

FLAVONOIDES E TERPENOIDES DE *Croton muscicarpa* (Euphorbiaceae)

Milena B. Barreto, Clérton L. Gomes, João Vito B. de Freitas, Francisco das Chagas L. Pinto, Edilberto R. Silveira e Nilce V. Gramosa*

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, CP 6021, 60455-760 Fortaleza – CE, Brasil

Daniela S. Carneiro Torres

Departamento de Ciências Biológicas Jequié, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 45200-000 Jequié – BA, Brasil

Recebido em 17/8/12; aceito em 26/11/12; publicado na web em 6/3/13

FLAVONOIDS AND TERPENOIDES FROM *Croton muscicarpa* (Euphorbiaceae). A new sesquiterpene and twelve known compounds comprising eight flavonoids and four terpenoids, were isolated from the leaves, stems, roots and exudate of *Croton muscicarpa* Müll. Arg.. Their structures were identified as the terpenoids 6 α -methoxy-cyperene, dammaradienol, squalene, acetyl aleuritic acid and spathulenol, and as the flavonoids retusin, 3,7,4'-trimethoxy kaempferol, ombuine, pachipodol, kaempferol, casticin, 5-hydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxyflavone and artemetin. All isolated compounds were characterized based on IR, MS, ¹H and ¹³C NMR, including 2D analyses (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) and comparison with data from the literature.

Keywords: *Croton muscicarpa*; Euphorbiaceae; cyperene derivative.

INTRODUÇÃO

O gênero *Croton* é um dos maiores da família Euphorbiaceae, com cerca de 1.300 espécies de árvores, arbustos e ervas distribuídas nos trópicos e subtropicais de ambos os hemisférios,¹ a maioria disseminada nas Antilhas e América do Sul, e algumas na América do Norte.² Várias espécies de *Croton* têm sido estudadas devido principalmente às diferentes aplicações terapêuticas atribuídas a plantas deste gênero, que se destacam no tratamento de feridas, no combate às inflamações, câncer,³ constipação intestinal, diarreia e outros problemas digestivos e, ainda, contra febre, hipertensão, diabetes, vermes intestinais, malária, dor, úlceras e obesidade.¹ Algumas destas aplicações foram comprovadas através das atividades antifúngica,⁴ citotóxica,^{5,6} antiulcerogênica,⁷ antioxidante⁸ e nociceptiva⁹ descritas na literatura. Os metabólitos secundários predominantes no gênero *Croton* são os diterpenos,^{1,10} principalmente clerodanos,¹¹ neoclerodanos, cembranoides,^{1,12} halimanos, cauranos, isopimaranos, traquilobanos e labdanos.¹ Outros metabólitos frequentemente relatados são os triterpenos pentacíclicos,¹ alcaloides,³ flavonoides, saponinas e fenilpropanoides.¹³

C. muscicarpa é um arbusto nativo da região Nordeste do Brasil, conhecido popularmente por “velame-de-cheiro”.³ Relatos na literatura informam que o extrato etanólico das raízes desta espécie é rica em alcaloides.³ O presente trabalho descreve pela primeira vez o isolamento e identificação dos metabólitos secundários obtidos do exsudato, folhas e talos de *C. muscicarpa*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A substância (**1**) foi isolada como um óleo amarelado (15,8 mg) e fórmula molecular C₁₆H₂₆O, determinada a partir dos dados de EM e RMN. O espectro no IV de **1** apresentou uma banda larga em 2.926 cm⁻¹ (ν_{C-H} Csp³), três bandas em 1.462, 1.450 e 1.370 cm⁻¹ (δ_{C-H}) e uma banda em 1.107 cm⁻¹ (ν_{C-O}) indicando tratar-se de um éter alifático.

No espectro de RMN ¹H de **1** foram observados quatro simpletos com integração para três hidrogênios em δ 0,77 (H-13); 0,96 (H-12);

1,76 (H-15) e 3,37 (OCH₃) característicos de hidrogênios metílicos, este último de metoxila. O duplete em δ 0,82 (7,2 Hz; H-14) foi atribuído a hidrogênios metílicos acoplados com um hidrogênio em δ 1,98 (1H, *m*, H-10), confirmado pela correlação observada entre estes sinais no espectro ¹H, ¹H-COSY. O sinal em δ 4,15 (1H, *sl*; H-6) foi atribuído a um hidrogênio de carbono oximetínico, enquanto os sinais em δ 2,68 (1H, *m*, H-2a) e 2,18 (1H, *dd*, H-2b), a hidrogênios de metileno α à ligação dupla. O espectro ¹H, ¹H-COSY mostrou que esses dois últimos hidrogênios estavam acoplados com os hidrogênios em δ 1,45 (1H, *m*, H-3b) e 1,63 (1H, *td*, H-3a). Da comparação entre os espectros de RMN ¹³C e DEPT 135 de **1** foi possível identificar dois sinais em δ 142,5 (C-5) e 136,5 (C-1), que foram atribuídos a carbonos sp² de ligação dupla tetrassubstituída. Os sinais em δ 65,0 (C-4) e 41,4 (C-11) foram atribuídos a carbonos quaternários e em δ 78,1 (C-6) e 57,9 (OCH₃) a um carbono oximetínico e um carbono metoxílico, respectivamente. Os dados obtidos dos espectros de RMN ¹H e ¹³C de **1** permitiram identificar 16 carbonos atribuídos a 4 carbonos não hidrogenados, 3 carbonos metínicos, 4 carbonos metilênicos e 5 carbonos metílicos, incluindo um metoxílico (Tabela 1). Esses dados foram comparados com os descritos na literatura para sesquiterpenos de esqueleto patchoulano, permitindo propor que **1** apresentava o esqueleto básico do cipereno.¹⁴ As posições do grupo metoxila e da ligação dupla no sesquiterpeno **1** foram determinadas a partir das correlações referentes aos acoplamentos heteronucleares à longa distância dos hidrogênios em δ_H 3,37 (OCH₃) com o carbono oximetínico em δ_C 78,1 (C-6) e dos hidrogênios em δ_H 4,15 (H-6), 2,68 (H-2a), 2,18 (H-2b) e 1,76 (H-15) com o carbono em δ_C 136,5 (C-1) observadas no espectro HMBC. A configuração relativa de **1** e as orientações 6 α e 10 α foram deduzidas a partir do espectro NOESY. Neste espectro foram observadas correlações entre os hidrogênios da metoxila em δ_H 3,37 (OCH₃) com os hidrogênios metílicos em δ_H 0,82 (H-14), bem como dos hidrogênios metílicos em δ_H 0,77 (*s*, H-13) com os hidrogênios em δ_H 4,15 (*s*, H-6) e 1,63 (*td*, H-3a). O conjunto de dados obtidos dos espectros de RMN 1D e 2D permitiu o assinalamento inequívoco dos sinais de RMN ¹H e ¹³C da substância **1**, que foi identificada como o sesquiterpeno tricíclico oxigenado 6 α -metoxi-cipereno. Não foram encontrados relatos na literatura para este composto.

*e-mail: nilce@dqi.ufc.br

Tabela 1. Dados de RMN ¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) de **1** em CDCl₃

C	δ _c	δ _H (mult, nH, J em Hz)	¹ H, ¹ H - COSY	HMBC
1	136,5	-	-	H-2a; H-2b; 3H-15; H-6; H-3b
2a	42,5	2,68 (m; 1H)	H-2b; H-3b	3H-15
2b		2,18 (dd; 1H; 16,0; 10,0)	H-2a	-
3a	27,3	1,63 (td; 1H; 10,0; 2,5)	H-3b	H-2b
3b		1,45 (m; 1H)	H-3a; H-2a	-
4	65,0	-	-	H-10; H-3a; H-3b; H-2b; 2H-9; 3H-14; 3H-12; 3H-13; 3H-15
5	142,5	-	-	H-6; H-2a; H-2b; H-10; 3H-15; H-3b
6	78,1	4,15 (sl; 1H)	-	H-8a; 3H(-OCH ₃); 3H-15
7	51,2	2,04 (m; 1H)	-	2H-9; 3H-12; 3H-13
8a	22,3	1,69 (m; 1H)	H-8b	2H-9; H-6
8b		1,56 (m; 1H)	H-8a; 2H-9	-
9	28,9	1,37 (m; 2H)	-	H-10; 3H-14;
10	35,7	1,98 (m; 1H)	3H-14	2H-9; 3H-14; H-3a; H-3b
11	41,4	-	-	3H-12; 3H-13; H-10; H-3b
12	20,6	0,96 (s; 3H)	-	3H-13
13	26,4	0,77 (s; 3H)	-	3H-12
14	18,3	0,82 (d; 7,2; 3H)	H-10	H-10; 2H-9
15	14,7	1,76 (s; 3H)	-	H-2b; H-3a
OCH ₃	57,9	3,37 (s; 3H)	-	H-6

As substâncias identificadas como damaradienol (**2**),¹⁵ retusina (**3**),¹⁶ 3,7,4'-trimetoxicanferol (**4**),¹⁷ ombuina (**5**),¹⁸ pachipodol (**6**),¹⁹ esqualeno (**7**),²⁰ canferol (**8**),²¹ casticina (**9**),²² 5-hidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona (**10**),²³ espatulenol (**11**),²⁴ ácido acetil aleurítico (**12**),^{25,26} e artemetina (**13**)²⁷ foram identificadas por comparação direta dos dados espectroscópicos obtidos com os dados descritos na literatura (Figura 1).

As substâncias isoladas de *C. muscicarpa* pertencem às classes de produtos naturais flavonoides e terpenoides, bastante encontradas em espécies de *Croton*. Destas substâncias, os triterpenos damaradienol (**2**) e esqualeno (**7**), bem como os flavonoides ombuina (**5**) e 5-hidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona (**10**), estão sendo relatados pela primeira vez para a família Euphorbiaceae. A retusina (**3**) e o pachipodol (**6**) foram obtidos anteriormente a partir do extrato hexânico das partes aéreas de *Croton ciliatoglanduliferus*,²⁸ enquanto que 3,7,4'-trimetoxicanferol (**4**) foi isolada das folhas de *C. cajucara*.²⁹ Relatos encontrados na literatura para o canferol (**8**) mostraram que este flavonoide é bastante distribuído em diferentes espécies vegetais. Na família Euphorbiaceae, este composto foi obtido a partir do estudo dos galhos de *C. caudatus*.¹² As substâncias casticina (**9**), espatulenol (**11**), ácido acetil aleurítico (**12**) e artemetina (**13**) foram isoladas de *C. sellowianus*,¹³ *C. caracasana*,³⁰ *C. cajucara*¹ e *C. brasiliensis*,^{11,13} respectivamente.

Os compostos isolados do exsudato, das folhas e dos galhos de *C. muscicarpa* descritos neste trabalho estão sendo relatados pela primeira vez para a espécie. Na literatura foi encontrado um relato do estudo do extrato etanólico das raízes de *C. muscicarpa*, cujas substâncias isoladas foram três alcaloides sesquiterpênicos do tipo guaiano (muscicapinas A, B e C) e um alcaloide derivado da nicotina (anabasina).³ O sesquiterpeno 6a-metoxi-cipereno (**1**) está sendo relatado pela primeira vez na literatura.

PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentação e procedimentos experimentais

Os espectros na região do IV foram obtidos em espectrômetro ABB Bomem, modelo FTLA2000-102 da central analítica do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica – UFC, utilizando pastilhas de KBr. Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance DPX-300 ou DRX-500 operando na frequência de hidrogênio a 300 e a 500 MHz e na frequência do carbono-13 a 75 e a 125 MHz, respectivamente. Os solventes utilizados na dissolução das amostras foram clorofórmio, metanol ou piridina deuterados. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados para RMN ¹H pelo pico do hidrogênio pertencente à fração não deuterada dos solventes: δ 7,27 (CDCl₃), 3,31 (CD₃OD) e 7,21 (C₅D₅N), enquanto que para RMN ¹³C, pelo pico central dos sinais em δ 77,0; 49,1 e 123,8 do clorofórmio, metanol e da piridina deuterados, respectivamente. O padrão de substituição dos carbonos em RMN ¹³C foi determinado a partir da utilização da técnica DEPT com o ângulo de nutação (θ) de 135° e por comparação com o espectro completamente desacoplado, confirmado pelos espectros HSQC e HMBC. 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. Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro de massa Shimadzu, modelo QP5050, por impacto eletrônico a 70 eV. As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas em colunas de vidro, de comprimentos e diâmetros variados em função da quantidade de amostra, com gel de sílica 60 (63-200 μm) Vetec e sílica 60 (40-63 μm) da Merck para cromatografia tipo *flash*. Para as cromatografias em camada delgada analítica (CCD)

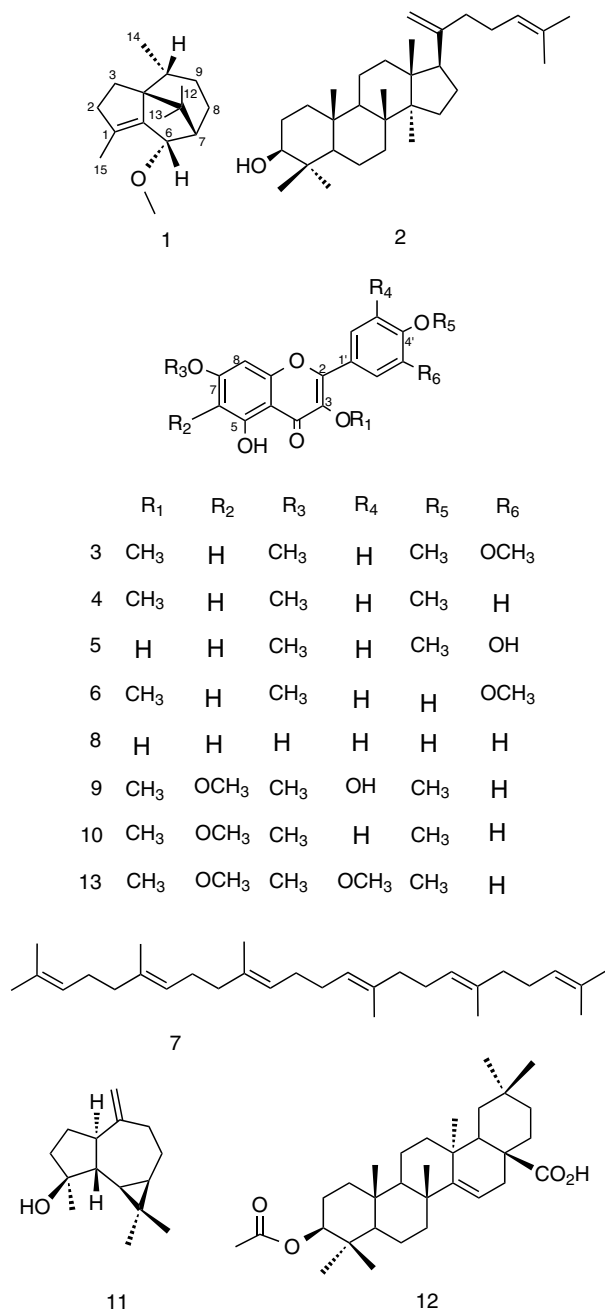


Figura 1. Estruturas das substâncias isoladas de *C. muscicarpa*

foram utilizadas placas de vidro contendo gel de sílica 60 GF₂₅₄ Fluka (Kiesegel) ou cromatoplaças de gel de sílica 60 (2-25 µm) sobre alumínio, da Merck. A revelação das placas CCD foi feita pela exposição das mesmas à lâmpada ultravioleta (UV), com dois comprimentos de onda (315 e 365 nm) e por aspersão das placas com solução de vanilina e ácido perclórico em etanol, seguido de aquecimento por 5 min em placa aquecedora a aproximadamente 100 °C.

Material vegetal

O material vegetal de *Croton muscicarpa* foi coletado na Chapada Diamantina, Bahia. A exsiccata da planta encontra-se depositada no Herbário Prisco Bezerra, do Departamento de Biologia da UFC, registrada sob nº 38.644. A identificação botânica foi realizada pela Profa. D. S. C. Torres, do Departamento de Ciências Biológicas Jequié da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).

Extração e isolamento dos constituintes químicos

O exsudato foi extraído por imersão e agitação dos galhos (600 g) sem as folhas e inflorescências, em éter de petróleo, seguido por clorofórmio, à temperatura ambiente. As soluções obtidas foram filtradas e concentradas em evaporador rotatório à pressão reduzida resultando nos extratos amarronzados denominados CMEP (6,5 g) e CMC (31,7 g), respectivamente. Uma alíquota de 5,5 g de CMEP foi fracionada através de coluna filtrante com gel de sílica resultando nas frações: éter de petróleo (CMEP-EP; 0,31 g), éter de petróleo:CHCl₃ 1:1 (CMEP-EC; 1,44 g), CHCl₃ (CMEP-C; 2,23 g); AcOEt (CMEP-AC; 0,78 g) e MeOH (CMEP-M; 0,09 g). Uma alíquota de 980 mg da fração CMEP-EC foi submetida à coluna cromatográfica sobre gel de sílica, por eluição com os solventes Hex, DCM, AcOEt e MeOH, puros e em misturas binárias de polaridade crescente resultando em 111 frações de 10 mL. As frações obtidas foram reunidas de acordo com suas semelhanças observadas por CCD. A fração 40-44 (101,6 mg) eluída com Hex:DCM (55:45) foi recromatografada sobre gel de sílica em coluna do tipo *flash* e eluição isocrática com o sistema de solventes Hex:DCM (45:55), resultando na obtenção de 69 frações de 5 mL e no isolamento de 2 (39,3 mg), presente nas frações 11 a 13.

Uma alíquota de 10,0 g de CMC foi submetido a tratamento com NH₄OH (300 mL) por 4 h. A mistura obtida foi extraída com Hex (3 x 100 mL) seguido de DCM (3 x 100 mL), resultando nas frações CMC-NH (0,24 g) e CMM-ND (0,71 g), respectivamente, após secagem com Na₂SO₄ (anidro) e evaporação do solvente. A solução aquosa básica restante foi acidificada com HCl até pH 1 e extraída com DCM (3 x 100 mL) e AcOEt (3 x 100 mL), resultando nas frações CMC-AD (1,6 g) e CMC-AAC (5,0 g), respectivamente. CMC-NH foi fracionada por cromatografia sobre gel de sílica tipo *flash* e eluição com misturas dos solventes citados, em ordem crescente de polaridade, resultando em 141 frações de 10 mL, cujas frações 115 a 122 foram recristalizadas com MeOH para fornecer a substância 3 (37,2 mg).

As frações 79 a 114 foram recromatografadas em coluna tipo *flash* e eluição isocrática (Hex:AcOEt 8:2) resultando em 38 frações de 3 mL e no isolamento da substância 4 (3,7 mg, fração 1-13).

A fração CMM-ND (705 mg) foi suspensa em 10 mL de MeOH para se obter uma fração insolúvel (CMM-NDI, 56,9 mg) e outra solúvel (CMM-NDS, 608,5 mg) após filtração em funil comum. Uma alíquota de CMM-NDI (16 mg) foi cromatografada sobre gel de sílica tipo *flash* e eluição isocrática com Hex:CHCl₃:MeOH (25:70:5) resultando em 73 frações de 3 mL e no isolamento de 5 (4,0 mg, fração 4).

A fração CMM-NDS foi cromatografada sobre gel de sílica e eluição isocrática com Hex:CHCl₃:MeOH (70:25:5) para se obter 43 frações de 5 mL. Destas frações, a fração 6-7 (155,6 mg) foi recromatografada sobre gel de sílica e eluição com misturas binárias dos solventes Hex e AcOEt com gradiente de polaridade crescente, resultando em 74 frações de 5 mL e no isolamento de 6 (7,8 mg, Hex:AcOEt 8:2, frações 11 a 24).

As folhas (2,3 kg) e galhos (2,0 kg) foram secos à temperatura ambiente, moídos e macerados com hexano seguido por etanol, resultando nos extratos hexânicos e etanólicos após evaporação dos solventes em evaporador rotatório. Os extratos hexânicos foram denominados CMHF (63,3 g) e CMHT (19,6 g), enquanto os extratos etanólicos foram denominados CMEF (262,3 g) e CMET (91,83 g), para folhas e galhos, respectivamente. Uma alíquota de CMHF (36,5 g) foi fracionada sobre gel de sílica com os solventes Hex (0,8 L), DCM (0,6 L), AcOEt (0,7 L) e MeOH (0,2 L) em ordem crescente de polaridade resultando nas frações CMHF-H (1,3 g), CMHF-D (14,2 g), CMHF-A (17,4 g) e CMHF-M

(0,2 g), respectivamente. Uma alíquota de 0,5 g de CMHF-H foi cromatografada sobre gel de sílica e eluição isocrática com Hex, resultando em 57 frações de 10 mL, dentre estas, as frações 1 a 12 referentes à substância **7** (27 mg). Uma alíquota de CMEF (50,7 g) foi dissolvida numa solução H₂O:MeOH 80:20 e a solução obtida, extraída com os solventes Hex (1,2 L), DCM (0,4 L) e AcOEt (0,3 L), resultando nas frações CMFE-H (17,9 g), CMFE-D (11,9 g) e CMFE-Ac (1,7 g), respectivamente. Uma alíquota de CMFE-D (2,8 g) foi cromatografada sobre gel de sílica tipo *flash* e eluição com misturas binárias dos solventes Hex, AcOEt e MeOH em ordem crescente de polaridade. Foram obtidas 15 frações de 100 mL, cujas frações F4 (Hex:AcOEt 60:40), F5 (Hex:AcOEt 60:40) e F7 (Hex:AcOEt 40:60) foram identificadas como as substâncias **8** (55,5 mg), **9** (35,0 mg) e **10** (21,0 mg), respectivamente.

Uma alíquota de CMET (80,0 g) foi dissolvida em metanol:água 70:30 (0,5 L) e extraída com os solventes Hex, DCM, AcOEt e n-BuOH (3 x 0,3 L), resultando na frações CMET-H (3,1 g), CMET-D (23,9 g), CMET-Ac (7,7 g) e CMET-Bu (1,2 g), respectivamente. Uma alíquota de CMET-H (2,6 g) foi submetida a fracionamento em coluna cromatográfica sobre gel de sílica e eluição com os solventes Hex, DCM, AcOEt e MeOH, bem como suas misturas binárias em ordem crescente de polaridade, resultando em 97 frações de 20 mL. As frações puras 48 e 49 eram referentes à substância **1** (15,8 mg, Hex:DCM 1:1). A fração 72-74 (161,9 mg, DCM) foi submetida a uma coluna de gel de sílica do tipo *flash* e eluição com Hex:DCM 45:55, DCM e MeOH resultando em 49 frações de 15 mL e no isolamento de **11** (15,6 mg, Hex:DCM 45:55).

As raízes (1,5 kg) secas e moídas foram extraídas com hexano, resultando em 8,8 g do extrato denominado CMHR. Uma alíquota de 8,7 g de CMHR foi fracionada sobre gel de sílica com os solventes Hex, DCM, AcOEt e MeOH, para fornecer as frações F1 (0,5 g, Hex), F2-5 (4,5 g, DCM), F6 (3,2 g, AcOEt) e F7 (0,5 g, MeOH). Uma alíquota da fração F2-5 (2,6 g) foi cromatografada sobre gel de sílica e eluição com os solventes Hex, DCM e AcOEt com gradiente de polaridade crescente. Das 141 frações (15 mL) obtidas foi possível isolar as substâncias **12** (8,9 mg, Hex:DCM 10:90) e **13** (11,5 mg, DCM:AcOEt 95:5).

6α-metoxi-cipereno (**1**)

Óleo amarelo; $[\alpha]_D^{20} = +24,03^\circ$ (c 0,0023, CHCl₃); IV (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2926, 1462, 1450, 1370, 1107, 1084; RMN ¹H e ¹³C, Tabela 1; EM *m/z* 234 [M]⁺, 202.

Damaradienol (**2**)

Cristais incolores; pf 117,2-120,8 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3500, 2931, 1638, 1455, 1379, 1038. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura¹⁵ (material suplementar); EM *m/z* 426 [M]⁺, 218, 207, 189, 135, 109, 9502, 234.

Retusina (**3**)

Cristais amarelos; pf 150,8-152,9 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3445, 3009, 2951, 1590, 1513, 1230, 1028. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura¹⁶ (material suplementar); EM *m/z* 358 [M]⁺, 357, 343, 327, 165.

3,7,4'-trimetoxicanferol (**4**)

Cristais amarelos; pf 137,7-140,4 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3449, 3009, 2948, 1586, 1500, 1260, 1174. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura¹⁷ (material suplementar); EM *m/z* 328 [M]⁺, 327, 309, 285, 150.

Ombuina (**5**)

Cristais amarelos; pf 228,3-230,1 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3454,

3424, 1659, 1593, 1504, 1220, 1238, 1161. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura¹⁸ (material suplementar); EM *m/z* 330 [M]⁺, 315, 287, 259, 149.

Pachipodol (**6**)

Cristais amarelos; pf 169,5-172,3 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3444, 2923, 2850, 1661, 1600, 1515, 1495, 1210. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura¹⁹ (material suplementar); EM *m/z* 344 [M]⁺, 329, 313, 301, 158.

Esqualeno (**7**)

Óleo incolor; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 2942, 2918, 2851, 1636, 1452, 1380. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura²⁰ (material suplementar); EM *m/z* 410 [M]⁺, 341, 191, 109, 95, 69, 41.

Canferol (**8**)

Cristais amarelos; pf 265,0-267,0 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3461, 1650, 1606, 1504, 1183, 1070. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura²¹ (material suplementar); EM *m/z* 286 [M]⁺, 229, 136, 121, 108, 93, 77, 69.

Casticina (**9**)

Cristais amarelos; pf 171,5-173,0 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3456, 2931, 1651, 1600, 1460, 1270, 1220. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura²² (material suplementar); EM *m/z* 374 [M]⁺, 359, 151, 135, 86, 84.

5-hidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona (**10**)

Cristais amarelos; pf 171,0-175,0 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3442, 1660, 1590, 1460, 1360, 1180. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura²³ (material suplementar); EM *m/z* 358 [M]⁺, 343, 153, 135, 84, 69.

Espatulenol (**11**)

Óleo amarelo; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3428, 2926, 1455, 1376, 1275. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura²⁴ (material suplementar); EM *m/z* 220 [M]⁺, 205, 159, 147, 131, 119, 105, 91, 79, 69.

Ácido acetil aleuritólico (**12**)

Cristais incolores; pf 298,6-300,2 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3403, 2934, 2856, 1731, 1686, 1467, 1376, 1241. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura^{25,26} (material suplementar).

Artemetina (**13**)

Cristais amarelos; pf 162,2-163,0 °C; IV (KBr; cm⁻¹) ν_{\max} 3001, 2918, 2833, 1664, 1587, 1508, 1471, 1263, 1150. Os dados de RMN ¹H e ¹³C concordam com os descritos na literatura²⁷ (material suplementar); EM *m/z* 388 [M]⁺, 373, 165, 135, 119, 77, 69.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Os espectros de RMN das substâncias isoladas, bem como os dados de RMN dos flavonoides **3-6** e **8-10,13** encontram-se disponíveis na forma de arquivo pdf, com acesso livre, <http://quimicanova.sbq.org.br>.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, FUNCAP, FINEP, PRONEX e CAPES pelo apoio financeiro e pelas bolsas concedidas. Ao CENAUREMN pelos espectros de RMN obtidos.

REFERÊNCIAS

1. Salatino, A.; Salatino, M. L. F.; Negri, G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 11.
2. Secco, R. S.; *Rev. Bras. Bot.* **2004**, *27*, 333.
3. Barbosa-Filho, J. M.; Araújo-Júnior, V. T.; Silva, M. S.; Da-Cunha, E. V. L. B.; Agra, M. F.; Athayde-Filho, P. F.; Vieira, I. J. C.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 553.
4. Nardi, G. M.; Siqueira Junior, J. M.; Monache, F. D.; Pizzolatti, M. G.; Ckless, K.; Ribeiro-do-Valle, R. M.; *Phytomedicine* **2007**, *14*, 115.
5. De Paula, A. C. B.; Gracioso, J. S.; Toma, W.; Hiruma-Lima, C. A.; Carneiro, E. M.; Brito, A. R. M. S.; *Phytomedicine* **2008**, *15*, 815.
6. Santos, H. S.; Barros, F. W. A.; Albuquerque, M. R. J. R.; Bandeira, P. N.; Pessoa, C.; Braz, R.; Monte, F. J. Q.; Leal-Cardoso, J. H.; Lemos, T. L. G.; *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1884.
7. Nardi, G. M.; Dalbó, S.; Monache, F. D.; Pizzolatti, M. G.; Ribeiro-do-Valle, R. M.; *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *107*, 73.
8. Gurgel, L. A.; Sidrim, J. J. C.; Martins, D. T.; Cechinel Filho, V.; Rao, V. S.; *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *97*, 409.
9. Roengsumran, S.; Petsom, A.; Kuptianuwat, N.; Vilaivan, T.; Ngamrojnavanich, N.; Chaichantipyuth, C.; Phuthong, S.; *Phytochemistry* **2001**, *56*, 103.
10. Torres, M. C. M.; Braz, R.; Silveira, E. R.; Diniz, J. C.; Viana, F. A.; Pessoa, O. D. L.; *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 375.
11. Palmeira, S. F.; Conserva, L. M.; Silveira, E. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1420.
12. Zou, G. A.; Ding, G.; Su, Z. H.; Yang, J. S.; Zhang, H. W.; Peng, C. Z.; Aisa, H. A.; Zou, Z. M.; *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 792.
13. Palmeira, S. F.; Alves, V. L.; Moura, F. S.; Vieira, L. F. A.; Conserva, L. M.; Lemos, R. P. L.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2006**, *16*, 397.
14. Havlik, J.; Budesinsky, M.; Kloucek, P.; Kokoska, L.; Valterova, I.; *Phytochemistry* **2009**, *70*, 414.
15. Leong, Y. W.; Harrison, L. J.; *Phytochemistry* **1999**, *50*, 849.
16. Brown, G. D.; Sy, L. K.; *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1207.
17. Rossi, M. H.; Yoshida, M.; Maia, J. G. S.; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1263.
18. Haraguchi, H.; Hashimoto, K.; Yagi, A.; *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1349.
19. Souza, M. F. V.; Silva e Dantas, D.; Silva, T. M. S.; Lins, A. C. S.; Costa, D. A.; Cavalcante, J. M. S.; Matias, W. N.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 1250.
20. Solzzani, P.; Di Silvestro, G.; *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 385.
21. Markham, K. R.; Ternal, B.; Stanley, R.; Geiger, H.; Mabry, T. J.; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1389.
22. Brown, G. D.; Liang, G.-Y.; Sy, L.-K.; *Phytochemistry* **2003**, *64*, 303.
23. Paula, V. F.; Cruz, M. P.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 213.
24. Inagaki, F.; Abe, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, *11*, 1773.
25. Ahmad, V. U.; Rahman, A.; *Handbook of Natural Products Data*, Elsevier: Amsterdam, 1994.
26. Mahato, S. B.; Kundu, A. P.; *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1517.
27. Martínez, V.; Barbera, O.; Sanchez-Parareda, J.; Marco, J. A.; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2619.
28. González-Vázquez, R.; Díaz, B. K.; Aguilar, M. I.; Diego, N.; Lotina-Hennsen, B.; *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 1217.
29. Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Arruda, A. C.; Pamplona, S. G. S. R.; Vanderlinde, F. A.; Echevarria, A.; Lapa, A. J.; Cólus, I. M. S.; Grynberg, N. F.; Farias, R. A. F.; Luna Costa, A. M.; Rao, V. S. N.; *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *70*, 41.
30. Suarez, A. L.; Oropeza, M.; Vasquez, L.; Tillett, S.; Compagnone, R. S.; *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 97.

FLAVONOIDES E TERPENÓIDES DE *Croton muscicarpa* (Euphorbiaceae)

Milena B. Barreto, Clérton L. Gomes, João Vito B. de Freitas, Francisco das Chagas L. Pinto, Edilberto R. Silveira e Nilce V. Gramosa*

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, CP 6021, 60455-760 Fortaleza – CE, Brasil

Daniela S. Carneiro Torres

Departamento de Ciências Biológicas Jequié, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 45200-000 Jequié – BA, Brasil

Tabela 1S. Dados de RMN ¹³C dos flavonoides isolados de *C. muscicarpa*

C	δ_c							
	3 ^a	4 ^b	5 ^c	6 ^a	8 ^d	9 ^a	10 ^a	13 ^a
2	156,0	156,2	147,9	156,2	148,2	155,6	156,2	156,1
3	139,2	139,2	138,7	139,1	137,3	139,0	138,9	139,0
4	178,9	179,1	177,6	179,0	177,5	179,0	179,1	179,1
5	162,2	162,3	162,0	162,3	162,7	152,7	153,0	152,5
6	98,0	98,1	98,3	98,1	99,4	132,2	132,5	132,5
7	165,6	165,7	165,9	165,7	165,7	158,8	159,0	159,0
8	92,4	92,4	92,3	92,4	94,6	90,3	90,5	90,5
9	157,0	157,0	157,2	157,0	158,4	152,3	152,5	153,0
10	106,2	106,4	105,6	106,3	104,7	106,6	106,8	106,8
1'	123,1	123,1	125,5	122,7	123,9	123,6	123,0	123,1
2'	111,5	130,4	116,5	111,2	130,9	114,3	130,3	111,5
3'	149,0	114,3	146,2	146,6	115,7	145,6	114,3	149,0
4'	151,6	162,0	150,6	148,6	160,7	148,7	161,9	151,6
5'	111,1	114,3	112,4	114,8	115,7	110,4	114,3	111,1
6'	122,4	130,4	120,8	122,9	130,9	121,6	130,3	122,4
3-OMe	60,4	60,4		60,0		60,1	60,3	60,4
6-OMe						60,9	61,0	61,1
7-OMe	56,0	56,0	56,2	56,1		56,3	56,5	56,2
3'-OMe	56,3			56,4				56,5
4'-OMe	56,2	55,7	56,1			56,0	55,6	56,3

^a 125 MHz, CDCl₃; ^b 75 MHz, CDCl₃; ^c 125 MHz, C₅D₅N; ^d 125 MHz, CD₃OD.

Tabela 2S. Dados de RMN ¹H dos flavonoides **3 a 6** isolados de *C. muscicarpa*

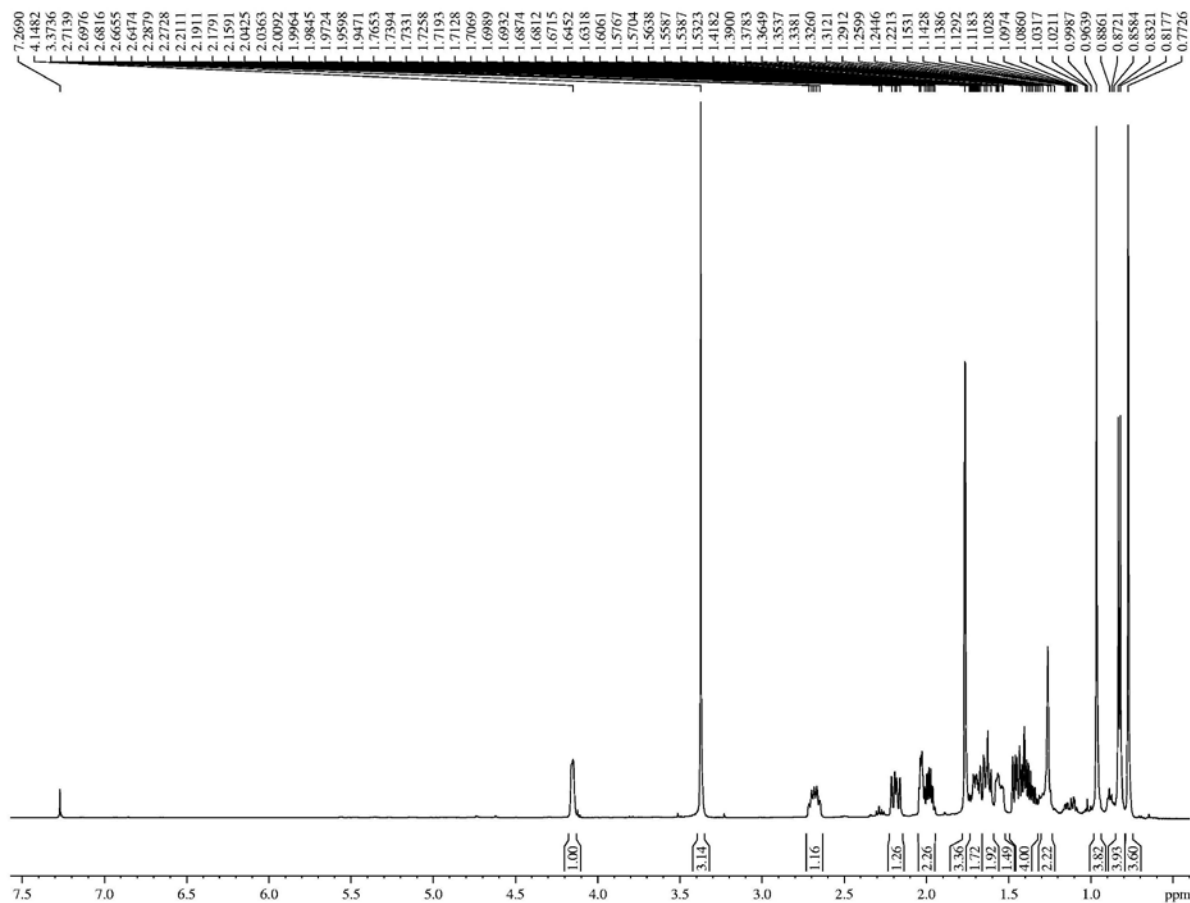
C	3 ^a	4 ^b	5 ^c	6 ^a
6	6,34 <i>d</i> (1,9)	6,36 <i>d</i> (2,2)	6,56 <i>d</i> (2,0)	6,37 <i>d</i> (2,1)
8	6,43 <i>d</i> (1,9)	6,45 <i>d</i> (2,2)	6,61 <i>d</i> (2,0)	6,45 <i>d</i> (2,1)
2'	7,68 <i>d</i> (1,6)	8,08 <i>d</i> (9,1)	8,50 <i>d</i> (2,0)	7,71 <i>d</i> (1,8)
3'		7,03 <i>d</i> (9,1)		
5'	6,98 <i>d</i> (8,6)	7,03 <i>d</i> (9,1)	7,17 <i>d</i> (8,6)	7,05 <i>d</i> (8,4)
6'	7,72 <i>dd</i> (8,6; 1,6)	8,08 <i>d</i> (9,1)	8,15 <i>dd</i> (8,6; 2,0)	7,68 <i>dd</i> (8,4; 1,8)
3-OMe	3,86 <i>s</i>	3,87 <i>s</i>		3,87 <i>s</i>
7-OMe	3,87 <i>s</i>	3,88 <i>s</i>	3,78 <i>s</i>	3,88 <i>s</i>
3'-OMe	3,96 <i>s</i>			3,99 <i>s</i>
4'-OMe	3,97 <i>s</i>	3,91 <i>s</i>	3,85 <i>s</i>	
5-OH		12,67 <i>bl</i>	13,13 <i>bl</i>	12,63 <i>bl</i>

^a 500 MHz, CDCl₃; ^b 300 MHz, CDCl₃; ^c 500 MHz, C₅D₅N.

Tabela 3S. Dados de RMN ¹H dos flavonoides **8 a 10 e 13** isolados de *C. muscicarpa*

C	8 ^d	9 ^a	10 ^a	13 ^a
6	6,17 <i>d</i> (2,0)			
8	6,39 <i>d</i> (2,0)	6,52 <i>s</i>	6,50 <i>s</i>	6,50 <i>s</i>
2'	8,09 <i>d</i> (9,0)	7,69 <i>d</i> (2,0)	8,06 <i>d</i> (9,0)	7,68 <i>d</i> (1,8)
3'	6,90 <i>d</i> (9,0)		7,02 <i>d</i> (9,0)	
5'	6,90 <i>d</i> (9,0)	6,98 <i>d</i> (8,5)	7,02 <i>d</i> (9,0)	6,99 <i>d</i> (8,5)
6'	8,10 <i>d</i> (9,0)	7,74 <i>dd</i> (8,5; 2,0)	8,06 <i>d</i> (9,0)	7,73 <i>dd</i> (8,5; 1,8)
3-OMe		3,87 <i>s</i>	3,86 <i>s</i>	3,86 <i>s</i>
6-OMe		3,91 <i>s</i>	3,90 <i>s</i>	3,92 <i>s</i>
7-OMe		3,93 <i>s</i>	3,92 <i>s</i>	3,96 <i>s</i>
3'-OMe				3,96 <i>s</i>
4'-OMe		4,00 <i>s</i>	3,96 <i>s</i>	3,96 <i>s</i>
5-OH				12,60 <i>s</i>

^a 500 MHz, CDCl₃; ^d 500 MHz, CD₃OD.

**Figura 1S.** Espectro de RMN ¹H do 6 α -metoxi-cipereno (**1**) (500 MHz, CDCl₃)

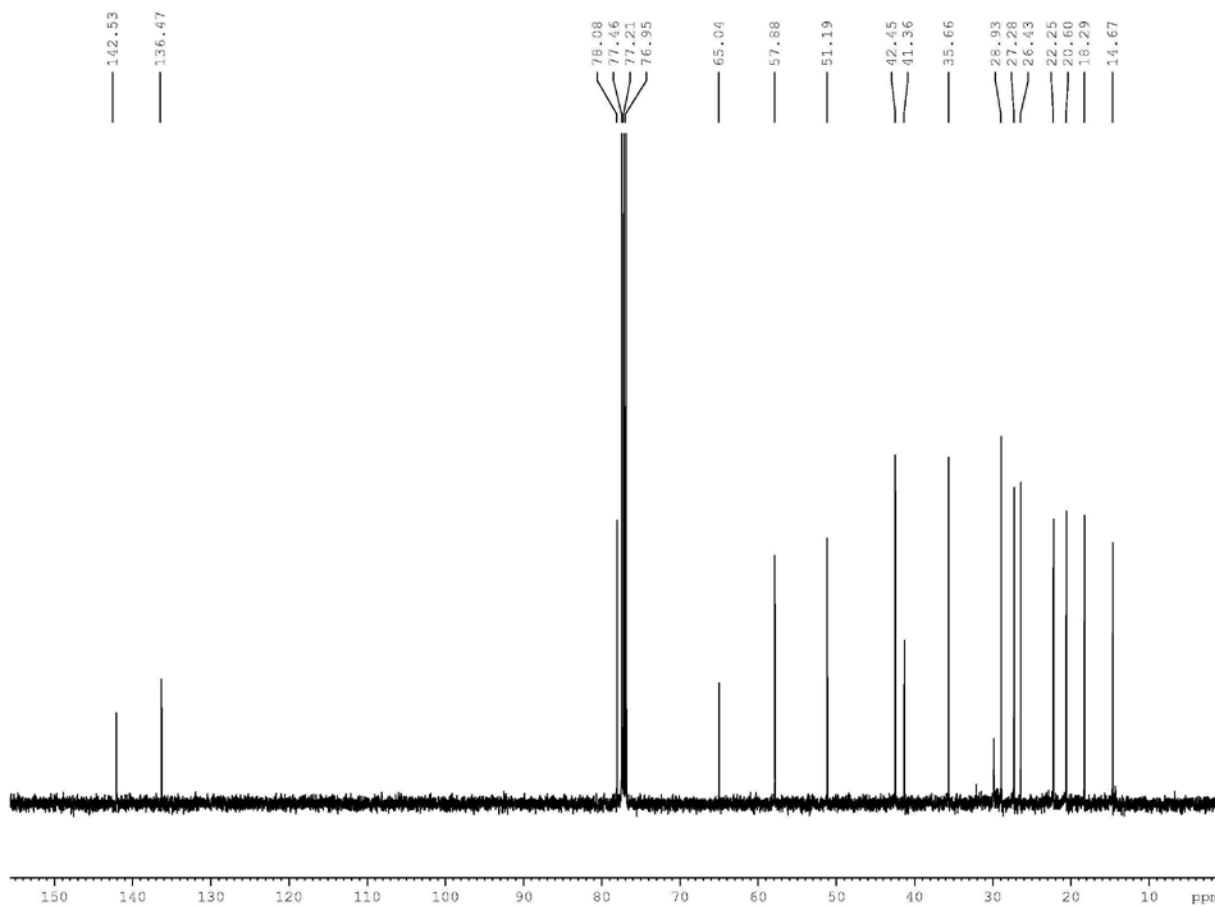


Figura 2S. Espectro de RMN ¹³C-CPD do 6α-metoxi-cipereno (1) (125 MHz, CDCl₃)

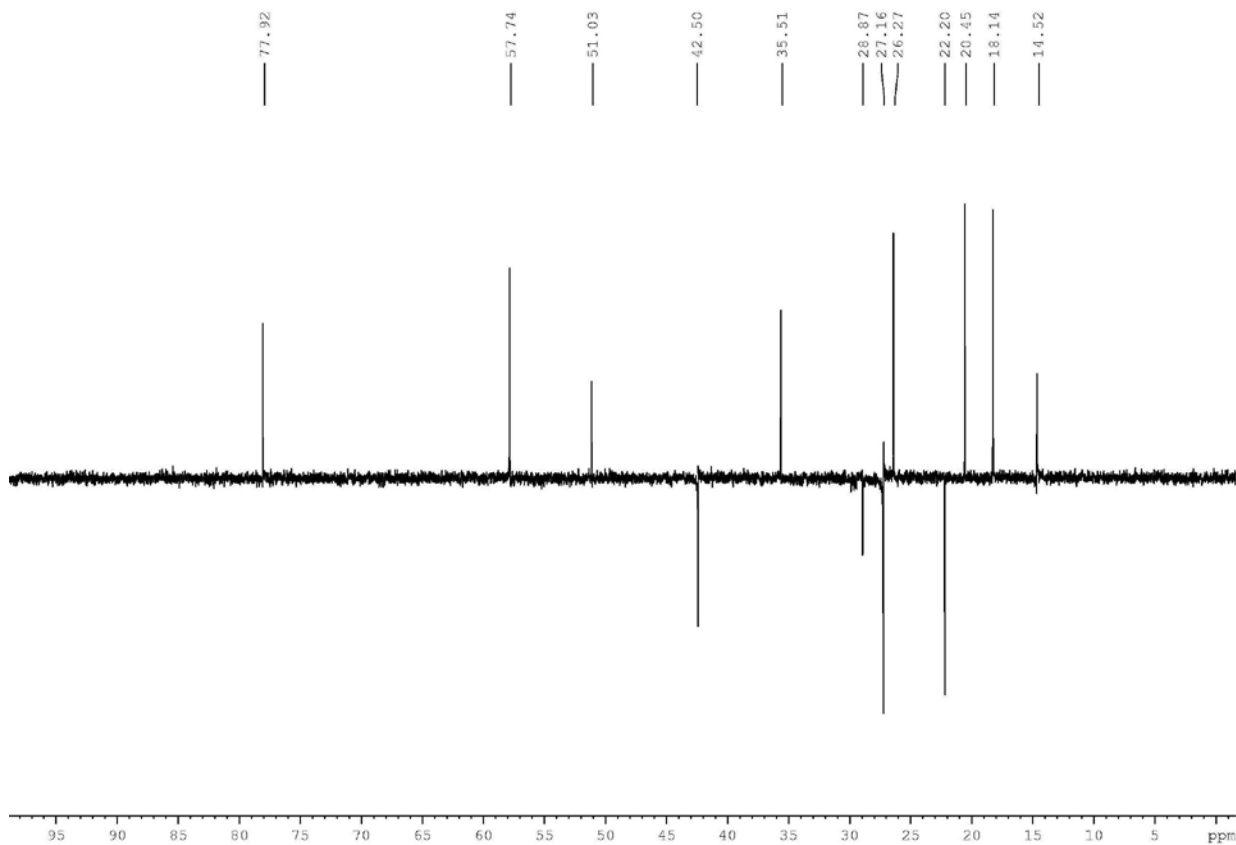


Figura 3S. Espectro de RMN ¹³C-DEPT (θ = 135) do 6α-metoxi-cipereno (1) (125 MHz, CDCl₃)

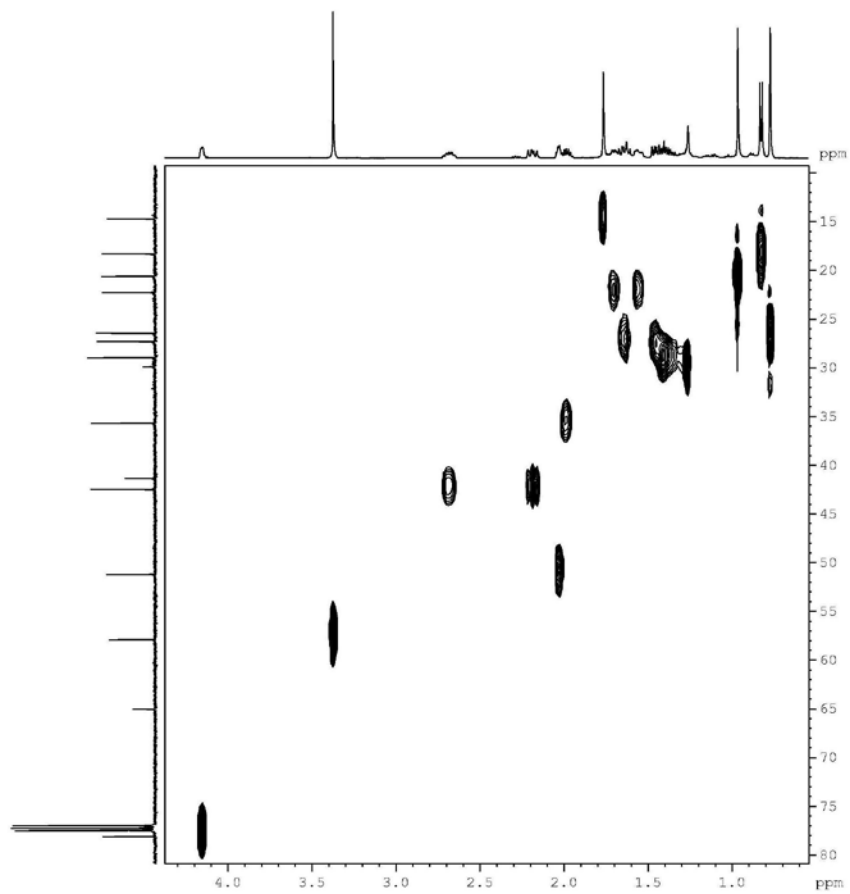


Figura 4S. Mapa de contorno do espectro de RMN HSQC do 6 α -metoxi-cipereno (1) (500 x 125 MHz, CDCl₃)

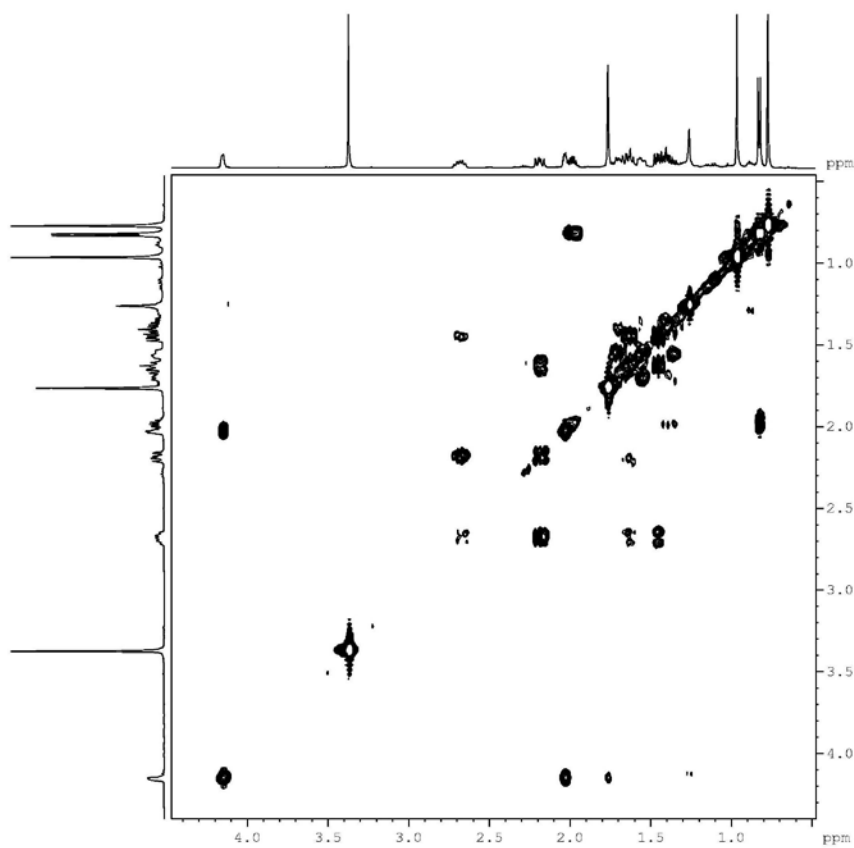


Figura 5S. Mapa de contorno do espectro de RMN ¹H, ¹H-COSY do 6 α -metoxi-cipereno (1) (500 x 500 MHz, CDCl₃)

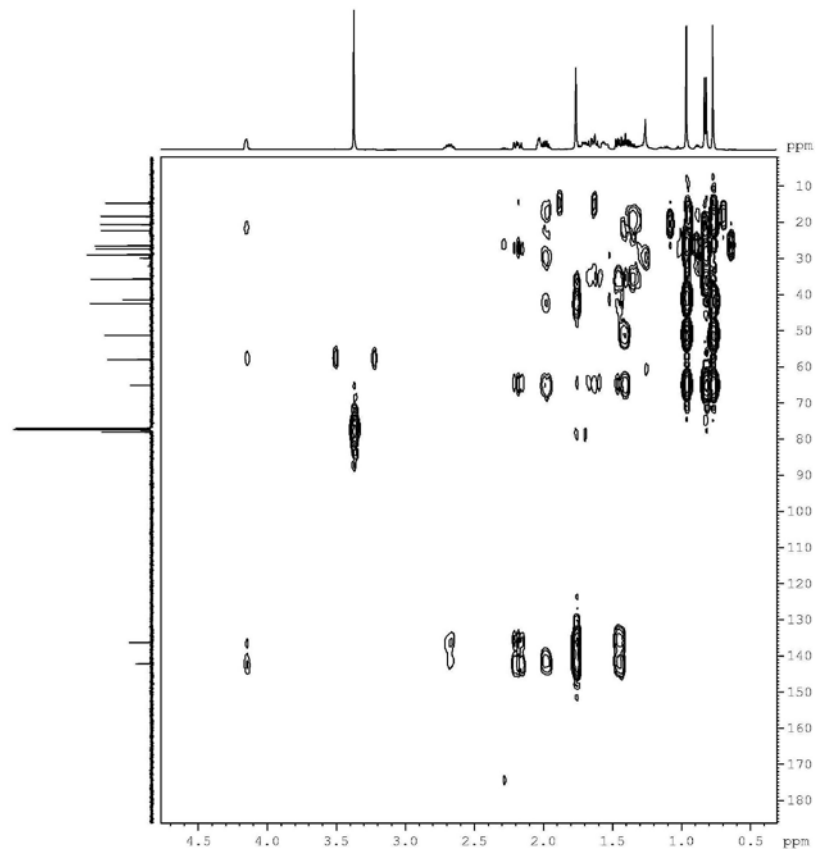


Figura 6S. Mapa de contorno do espectro de RMN HMBC do 6 α -metoxi-cipereno (1) (500 x 125 MHz, CDCl_3)

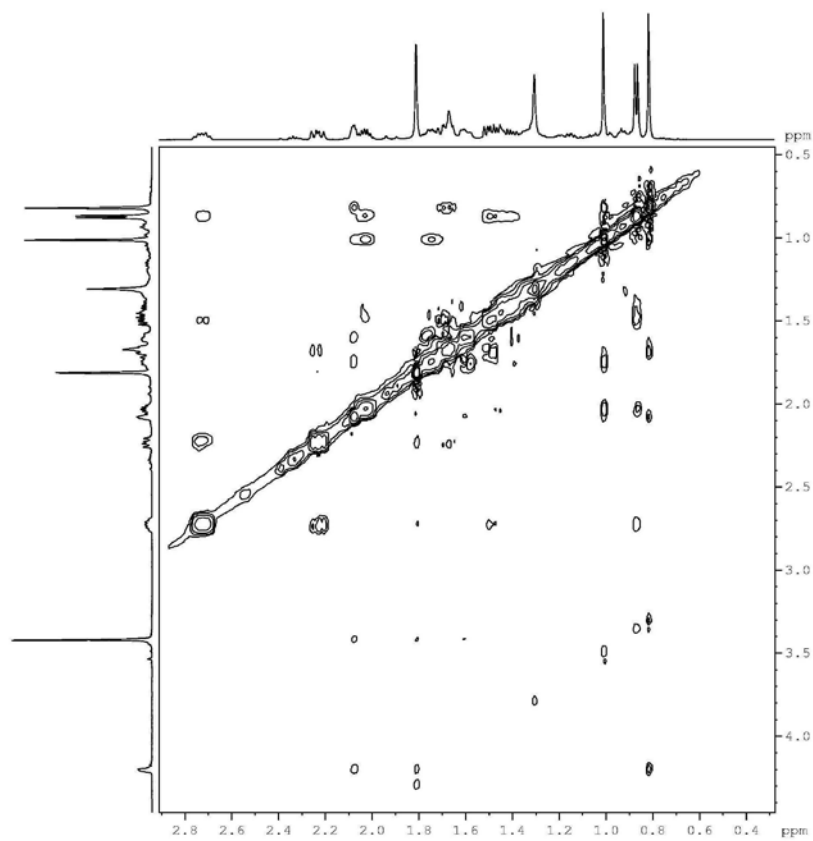


Figura 7S. Mapa de contorno do espectro de RMN do espectro de RMN ^1H , ^1H -NOESY do 6 α -metoxi-cipereno (1) (500 x 500 MHz, CDCl_3)

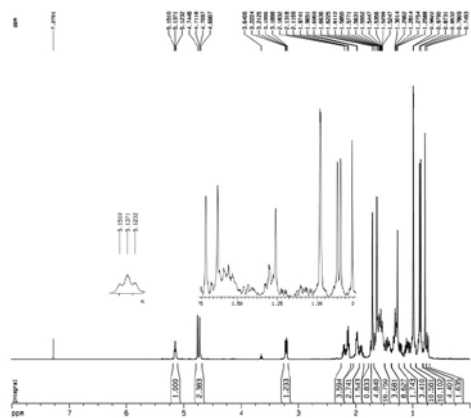


Figura 8S. Espectro de RMN ^1H do damaradienol (2) (CDCl_3 , 500 MHz)

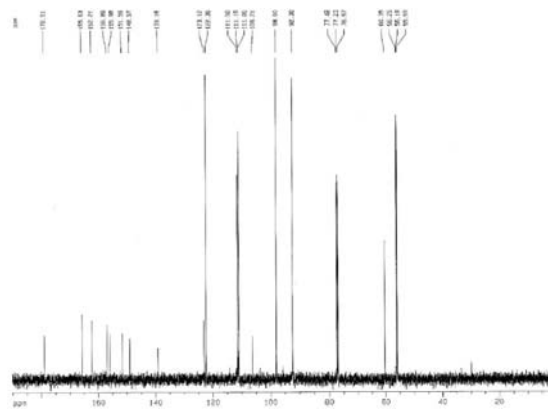


Figura 11S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD da retusina (3) (125 MHz, CDCl_3)

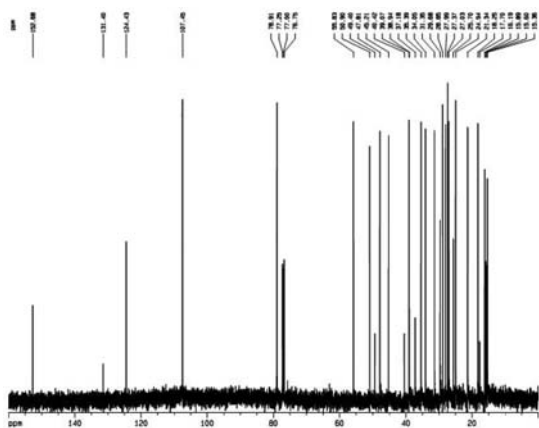


Figura 9S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD do damaradienol (2) (125 MHz, CDCl_3)

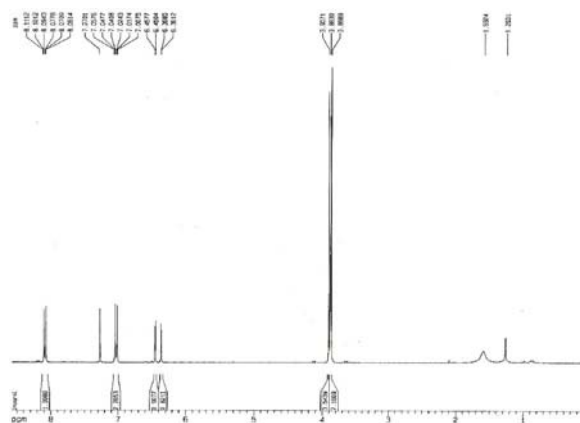


Figura 12S. Espectro de RMN ^1H do 3,7,4'-trimetoxicanferol (4) (300 MHz, CDCl_3)

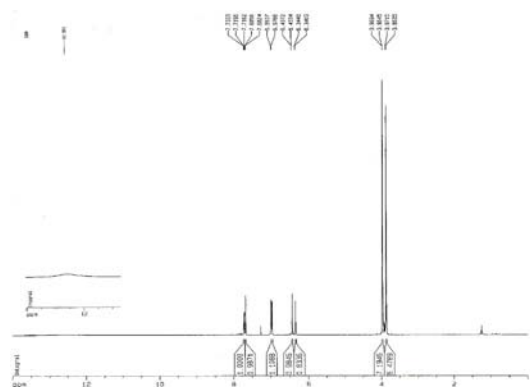


Figura 10S. Espectro de RMN ^1H da retusina (3) (CDCl_3 , 500 MHz)

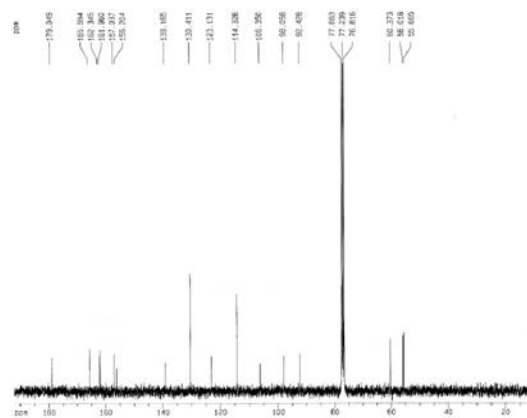


Figura 13S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD do 3,7,4'-trimetoxicanferol (4) (75 MHz, CDCl_3)

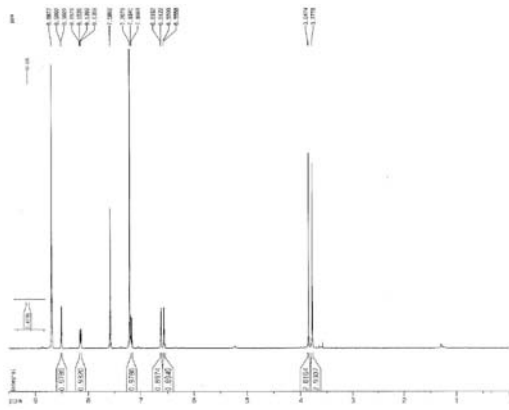


Figura 14S. Espectro de RMN ¹H da ombuína (5) (500 MHz, C₃D₂N)

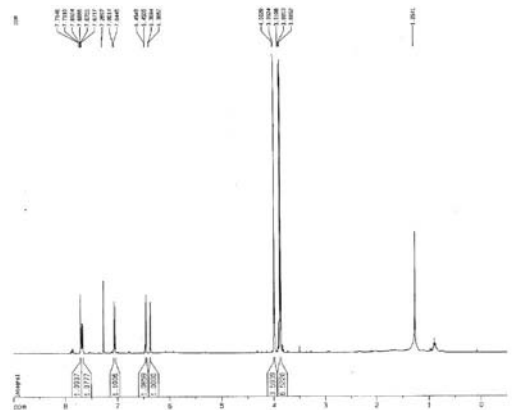


Figura 16S. Espectro de RMN ¹H do pachipodol (6) (500 MHz, CDCl₃)

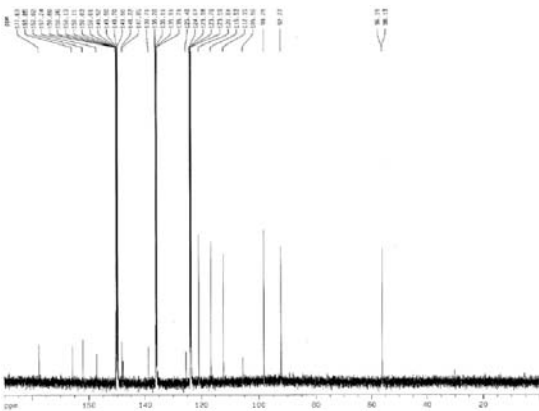


Figura 15S. Espectro de RMN ¹³C-CPD da ombuína (5) (125 MHz, C₃D₂N)

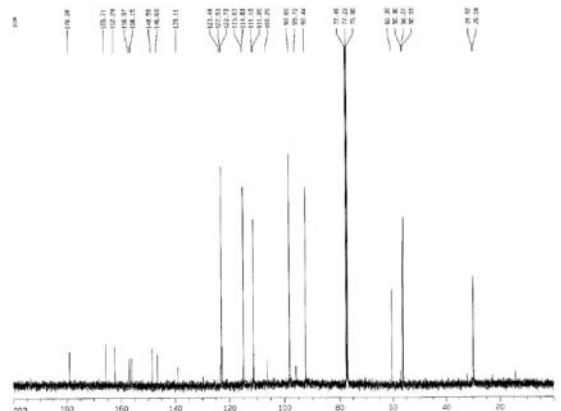


Figura 17S. Espectro de RMN ¹³C-CPD do pachipodol (6) (125 MHz, CDCl₃)

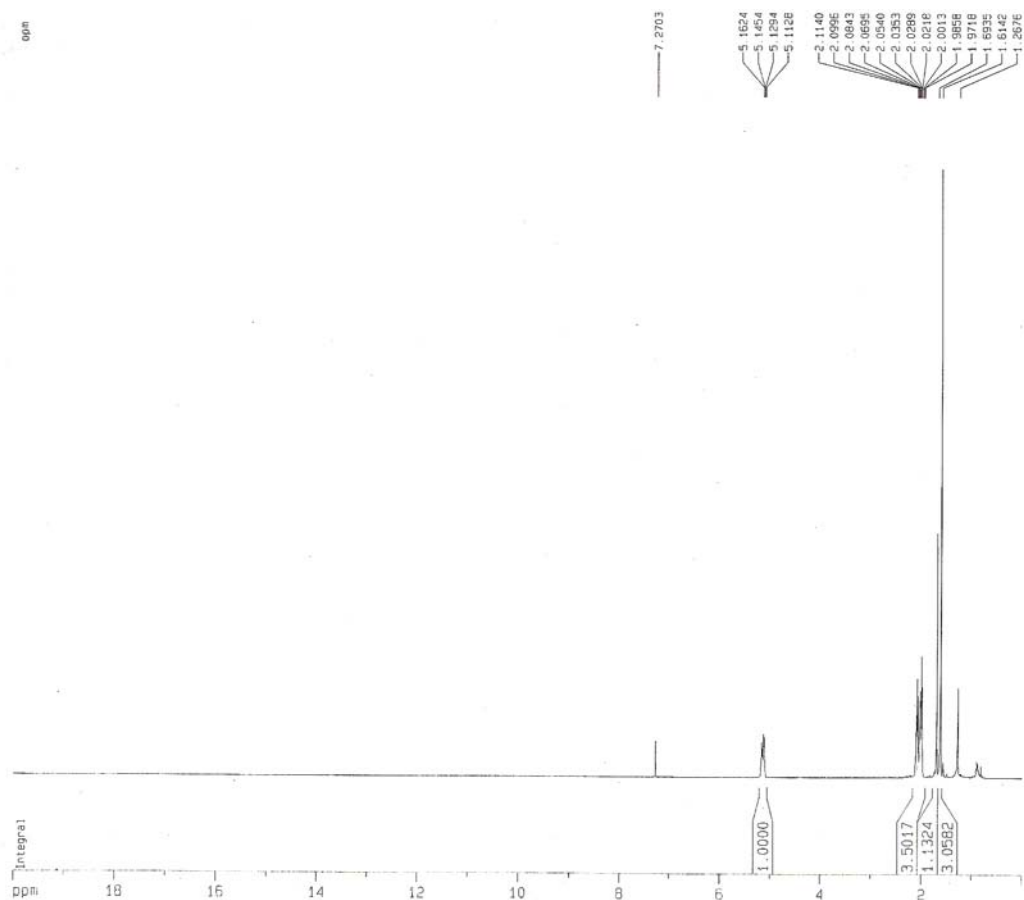


Figura 18S. Espectro de RMN ^1H do esqualeno (7) (500 MHz, CDCl_3)

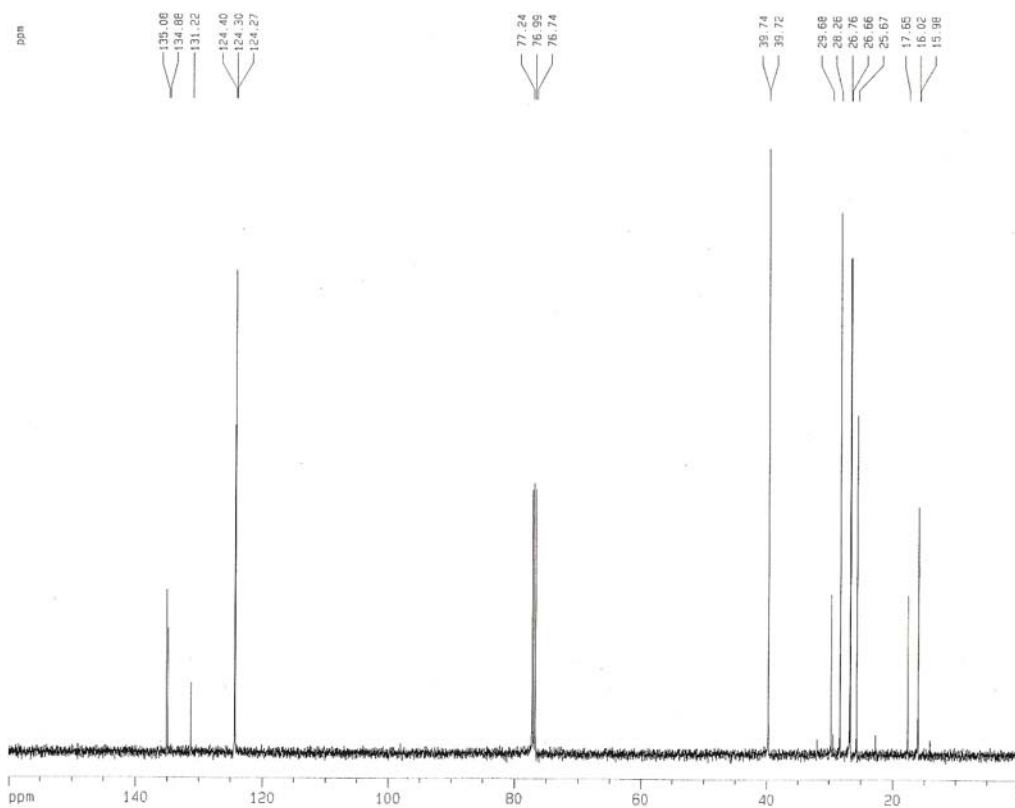


Figura 19S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD do esqualeno (7) (125 MHz, CDCl_3)

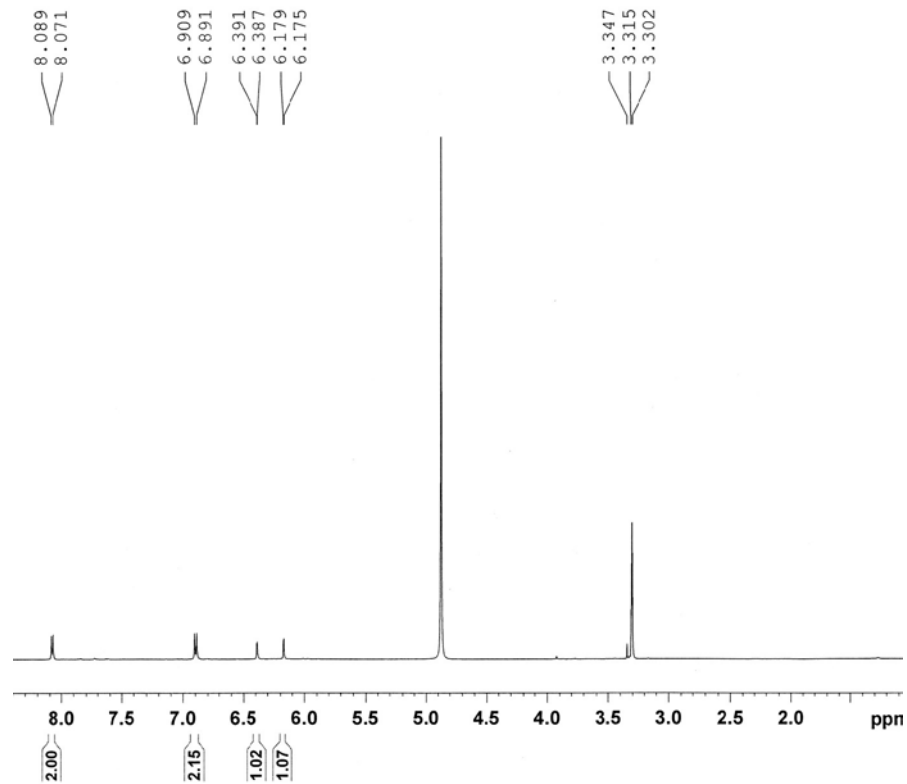


Figura 20S. Espectro de RMN ^1H do canferol (8) (500 MHz, CD_3OD)

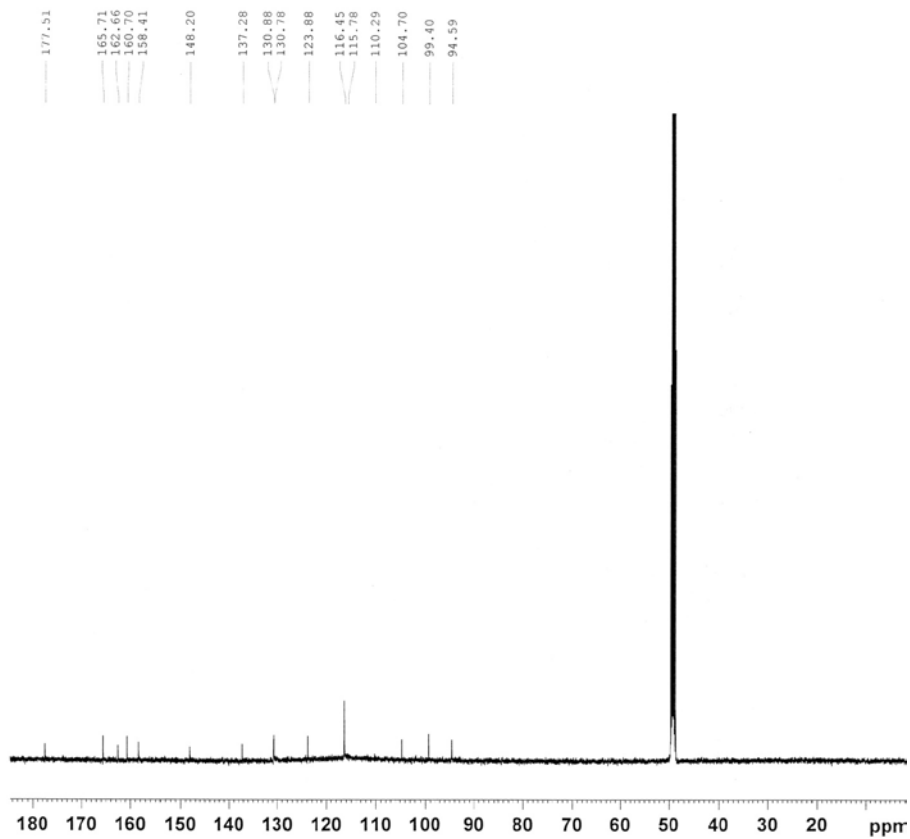


Figura 21S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD do canferol (8) (125 MHz, CD_3OD)

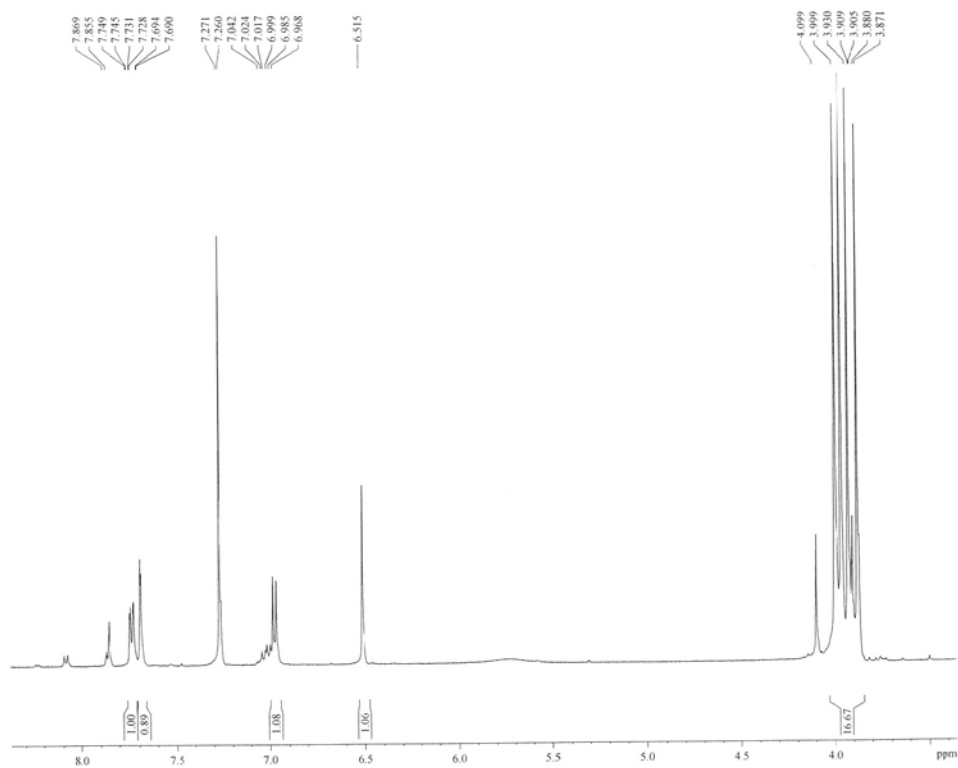


Figura 22S. Espectro de RMN ^1H da casticina (9) (500 MHz, CDCl_3)

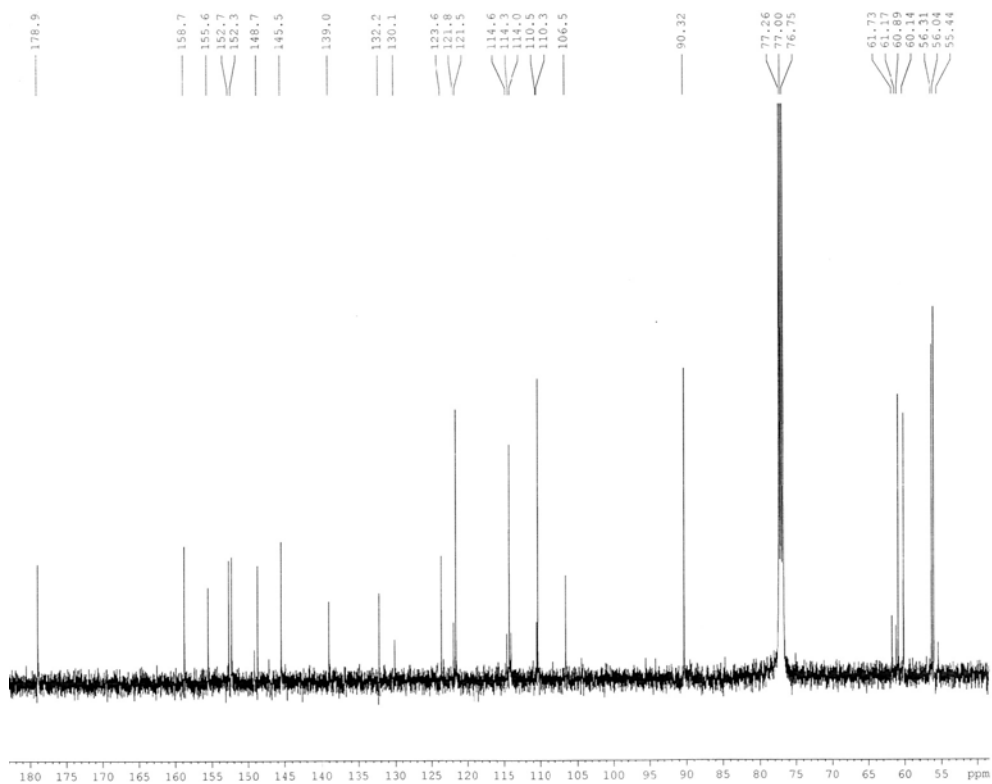


Figura 23S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD da casticina (9) (125 MHz, CDCl_3)

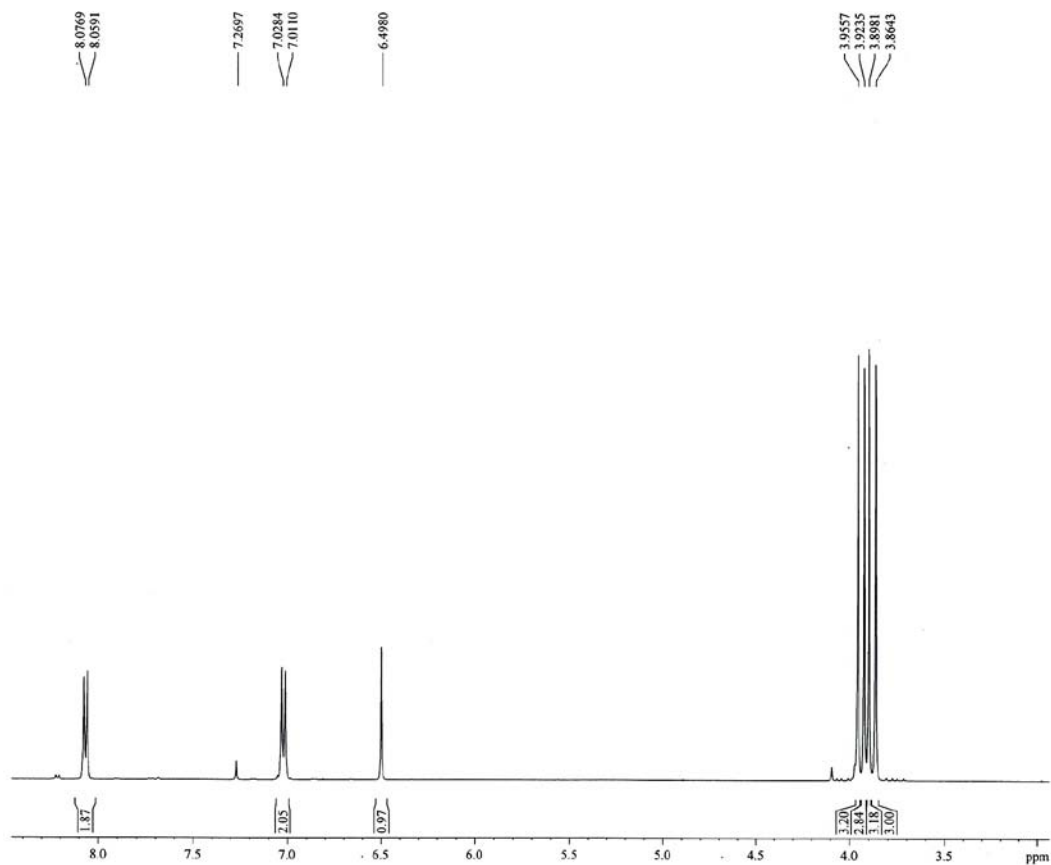


Figura 24S. Espectro de RMN ¹H do 5-hidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona (10) (500 MHz, CDCl₃)

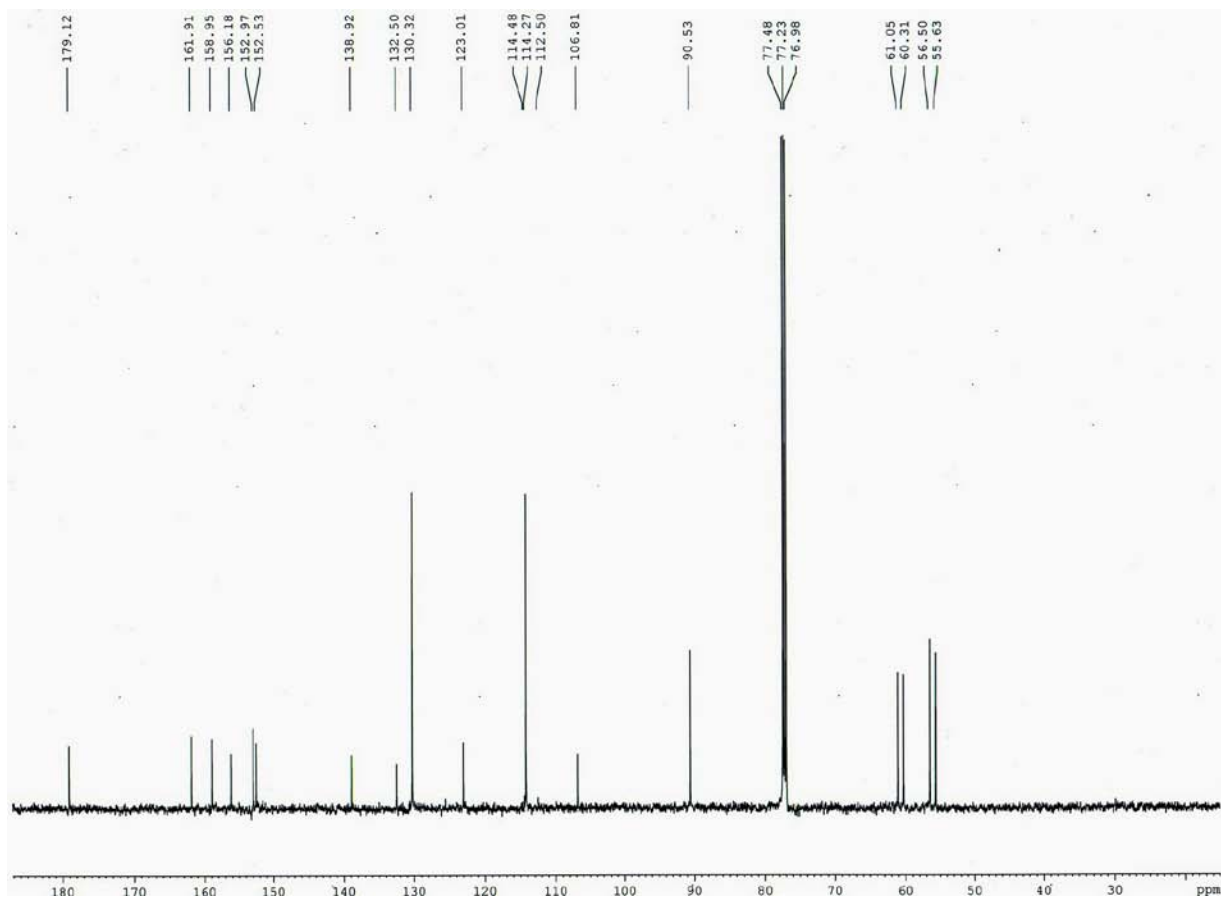


Figura 25S. Espectro de RMN ¹³C-CPD do 5-hidroxi-3,6,7,4'-tetrametoxiflavona (10) (125 MHz, CDCl₃)

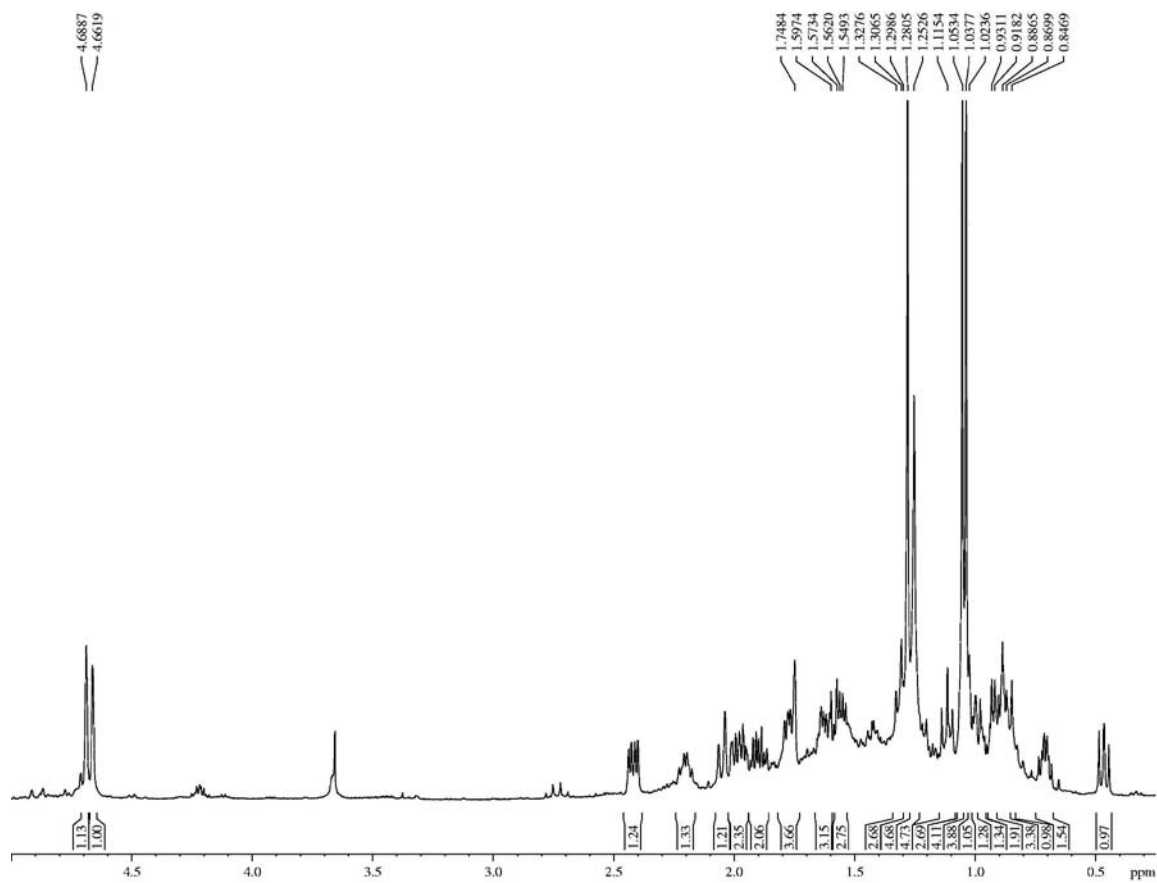


Figura 26S. Espectro de RMN ^1H do espatulenol (**II**) (500 MHz, CDCl_3)

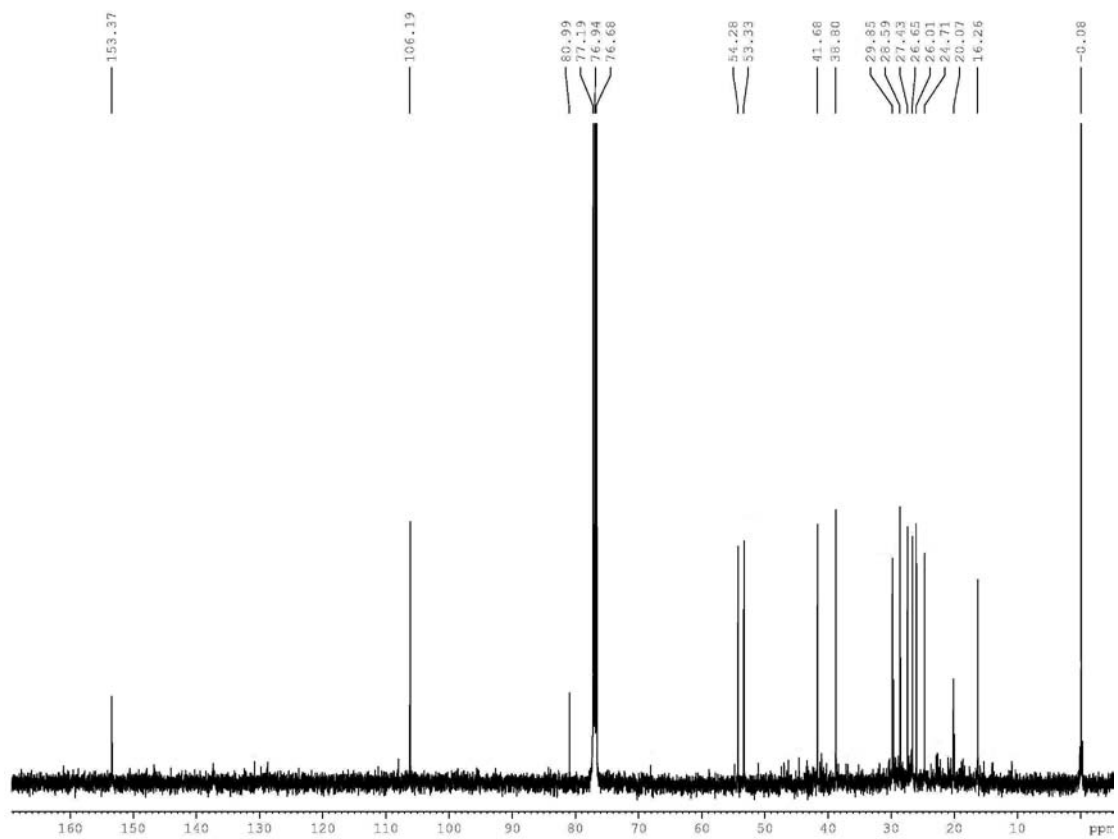


Figura 27S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD do espatulenol (**II**) (125 MHz, CDCl_3)

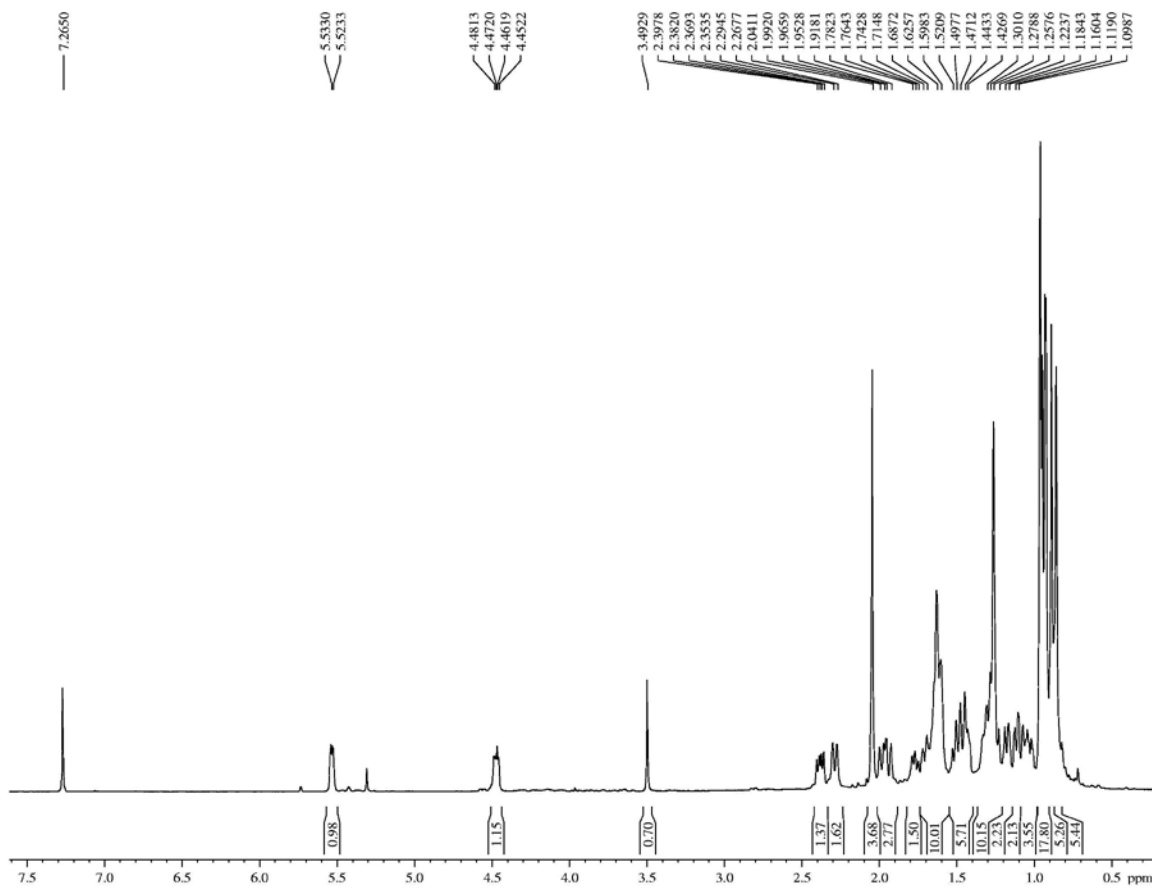


Figura 28S. Espectro de RMN ¹H do ácido acetil aleuritólico (12) (500 MHz, CDCl₃)

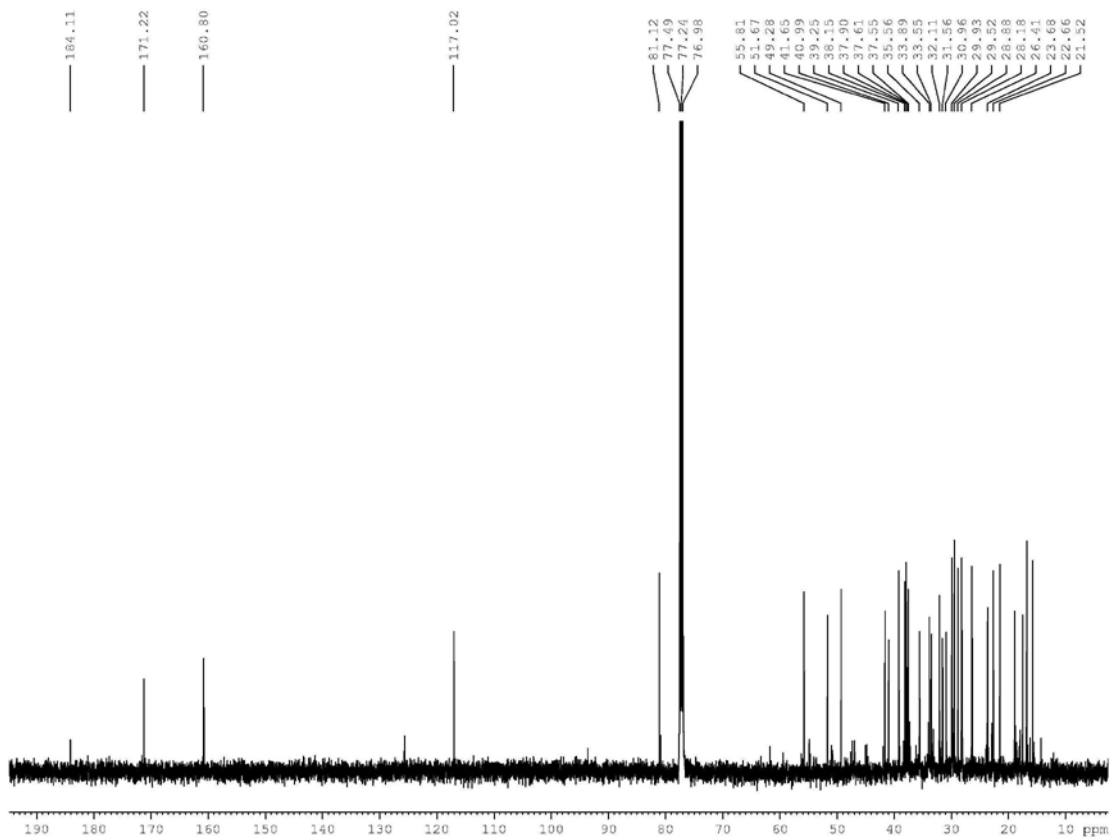


Figura 29S. Espectro de RMN ¹³C-CPD do ácido acetil aleuritólico (12) (125 MHz, CDCl₃)

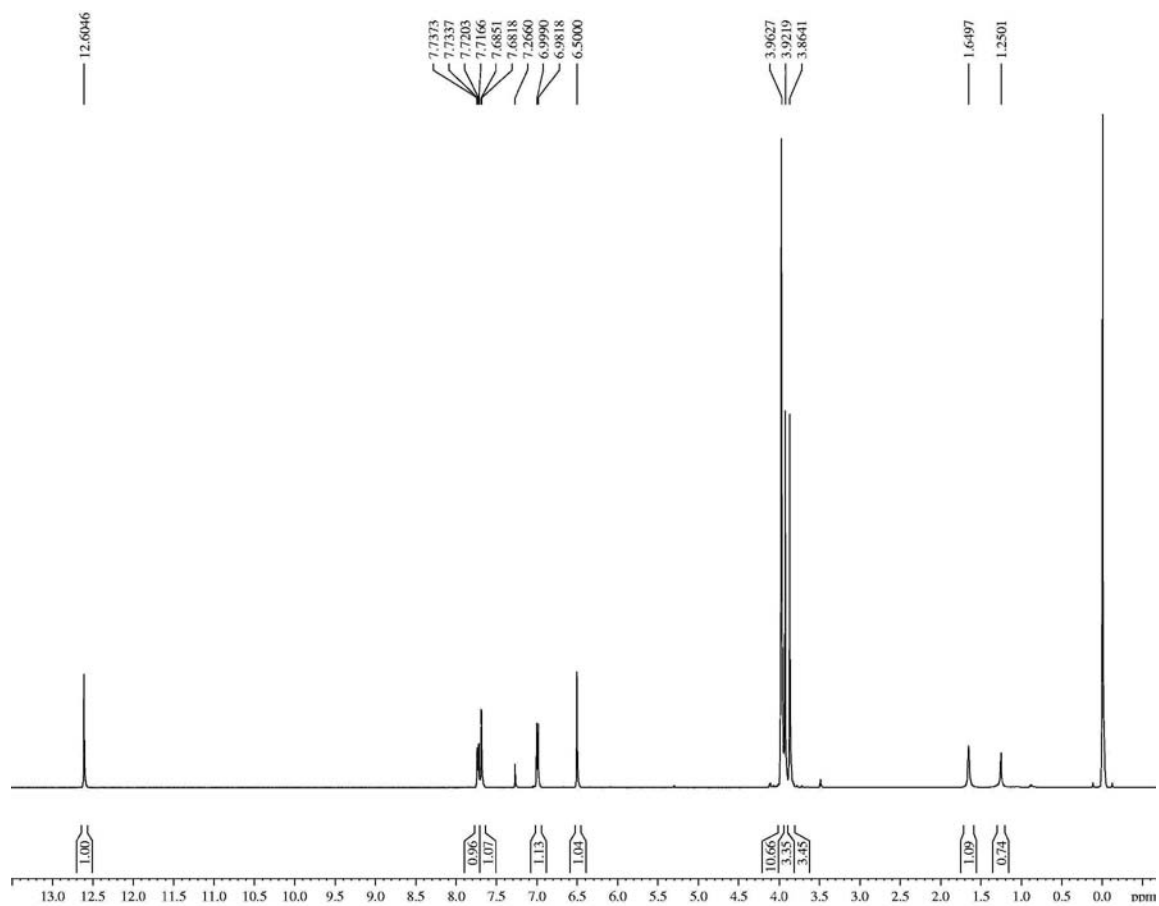


Figura 30S. Espectro de RMN ^1H da artemetina (13) (500 MHz, CDCl_3)

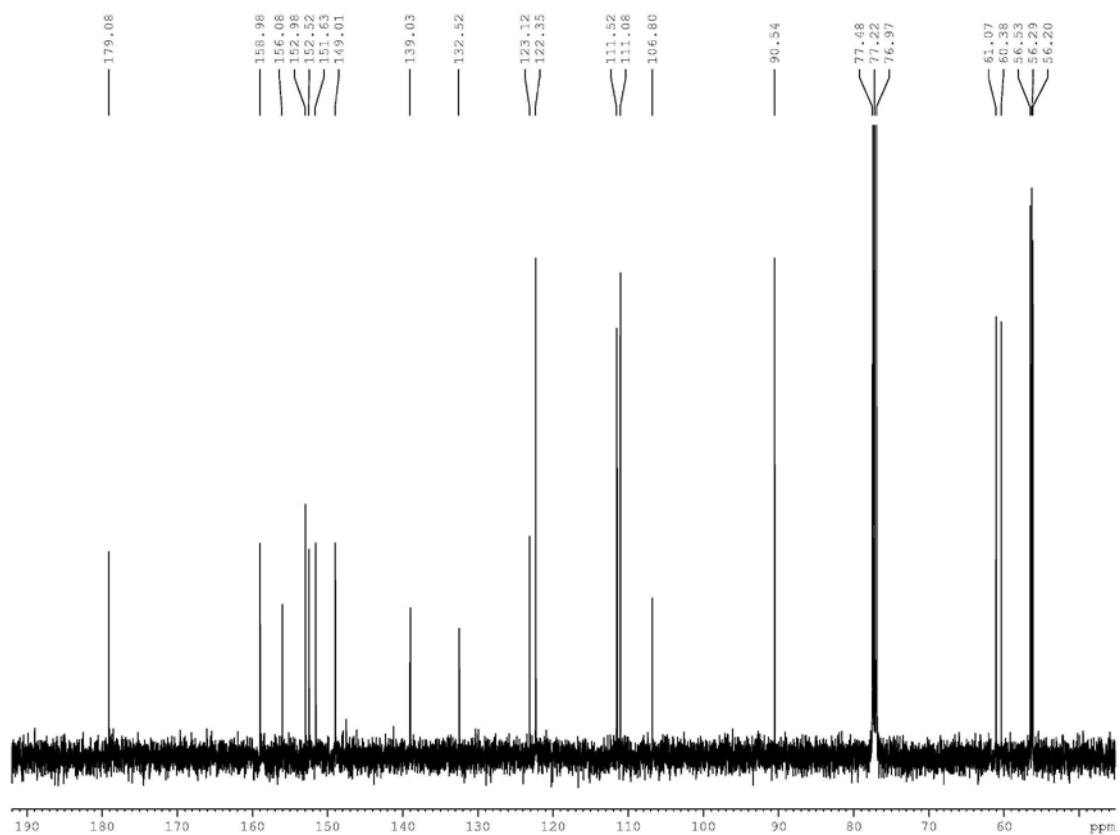


Figura 31S. Espectro de RMN ^{13}C -CPD da artemetina (13) (125 MHz, CDCl_3)