fração FD4 (1,7 g), resultante da eluição com Hex/AcOEt 8:2, foi submetida a cromatografia em coluna de sílica gel utilizando misturas binárias de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e AcOEt, e por fim MeOH, resultando em 77 frações de 8,0 mL cada. As frações F1-6 (329,7 mg) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% foram reunidas após análise por CCDA e submetidas a fracionamento cromatográfico por CLAE, usando um sistema gradiente ACN:H<sub>2</sub>O 5-95%, em 30 min. Os picos com  $t_R$  14,7 e 15,4 min resultaram no isolamento dos metabólitos **6** (6,9 mg) e **7** (3,7 mg), respectivamente. As frações F13-20 resultaram no isolamento de um sólido amarelo (**8**, 277,7 mg).

**Jatrofona (1)**: Sólido amarelo, p.f. 160-162 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +132,57$  (c 0,001, CHCl<sub>3</sub>); HRESIMS,  $m/z$  335,1626 [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na (massa calc. 335,1623, erro = 0,89 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C (500 e 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>8</sup>

**(6S)-Patchoulan-4-en-6-ol (2)**: Resina branca,  $[\alpha]_D^{25} = -10,07$  (c 0,020, CHCl<sub>3</sub>); HRESIMS,  $m/z$  219,1759 [M-H]<sup>-</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O (massa calc. 219,1749; erro = 4,56 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (500 e 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) concordam com os descritos na literatura.<sup>15</sup>

**Cabraleadiol (3)**: Sólido amarelo, P.f 200-203 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +101,20$  (c 0,033, CHCl<sub>3</sub>); HRESIMS,  $m/z$  483,3814 [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>Na (massa calc. 483,3814; erro = 0,00 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (500 e 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) concordam com os descritos na literatura.<sup>16</sup>

**2β-Hidroxijatrofona (4)**: Resina amarela,  $[\alpha]_D^{25} = +30,23$  (c 0,001 CHCl<sub>3</sub>); HRESIMS,  $m/z$  351,1591, [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na (massa calc. 351,1572; erro = 5,41 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C (500 e 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) estão em acordo com a literatura.<sup>9</sup>

**Cabraleadiol monoacetilado (5)**: Sólido branco, pf 100-103°C;  $[\alpha]_D^{25} = +22,40$  (c 0,066, CHCl<sub>3</sub>); HRESIMS,  $m/z$  541,3654, [M+K]<sup>+</sup>, C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>K (massa calc. 541,3659; erro = -0,92 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (500 e 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) concordam com os descritos na literatura.<sup>17</sup>

**Isofraxidina (6)**: resina verde, HRESIMS,  $m/z$  245,0417 [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Na (massa calc. 245,0426; erro = -3,67 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (300 e 75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) concordam com os descritos na literatura.<sup>18,20</sup>

**Fraxidina (7)**: resina amarela, HRESIMS,  $m/z$  245,0421 [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Na (massa calc. 245,0426; erro = -2,04 ppm). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) concorda com descrito na literatura.<sup>20</sup>

**Fraxetina (8)**: resina amarela, HRESIMS,  $m/z$  231,0263 [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Na (massa calc. 231,0269; erro = -2,60 ppm). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (300 e 75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) concordam com os descritos na literatura.<sup>20</sup>

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Os espectros de RMN e EM, bem como os dados de RMN das substâncias isoladas encontram-se disponíveis na forma de arquivo pdf, com acesso livre, no link <http://quimicanova.s bq.org.br>.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos órgãos de fomento à pesquisa CNPq/CAPES/PRONEX e INCT-BioSis pelo aporte financeiro dispensado

para o desenvolvimento do projeto, e em especial ao CNPq pelas bolsas de iniciação científica sem as quais não teria sido possível a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Neves, E. L.; Funch, L. S.; Viana, B. F.; *Rev. Bras. Bot.* **2010**, *33*, 155.
2. Leal, A. C. K.; Agra, M. F.; *Acta Farm. Bonaerense* **2005**, *24*, 5.
3. Pimentel, L. A.; Riet-Correa, B.; Dantas, A. F.; Medeiros, R. M. T.; Riet-Correa, F.; *Toxicon* **2012**, *59*, 587.
4. Ribeiro, S. S.; Silva, T. B.; Moraes, V. R. S.; Nogueira, P. C. L.; Costa, E. V.; Bernardo, A. R.; Matos, A. P.; Fernandes, J. B.; Silva, M. F. G. F.; Pessoa, A. M. S.; Silva-Mann, R.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 2218.
5. Das, B.; Ravikanth, B.; Reddy, K. R.; Thirupathi, P.; Raju, T. V.; Sridhar, B.; *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2639.
6. Sachdeva, K.; Garg, P.; Singhal, M.; Srivasta, B.; *Pharmacologyonline* **2011**, *3*, 251.
7. Narayane, M.; Johnson, M.; Sivaraman, A.; Janakiraman, N.; *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2639.
8. Zhanga, X. P.; Zhanga, M. L.; Sua, X. H.; Huoa, C. H.; Gub, Y. C.; Shi, Q. W.; *Chem. Biodivers.* **2009**, *6*, 2166.
9. Fernandes, E. S.; Rodrigues, F. A.; Tófoli, D.; Imamura, P. M.; Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Foglio, M. A.; Minguzzi, S.; Silva, R. C. L.; *Braz. J. Pharmacogn.* **2013**, *23*, 441.
10. Taylor, D. T.; Smith III, A. B.; Furst, G. T.; Gunasekara, S. P.; Bevelle, C. A.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R.; Kupchan, S. M.; Uchida, H.; Branfman, A. R.; Dailey, R. G. J.; Sneden, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3177.
11. Marquez, B.; Neuville, L.; Moreau, N. J.; Genet, J. P.; Santos, A. F.; Andrade, M. C. C.; *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1804.
12. Santos, A. F.; Sant-Ana, A. E. G.; *Phytother Res.* **1999**, *13*, 660.
13. Devappa, R. K.; Makkar, H. P. S.; Becker, K.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2011**, *88*, 301.
14. Barreto, M. B.; Gomes, C. L.; Freitas, J. V. B.; Pinto, F. C. L.; Silveira, E. R.; Gramosa, N. V.; Torres, D. S. C.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 675.
15. Xu, Y.; Zhang, H-W.; Wan, X-C.; Zou, Z-M.; *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 527.
16. Kim, S. J.; Kim, H. J.; Kim, H. J.; Jang, Y. P.; Oh, M. S.; Jang, D. S.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3115.
17. Fu, L.; Zhang, S.; Li, N.; Wang, J.; Zhao, M.; Sakai, J.; Hasegawa T.; Mitsui, T.; Oka S.; Kiuchi, M.; Hirose, K.; Ando, M.; *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 198.
18. Manguro, L. O. A.; Opiyo, S. A.; Herdtweck, E.; Lemmen, P.; *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 1173.
19. Chang, F-R.; Yen, C-T.; El-Shazly, M.; Lin, W-H.; Yen, M-H.; Lin, K-H.; Wu, Y-C.; *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1417.
20. Kathirgamanathar, S.; Ratnasooriya, W. D.; Baekstrom, P.; Andersen, R. J.; Karunaratne, V.; *Pharm. Biol.* **2006**, *44*, 217.
21. Tsukamoto, H.; Hisada, S.; Nishibe, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4069.
22. He, J.; Liu, G.; Cheng, Y.; *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa* **2010**, *22*, 731.
23. Hnatyszyn, O.; Ferraro, G. E.; Coussio, J. D.; *Acta Farm. Bonaerense* **1996**, *15*, 21.
24. Borris, R. P.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R.; *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 641.
25. Bi, Y-F.; Zhu, H-B.; Zheng, Z.; Liu, Z-Q.; Song, F-R.; *Fenxi Huaxue* **2013**, *41*, 1391; Zhang, T.; Piao, J-H.; Yuan, L.; Li, X-F.; *Zhongcaoyao* **2012**, *43*, 1057; Niu, X.; Xing, W.; Li, W.; Fan, T.; Hu, H.; Li, Y.; *Int. Immunopharmacol.* **2012**, *14*, 164.
26. Aiyelaagbe, O. O.; Gloer, J. B.; *Rec. Nat. Prod.* **2008**, *2*, 100; Rumzhum, N. N.; Sohrab, Md. H.; Al-Mansur, M. A.; Rahman, M. S.; Hasan, C. M.; Rashid, M. A.; *Journal of Physical Science* **2012**, *23*, 29; Hu, H-B.; Zheng, X-D.; Jian, Y-F.; Liu, J-X.; Zhu, J-H.; *Arch. Pharm. Res.* **2011**, *34*, 1097.
27. Iverson, C. D.; Zahid, S.; Li, Y.; Ahmed, H.; Ata, A.; Samarasekera, R.; *Phytochem. Lett.* **2010**, *3*, 207.
28. Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G.; Lima, R. A.; Cavalcante, S. H.; Carvalho, M. G.; Braz Filho, R.; *Quim. Nova* **1993**, *16*, 95.
29. Franke, K.; Nasher, A. K.; Schmidt, J.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 219.
30. Das, B.; Kashinatham, A.; *Indian J. Chem., Sect B* **1997**, *36B*, 1077.
31. Okuyama, E.; Okamoto, Y.; Yamazaki, M.; Satake, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 333.
32. Parthasarathy, M. R.; Saradhi, K. P.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 867.
33. Witaicenis, A.; Seito, L. N.; da Silveira Chagas, A.; de Almeida, L. D. J.; Luchini, A. C.; Rodrigues-Orsi, P.; Cestari, S. H.; Di Stasi, L. C.; *Phytomedicine* (2013), doi: 10.1016/j.phymed.2013.09.001; Yang, C.; Wang, Y.; Xie, M.; *Mianyixue Zazhi* **2012**, *28*, 703; Chen, X.; Ying, X.; Zhang, W.; Chen, Y.; Shi, C.; Hou, Y.; Zhang, Y.; *Int. Immunopharmacol.* **2013**, *17*, 543.

TERPENÓIDES E CUMARINAS DE *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill

Pedro Henrique Jataí Batista<sup>a</sup>, José Roberto M. de Andrade<sup>a</sup>, Taynara Simão Matos<sup>a</sup>, Thiciana da Silva Sousa<sup>a</sup>, Francisco das Chagas L. Pinto<sup>a</sup>, Edilberto Rocha Silveira<sup>a</sup>, Maria Iracema B. Loiola<sup>b</sup> e Otilia D. Loiola Pessoa<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, 60021-970 Fortaleza – CE, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Biologia, Universidade Federal do Ceará, 60455-970 Fortaleza – CE, Brasil

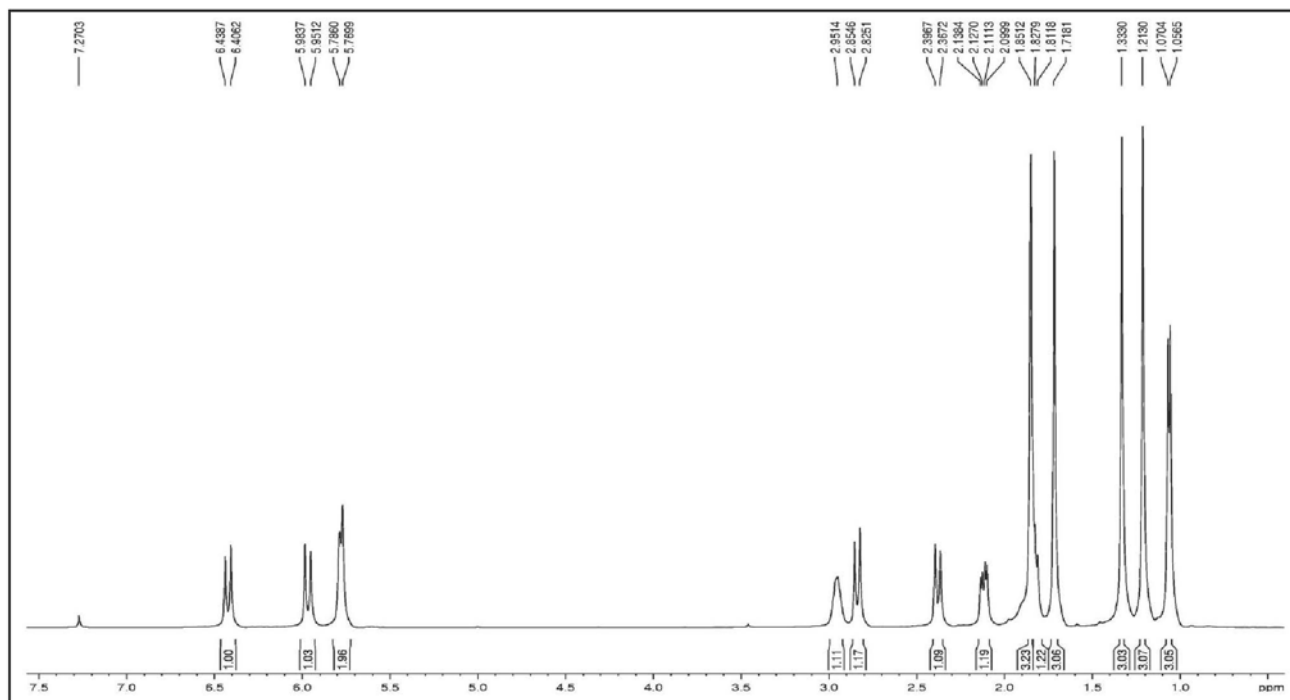


Figura 1S. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da jatrofona (**1**) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

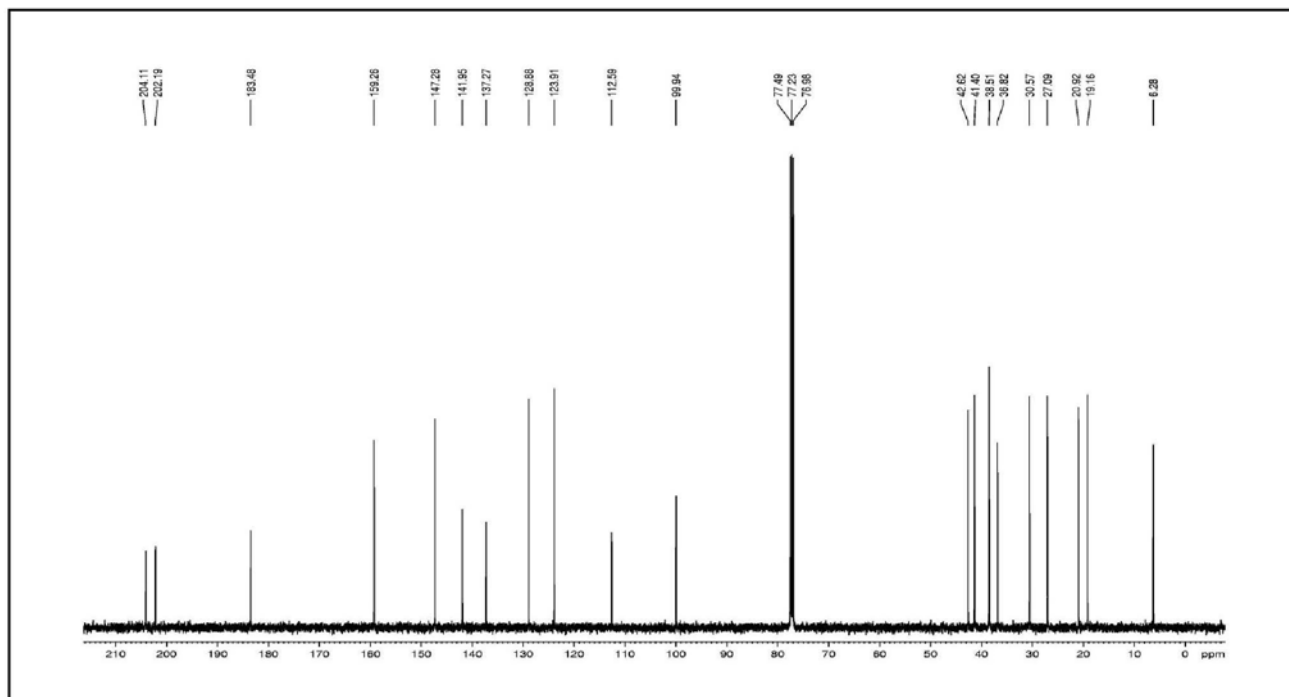


Figura 2S. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -CPD da jatrofona (1) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

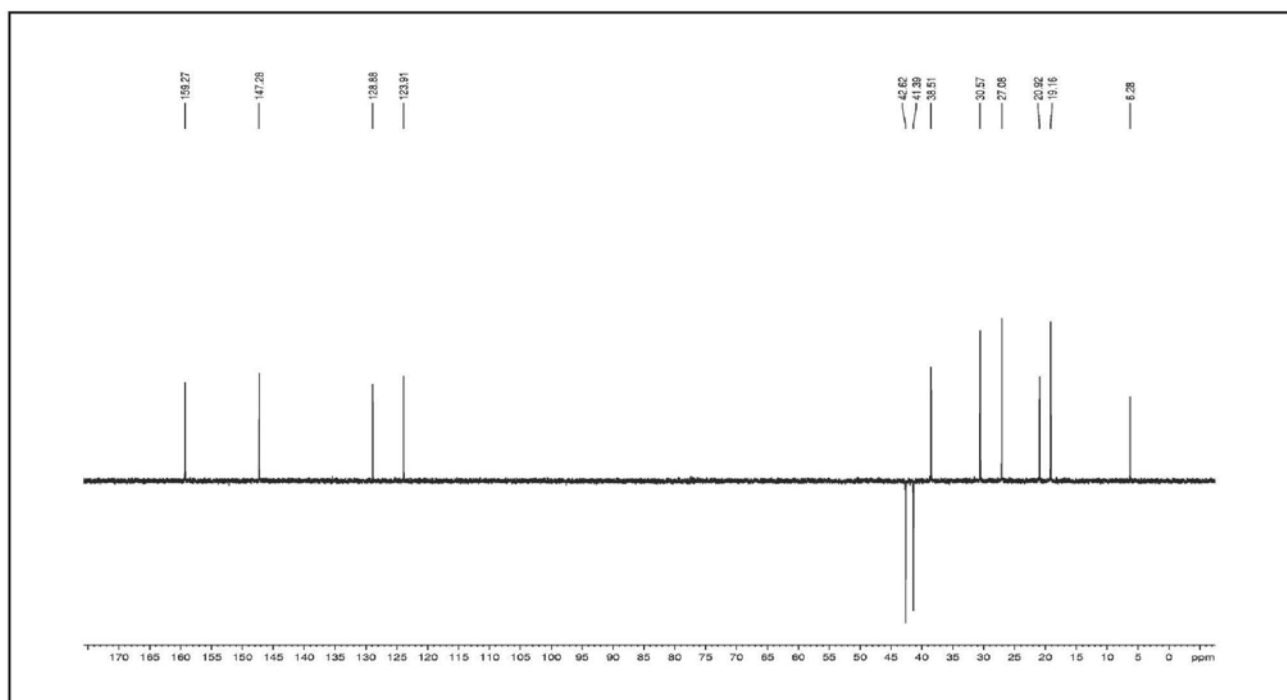


Figura 3S. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT ( $\theta = 135$ ) da jatrofona (1) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

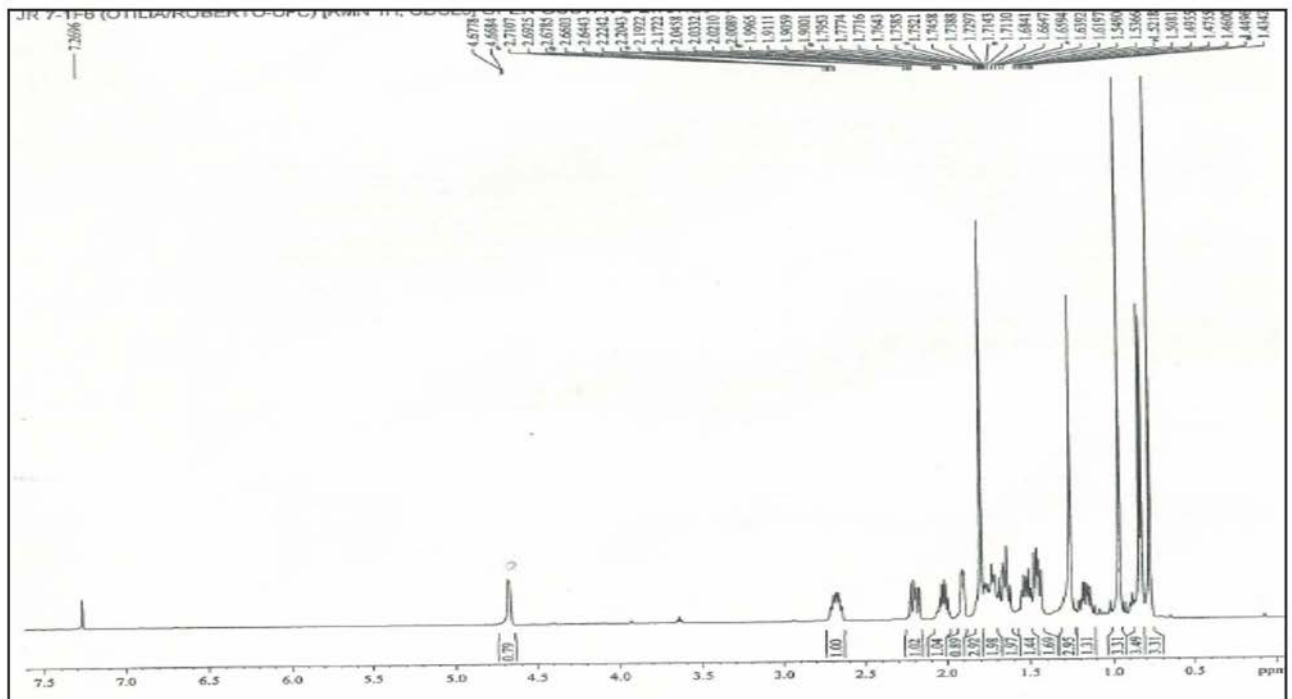


Figura 4S. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 6 $\alpha$ -hidroxi-cipereno (2) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

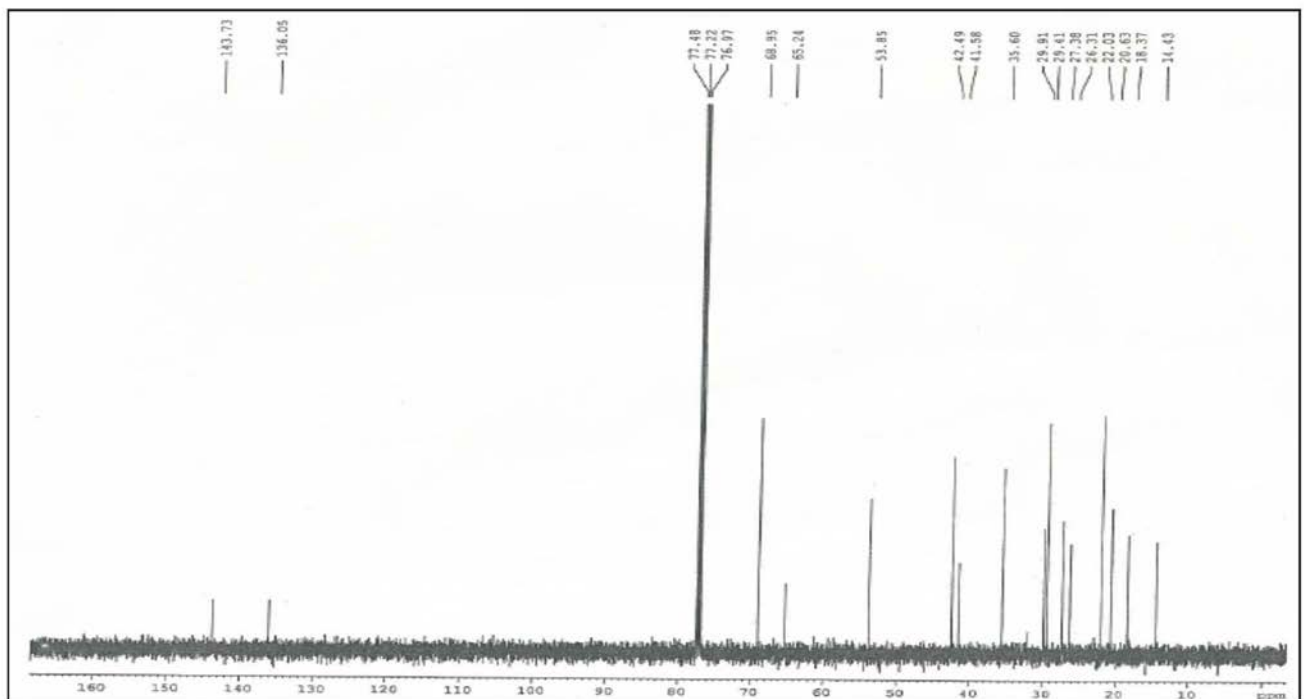
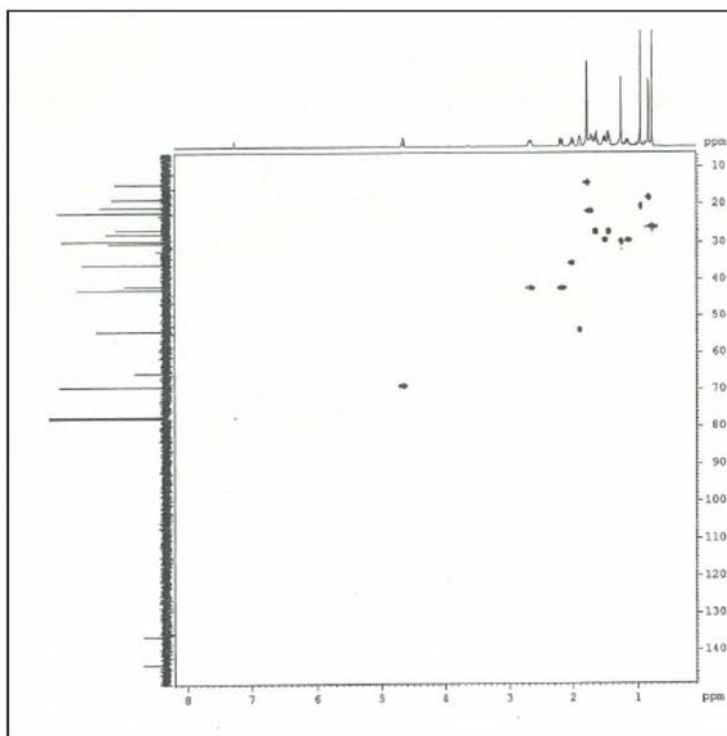
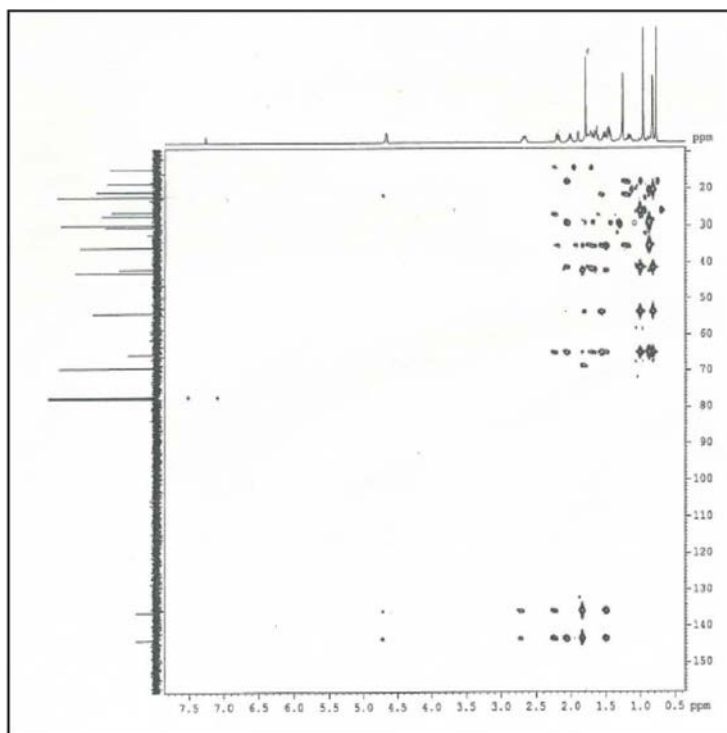


Figura 5S. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -CPD do 6 $\alpha$ -hidroxi-cipereno (2) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





**Figura 6S.** Espectro de RMN HSQC do 6 $\alpha$ -hidroxi-cipereno (**2**) (500 x125MHz, CDCl<sub>3</sub>)



**Figura 7S.** Espectro de RMN HMBC do 6 $\alpha$ -hidroxi-cipereno (**2**) (500 x125MHz, CDCl<sub>3</sub>)

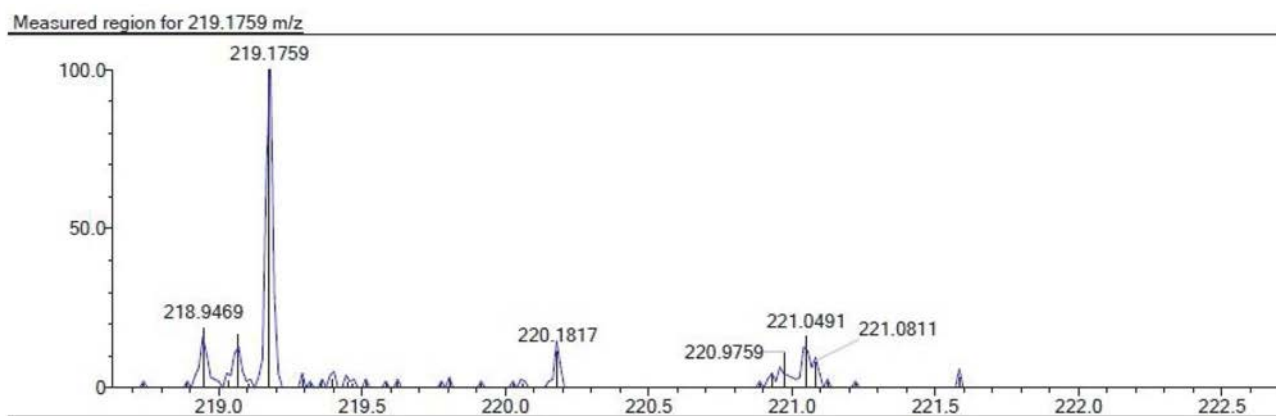


Figura 8S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo negativo do 6 $\alpha$ -hidroxi-cipereno (2)

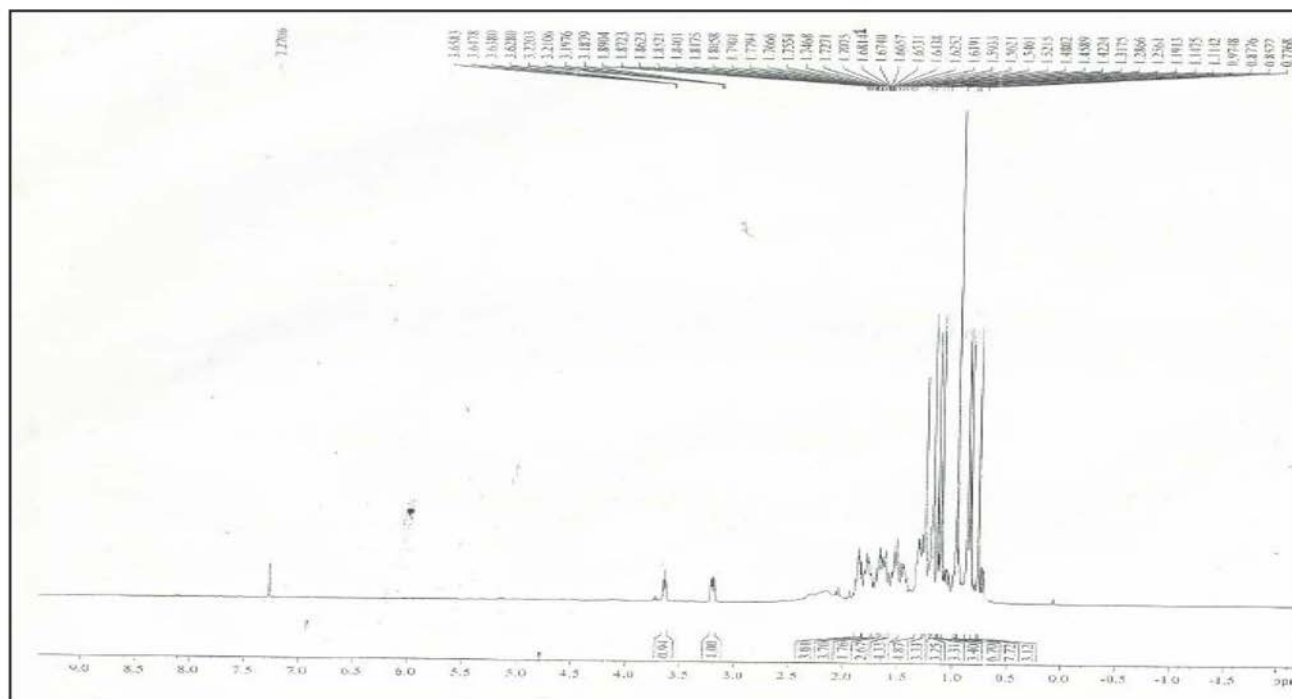


Figura 9S. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do cabraleadiol (3) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

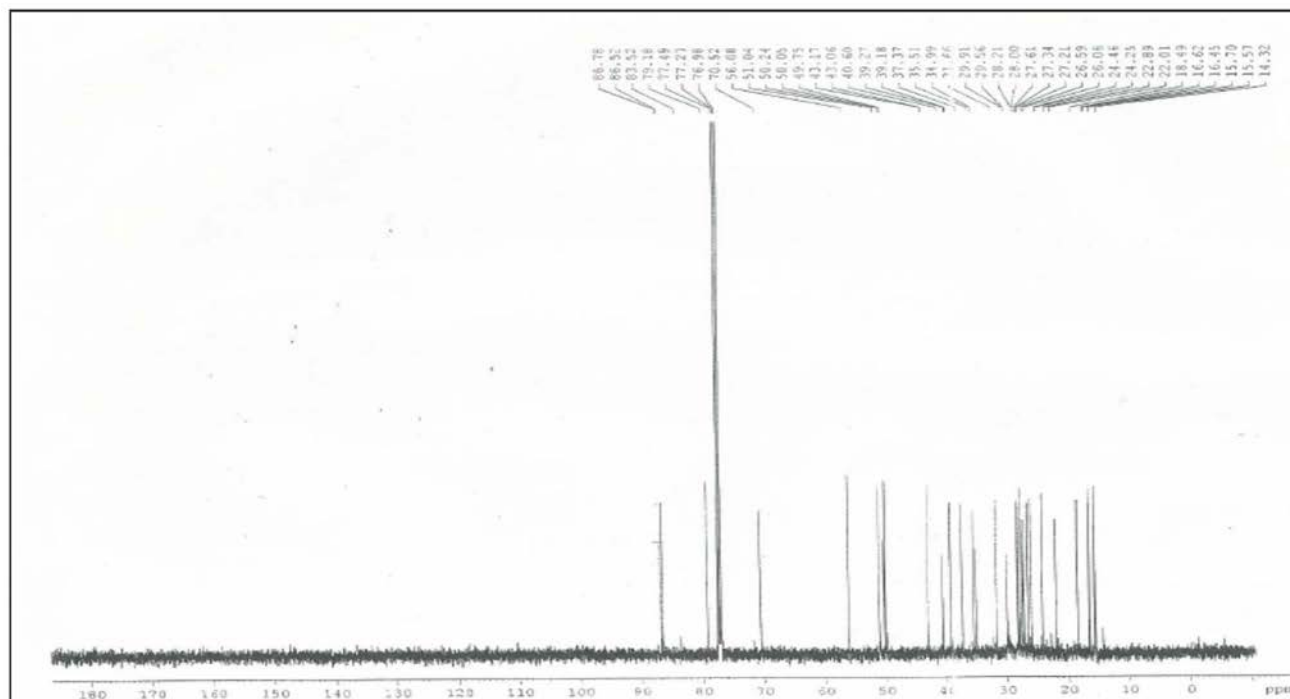


Figura 10S. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do cabraleadiol (3) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.849 Scan#: 280

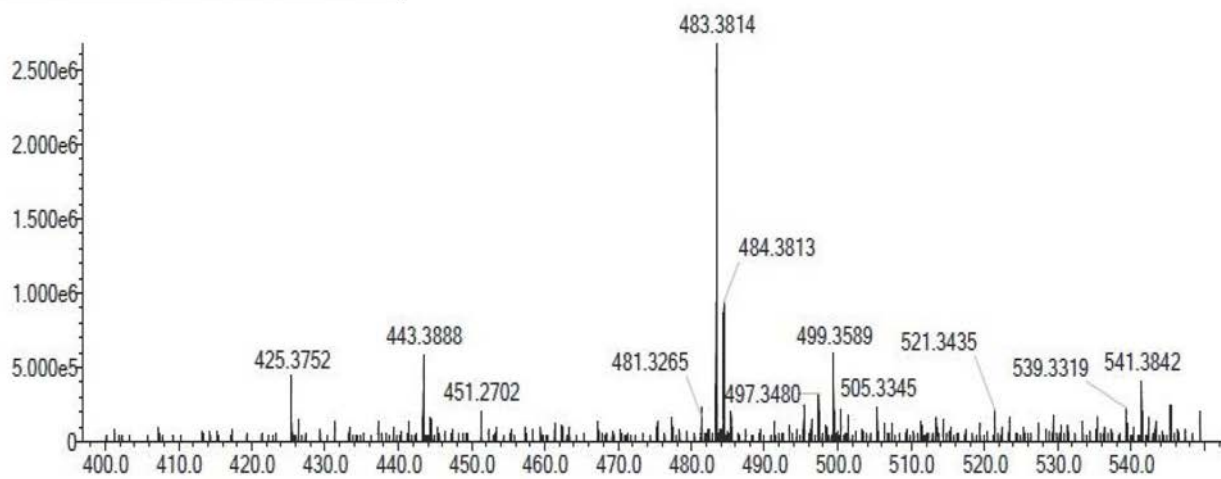


Figura 11S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo positivo do cabraleadiol (3)

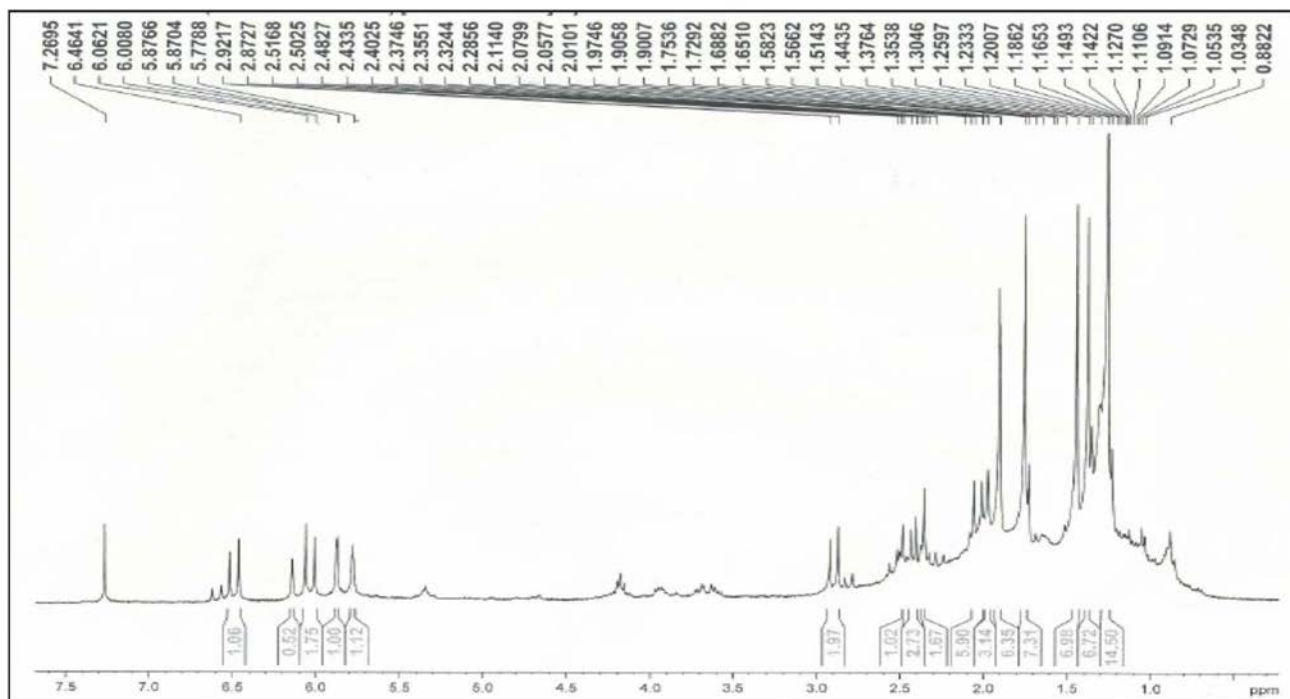


Figura 12S. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 2β-hidroxi-jatrofona (4) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

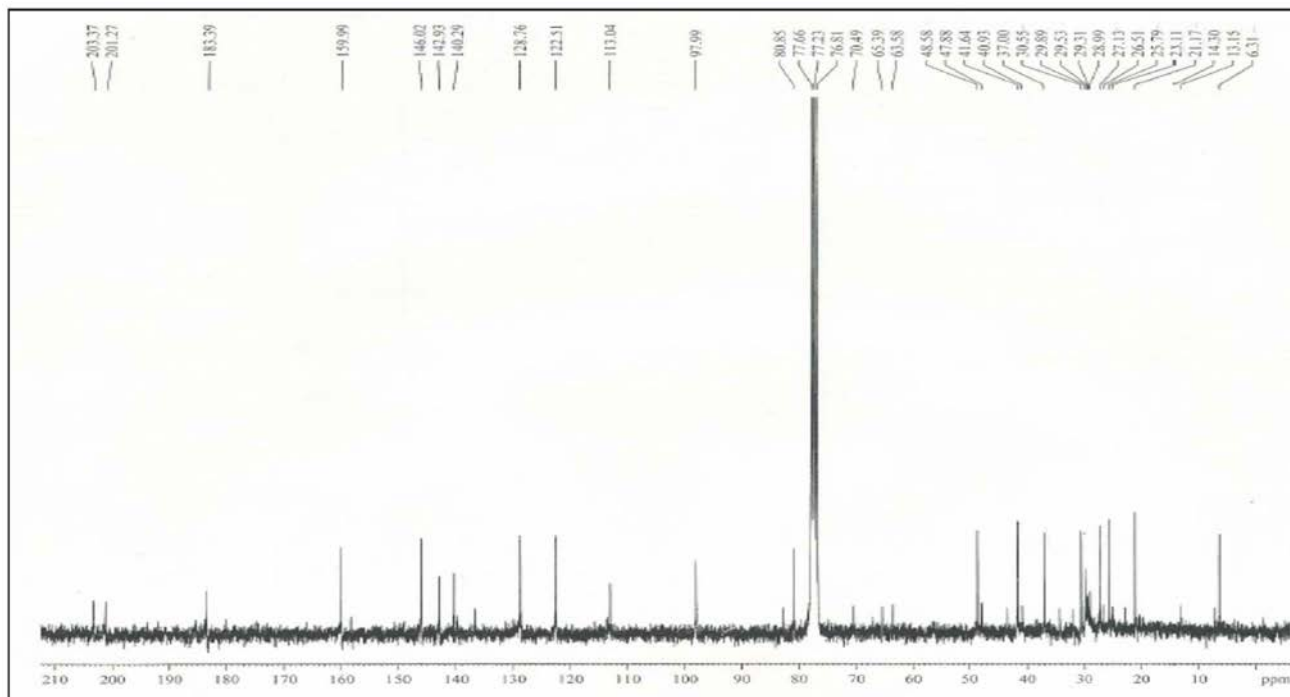


Figura 13S. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-CPD do 2β-hidroxi-jatrofona (4) (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.547 Scan#: 383

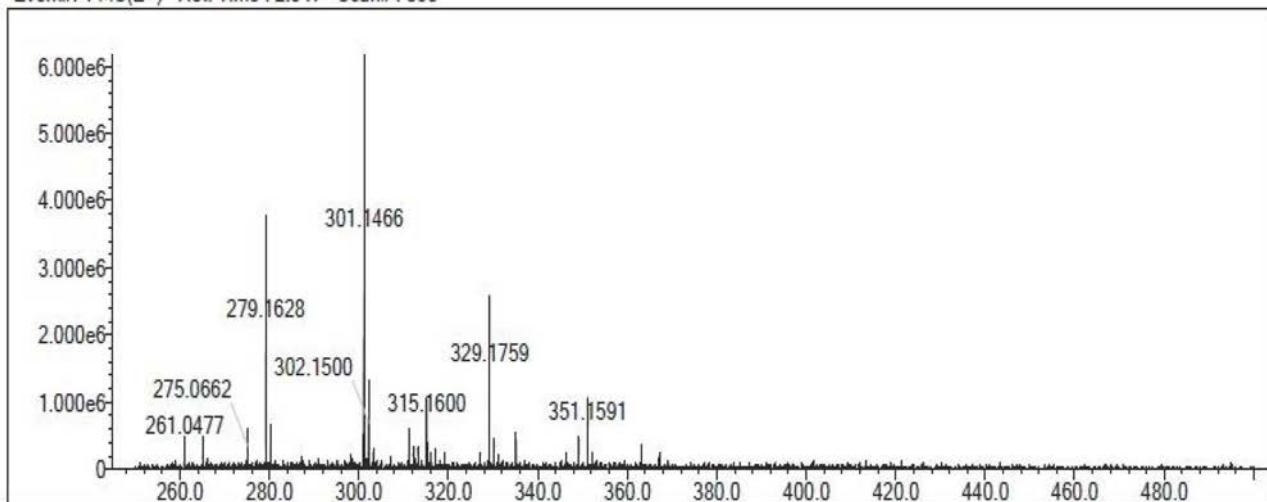


Figura 14S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo positivo  $2\beta$ -hidroxi-jatrofona (4)

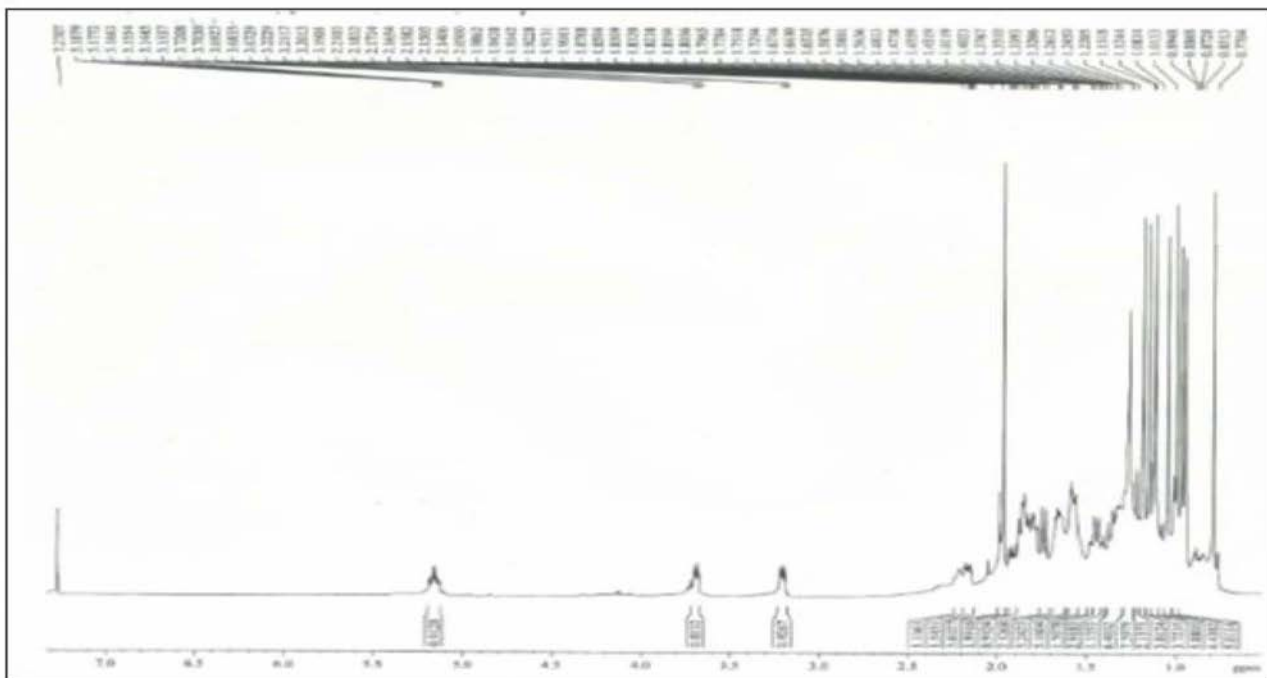


Figura 15S. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do monoacetato cabraleadiol (5) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

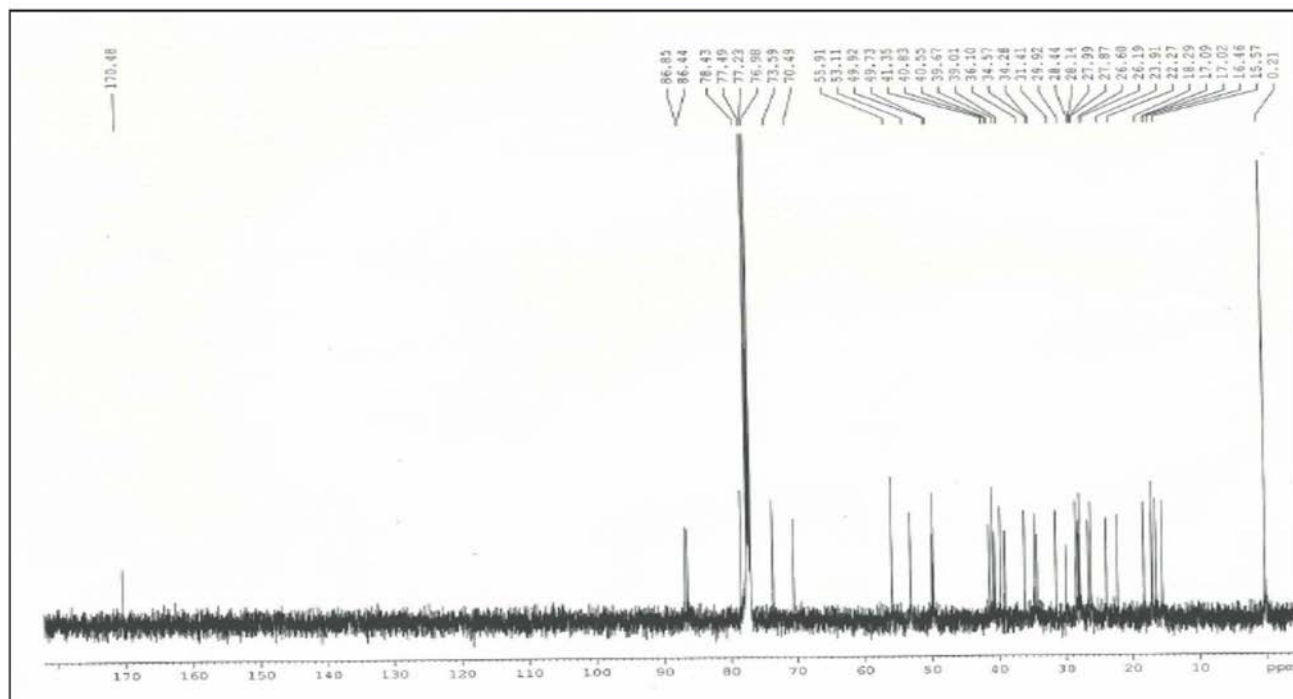


Figura 16S. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -CPD monoacetato cabraleadiol (5) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 0.987 -> 1.413 - 0.067 -> 0.427 Scan#: 149 -> 213 - 11 -> 65

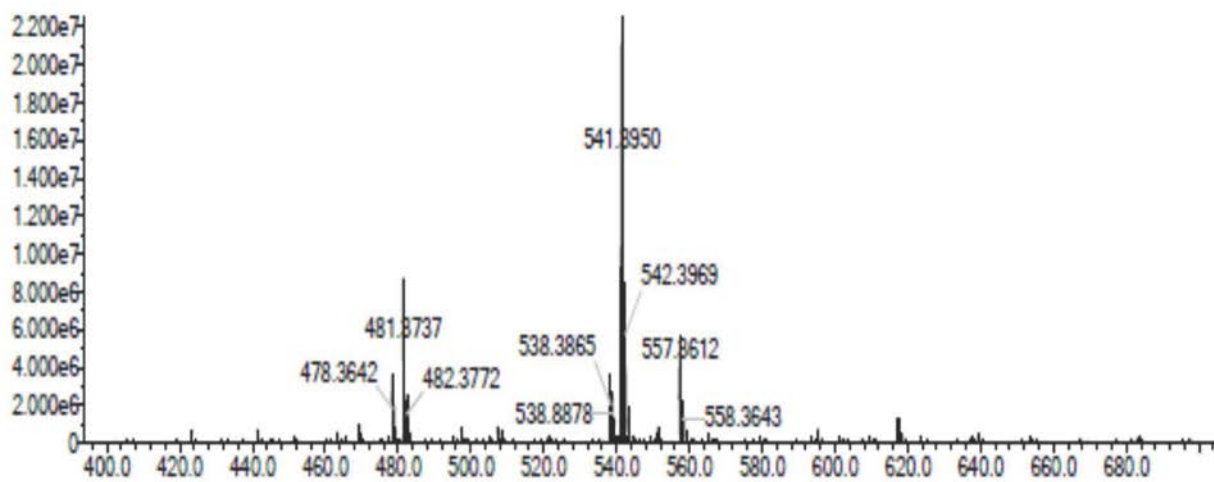


Figura 17S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo positivo do monoacetato cabraleadiol (5)

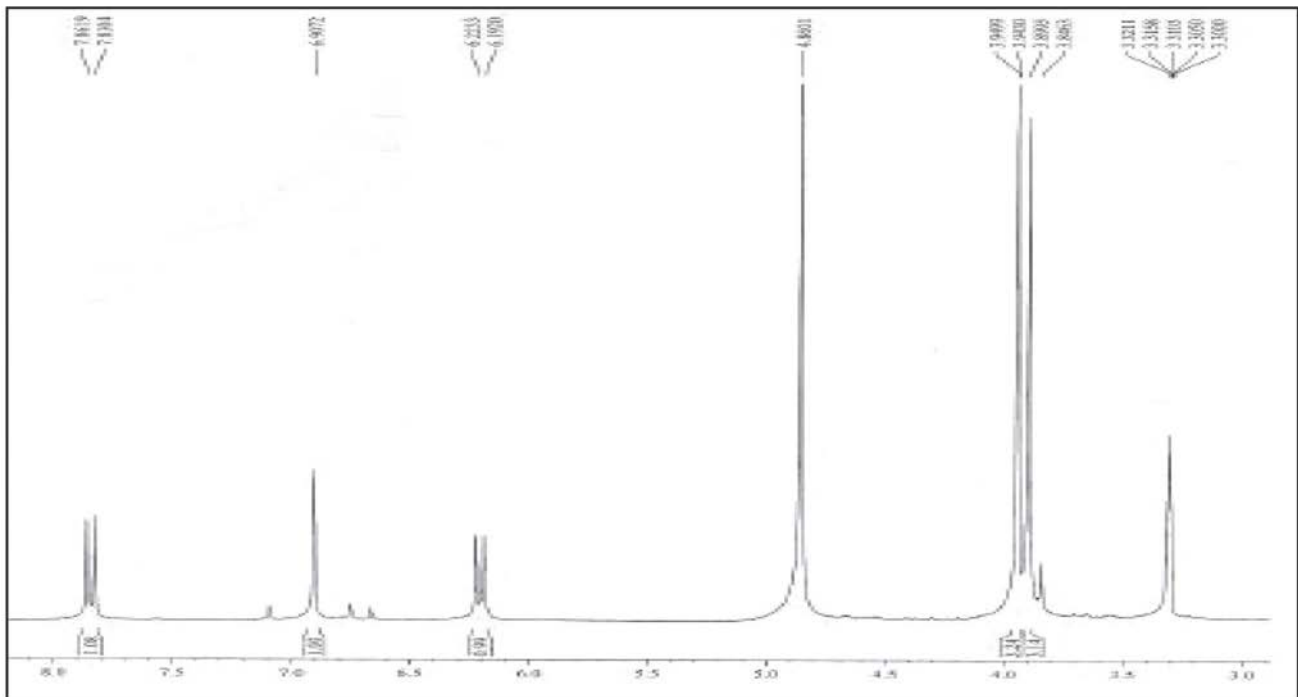


Figura 18S. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da isofraxidina (6) (500 MHz, MeOD)

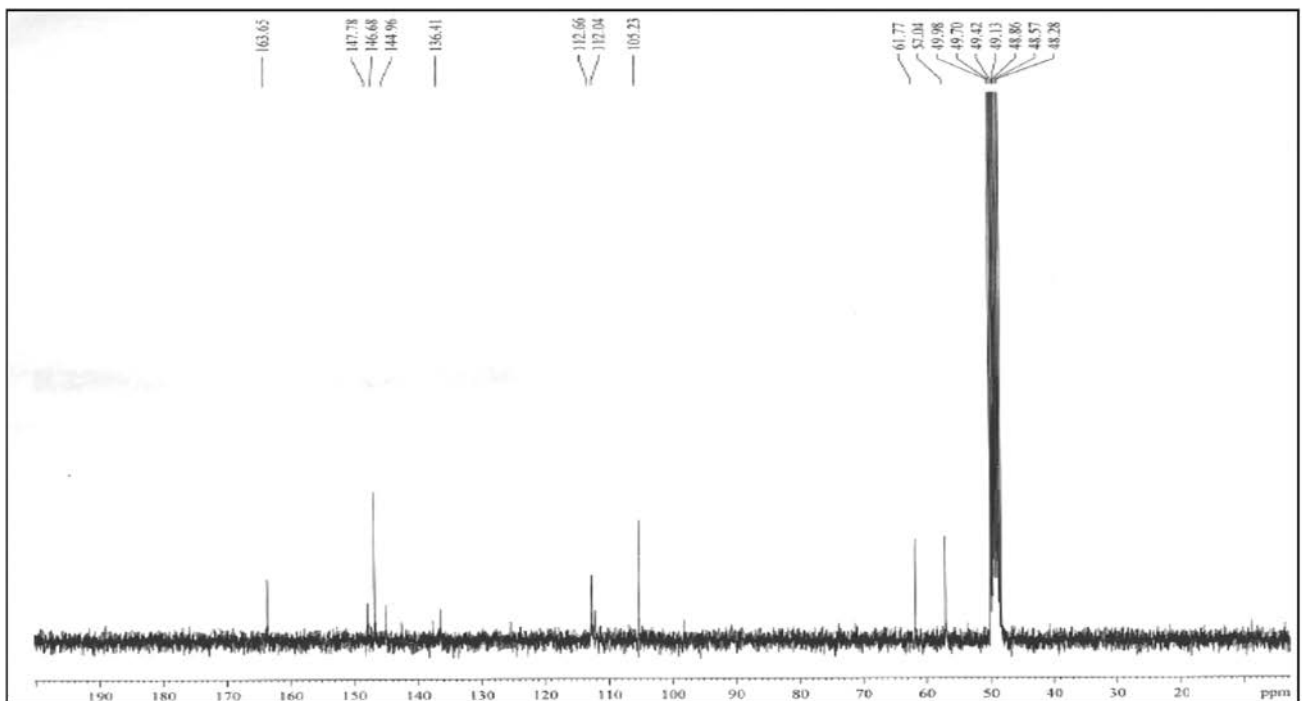


Figura 19S. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -CPD isofraxidina (6) (125 MHz, MeOD)

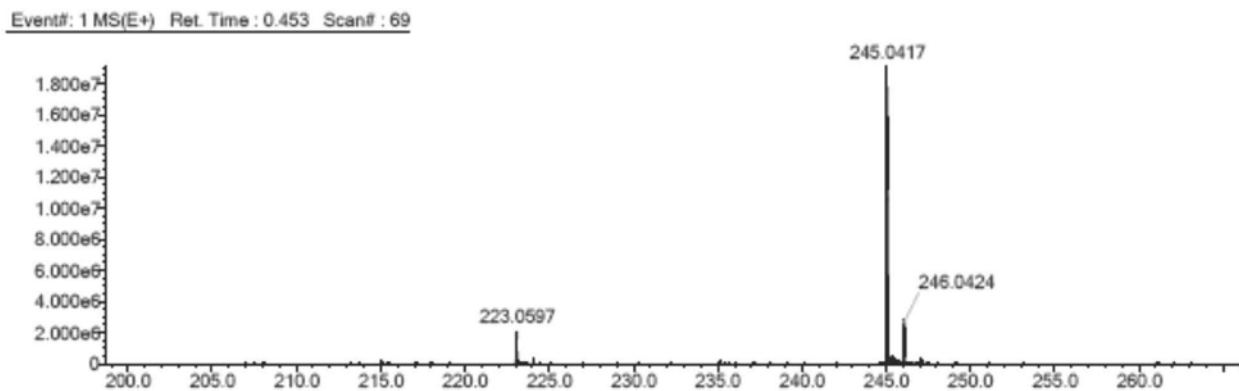


Figura 20S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo positivo da isofraxidina (6)

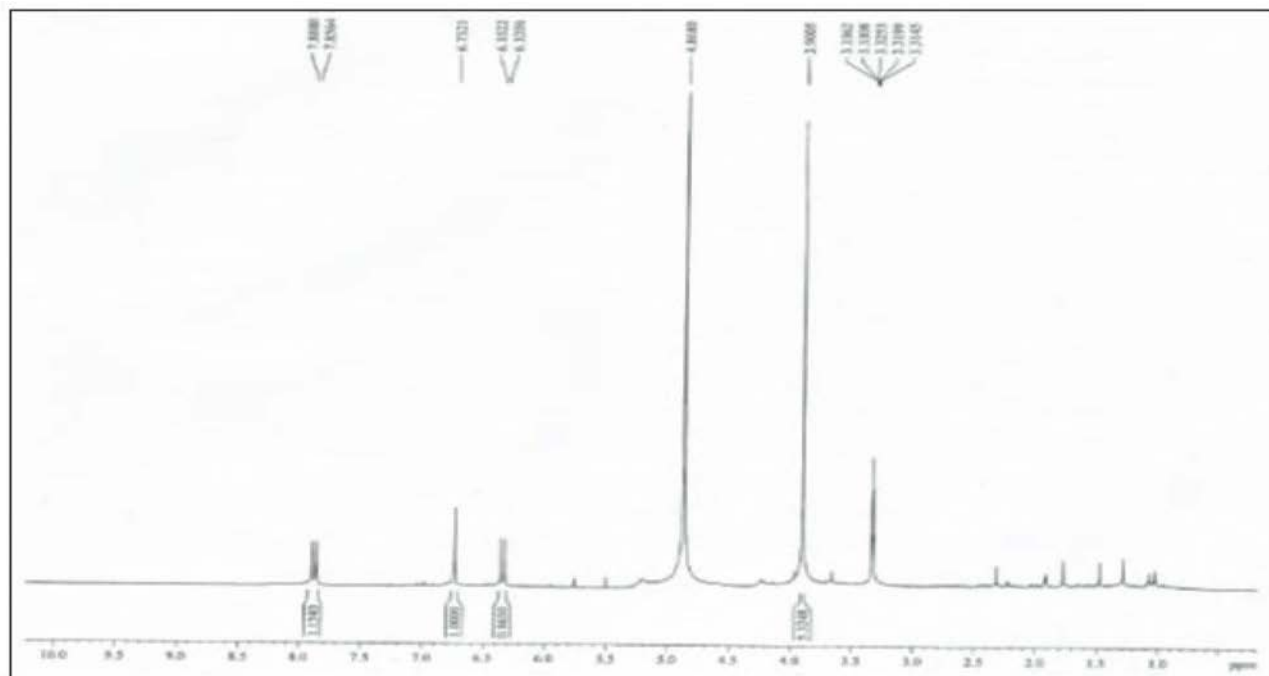


Figura 21S. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Fraxidina (7) (500 MHz, MeOD)



Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 0.560 Scan#: 85

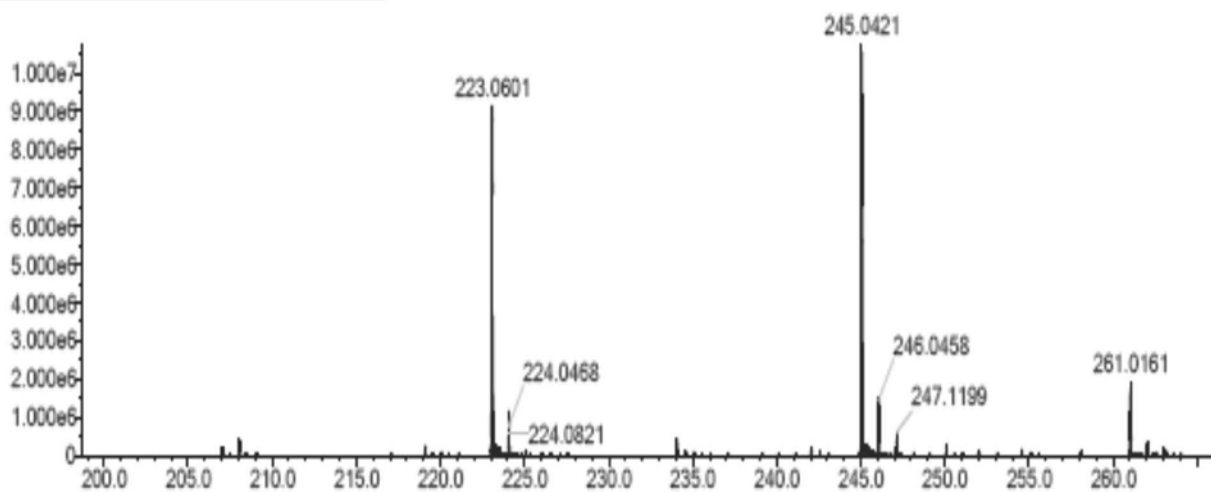


Figura 22S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo positivo da Fraxidina (7)

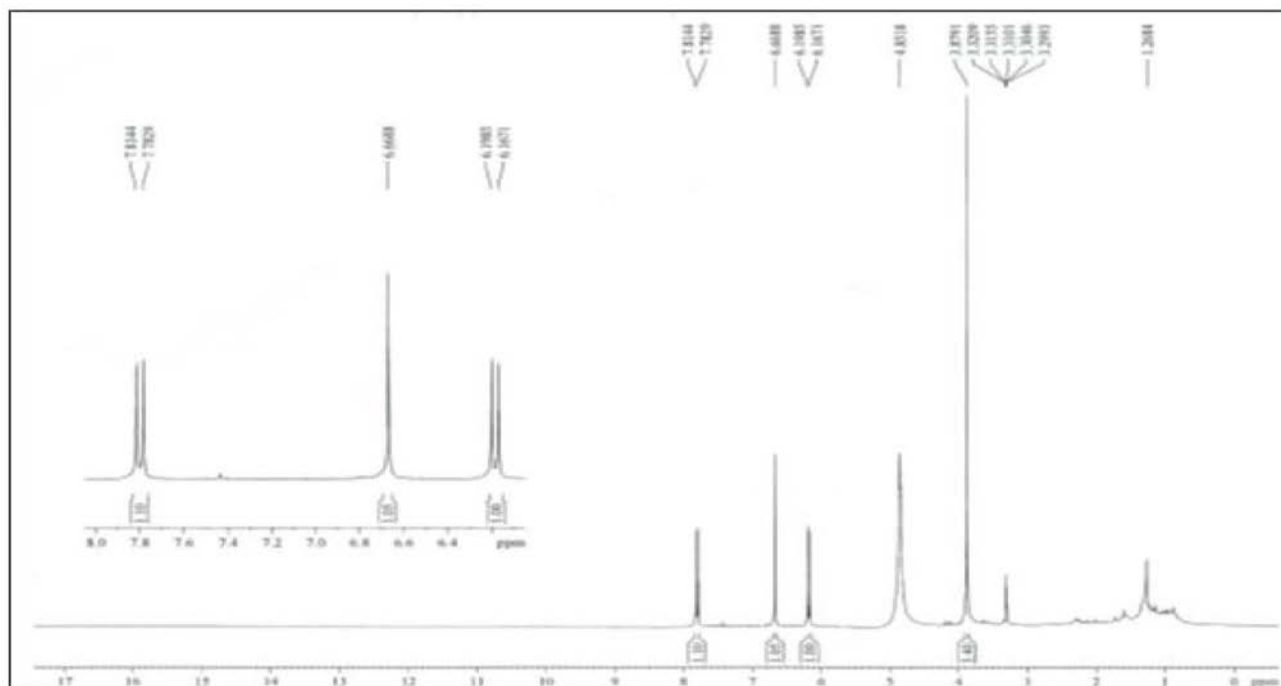


Figura 23S. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da Fraxetina (8) (500 MHz, MeOD)

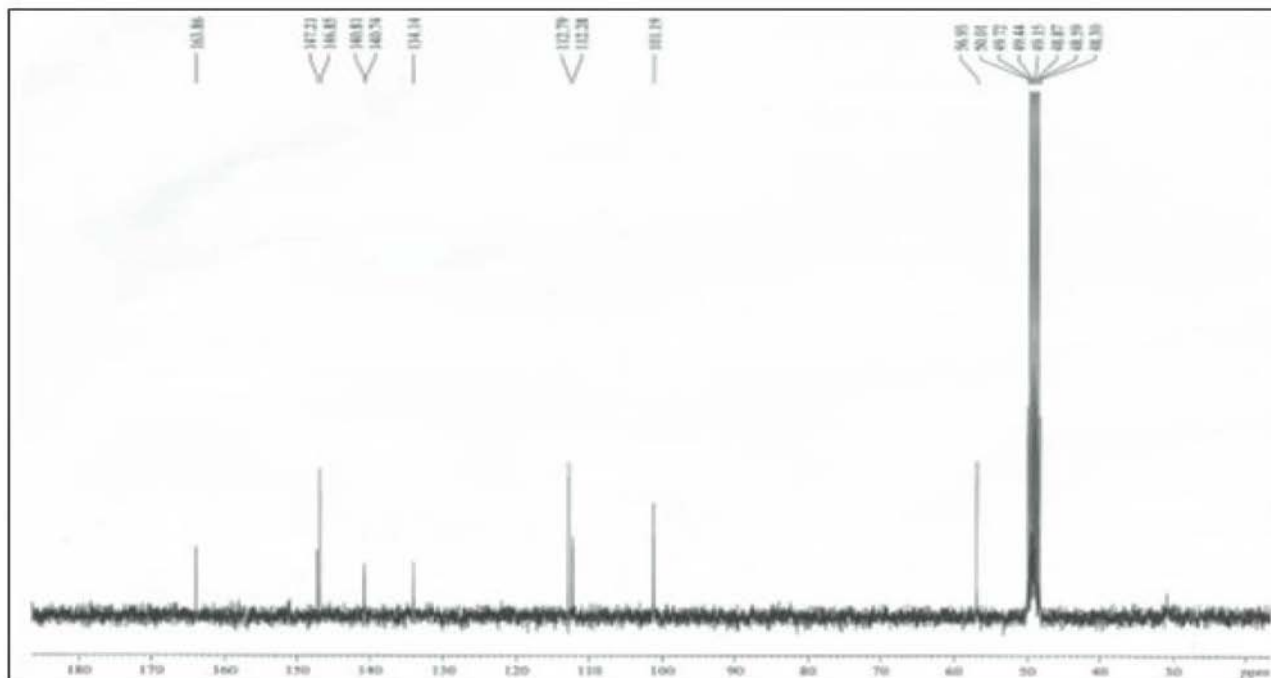


Figura 24S. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-CPD Fraxetina (8) (125 MHz, MeOD)

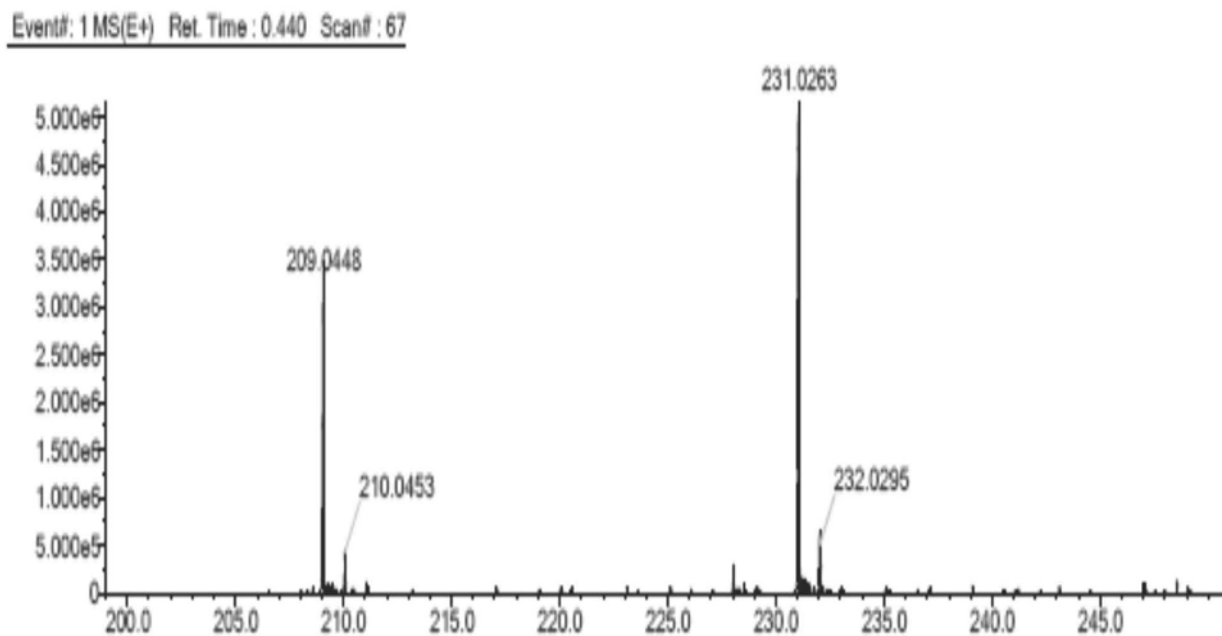


Figura 25S. Espectro de massas de alta resolução obtido no modo positivo da Fraxetina (8)