



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS



LUIZ HENRIQUE DE AMORIM PEREIRA

**DITERPENOS LATIRÂNICOS DE *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. E
AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE CITOTÓXICA**

JOÃO PESSOA
2025

LUIZ HENRIQUE DE AMORIM PEREIRA

**DITERPENOS LATIRÂNICOS DE *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. E
AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE CITOTÓXICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

Área de concentração: Farmacoquímica.

Orientador: Prof. Dr. Josean Fechine Tavares.

JOÃO PESSOA
2025

Catálogo na publicação
Seção de Catálogo e Classificação

P436d Pereira, Luiz Henrique de Amorim.

Diterpenos latirânicos de *Jatropha mollissima* Pohl.
Baill. e avaliação de atividade citotóxica / Luiz
Henrique de Amorim Pereira. - João Pessoa, 2025.
145 f. : il.

Orientação: Josean Fachine Tavares.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Euphorbiaceae. 2. Pinhão-bravo. 3. Latiranos. 4.
Citotoxicidade. 5. Câncer. I. Tavares, Josean Fachine.
II. Título.

UFPB/BC

CDU 582.682.1(043)



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos



Ata da 511^a (quingentésima décima primeira) Dissertação de Mestrado do(a) aluno(a) do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos **Luiz Henrique de Amorim Pereira**, candidato(a) ao Título de “Mestre” em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos na área de concentração Farmacoquímica.

Às quatorze horas (14h00) do dia vinte e cinco de fevereiro do ano de dois mil e vinte e cinco (25/02/2025), no auditório do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, da Universidade Federal da Paraíba, reuniram-se em caráter de Solenidade Pública os membros da Comissão designada para examinar o(a) discente **Luiz Henrique de Amorim Pereira**, candidato(a) ao Título de “MESTRE” em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos na área de concentração Farmacoquímica. Foram componentes da Comissão Examinadora os pesquisadores Yanna Carolina Ferreira Teles, Ph.D em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Maria de Fátima Vanderlei de Souza, Ph.D em Química Orgânica e Josean Fechine Tavares, Ph.D em Farmacoquímica. Sendo todos integrantes do corpo docente da Universidade Federal da Paraíba. Dando início aos trabalhos, o(a) Presidente da Comissão, professor(a) Josean Fechine Tavares, após declarar os objetivos da reunião, apresentou o(a) candidato(a) **Luiz Henrique de Amorim Pereira**, a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado “**Diterpenos latirânicos de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. e avaliação de atividade citotóxica**”. Após discorrer sobre o referido tema durante cerca de quarenta minutos, o(a) candidato(a) foi arguido(a) pelos examinadores na forma regimental. Em seguida, passou a comissão, em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO(A). Em face da aprovação, declarou o(a) Presidente achar-se o(a) examinado(a) **Luiz Henrique de Amorim Pereira** legalmente habilitado(a) a receber o Título de “MESTRE” em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, na área de concentração Farmacoquímica, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito, a expedição do Diploma que o(a) mesmo(a) faz jus. Nada mais havendo a tratar, foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da Comissão e pelo(a) discente.

Prof. Dr. Josean Fechine Tavares (Orientador)



Documento assinado digitalmente
JOSEAN FECHINE TAVARES
Data: 27/02/2025 13:21:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Vanderlei de Souza (Examinadora)



Documento assinado digitalmente
MARIA DE FATIMA VANDERLEI DE SOUZA
Data: 28/02/2025 17:34:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Yanna Carolina Ferreira Teles (Examinadora)



Documento assinado digitalmente
YANNA CAROLINA FERREIRA TELES
Data: 27/02/2025 14:50:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Luiz Henrique de Amorim Pereira (Discente)



Documer
LUIZ HENRIQUE DE AMORIM PEREIRA
Data: 26/02/2025 14:58:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Àquelas que com muito suor, trabalho e
abdicações me permitiram sonhar, dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao bom Deus, por ser minha força, minha proteção e meu refúgio em todos os momentos, do nascer ao pôr do sol. À Maria, mãe de Deus, por toda intercessão e guarda debaixo do vosso poderoso amparo.

À minha querida mãe, **Conceição Amorim**, por todo apoio, amor incondicional, direcionamento e orações. Agradeço por todo esforço, dedicação e abdições feitas ao longo da vida em prol da realização dos meus sonhos. Sou grato por todo zelo, cuidado e preocupação de todos os dias, mesmo distante fisicamente. Obrigado por ser e estar.

À minha irmã, **Cecília Amorim**, pelo companheirismo de uma vida toda. Agradeço por todo apoio, incentivo e amor em forma de atitudes. Sou um admirador de toda sua garra e coragem de enfrentar a vida e os seus percalços. Obrigado por segurar a minha mão desde sempre e ser um porto seguro independente da distância.

À minha tia e madrinha, **Luci Amorim**, por ser uma das minhas maiores incentivadoras na área acadêmica. Obrigado por fazer dos meus sonhos os seus. Obrigado por cada palavra, oração, amor e energia. À minha família materna pelo apoio de sempre, especialmente, pelas orações concedidas a mim.

Aos amigos da graduação em Farmácia na Universidade Federal do Ceará (**Alberto Macedo, Ana Caroline Moreno, Arthur Neto, Bruna Duque, Clara Lira, Letícia Gois, Maria de Jesus e Natasha Pinheiro**) e aos de infância, do colégio e da vida (**Erik Dênio, Erilânia Mendes, Kaio Rangel, Victória Machado e Virgínia Xavier**). Obrigado por acreditarem no meu potencial desde sempre, por me apoiarem e vibrarem por todas as minhas conquistas.

Aos parceiros de laboratório, que se tornaram amigos de vida, **Ana Rita Brilhante, Carlos Vinícius, Emille Wannick, Gabriela Ribeiro, Mariana Aragão e Natanael Teles**. Obrigado por serem suporte, família e aconchego desde o primeiro encontro. Agradeço pelos experimentos compartilhados, pelos momentos de “café, bolo e risadas” nos intervalos e por tornarem o ambiente acadêmico e científico mais leve e mais feliz.

À **Lúcia Leitão** e seus filhos, **Pedro e Lira Alves**, meus conterrâneos limoeirenses, pelo apoio incondicional e receptividade em minha chegada na capital paraibana. Obrigado pelo sentimento de “estar em casa”. Serei eternamente grato.

Ao **Profº. Dr. Josean Fechine** pela orientação, receptividade e troca de conhecimentos. Agradeço pela condução e apoio fundamental para a realização deste trabalho. Admiro profundamente sua postura humilde, honesta e tranquila.

Ao **Profº Dr. Marcelo Sobral** pela convivência no laboratório, pelos ensinamentos repassados, pelo suporte estrutural e financeiro e, principalmente, pelo exemplo de amor à ciência/espectroscopia.

Aos servidores e técnicos que atuam no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA) e no Instituto de Pesquisa em Farmacos e Medicamentos (IPeFarM), **Madalena, Marcelo Felipe, Evandro, Gilmário, Yuri, Raimundo Nonato, Seu Ivan e Anderson**, pelas contribuições profissionais e suporte para realização dos experimentos e análises.

A todos os colegas e companheiros de pesquisa que compõem o grupo do **Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA)**. Obrigado pela boa convivência, conversas, trocas de saberes e colaborações científicas.

Às amigas de turma de mestrado, **Aléxia Gonçalves, Giovanna Martins, Vitória Gaspar e Izabele Araújo**, por todo apoio e companheirismo nas aulas, seminários e listas.

À **Profª. Maria de Fátima Agra**, pela identificação botânica da espécie em estudo.

Ao **Laboratório de Oncofarmacologia (ONCOFAR)**, ao **Profº. Juan Carlos Gonçalves** e a **Júnior Abreu** pela condução e parceria nos ensaios farmacológicos.

À banca examinadora, **Profª. Dra. Fátima Vanderlei** e **Profª. Dra. Yanna Teles**, pela disponibilidade, leitura e contribuições para a melhoria deste trabalho.

À **Universidade Federal da Paraíba (UFPB)**, aos professores, à Coordenação e Secretaria do **Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PgPNSB)** por todos os ensinamentos, acolhimento e resolutividade.

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

A todos, minha eterna gratidão!

Luiz Henrique de Amorim Pereira

“É justo que muito custe o que muito vale”

Santa Teresa D’ávila

PEREIRA, L.H.A. **Diterpenos latirânicos de *Jatopha mollissima* (Pohl.) Baill. e avaliação de atividade citotóxica.** 2025. 146f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2025.

RESUMO

Jatopha mollissima (Pohl.) Baill, pertencente à família Euphorbiaceae, é uma espécie endêmica do bioma Caatinga, sendo popularmente conhecida como “pinhão-bravo”, “pinhão de purga” ou “pinhão vermelho”. Essa espécie apresenta-se como um arbusto e o seu látex avermelhado é largamente utilizado no tratamento de úlceras e em acidentes ofídicos. Estudos químicos, principalmente com as raízes, ainda são bastante escassos para essa espécie vegetal, entretanto atividades citotóxica, antimicrobiana, antioxidante, antiparasitária e larvicida já foram relatadas na literatura. O objetivo geral deste trabalho visa contribuir com o conhecimento fitoquímico e farmacológico de *J. mollissima* através do isolamento de metabólitos secundários e avaliação de atividade citotóxica *in vitro*. As raízes foram coletadas no município de Serra Branca no estado da Paraíba, em que uma exsicata está depositada no Herbário Lauro Pires Xavier (JPB) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sob código JPB 37920, além de cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob o código AB27FD4. Após a coleta, identificação, secagem e pulverização, o pó das raízes foi submetido à extração exaustiva por maceração durante sete dias, repetindo-se o processo três vezes. A solução extrativa foi concentrada, dando origem ao Extrato Hexânico das Raízes de *J. mollissima* (EHJM-R), o qual foi posteriormente submetido ao processo de desengorduramento com acetonitrila, a fim de diminuir os interferentes apolares. O Extrato Hexânico Desengordurado das Raízes (dEHJM-R) foi submetido à cromatografia em coluna (CC), resultando em trinta e sete frações, as quais foram monitoradas por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA). Destas, duas frações (18 e 23) apresentaram melhores perfis cromatográficos e foram direcionadas à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) em escala analítica e preparativa para o isolamento dos compostos. Todos os compostos foram identificados e/ou caracterizados por meio de Espectrometria de Massas (EM), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectroscopia na região do infravermelho (IV). O dEHJM-R, a Fr18 e a Fr23 foram avaliadas quanto à atividade citotóxica *in vitro* nas linhagens celulares de câncer colorretal (SK-MEL-28) e melanoma (HCT-116) e linhagem não tumoral de queratinócitos (HaCaT) através do ensaio de MTT. O estudo fitoquímico permitiu o isolamento de seis compostos da classe dos diterpenos latirânicos: jatrogrossidiona, 2-*epi*-hidroxiisojatrogrossidiona, 15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadiona, 15-*epi*-4*Z*-jatrogrossidentadiona e multifidiona, relatados pela primeira vez na espécie em estudo, e jatromollissimadiona, um composto inédito na literatura. A Fr23 demonstrou atividade citotóxica significativa *in vitro* frente às linhagens SK-MEL-28 e HCT-116, embora também tenha inibido a linhagem não tumoral HaCaT. O dEHJM-R e a Fr18 apresentaram atividade citotóxica *in vitro* moderada em todas as linhagens. Portanto, o presente estudo destaca a espécie *J. mollissima* como uma biofonte de diterpenos latirânicos, bem como destaca a sua potencial atividade anticancerígena *in vitro*, o que contribui e amplia o seu potencial farmacológico.

Palavras-chaves: Euphorbiaceae; pinhão-bravo; latiranos; citotoxicidade; câncer.

PEREIRA, L.H.A. **Lathyrane-type diterpenes from *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. and evaluation of cytotoxic activity.** 2025. 146f. Dissertation (Master's) – Postgraduate Program in Natural and Synthetic Bioactive Products, Health Sciences Center - Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2025.

ABSTRACT

Jatropha mollissima (Pohl.) Baill., a species belonging to the Euphorbiaceae family, is endemic to the Caatinga biome and is commonly known as "pinhão-bravo," "pinhão de purga," or "pinhão vermelho." This species is characterized as a shrub, and its reddish latex is widely used in traditional medicine for the treatment of ulcers and snakebite envenomation. Despite its ethnopharmacological relevance, phytochemical studies on this species remain scarce. However, the literature has reported cytotoxic, antimicrobial, antioxidant, antiparasitic, and larvicidal activities. The main objective of this study is to contribute to the phytochemical and pharmacological knowledge of *J. mollissima* through the isolation of secondary metabolites and the evaluation of in vitro cytotoxic activity. Root samples were collected in the municipality of Serra Branca, in the state of Paraíba, Brazil. A voucher specimen was deposited at the Lauro Pires Xavier Herbarium (JPB) of the Federal University of Paraíba (UFPB) under the code JPB 37920 and registered in the National System for the Management of Genetic Heritage and Associated Traditional Knowledge (SisGen) under code AB27FD4. Following collection, the plant material was identified, dried, and pulverized. The root powder was subjected to exhaustive extraction by maceration for seven days, with the process repeated three times. The resulting extractive solution was concentrated to obtain the Hexane Root Extract of *J. mollissima* (EHJM-R), which was subsequently defatted with acetonitrile to reduce nonpolar interfering substances. The Defatted Hexane Root Extract (dEHJM-R) was fractionated by column chromatography (CC), yielding thirty-seven fractions, which were monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC). Of these, two fractions (Fr18 and Fr23) displayed superior chromatographic profiles and were selected for analytical and preparative High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) for compound isolation. All isolated compounds were identified and/or characterized by Mass Spectrometry (MS), Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR), and Infrared Spectroscopy (IR). The dEHJM-R, Fr18, and Fr23 were evaluated for in vitro cytotoxic activity against colorectal cancer (HCT-116) and melanoma (SK-MEL-28) cell lines, as well as against the non-tumoral human keratinocyte cell line (HaCaT), using the MTT assay. The phytochemical investigation led to the isolation of six lathyrane-type diterpenes: jatrogrossidione, 2-*epi*-hydroxyisojatrogrossidione, 15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadione, 15-*epi*-4*Z*-jatrogrossidentadione, and multifidione, all reported for the first time in this species, as well as jatromollissimadione, a novel compound not previously described in the literature. Fraction Fr23 exhibited significant in vitro cytotoxic activity against SK-MEL-28 and HCT-116 cell lines, although it also inhibited the non-tumoral HaCaT cell line. The dEHJM-R and Fr18 demonstrated moderate cytotoxic activity across all cell lines tested. Therefore, the present study highlights *J. mollissima* as a promising bioresource of lathyrane diterpenes and reveals its potential in vitro anticancer activity, thus contributing to and expanding its pharmacochemical potential.

Keywords: Euphorbiaceae; pinhão-bravo; lathyranes; cytotoxicity; cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de Etila
BB	<i>Broad band</i>
C	Carbono
CC	Cromatografia em Coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CHCl₃	Clorofórmio
CI₅₀	Concentração Inibitória Média
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
C18	Octadecilsilano
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupleto
ddd	Dupleto de dupleto duplo
dl	Dupleto largo
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
dEHJM-R	Extrato Hexânico desengordurado das raízes de <i>J. mollissima</i>
EHJM-R	Extrato Hexânico das raízes de <i>J. mollissima</i>
EM	Espectrometria de Massas
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
ESI	Ionização por <i>electospray</i>
g	Gramas
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IV	Infravermelho

<i>J</i>	Constante de acoplamento
Kg	Quilograma
m	Multiplete
MHz	Megahertz
mg	Miligrama
mL	Mililitro
<i>m/z</i>	Relação massa-carga
Min	Minutos
MeOH	Metanol
nm	Nanômetro
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i>
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Triplete
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
μm	Micrômetro
μm	Microlitro
[α]^D	Rotação óptica específica
°C	Graus Celsius

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Obtenção do extrato hexânico desengordurado das raízes de <i>Jatropha mollissima</i> (Pohl.) Baill (dEHJM-R).....	51
Esquema 2 - Isolamento dos constituintes químicos da Fr18	53
Esquema 3 – Isolamento dos constituintes químicos da Fr23.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição geográfica mundial da família Euphorbiaceae	27
Figura 2 - Distribuição geográfica mundial do gênero <i>Jatropha</i>	29
Figura 3 - Ocorrência da espécie <i>Jatropha mollissima</i> (Pohl.) Baill. no território brasileiro.	31
Figura 4 - Detalhes botânicos da espécie <i>Jatropha mollissima</i> (Pohl.) Baill	32
Figura 5 - Formação dos carbocátions intermediários tipo cembrano e flexibilano por ciclização a partir da cauda da molécula de GGPP.....	36
Figura 6 - Divisão dos diterpenoides da família Euphorbiaceae baseada na ciclização do GGPP.	37
Figura 7 - Estrutura geral dos latiranos bioativos sem configuração estereoquímica	42
Figura 8 - Estrutura do JmR-2308 (6Z-jatromollissimadiona).	59
Figura 9 - Cromatograma contendo JmR-2308 com tempo de retenção em 26,75 minutos...	61
Figura 10 – Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-2308	61
Figura 11 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-2308	62
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de JmR-2308	62
Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de JmR-2308	63
Figura 14 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2308	63
Figura 15 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de 0,4 a 1,9 ppm.....	64
Figura 16 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de 2,0 a 3,6 ppm.....	64
Figura 17 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de 4,0 a 6,0 ppm.....	65
Figura 18 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de 6,0 a 7,5 ppm.....	65
Figura 19 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308	66
Figura 20 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de (5 – 65 ppm) x (0 – 4,0 ppm).....	66
Figura 21 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de (70 - 165 ppm) x (4,5 – 7,0 ppm).	67
Figura 22 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308	67
Figura 23 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de (10 - 110 ppm) x (0,3 – 3,5 ppm).	68
Figura 24 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de (110 - 210 ppm) x (0,3 – 3,5 ppm).	68
Figura 25 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de (10 - 110 ppm) x (4,0 – 7,2 ppm).	69
Figura 26 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 na região de (10 - 110 ppm) x (0,3 – 3,5 ppm).	69
Figura 27 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 .	

.....	70
Figura 28 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-2308 .	70
.....	70
Figura 29 - Estrutura de JmR-2310 (Jatrogrossidiona).	73
Figura 30 - Cromatograma contendo JmR-2310 com tempo de retenção em 31,62 minutos.	73
Figura 31 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-2310	75
Figura 32 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-2310	75
Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de JmR-2310	76
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de JmR-2310	76
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2310	77
Figura 36 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2310 na região de 0,0 a 2,0 ppm.....	77
Figura 37 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2310 na região de 2,0 a 4,0 ppm.....	78
Figura 38 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 .	78
.....	78
Figura 39 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 na região de (5 – 75 ppm) x (0 – 4,0 ppm).....	79
Figura 40 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 .	79
.....	79
Figura 41 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 na região de (8 – 44 ppm) x (0,0 – 2,5 ppm).....	80
Figura 42 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 na região de (55 – 95 ppm) x (0,8 – 3,2 ppm).....	80
Figura 43 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 .	81
.....	81
Figura 44 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-2310 .	81
.....	81
Figura 45 - Estrutura de JmR-2306 (2-epi-hidroxiisojatrogrossidiona).	84
Figura 46 - Cromatograma contendo JmR-2306 com tempo de retenção em 23,66 minutos.	84
Figura 47 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-2306	86
Figura 48 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-2306	86
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de JmR-2306	87
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de JmR-2306	87
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2306	88
Figura 52 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de 0,0 a 1,5 ppm.....	88
Figura 53 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de 1,5 a 3,0 ppm.....	89
Figura 54 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de 3,0 a 3,75 ppm.....	89
Figura 55 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2306 .	90
.....	90
Figura 56 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de	

JmR-2306 na região de (15 – 45 ppm) x (0 – 2,2 ppm).....	90
Figura 57 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de (30 – 60 ppm) x (2,2 – 4,5 ppm).....	91
Figura 58 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2306	91
Figura 59 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de (10 - 80 ppm) x (0,0 – 1,8 ppm).	92
Figura 60 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de (10 - 80 ppm) x (1,5 – 3,5 ppm).	92
Figura 61 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-2306 na região de (130 - 210 ppm) x (1,0 – 4,0 ppm).	93
Figura 62 - Espectro de correlação ^1H x ^1H COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-2306	93
Figura 63 - Espectro de correlação ^1H x ^1H NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-2306	94
Figura 64 - Estrutura de JmR-1803 (15-epi-4Z-jatrogrossidentadiona).....	96
Figura 65 - Cromatograma contendo JmR-1803 com tempo de retenção em 22 minutos.....	96
Figura 66 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-1803	98
Figura 67 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-1803	98
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de JmR-1803	99
Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de JmR-1803	99
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-1803	100
Figura 71 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de 0,0 a 2,0 ppm.....	100
Figura 72 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de 2,5 a 3,0 ppm.....	101
Figura 73 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de 5,5 a 7,5 ppm.....	101
Figura 74 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803	102
Figura 75 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (5 – 60 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).	102
Figura 76 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (135 – 166 ppm) x (6,0 – 7,25 ppm).	103
Figura 77 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803	103
Figura 78 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803	104
Figura 79 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (10 - 100 ppm) x (5,5 – 8,2 ppm).	104
Figura 80 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (130 - 210 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).	105
Figura 81 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (120 - 210 ppm) x (5,5 – 8,2 ppm).	105

Figura 82 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-1803	106
Figura 83 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (0,0 – 4,0 ppm) x (0,0 - 3,3 ppm).	106
Figura 84 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-1803	107
Figura 85 – Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de JmR-1803 na região de (0,0 - 3,5 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).	107
Figura 86 - Estrutura de JmR-1805 (15-epi-4E-jatrogrossidentadiona).....	109
Figura 87 - Cromatograma da Fr18 contendo JmR-1805 com tempo de retenção em 28,5 minutos.....	110
Figura 88 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-1805	110
Figura 89 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-1805	112
Figura 90 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (125MHz, CDCl_3) de JmR-1805	112
Figura 91 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805	113
Figura 92 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805	113
Figura 93 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de 0,0 a 2,2 ppm.....	114
Figura 94 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de 2,0 a 6,0 ppm.....	114
Figura 95 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de 6,0 a 8,0 ppm.....	115
Figura 96 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805	115
Figura 97 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (0 – 70 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).	116
Figura 98 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (130 – 170 ppm) x (5,5 – 8,3 ppm).	116
Figura 99 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805	117
Figura 100 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (10 - 90 ppm) x (0,0 – 3,5 ppm).	117
Figura 101 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (135 - 215 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).	118
Figura 102 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (10 - 90 ppm) x (5,0 – 8,2 ppm).	118
Figura 103 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (135 - 210 ppm) x (5,0 – 7,6 ppm).	119
Figura 104 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805	119
Figura 105 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (0,0 – 7,0 ppm) x (0,0 – 3,5 ppm).	120
Figura 106 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805 na região de (0,0 – 7,0 ppm) x (4,5 – 8,0 ppm).	120

Figura 107 - Estrutura de JmR-1802 (multifidione)	122
Figura 108 - Cromatograma contendo JmR-1802 com tempo de retenção em 15,5 minutos	122
Figura 109 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-1802.....	124
Figura 110 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (125MHz, CDCl_3) de JmR-1802	124
Figura 111 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de 0 a 60 ppm.....	125
Figura 112 - Espectro de RMN ^1H (125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802	125
Figura 113 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de 0,0 a 2,5 ppm.....	126
Figura 114 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802	126
Figura 115 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de (0 – 75 ppm) x (0,0 – 2,5 ppm).....	127
Figura 116 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802	127
Figura 117 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de (0 - 75 ppm) x (0,0 – 1,50 ppm).	128
Figura 118 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de (0 - 75 ppm) x (1,70 – 2,75 ppm).	128
Figura 119 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de (185 - 225 ppm) x (1,80 – 2,70 ppm).	129
Figura 120 - Espectro de correlação ^1H x ^1H COSY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de JmR-1802	129
Figura 121 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^1H COSY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de JmR-1802 na região de (0,0 – 4,0 ppm) x (0,0 - 3,3 ppm).	130
Figura 122 - Viabilidade celular da linhagem de câncer colorretal (HCT-116) após 72 horas de tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{g/mL}$) do dEHJM-R (A), da Fr18 (B) e da Fr23 (C).	132
Figura 123 - Viabilidade celular da linhagem de melanoma humano (SK-MEL-28) após 72 horas de tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{g/mL}$) do dEHJM-R (A), da Fr18 (B) e da Fr23 (C).....	132
Figura 124 - Viabilidade celular da linhagem de queratinócitos humanos sadios (HaCaT) após 72 horas de tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{g/mL}$) do dEHJM-R (A), da Fr18 (B) e da Fr23 (C).....	133

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação dos terpenoides com base na molécula de isopreno.....	34
Quadro 2 (cont.)- Exemplos de diterpenos isolados em espécies do gênero <i>Jatropha</i> separados por esqueleto químico.....	39
Quadro 3 - Processamento cromatográfico de dEHJM-R por Cromatografia em Coluna	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para JmR-2308	60
Tabela 2 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para JmR-2310	74
Tabela 3 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para JmR-2306	85
Tabela 4 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para JmR-1803	97
Tabela 5 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 500 x 125 MHz) para JmR-1805	111
Tabela 6 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 500 x 125 MHz) para JmR-1802	123

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo Geral.....	25
2.2 Objetivos Específicos	25
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	27
3.1 A família Euphorbiaceae	27
3.2 O gênero <i>Jatropha</i>	29
3.3 A espécie <i>Jatropha mollissima</i> (Pohl.) Baill.....	31
3.4 Diterpenos	33
3.4.1 Latiranos	Erro! Indicador não definido.
4. METODOLOGIA.....	47
4.1 Materiais e métodos.....	47
4.1.1 Métodos cromatográficos	47
4.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR).....	48
4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	48
4.1.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) e Rotação Óptica	49
4.1.5 Linhagens celulares e cultivo in vitro	49
4.1 Parte Experimental	49
4.2.1 Material Vegetal.....	49
4.2.2 Processamento Primário do Material Vegetal	50
4.2.3 Obtenção do Extrato Hexânico das raízes de <i>J. mollissima</i> (EHJM-R).....	50
4.2.4 Desengorduramento do EHJM-R.....	50
4.2.5 Fracionamento do dEHJM-R.....	50
4.2.7 Caracterização química dos compostos isolados.....	54
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1 Determinação Estrutural de JmR-2308.....	57
5.2 Determinação Estrutural de JmR-2310	71
5.3 Determinação Estrutural de JmR-2306.....	82
5.4 Determinação Estrutural de JmR-1803.....	94
5.5 Determinação Estrutural de JmR-1805.....	108
5.6 Determinação Estrutural de JmR-1802	121
6. CONCLUSÃO.....	136
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	137

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

Desde a pré-história, o homem utilizava os recursos naturais, como as plantas, para realização de suas atividades básicas, como a alimentação. Ao longo do tempo, as plantas passaram a ser utilizadas na confecção de roupas, em construções, como abrigo, ferramentas e, principalmente, com finalidade medicinal, através de observações de suas características únicas, como modificações estruturais durante às estações do ano e seu poder de regeneração mediante injúrias (Rocha *et al.*, 2021). Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS), classificou planta medicinal como todas as espécies vegetais que apresentam, em uma ou mais partes, substâncias químicas capazes de desempenhar atividades farmacológicas, auxiliando na cura e/ou tratamento de várias doenças (Paz *et al.*, 2023; Silva, 2023).

O Brasil é o país com a maior biodiversidade genética vegetal do mundo, em que possui espécies vegetais que compreendem 20-22% do número total de espécies no mundo, o que mostra que grande parte da flora brasileira, especialmente plantas medicinais nativas, ainda não são conhecidas do ponto de vista fitoquímico e farmacológico (Ribeiro *et al.*, 2018; Magalhães, 2019). Dentre os biomas brasileiros, a Caatinga se destaca por ser um bioma exclusivamente nacional e com uma ampla diversidade vegetal e animal, o que proporciona à população local a utilização desses recursos para fins terapêuticos e medicinais (Sá-Filho *et al.*, 2021).

Ao longo dos anos, os “remédios” de origem vegetal produzidos pelo homem não utilizam as plantas medicinais *in natura*, mas sim uma espécie vegetal manipulada e ingerida de maneira específica para uma determinada finalidade terapêutica. Desse modo, as pesquisas etnofarmacológicas podem ser consideradas como ponto de partida para um delineamento experimental, com objetivo de estudar a espécie como uma fonte de futuros fármacos, ou seja, buscar saber qual ação farmacológica tem o maior potencial de revelar dados que confirmem a indicação terapêutica popular (Almeida, 2011).

A realização de pesquisas com diferentes espécies na busca de substâncias e/ou princípios ativos mostra-se extremamente importante (Zago, 2018), em que, nesse contexto, destaca-se a espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill., endêmica da Caatinga e pertencente à família Euphorbiaceae, uma das mais abrangentes famílias botânicas. Conhecida popularmente como “pinhão-bravo”, “pinhão-de-purga” ou “pinhão vermelho”, essa espécie apresenta-se como um arbusto, em que seu látex avermelhado é utilizado no tratamento de úlceras e contra o veneno de cobras; o látex e as folhas têm efeito cicatrizante, usados em feridas; as folhas são antireumáticas e o óleo extraído das sementes apresenta uso veterinário, como purgante, e empregado na fabricação de tintas, sabões, velas e lubrificante automotivo. Já foram relatados que as raízes de *J. mollissima* apresentam compostos eficazes no tratamento de tumores e leucemia (Castro; Cavalcante, 2011).

Atividades antimicrobiana, antioxidante, antiparasitária e larvicida também já foram descritas para os extratos das folhas e caules dessa espécie (Araújo *et al.*, 2021). Entretanto, estudos químicos de isolamento e identificação de compostos e ensaios farmacológicos, especialmente das raízes dessa espécie, ainda são bastantes escassos na literatura.

Com isso, investigar os constituintes químicos presentes nas raízes de espécies como *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill., uma planta endêmica de um bioma exclusivo do Brasil, direcionado pelo conhecimento e uso tradicional, pode contribuir tanto para o conhecimento científico quimiotaxonômico da espécie, do gênero e família botânica, como pode proporcionar o isolamento de substâncias com potenciais atividades farmacológicas, possibilitando o descobrimento de candidatos a novos fármacos.

2.Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Contribuir com conhecimento científico acerca da família Euphorbiaceae através de estudo fitoquímico e farmacológico das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill.

2.2 Objetivos Específicos

- Obter o extrato hexânico das raízes de *Jatropha mollissima* (EHJM-R);
- Realizar fracionamento cromatográfico do EHJM-R;
- Purificar e isolar metabólitos secundários presentes nas frações do EHJM-R, especialmente diterpenos;
- Elucidar e/ou identificar as estruturas químicas dos compostos isolados;
- Avaliar o potencial citotóxico do EHJM-R e suas frações frente à linhagens de cânceres humanos.

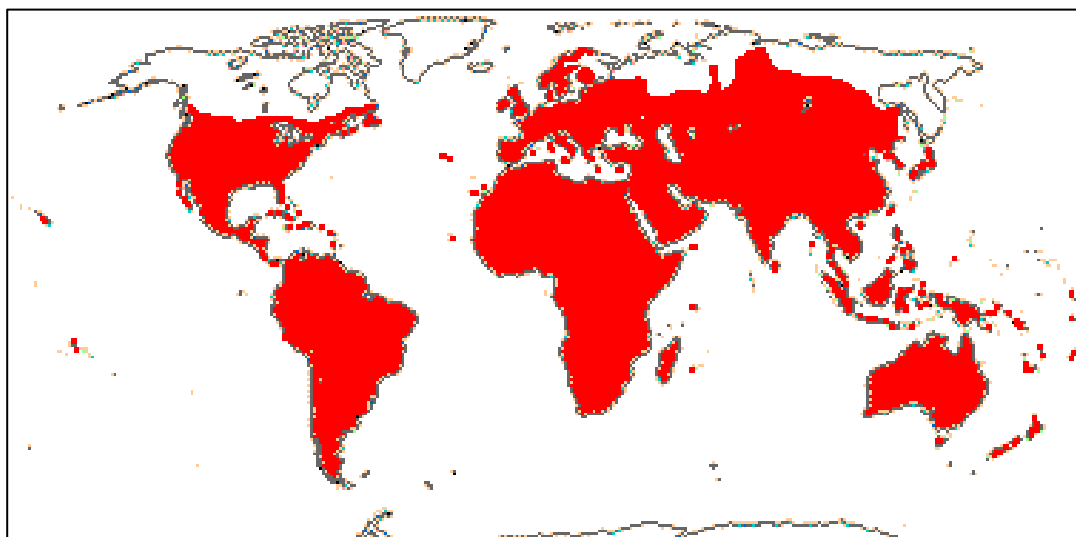
3. Referencial Teórico

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A família Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae é uma das maiores, mais complexas e mais diversas dentre famílias de Angiospermas, ocorrendo em ambientes áridos e semiáridos. Essa família compreende, aproximadamente, 300 gêneros e 8.000 espécies, as quais apresentam comportamento cosmopolita, mas com maior afinidade por áreas tropicais e subtropicais da África e América (Cavalcanti; Silveira; Silva, 2020; Ramalho *et al.*, 2017) (Figura 1). Por ser uma família grande e diversificada, há uma vasta quantidade de informações acerca do uso etnofarmacológico, investigações fitoquímicas e constituintes bioativos dessa família botânica (Ramalho *et al.*, 2017).

Figura 1- Distribuição geográfica mundial da família Euphorbiaceae.



Fonte: <http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/orders/malpighialesweb.htm#Euphorbiaceae>

No território brasileiro, estão presentes, aproximadamente, 1.100 espécies e 72 gêneros pertencentes à família Euphorbiaceae, sendo esta representada em todos os domínios fitogeográficos do país, sendo o Pantanal e o Pampa os menos diversos (Arruda *et al.*, 2023). A região Nordeste é considerada um grande centro de diversidade dessa família, possuindo 240 espécies em 50 gêneros, distribuídas em sua grande maioria nas regiões de Caatinga, que apresentam um grande número de espécies endêmicas. Os principais gêneros da família Euphorbiaceae, em número de espécies, são *Euphorbia* L. (1.500), *Croton* L. (700), *Phyllanthus* L. (400), *Acalypha* L. (400), *Macaranga* Thouars (400), *Antidesma* Burman (150), *Drypetes* Vahl (150), *Jatropha* L. (150), *Manihot* Mill.

(150) e *Tragia Plumier* (150) (Oliveria, 2013; Flora e Funga do Brasil, 2025).

As espécies dessa família são reconhecidas por possuírem hábitos bastante heterogêneos, as quais incluem arbóreos, arbustivos, subarbustivos, herbáceas e trepadeiras. Além disso, essas espécies se destacam por possuírem seiva leitosa (quando presente), flor unissexuada, ovário superior e, geralmente, trilocular, placentação axilar, óvulos colaterais, pendentes com rafe ventral e geralmente carunculados (Thakur; Patil, 2011; Oliveira, 2013). Euphorbiaceae é a única família botânica a apresentar algumas espécies com a combinação de glândulas e látex, sendo estas divididas em cinco subfamílias de acordo com o número de óvulos: com dois óvulos (Phyllanthoideae e Oldfieldoideae) e com um óvulo (Acalyphoideae, Crotonoideae e Euphorbioideae) (Trindade; Lameira, 2014).

A família Euphorbiaceae apresenta uma variedade de metabólitos secundários, sendo os principais tipos os alcaloides, triterpenos, diterpenos, flavonoides (O- e C- glicosilados), taninos e peptídeos (cíclicos e lineares) (Ramalho *et al.*, 2017). As investigações químico-farmacológicas das espécies dessa família revelam que, em muitos casos, as propriedades biológicas podem ser atribuídas à presença de certos tipos de diterpenos, principalmente, ao grupo dos tiglianos, dafnanos e ingenanos, bem como aos grupos de diterpenos macrocíclicos, derivados oxigenados e esterificados em uma ou mais posições, tais como os casbanos, latiranos, jatrofanos, jatrofolanos, crotofolanos e ramnofolanos (Cateni; Falsone; Zilic, 2003).

As plantas da família Euphorbiaceae são utilizadas na medicina tradicional com diversas finalidades, tais como antimalárico, anti-inflamatório, antitumoral, antifúngico, antibacteriano, fitotóxico, antioxidante, antiespasmódico e inibição da enzima acetilcolinesterase (Al-Ghoul *et al.*, 2019). Como exemplo, tem-se a espécie *Jatropha curcas*, bastante utilizada por suas diversas propriedades medicinais, sendo relatadas atividades anti-inflamatória, antimicrobiana, efeito purgativo e antiparasitário. Além do emprego medicinal, os altos níveis de óleo presentes nas sementes de *J. curcas* permitem que este seja empregado como biodiesel, sendo conhecido como “biodiesel de *Jatropha*” (Agrawal; Jain; Gupta, 2023).

Em um contexto mais plural de utilização de plantas, uma das formas que se pode destacar é a prática de utilização por rezadores, especialmente católicos, que em seus rituais de rezas e benzeduras associam o uso de um determinado vegetal a uma ação terapêutica nos processos ritualísticos da reza. Em estudo realizado por Oliveira e Trovão (2009) acerca do uso de plantas em rituais de reza no estado da Paraíba, a família Euphorbiaceae destacou-se ainda, através da espécie *Jatropha gossypifolia* L. (pinhão-roxo), como planta utilizada

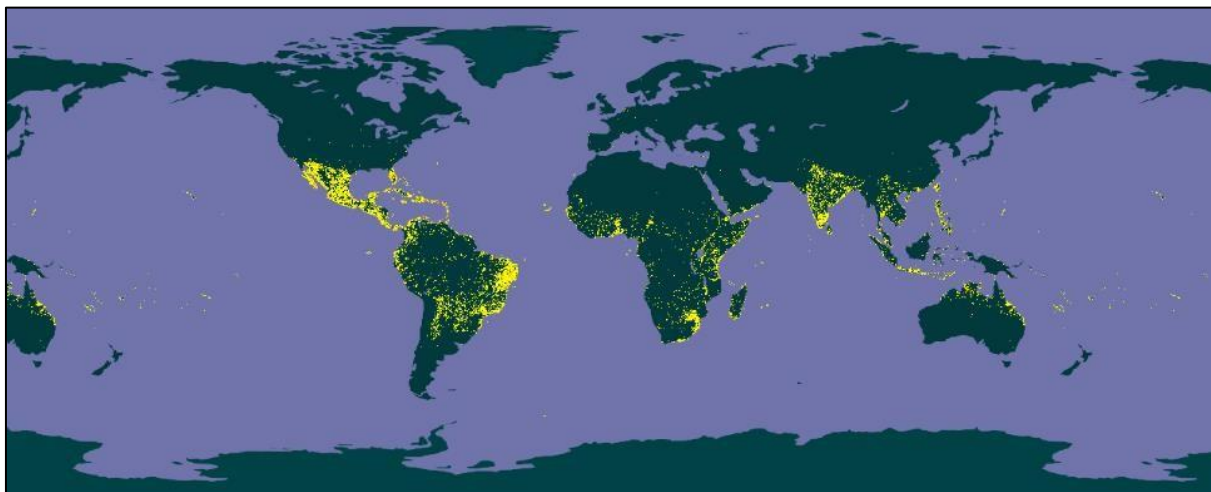
para curar o “mal olhado”, o “quebranto”, o mal estar físico e espiritual das pessoas (Oliveira; Trovão, 2009).

Com isso, é possível perceber a relevância da família botânica Euphorbiaceae, que apresenta grande importância econômica, nos setores farmacológico-medicinal, industrial, madeireiro, ornamental e também na produção de alimentos, como é o caso da espécie *Manihot esculenta* Crantz., da qual se extrai a farinha de mandioca (Oliveira, 2013).

3.2 O gênero *Jatropha*

O gênero *Jatropha* pertence à tribo *Joannesieae* da família Euphorbiaceae e possui cerca de 175 espécies. O termo “*Jatropha*” tem sua origem no grego, sendo a associação de duas outras palavras, “*jatros*”, que significa médico, e “*trophe*” que significa “comida”, o que implica seus usos medicinais. As espécies desse gênero são originárias da América Tropical, mas, atualmente, podem ser encontradas espalhadas por todos os trópicos e subtropicais da Ásia e África (Figura 2) como plantas perenes, na forma de arbustos, árvores e suculentas (Sabandar *et al.*, 2013; Cavalcante; Santos; Almeida, 2020).

Figura 2 - Distribuição geográfica mundial do gênero *Jatropha*.



Fonte: <https://www.gbif.org/species/3072692>

Dentre as espécies do gênero *Jatropha*, muitas já são conhecidas por seus usos medicinais, constituintes químicos e atividades biológicas, tais como *Jatropha curcas* Linn., *J. chevalieri* Beille, *J. elliptica* Muell. Arg., *J. gaumeri* Greenm., *J. glandulifera* Roxb., *J. gossypiiifolia* Linn., *J. grossidentata* Pax et. Hoffm., *J. integerrima* Jacq., *J. macrantha*, *J. mahafalensis* Jum and H. Perrier, *J. multifida* Linn., *J. nana* Dalz, *J.*

podagrica Hook, *J. pohliana* Muell. Arg., *J. tanjorensis* Ellis and Saroja, *J. unicostata* e *J. weddelliana* Baillon (Sabandar *et al.*, 2013).

De acordo com Sátiro e Roque (2008), o gênero *Jatropha* é composto por árvores, arbustos ou subarbustos monóicos, latexcentes, com tricomas simples ou glandulares estipitados, sem tricomas urticantes. Suas folhas são simples, alternas, membranáceas a semissuculentas, oncolores a levemente discolors. As inflorescências encontram-se em dicásios terminais, com brácteas e bractéolas presentes. As flores podem ser estaminadas e pistiladas, os frutos com cápsula tricoca, oblongos e glabros e as sementes oblongas a globosas e carunculadas (Sátiro; Roque, 2008).

Esse gênero pode ser considerado morfológicamente diverso e apresenta importância econômica e etnofarmacológica, em que, no Brasil, *Jatropha* sp. é comumente encontrada na região Nordeste, especialmente por ser bem adaptada ao clima seco (xerofilia) (Vieira *et al.*, 2021).

Na medicina popular, várias espécies de *Jatropha* destacam-se por suas aplicações, como é o caso de *J. curcas*, cujo óleo extraído das sementes é utilizado como purgativo drástico, além do seu aproveitamento para a fabricação de velas para iluminação e sabonetes, especialmente na África (Leal; Agra, 2005). A espécie *J. gossypifolia* é comumente utilizada como cicatrizante, antibacteriana, anti-hipertensivo, relaxante muscular, dentre outras indicações, ao passo que *J. podagrica* é relatada com ação antibacteriana, inseticida e anti-helmíntica (Pereira *et al.*, 2021).

No Nordeste brasileiro, a espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. se destaca por suas propriedades medicinais, sendo amplamente empregada na medicina popular da caatinga paraibana, visto que seu látex *in natura* é empregado como antiofídico e as suas sementes são comercializadas em feiras livres para o uso do óleo fixo como purgativo para uso veterinário (Leal; Agra, 2005).

Estudos farmacológicos conduzidos com espécies desse gênero demonstraram relação entre os metabólitos secundários e as atividades biológicas descritas, como antileishmania, antimicrobiana, antihelmíntico, citotóxica, antiespasmódica, antitumoral, antioxidante, analgésica e atividades gastroprotetoras. Dentre as classes de metabólitos secundários, os terpenos se destacam no gênero *Jatropha* e investigações fitoquímicas permitiram ainda a identificação de compostos da classe dos monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, peptídeos cíclicos, lignanas, neolignanas, flavonoides, alcaloides, cumarinas e ácidos eudesmenoicos. Entretanto, das 175 espécies já descritas, apenas 21 delas foram estudadas do ponto de vista fitoquímico (Cavalcante; Santos; Almeida, 2020).

Inegavelmente, dentre as classes de metabólitos secundários, os diterpenos destacam-se como classes importantes no gênero *Jatropha*, em que, até o momento, já foram classificados em quinze esqueletos distintos, com diversas atividades biológicas, tais como anti-inflamatórios, antimicrobianos, antivirais e, notavelmente, efeitos citotóxicos contra vários tipos de cânceres (Souza *et al.*, 2024).

3.3 A espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill.

A espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill (homotípico *Adenoporium mollissimum* Pohl.), popularmente conhecida como “pinhão-bravo” ou “pinhão-de-purga”, pertence à família Euphorbiaceae e apresenta-se como um arbusto autoctóne, que pode ser encontrado em todo o Nordeste brasileiro (Figura 3), sendo uma espécie endêmica da vegetação da Caatinga (Braquehais *et al.*, 2016; Queiroz Neto *et al.*, 2019; Flora e Funga do Brasil, 2025). Quando sofre alguma injúria, *J. mollissima* produz uma seiva (látex) de aspecto leitoso, que é utilizado pela população em feridas, com o objetivo de controlar hemorragias e possíveis infecções, minimizando, assim, o processo inflamatório e promovendo a cicatrização (Queiroz Neto *et al.*, 2019).

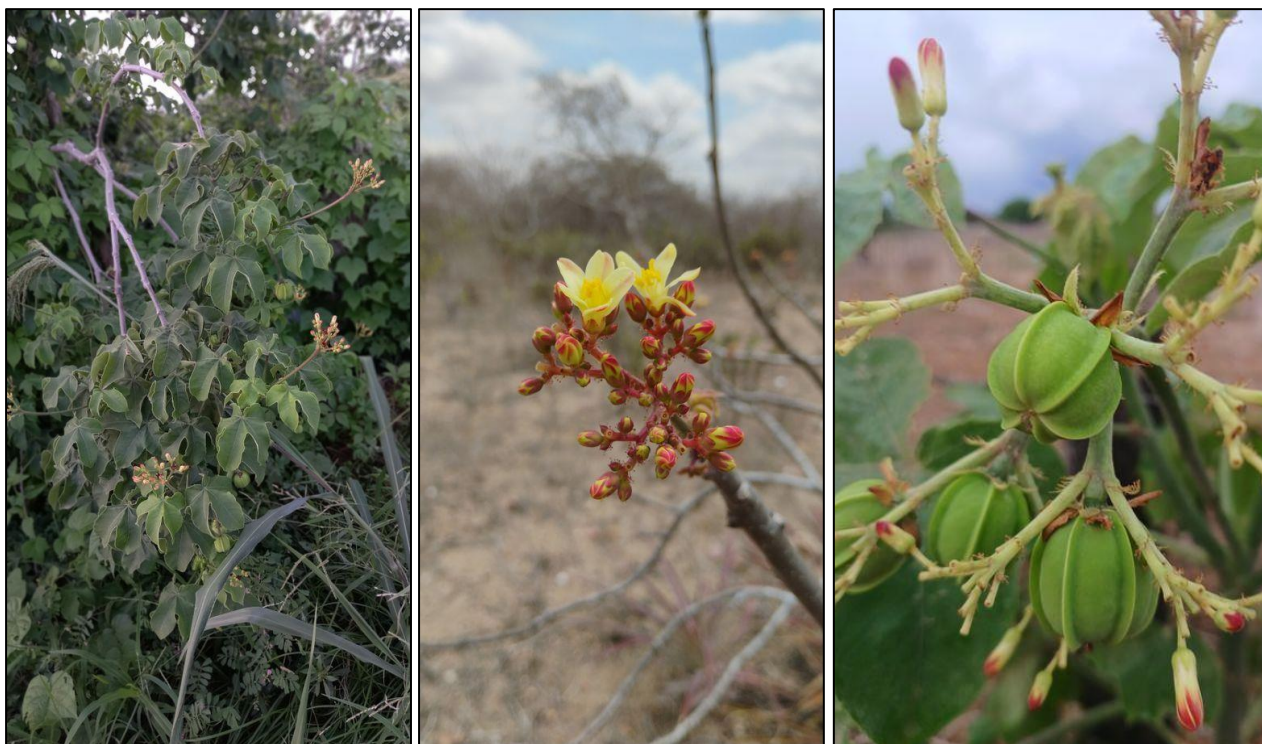
Figura 3 - Ocorrência da espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. no território brasileiro.



Fonte: Flora e Funga do Brasil (2025).

De acordo Leal e Agra (2005), *Jatropha mollissima* apresenta-se morfológicamente como um arbusto com látex avermelhado, com ramos cilíndricos, glabros, suculentos e estriados; suas folhas são orbiculares, 5-palmatilobadas e subcrassas; as inflorescências em corimbos, terminais e bracteadas; apresentam duas flores pistiladas pentâmeras, circundadas por quatro flores estaminadas também pentâmeras; seus frutos são capsulares, triloculares, glaucos, com deiscência explosiva e as sementes 3-oblongas, glabras, com carúncula evidente, testa lisa, brilhantes e marrom-ferrugíneas (Leal; Agra, 2005). A Figura 4 traz detalhes botânicos da espécie *J. mollissima*.

Figura 4 - Detalhes botânicos da espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill.



Fonte: <https://www.gbif.org/species/3073075>

Na medicina popular, diferentes partes de *J. mollissima* são utilizadas com finalidade anti-inflamatória, suas folhas são usadas no tratamento de picada de cobra, além das suas atividades antimicrobiana, antiparasitária, larvicida, moluscicida e antioxidante. Entretanto, mesmo com essas importantes aplicações farmacológicas, ainda são poucos os estudos de identificação dos compostos presentes nesta planta responsáveis por essas atividades (Araújo *et al.*, 2021).

Com relação à sua composição fitoquímica, estudos anteriores relataram a presença de triterpenos e esteroides no extrato hexânico das folhas; já no extrato acetato-etílico foram

identificados triterpenos, esteróides e flavonoides, ao passo que no extrato metanólico foram descritas saponinas, catequinas, compostos fenólicos, taninos, flavonoides e xantonas. Análises fitoquímicas no extrato etanólico das folhas também reportaram cumarinas, alcaloides, flavonoides, compostos fenólicos, taninos e saponinas (Passos *et al.*, 2024).

Estudo realizado por Melo *et al.* (2017) investigou a citotoxicidade de *J. mollissima* utilizando 50 µg/mL do extrato hexânico e metanólico das partes aéreas frente a linhagens de células HEP-2 (câncer de laringe) e NCI-H292 (câncer de pulmão), empregando o ensaio de MTT. Os resultados demonstraram baixa atividade citotóxica dos extratos frente à linhagem Hep-2 comparado a boa atividade na linhagem NCI-H292 (Melo *et al.*, 2017).

Outros estudos demonstraram a atividade anti-helmíntica sobre o nematódeo *Haemonchus contortus* de ovinos do extrato etanólico do caule de *J. mollissima* (Ribeiro *et al.*, 2014). O extrato etanólico das folhas mostrou significativa atividade tóxica e antimicrobiana (Braquehais *et al.*, 2016) e o extrato aquoso das folhas apresentou potencial atividade antiofídica, com tratamento dos efeitos locais produzidos por venenos botrópicos (Gomes *et al.*, 2016) e ação inibitória à atividade edematogênica de *Bothrops erythromelas* e atividade antibacteriana (Félix-Silva *et al.*, 2018).

Desse modo, perante à literatura química e farmacológica investigada, a espécie *J. mollissima* se mostra promissora a estudos mais detalhadas, especialmente, quanto a sua composição química e a associação desses compostos à atividade farmacológica, gerando assim conhecimento e valorização de uma espécie endêmica do bioma Caatinga.

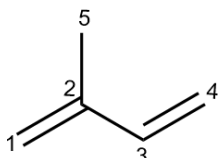
3.4 Diterpenos

Terpenos e terpenoides são compostos onipresentes na natureza, visto que são produzidos naturalmente, e compreendem uma classe de metabólitos secundários derivados de unidades de isopreno (cinco carbonos), que são montados em milhares de combinações. Os terpenos são meramente hidrocarbonetos, enquanto que os terpenoides possuem grupos funcionais oxidados (Mosquera *et al.*, 2021). Até o momento, dezenas de milhares de compostos terpenoides foram identificados, sendo a maioria deles presentes no reino vegetal, uma vez que as plantas superiores possuem um vasto número de enzimas pertencentes à classe geral das enzimas terpenoides sintase (TPS) (Tetali, 2018).

Os compostos terpenoides produzidos pelas plantas desempenham um papel vital nos processos intra e intercelulares básicos, como fotossíntese ou cadeia respiratória, além de possuírem papel crucial em interações ecológicas, tais como ataque, defesa e sinalização em

situações de estresses bióticos e abióticos (Boncan *et al.*, 2020; Mosquera *et al.*, 2021). Essa classe de compostos pode ser classificada seguindo a regra do isopreno (5C), a qual é baseada no número e organização dos átomos de carbono na molécula, constituindo assim os grupos dos hemiterpenos (1 unidade isoprênica, 5C), monoterpenos (duas unidades isoprênicas, 10C), sesquiterpenos (três unidades isoprênicas, 15C), diterpenos (quatro unidades isoprênicas, 20C), etc., (Boncan *et al.*, 2020; Mabou e Yossa, 2021; Mosquera *et al.*, 2021) como pode ser observado no Quadro 1.

Quadro 1- Classificação dos terpenoides com base na molécula de isopreno.

Classificação	Unidades Isoprênicas (n°)	Número de carbonos	Molécula de Isopreno (5C)
Hemiterpenos	1	5	
Monoterpenos	2	10	
Sesquiterpenos	3	15	
Diterpenos	4	20	
Sesteterpenos	5	25	
Triterpenos	6	30	
Sesquaraterpenos	7	35	
Tetraterpenos	8	40	

Fonte: Adaptado de Mosquera *et al.* (2021).

Os diterpenos representam um grupo de substâncias estruturalmente diversas e abundantes na natureza, em que possuem vinte átomos de carbonos (20C), contendo quatro unidades isoprênicas, e podem ser encontrados em ambientes terrestres e marinhos, presentes em plantas, fungos, bactérias e animais (Islam *et al.*, 2022). Essa vasta classe de produtos naturais isoprenoides possui mais de 126 esqueletos identificados, os quais deram origens a mais de 18.000 compostos (Xu *et al.*, 2021).

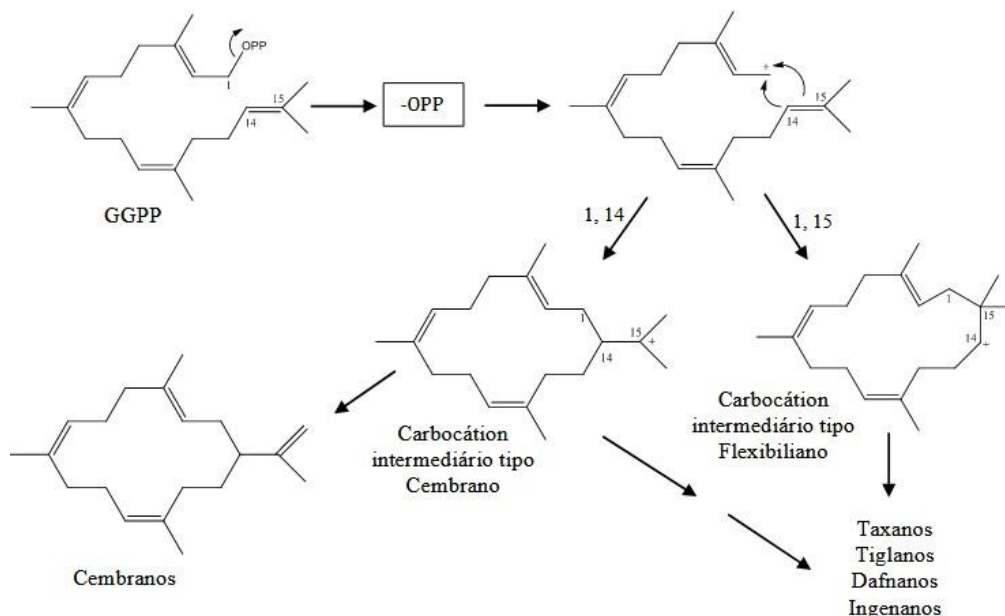
Todos os diterpenos são biossintetizados a partir do ácido mevalônico, através do precursor 2E,6E,10E-geranilgeranila (GGPP). A biossíntese desses compostos pode ser dividida em três etapas: 1) a formação do GGPP, 2) a construção de esqueletos de carbonos e 3) modificações pós-síntese desses esqueletos carbônicos (Xu *et al.*, 2021). Em termos de classificação, os diterpenos podem ser divididos de acordo com o número de anéis de carbonos, como acíclicos (fitanos), bicíclicos (labdanos, clerodanos), tricíclicos (pimaranos, abietanos,

cassanos, rosanos, vouacapanos, podocarpanos), tetracíclicos (traquilobanos, kauranos, afidicolanos, estemodanos, estemaranos, beyeranos, atisanos, giberelanos), taxanos, diterpenos macrocíclicos (cembranos, dafnanos, tiglianos e ingenanos) e compostos mistos, baseados no número e padrões de ciclização exibidos por seu esqueleto (Garcia; Oliveira; Batista, 2007; Xu *et al.*, 2021).

Nas plantas, em termos biosintéticos, os diterpenos são formados a partir do isopentil pirofosfato (IPP) e dimetilalil pirofosfato (DMAPP), que são fornecidos pela via do ácido mevalônico (MAV) citosólico e via do metileritrol fosfato (MEP) no plastídeo. Com isso, uma molécula de DMAPP é utilizada para adição de três moléculas de IPP para sintetizar o precursor geranylgeranila pirofosfato (GGPP) de cadeia curta por reação de condensação (Ren *et al.*, 2022). A ciclização dos compostos diterpenos pode ocorrer por meio de dois processos de condensação distintos, podendo ser iniciados em partes diferentes da molécula de GGPP (cabeça ou cauda). Na ciclização a partir da cauda, o grupo pirofosfato (-OPP) terminal atua como grupo abandonador, segundo um mecanismo do tipo E1, gerando um carbocátion que pode sofrer o ataque nucleofílico da nuvem de elétrons π . Seis possíveis cátions intermediários podem ser formados a partir deste mecanismo, uma vez que a molécula de GGPP apresenta três duplas ligações passíveis de adição. Na natureza, nota-se que ocorre preferencialmente adição do carbocátion à ligação dupla da porção isopropilidênica da cabeça da molécula (Garcia; Oliveira; Batista, 2007; Siqueira, 2016).

No caso de ligação ao carbono C14, ocorre formação do carbocátion intermediário tipo cembrano, originando os diterpenos do tipo cembrano após estabilização por perda de um próton. Já a adição junto ao carbono C15 leva à formação do carbocátion intermediário tipo flexibilano, que pode ser estabilizado por substituições nucleofílicas intramoleculares, originando diterpenos policíclicos correlatos, como os taxanos, tiglanos, dafnanos e ingenanos (Figura 5). O principal tipo de ciclização acontece a partir da cabeça e é também designada ciclização catalisada por ácido, a qual ocorre quando a dupla ligação entre os carbonos C14 e C15 ataca a molécula de GGPP, podendo desencadear a formação de intermediários monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos (Garcia; Oliveira; Batista, 2007; Siqueira, 2016).

Figura 5 - Formação dos carbocátions intermediários tipo cembrano e flexibililano por ciclização a partir da cauda da molécula de GGPP.



Fonte: Siqueira, 2016.

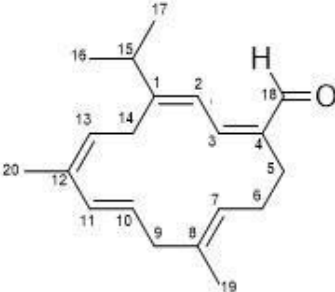
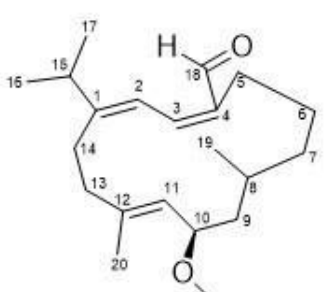
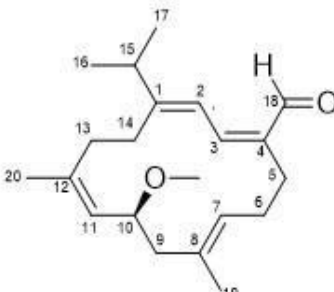
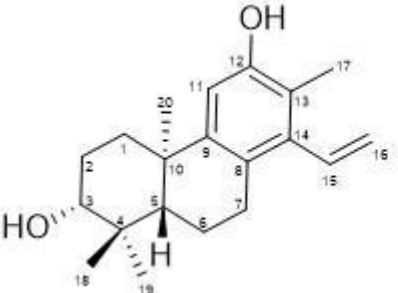
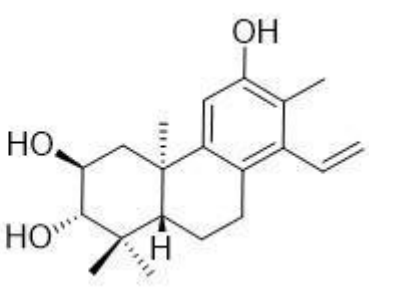
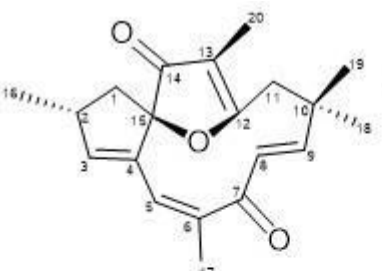
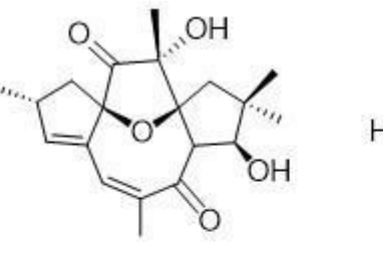
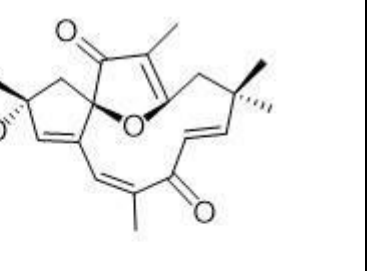
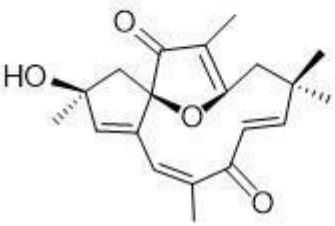
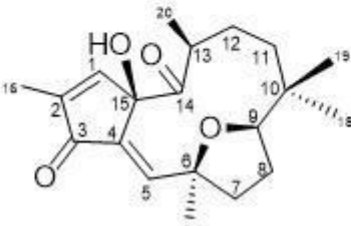
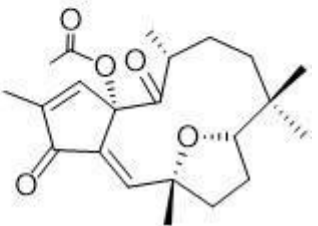
Um aspecto importante no processo de ciclização é a protonação inicial que ocorre na porção isopropilidênica da cabeça da molécula de GGPP, o que gera duas séries que se distinguem enantiomericamente uma da outra. Normalmente, essa ciclização do GGPP na estrutura dos intermediários depende da conformação das dobras da molécula, levando a compostos que pertencem à chamada série “normal”, cuja estereoquímica segue a mesma dos esteróides, enquanto os compostos que são imagens especulares da série normal pertencem à série “enantiomérica” (*ent-*), sendo esses compostos muito mais predominantes na natureza (Siqueira, 2016; Forzato; Nitti, 2022).

Ainda baseado na ciclização do GGPP (Figura 6, pág. 37), os diterpenos da família Euphorbiaceae podem ser classificados em “superiores” ou “inferiores”. Os diterpenos superiores envolvem as ciclizações do precursor tipo sanfona (do inglês, *concetina-like*), as quais formam várias estruturas de hidrocarbonetos ciclizados. Esses diterpenos geralmente possuem três anéis de seis membros (6/6/6) em seus esqueletos, tais como labdanos, abietanos, atisanos, isopimaranos, rosanos e dolabranos. Os diterpenos inferiores, por sua vez, são formados por ciclizações “cabeça-cauda” do precursor GGPP, em que geralmente são conhecidos como “diterpenoides de Euphorbiaceae”, os quais incluem os esqueletos casbano, cembrano, ramnofolano, gaditanona, ingenano, ingol, jatrofano, jatrofolano, latirano,

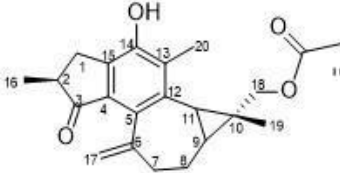
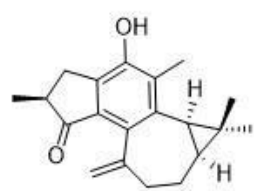
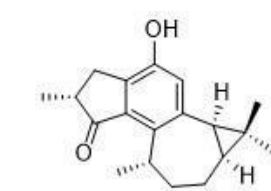
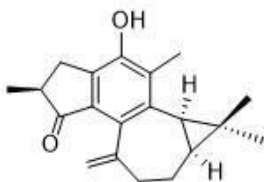
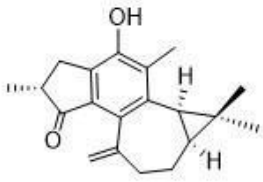
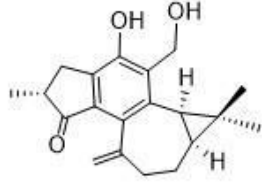
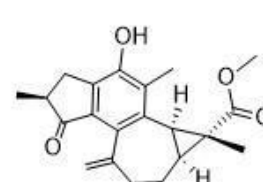
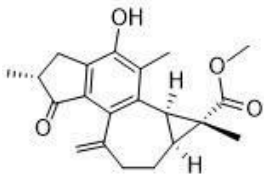
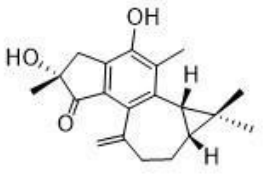
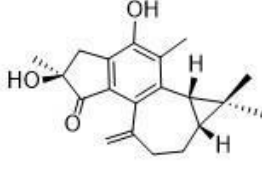
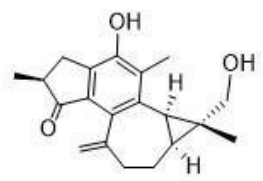
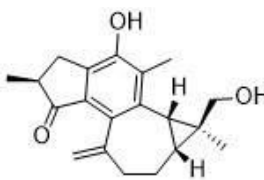
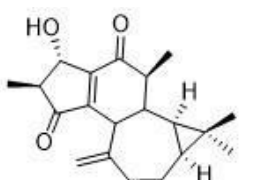
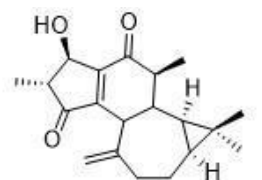
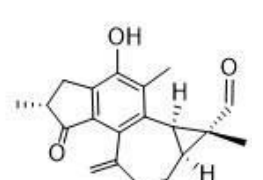
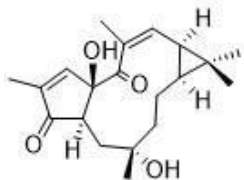
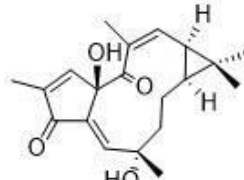
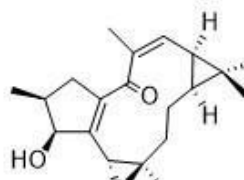
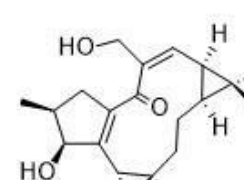
Os diterpenos, por apresentarem uma grande diversidade de funções químicas e estruturais, possuem diversas atividades biológicas relatadas na literatura. Dentre as atividades testadas, os ensaios *in vitro* de citotoxicidade contra linhagens tumorais se destacam, especialmente para as classes dos latiranos, ramnofolanos e jatrofanos (Souza *et al.*, 2024). Uma gama de atividades biológicas já foram investigadas para os compostos diterpenos isolados de espécies do gênero *Jatropha*, tais como citotoxicidade (Zhang *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2018) antibacteriana (Yang *et al.*, 2013), antioxidante (Sutthivaiyakit *et al.*, 2003), inibição da produção de óxido nítrico (Sun *et al.*, 2020), antimalária e antileishmania (Falodun *et al.*, 2014), antiherpes (Chokchaisiri *et al.*, 2020), dentre outras. Entretanto, muitos diterpenos, especialmente os descobertos recentemente, não foram ainda testados quanto às suas atividades biológicas (Forzato; Nitti, 2022).

O Quadro 2 a seguir apresenta alguns exemplos de diterpenos isolados no gênero *Jatropha*, separados por esqueleto químico.

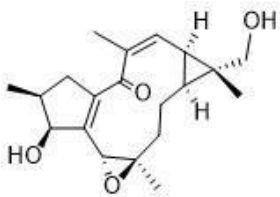
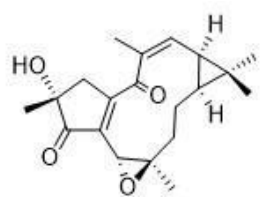
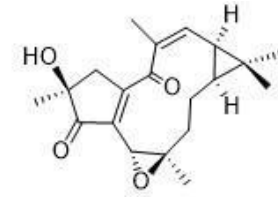
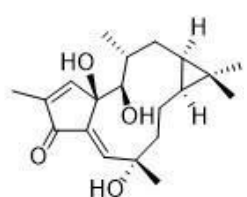
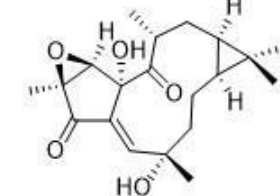
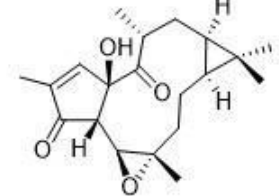
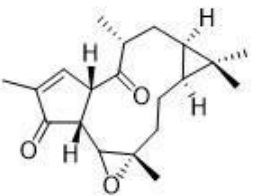
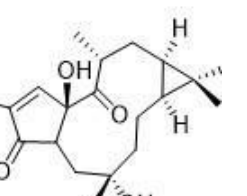
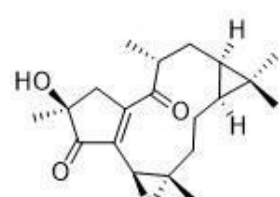
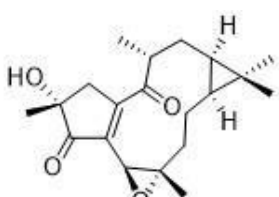
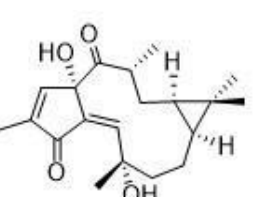
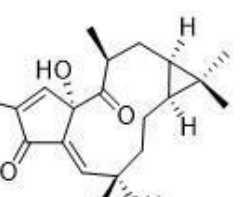
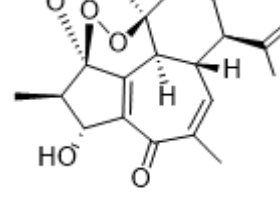
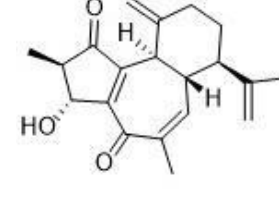
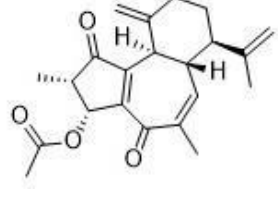
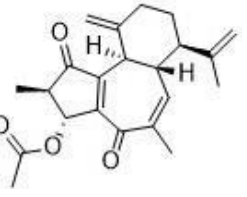
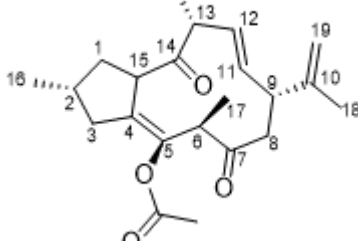
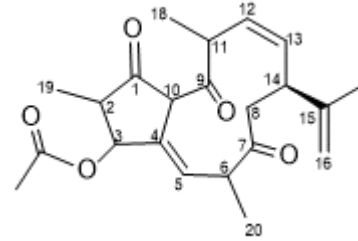
Quadro 2 - Exemplos de diterpenos isolados em espécies do gênero *Jatropha* separados por esqueleto químico.

CEMBRANOS		
		
1. Jatrophainolida A Zhang <i>et al.</i> (2020)	2. Jatrophainolida B Zhang <i>et al.</i> (2020)	3. Jatrophainolida C Zhang <i>et al.</i> (2020)
CLEISTANTANOS		
		
4. Espruceanol Denton <i>et al.</i> (2001)	5. Cleistantol Denton <i>et al.</i> (2001)	
JATROFANOS		
		
6. Jatrophona Kupchan <i>et al.</i> (1970)	7. 9β,13α-dihidroxiisabelliona Pertino <i>et al.</i> (2007)	8. 2α-hidroxiijatrophona Taylor <i>et al.</i> (1983)
		
9. 2β-hidroxiijatrophona Batista <i>et al.</i> (2014)	10. Japodagrone Aiyelaagbe <i>et al.</i> (2007)	11. 15-O-acetiljapodagrone Das <i>et al.</i> (2009)

Quadro 2 (cont.) – Exemplos de diterpenos isolados em espécies do gênero *Jatropha* separados por esqueleto químico.

JATROFOLANOS			
 12. Jatointelona G Zhu <i>et al.</i> (2015)	 13. Jatointelona I Zhu <i>et al.</i> (2015)	 14. Abiodona Falodun <i>et al.</i> (2012)	 15. Falodona Falodun <i>et al.</i> (2012)
 16. Jatropholona A Goulart <i>et al.</i> (1993)	 17. Jatropholona B Goulart <i>et al.</i> (1993)	 18. Jatropholona C Yang <i>et al.</i> (2013)	 19. Jatropholona D Yang <i>et al.</i> (2013)
 20. Jatropholona E Yang <i>et al.</i> (2013)	 21. 2α-hidroxijatropholona Sutthivaiyakit <i>et al.</i> (2009)	 22. 2β-hidroxijatropholona Sutthivaiyakit <i>et al.</i> (2009)	 23. epi-jatrophol Zhang <i>et al.</i> (2012)
 24. Jatrophol Naengchomnong <i>et al.</i> (1994)	 25. Jatromultona E Zhang <i>et al.</i> (2018)	 26. Jatromultona F Zhang <i>et al.</i> (2018)	 27. Jatrophaldeído Zhang <i>et al.</i> (2012)
LATIRANOS			
 28. Jatointelona A Zhu <i>et al.</i> (2015)	 29. Jatointelona B Zhu <i>et al.</i> (2015)	 30. Jatointelona C Zhu <i>et al.</i> (2015)	 31. Jatointelona D Zhu <i>et al.</i> (2015)

Quadro 2 (conclusão) – Exemplos de diterpenos isolados em espécies do gênero *Jatropha* separados por esqueleto químico.

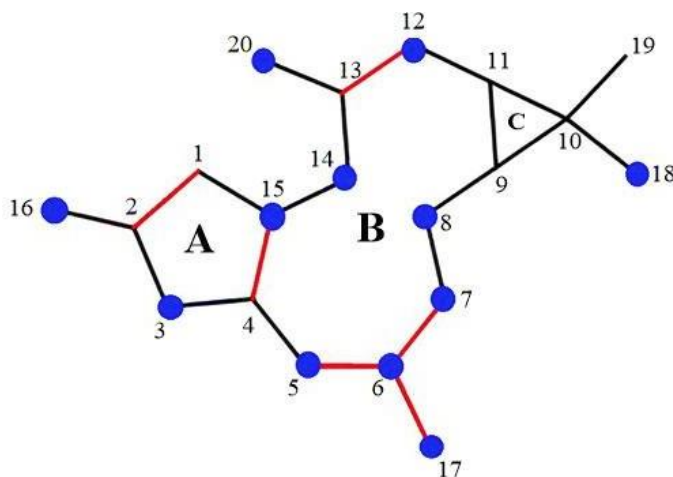
 32. Jatointelona E Zhu <i>et al.</i> (2015)	 33. Jatointelona F Zhu <i>et al.</i> (2015)	 34. Jatointelona H Zhu <i>et al.</i> (2015)	 35. Multifolona Das <i>et al.</i> (2008)
 36. Japodagrín Aiyelaagabe <i>et al.</i> (2007)	 37. Jatrogrossidiona Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> (1992)	 38. Jatrowediona Brum <i>et al.</i> (1998)	 39. Jatrowediol Brum <i>et al.</i> (2001)
 40. 2-epi-hidroxiisojatrogrossidiona Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> (1992)	 41. 2-Hidroxiisojatrogrossidiona Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> (1992)	 42. 15-epi-4Z-jatrogrossidentadiona Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> (1992)	 43. 15-epi-4E-jatrogrossidentadiona Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> (1992)
RAMNOFOLANOS			
 44. Caniojana Japukovic <i>et al.</i> (1988)	 45. 2-epi-jatrogrossidiona Can-Aké <i>et al.</i> (2004)	 46. Jatromultona C Zhang <i>et al.</i> (2018)	 47. Jatromultona D Zhang <i>et al.</i> (2018)
 48. Jatrophenona Ravindranath <i>et al.</i> (2003)		 49. Integerrimene Sutthivaiyakit <i>et al.</i> (2003)	

3.4.1 Latiranos

Os diterpenos com esqueleto do tipo latirano são um dos principais compostos presentes em plantas do gênero *Euphorbia* e um dos maiores grupos de diterpenos. Eles são caracterizados por um esqueleto de vinte carbonos que possui um sistema tricíclico altamente oxigenado de 5, 11 e 3 membros, como ilustrado na Figura 7, a qual apresenta as posições em que funções oxigenadas (álcool, éter, epóxidos, ésteres e cetonas) já foram descritos, bem como as linhas vermelhas representam as possibilidades de ligações duplas. A diversidade estrutural desses compostos decorre principalmente das modificações redox, eterificação ou esterificação dos anéis de cinco, onze e três membros, em que são geralmente substituídos por vários grupos acil, tais como acetil, benzoíla e fenilacetil. Metoxil, tigilil ou cinamoil são outros grupos bastante difundidos em latiranos de fontes naturais (Vela *et al.*, 2022).

A estrutura química dos latiranos pode ser considerada privilegiada devido ao seu enquadramento, visto que este é capaz de direcionar grupos funcionais em um espaço bem definido, ou seja, o arranjo de grupos funcionais na estrutura de um diterpeno com esqueleto latirânico pode favorecer a interação com mais de um alvo biológico (Vela *et al.*, 2022).

Figura 7 - Estrutura geral dos latiranos bioativos sem configuração estereoquímica.



Fonte: Adaptado de Vela *et al.* (2022).

Os diterpenos latirânicos participam do grupo dos compostos que apresentam um anel *gem*-dimetilciclopropano em sua estrutura química, característica presente em diterpenos das espécies da família Euphorbiaceae, como tiglianos, ingenanos, casbanos, pré-mirsinanos e jatrolanos. A porção ciclopropano desses compostos parece ser responsável pelas atividades biológicas, principalmente, por serem fortes agentes alquilantes, no entanto poucos são os relatos na literatura que investigaram essa correlação (Durán-Peña *et al.*, 2015).

A via biossintética dos latiranos inicia igualmente a todos os outros diterpenos, tendo o GGPP como precursor, o qual gera o esqueleto casbano. Do casbano, a rota biossintética para gerar os latiranos é pouco compreendida, porém acredita-se que prossiga através de compostos intermediários, como o Jolkinol C por meio de oxidações catalisadas pelo Citocromo P450 e, possivelmente, uma enzima álcool-desidrogenase de cadeia curta (ADH) (Wong *et al.*, 2018).

A avaliação de atividade citotóxica também se destaca nos ensaios biológicos com diterpenos latirânicos isolados de espécies de *Jatropha*. Outras atividades investigadas para esses compostos foram anti-inflamatória (Huang *et al.*, 2021), inibição de enzima tioredoxina redutase (Zhu *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2017), antiherpes (Chokchaisiri *et al.*, 2020) e reversão de resistência a múltiplas drogas (MDR) em células tumorais (Li *et al.*, 2019).

4.5 Considerações gerais sobre câncer e produtos naturais

Derivado do grego *kárkinos*, que significa caranguejo, o termo câncer é o nome geral dado ao conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos. Durante o crescimento celular não controlado, uma massa celular anormal de tecido é formada, cujo desenvolvimento é quase autônomo, persistindo assim mesmo após cessarem os estímulos que o provocaram. As neoplasias, sejam elas *in situ* ou invasivas, correspondem a esse crescimento descontrolado de células, em que são, na prática, denominados “tumores” (INCA, 2020).

O câncer é uma doença multifatorial com uma impressionante heterogeneidade devido às alterações genéticas, epigenéticas e transcricionais, as quais estão envolvidos vários genes e proteínas. Embora esses fatores sejam relevantes para o prognóstico clínico e direcionamento do tratamento médico, ainda é necessária uma abordagem mais ampla das complexidades subjacentes ao mecanismo de carcinogênese (Godone *et al.*, 2018). Não apenas os fatores genéticos, mas fatores ambientais e estilo de vida também influenciam na susceptibilidade ao câncer, os quais levam a conversão de proto-oncogenes em oncogenes devido mutações somáticas, desativação ou desregulação de genes supressores de tumores, superexpressão de cinases dependentes de ciclina e de receptores tirosinocinases, juntamente com fatores de crescimento e evasão apoptótica (Roy *et al.*, 2022).

O câncer apresenta-se como um importante problema de saúde pública, sendo responsável pelas altas taxas de morbimortalidade em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a projeção de novos casos de cânceres é de, aproximadamente, 26 milhões, com estimativa de 17 milhões de mortes relacionadas ao câncer até 2030 (Prado *et al.*, 2020). Com base na *International Agency for Research on Cancer*

(IARC), em 2022, foram registrados cerca de 20 milhões de novos casos de câncer juntamente com 9,7 milhões de mortes causadas por essa doença. As estimativas revelam que um em cada cinco homem ou mulher desenvolvem câncer ao longo da vida, ao passo que um em cada nove homem ou mulher morrem por essa causa. Dentre os tipos de câncer, o câncer de pulmão foi o mais diagnosticado em 2022, sendo responsável por quase 2,5 milhões dos novos casos, representando 12,4% de todos os cânceres a nível mundial, seguido pelo câncer de mama feminino (11,6%), colorretal (9,6%), próstata (7,3%) e estômago (4,9%) (Bray *et al.*, 2024).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados 704 mil novos casos de câncer no Brasil para cada ano no triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste do país, que concentram cerca de 70% de incidência. Nessa estimativa, o câncer de fígado aparece entre os 10 mais incidentes na região Norte, o qual foi relacionado a infecções hepáticas e doenças hepáticas crônicas. O câncer de pâncreas está entre os 10 mais incidentes na região Sul, sendo seus principais fatores de risco a obesidade e o tabagismo. O câncer de pele não melanoma (31,3% do total de casos) destacou-se como o tumor maligno mais incidente no país, seguido pelo câncer de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) (INCA, 2022; Santos *et al.*, 2023).

Atualmente, o tratamento do câncer está baseado na quimioterapia e radioterapia, no entanto a eficácia e aplicação desses métodos são muitas vezes dificultadas pelos seus efeitos secundários severos, como a cardiocitotoxicidade, nefrotoxicidade, mielossupressão, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, mucosite e alopecia, o que prejudicam diretamente a qualidade de vida dos pacientes (Liu *et al.*, 2021). Com isso, nas últimas décadas, grandes são os esforços para o desenvolvimento de novas estratégias que melhorem os tratamentos oncológicos, especialmente aqueles que utilizem novos medicamentos e terapias menos invasivas em comparação às terapias convencionais (Andreani *et al.*, 2024).

Nesse contexto, os produtos naturais ganham destaque, visto que desempenham papéis fundamentais no tratamento de diversas doenças, especialmente o câncer. Vários são os compostos isolados de animais, plantas e outros organismos que enriqueceram a biblioteca química e apresentaram potenciais anticancerígenos (Huang, Lu e Diang, 2021; Chen *et al.*, 2024). Quando comparados aos compostos sintéticos, os produtos naturais apresentam características únicas que conferem vantagens e desvantagens durante a descoberta de novos medicamentos. Normalmente, os compostos naturais possuem uma maior massa molecular e um número maior de átomos de carbono e oxigênio sp^3 , entretanto possuem menos átomos de nitrogênio e halogênios, maior número de aceptores de ligações H e doadores, coeficientes de

partição octanol-água calculados (clogP) mais baixos, o que indica maior hidrofiliabilidade, além de maior rigidez molecular do que os compostos sintéticos (Chen *et al.*, 2024).

Uma gama de terapias anticancerígenas amplamente utilizadas são originárias de fontes naturais, como o irinotecano, a vincristina, o etoposídeo e o paclitaxel, derivados de plantas, a actinomicina D e mitomicina C, derivadas de bactérias e a bleomicina, de origem marinha (Huang, Lu e Diang, 2021). Como exemplo, o paclitaxel (Taxol A) consiste de um diterpeno isolado de plantas do gênero *Taxus* e tem sido amplamente utilizado desde 1984 no tratamento de vários tipos de câncer, tais como mama, ovários, pâncreas ou estômago, em que, para melhorar o seu efeito, novas formas de administração são constantemente desenvolvidas (Nižnanský *et al.*, 2022). Esse composto interfere na função normal dos microtúbulos, os quais estão envolvidos na divisão celular e são eficazes tanto no tratamento precoce como em estágios mais avançados de cânceres (Bangay *et al.*, 2024).

Embora o desenvolvimento de produtos naturais bioativos em medicamentos seja um grande desafio, especialmente pela dificuldade no isolamento em larga escala, na determinação dos mecanismos de ação e no desenvolvimento farmacêutico (Huang, Lu e Ding, 2021), as plantas continuam sendo, sem dúvidas, uma importante fonte de novos compostos bioativos com propriedade anticancerígenas, inclusive com potenciais usos clínicos e terapêuticos, como pode-se constatar pelos relatos na literatura, o que instiga novos estudos químicos e farmacológicos de espécies, até então, pouco exploradas.

4. Metodologia

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais e métodos

4.1.1 *Métodos cromatográficos*

As etapas envolvidas na separação cromatográfica dos constituintes químicos da espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill., incluindo o fracionamento, isolamento e purificação desses compostos, foram realizadas por métodos clássicos e instrumentais, como cromatografia em coluna (CC) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em escala analítica e preparativa. Além de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) para monitoramento das frações obtidas.

4.1.1.1 *Cromatografia de adsorção em gel de sílica*

O fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de *J. mollissima* (EHJM-R) foi realizado por Cromatografia em Coluna (CC), utilizando como fase estacionária sílica-gel 60 com granulometria de 70 – 230 mesh (Merck®) em colunas cilíndricas de vidro com dimensões compatíveis com a quantidade de adsorvente e adsorbato utilizado. O acompanhamento das etapas de fracionamento foi feito por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) em placas de alumínio pré-revestidas de sílica-gel 60 F254 com espessura de 0,25 mm (Merck®), reveladas em câmara contendo lâmpada ultravioleta (UV) sob os comprimentos de onda 254 e 365 nm. Os eluentes empregados como fase móvel foram solventes orgânicos grau P.A., tais como hexano (Hex), clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros ou em misturas binárias com ordem crescente de polaridade.

4.1.1.2 *Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)*

As etapas de purificação e isolamento dos compostos foram realizados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) de fase reversa em escala analítica e preparativa. A CLAE analítica foi conduzida em um cromatógrafo Shimadzu Prominence®, equipado com bomba binária LC-20AT, autoinjeter SIL-20A, detector de arranjo de diodos SPD-M20A, controlador CBM-20A e colunas de fase reversa C-18 YMC®, modelo YMC-Actus Triart C18 (250 mm x 4,6 mm, 5µm) ou Shim-pack GIST® C-18 (5µm, 4,6x250mm). A fase móvel consistiu de água ultrapura (Milli-Q®) e acetonitrila grau cromatográfico. As amostras foram preparadas na concentração de 1 mg/mL, analisadas com um volume de

injeção de 20 μ L e fluxo de 0,6 mL/min.

Na escala preparativa, utilizou-se um cromatógrafo Shimadzu composto por bomba binária LC-6AD, injetor Rheodyne 7725i, detector de arranjo de diodos SPD-M10A, controlador SCL-10A e coluna YMC-Triart® C-18 (250 mm $\times$ 20 mm, 5 μ m) ou Shim-pack GIST® C-18 (250 mm $\times$ 20 mm, 5 μ m). Nesta etapa, a fase móvel foi água ultrapura (Milli-Q®) e acetonitrila grau cromatográfico, com um fluxo de 8,0 mL/min e um volume de injeção de amostra de 100 μ L.

4.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massas dos compostos isolados foram obtidos utilizando espectrômetro de massa de alta resolução da marca BRUKER, modelo microTOF II, localizado no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Para essa técnica, as amostras foram solubilizadas em solventes de grau cromatográfico e analisadas utilizando a técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) em modo positivo.

4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) Uni (^1H e ^{13}C) e Bidimensionais (HSQC, HMBC, COSY e NOESY) foram obtidos em espectrômetros Avance NEO 500 MHz (Bruker®), operando a 500 MHz para RMN de ^1H e 125 MHz para RMN de ^{13}C , e BRUKER ASCEND 400 MHz (Bruker®), operando a 400 MHz (^1H) e 100 MHz (^{13}C), ambos localizados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB. As amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) da Cambridge Isotope Laboratories.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) expressas em Hertz (Hz). Nos espectros de RMN ^1H , a multiplicidade dos sinais foi indicada seguindo a convenção: simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplete de duplete (dd), duplete de duplete duplo (ddd), tripleto (t) e multiplete (m). Os espectros foram referenciados pelos deslocamentos químicos das moléculas residuais não deuteradas do próprio solvente.

Além disso, o padrão de hidrogenação dos carbonos foi determinado através da utilização das técnicas BB, DEPT 135° e HSQC, seguindo a convenção: carbono não-hidrogenado (C), carbono metínico (CH), carbono metilênico (CH_2) e carbono metílico (CH_3).

4.1.4 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) e Rotação Óptica

Os espectros de infravermelho dos compostos isolados foram adquiridos em um espectrofotômetro FTIR (Shimadzu IRSpirit-T) com um acessório QATR-S na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . A rotação óptica específica $[\alpha]^D$ foi medida em um polarímetro JASCO P-2000 em metanol (MeOH) a 20 °C. Ambas as análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA) da UFPB.

4.1.5 Linhagens celulares e cultivo *in vitro*

Os ensaios farmacológicos foram realizados em parceria com o Laboratório de Oncofarmacologia (OncoFar), situado no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM), vinculado ao Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sob supervisão do Profº. Dr. Juan Carlos Ramos Gonçalves.

Para os ensaios de avaliação de atividade citotóxica *in vitro* foram utilizadas as linhagens celulares tumorais de câncer colorretal (HCT-116) e melanona (SK-MEL-28) e linhagem celular humana não tumoral de queratinócitos (HaCaT). As linhagens celulares SK-MEL-28 e HaCaT foram cultivadas nos meios Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) e a linhagem HCT-116 foi cultivada em meio Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI) suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) e 1% de penicilina-estreptomicina. As células foram manipuladas em fluxo laminar para evitar qualquer contaminação, sendo mantidas em estufa a 37 °C com atmosfera de 5% de CO_2 .

4.1 Parte Experimental

4.2.1 Material Vegetal

O material vegetal consistiu das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill., as quais foram coletadas no município de Serra Branca (7° 29' 14" S 36° 39' 51" O), localizado no estado da Paraíba (PB). A espécie em questão foi identificada pela Profª Dra. Maria de Fátima Agra, cuja exsicata está depositada no Herbário Profº Lauro Pires Xavier (JPB) do Centro de Ciências Exatas e da Natureza (CCEN) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) sob código JPB 37920.

Além disso, para fins da utilização da espécie vegetal para o presente estudo, a espécie *J. mollissima* está cadastrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob o código AB27FD4.

4.2.2 Processamento Primário do Material Vegetal

Após a coleta e identificação, as raízes de *Jatropha mollissima* foram desidratadas em estufa de recirculação de ar a 40 °C durante 72 horas. Posteriormente, as raízes secas foram então pulverizadas em moinho mecânico para obtenção do material vegetal em pó.

4.2.3 Obtenção do Extrato Hexânico das raízes de *J. mollissima* (EHJM-R)

O pó das raízes de *J. mollissima* (1,420 Kg) foi submetido à extração exaustiva por maceração em hexano durante sete (7) dias, sendo este procedimento repetido três (3) vezes, totalizando vinte e um (21) dias de maceração. Em seguida, a solução extrativa foi filtrada e concentrada em evaporador rotativo à vácuo, a temperatura de 40 °C, obtendo-se 15,1527g do que se denominou de Extrato Hexânico das raízes de *Jatropha mollissima* (EHJM-R).

4.2.4 Desengorduramento do EHJM-R

Uma parte do EHJM-R (9,2018g) foi submetido ao processamento de desengorduramento a fim de retirar ácidos graxos e outros possíveis interferentes apolares e, com isso, facilitar as etapas posteriores. Assim, o EHJM-R foi agitado manualmente com o solvente acetonitrila em tubos Falcon de 50 mL, sendo realizada em seguida centrifugação a 3000 rpm, a 25 °C, durante 10 minutos. Repetiu-se esse processo por 3 vezes e em seguida todo o sobrenadante foi evaporado em evaporador rotativo à vácuo para a obtenção do denominado Extrato Hexânico das raízes de *Jatropha mollissima* desengordurado (dEHJM-R) (7,9510g), como observado no Esquema 1.

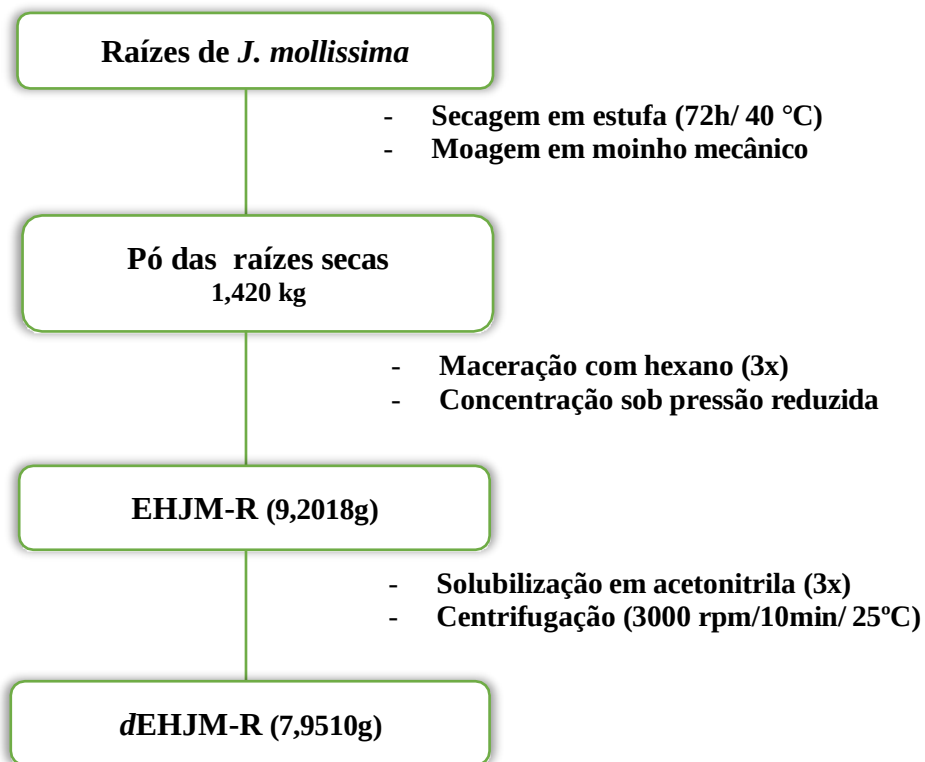
4.2.5 Fracionamento do dEHJM-R

Submeteu-se o dEHJM-R da etapa anterior à um cromatografia em coluna (CC), utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e os solventes hexano, acetato de etila e metanol, puros e em combinações, como fase móvel. O sistema de eluição ocorreu em ordem crescente de polaridade, como pode ser visualizado no Quadro 3 (pág. 52), em que foram coletadas trinta e sete (37) frações (150 mL cada), as quais foram posteriormente concentradas em evaporador rotativo à vácuo.

Todas as frações foram monitoradas por CCDA, utilizando cromatoplasas comerciais de sílica-gel como fase estacionária e o mesmo sistema de eluição empregado na etapa anterior. Para a visualização das bandas, as placas foram observadas em câmara UV em

dois comprimentos de onda distintos (254 e 360 nm). As frações 18 e 23 foram selecionadas para fracionamentos posteriores de acordo com o seu melhor perfil cromatográfico, bem como pela sua quantidade de massa.

Esquema 1- Obtenção do Extrato Hexânico desengordurado das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill (*dEHJM-R*).



Fonte: Próprio autor.

Quadro 3 - Processamento cromatográfico de dEHJM-R por Cromatografia em Coluna.

SISTEMA DE ELUIÇÃO	FRAÇÕES OBTIDAS
Hex	01, 02, 03
Hex:AcOEt (9:1)	04, 05, 06
Hex:AcOEt (8:2)	07, 08, 09, 10
Hex:AcOEt (7:3)	11, 12, 13
Hex:AcOEt (6:4)	14, 15, 16
Hex:AcOEt (1:1)	17, 18, 19
Hex:AcOEt (4:6)	20, 21, 22
Hex:AcOEt (3:7)	23, 24, 25
Hex:AcOEt (2:8)	26, 27, 28
Hex:AcOEt (1:9)	29, 30, 31
AcOEt	32, 33
AcOEt:MeOH (1:1)	34
AcOEt:MeOH (25:75)	35
MeOH	36 – 37

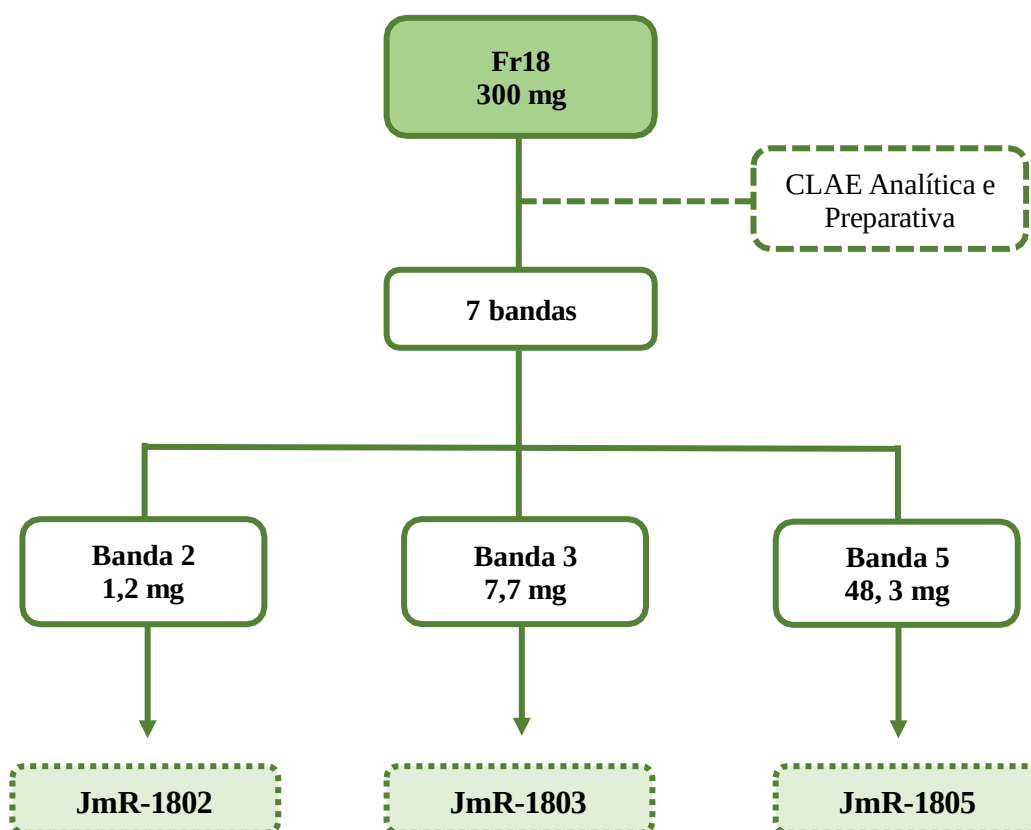
Fonte: Próprio autor.

4.2.6 *Fracionamento das Frações 18 e 23*

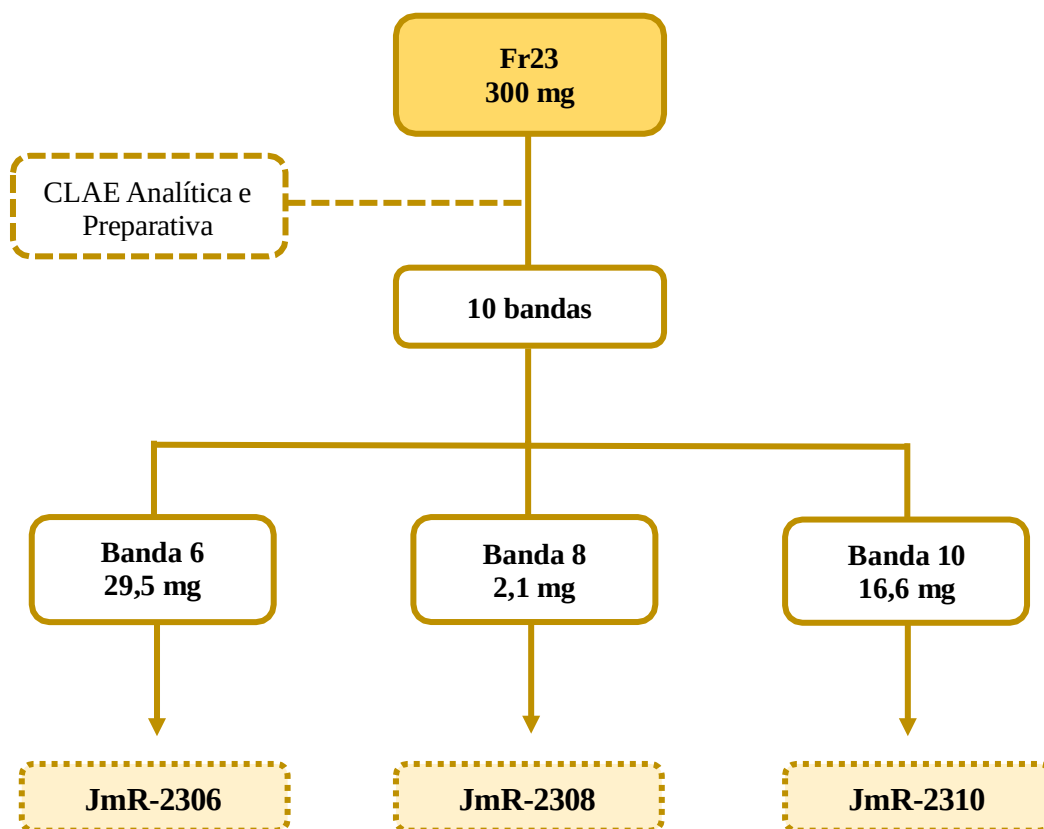
As Frações 18 (Fr18) e 23 (Fr23) foram submetidas à Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) em escala analítica para desenvolvimento de método cromatográfico. Para isso, soluções de 1 mg/mL de ambas as frações foram preparadas em acetonitrila e filtradas em filtros de nylon (0,45 µm). O método desenvolvido para a Fr18 consistiu em um sistema isocrático de água ultrapura (Solvente A) e acetonitrila (Solvente B), este na concentração de 60%, em um tempo de 40 minutos, com fluxo de 0,6 mL/min e volume de injeção de 20 µL. A fase estacionária consistiu de uma coluna cromatográfica Shim-pack GIST® C-18 (5µm, 4,6x250mm). Para a Fr23, o método desenvolvido consistiu em um sistema gradiente de água ultrapura (Solvente A) e acetonitrila (Solvente B), este variando a concentração de 55% a 60% em um tempo de 30 minutos, com fluxo de 0,6 mL/min e volume de injeção de 20 µL. A fase estacionária consistiu de uma coluna cromatográfica YMC® C-18 (5µm, 4,6x250mm). Os métodos foram transpostos para a escala preparativa com alteração apenas do volume de injeção para 100 µL e fluxo de 8,0 mL/min.

Com isso, 300 mg de Fr18 e 300 mg de Fr23 foram solubilizados em 3.000 mL de acetonitrila, sendo as soluções obtidas centrifugadas a 15.000 rpm durante 5 min a 20°C e, posteriormente, filtradas em filtro de seringa PTFE (13 mm x 0,22 µm). Da CLAE preparativa, a Fr18 resultou em sete (7) bandas, às quais três (3) destas foram codificadas como JmR-1802, JmR-1803 e JmR-1805. Já a Fr23 resultou em 10 bandas, sendo três (3) destas codificadas como JmR-2306, JmR-2308 e JmR-2310. Todas as bandas coletadas foram concentradas em evaporador rotativo à vácuo, a 40 °C, e encaminhadas para caracterização química.

Esquema 2- Isolamento dos constituintes químicos da Fr18.



Fonte: Próprio autor.

Esquema 3 – Isolamento dos constituintes químicos da Fr23.

Fonte: Próprio autor.

4.2.7 Caracterização química dos compostos isolados

Os compostos isolados foram caracterizados quimicamente por métodos espectrométricos e espectroscópicos. Para a obtenção das fórmulas e massas moleculares, os compostos foram solubilizados em acetonitrila e submetidos à análise por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR). Os possíveis grupos funcionais presentes nas moléculas foram identificados através de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV). Os compostos foram submetidos à espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), tanto por técnicas unidimensionais (^1H e ^{13}C) como bidimensionais (HMBC, HSQC, COSY e NOESY) para completa caracterização. Além disso, a rotação óptica específica também foi determinada.

Após as análises, comparações com modelos já descritos na literatura foram realizados de modo a identificar e/ou caracterizar os compostos isolados das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill.

4.2.8 Avaliação *in vitro* de citotoxicidade em células tumorais e não tumorais

A avaliação de atividade citotóxica *in vitro* foi realizada através de ensaio de redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio). Para isso, as células foram semeadas em placas de noventa e seis (96) poços na concentração de 3×10^5 células/mL, para as linhagens HCT-116 e HaCaT, e 2×10^5 células/mL para SK-MEL-28, em que foram incubadas por 24 horas à 37 °C com atmosfera de 5% de CO₂. Em seguida, as células foram tratadas com diferentes concentrações do dEHJM-R, Fr18 e Fr23 (3,12 – 100 µg/mL) por setenta e duas (72) horas. Após o período de tratamento, foram removidos 110 µL do sobrenadante e, posteriormente, adicionados 10 µL de MTT em todos os poços, que foram incubados novamente por 4 horas. Decorrido o tempo necessário, adicionou-se SDS-HCL 0,01 N afim de dissolver os cristais de formazan formados e a placa foi deixada em agitação em *overnight*. Por fim, a leitura da placa foi realizada em um espectrofotômetro de microplacas (Synergy HT, BioTeK, EUA) com absorbância de 570 nm.

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.) e comparados por meio da Análise de Variância (ANOVA) one-way, seguido pelo teste Tukey. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. A concentração que inibe 50% da viabilidade celular (CI₅₀) foi obtida por meio de regressão não linear. O índice de seletividade (IS), que indica o quão seletivo é o efeito citotóxico de uma substância para uma determinada linhagem celular tumoral, foi calculado com base na relação entre a CI₅₀ obtida para as células não tumorais e a CI₅₀ para as células tumorais.

5.Resultados e Discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo fitoquímico do extrato hexânico das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. resultou no isolamento de seis compostos, codificados como **JmR-1802**, **JmR-1803**, **JmR-1805**, **JmR-2306**, **JmR-2308** e **JmR-2310**. Após a caracterização química dos compostos, foi possível inferir que todos pertencem à classe dos diterpenos com esqueleto latirânico, bastante característico no gênero *Jatropha*, em que um deles apresentou-se como um derivado biossintético de cadeia aberta (**JmR-1802**). A seguir, serão apresentadas as determinações estruturais das substâncias isoladas.

5.1 Determinação Estrutural de JmR-2308

Após o processamento cromatográfico da Fração 23 do dEHJM-R, foi possível isolar 2,1 mg de um sólido cristalino incolor, o qual apresentou tempo de retenção de 26,75 minutos na corrida cromatográfica (Figura 9) e $[\alpha]_D^{20} +20.476^\circ$ (c 0.1, MeOH), sendo assim codificado como **JmR-2308**.

O composto isolado teve como fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_4$, o que revela um Índice de Deficiência de Hidrogênio (IDH) igual a sete (7), sendo a fórmula determinada a partir do Espectro de Massas de Alta Resolução (EMAR-ESI), o qual exibiu um pico com m/z 355,1884 $[M + Na]^+$, calculada para $C_{20}H_{28}NaO_4$ (m/z 355,1880 e erro de -1.2 ppm) (Figura 10).

O espectro de absorção na região do infravermelho (Figura 11) exibiu uma banda larga em 3420 cm^{-1} , correspondente à deformação axial da ligação O-H, juntamente com uma banda de deformação axial da ligação C-O em 1016 cm^{-1} , que permite inferir a presença de um álcool. Duas bandas de absorção em 2926 e 2860 cm^{-1} , referentes a deformações axiais de ligações C-H, e uma banda forte e intensa em 1711 cm^{-1} , que corresponde à deformação axial da ligação C=O de uma carbonila conjugada, também foram observadas. Bandas de deformações angulares de ligação C-H com absorções em 1453 , 1249 e 758 cm^{-1} estavam presentes no espectro e podem estar relacionadas à presença da ligação C=C de olefinas, que compõem o esqueleto da molécula (Pavia *et al.*, 2015; Silverstein *et al.*, 2019).

O espectro de RMN ^{13}C BB (100 MHz, CDCl_3) apresentou vinte (20) sinais (Figura 12), sendo este dado sugestivo de compostos da classe dos diterpenos, tendo em vista os relatos na literatura para o gênero *Jatropha* (Cavalcante, Santos e Almeida, 2020). A partir do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (Figura 13), sete (7) carbonos foram atribuídos como carbonos metínicos, dois (2) como carbonos metilênicos, cinco (5) como carbonos metílicos e, conseqüentemente, seis (6) como carbonos não hidrogenados. Os deslocamentos químicos δ_C 207,77 (C-3) e 211,98

(C-14) foram assinalados como carbonos de carbonila conjugada e não conjugada, respectivamente. Dois sinais em δ_C 153,01 e 144,3 foram atribuídos aos carbonos olefínicos C-1 e C-2, respectivamente, levando-se em consideração o efeito de desproteção causado pela carbonila no carbono β . Além disso, os deslocamentos δ_C 130,90 (C-6) e 133,26 (C-7) foram atribuídos a outros dois carbonos olefínicos e δ_C 75,47 (C-5) e 88,40 (C-15) atribuídos a carbonos oxigenados, sugerindo a presença de hidroxilas nessas posições.

O espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (Figura 14) apresentou um envelope de sinais na região de δ_H 0,46 a 1,80, com multiplicidades resolvidas e não resolvidas, bastante característico de compostos pertencente à classe dos terpenos. Observou-se a presença de três simpletos, δ_H 1,63 (3H-17), 0,99 (3H-18) e 0,88 (3H-19) e dois dupletos, δ_H 1,79 ($J=1,5$, 3H-16) e 1,05 ($J=7,1$, 3H-20), correspondentes a cinco grupamentos metilas. Dois multipletos em δ_H 0,76 (m , 1H-9) e 0,51 (m , 1H-11) sugerem a presença de um anel ciclopropano *gem*-dimetil substituído, o qual é bastante característico de diterpenos com esqueletos específicos, como pré-mirsinano e latirano (Mendes, Ramalhete e Duarte, 2023). Além disso, outros dois dupletos presentes no espectro com δ_H 6,78 (d , $J=1,6$, 1H) e 5,09 (d , $J=9,9$, 1H) são característicos de hidrogênios olefínicos, ou seja, aqueles ligados a carbono sp^2 . Os demais hidrogênios da molécula, bem como suas multiplicidades e constantes de acoplamento (J), estão apresentados na Tabela 1.

A partir da análise do espectro bidimensional HSQC (400 x 100 MHz, $CDCl_3$) (Figuras 19 -21), um hidrogênio olefínico com deslocamento químico em δ_H 6,78 apresentou correlação direta com δ_C 153,01 (C-1), sendo determinado como H-1, ao passo que o outro olefínico em δ_H 5,09 apresentou correlação direta com δ_C 133,26 (C-7), sendo o H-7. A posição das ligações duplas na molécula foram determinadas através das correlações a três ligações de distância dos sinais δ_H 1,79 (3H-16) com δ_C 153,01 (C-1) e δ_H 1,63 (3H-17) com δ_C 133,26 (C-7) no espectro de HMBC (400 x 100 MHz, $CDCl_3$) (Figuras 22-26), sendo esse dado corroborado pelas correlações entre os hidrogênios no espectro de COSY. Além disso, a isomeria geométrica da dupla Δ^{6-7} foi determinada como Z (*cis*) a partir da posição do hidrogênio olefínico H-7 e dos hidrogênios metílicos 3H-17 do mesmo lado da dupla ligação.

Os dados espectrais uni e bidimensionais permitiram a determinação da estrutura macrocíclica da molécula, formada por um sistema tricíclico de 5/11/3 membros, esqueleto este característico de diterpenos latirânicos (Vela *et al.*, 2022). Os compostos desse grupo são bastante comuns em espécies vegetais pertencentes aos gêneros *Euphorbia* e *Jatropha* (Cavalcante, Santos e Almeida, 2020; Vela *et al.*, 2022).

A estereoquímica relativa dos centros assimétricos foi definida através das correlações

observadas no espectro de NOESY (Figura 28). Para isso, tomou-se como base a estereoquímica já definida biossinteticamente do ciclopropano presente na molécula, o qual apresenta os hidrogênios H-9 e H-11 em orientação α (Mendes, Ramalhete e Duarte, 2023). Assim, as correlações de δ_H 0,76 (H-9) com δ_H 1,05 e δ_H 0,56 (H-11) com δ_H 0,99 permitiram inferir a orientação α para Me-18 e Me-20. Já as correlações entre os deslocamentos δ_H 0,88 (3H-19), 2,74 (H-4), 4,66 (H-5) e 5,09 (H-7) com 1,63 (3H-17) permitiu a determinação da orientação oposta para esses hidrogênios, ou seja, orientação β .

A determinação da estereoquímica do C-15 é essencial, uma vez que a posição do grupamento hidroxila gera os chamados epímeros, muito comuns nessa classe de metabólitos secundários e, principalmente, no gênero *Jatropha* (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992). Com isso, o espectro de NOESY mostrou correlação do sinal δ_H 2,47 (OH-15) com δ_H 2,74 (H-4), o que revela que esta hidroxila está em orientação β .

Dessa forma, conforme os dados descritos, o composto **JmR-2308** trata-se de um diterpeno latirânico inédito isolado das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill, sendo denominado de **6Z-jatromollissimadiona** (Figura 8).

Figura 8 - Estrutura do JmR-2308 (6Z-jatromollissimadiona).

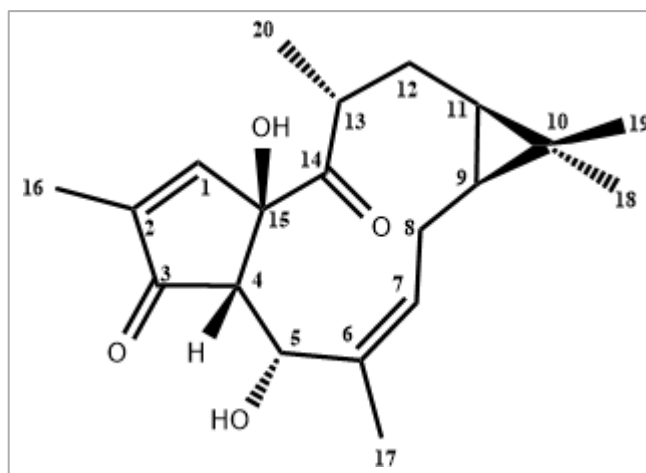


Tabela 1 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para **JmR-2308**.

JmR-2308	HSQC		HMBC	
	δ_{C}	δ_{H}^*	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
C				
2	144,3	-	H-1, 3H-16	-
3	207,77	-	H-4	H-1, H-5, 3H-16
6	130,90	-	H-5, 3H-17	H-4
10	17,24	-	H-11, 3H-18, 3H-19	H-12a
14	211,98	-	H-13	H-4, H-12a, 3H-20
15	88,40	-	H-1, H-4	-
CH				
1	153,01	6,78 (d, $J=1,6$)	-	3H-16
4	63,92	2,74 (d, $J=9,0$)	H-5	H-1
5	75,47	4,66 (d, $J=9,0$)	H-4	H-7, 3H-17
7	133,26	5,09 (dl, $J=9,9$)	-	H-5, 3H-17
9	27,20	0,76 (m)	H-8b	H-12a, 3H-18, 3H-19
11	18,02	0,51 (m)	-	H-8b, H-13, 3H-18, 3H-19
13	40,24	3,49 (m)	H-12a, 3H-20	H-11
CH₂				
8	21,50	a- 2,25 (sl) b- 1,70 (m)	-	H-11
12	25,32	a- 1,76 (m) b- 1,39 (s)	H-13	3H-20
CH₃				
16	10,45	1,79 (d, $J=1,5$)	-	H-1
17	11,35	1,63 (s)	-	H-5, H-7
18	29,12	0,99 (s)	-	H-9, H-11, 3H-19
19	15,44	0,88 (s)	-	H-9, 3H-18
20	14,83	1,05 (d, $J=7,1$)	H-13	-
OH	-	2,47 (sl)	-	-

* (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz)

Figura 9 - Cromatograma contendo **JmR-2308** com tempo de retenção em 26,75 minutos.

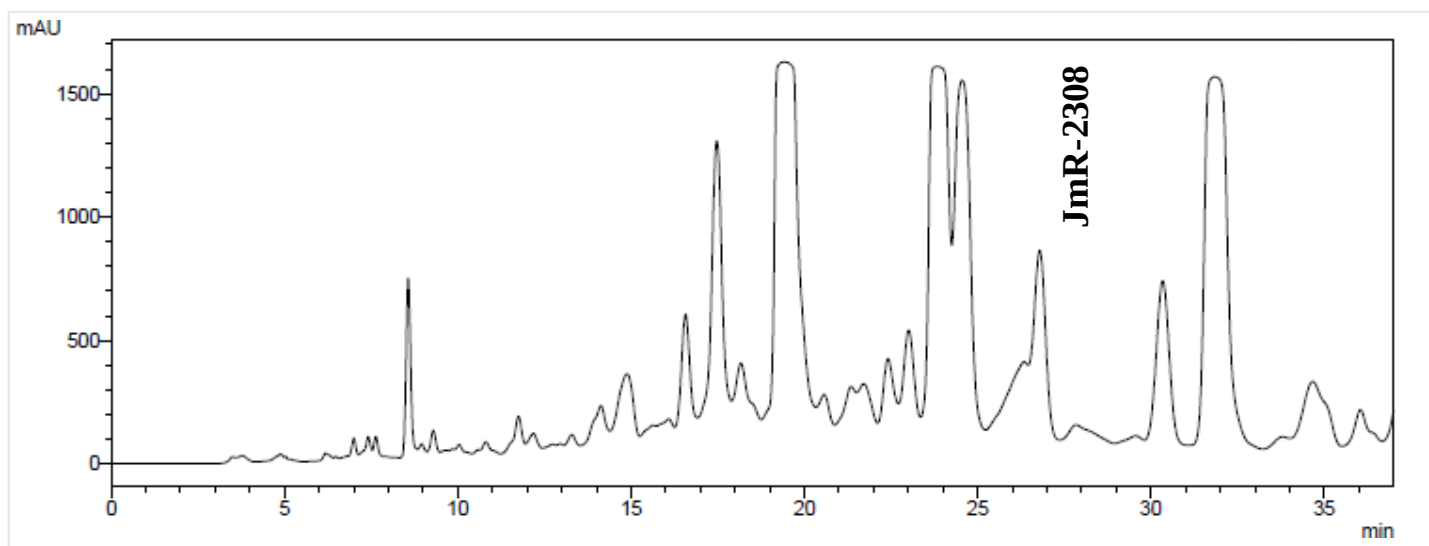


Figura 10 – Espectro de Massas de Alta Resolução de **JmR-2308**.

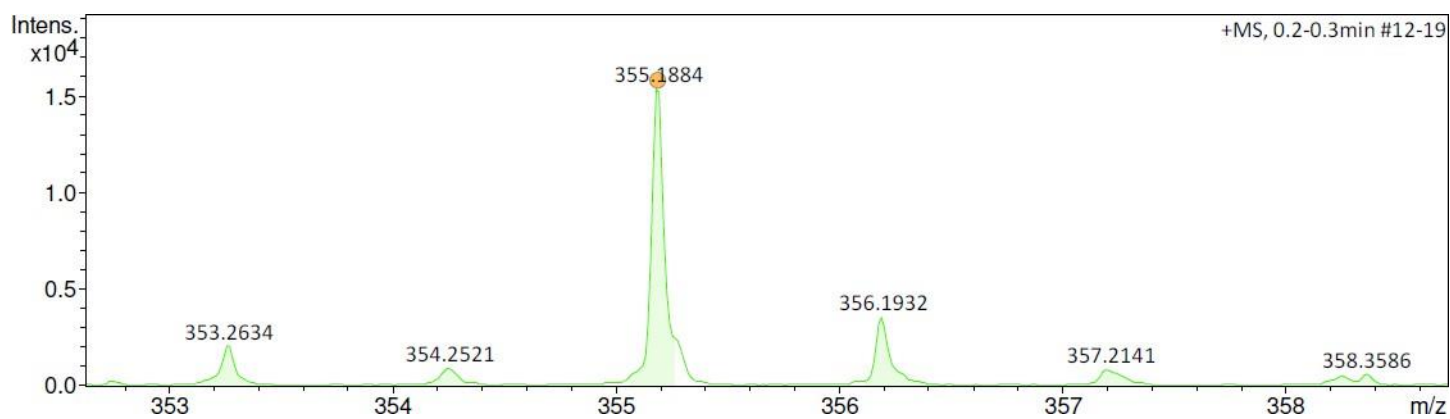


Figura 11 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de **JmR-2308**.

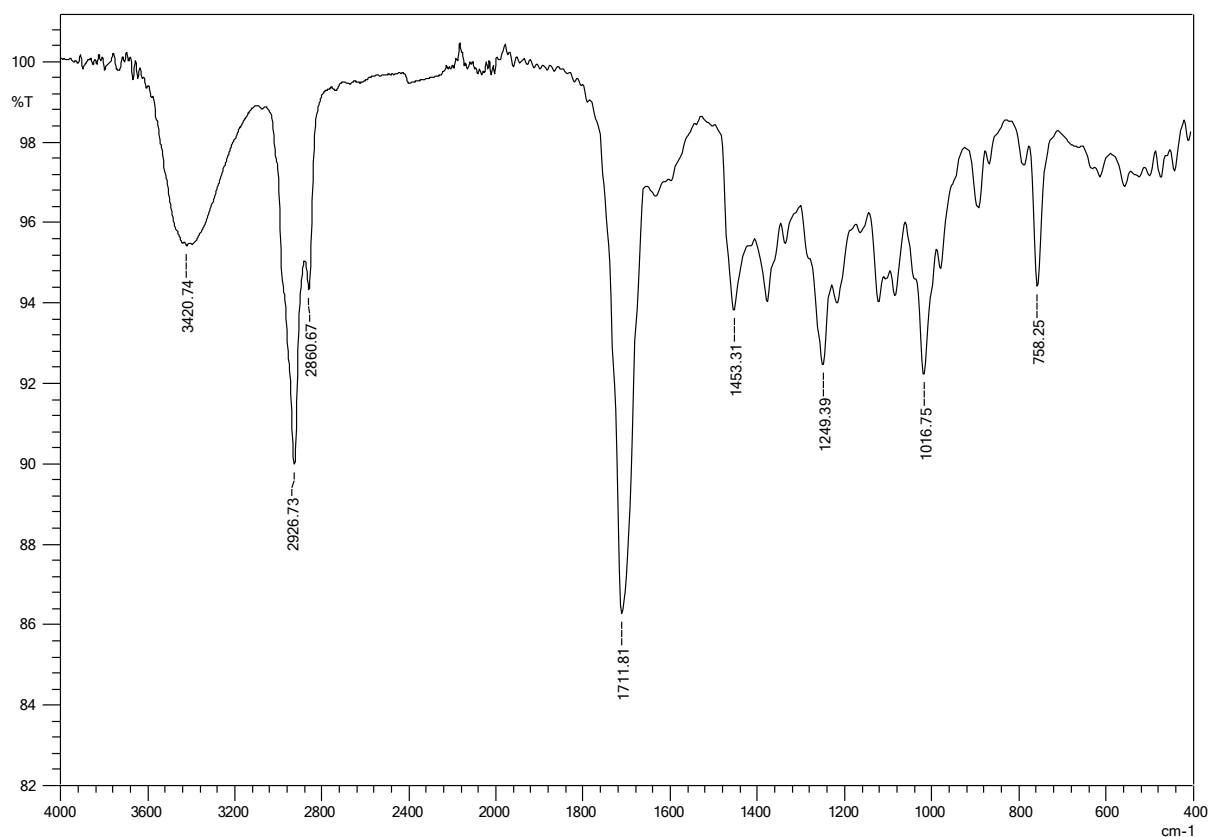


Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.

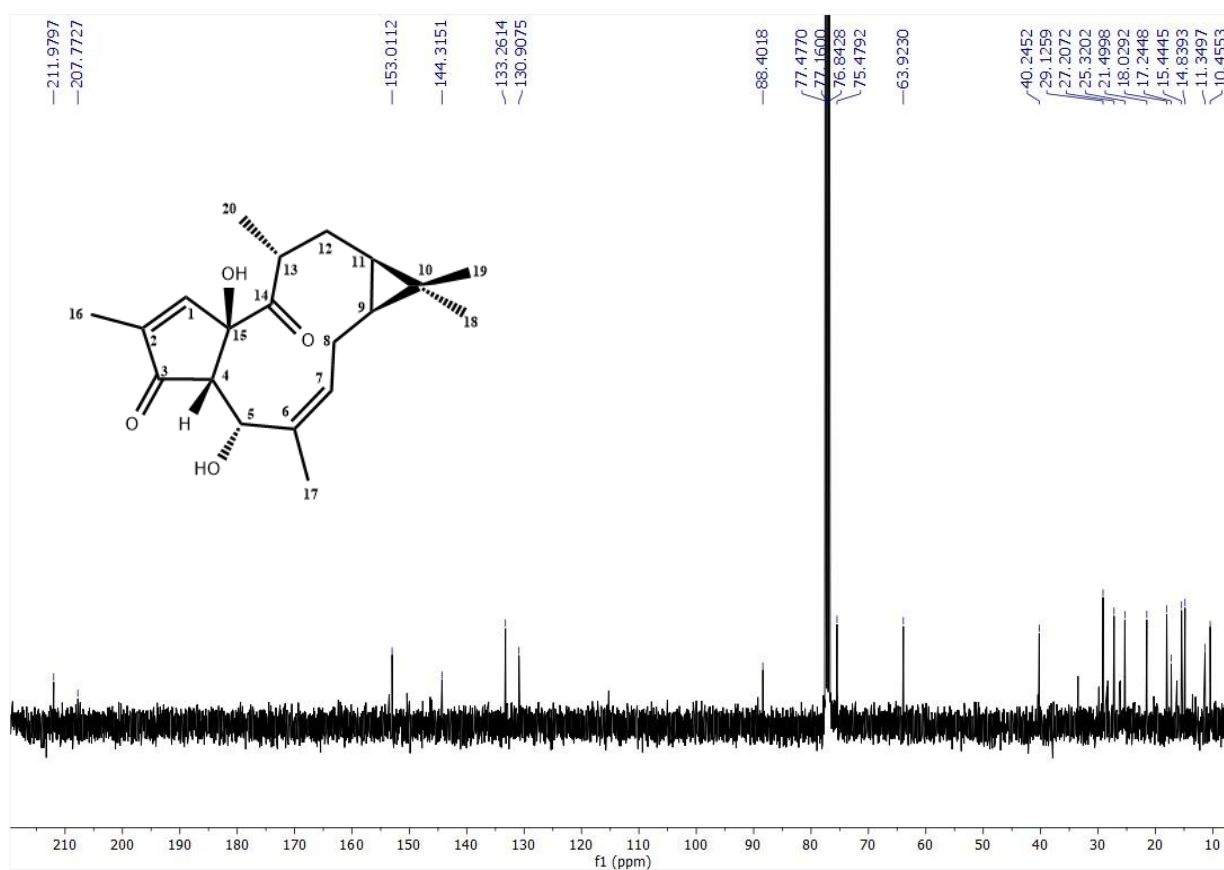


Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.

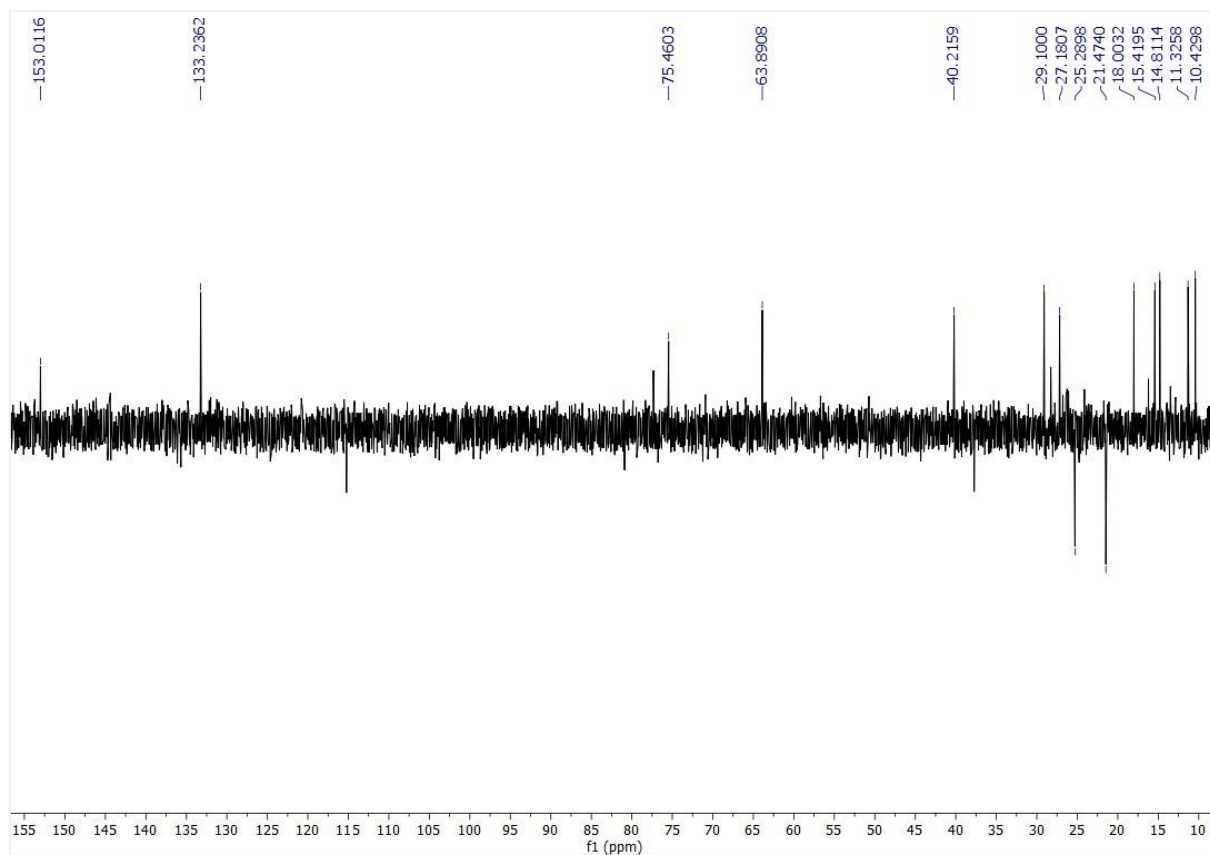


Figura 14 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.

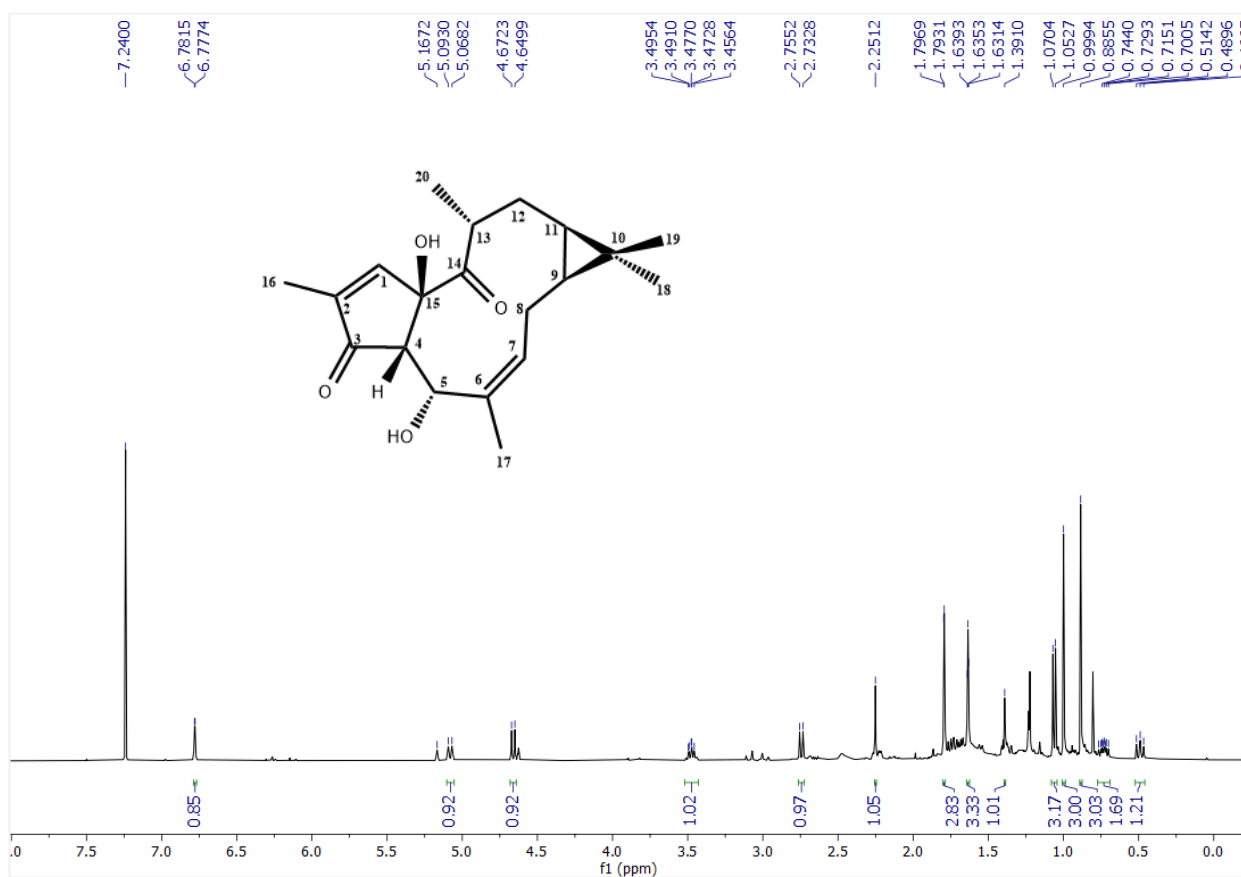


Figura 15 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de 0,4 a 1,9 ppm.

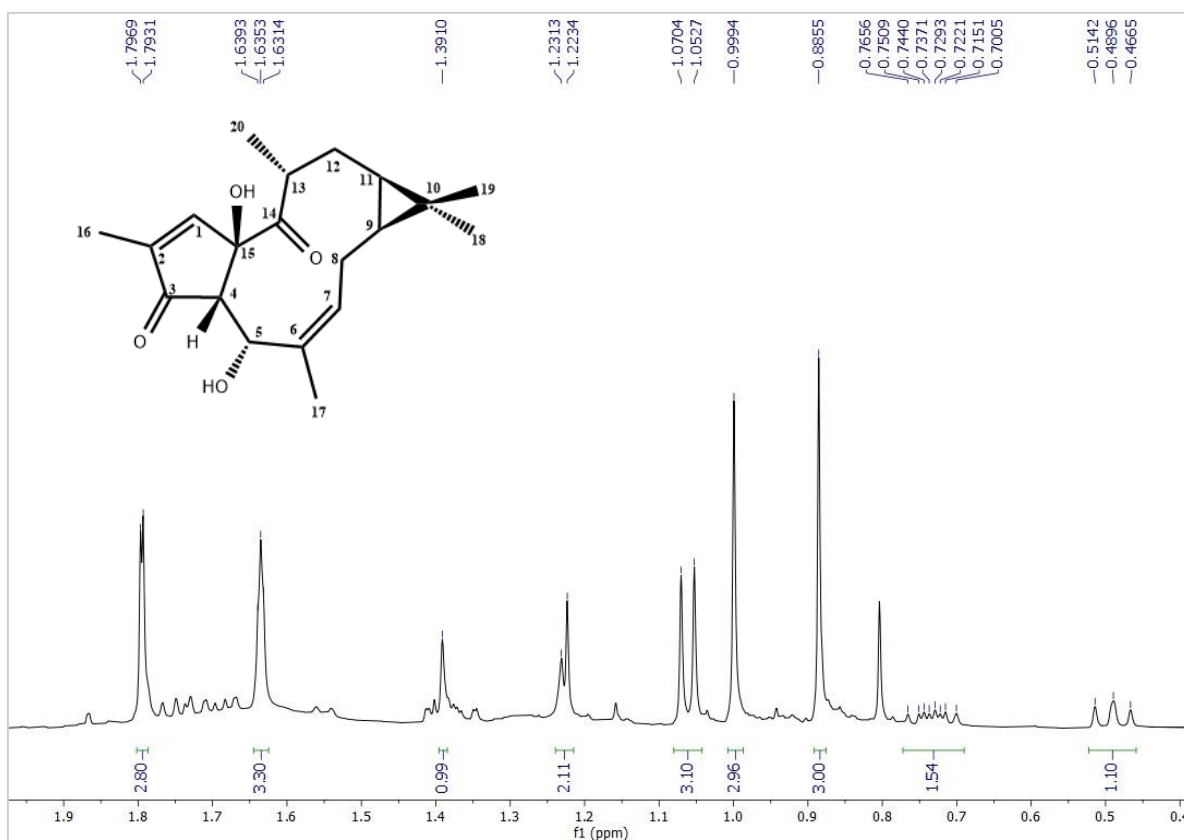


Figura 16 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de 2,0 a 3,6 ppm.

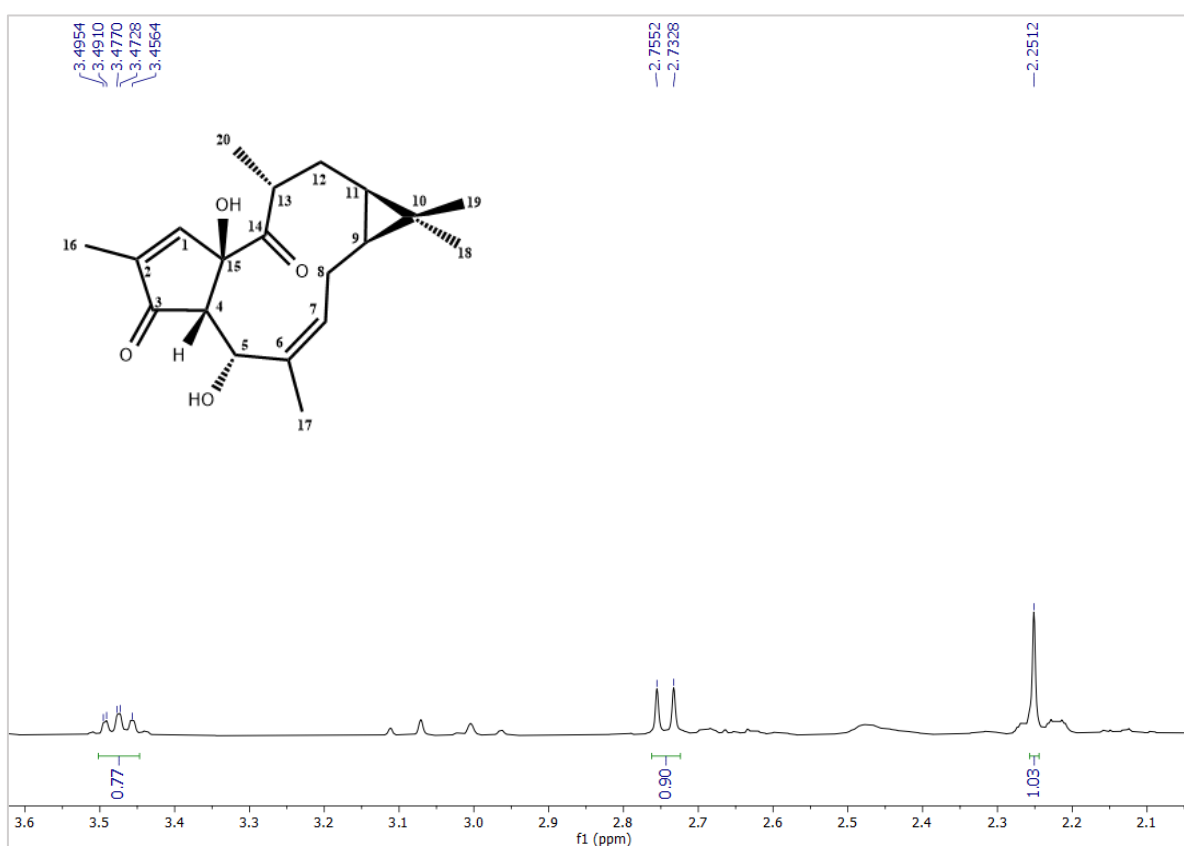


Figura 17 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de 4,0 a 6,0 ppm.

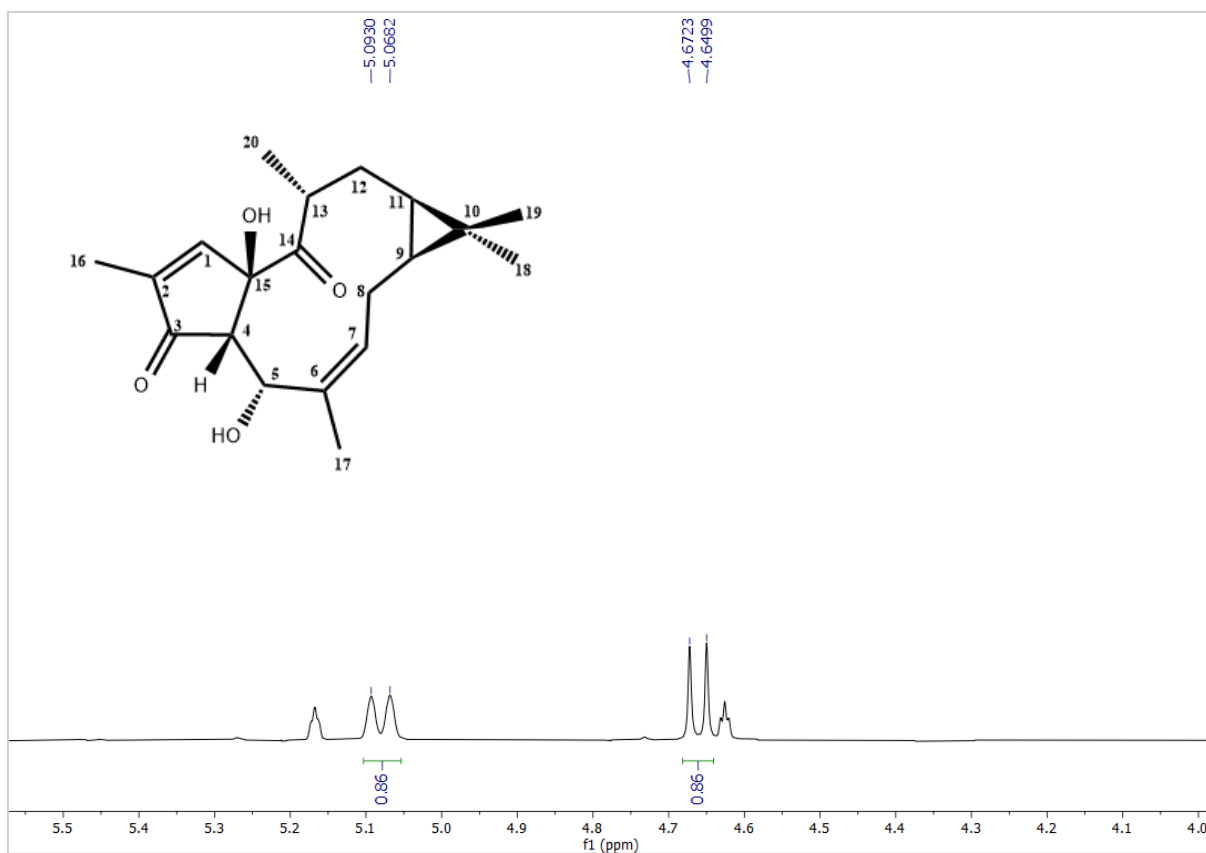


Figura 18 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de 6,0 a 7,5 ppm.

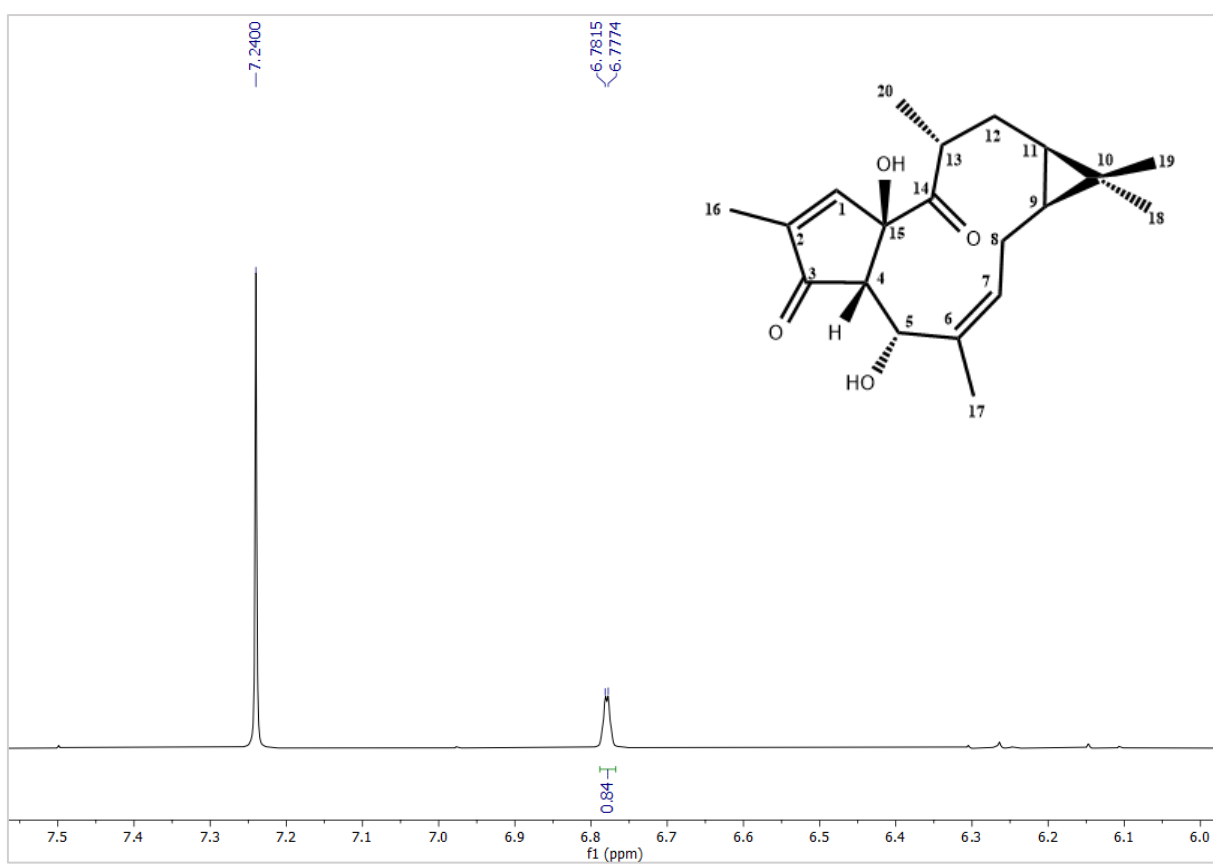


Figura 19 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.

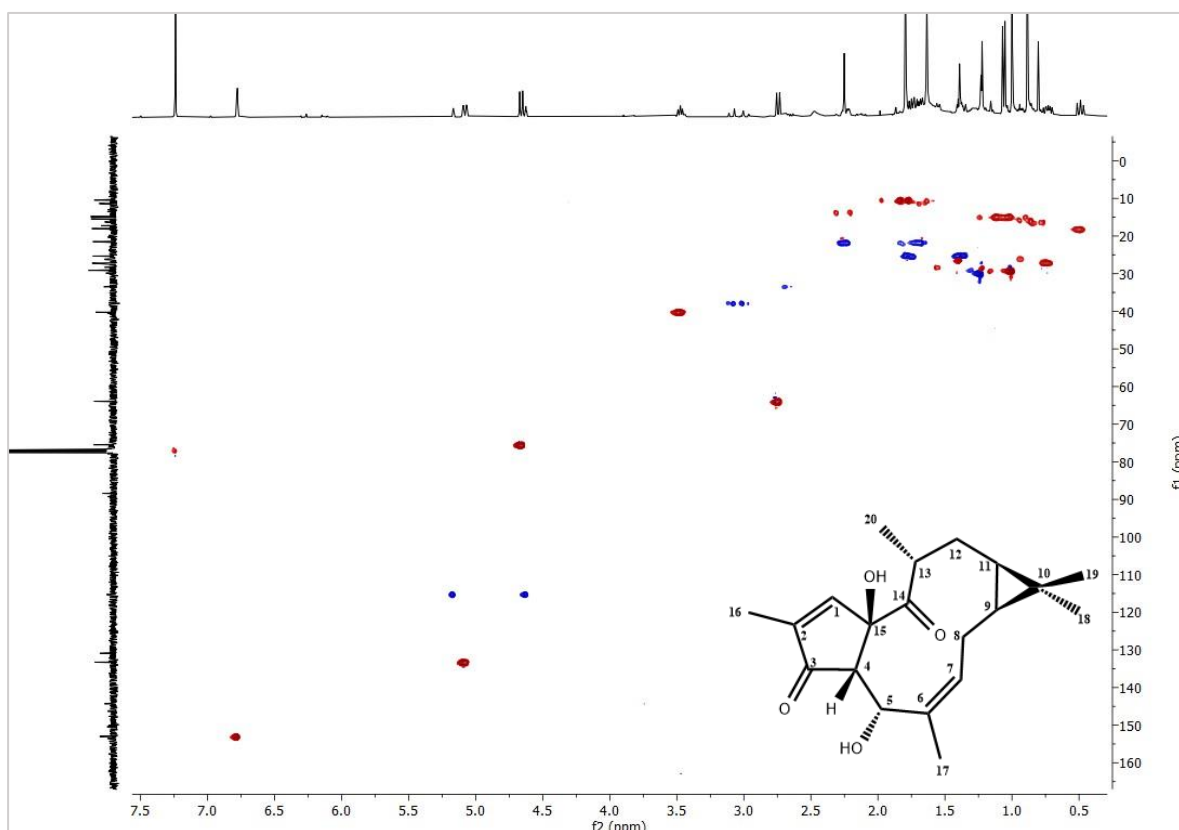


Figura 20 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de (5 – 65 ppm) x (0 – 4,0 ppm).

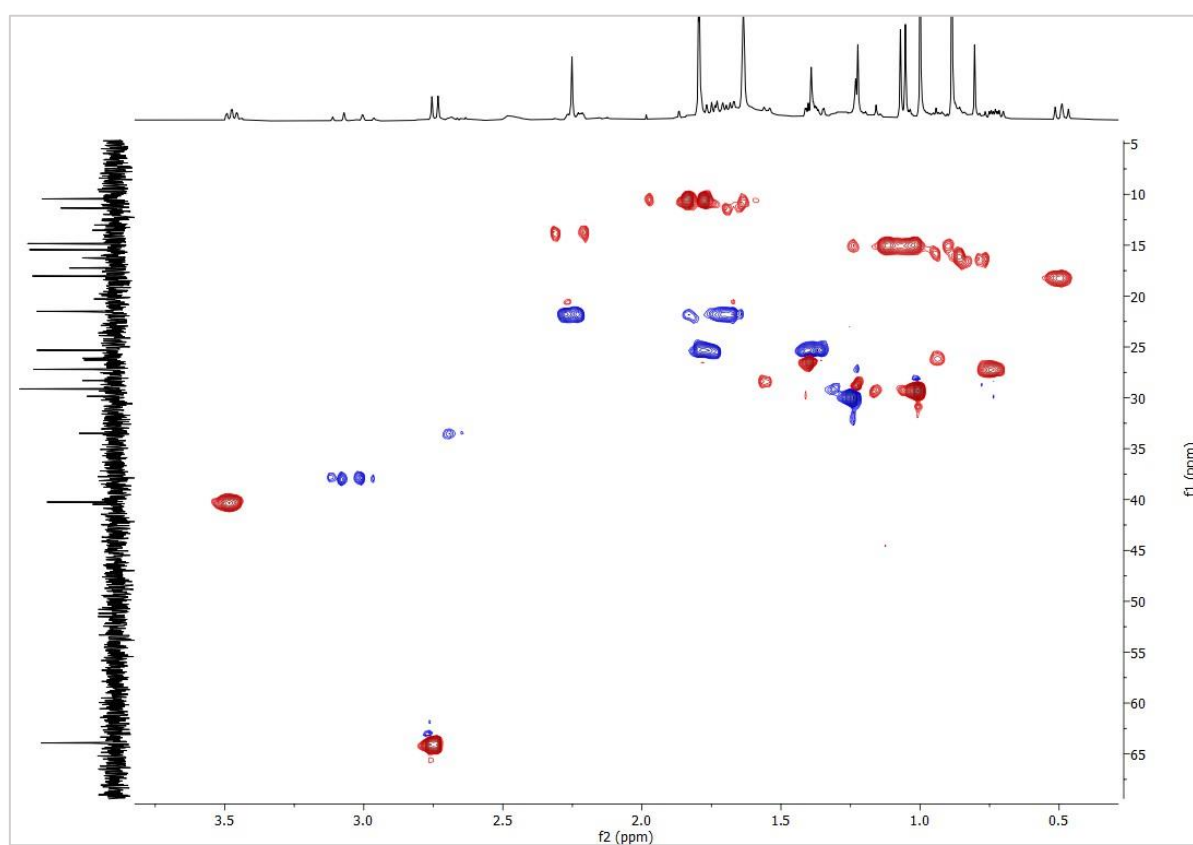


Figura 21 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de (70 - 165 ppm) x (4,5 - 7,0 ppm).

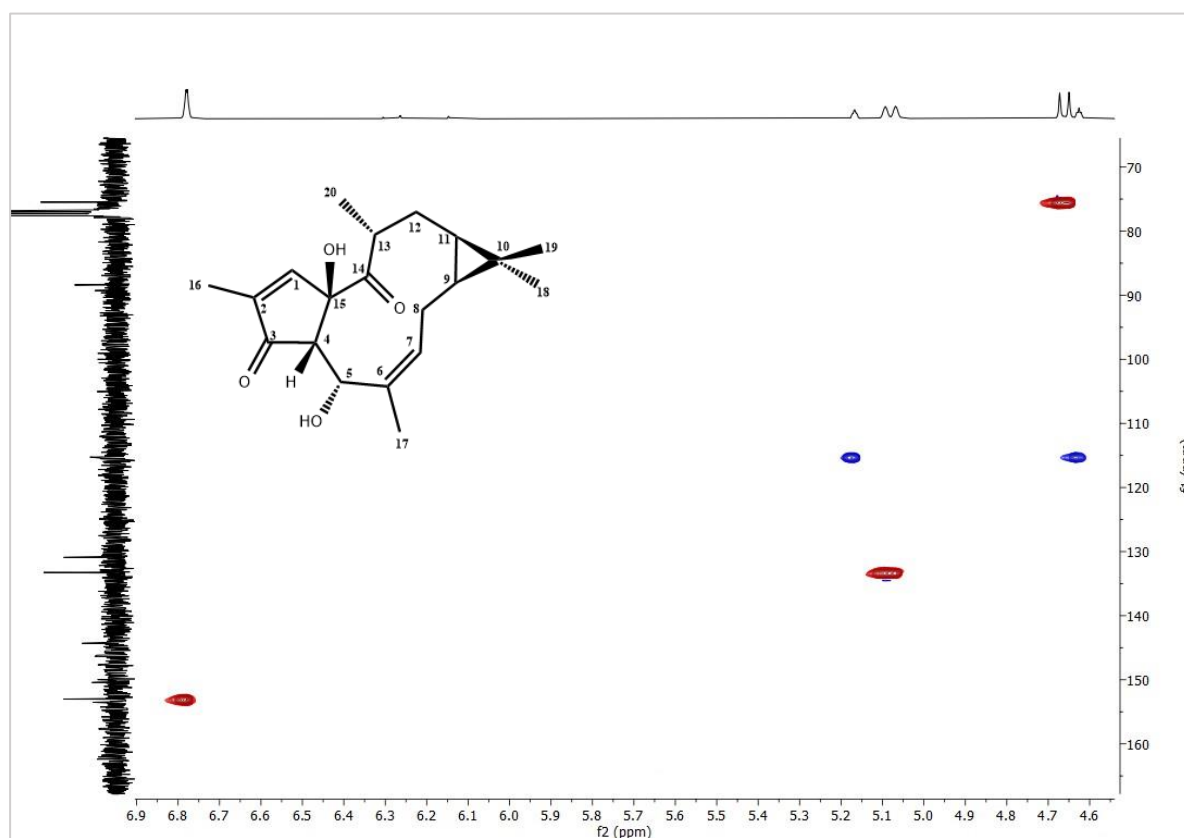


Figura 22 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.

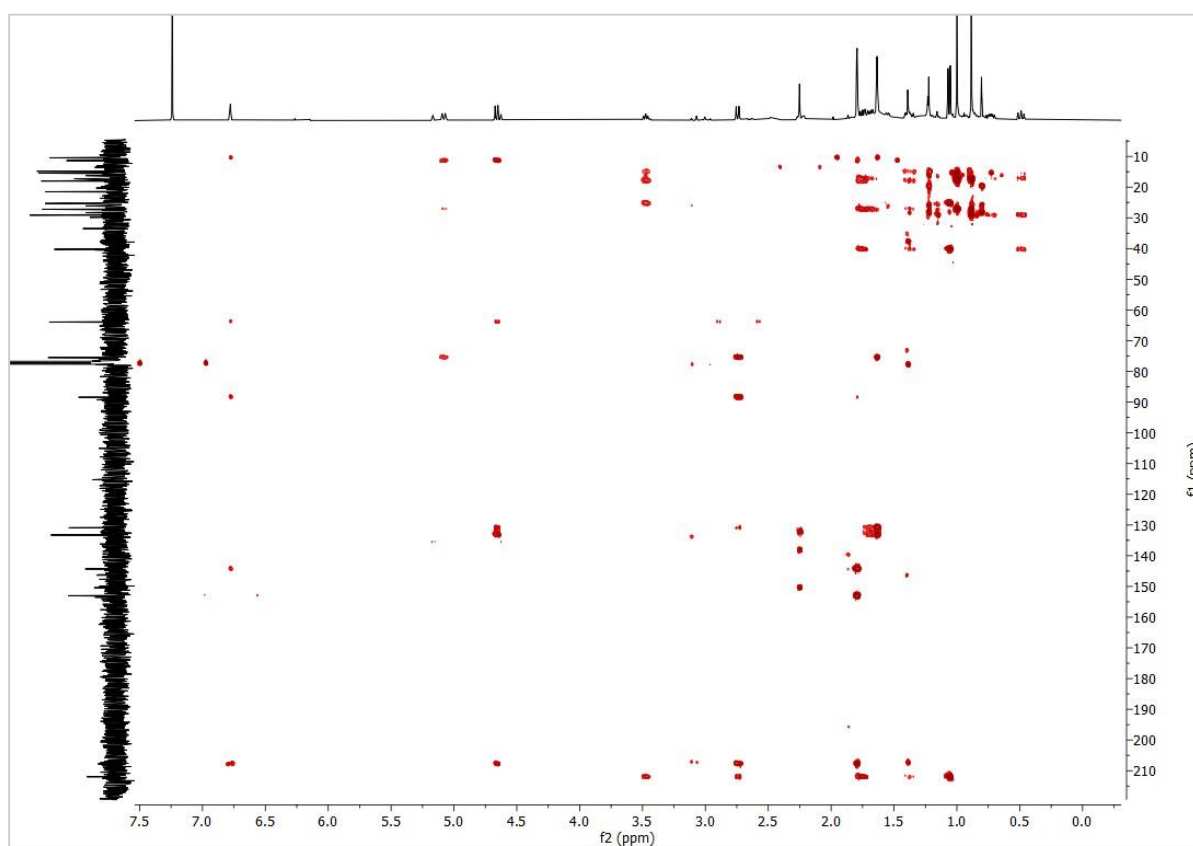


Figura 23- Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de (10 - 110 ppm) x (0,3 – 3,5 ppm).

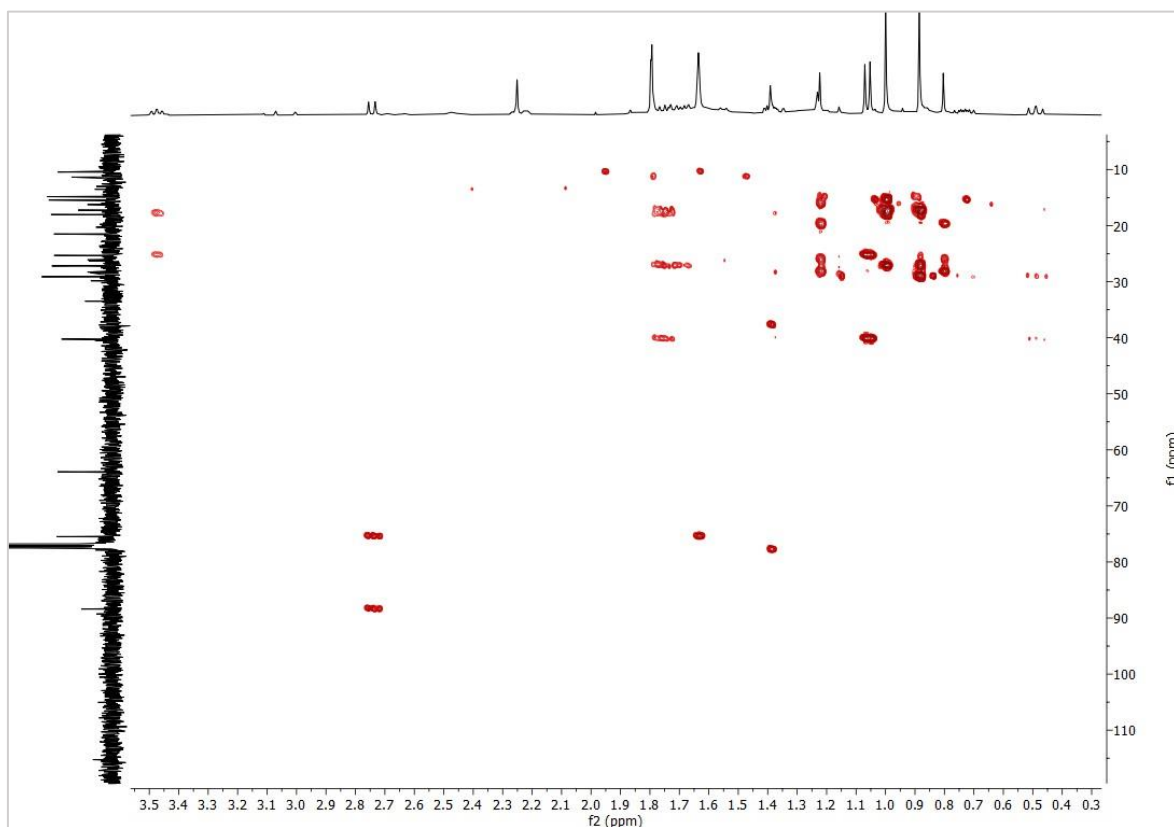


Figura 24 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de (110 - 210 ppm) x (0,3 – 3,5 ppm).

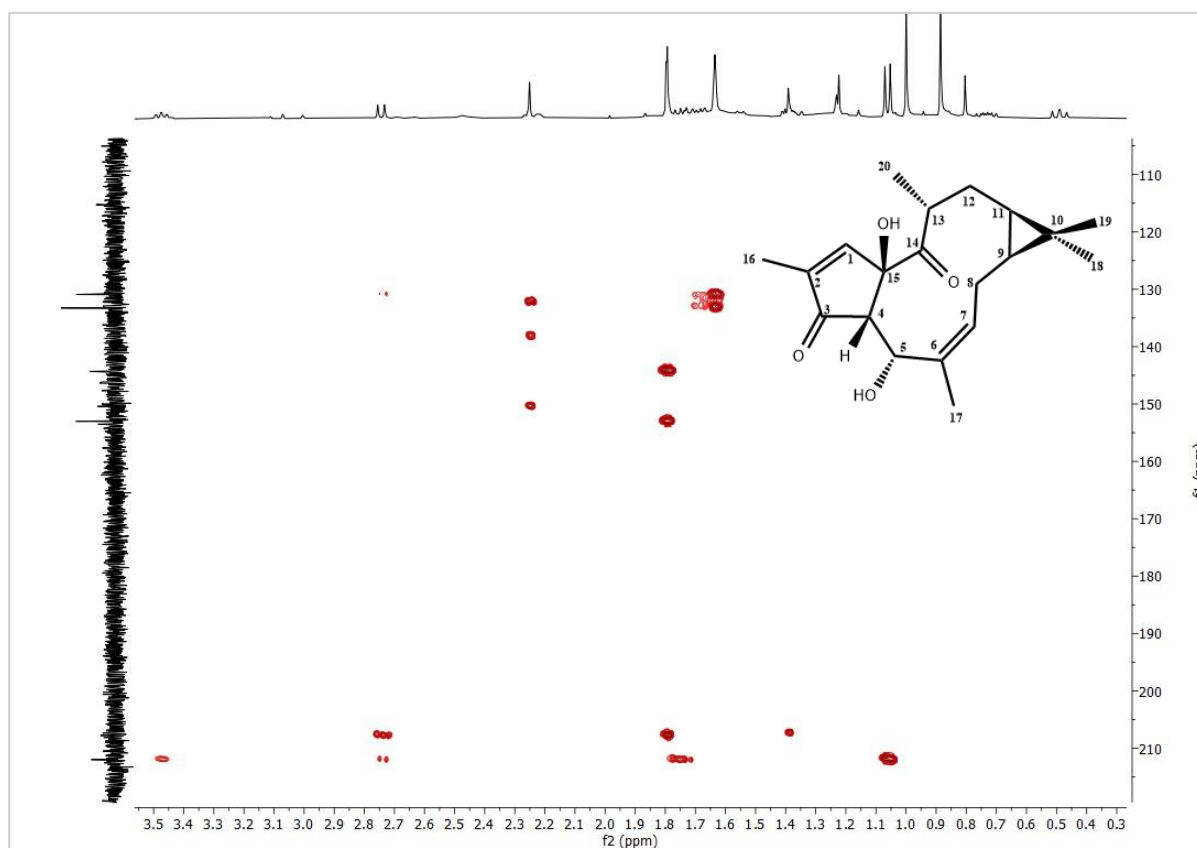


Figura 25 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de (10 - 110 ppm) x (4,0 – 7,2 ppm).

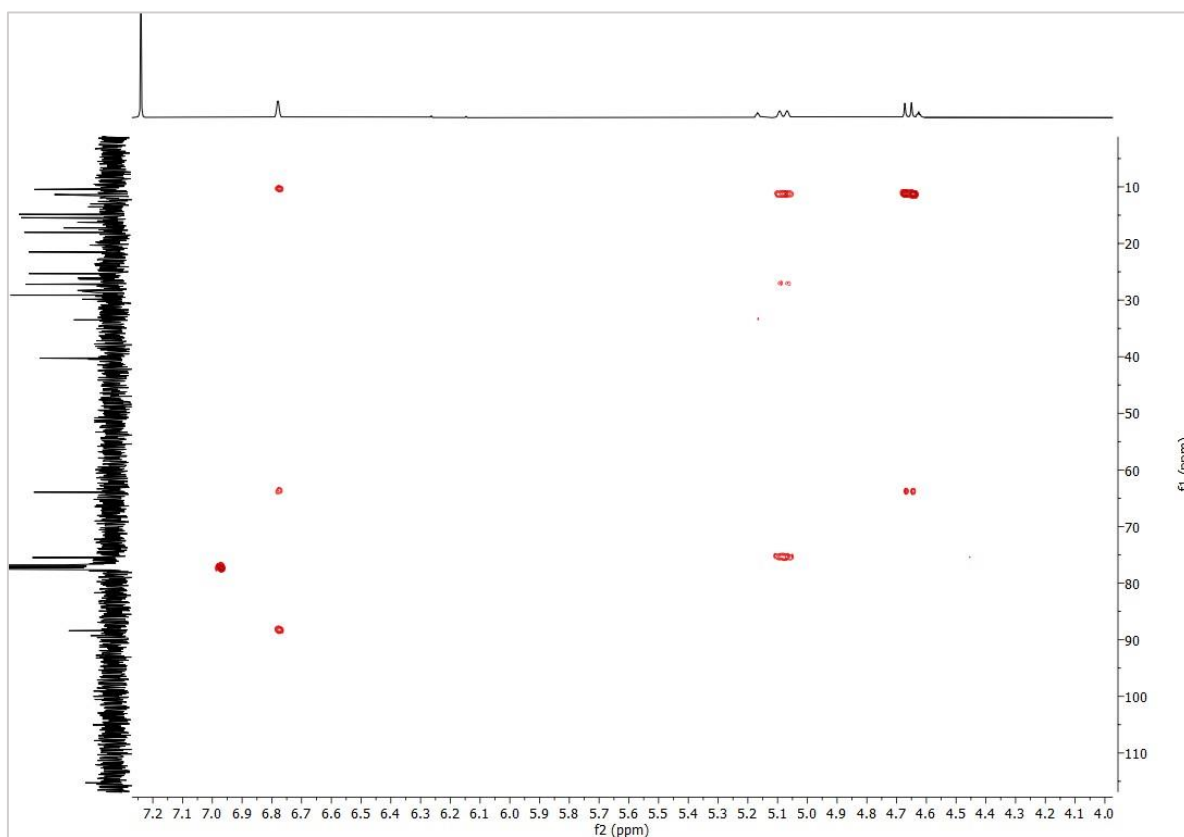


Figura 26 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308** na região de (10 - 110 ppm) x (0,3 – 3,5 ppm).

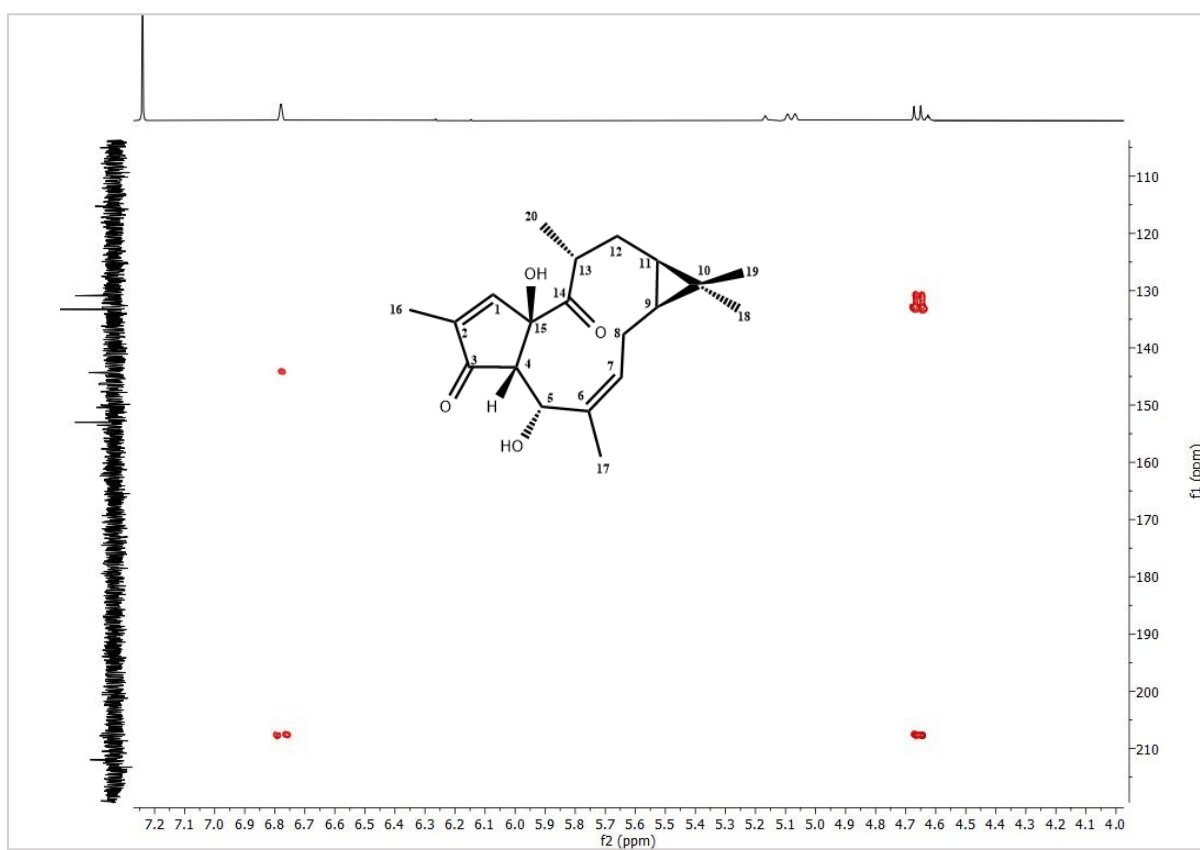


Figura 27 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.

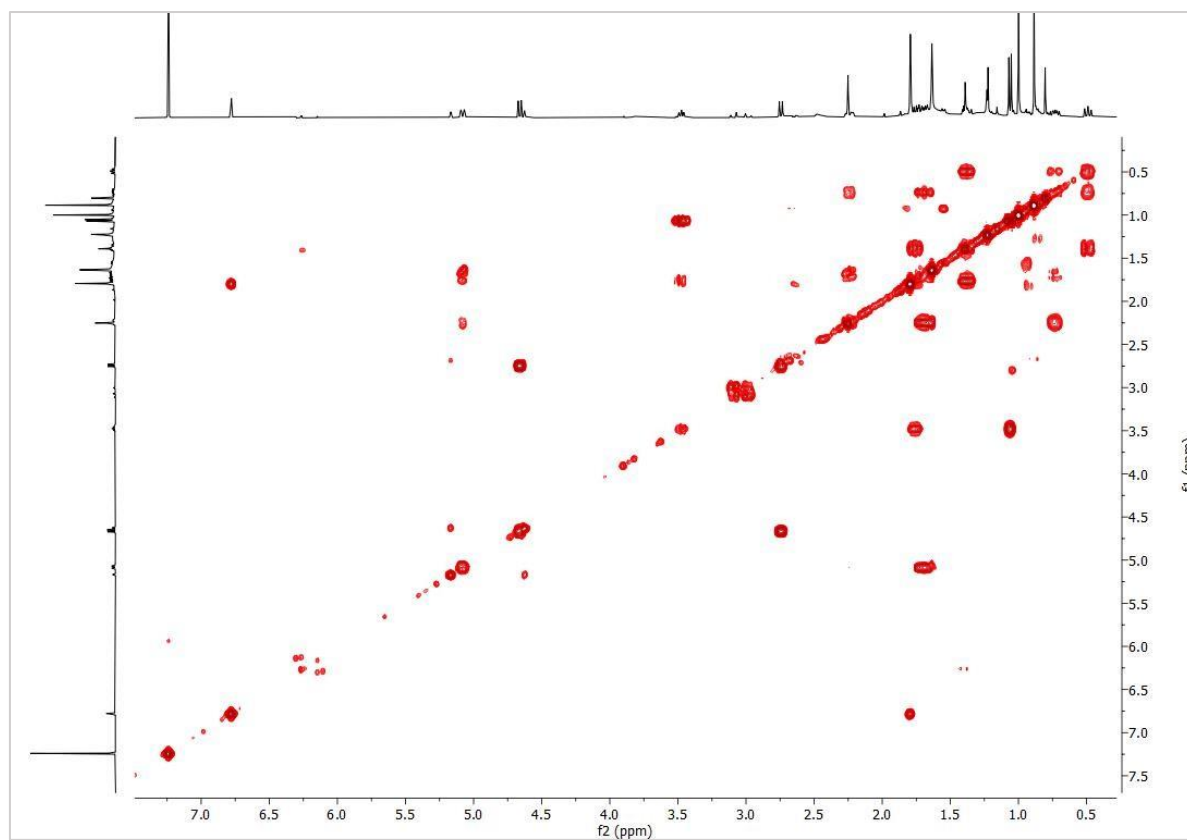
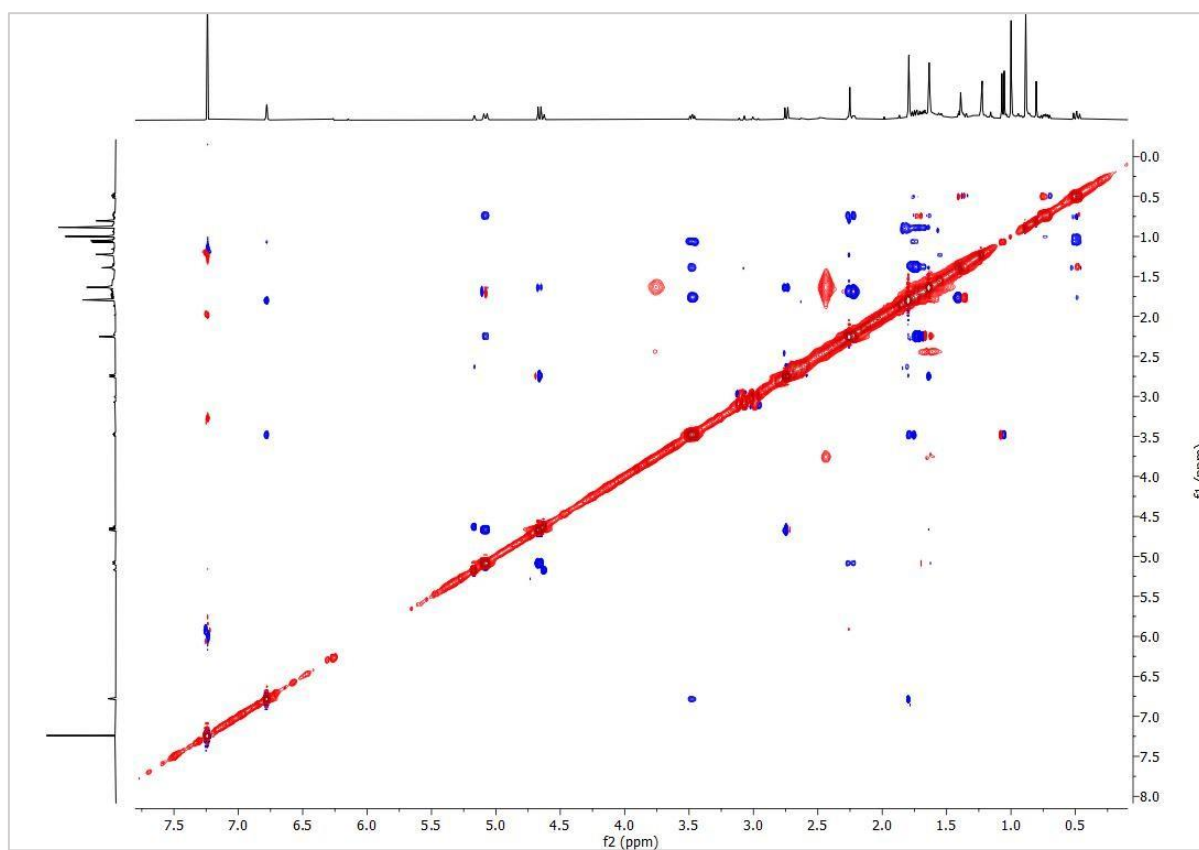


Figura 28 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-2308**.



5.2 Determinação Estrutural de JmR-2310

Da Fração 23 foi possível isolar o composto codificado como **JmR-2310** (16,6 mg) na forma de cristais incoloros. O composto apresentou tempo de retenção de 31,62 minutos (Figura 30) e $[\alpha]_D^{20} +42.981^\circ$ (c 0.1, MeOH).

O composto isolado **JmR-2310** teve como fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_4$, com um Índice de Deficiência de Hidrogênio igual a sete, definida a partir do Espectro de Massas de Alta Resolução (EMAR-ESI), com pico de m/z 333,2067, correspondente ao íon molecular da molécula protonada $[M + H^+]$, calculada para $C_{20}H_{29}O_4$ (m/z 333,2060 e erro de -2,0 ppm). Através da observação da fórmula e da massa molecular, é possível inferir que este composto é um isômero do **JmR-2308**.

Por serem isômeros, o espectro de absorção na região do infravermelho (IV) de **JmR-2310** (Figura 32) mostrou-se semelhante ao espectro IV de **JmR-2308**. Com isso, também foi possível observar uma banda larga em 3443 cm^{-1} , correspondente à deformação axial da ligação O-H, e uma banda de deformação axial da ligação C-O em 1045 cm^{-1} , revelando a presença de um álcool; duas bandas de absorção em 2926 e 2860 cm^{-1} , referentes a deformações axiais de ligações C-H, devido a presença das metilas ($\nu\text{ CH}_3$) também foram observadas. A banda de absorção em 1714 cm^{-1} , correspondente à deformação axial da ligação C=O de uma carbonila conjugada foi observada de forma forte e intensa. Outras bandas de absorção em 1456, 1378 e 1243 cm^{-1} representam deformações angulares de ligações C-H, que compõem o esqueleto da molécula. Além disso, uma banda de absorção em 982 cm^{-1} apareceu no espectro, o que pode indicar à deformação axial assimétrica de um anel epóxido (Pavia *et al.*, 2015; Silverstein *et al.*, 2019).

O espectro de RMN ^{13}C BB (100 MHz, CDCl_3) apresentou vinte (20) sinais (Figura 33) correspondentes a vinte (20) carbonos, comum aos diterpenos. Destes, através da análise do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (Figura 34), seis (6) carbonos foram atribuídos como carbonos metínicos, três (3) como carbonos metilênicos, cinco (5) como carbonos metílicos e seis (6) como carbonos não hidrogenados. O carbono da carbonila conjugada (C-3) foi assinalado com o deslocamento de δ_C 202,3 e o C-14, da carbonila não conjugada, com δ_C 212,6. Diferente de **JmR-2308**, foram observados apenas dois sinais de carbonos olefínicos em δ_C 151,0 (C-1) e 144,6 (C-2), atribuídos através do efeito de desproteção do carbono β em um sistema de carbonila α,β -insaturada.

Os deslocamentos químicos δ_C 57,7 e 63,1 marcam a segunda principal diferença estrutural entre os dois compostos: a presença de um anel epóxido nos carbonos C-5 e C-6.

Esses deslocamentos são justificados devido à tensão do anel e ao poder desblindante do oxigênio ligado a esses carbonos. O sinal δ_C 87,1 de um carbono oxigenado (C-15) sugere ainda a presença do grupo hidroxila nessa posição.

O espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (Figura 35) apresentou um envelope de sinais na região de δ_H 0,14 a 1,92, com multiplicidades resolvidas e não resolvidas. Os hidrogênios metílicos foram assinalados como três simpletos, δ_H 1,37 (3H-17), 0,96 (3H-18) e 0,75 (3H-19), e dois dupletos, δ_H 1,85 (3H-16) e 1,10 (3H-20). Além disso, a presença do anel ciclopropano *gem*-dimetil substituído atribuídos ao multiplete em δ_H 0,16 (H-9) e ao duplete de duplete duplo em δ_H 0,52 (H-11) confirmam que a molécula em questão também é um diterpeno latirânico (Mendes, Ramalheite e Duarte, 2023). O δ_H 6,79 foi atribuído ao H-1, um hidrogênio olefínico e o δ_H 2,90 como H-5, o hidrogênio do anel epóxido, o qual é menos desblindado do que aqueles de éteres de cadeia aberta (Pavia *et al.*, 2015). Os outros hidrogênios da molécula, bem como suas multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*) podem ser consultados na Tabela 2.

A análise dos dados espectrais obtidos comparados com dados da literatura permitiram a identificação de **JmR-2310** como jatrogrossidiona, um diterpeno latirânico isolado anteriormente das raízes da espécie *Jatropha grossidentata* (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992). Além disso, há relatos de isolamento desse composto em outras espécies de *Jatropha*, como *Jatropha weddelliana* (Brum *et al.*, 2001), *Jatropha curcas* cv. *nigroviensrugosus* CY Yang (Liu *et al.*, 2015), *Jatropha gossypifolia* (Zhang *et al.*, 2018), *Jatropha multifida* L. (Chokchaisiri *et al.*, 2020) e das raízes de *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill. (Rios, 2011), espécie utilizada no presente estudo.

As correlações observadas no espectro bidimensional de HMBC (Figuras 40 – 42) respaldam o assinalamento correto de **JmR-2310** como jatrogrossidiona (Figura 10). O espectro de NOESY (Figura 44) permitiu inferir a estereoquímica relativa da molécula, partindo da orientação α de H-9 e H-11, hidrogênios do ciclopropano. Com isso, as correlações desses hidrogênios em δ_H 0,16 (H-9) e 0,53 (H-11) com 3H-20 (δ_H 1,10), 3H-18 (δ_H 0,96) e H-5 (δ_H 2,90) permitem afirmar que todos estão em orientação α . Já a correlação de 3H-17 (δ_H 1,37) com H-4 (δ_H 2,29) releva que esses prótons se encontram em posição β . A partir da definição da estereoquímica da CH_3 -17 e do H-5, pode-se inferir que o anel epóxido encontra-se em posição *trans*, ou seja, os substituintes ligados aos carbonos do anel estão em posições opostas, em relação ao plano do anel. Além disso, não foi possível observar correlações para a hidroxila em C-15 no espectro de NOESY, entretanto a configuração β foi determinada a partir de comparação com a literatura (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992).

Figura 29- Estrutura de **JmR-2310** (Jatrogrossidiona).

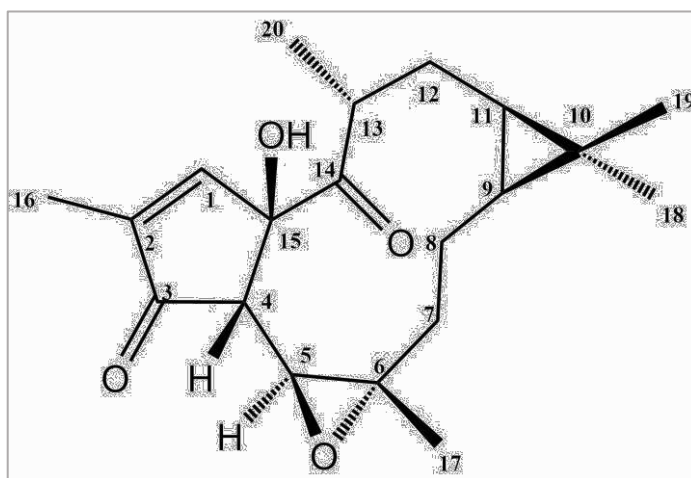


Figura 30 - Cromatograma contendo **JmR-2310** com tempo de retenção em 31,62 minutos.

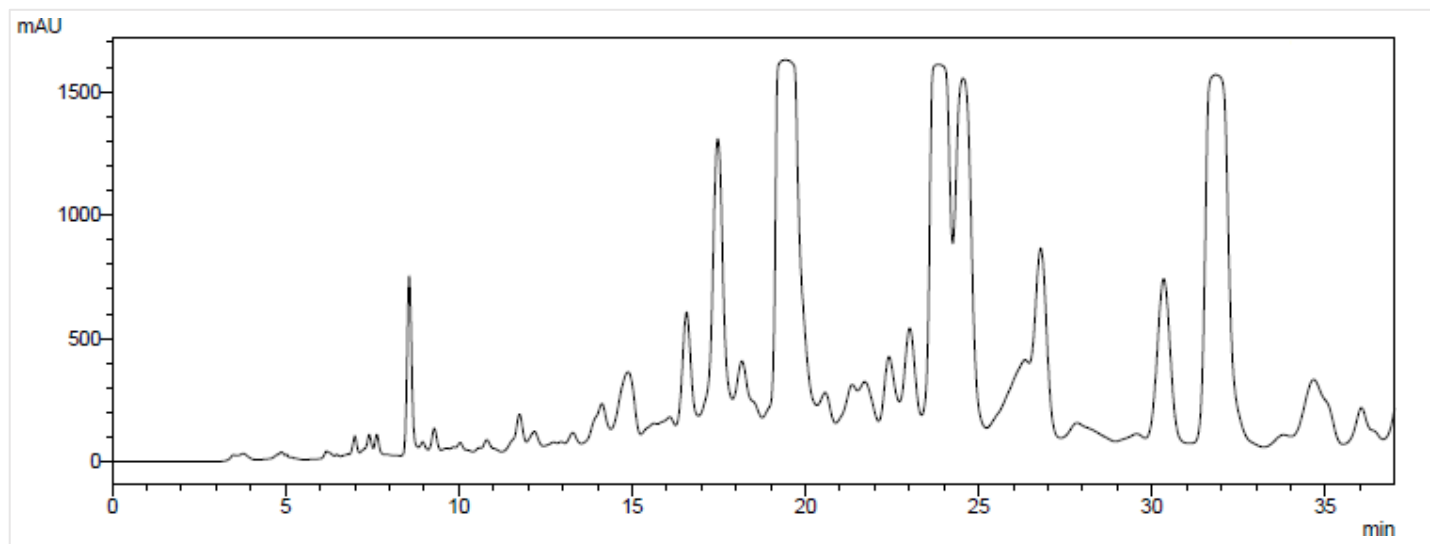


Tabela 2 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para **JmR-2310**.

JmR-2310	HSQC		Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> , 1992		Rios, 2011	
	δ_{C}	δ_{H}^*	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
C						
2	144,6	-	142,7	-	143,1	-
3	202,3	-	203,4	-	204,2	-
6	58,8	-	58,6	-	59,3	-
10	17,0	-	16,5	-	16,7	-
14	212,6	-	214,0	-	214,5	-
15	87,1	-	86,4	-	86,5	-
CH						
1	151,0	6,79 (d, $J=1.8$)	152,7	6,81 (q)	153,1	6,6 (s)
4	63,1	2,29 (d, $J=8.5$)	62,4	2,31 (d)	62,5	2,2 (d, $J=8,6$)
5	57,7	2,90 (d, $J=8.5$)	57,7	2,91 (d)	58,3	2,7 (d, $J=8,6$)
9	29,4	0,16 (m)	29,1	0,19 (br dd)	29,3	0,01 (t)
11	19,0	0,53 (ddd, $J=8,7, 5,6, 2,9$)	18,7	0,53 ddd	18,9	0,37 (m)
13	38,2	3,83 (ddd, $J=6,9, 5,8, 3,2$)	37,6	3,85 ddq	37,8	
CH₂						
7	41,2	a- 2,25 (dd, $J=13,7, 7,7$) b- 1,16 (m)	41,0	a-2,26 (br dd) b- 1,12 (br dd)	41,1	a- 2,09 (dd) b- 0,9 (dd)
8	18,8	a- 1,73 (dd, $J=15,2, 7,9$) b-0,89 (m)	18,4	a- 1,75 (br dd) b- 0,90 (br ddd)	18,5	a- 1,6 (dd) b- 0,8 (dd)
12	24,9	a-1,60 (m) b- 1,52 (ddd, $J=14,9, 5,8, 2,9$)	24,3	a-1,63 ddd b- 1,54 ddd	24,5	a- 1,5 (dq) b- 1,38 (dq)
CH₃						
16	10,5	1,85 (d, $J=1,5$)	10,2	1,87 (d)	9,9	1,69 (d, $J=0,9$)
17	18,8	1,37 (s)	18,3	1,40 (s)	18,1	1,24 (s)
18	28,5	0,96 (s)	28,2	0,99 (s)	28,2	0,84 (s)
19	15,7	0,75 (s)	15,4	0,78 (s)	15,4	0,63 (s)
20	15,1	1,10 (d, $J=6,8$)	14,6	1,12 (d)	14,5	0,95 (d, $J=6,85$)
OH	-	2,66 (sl)	-	2,84 (br s)	-	(?)

* (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz)

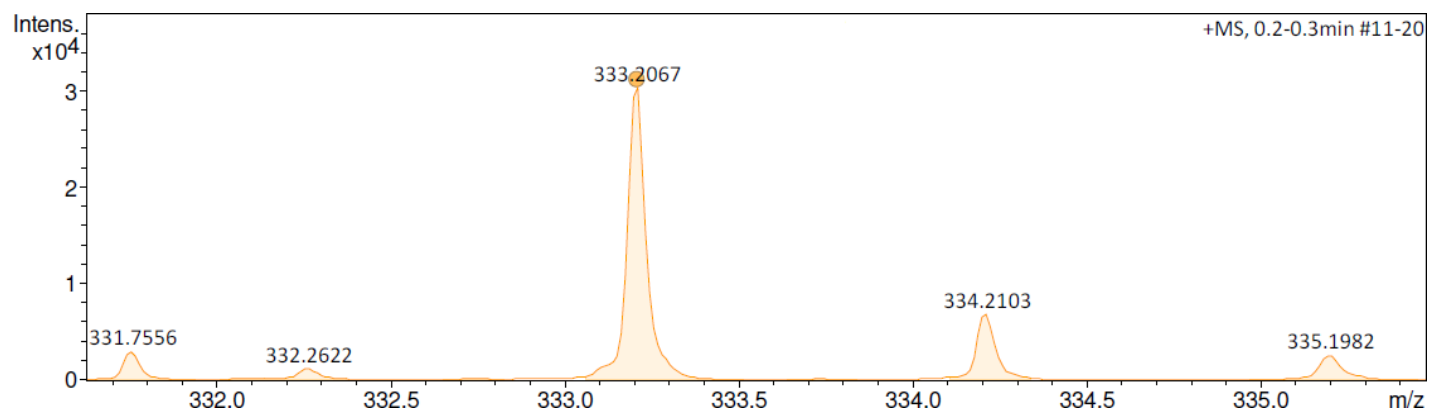
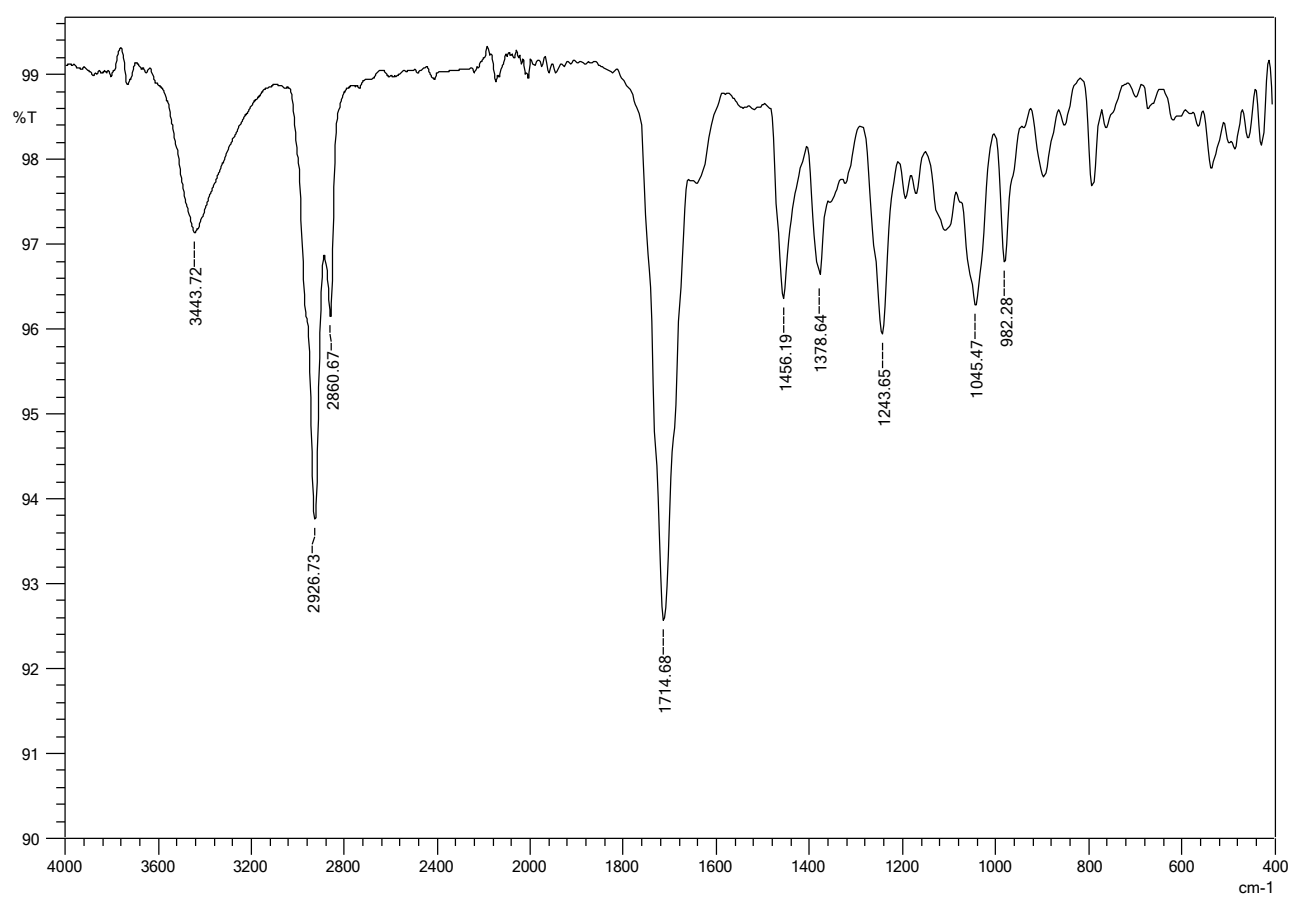
Figura 31 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-2310.**Figura 32 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-2310.**

Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.

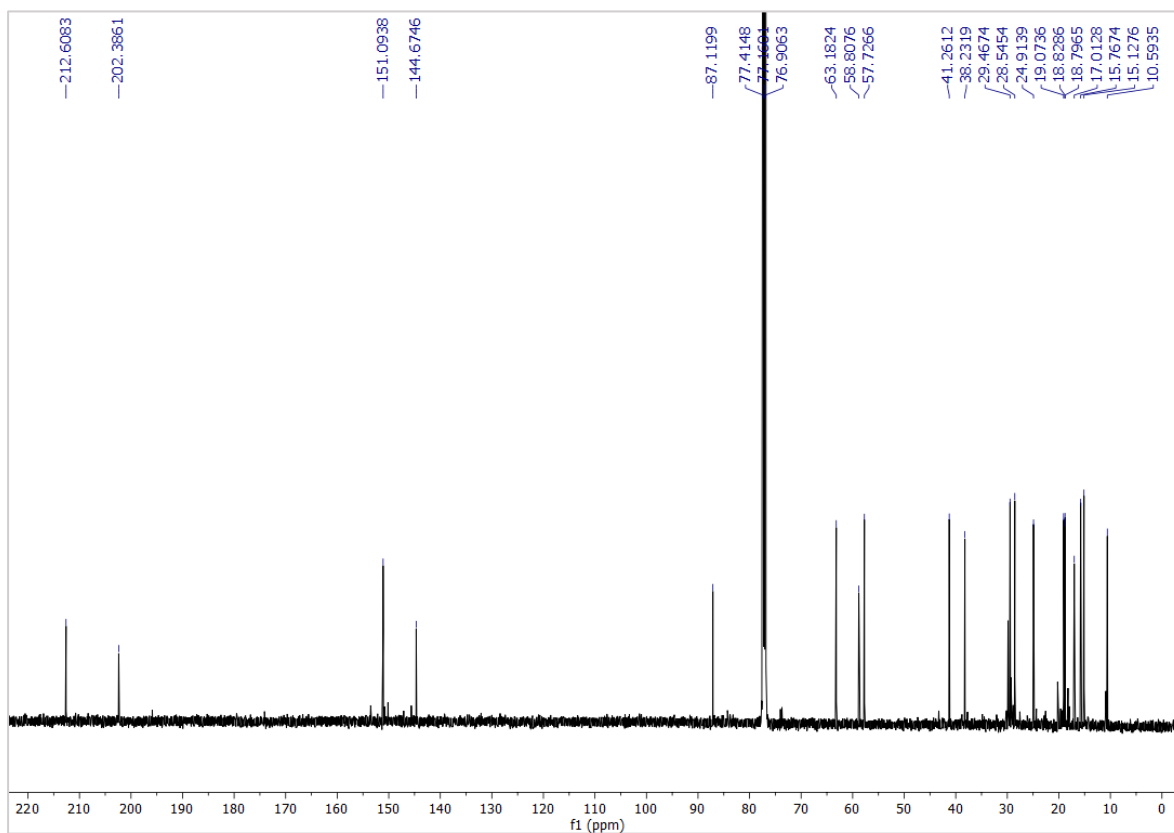


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.

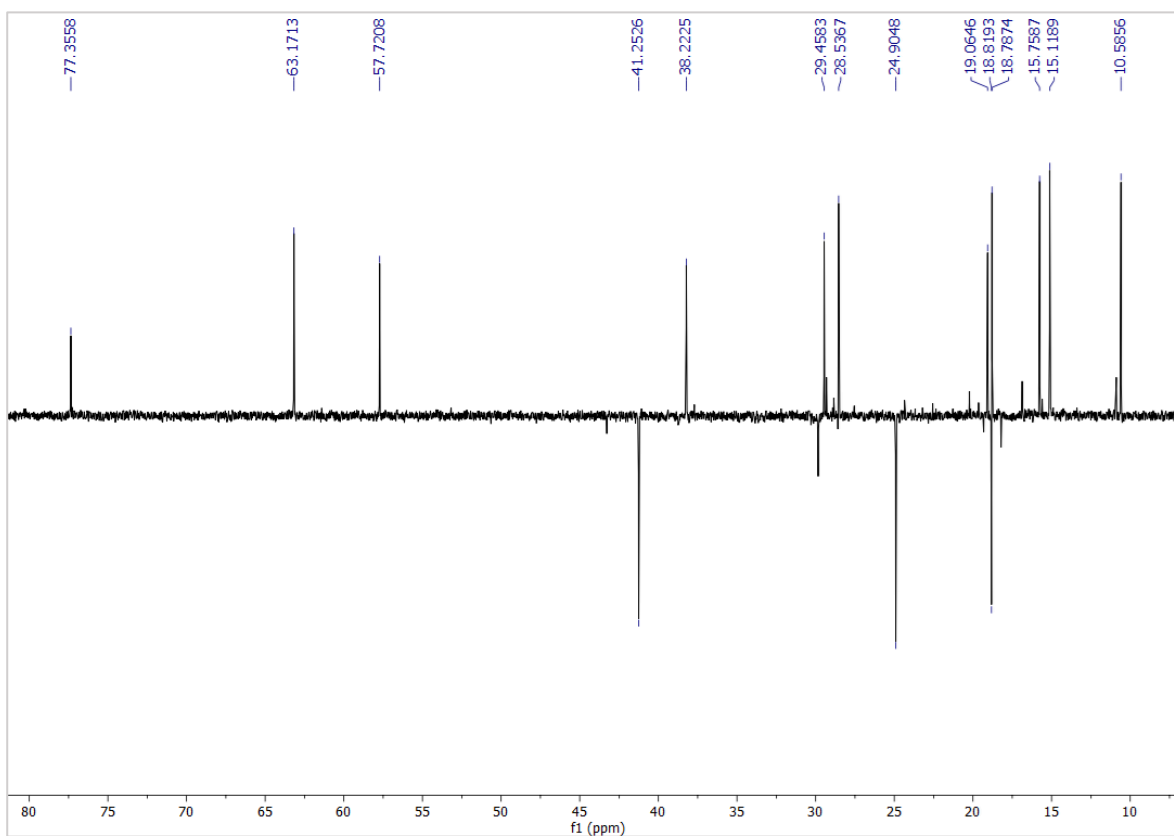


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.

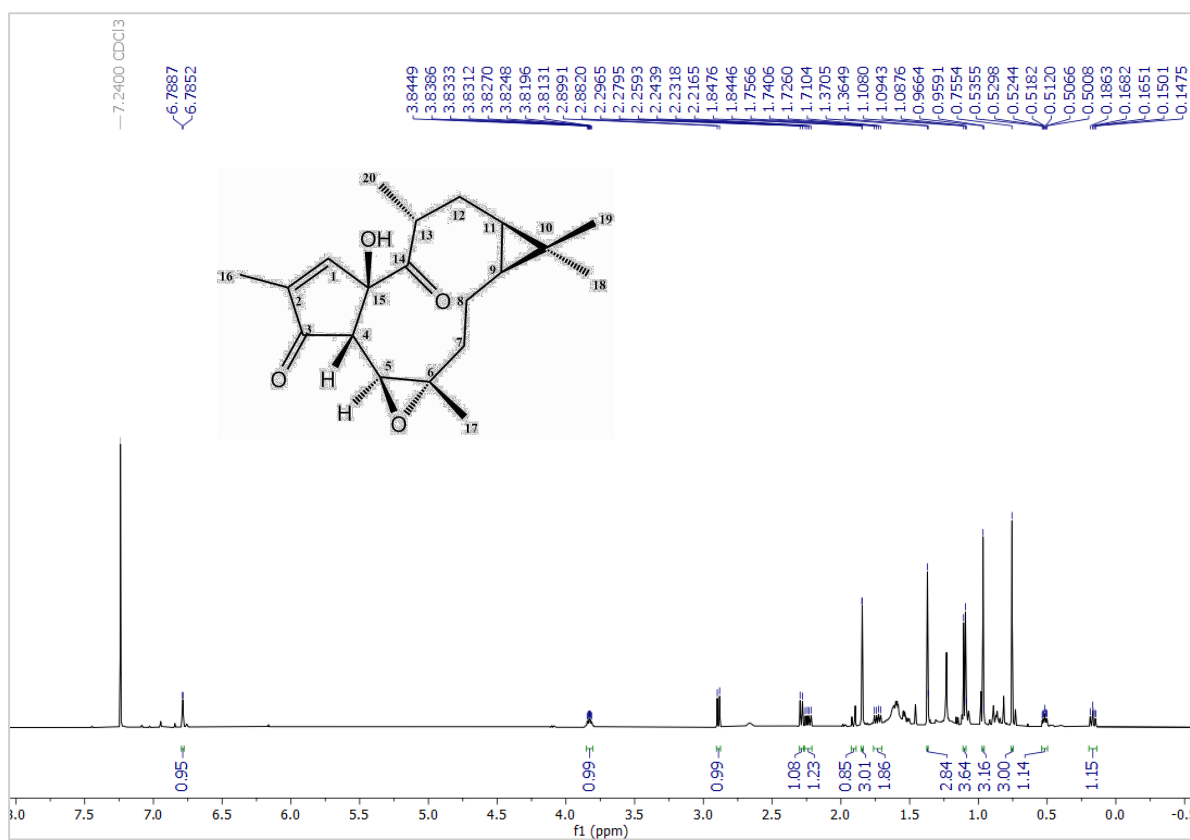


Figura 36 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2310** na região de 0,0 a 2,0 ppm.

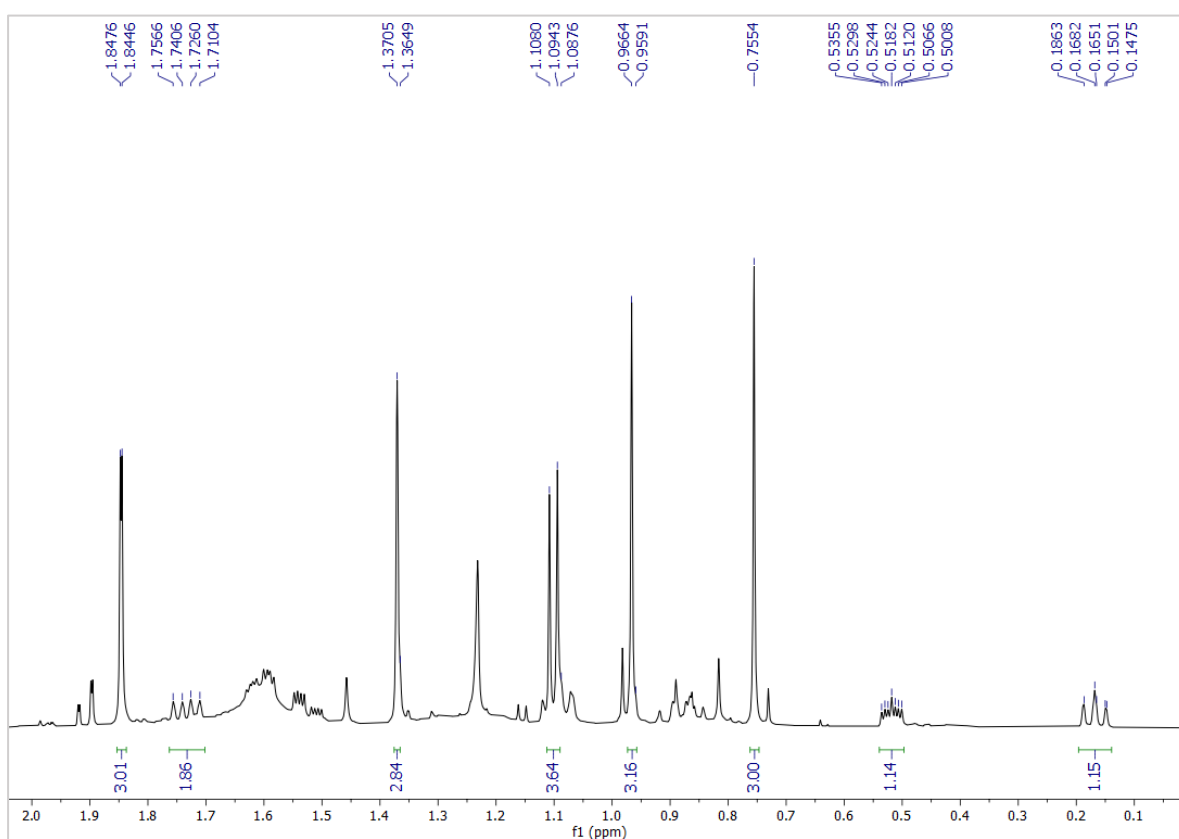


Figura 37 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2310** na região de 2,0 a 4,0 ppm.

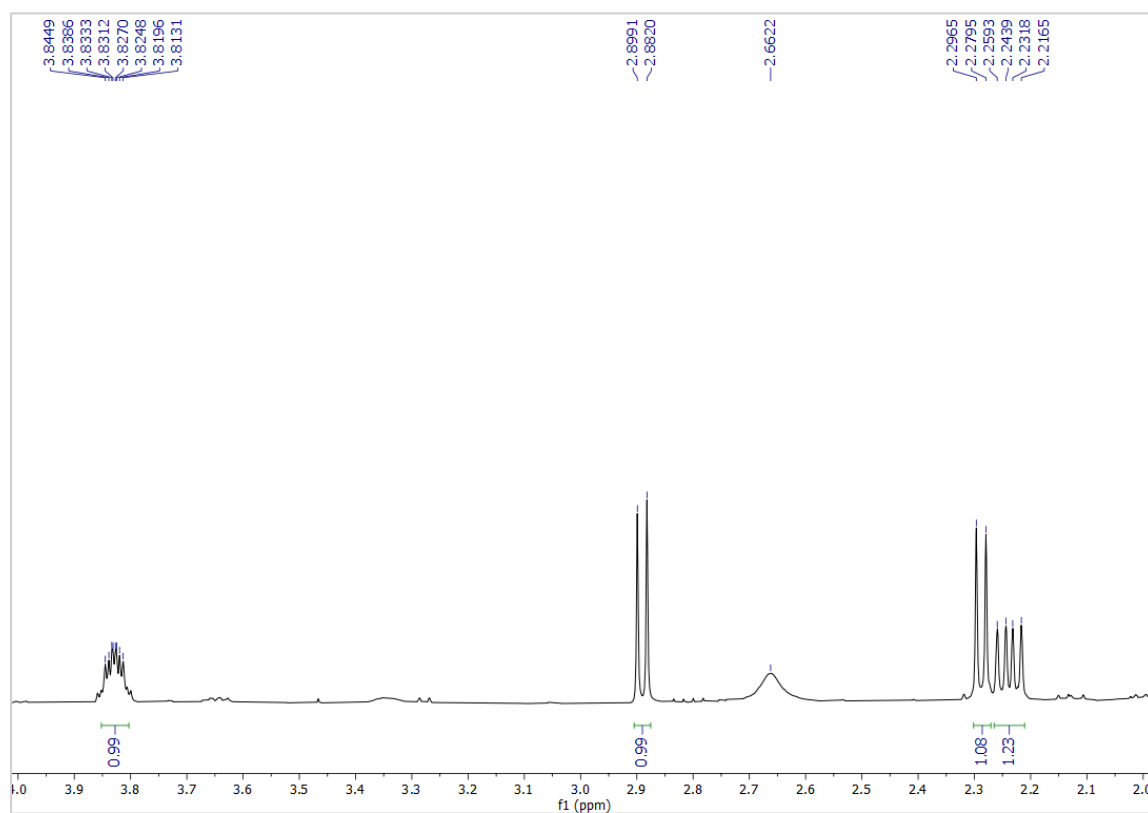


Figura 38 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.

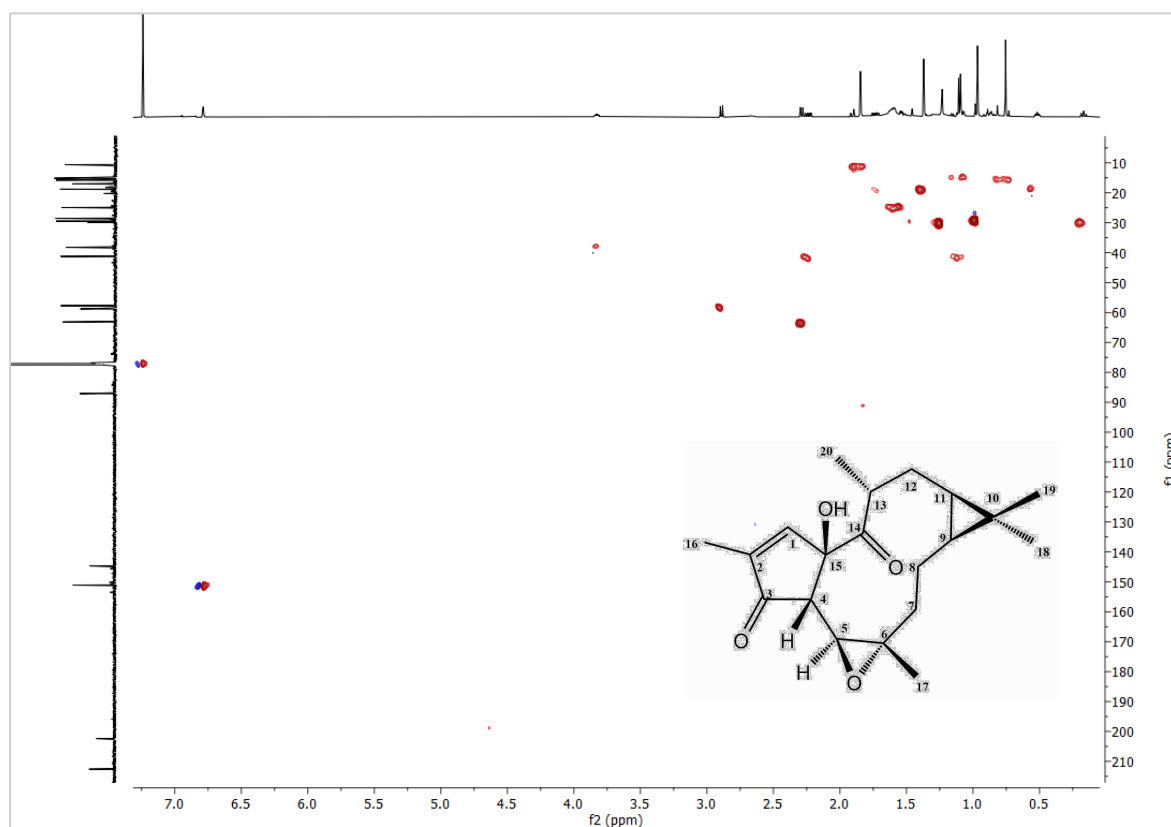


Figura 39 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310** na região de (5 – 75 ppm) x (0 – 4,0 ppm).

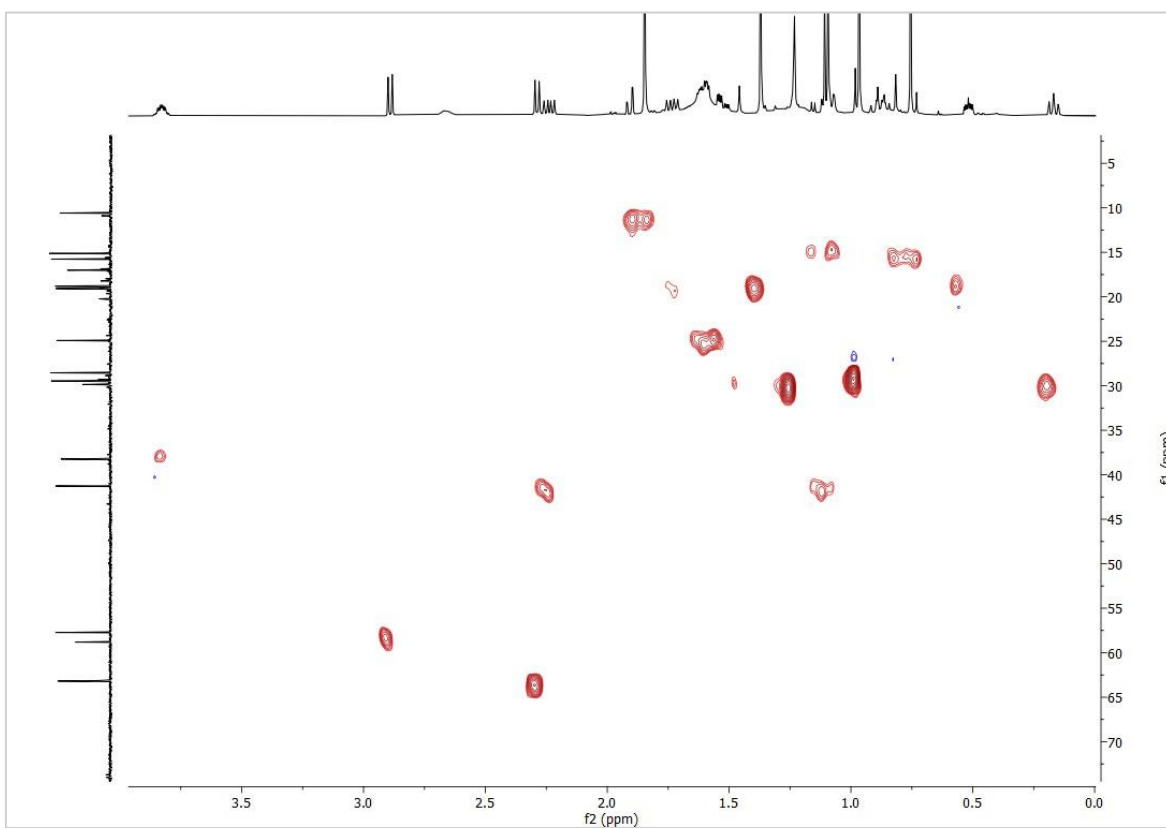


Figura 40 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.

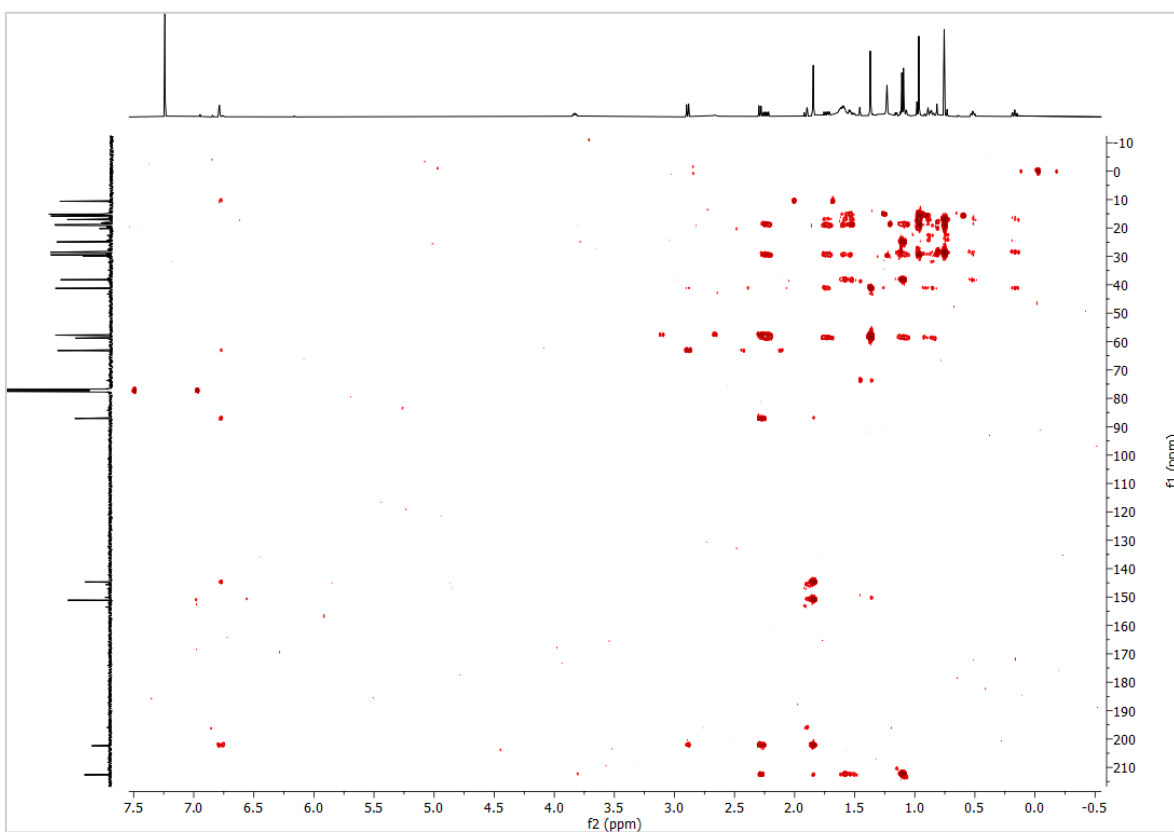


Figura 41 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310** na região de (8 – 44 ppm) x (0,0 – 2,5 ppm).

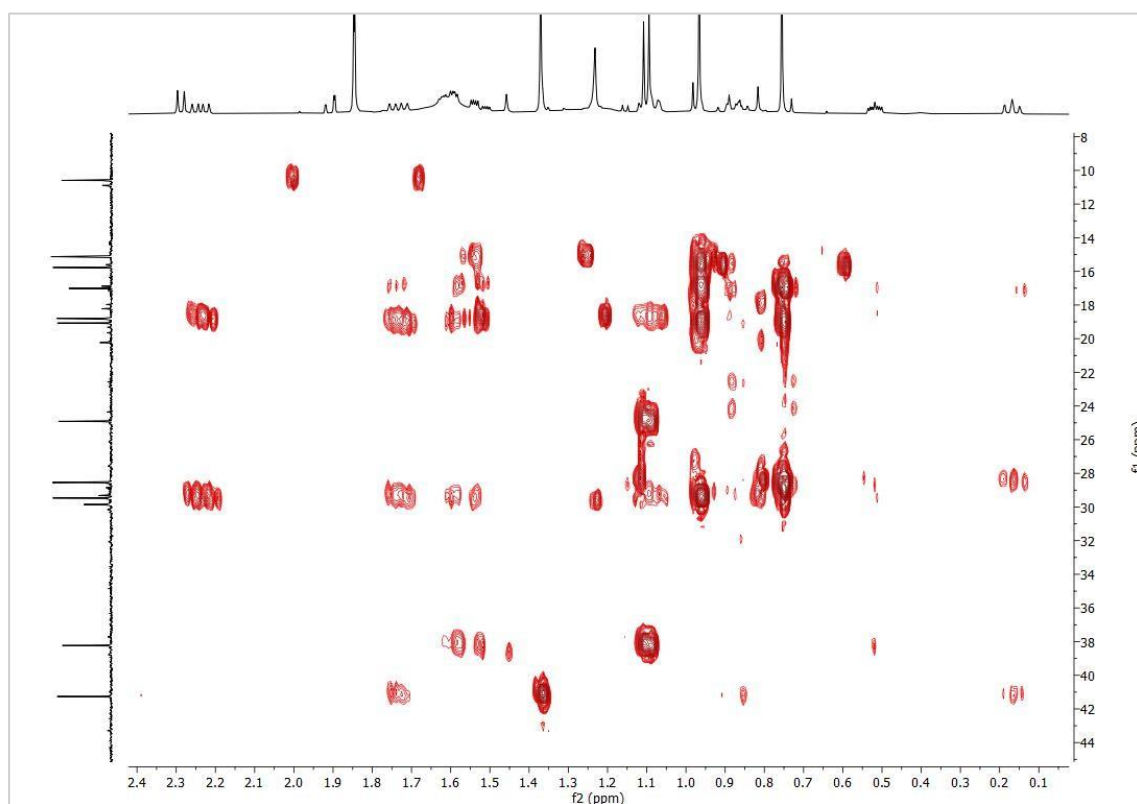


Figura 42 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310** na região de (55 – 95 ppm) x (0,8 – 3,2 ppm).

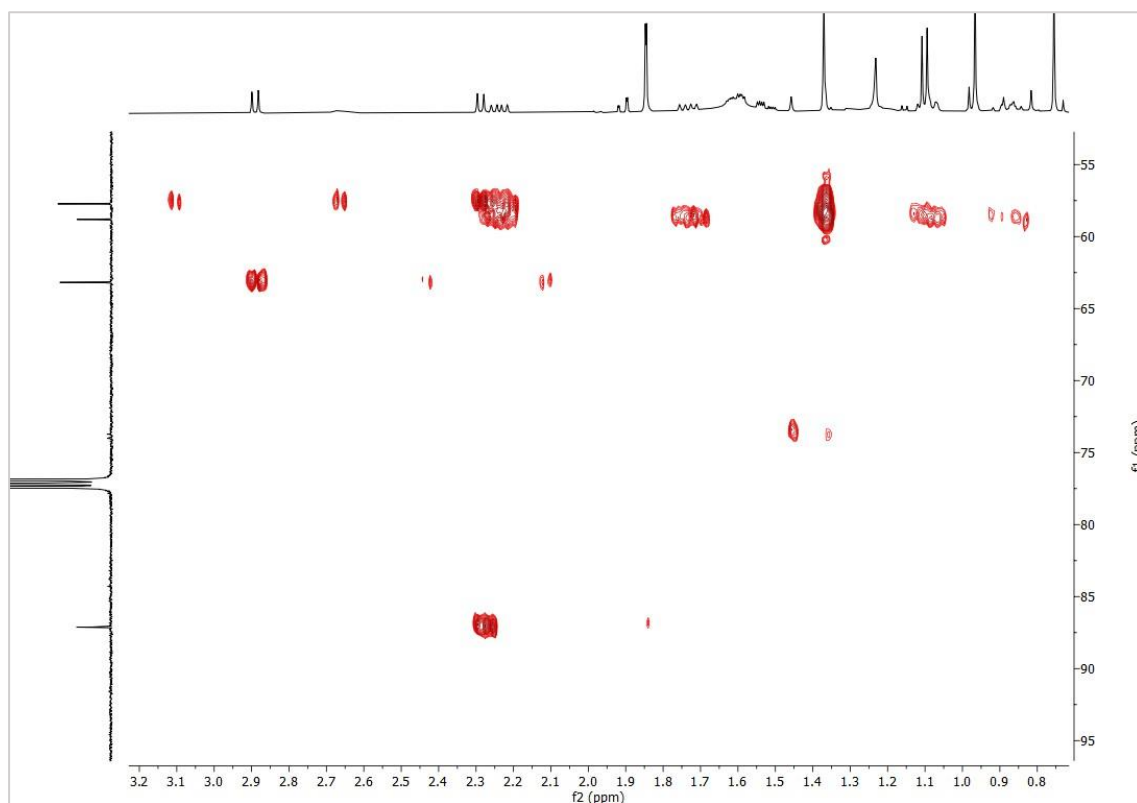


Figura 43 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.

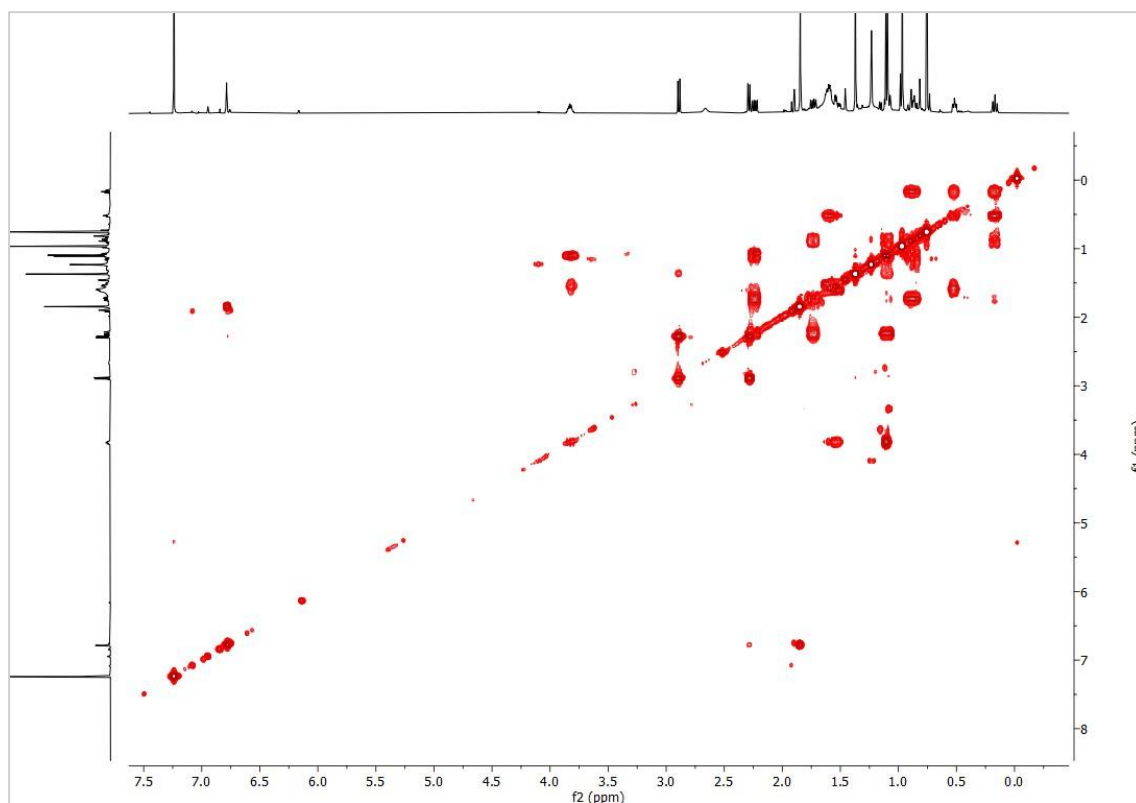
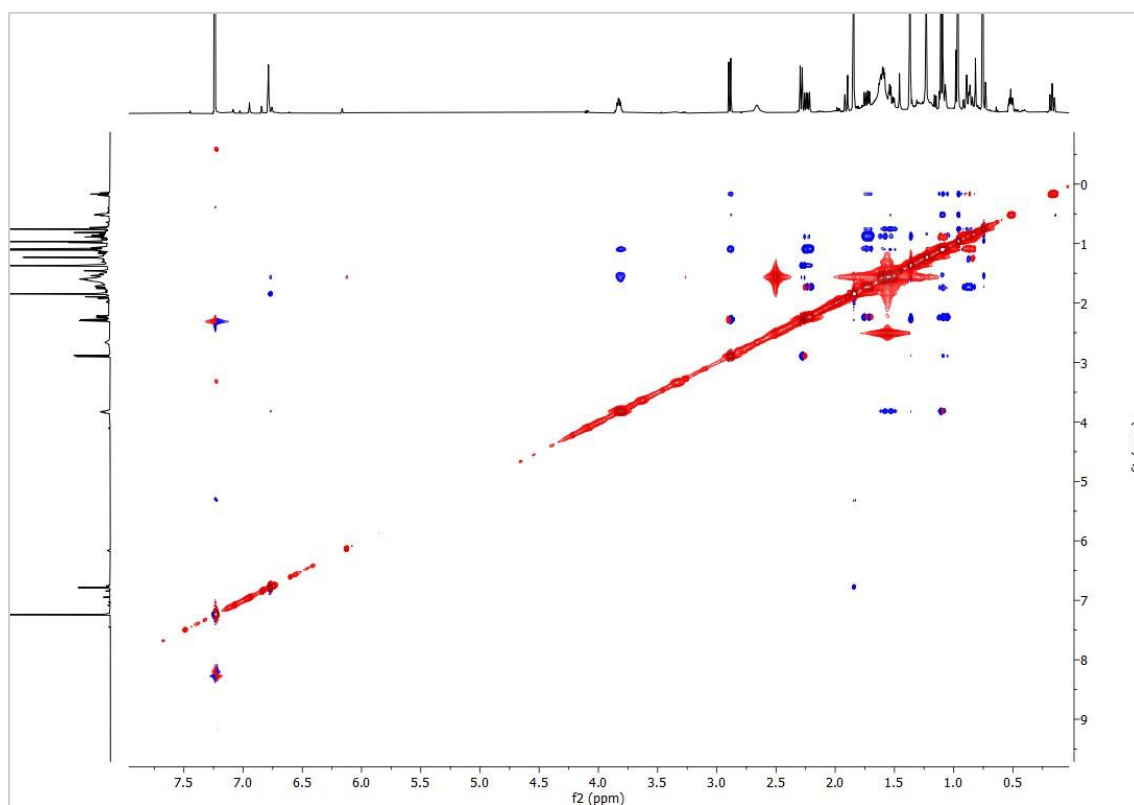


Figura 44 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-2310**.



5.3 Determinação Estrutural de JmR-2306

O composto codificado como **JmR-2306** (29,5 mg) foi isolado na forma de sólido cristalino amarelado. O composto apresentou tempo de retenção de 23,66 minutos (Figura 46) e $[\alpha]_D^{20} +3.295$ (c 0.1, MeOH).

O composto **JmR-2306** apresentou a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_4$, com um Índice de Deficiência de Hidrogênio igual a sete (7), semelhante aos dois compostos descritos acima. A fórmula molecular em questão foi determinada a partir do Espectro de Massas de Alta Resolução (EMAR-ESI), que apresentou um pico m/z 333,2052, que corresponde à molécula protonada $[M + H^+]$, sendo a massa calculada para $C_{20}H_{29}O_4$ (m/z 333,2060 e erro de -2,4 ppm) (Figura 47). A partir dessas informações, o composto **JmR-2306** também é um composto isômero aos compostos **JmR-2308** e **JmR-2310**.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 48) apresentou-se semelhante ao espectro dos compostos anteriores, entretanto com intensidades distintas das bandas. Foi possível observar uma banda larga em 3460 cm^{-1} , referente à deformação axial da ligação O-H, bandas de deformação axial de ligação C-H em 2969 , 2926 e 2863 cm^{-1} , além de duas bandas fortes e intensas em 1723 e 1691 cm^{-1} , correspondentes à deformação axial da ligação C=O de uma carbonila, especialmente conjugada com uma ligação dupla. Além disso, várias outras bandas foram observadas na região de 1453 a 965 cm^{-1} , que possivelmente são decorrentes de deformações angulares de ligações C-H, que compõem o esqueleto da molécula. A banda de deformação angular em 752 cm^{-1} presente no espectro está relacionada com a presença de um anel epóxido (oxirano) na molécula, assim como em **JmR-2310** (Pavia *et al.*, 2015; Silverstein *et al.*, 2019).

O espectro de RMN ^{13}C BB (100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** apresentou vinte (20) sinais (Figura 49) correspondentes a vinte (20) carbonos. Destes carbonos, cinco (5) foram atribuídos como carbonos metínicos, três (3) como carbonos metilênicos e cinco (5) como carbonos metílicos através da análise do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (Figura 50), o que consequentemente levou a sete (7) carbonos não hidrogenados. Os deslocamentos químicos δ_C 207,3 e 207,6 foram atribuídos aos carbonos C-3 e C-14, correspondentes aos carbonos de carbonilas conjugadas. Deslocamentos correspondentes à carbonos olefínicos em δ_C 164,8 (C-4) e 133,9 (C-15) também observados, representando a presença de apenas uma ligação dupla na estrutura. Semelhante a **JmR-2310**, deslocamentos referentes à presença de um anel epóxido entre os carbonos C-5 e C-6 foram observados em δ_C 55,7 e 60,8, respectivamente. Também foi possível observar o sinal δ_C 75,3 (C-2), o que sugere a presença de um carbono oxigenado,

possivelmente com a presença de uma hidroxila, no entanto este deslocamento aparece mais blindado do que os carbonos oxigenados dos compostos **JmR-2308** (δ_C 88,4) e **JmR-2310** (δ_C 87,1), devido ao efeito indutivo positivo do grupamento metila presente no mesmo carbono.

A análise do espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (Figura 51) permitiu a confirmação da classe dos diterpenos latirânicos para **JmR-2306**, especialmente pela presença do grupo ciclopropano *gem*-dimetil substituído, marcado pelos deslocamentos δ_H 0,11 (t, H-9) e 0,55 (ddd, 1H-11). Os hidrogênios metílicos foram assinalados como quatro simpletos, δ_H 1,33 (3H-16), 1,22 (3H-17), 0,96 (3H-18), 0,85 (3H-19) e por um duplete, δ_H 1,07 (3H-20). O hidrogênio H-5 do anel epóxido apresentou deslocamento δ_H 3,72, ou seja, mais desblindado do que àquele do anel epóxido de **JmR-2310** (δ_H 2,90), o que pode ser atribuído ao efeito retirador de densidade eletrônica da dupla ligação vizinha entre C-4 e C-15. A Tabela 3 traz os demais hidrogênios da molécula, bem como suas multiplicidades e constantes de acoplamento (*J*).

As correlações observadas nos espectros bidimensionais HSQC e HMBC (Figuras 55-61) permitiram o assinalamento inequívoco de toda a molécula em questão. No entanto, em comparação com os dados da literatura, existia a possibilidade do composto **JmR-2306** ser dois compostos epímeros entre si, o 2-hidroxiisojatrogrossidiona ou o 2-*epi*-hidroxiisojatrogrossidiona, já isoladas em algumas espécies de *Jatropha*, como *Jatropha grossidentata* (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992), *Jatropha weddelliana* (Brum *et al.*, 2001), *Jatropha podagrica* Hook (Aiyelaagbe *et al.*, 2007), *Jatropha curcas* cv. *nigroviensrugosus* CY Yang (Liu *et al.*, 2015), *Jatropha gossypifolia* (Zhang *et al.*, 2018), *Jatropha multifida* L. (Zhang *et al.*, 2018; Chokchaisiri *et al.*, 2020) e *Jatropha curcas* Linn. (Yang *et al.*, 2021). De modo a determinar qual composto se tratava, foi necessário a observação do espectro de NOESY para determinação da estereoquímica relativa da molécula.

Com isso, a partir do espectro de NOESY (Figura 63) foi possível observar correlações entre os hidrogênios H-9 e H-11, já sabidamente em orientação α (Mendes, Ramallete e Duarte, 2023), com H-5, 3H-18 e 3H-20, o que determina que o H-5 e as Me-18 e Me-20 também encontram-se em orientação α . Correlações entre 3H-17 e H-13 revelam que estes hidrogênios encontram-se em face oposta aos hidrogênios anteriores, ou seja, estão em orientação β . Os dados espectrais de H-5 e da Me-17 permitem ainda a determinação da posição *trans* para o anel epóxido, assim como no composto **JmR-2310**. Além disso, foi possível perceber correlação entre a Me-20 e o H-1a, ou seja, este hidrogênio também encontra-se em posição α , ao passo que o seu hidrogênio diastereotópico (H-1b) encontra-se em posição β .

Não foi possível observar correlações do grupamento hidroxila (-OH) com outros

hidrogênios da molécula no espectro de NOESY, o que torna a estereoquímica relativa do C-2 dependente da orientação da Me-16, que, embora haja uma sobreposição de sinais no espectro, é possível observar correlação entre esse grupo e o hidrogênio H-1a, estando assim em orientação α , o que permite inferir que **JmR-2306** trata-se do composto 2-*epi*-hidroxiisojatrogrossidiona (Figura 45), sendo este o primeiro relato na espécie *Jatropha mollissima*. No entanto, faz-se necessário a realização de outros experimentos para confirmação da estereoquímica absoluta do composto, como o Dicroísmo Circular Eletrônico (DCE) e o Raio-X, visto que a sutil mudança na estereoquímica de apenas um carbono entre epímeros pode resultar em diferentes atividades biológicas (Mane, Dearden e Lee, 2024).

Figura 45 - Estrutura de **JmR-2306** (2-*epi*-hidroxiisojatrogrossidiona).

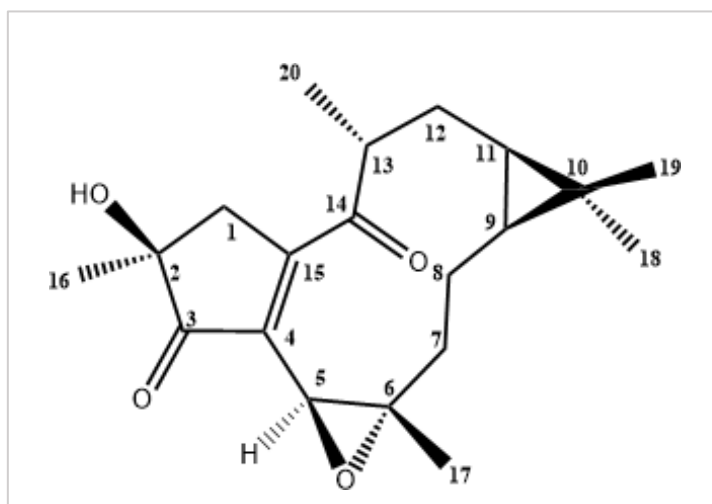


Figura 46 - Cromatograma contendo **JmR-2306** com tempo de retenção em 23,66 minutos.

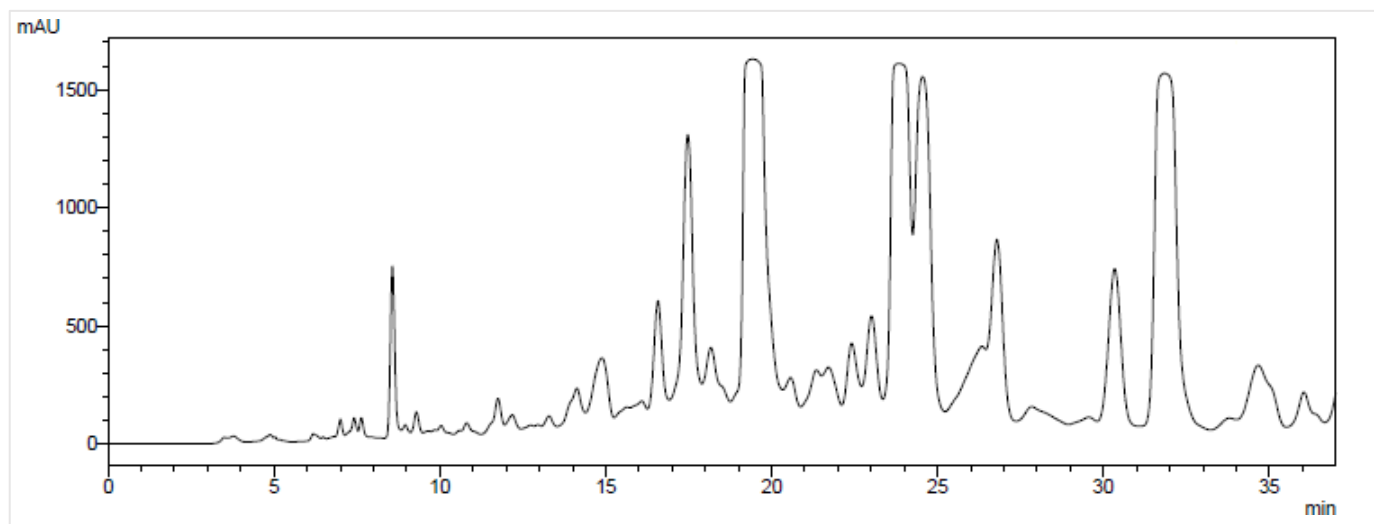


Tabela 3 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para **JmR-2306**.

JmR-2306	HSQC		HMBC		Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> , 1992	
	δ_{C}	δ_{H}^*	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	δ_{C}	δ_{H}
C						
2	75,3	-	H-1a, H-1b, 3H-16	-	75,4	-
3	207,3	-	-	H-1b, 3H-16	217,3	-
4	164,8	-	H-5	H-1a, H-1b	164,9	-
6	60,8	-	H-5, H-7a, 3H-17	-	60,8	-
10	18,0	-	-	-	18,1	-
14	207,6	-		H-12a, 3H-20	207,6	-
15	133,9	-	H-1a e H-1b	H-5	134,1	-
CH						
1	43,1	a- 3,12 (dd, $J=18$) b- 2,55 (dd, $J=18$)	-	3H-16	43,1	a- 3,13 b- 2,58
5	55,7	3,72 (dd, $J= 3,5; 2,0$)	H-1a, H-1b J4	H-7a, 3H-17	55,8	3,75 (dd)
9	28,2	0,11 (t, $J= 9,0$)	H-8a	H-7a, H-12a, 3H-18, 3H-19	28,3	0,12 (br dd)
11	23,3	0,55 (ddd)	H-12a	H-8a, 3H-18, 3H-19	23,4	0,56 (ddd)
13	43,6	3,15 (m)	H-12a , 3H-20	-	43,6	3,17 (ddq)
CH₂						
7	40,3	a- 2,33 (ddd, $J= 13,8, 6,3, 1,4$) b- 1,32 (m)	H-8a	3H-17	40,3	a- 2,36 (ddd) b- 1,32 (br ddd)
8	19,4	a- 1,79 (ddd, $J= 14,8, 6,8, 1,8$) b- 1,00 (m)	H-7a	-	19,5	a- 1,83 (ddd) b- 1,00 (m)
12	26,4	a- 2,07 (ddd, $J= 15,2, 10,8, 4,8$) b- 1,12 (m)	-	H-9, 3H-20	26,5	a- 2,11 (ddd) b- 1,14 (ddd)
CH₃						
16	26,0	1,33 (s)	H-1a, H-1b	-	26,2	1,36 (s)
17	18,4	1,22 (s)	-	-	18,5	1,26 (s)
18	28,7	0,96 (s)	-	H-9, H-11, 3H-19	28,8	1,00 (s)
19	15,0	0,85 (s)	-	H-9, H-11, 3H-18	15,0	0,88 (s)
20	17,5	1,07 (d, $J=7,1$)	H-13	H-12a	17,1	1,10 (d)
OH	-	2,71 (sl)	-	-	-	2,55 (br s)

* (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz)

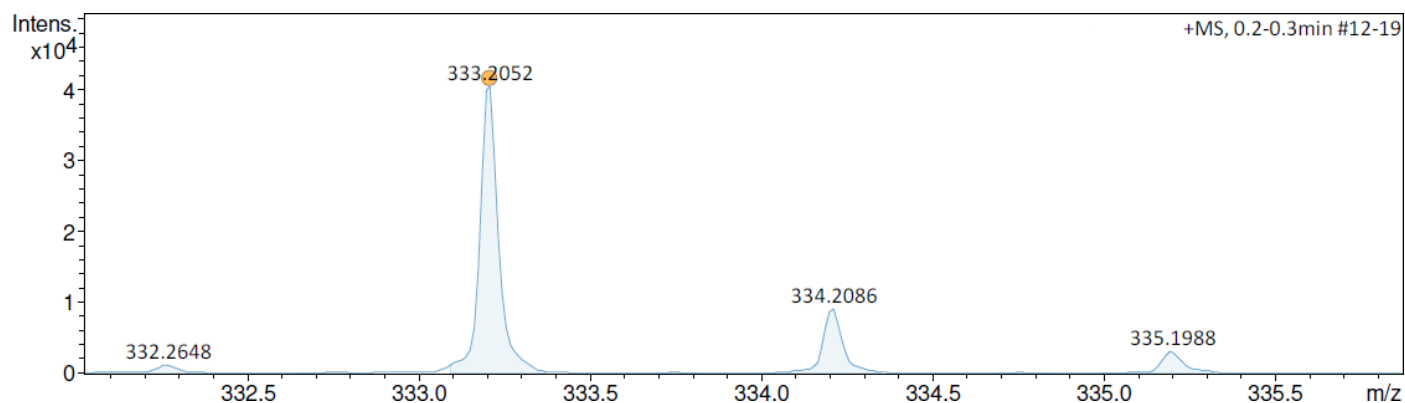
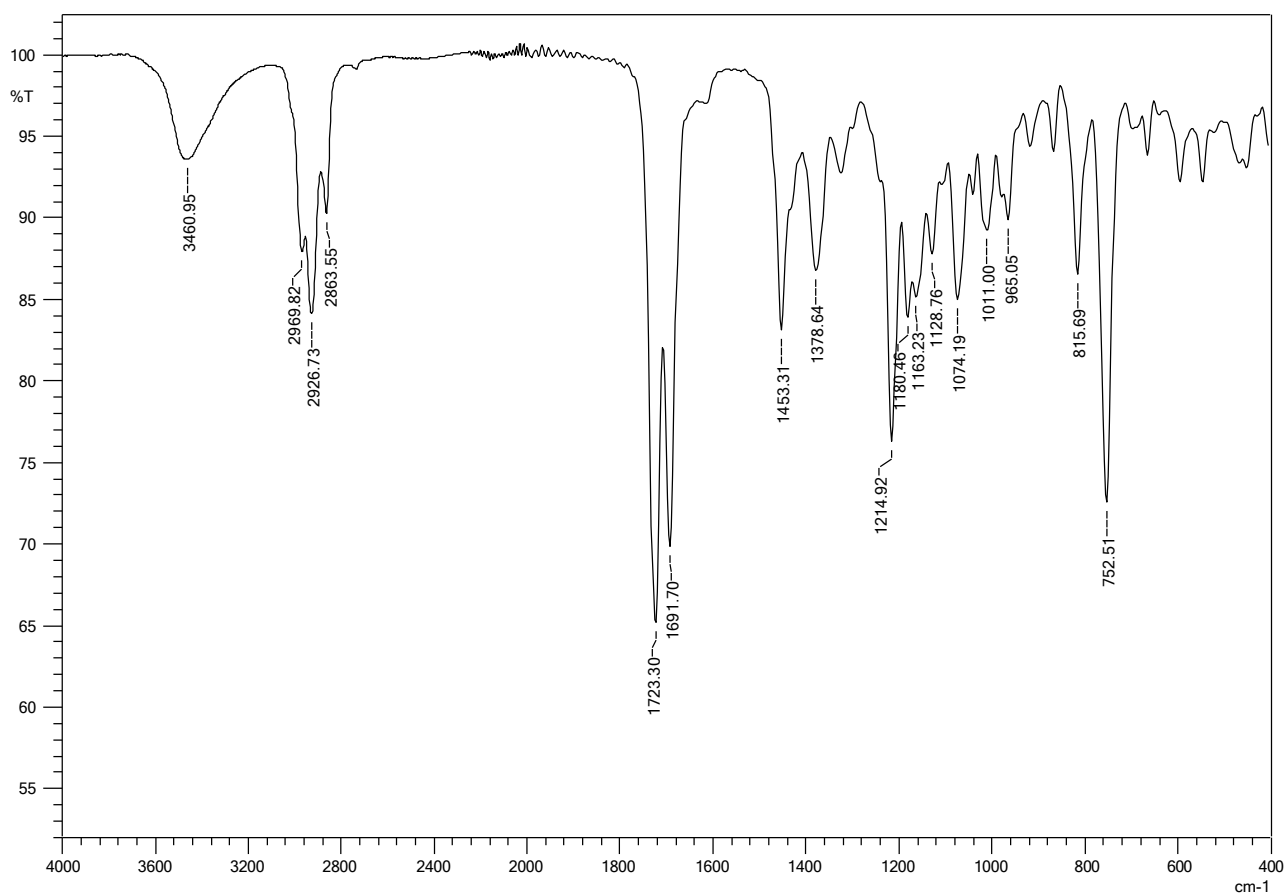
Figura 47 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-2306.**Figura 48 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-2306.**

Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**.

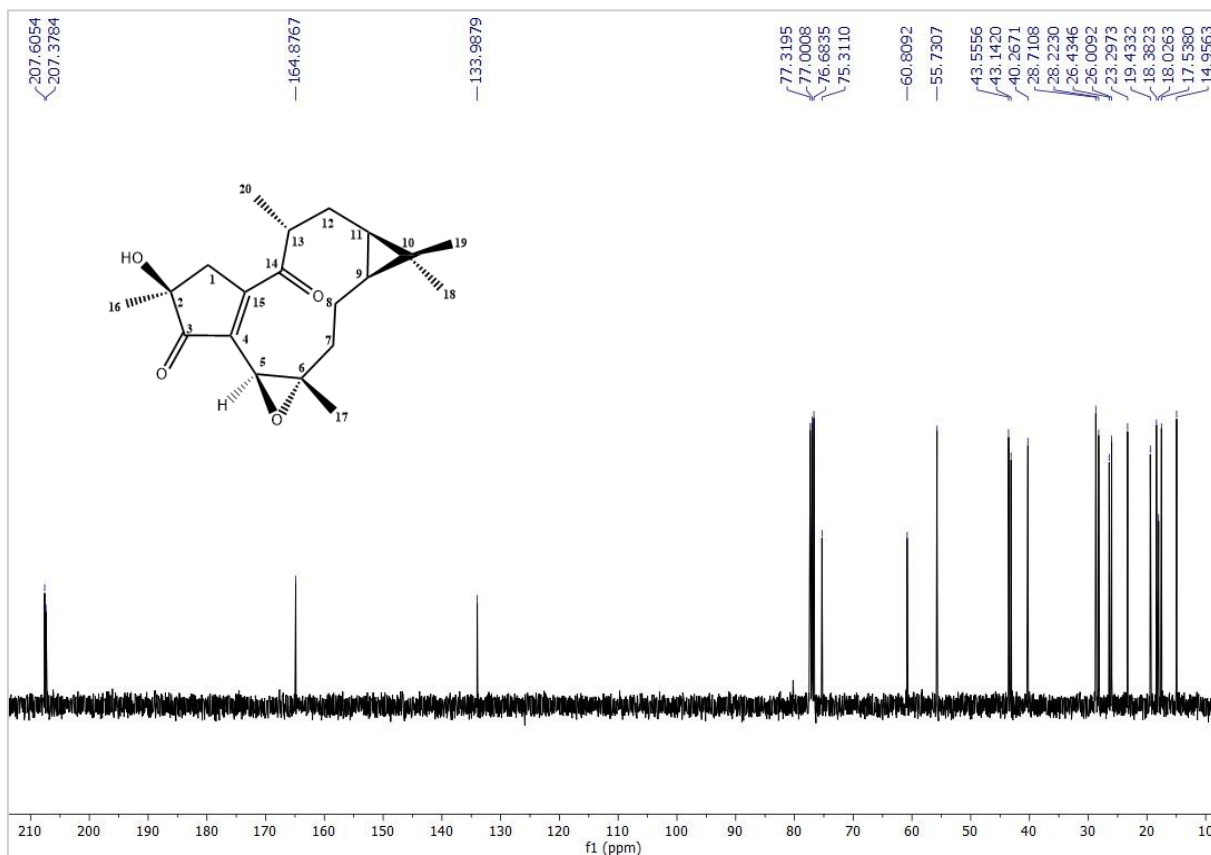


Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**.

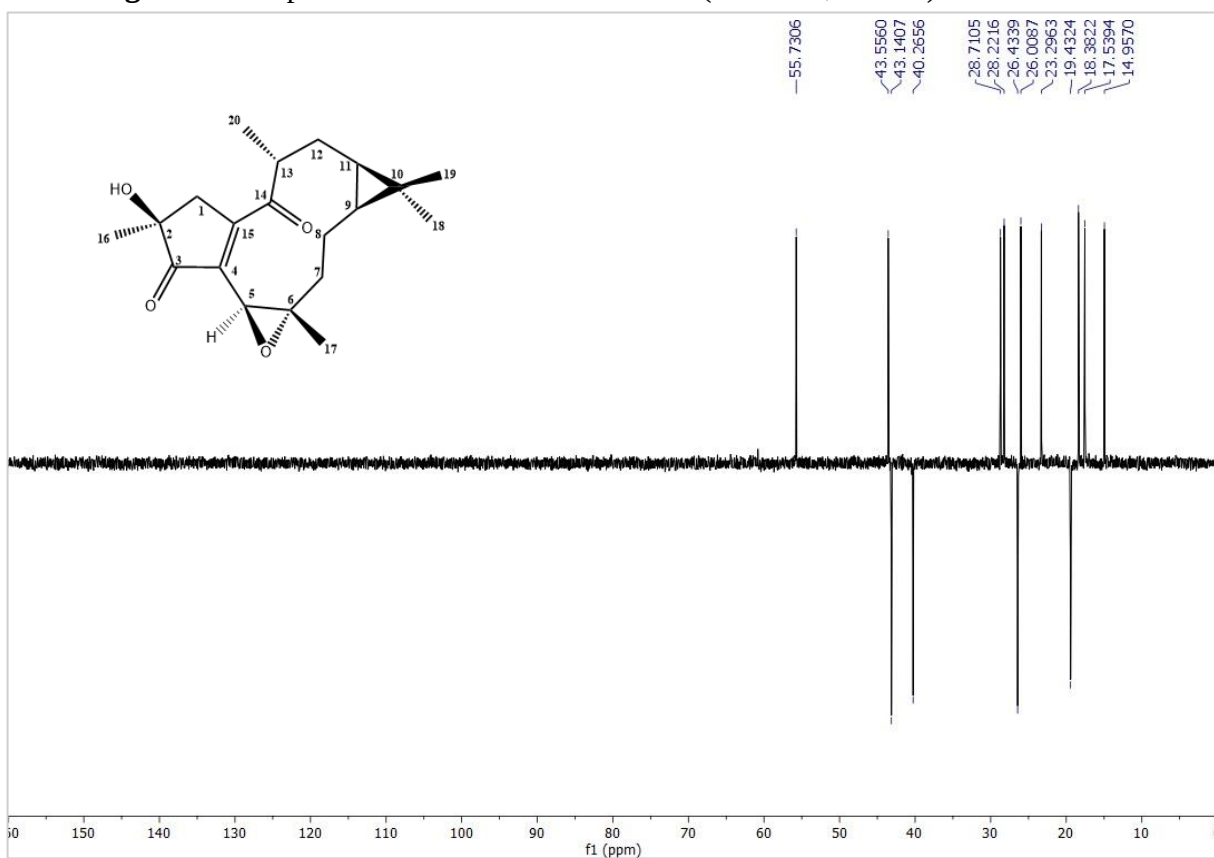


Figura 51 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**.

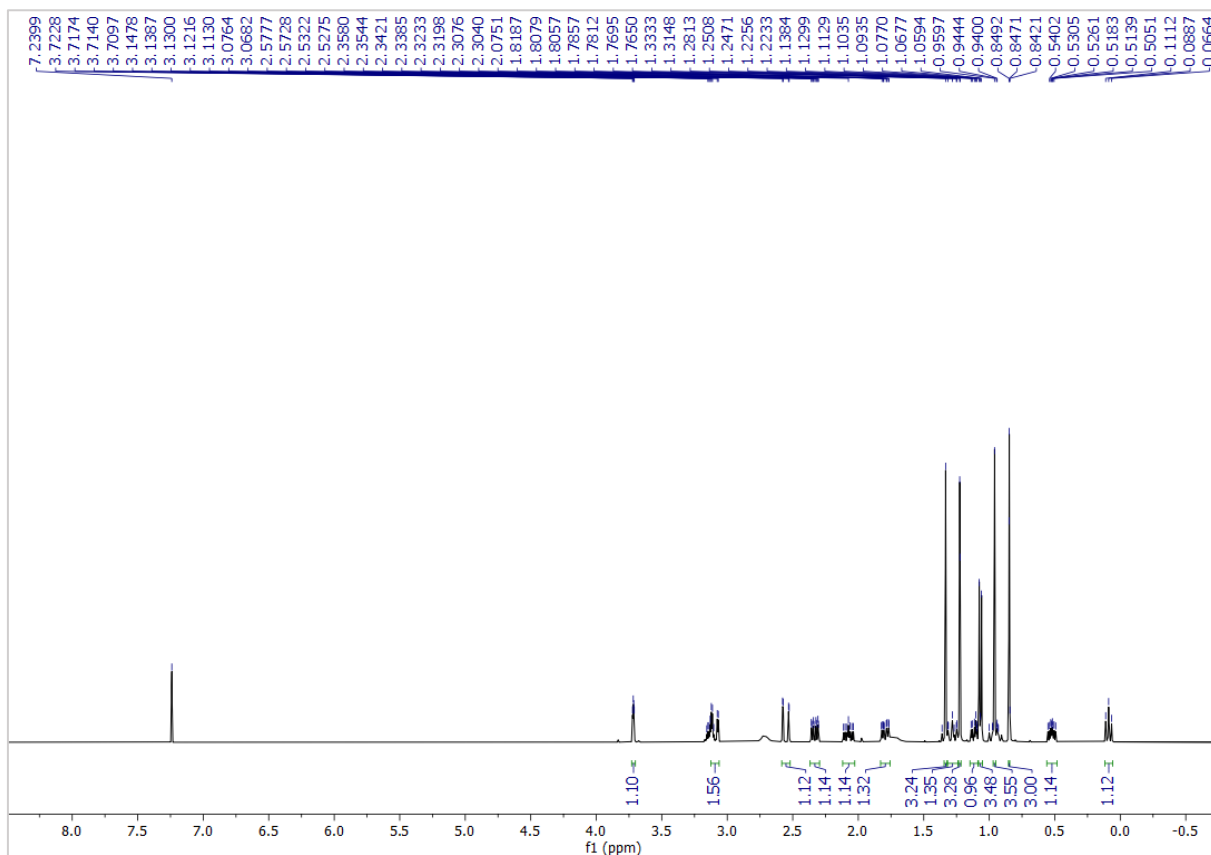


Figura 52 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de 0,0 a 1,5 ppm.

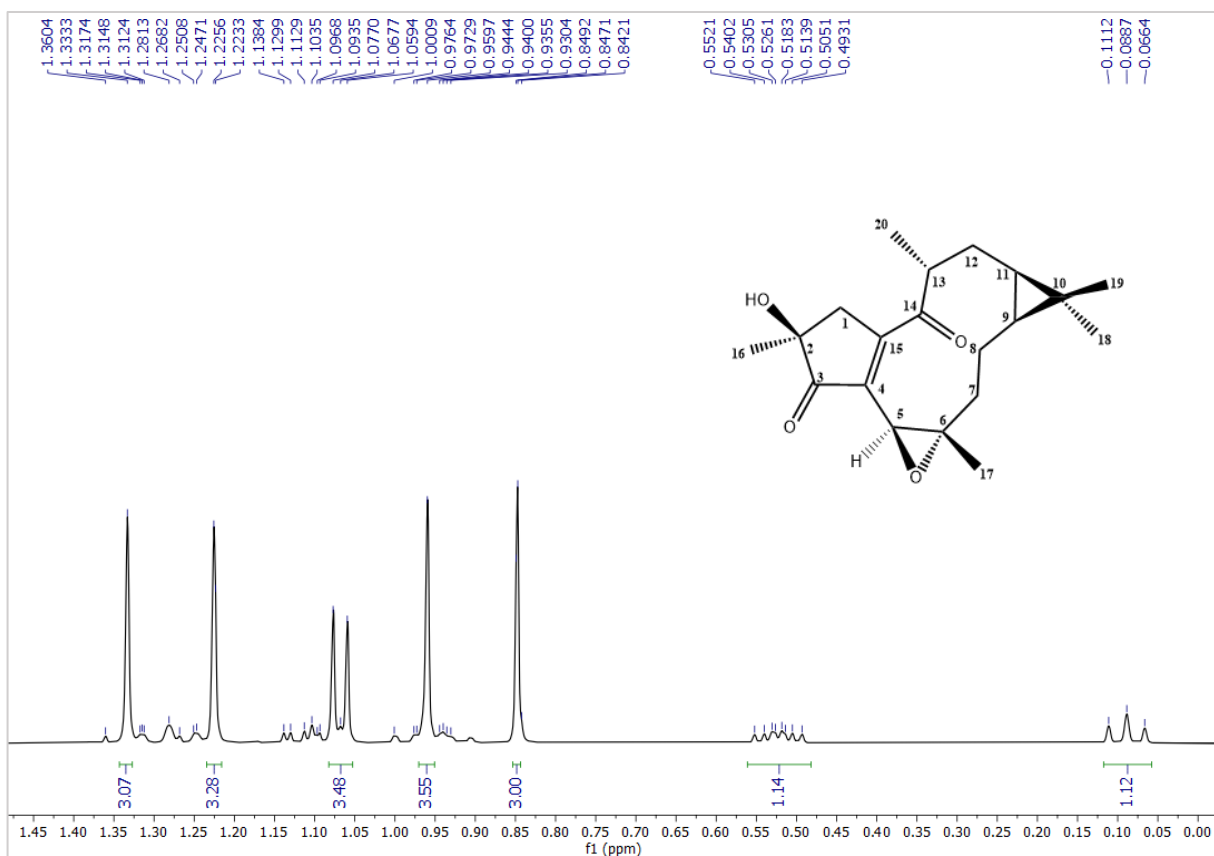


Figura 53 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de 1,5 a 3,0 ppm.

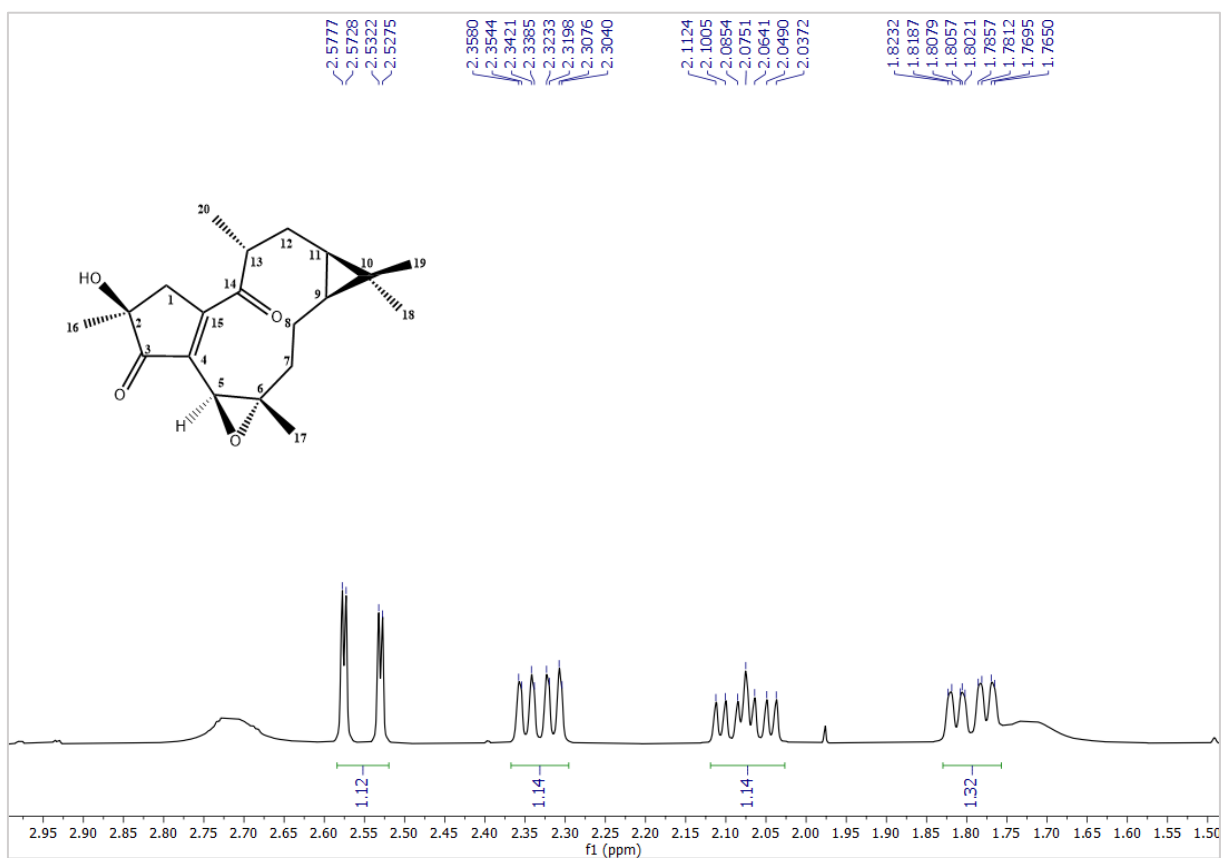


Figura 54 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de 3,0 a 3,75 ppm.

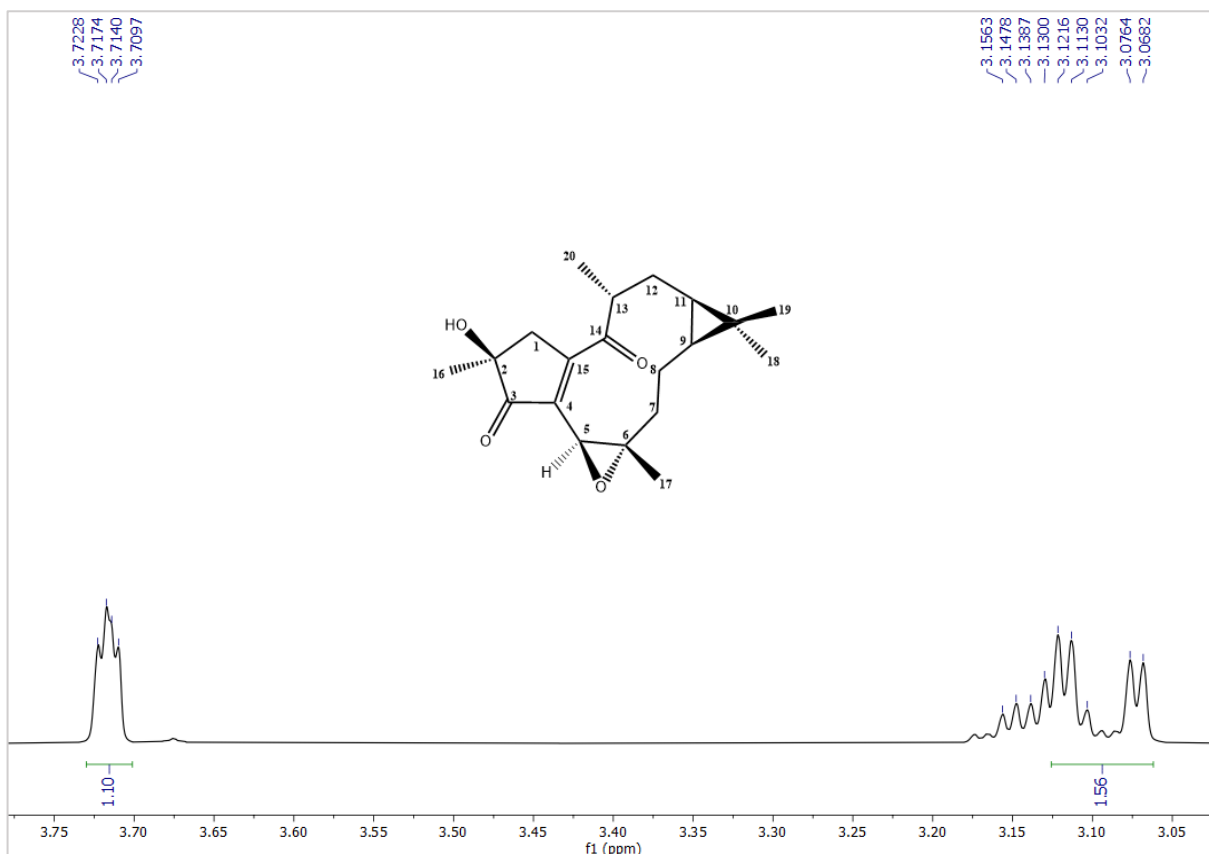


Figura 55 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**.

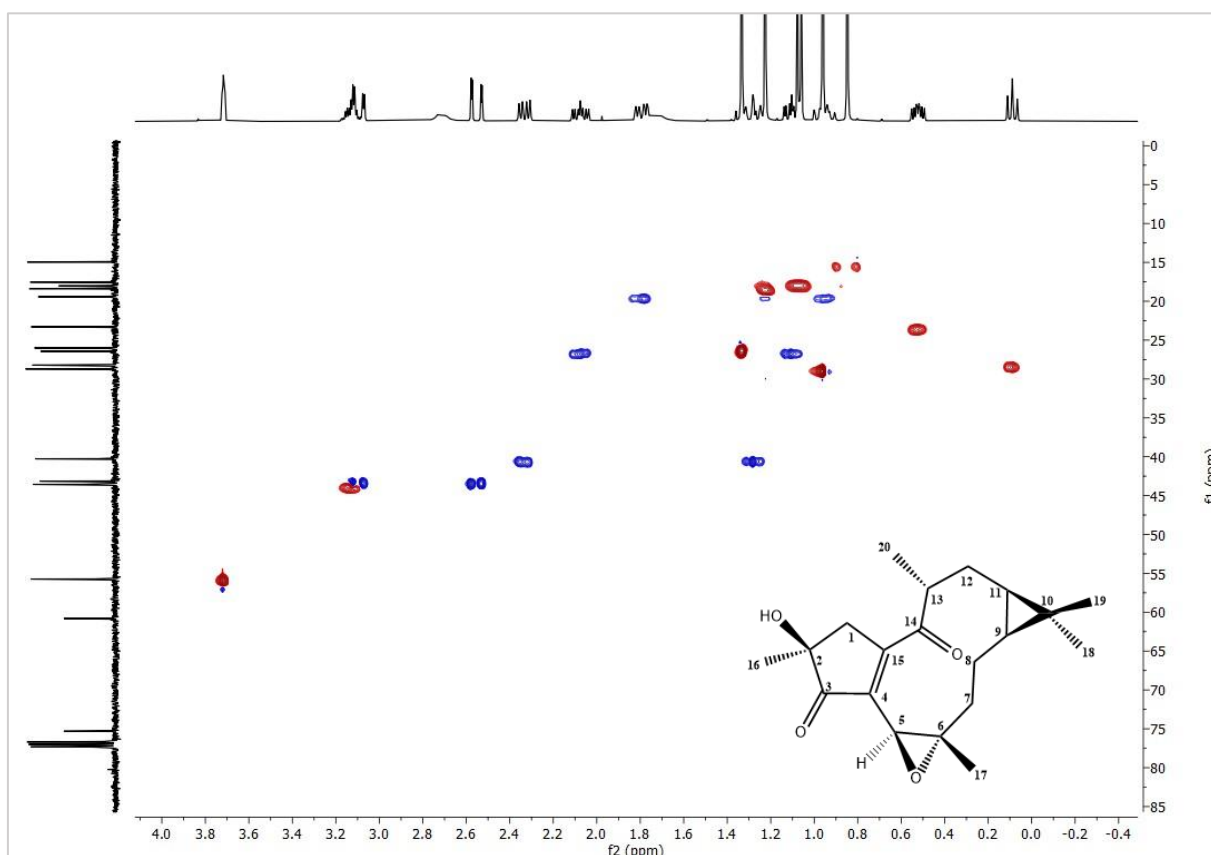


Figura 56 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de (15 – 45 ppm) x (0 – 2,2 ppm).

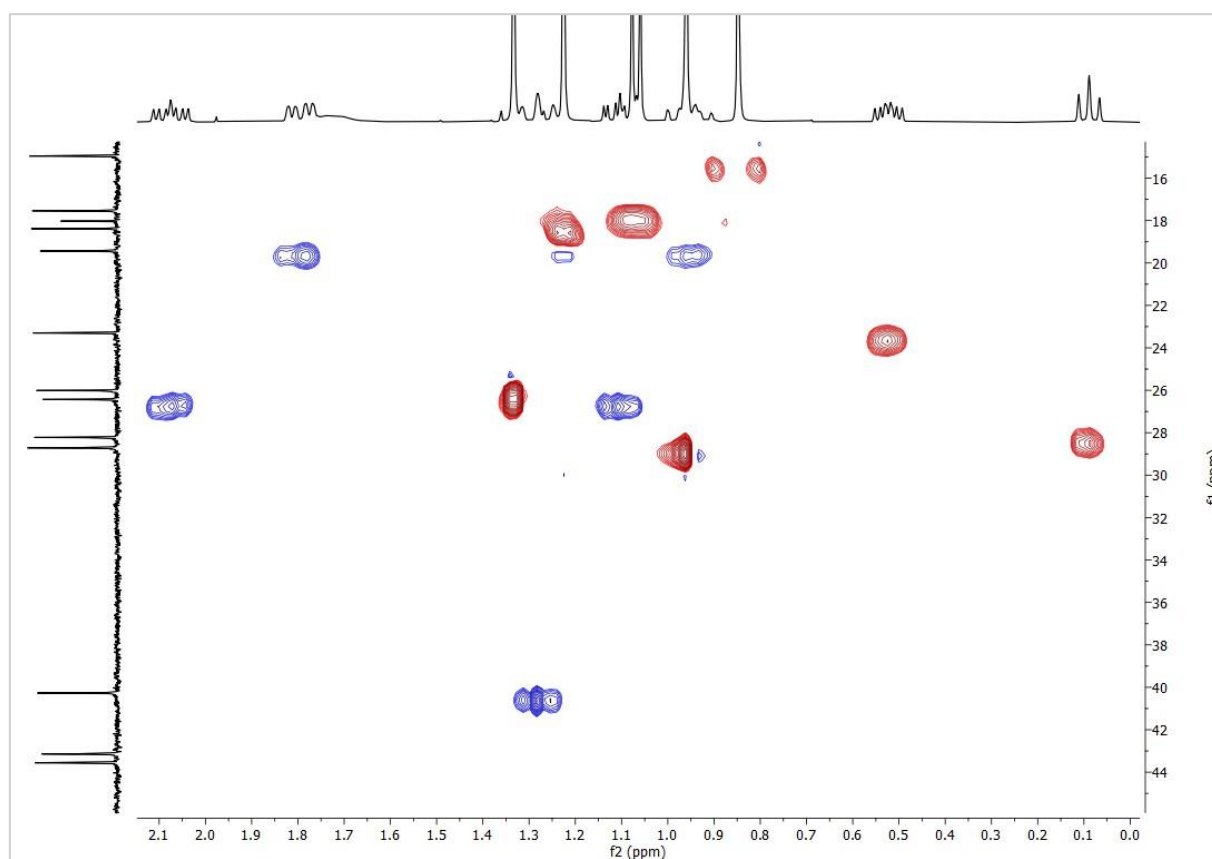


Figura 57 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de (30 – 60 ppm) x (2,2 – 4,5 ppm).

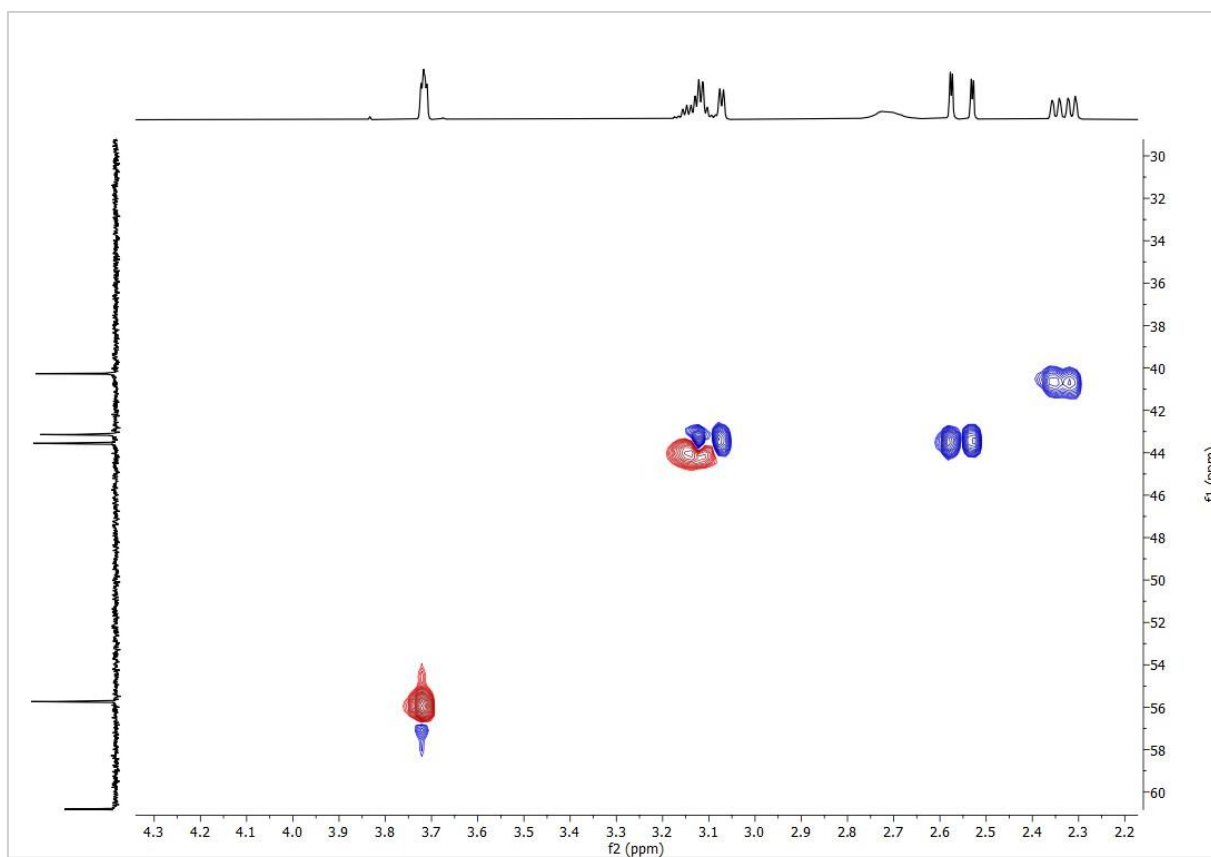


Figura 58 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**.

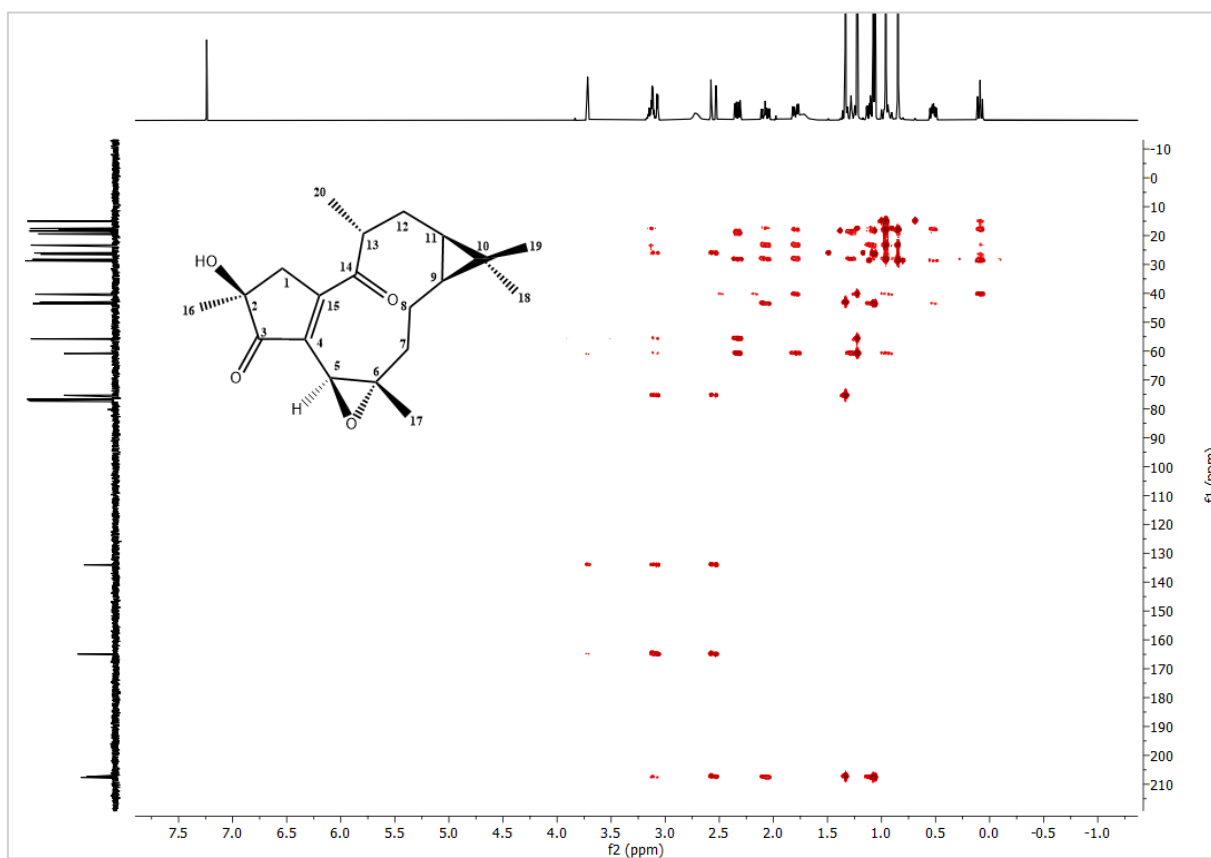


Figura 59 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de (10 - 80 ppm) x (0,0 – 1,8 ppm).

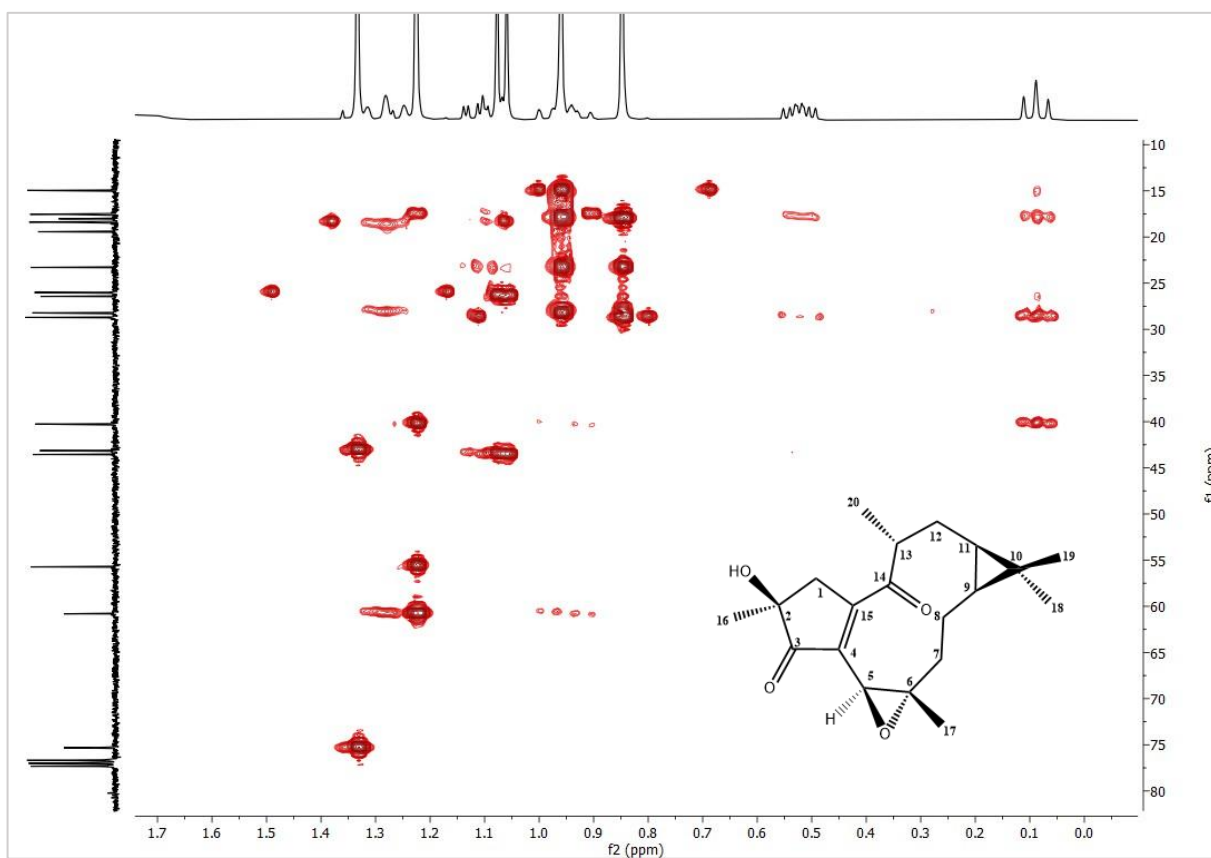


Figura 60 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de (10 - 80 ppm) x (1,5 – 3,5 ppm).

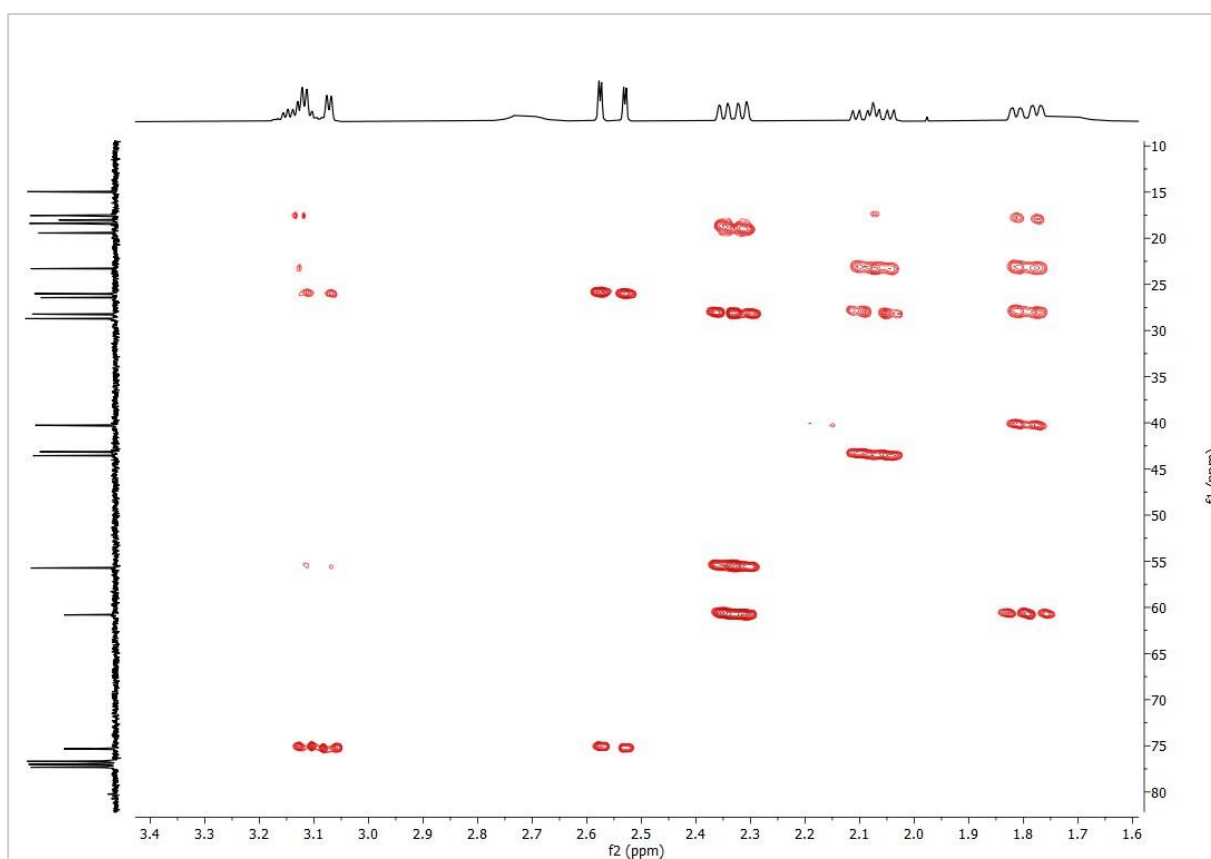


Figura 61 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306** na região de (130 - 210 ppm) x (1,0 - 4,0 ppm).

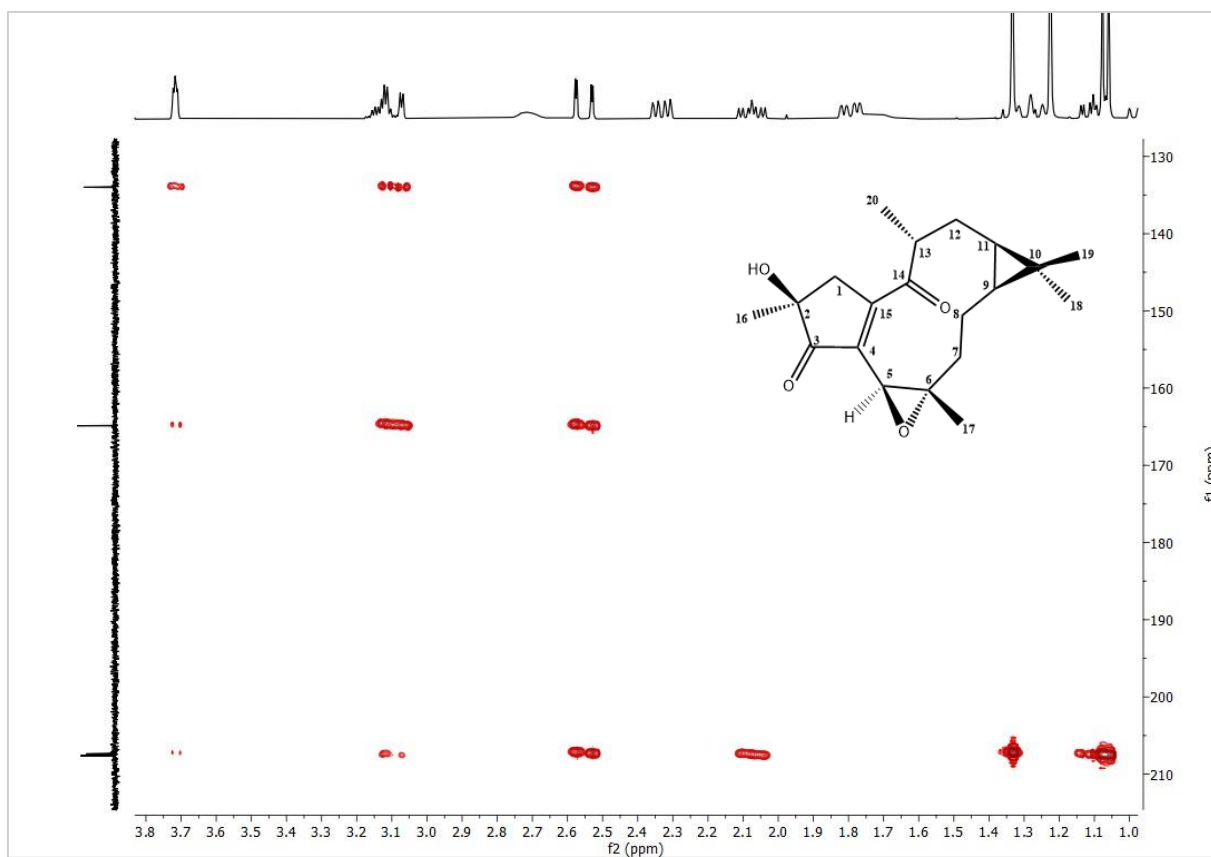


Figura 62 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**.

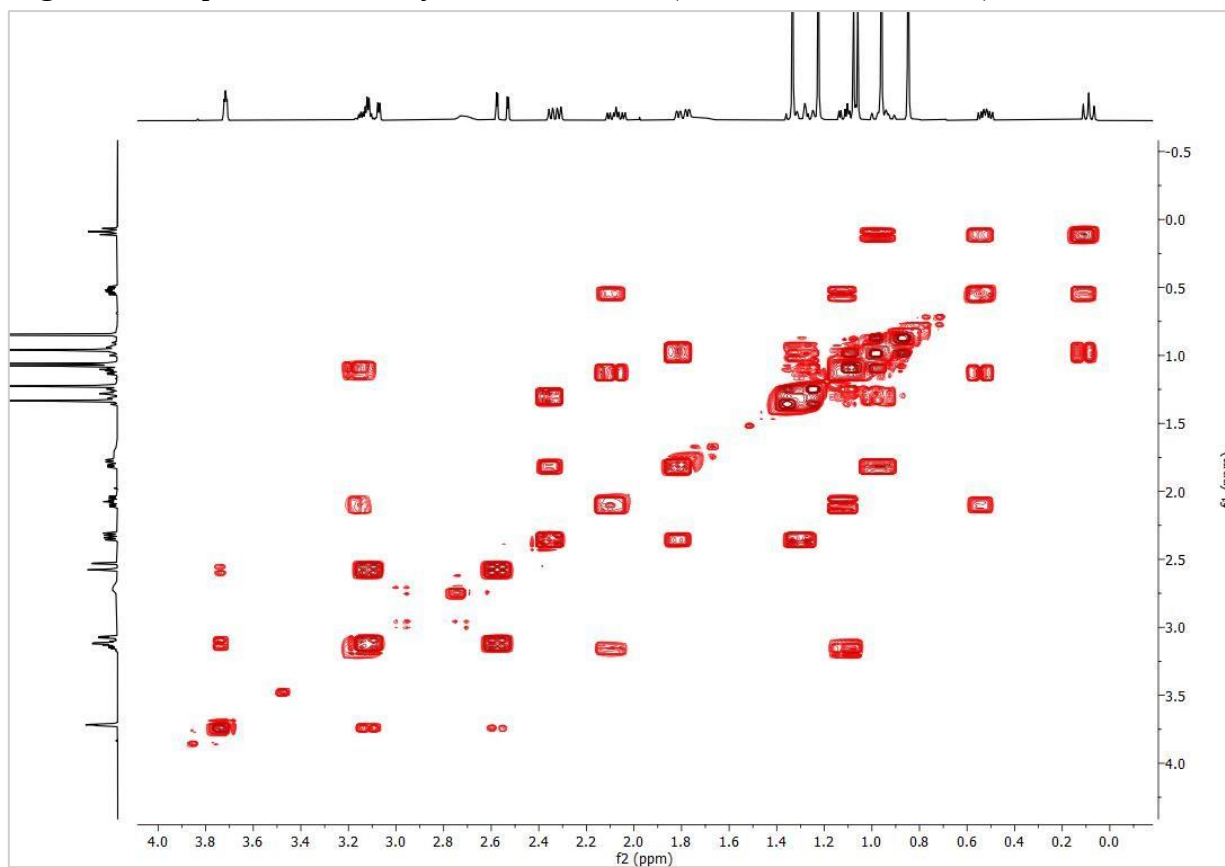
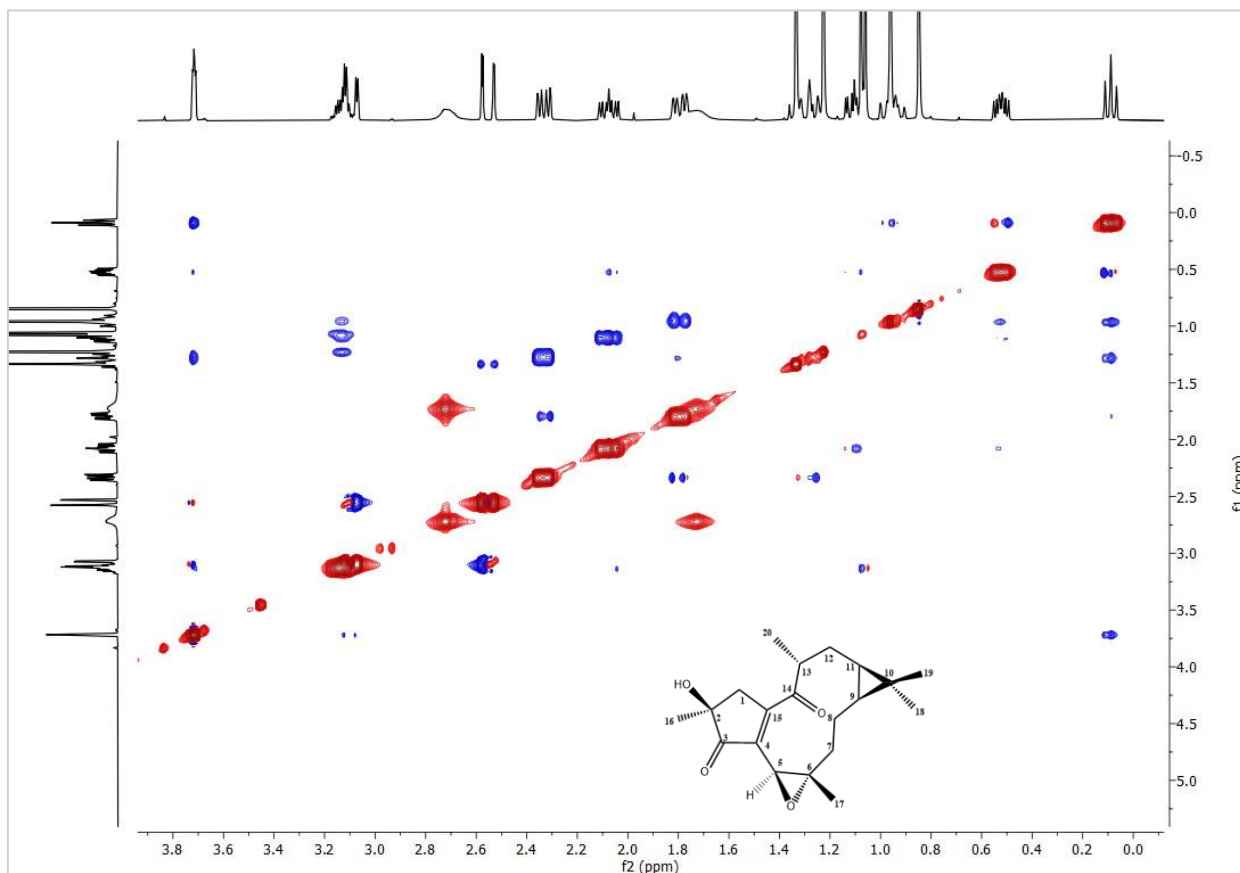


Figura 63 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-2306**



5.4 Determinação Estrutural de **JmR-1803**

O fracionamento da Fr18 resultou no isolamento de um composto na forma de um óleo amarelado codificado como **JmR-1803** (7,7 mg). O composto apresentou tempo de retenção de 22 minutos (Figura 65) e $[\alpha]_D^{20}$ -110.286 (c 0.1, MeOH).

A fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ foi atribuída ao **JmR-1803** a partir da presença do pico m/z 355,1886 no Espectro de Massas de Alta Resolução (EMAR-ESI). Este pico correspondeu ao aduto de sódio da molécula $[\text{M} + \text{Na}^+]$, com massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ (m/z 355, 1880 e erro de -1,7 ppm). (Figura 66). Com relação ao espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 67), foram observadas bandas comuns aos compostos anteriores, tais como a banda em 3417 cm^{-1} , correspondente à deformação axial da ligação O-H, bandas em 2975 , 2935 e 2866 cm^{-1} , correspondentes a deformação axiais de ligações C-H, especialmente metilas, e também duas bandas fortes e intensas em 1700 e 1645 cm^{-1} , indicativas da presença de ligações C=O de carbonilas (Pavia *et al.*, 2015; Silverstein *et al.*, 2019). Assim, o composto **JmR-1803** também trata-se de um isômero dos demais compostos descritos neste trabalho.

No espectro de RMN ^{13}C BB (100 MHz, CDCl_3) (Figura 68) foram observados vinte (20) sinais, representando vinte (20) átomos de carbono, em que atribuiu-se cinco (5) carbonos metínicos, três (3) carbonos metilênicos e cinco (5) carbonos metílicos, além de sete (7) carbonos não hidrogenados. A presença de duas carbonilas na molécula foi inferida a partir dos deslocamentos δ_{C} 194,3 e 211,2, sendo atribuídas aos carbonos de carbonilas conjugada (C-3) e não conjugada (C-14), respectivamente. Os deslocamentos δ_{C} 149,1 (C-1), 148,8 (C-2), 133,1 (C-4) e 150,1 (C-5) foram observados no espectro, sendo classificados como carbonos olefínicos e assinalados levando-se em consideração os sistemas de carbonila α,β -insaturada. Além disso, os sinais δ_{C} 75,7 (C-6) e 83,4 (C-15) revelam dois carbonos oxigenados na estrutura, devido a presença de hidroxilas nessas posições.

Um envelope de sinais na região de δ_{H} 0,3 a 2,0 foi observado no espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figura 70), em que três simpletos, δ_{H} 1,58 (3H-17), 0,95 (3H-18) e 0,68 (3H-19), e dois dupletos, δ_{H} 1,91 (3H-16) e 0,99 (3H-20), foram assinalados como os sinais dos hidrogênios metílicos da molécula. Os hidrogênios olefínicos foram atribuídos aos sinais δ_{H} 6,83 (d, $J=1,6$ Hz, H-1) e 6,24 (sl, H-5), e os sinais característicos do anel ciclopropano presente nos diterpenos latirânicos foram observados no multipletto δ_{H} 0,82 (H-9) e no tripleto duplo δ_{H} 0,30 (H-11). Os demais deslocamentos observados no espectro de RMN ^1H estão contidos na Tabela 4. As correlações diretas entre os carbonos e hidrogênios da molécula foram confirmadas no espectro de HSQC e suas expansões (Figuras 74 – 76).

No espectro de HMBC e suas expansões (Figuras 77 – 81) foram observadas correlações que confirmaram o esqueleto da molécula, tais como as correlações entre o δ_{C} 148,8 (C-2) com δ_{H} 6,83 (H-1) e 1,91 (3H-16), ambas a duas ligações de distância, e do δ_{C} 133,1 (C-4) com δ_{H} 6,24 (H-5), a duas ligações, e com δ_{H} 6,83 (H-1), a três ligações de distância, o que confirma a posição das ligações duplas na molécula. Além disso, correlações a três ligações entre o δ_{C} 194,3 (C-3) com δ_{H} 6,83 (H-1), 6,24 (H-5) e 1,91 (3H-16) e do δ_{C} 211,2 (C-14) com δ_{H} 2,83 (H-13), a duas ligações, e δ_{H} 0,99 (3H-20), a três ligações, corroboram com o assinalamento da posição das duas carbonilas.

A partir da observação do espectro de NOESY (Figura 84), as correlações entre os deslocamentos δ_{H} 0,30 (H-11) e 0,82 (H-9), em orientação α , com δ_{H} 6,24 (H-5) e 0,95 (3H-18), revelam essa mesma orientação relativa para esses prótons. Correlações entre δ_{H} 2,83 (H-13)/ 1,58 (3H-17)/ 0,68 (3H-19) marcam a orientação em face oposta, ou seja, em orientação β . Além disso, não foram observadas correlações entre 3H-17 (δ_{H} 1,58) e H-5 (δ_{H} 6,24), o que sugere a orientação Z (cis) para a Δ^{4-5} , nem com a hidroxila (-OH) do C-15, o que significa que **JmR-1803** é um composto epímero, marcado pela orientação α da hidroxila, ao contrário do

diterpeno 4Z-jatrogrossidiona, isolado das raízes de *Jatropha grossidentata*, o qual apresenta esta hidroxila em orientação β (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992).

Com isso, a partir da comparação dos dados espectrais obtidos com a literatura científica, pôde-se identificar o composto **JmR-1803** como 15-*epi*-4Z-jatrogrossidentadiona (Figura 64), um diterpeno latirânico primeiramente isolado na espécie *Jatropha grossidentata* (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992), mas com relatos de isolamento em outras espécies, como *J. weddelliana* (Brum *et al.*, 2001), *J. podagrica* Hook (Aiyelaagbe *et al.*, 2007; Minh *et al.*, 2019), *Jatropha curcas* cv. *nigroviensrugosus* CY Yang (Liu *et al.*, 2015), *J. multifida* L. (Zhang *et al.*, 2018; Chokchaisiri *et al.*, 2020) e *J. curcas* Linn. (Yang *et al.*, 2021). No entanto, o presente trabalho é o primeiro relato de isolamento desse composto na espécie *J. mollissima*.

Figura 64 - Estrutura de **JmR-1803** (15-*epi*-4Z-jatrogrossidentadiona).

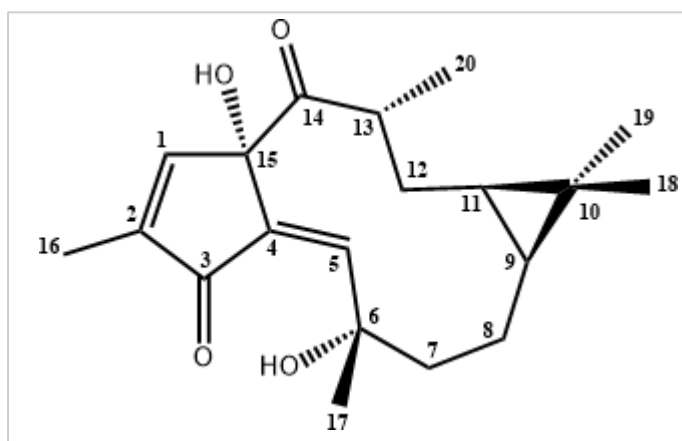


Figura 65 - Cromatograma contendo **JmR-1803** com tempo de retenção em 22 minutos.

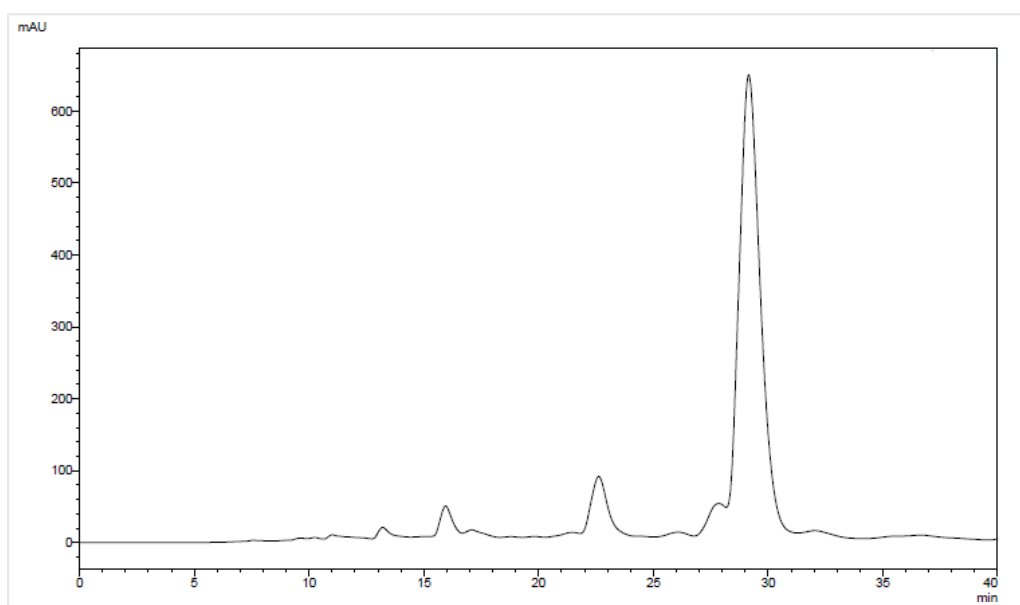


Tabela 4 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 400 x 100 MHz) para **JmR-1803**.

JmR-1803		HSQC		HMBC		Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> , 1992	
CARBONOS	δ_{C}	δ_{H}^*	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	δ_{C}	δ_{H}	
C							
2	148,8	-	H-1, 3H-16	-	148,7	-	
3	194,3	-	-	H-1, H-5, 3H-16	194,2	-	
4	133,1	-	H-5	H-1	133,1	-	
6	75,7	-	H-5, H-7, 3H-17	H-8	75,7	-	
10	17,5	-	3H-18, 3H-19	-	17,4	-	
14	211,2	-	H-13	3H-20	211,1	-	
15	83,4	-	H-1	H-5	83,3	-	
CH							
1	149,1	6,83 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H)	-	3H-16	149,9	6,87 (q)	
5	150,1	6,24 (sl, 1H)	-	H-7, 3H-17	149,0	6,27 (br s)	
9	24,1	0,82 (m, 1H)	H-8, H-11	H-7, H-12, 3H-18, 3H-19	24,0	0,85 (m)	
11	21,03	0,30 (td, $J = 8,6, 4,2$, 1H)	H-12	H-13, 3H-18, 3H-19	20,9	0,34 (ddd)	
13	38,2	2,83 (m, 1H)	H-12, 3H-20	H-11	38,1	2,86 (ddq)	
CH ₂							
7	41,8	a- 2,73 (ddd, $J = 14,6, 6,8, 2,7$, 1H) b- 1,84 (m, 1H)	H-8	H-5, H-9, 3H-17	41,8	a- 2,76 (ddd) b- 1,87 (dddd)	
8	19,1	a- 1,45 (m, 1H) b- 0,87 (m, 1H)	H-7b	-	19,0	a- 1,48 (m) b- 0,90 (m)	
12	28,0	a- 1,63 (m, 1H) b- 1,17 (m, 1H)	H-13	3H-20	27,9	a- 1,63 (ddd) b- 1,20 (ddd)	
CH ₃							
16	11,0	1,91 (d, $J = 1,5$, 3H)	-	H-1	10,9	1,95 (d)	
17	29,2	1,58 (s, 3H)	-	H-5, H-7	29,1	1,62 (s)	
18	28,8	0,95 (s, 3H)	-	H-9, 3H-19	28,7	0,99 (s)	
19	15,8	0,68 (s, 3H)	-	3H-18	15,7	0,72 (s)	
20	18,7	0,99 (d, $J = 6,7$, 3H)	H-13	H-12b	18,6	1,02 (d)	

* (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz)

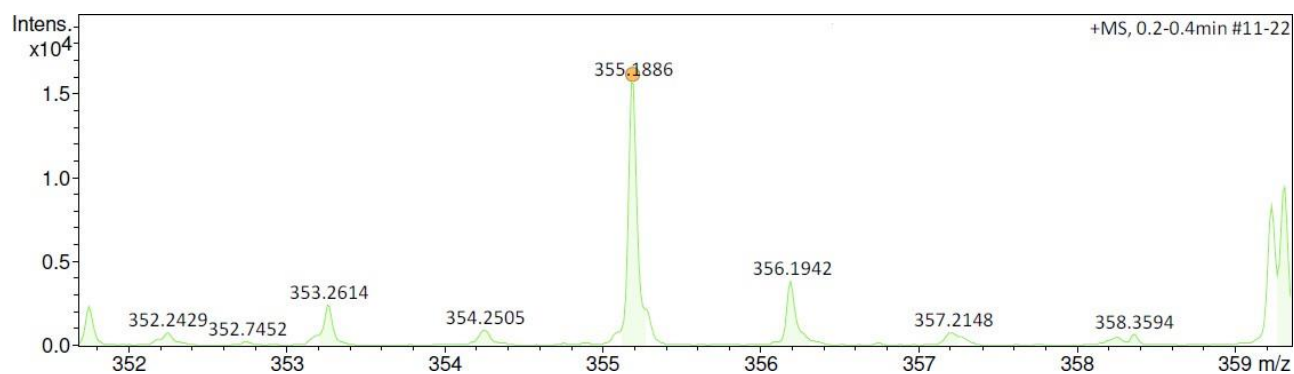
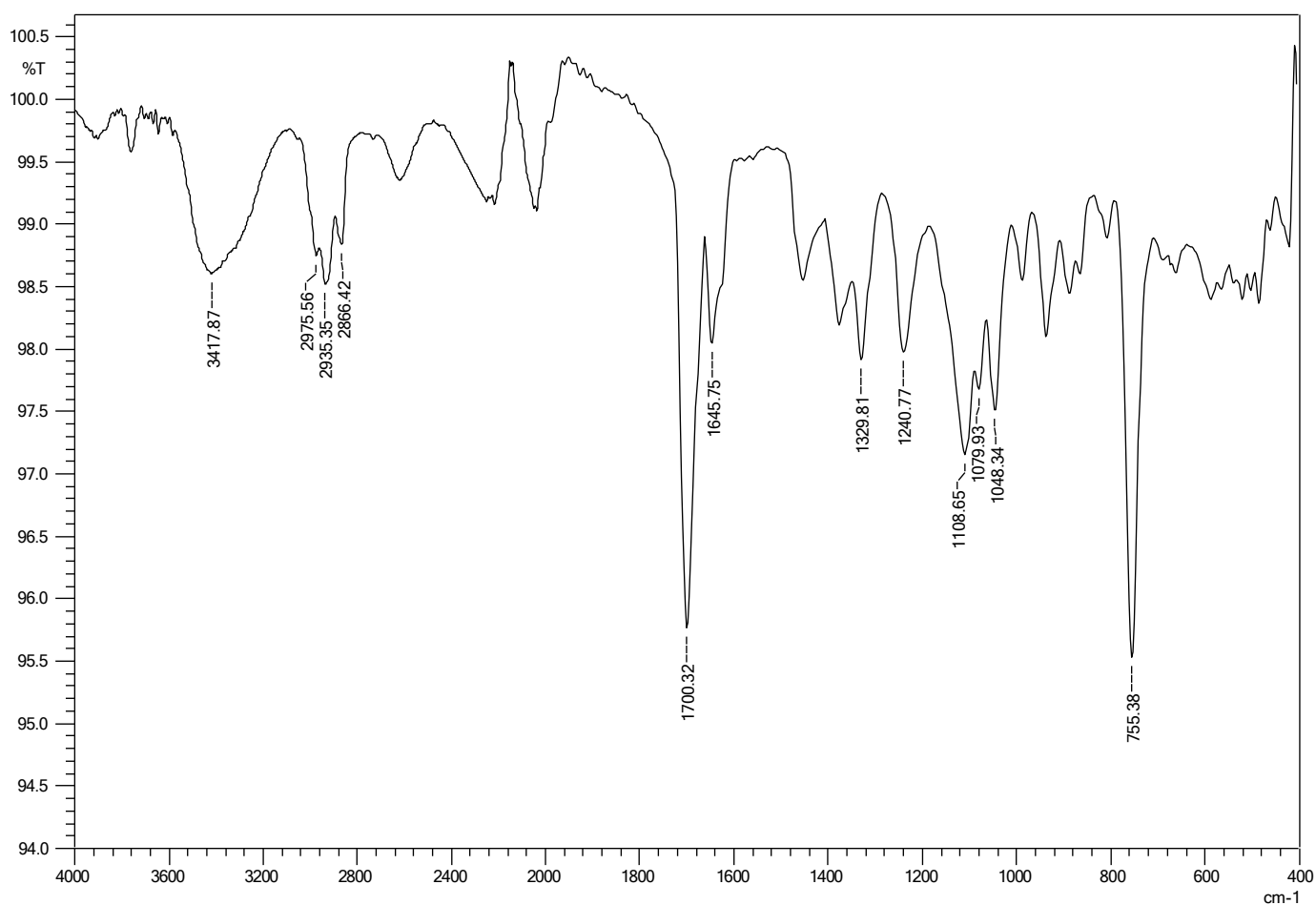
Figura 66 - Espectro de Massas de Alta Resolução de JmR-1803.**Figura 67 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-1803**

Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C -BB (100MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**

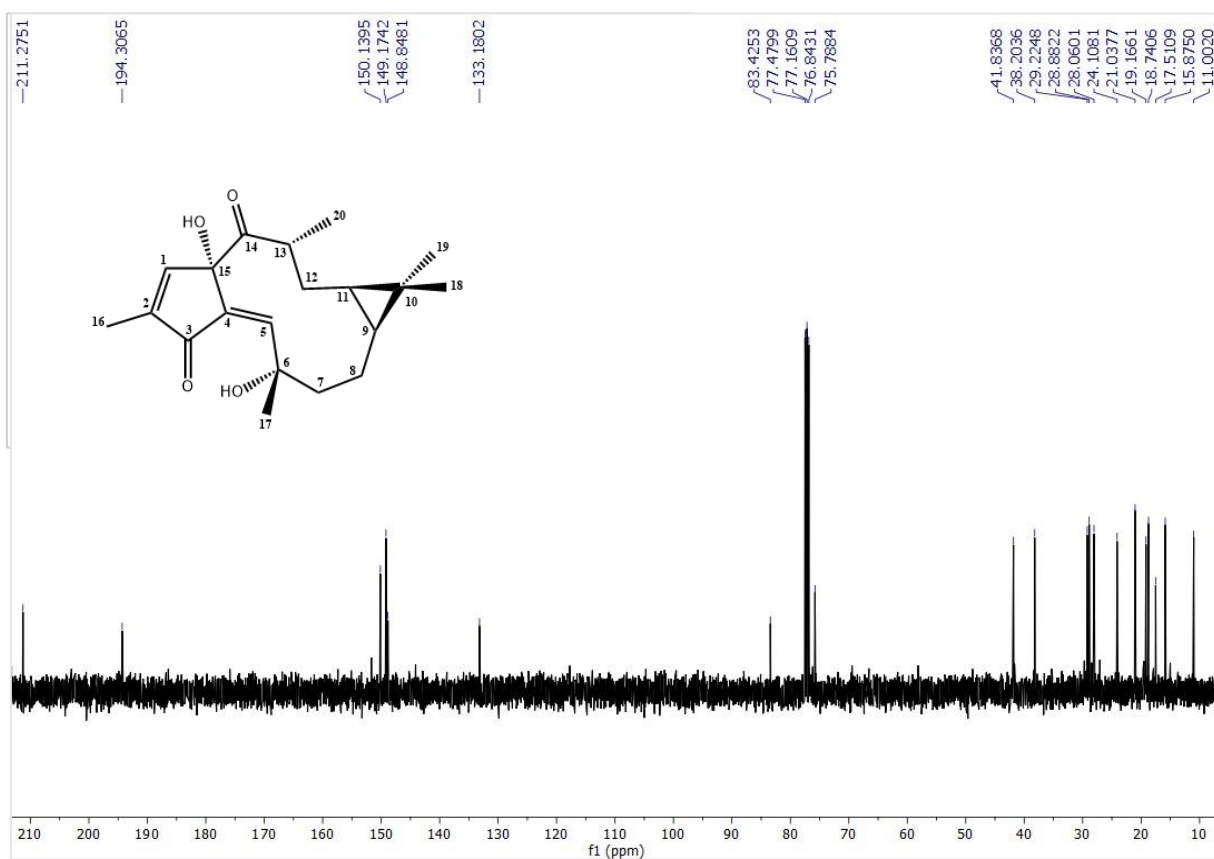


Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (100MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**.

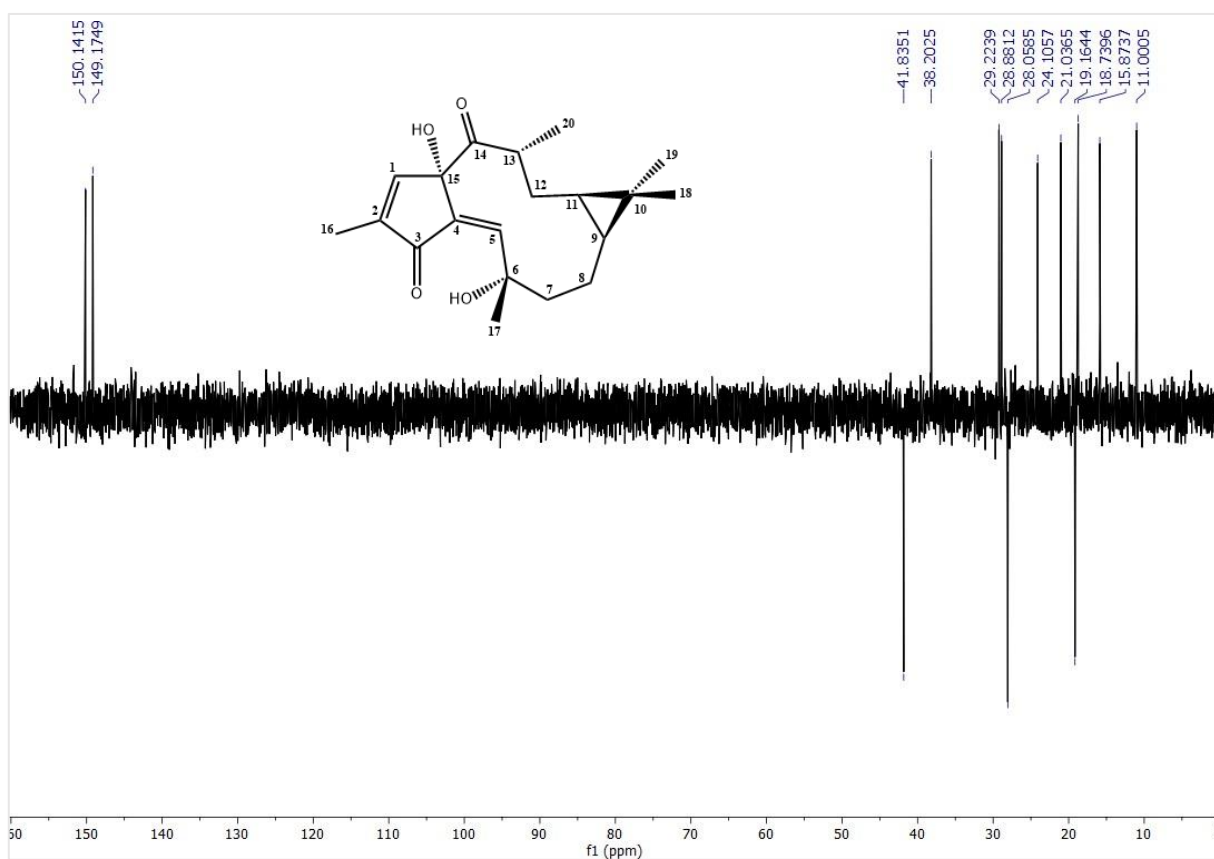


Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**.

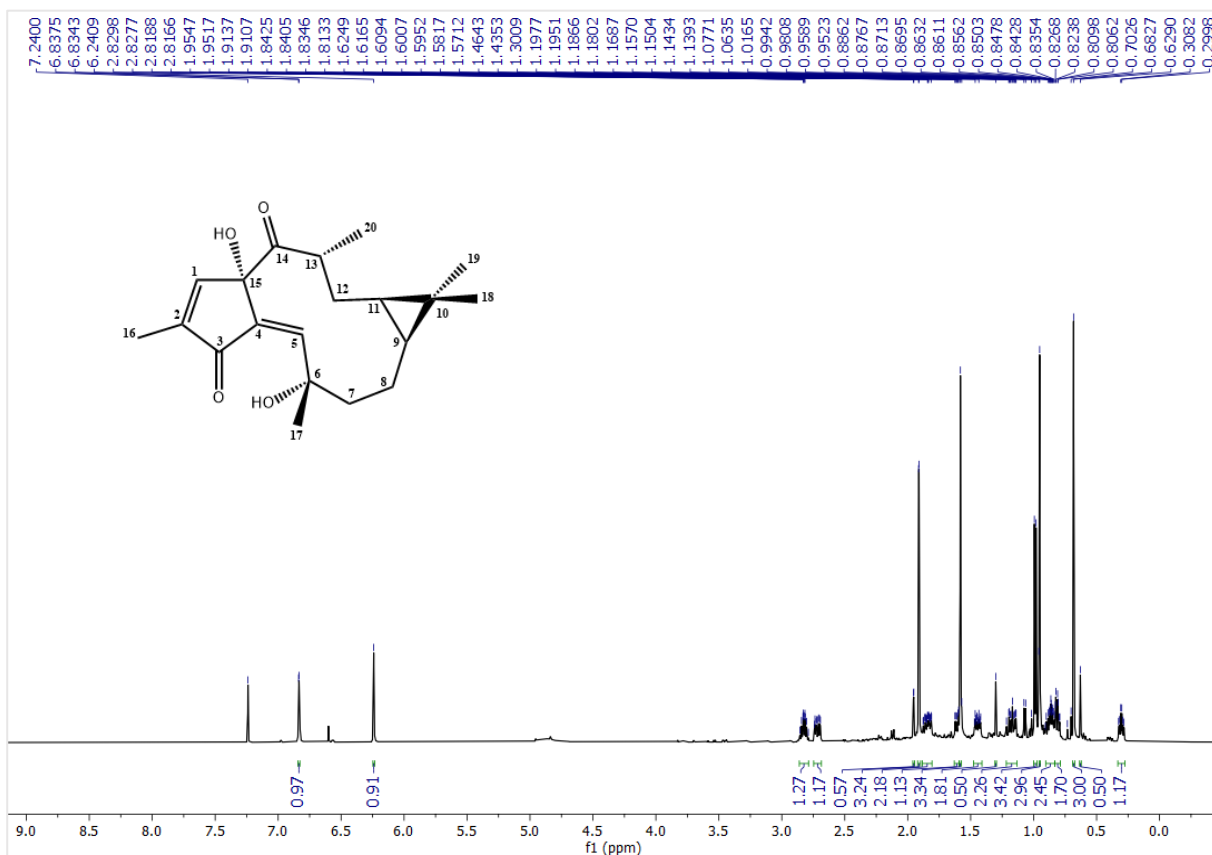


Figura 71 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de 0,0 a 2,0 ppm.

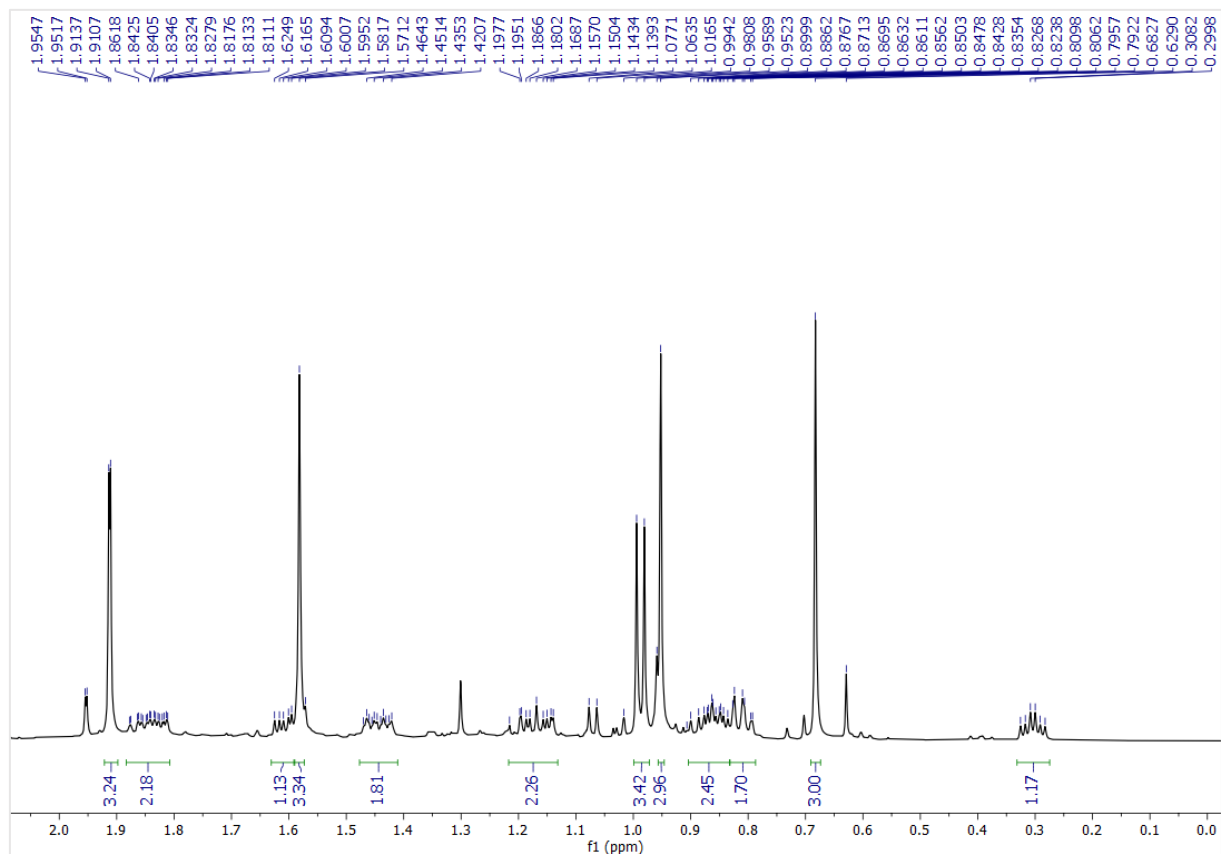


Figura 72 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de 2,5 a 3,0 ppm.

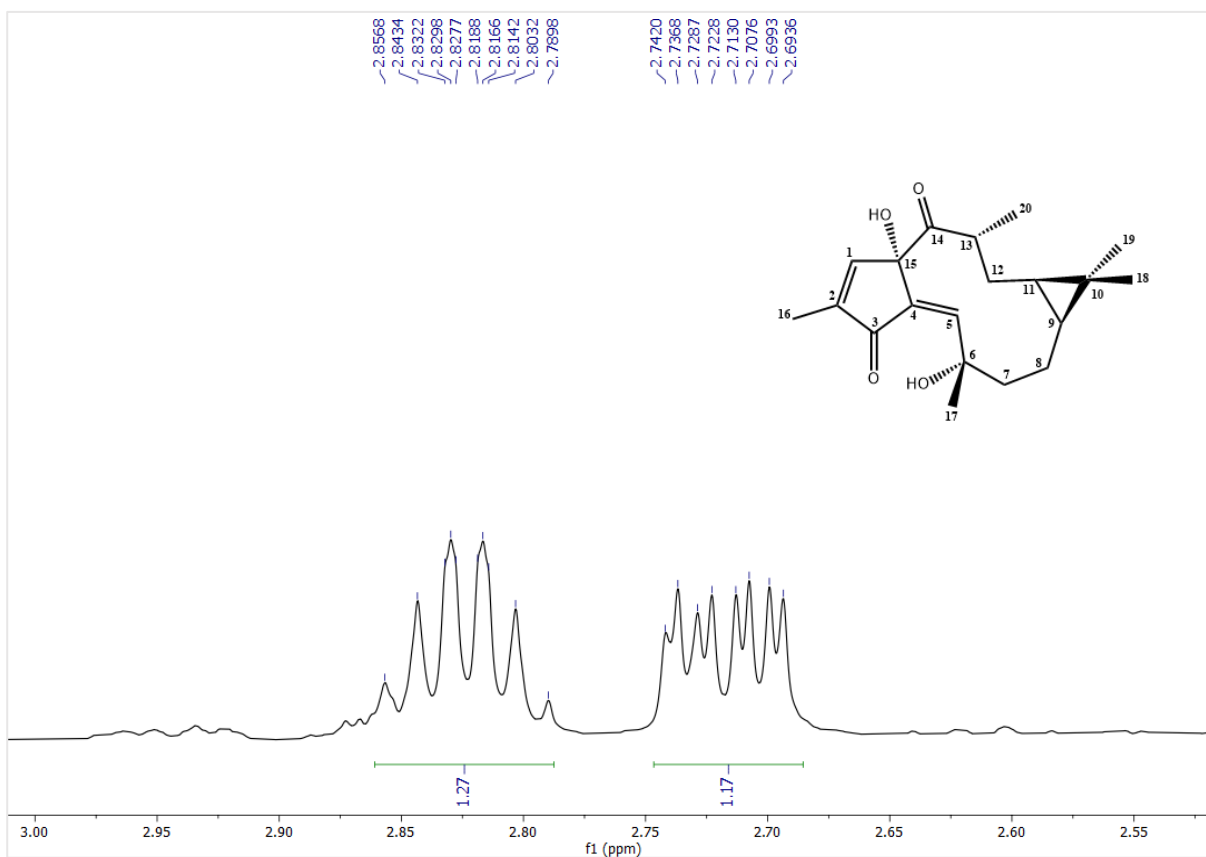


Figura 73 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de 5,5 a 7,5 ppm.

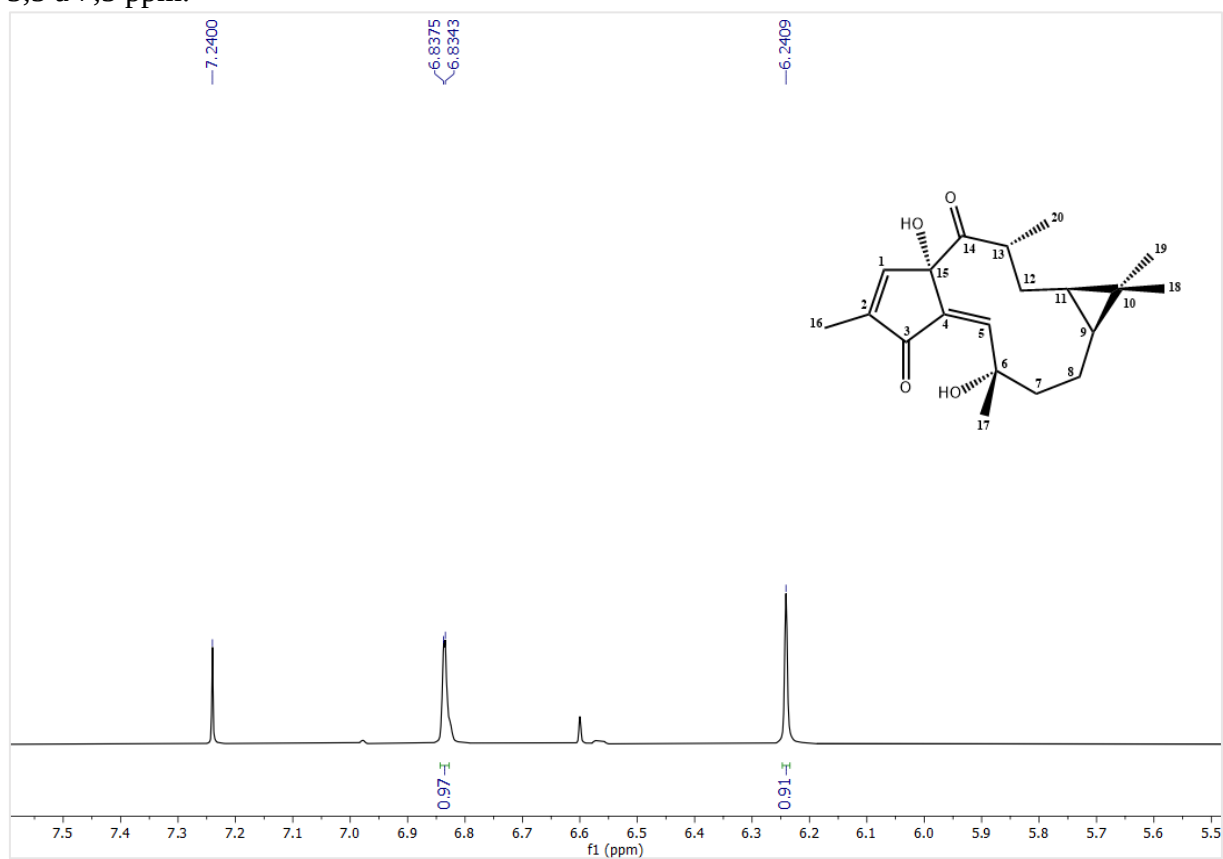


Figura 74 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**.

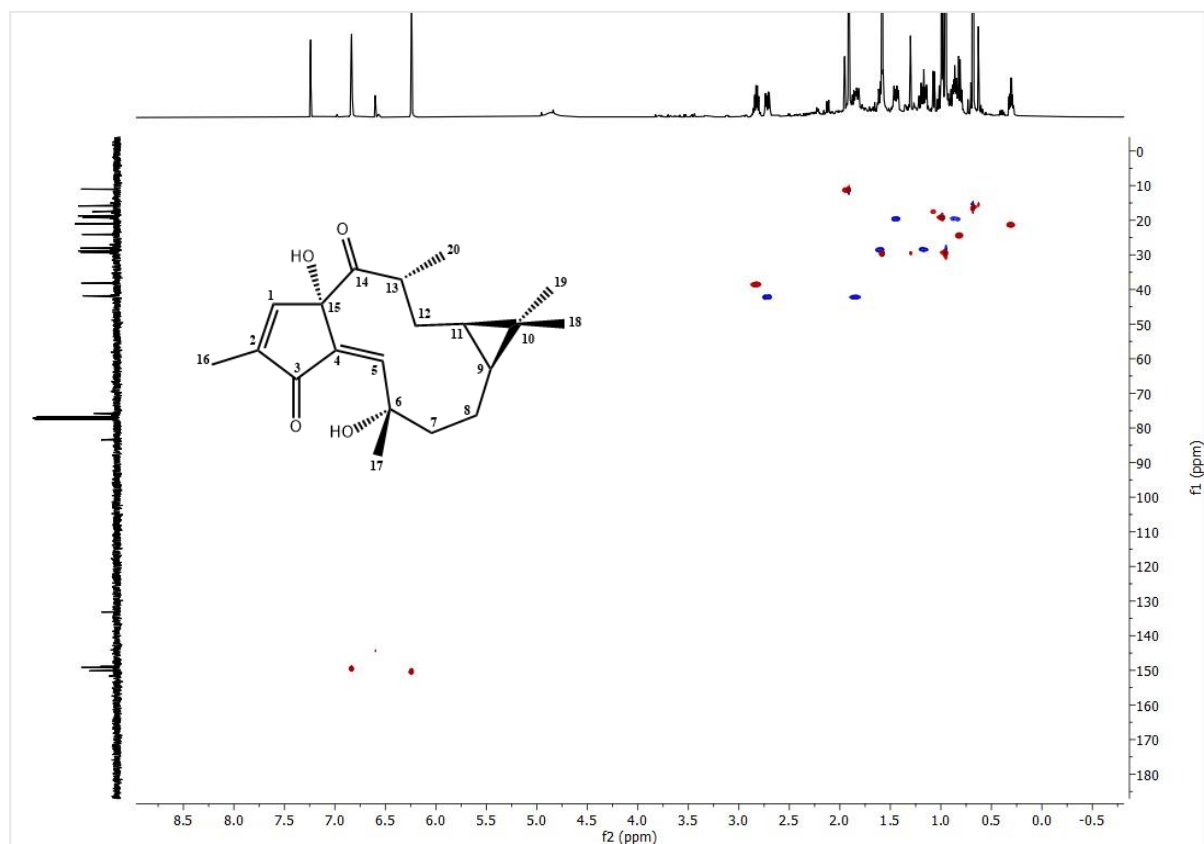


Figura 75 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (5 – 60 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).

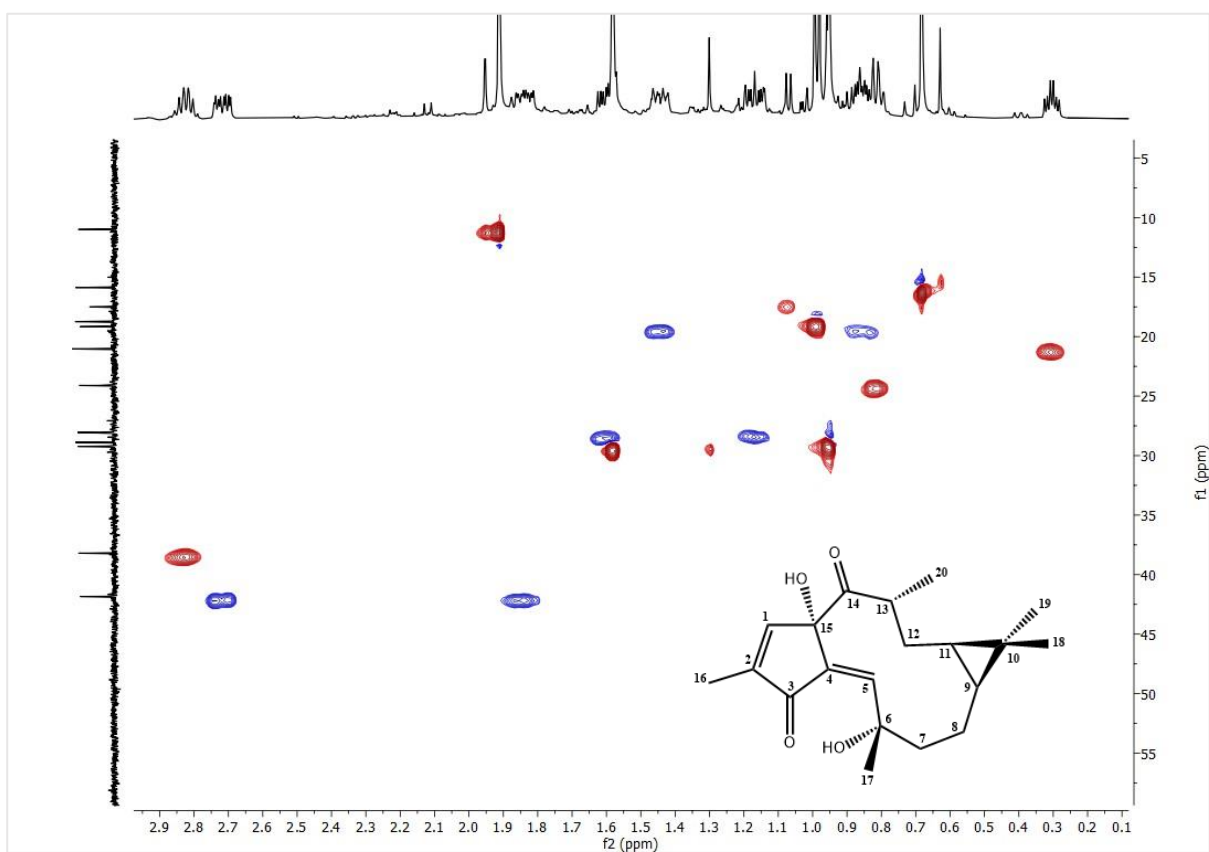


Figura 76 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (135 – 166 ppm) x (6,0 – 7,25 ppm).

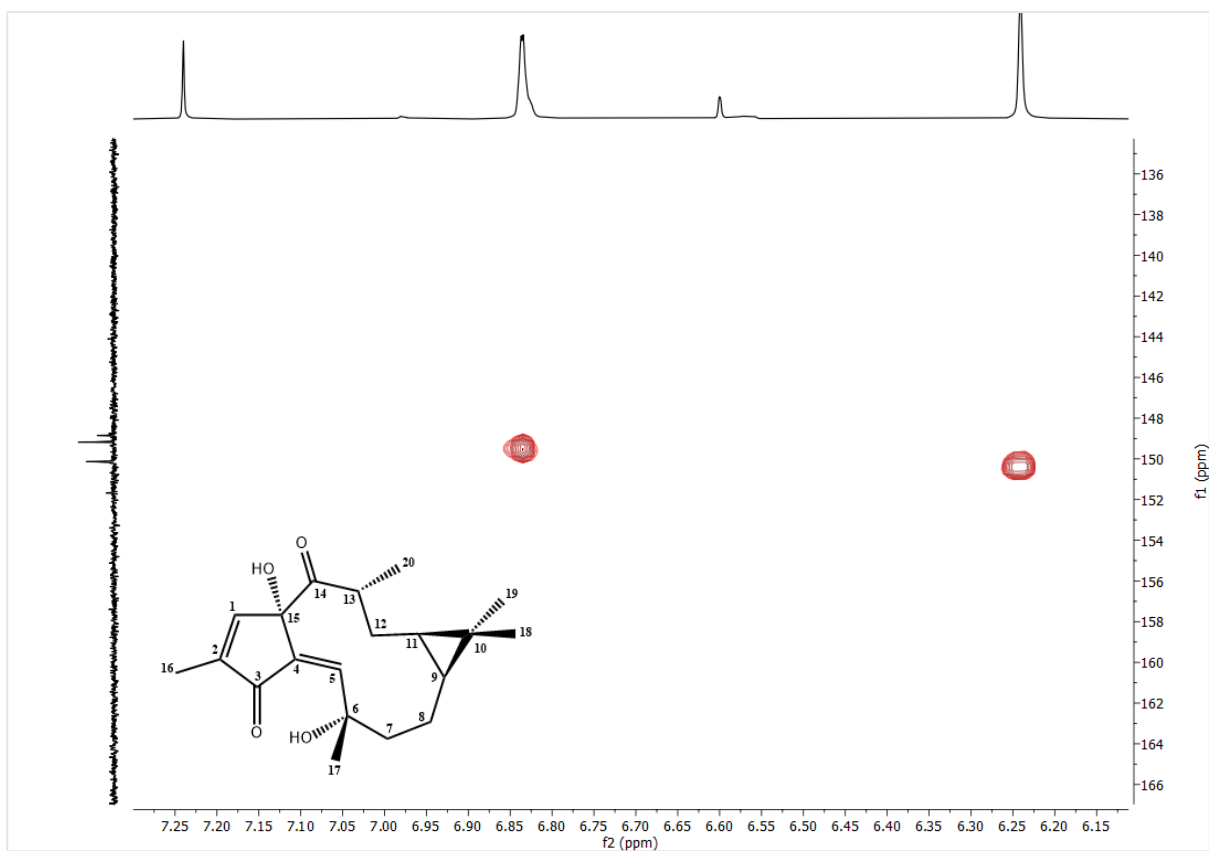


Figura 77 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**.

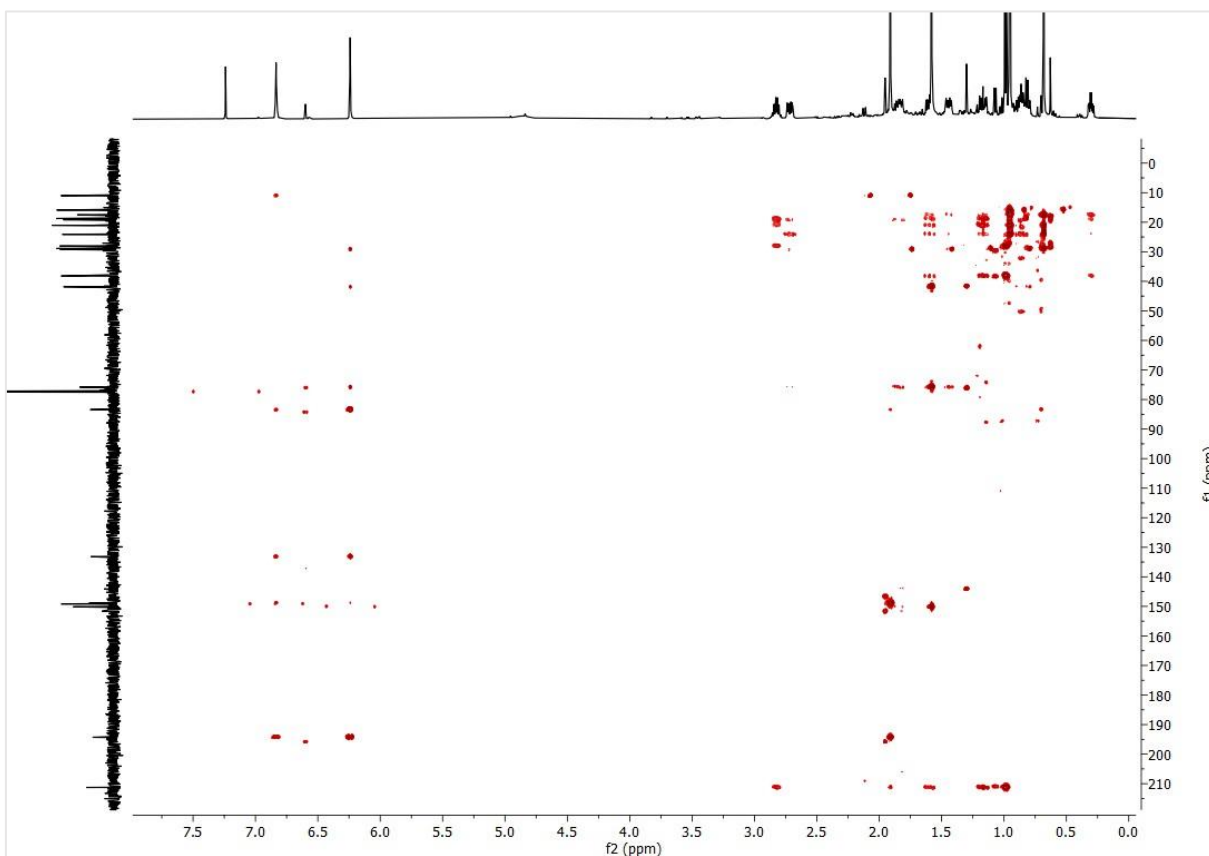


Figura 78 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**

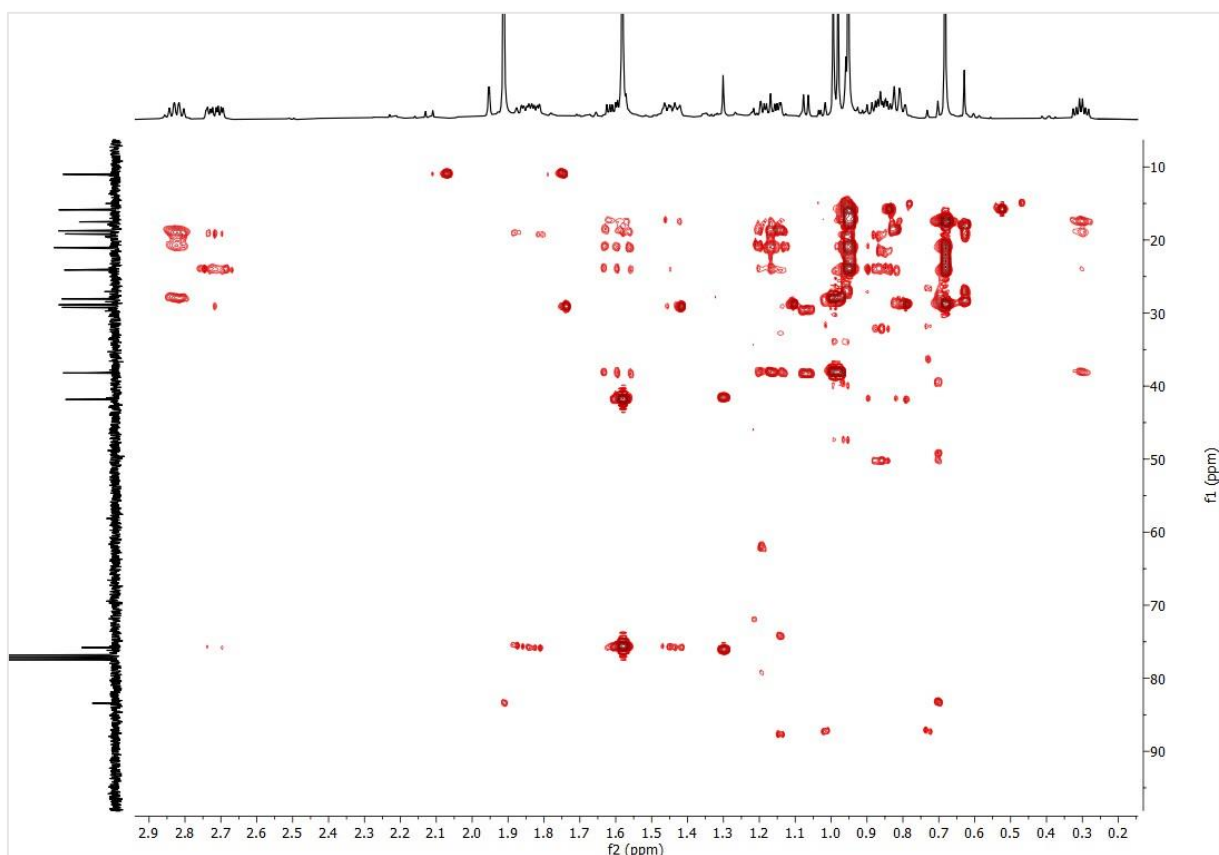


Figura 79 - Expansão do espectro de correlação ^1H x ^{13}C HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (10 - 100 ppm) x (5,5 – 8,2 ppm).

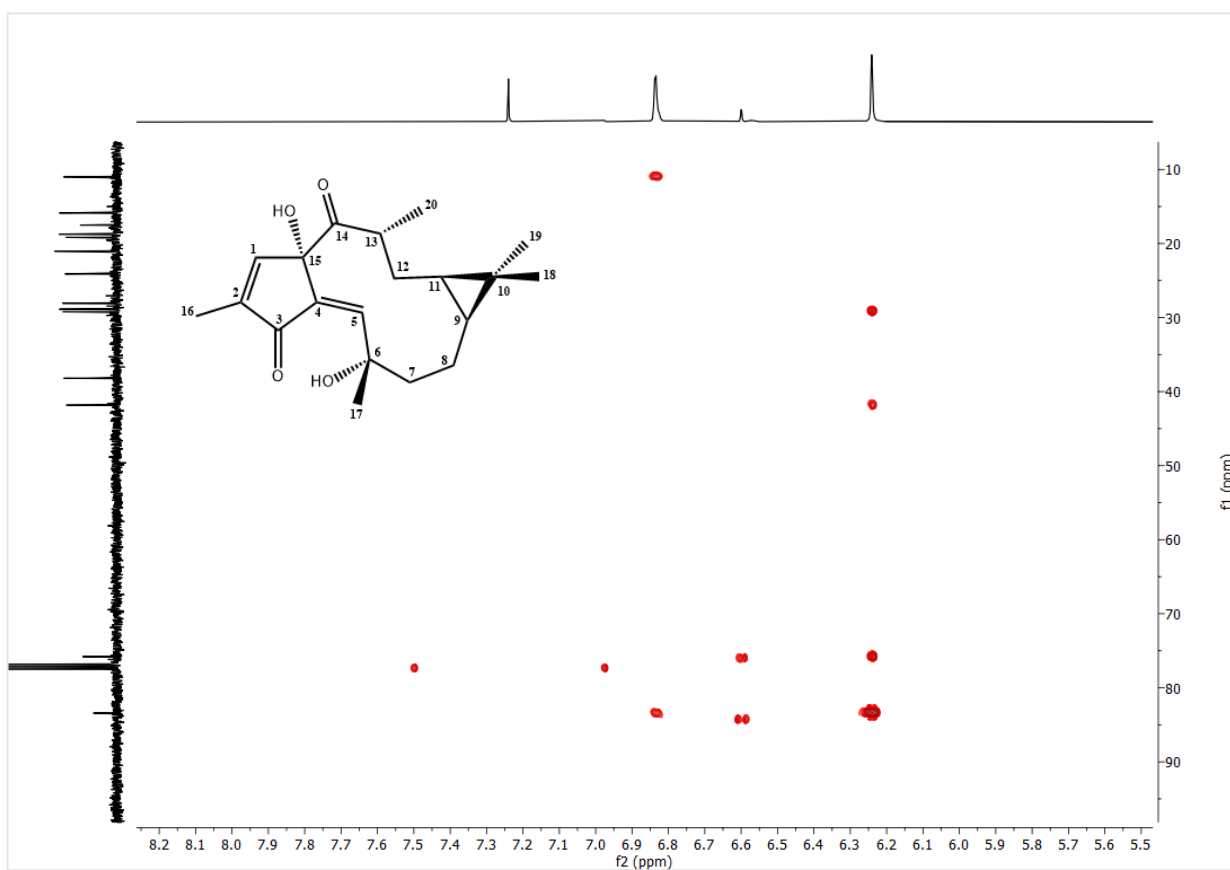


Figura 80 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (130 - 210 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).

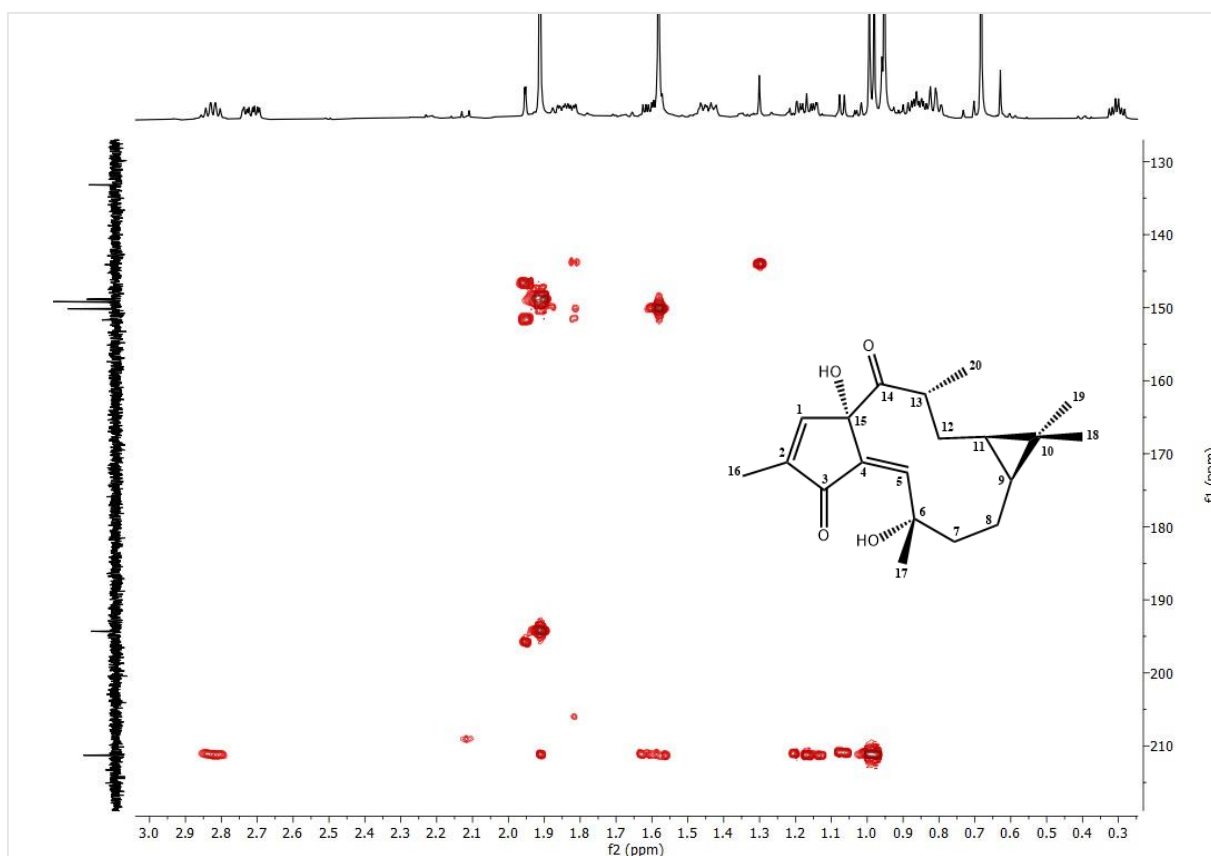


Figura 81 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (400 e 100 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (120 - 210 ppm) x (5,5 – 8,2 ppm).

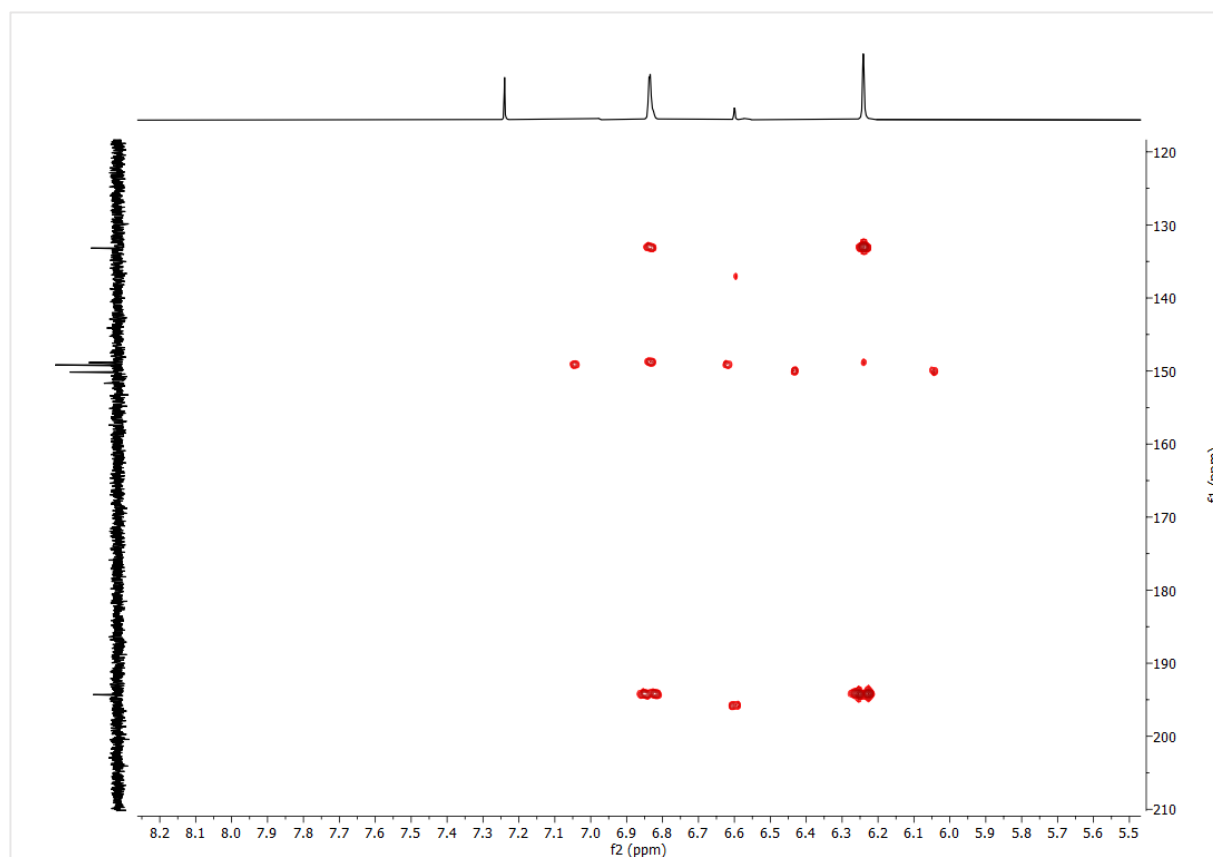


Figura 82 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**.

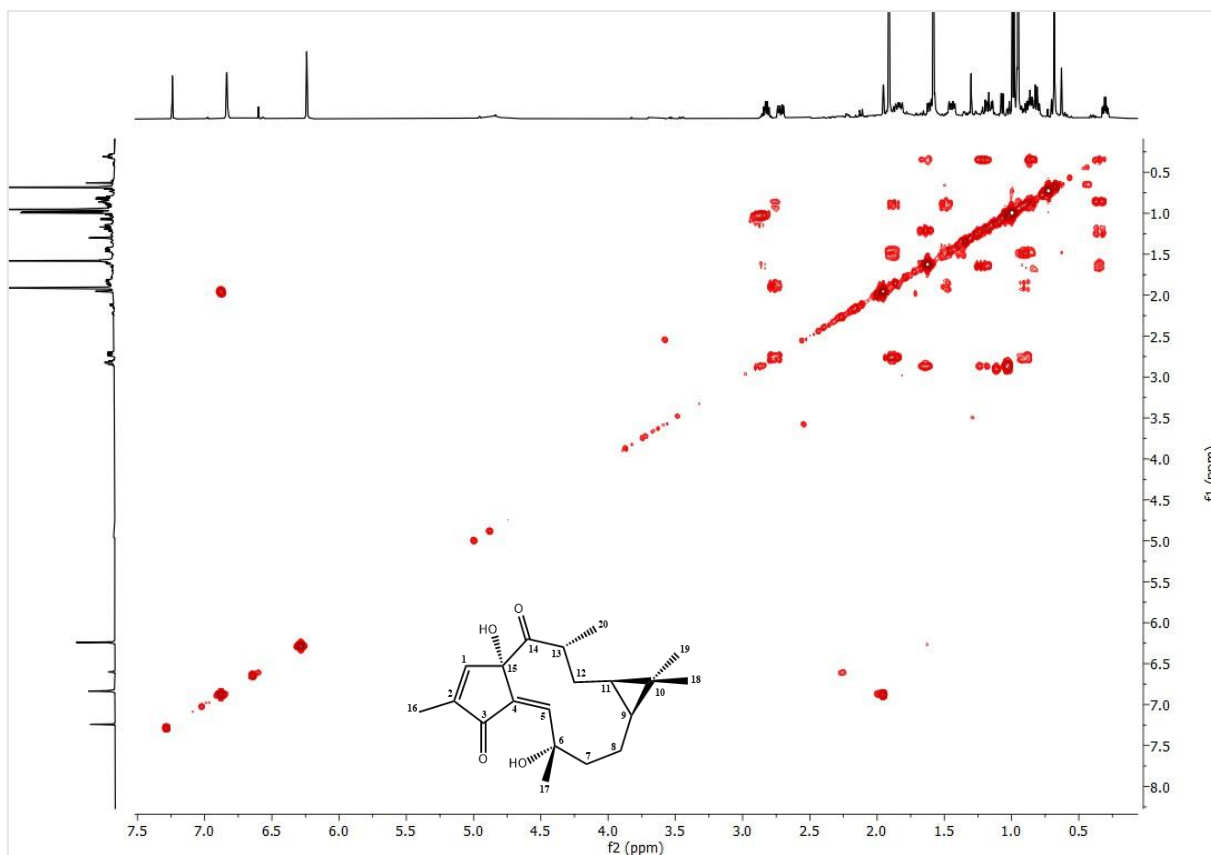


Figura 83 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (0,0 – 4,0 ppm) x (0,0 - 3,3 ppm).

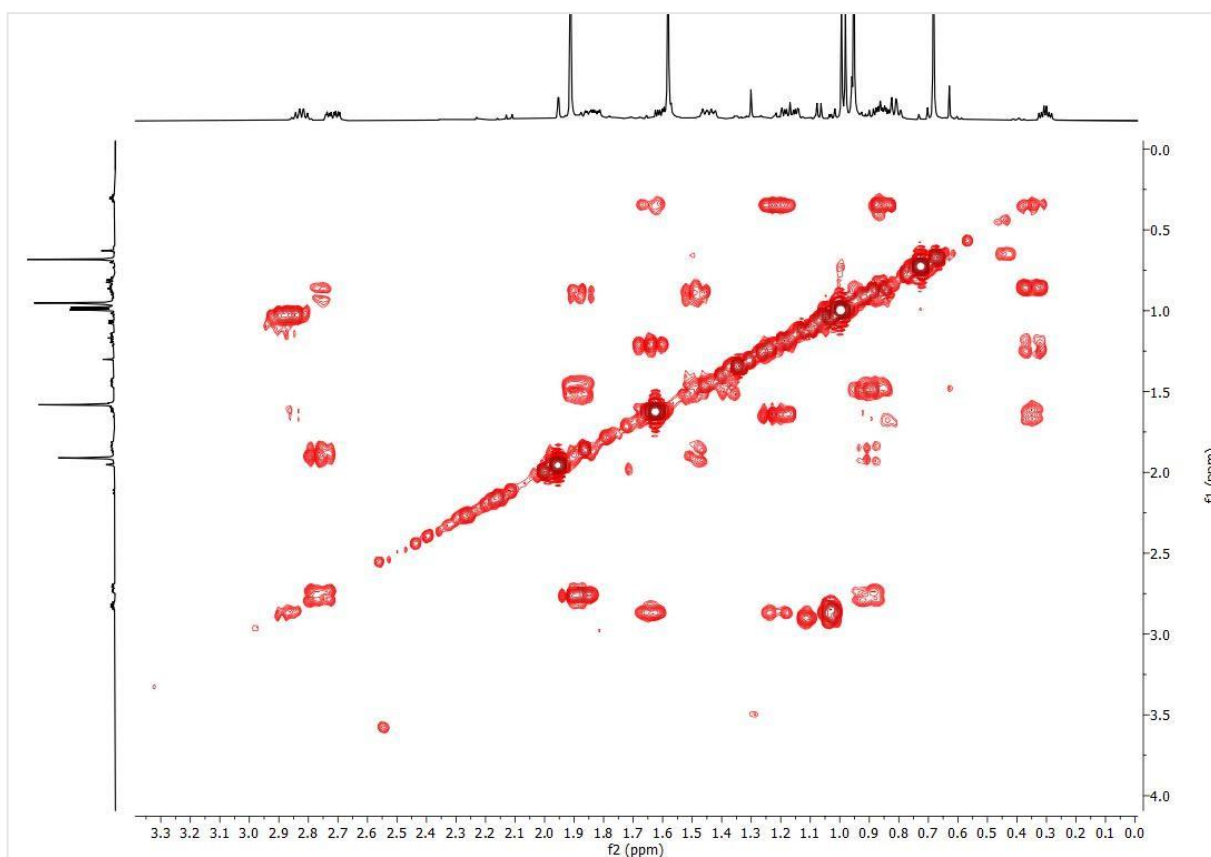


Figura 84 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803**.

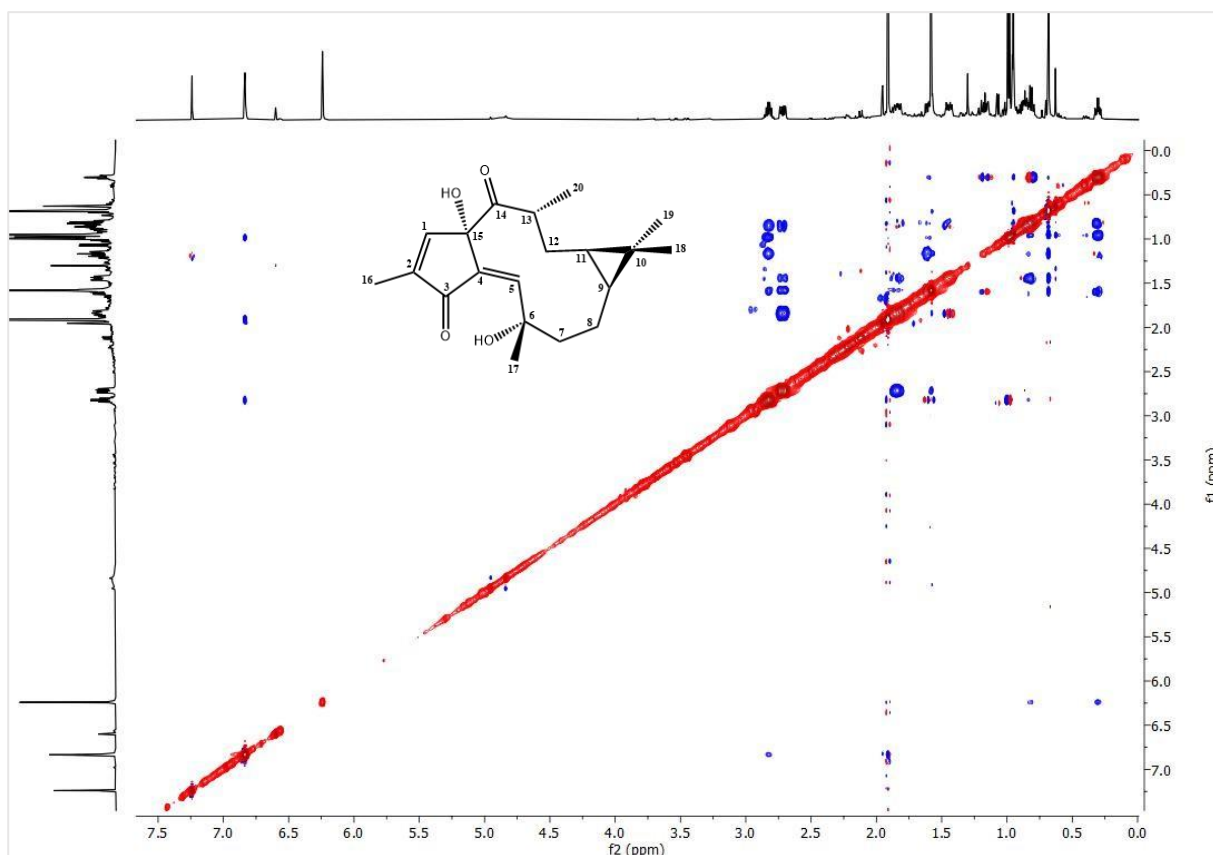
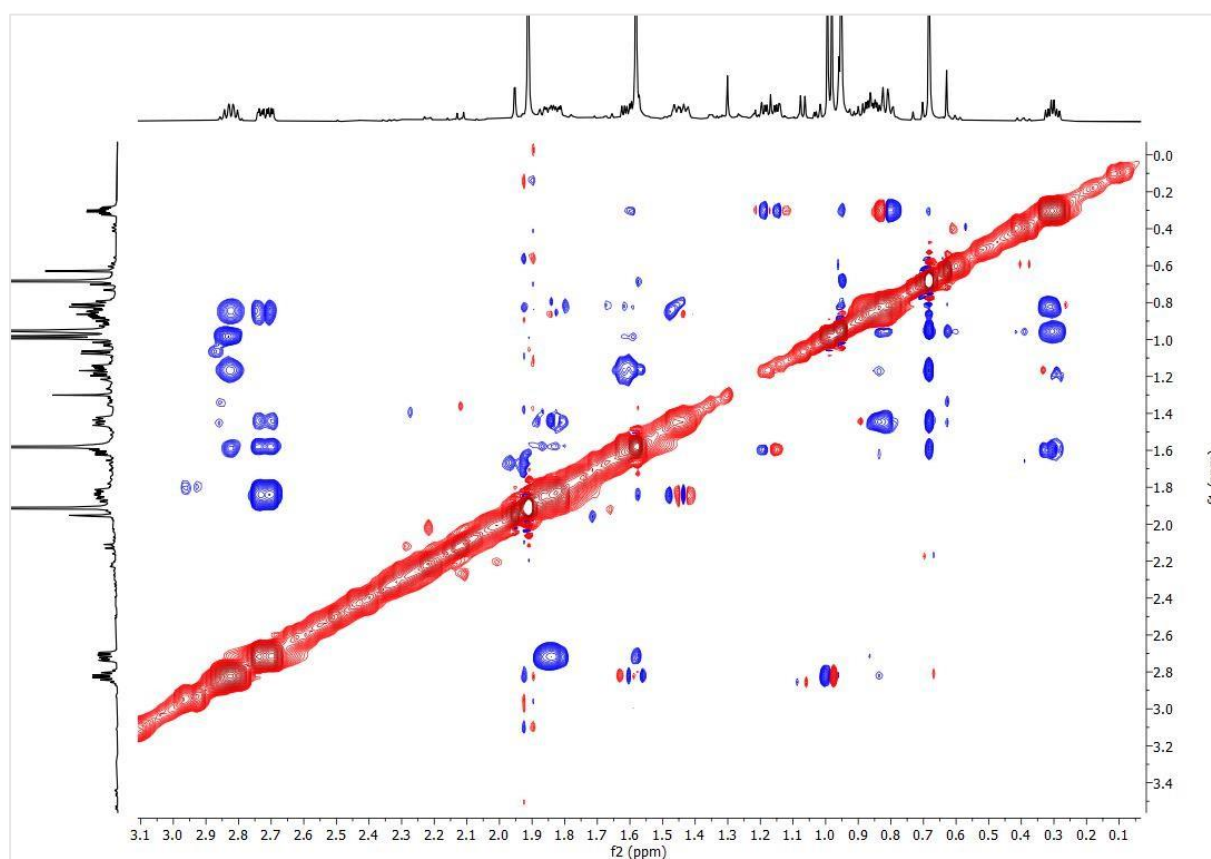


Figura 85 – Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (400 x 400 MHz, CDCl_3) de **JmR-1803** na região de (0,0 - 3,5 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).



5.5 Determinação Estrutural de JmR-1805

O composto codificado como **JmR-1805** (48,3mg) foi isolado como um sólido cristalino amarelado, o qual teve tempo de retenção de 28,5 minutos (Figura 87) e $[\alpha]_D^{20}$ - 241.624 (c 0.1, MeOH).

As bandas observadas no espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 89) foram semelhantes às aquelas observadas para **JmR-1803**, destacando-se a banda de deformação axial da ligação O-H em 3406 cm^{-1} , as bandas de deformação axial das ligações C-H em 2972 e 2923 cm^{-1} e bandas intensas de deformação axial de carbonilas (C=O) em 1703 e 1657 cm^{-1} (Pavia *et al.*, 2015; Silverstein *et al.*, 2019). Além disso, o composto **JmR-1805** teve como fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$, determinada a partir do Espectro de Massas de Alta Resolução (EMAR-ESI), com pico m/z 355,1874, em que esta fórmula teve a massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ (m/z 355,1880 e erro de -1,6 ppm) (Figura 88). Com isso, **JmR-1805** é outro composto isômeros dos outros diterpenos anteriormente já descritos.

Observou-se vinte (20) sinais no espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3) (Figura 90), os quais representam vinte (20) átomos de carbonos, sendo que cinco (5) são carbonos metínicos, três (3) são carbonos metilênicos, cinco (5) carbonos metílicos e sete (7) carbonos não hidrogenados. Os sinais observados no espectro foram bastante semelhantes ao espectro de **JmR-1803**, em que as carbonilas em C-3 e C-14 absorveram em δ_C 195,8 e 210,9, respectivamente. Os deslocamentos δ_C 76,1 (C-6) e 84,3 (C-15), ambos carbonos oxigenados, também sugeriram a presença de hidroxilas nessas posições. Além disso, os quatro (4) carbonos olefínicos estavam presentes com os seguintes deslocamentos: 151,6 (C-1), 146,7 (C-2), 137,1 (C-4) e 144,0 (C-5).

Os deslocamentos característicos no espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 92) também foram observados. Os deslocamentos das cinco metilas presentes na molécula foram três simpletos em δ_H 1,28 (3H-17), 0,94 (3H-18) e 0,61 (3H-18) e dois dupletos em δ_H 1,94 ($J = 1,6\text{ Hz}$, 3H-16) e 1,05 ($J = 6,9\text{ Hz}$, 3H-20). Os hidrogênios olefínicos H-1 e H-5 apresentaram absorção em δ_H 6,82 e 6,58, respectivamente, ambos como simpletos. Não somente isso, mas o espectro ainda apresentou um duplete duplo em δ_H 0,38 (dd, $J = 10.3, 8.1\text{ Hz}$, H-9) e um duplete em δ_H 0,58 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, H-11), os quais acoplam entre si, uma vez que compõem o anel ciclopropano, característicos da classe dos diterpenos latirânicos. Dois simpletos observados no espectro (δ_H 3,31 e 5,27) foram ainda atribuídos às hidroxilas presentes na molécula. Os outros sinais observados e atribuídos aos hidrogênios do composto estão

listados na Tabela 5.

O assinalamento dos carbonos e hidrogênios da molécula foram confirmados através dos espectros bidimensionais HSQC e HMBC e suas expansões, os quais podem ser visualizados nas Figuras 96 – 103. A partir da análise das correlações no espectro HMBC entre δ_H 3,31 (-OH) e δ_C 29,2 (C-17)/ 41,6 (C-7)/ 76,1 (C-6), foi possível atribuir esse sinal à hidroxila presente em C-6, enquanto que as correlações entre δ_H 5,27 (-OH) e 84,3 (C-15)/ 134,1 (C-4)/ 151,6 (C-1) permitiram atribuir esse sinal para a hidroxila presente em C-15. As demais correlações do HMBC foram bastante semelhantes entre **JmR-1803** e **JmR-1805**.

A diferenciação entre os compostos **JmR-1803** e **JmR-1805** foi determinada a partir da análise das correlações presentes no espectro de NOESY (Figura 104), principalmente baseado na posição do H-5. Assim, a correlação observada entre H-5 (δ_H 6,58) e 3H-17 (δ_H 1,28) sugere a orientação E (trans) para a Δ^{4-5} , diferenciando assim de **JmR-1803**, o qual possui a mesma ligação dupla em orientação Z (cis). As correlações das hidroxilas OH-6 (δ_H 3,31) e OH-15 (δ_H 5,27) com H-9 (δ_H 0,38) e H-11 (δ_H 0,58), sabidamente α -orientados, permitem propor que **JmR-1805** trata-se do composto epímero, ou seja, aquele que possui a hidroxila em C-15 α -orientada. As outras estereoquímicas relativas foram analisadas pelo NOESY e permanceram semelhantes à **JmR-1803**.

Portanto, em comparação com a literatura, o composto **JmR-1805** trata-se do diterpeno 15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadiona (Figura 86), previamente isolado das espécies *J. grossidentata* (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992), *J. weddelliana* (Brum *et al.*, 2001), *J. gaumeri* (Can-Aké *et al.* 2004), *J. multifida* L. (Das *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2018), *J. curcas* Linn. (Zhang *et al.*, 2012) e *J. curcas* cv. *nigroviensrugosus* CY Yang (Liu *et al.*, 2015). Porém, este também é o primeiro relato de isolamento deste composto na espécie *J. mollissima*.

Figura 86 - Estrutura de **JmR-1805** (15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadiona).

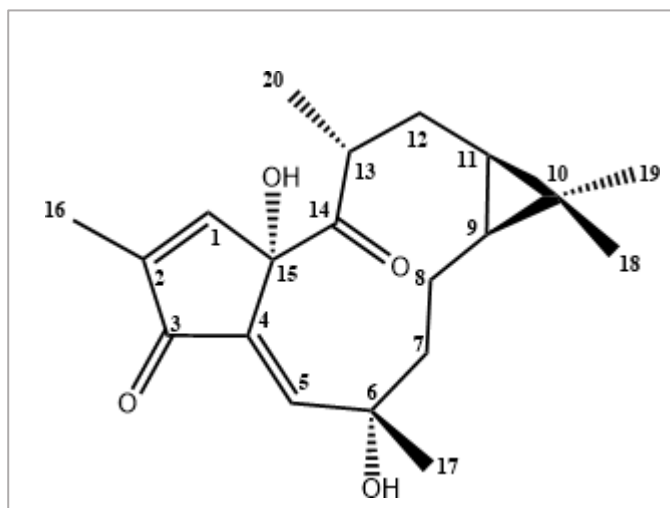


Figura 87 - Cromatograma da Fr18 contendo **JmR-1805** com tempo de retenção em 28,5 minutos.

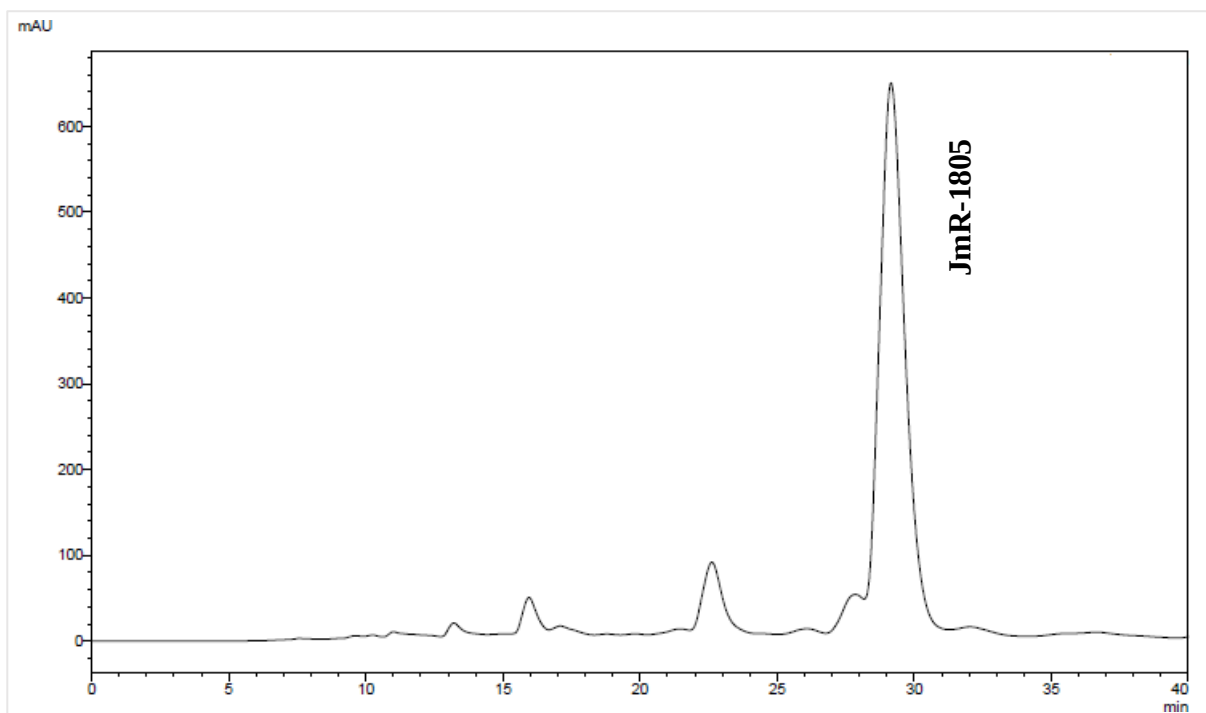


Figura 88 - Espectro de Massas de Alta Resolução de **JmR-1805**.

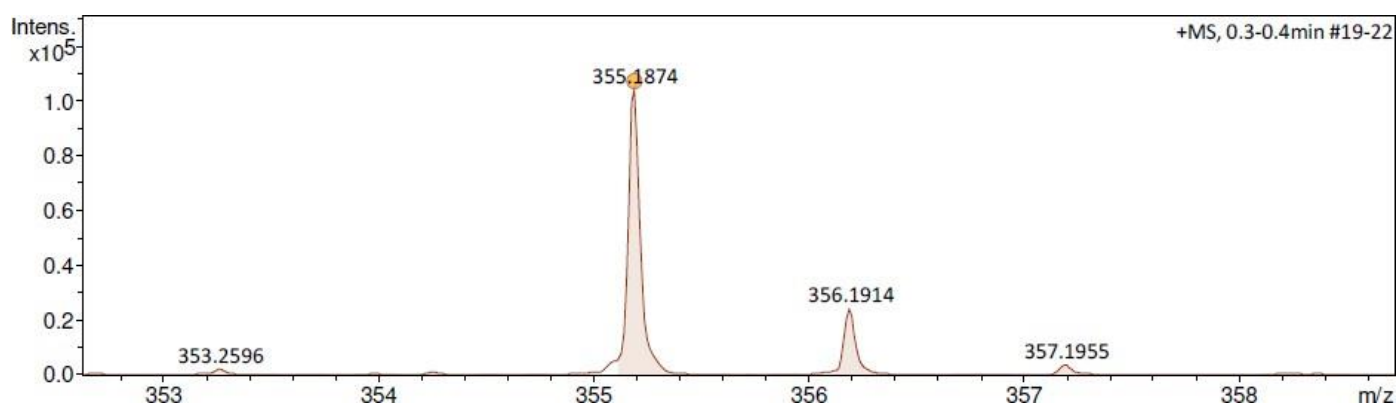


Tabela 5 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 500 x 125 MHz) para **JmR-1805**.

JmR-1805	HSQC		HMBC		Schmeda-Hirschmann <i>et al.</i> , 1992	
CARBONOS	δ_{C}	δ_{H}^*	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	δ_{C}	δ_{H}
C						
2	146,7	-	H-1, 3H-16	-	146,6	-
3	195,8	-	-	H-1, H-5, 3H-16	195,7	-
4	137,1	-	H-5	H-1, -OH15	137,0	-
6	76,1	-	H-5, H-7, 3H-17, OH6	H-8	76,0	-
10	18,0	-	H-9, 3H-18, 3H-19	-	17,9	-
14	210,9	-	H-13	H-1, H-12, 3H-20, OH15	210,9	-
15	84,3	-	H-1, -OH15	H-5	84,2	-
CH						
1	151,6	6,82 (s)	-	3H-16, -OH15	151,5	6,86 (br q)
5	144,0	6,58 (s)	-	H-7, 3H-17	144,0	6,63 (d)
9	27,0	0,38 (dd, $J = 10,3, 8,1$ Hz, 1H)	H-8, H-11	H-7, 2H-12, 3H-18	26,9	0,43 (br dd)
11	19,5	0,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	2H-12	3H-18	19,4	0,64 (br dd)
13	38,3	2,84 (m)	2H-12, 3H-20	H-11	38,2	2,89 (ddq)
CH₂						
7	41,6	a- 1,90 (m) b- 1,65 (m)	H-8	H-9, 3H-17	41,5	a- 1,98 (m) b- 1,71 (m)
8	19,6	a- 1,65 (m) b- 0,82 (m)	H-7	H-11	19,5	a- 1,68 (m) b- 0,87 (m)
12	29,6	a- 1,45 (ddd, $J = 14,0, 8,1, 5,3$ Hz, 1H) b- 1,32 (dd, $J = 15,0, 3,0$ Hz, 1H)	H-13	3H-20	29,6	a- 1,49 (br ddd) b- 1,36 (ddd)
CH₃						
16	10,9	1,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H)	-	H-1	10,9	1,98 (d)
17	29,2	1,28 s	-OH6	2H-7	29,0	1,33 (s)
18	28,4	0,94 s	-	H-9, H-11	28,3	0,99 (s)
19	15,0	0,61 s	-	H-9, H-11, 3H-18	14,9	0,67 (s)
20	17,0	1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)	H-13	2H-12	16,9	1,11 (d)
-OH6	-	3,31 (sl)	-	-	-	3,29 (br s)
-OH15	-	5,27 (sl)	-	-	-	5,30 (br s)

* (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz)

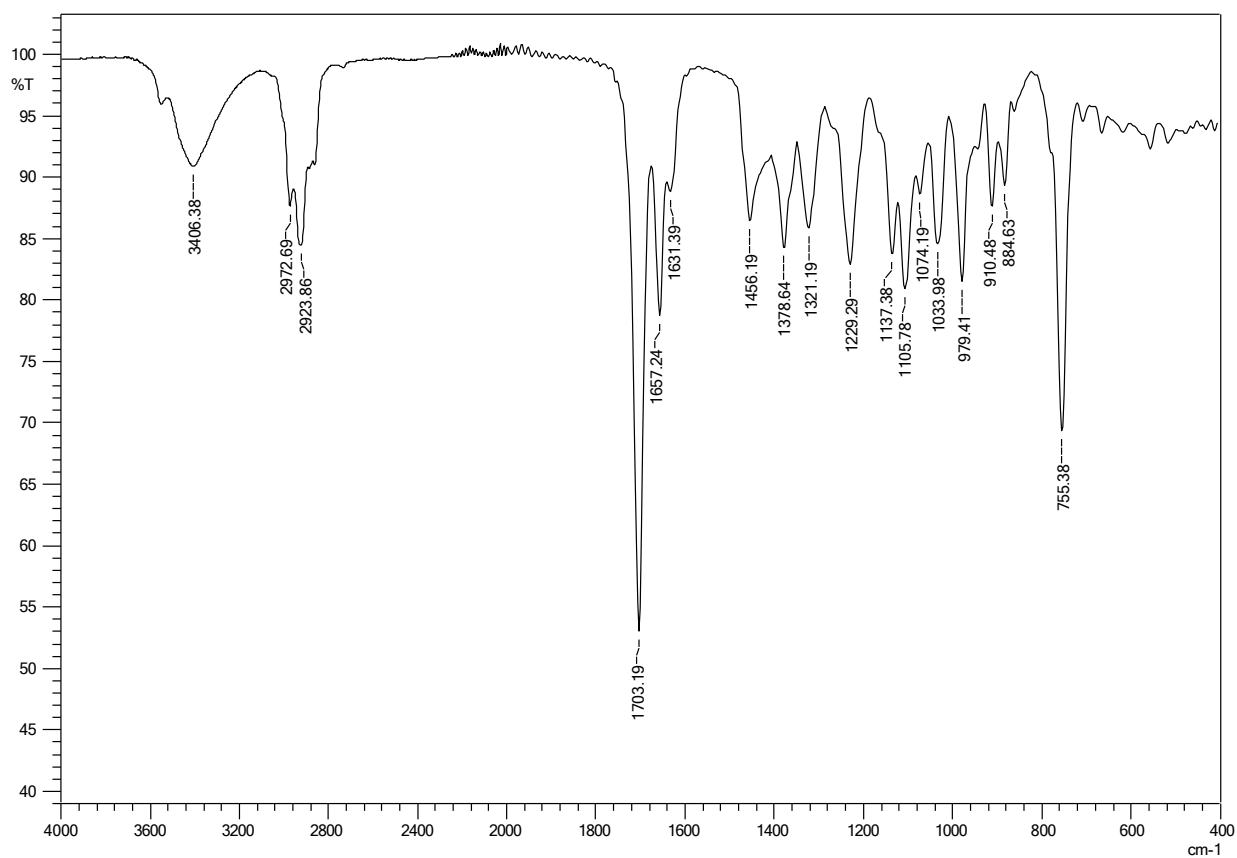
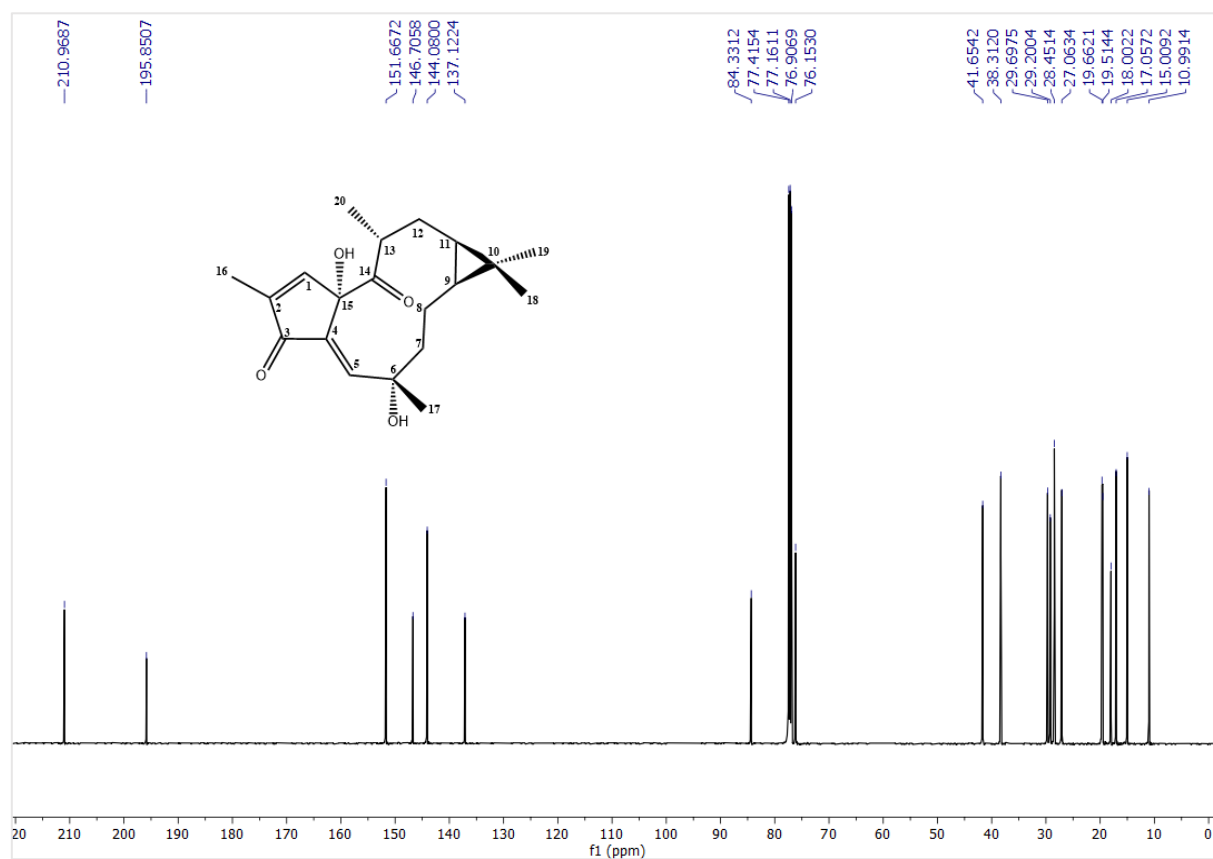
Figura 89 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de **JmR-1805**.**Figura 90** - Espectro de RMN ^{13}C -BB (125MHz, CDCl_3) de **JmR-1805**.

Figura 91 - Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (125 MHz, CDCl_3) de JmR-1805.

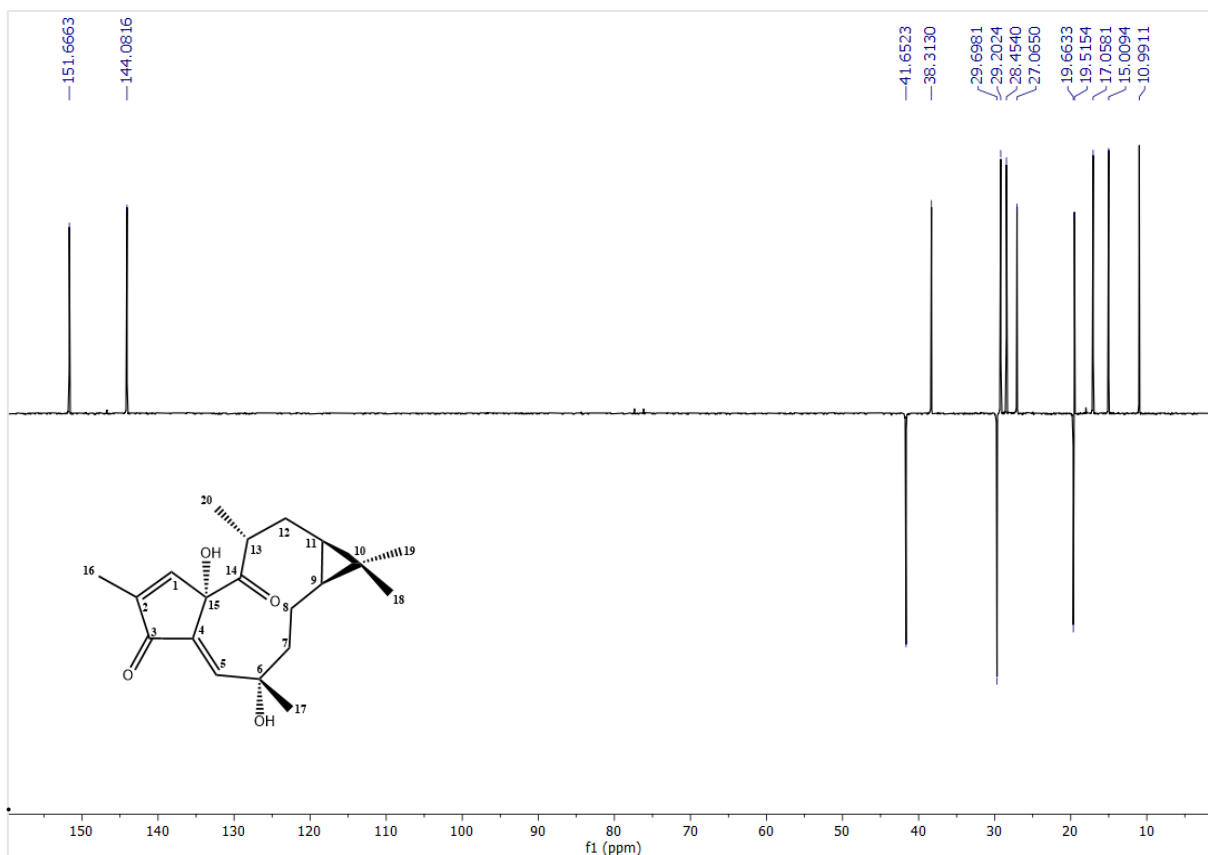


Figura 92 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de JmR-1805.

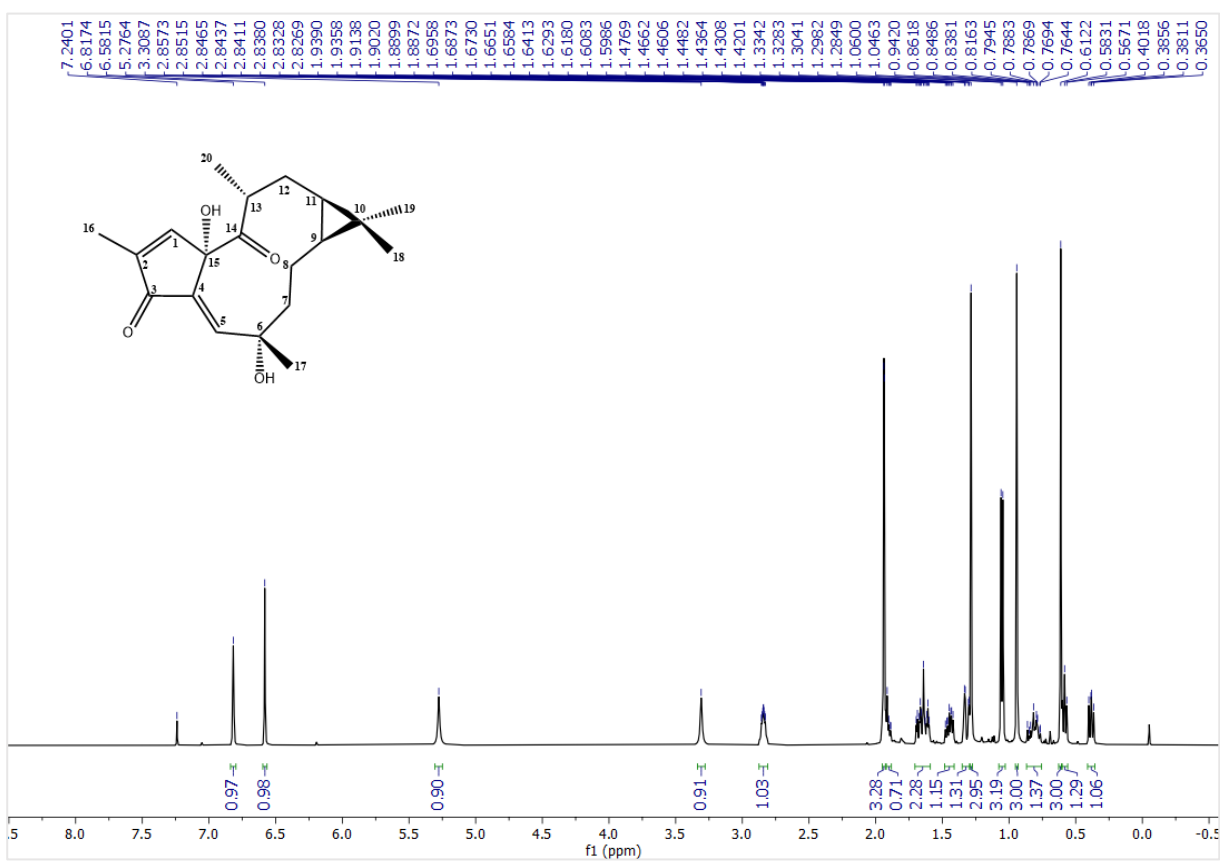


Figura 93 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de 0,0 a 2,2 ppm.

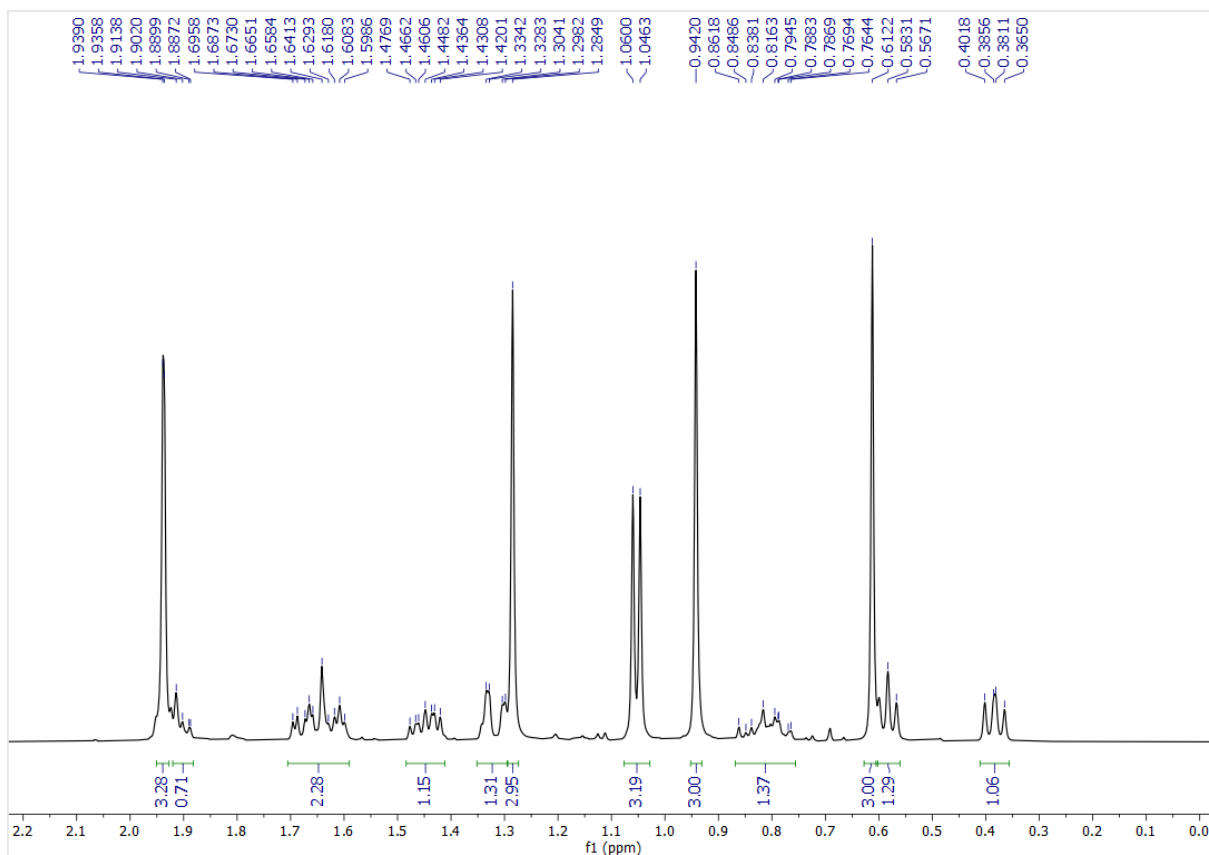


Figura 94 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de 2,0 a 6,0 ppm.

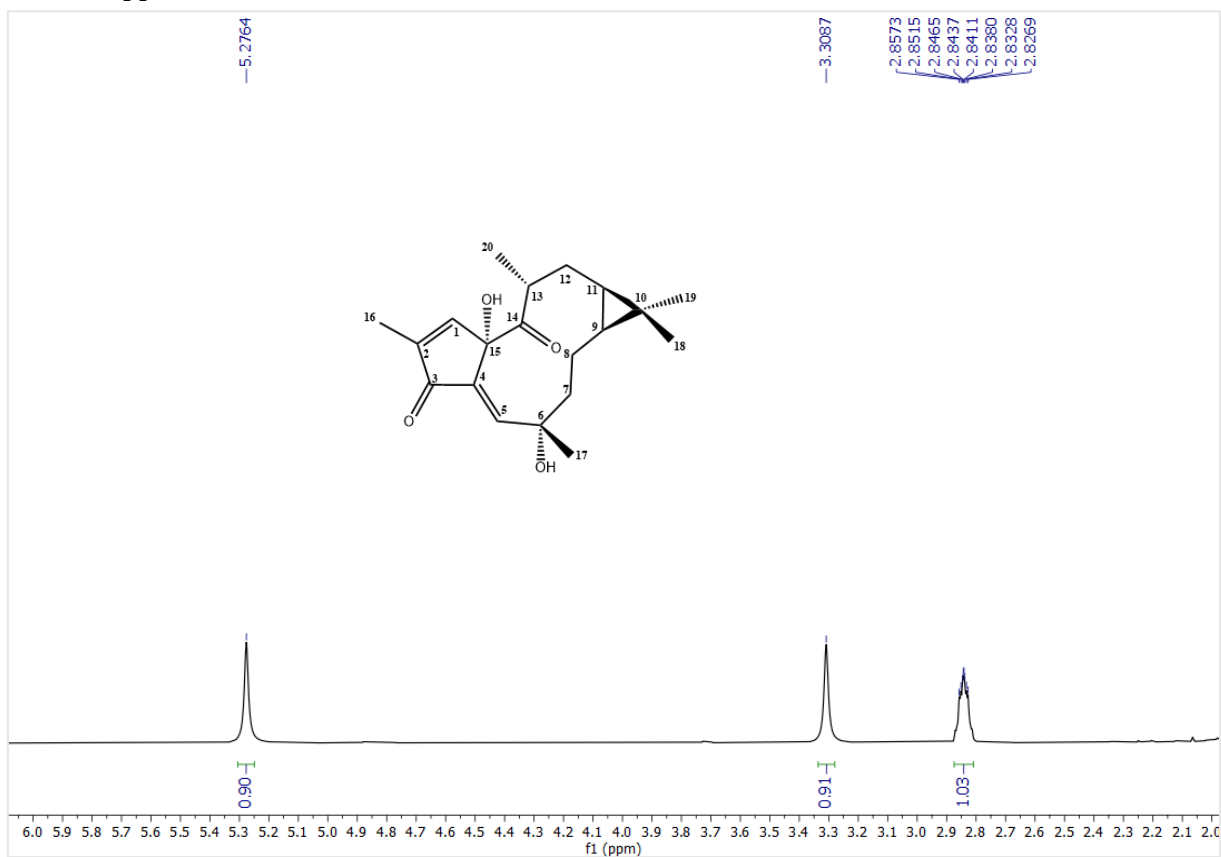


Figura 95 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de 6,0 a 8,0 ppm.

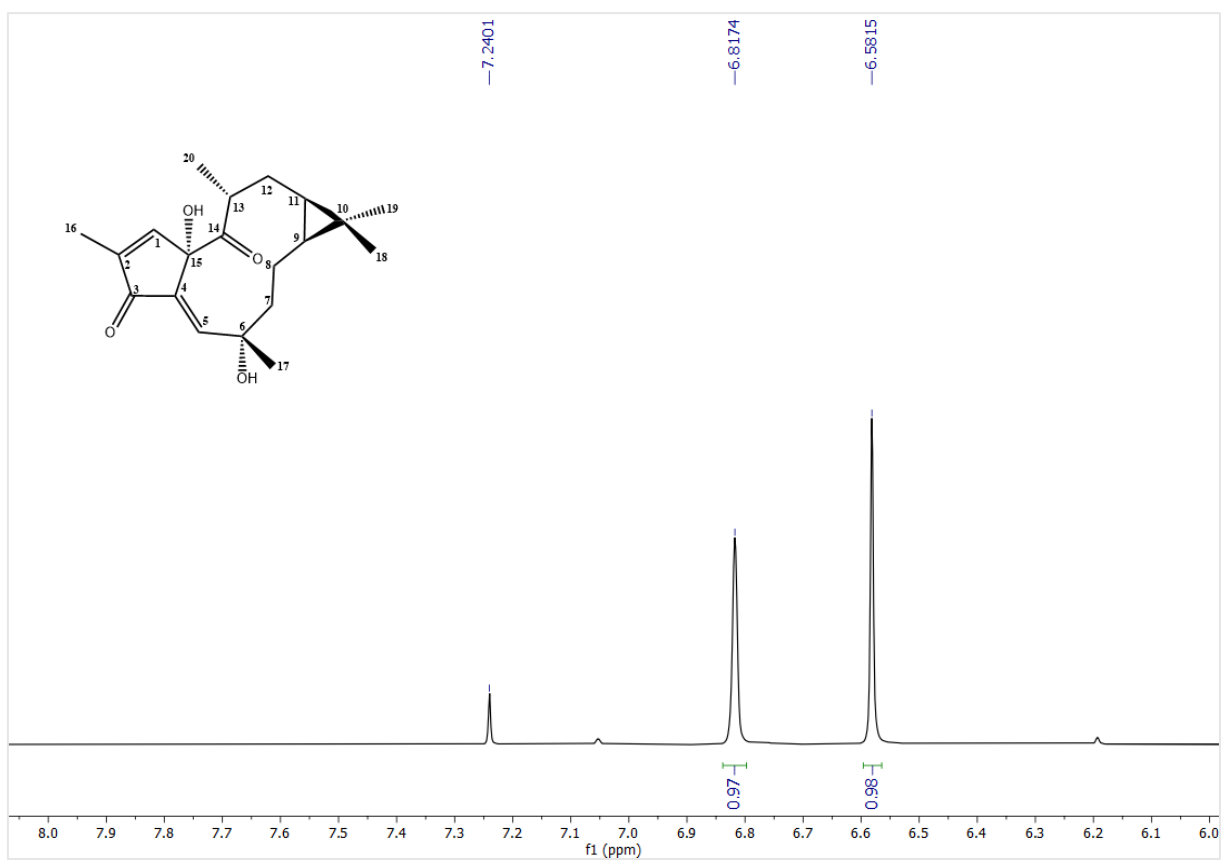


Figura 96 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805**.

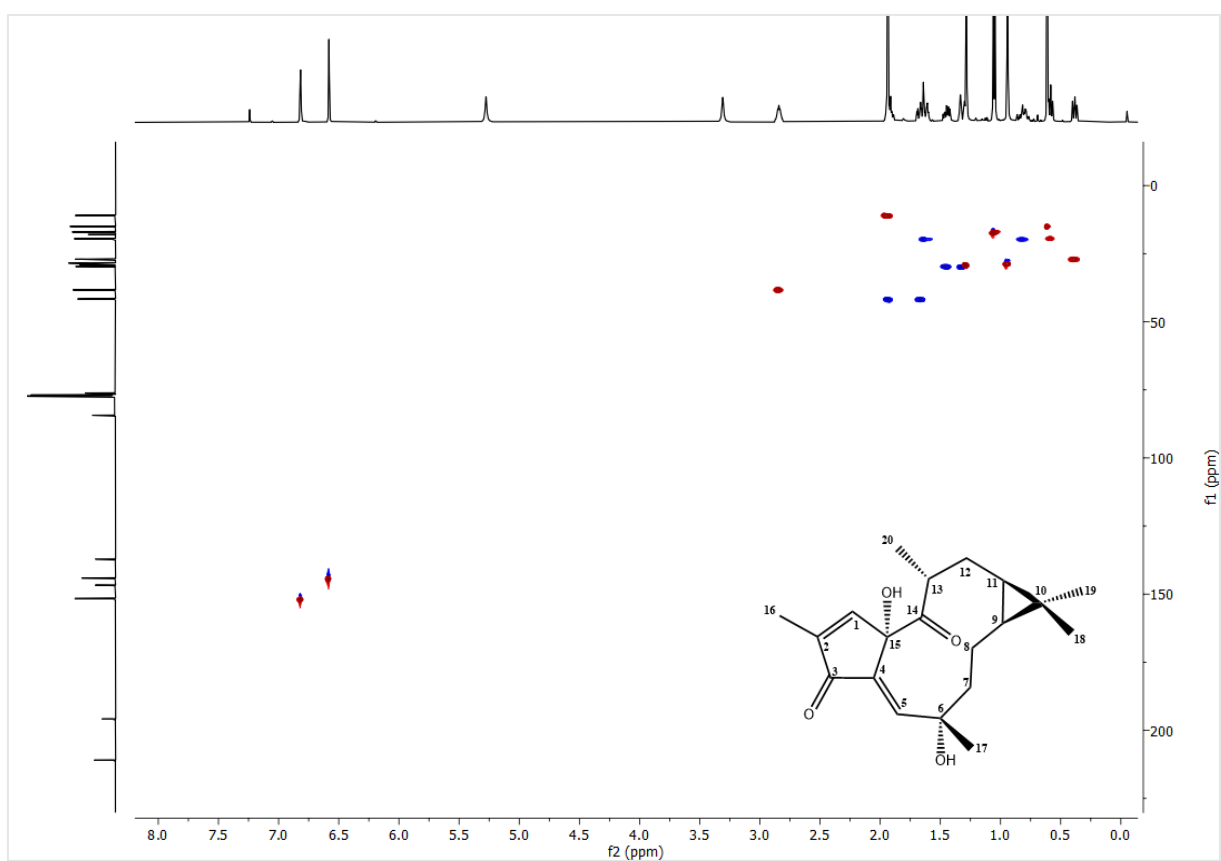


Figura 97 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (0 – 70 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).

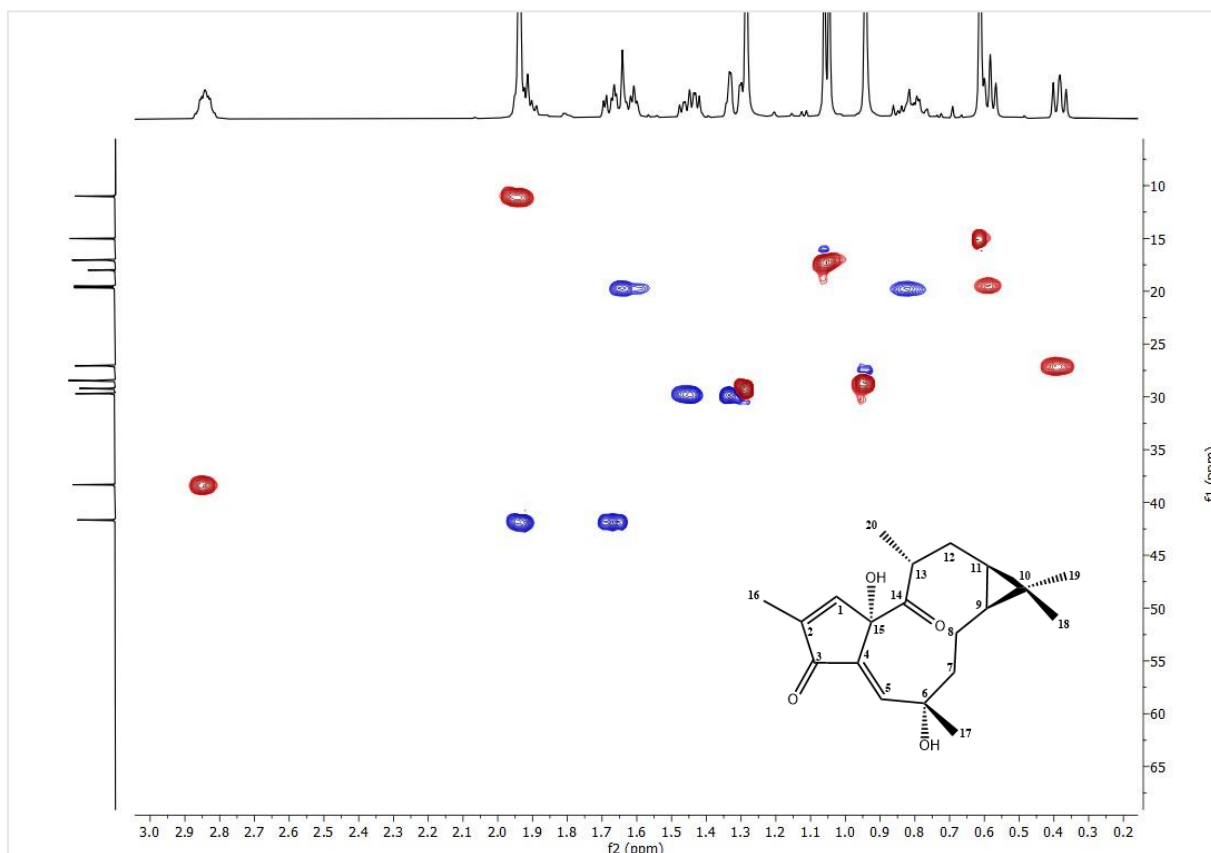


Figura 98 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (130 – 170 ppm) x (5,5 – 8,3 ppm).

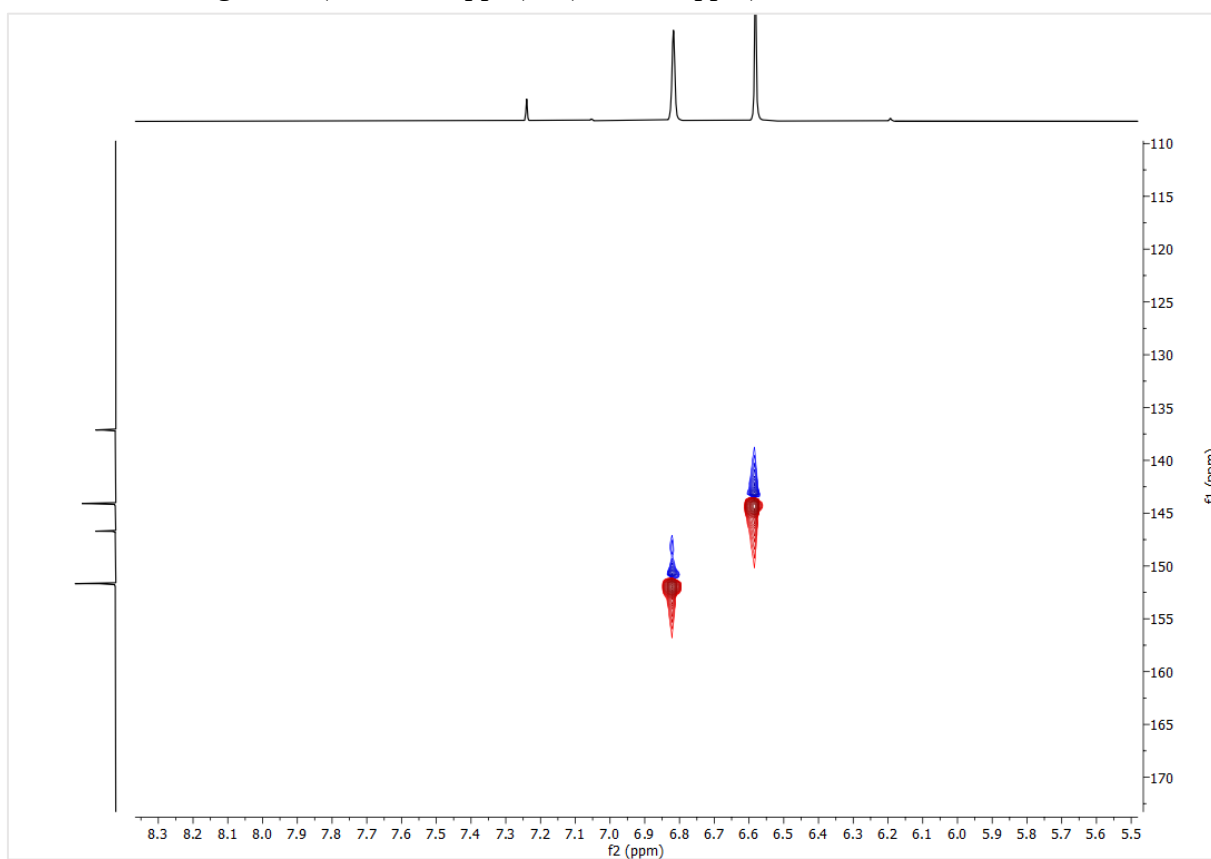


Figura 99 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805**.

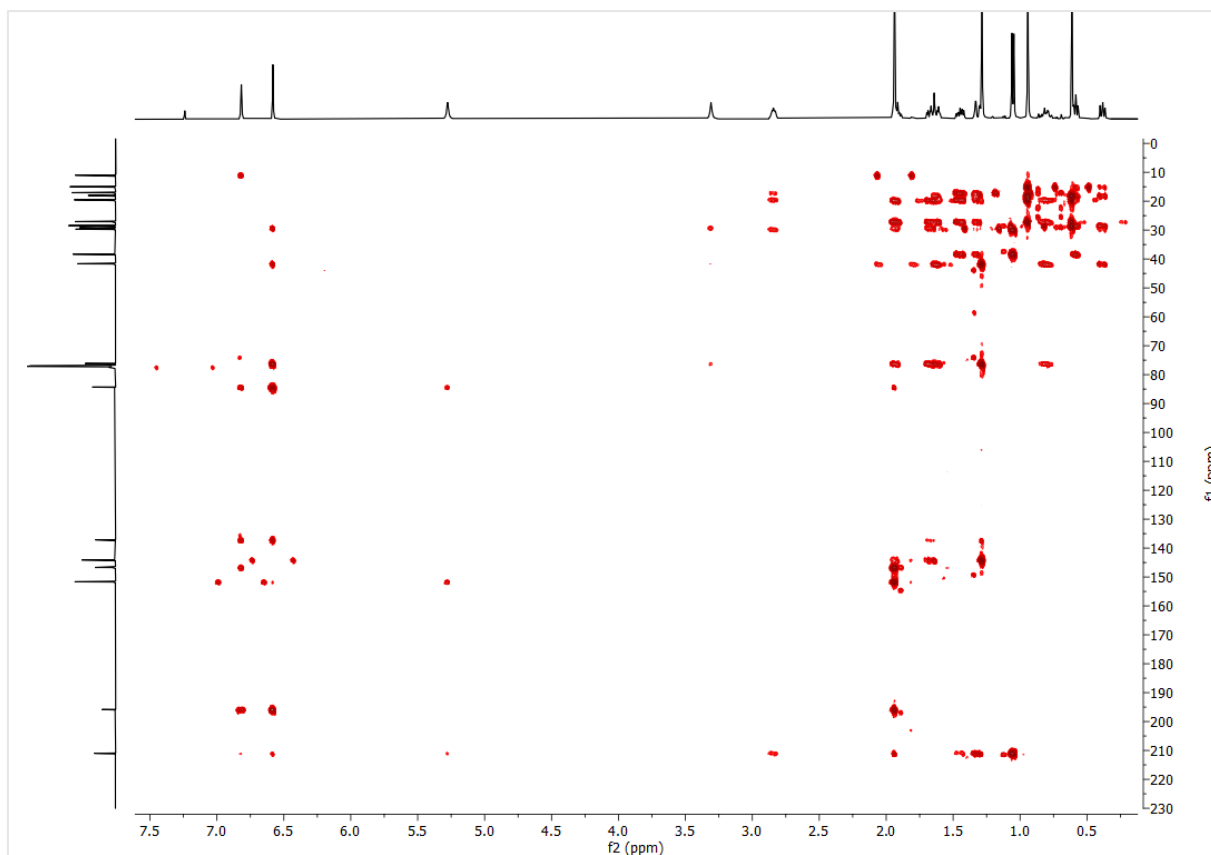


Figura 100 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (10 - 90 ppm) x (0,0 – 3,5 ppm).

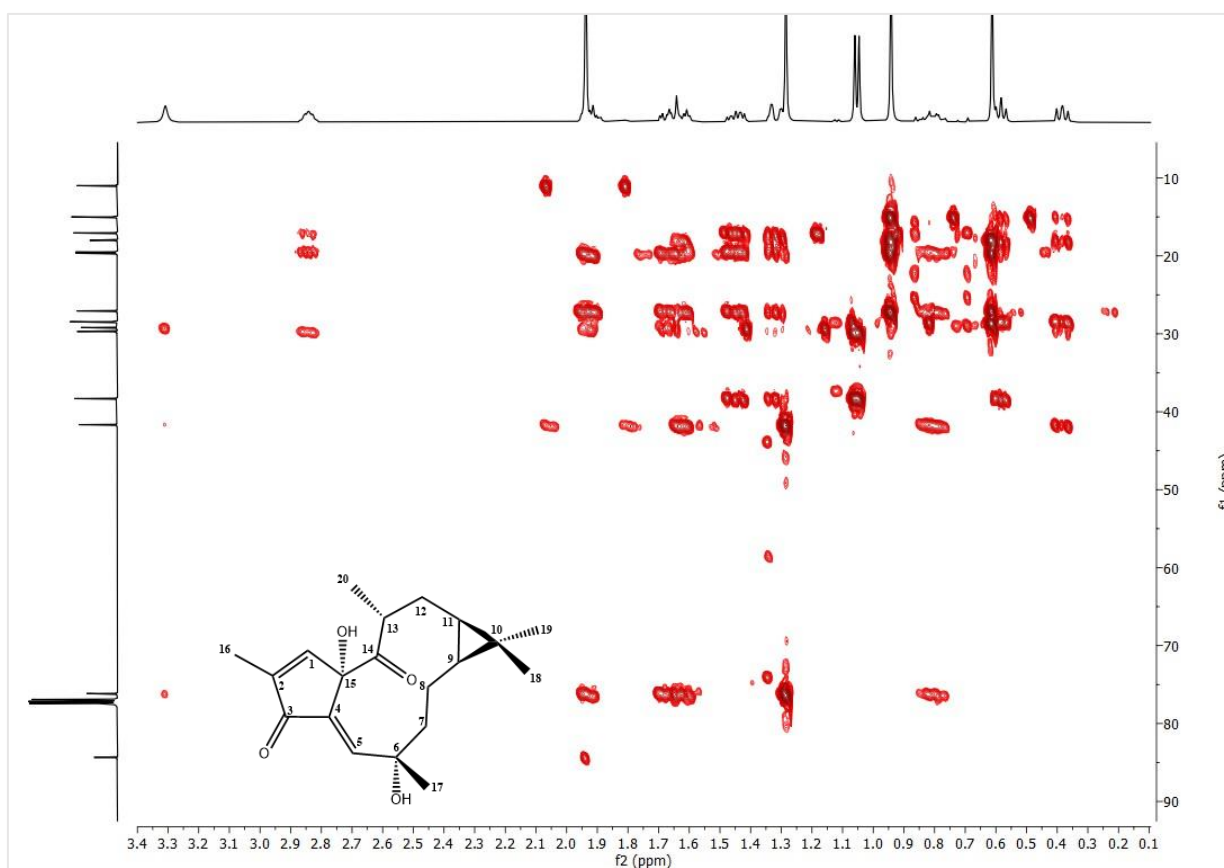


Figura 101 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (135 - 215 ppm) x (0,0 – 3,0 ppm).

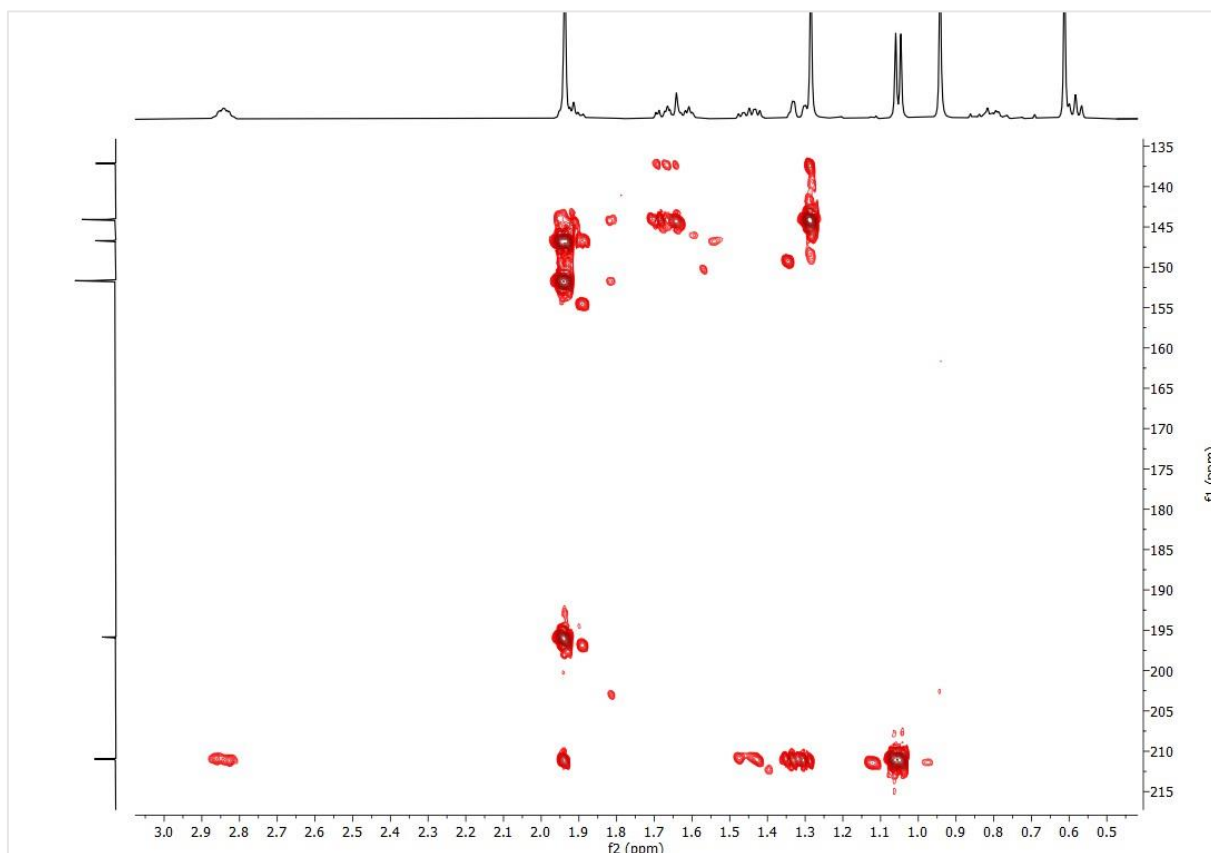


Figura 102 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (10 - 90 ppm) x (5,0 – 8,2 ppm).

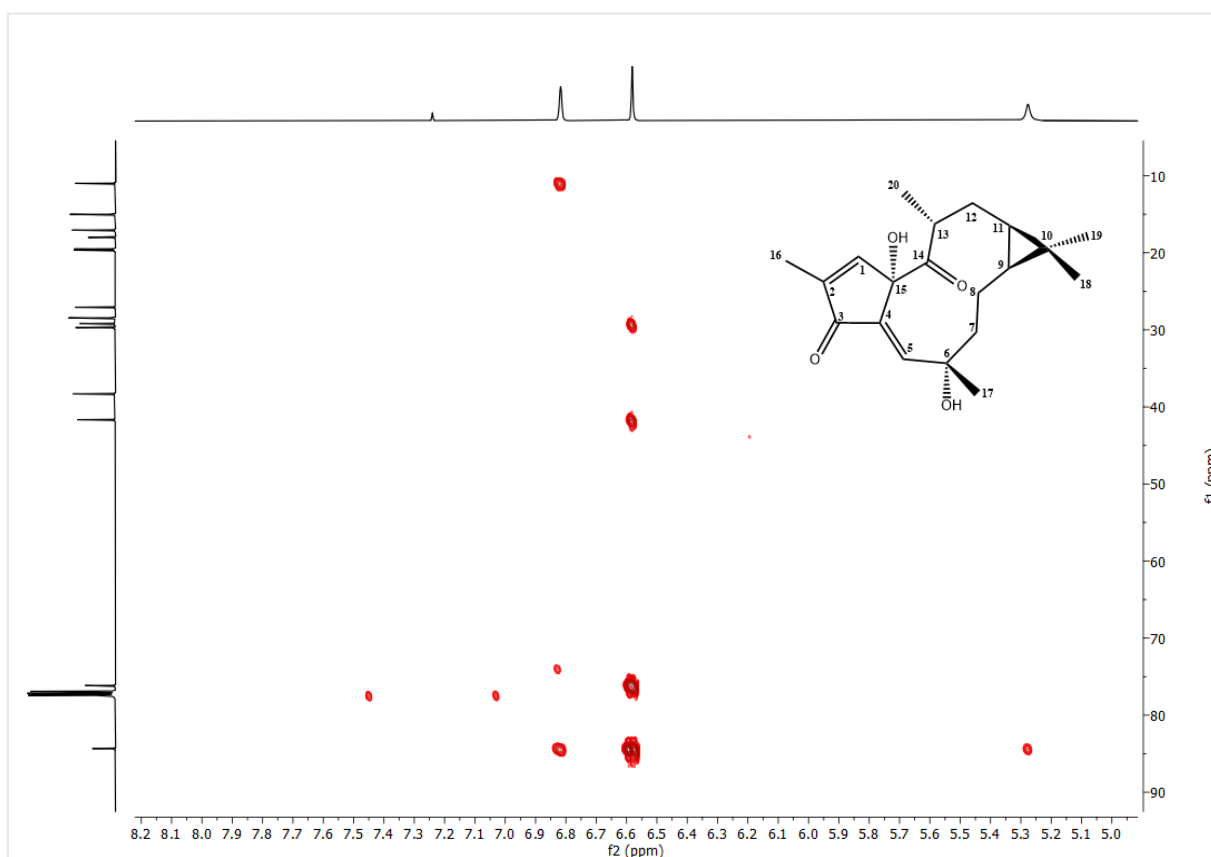


Figura 103 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (135 - 210 ppm) x (5,0 – 7,6 ppm).

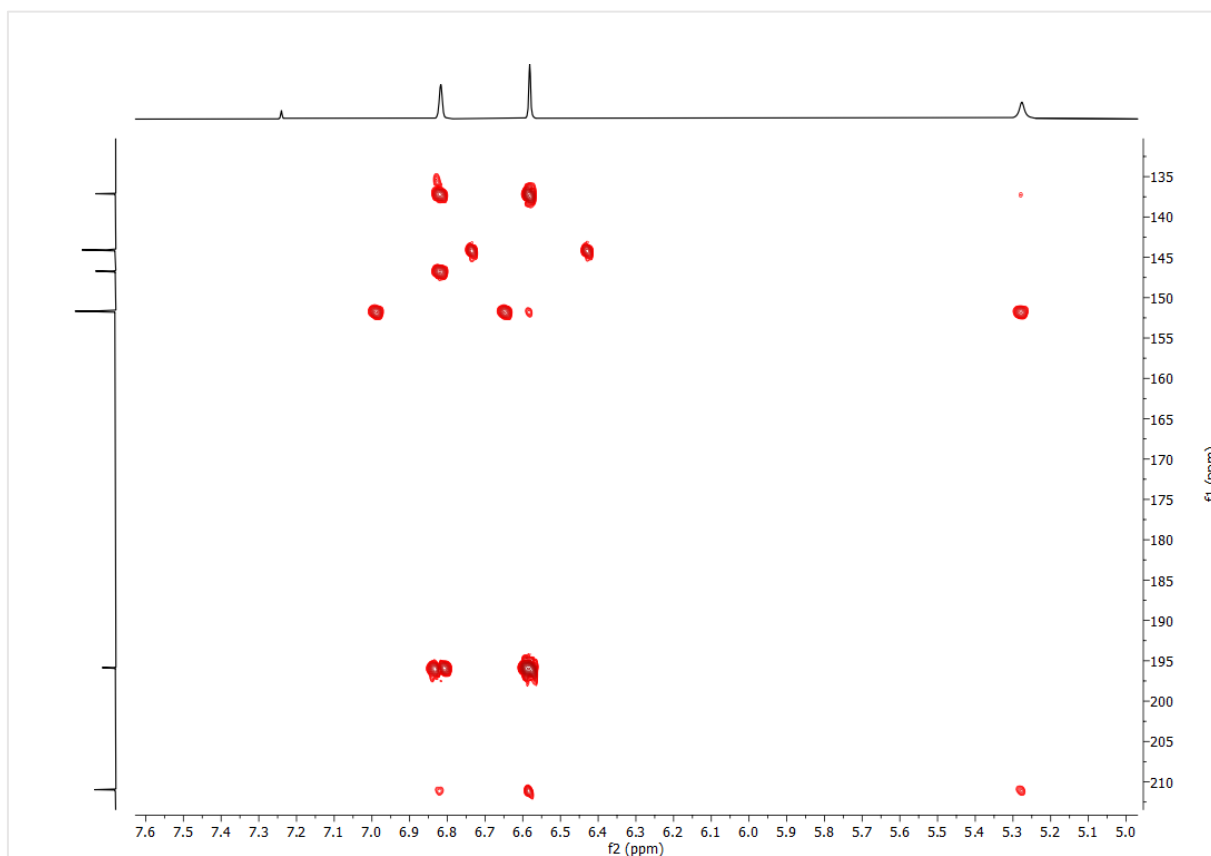


Figura 104 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805**

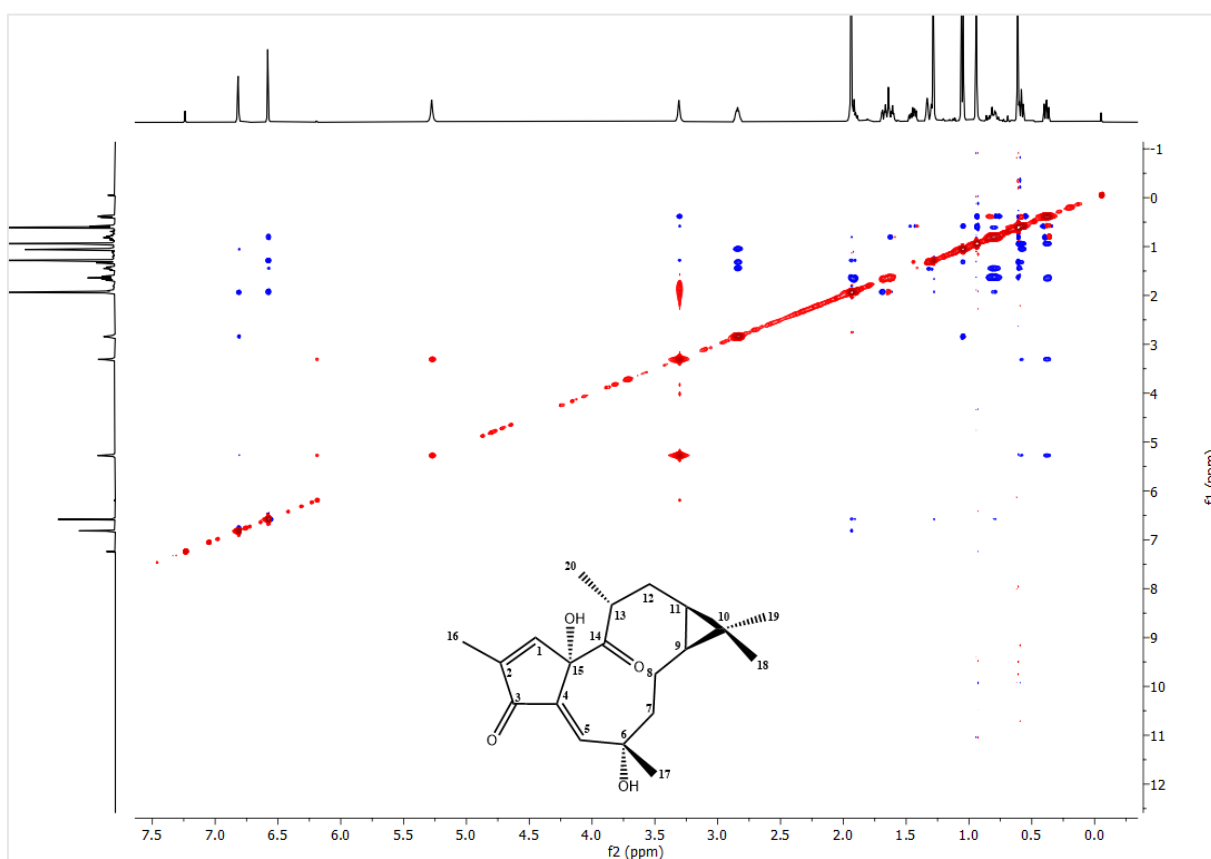


Figura 105 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (0,0 – 7,0 ppm) x (0,0 – 3,5 ppm).

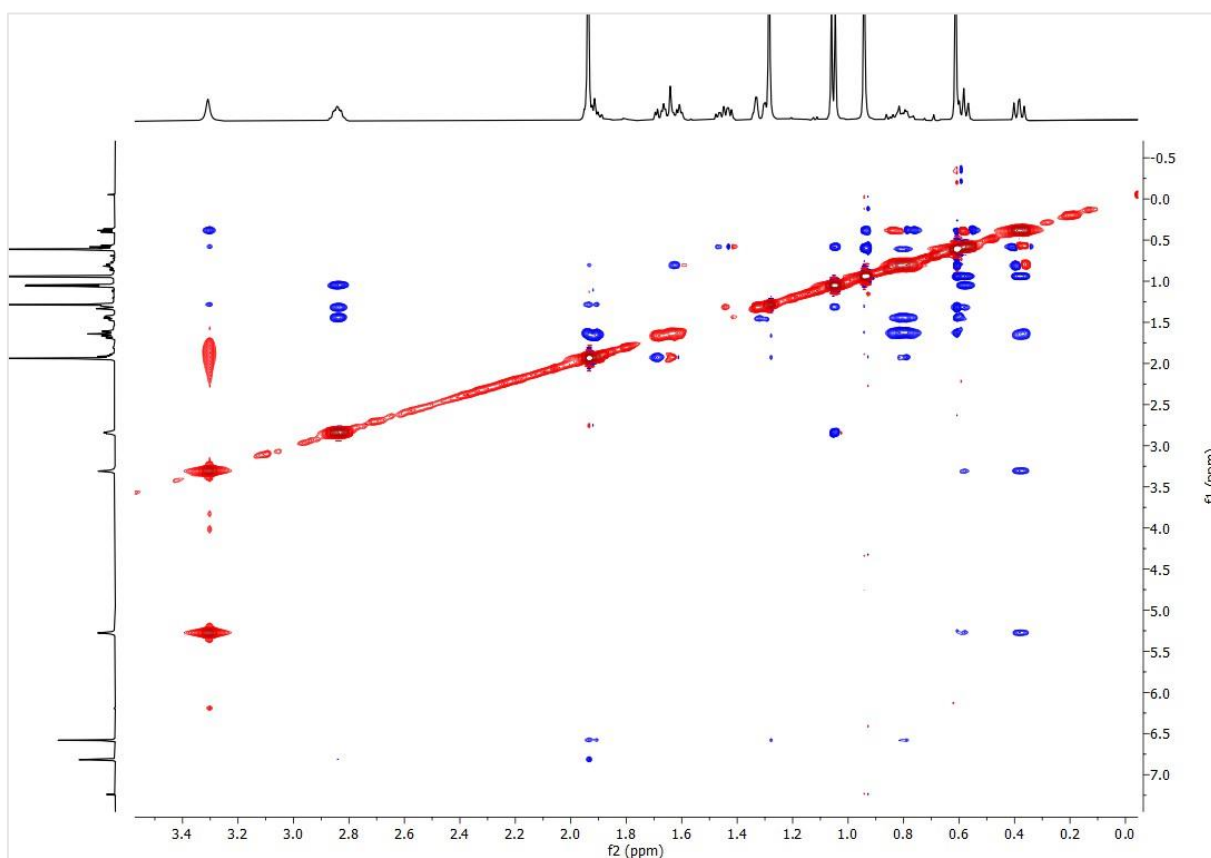
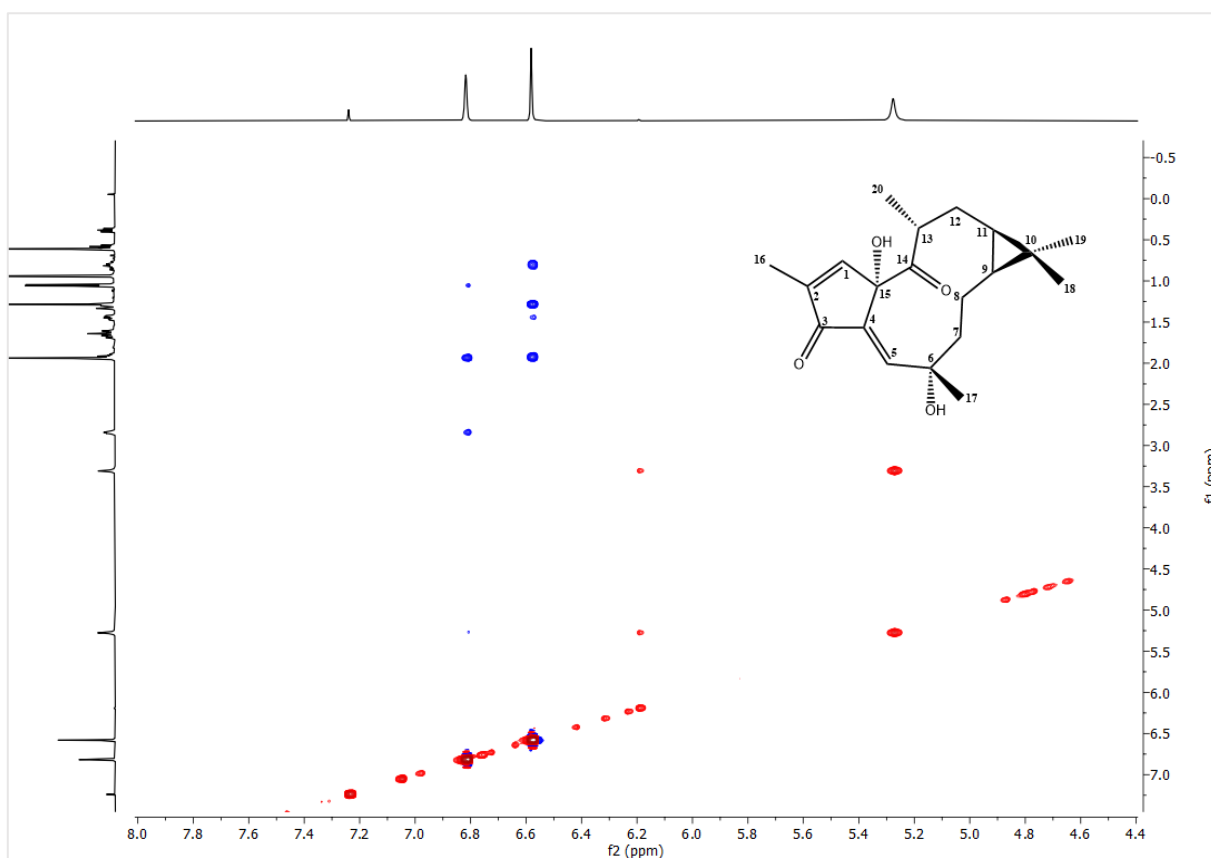


Figura 106 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ NOESY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1805** na região de (0,0 – 7,0 ppm) x (4,5 – 8,0 ppm).



5.6 Determinação Estrutural de JmR-1802

A Fr18 forneceu ainda um composto na forma de um óleo incolor (1,2 mg), com um tempo de retenção de 15,5 minutos (Figura 108) e $[\alpha]_D^{20}$ -8.638 (c 0.1, MeOH), o qual foi codificado como **JmR-1802**.

No espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 109), duas bandas intensas em 2926 e 2857 cm^{-1} foram observadas, as quais representam deformações axiais de ligações C-H, bem como banda de deformação axial da ligação C=O em 1711 cm^{-1} , indicando a presença de grupo carbonila na molécula. Além disso, também foram observadas a presença de fortes bandas de deformações angulares de ligações C-H com absorções em 1456 e 1375 cm^{-1} (Pavia *et al.*, 2015; Silverstein *et al.*, 2019).

O espectro de RMN ^{13}C BB (125 MHz, CDCl_3) (Figura 110) apresentou doze (12) sinais, que correspondem a doze (12) carbonos. A partir do espectro de RMN ^{13}C DEPT 135° (Figura 111) e HSQC (Figuras 114 – 115), atribuiu-se dois (2) carbonos metínicos, três (3) carbonos metilênicos, quatro (4) carbonos metílicos e três (3) carbonos não hidrogenados. Sinais em δ_{C} 209,0 e 209,1 presentes no espectro foram indicativos da presença de dois grupos carbonila na molécula, os quais foram atribuídos ao C-2 e C-9, respectivamente, a partir das correlações observadas no espectro bidimensional HMBC. Com isso, δ_{C} 209,0 (C-2) apresentou correlações com δ_{H} 2,13 (s, 3H-1) e δ_{H} 2,33 (dd, $J = 7,1 ; 1,5$ Hz, 2H-3), a duas ligações de distância, e com 0,79 (m, 2H-4), a três ligações de distância, bem como correlações entre δ_{C} 209,1 (C-9) com δ_{H} 2,42 (m, 2H-8) e 2,11 (s, 3H-10), a duas ligações, e com δ_{H} 1,44 (qd, $J = 7,7 ; 1,8$ Hz, 2H-7), a três ligações, confirmaram as posições desses grupos.

Deslocamentos em δ_{C} 17,2 (C-5), 21,4 (C-4) e 25,6 (C-6), juntamente com os deslocamentos presentes no espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 112) em δ_{H} 0,79 (m, H-4) e 0,51 (dt, $J = 8,9 ; 7,3$ Hz, H-6), indicaram a presença de um anel ciclopropano *gem*-dimetil substituído na molécula, característico dos diterpenos latirânicos (Mendes, Ramallete e Duarte, 2023), como os compostos anteriores já descritos, sugerindo assim que o composto **JmR-1802** é um derivado ciclopropano desses mesmos esqueletos (Schmeda-Hirschmann, Tschritzis e Jakupovic, 1992). As correlações no HMBC (Figuras 116 – 119) de δ_{C} 21,4 com δ_{H} 2,33 (H-3)/ 1,44 (H-7)/ 0,87 (H-11)/ 1,03 (H-12) e do δ_{C} 25,6 com δ_{H} 1,44 (H-7)/ 2,42 (H-8)/ 0,87 (H-11)/ 1,03 (H-12) confirmaram a posição do anel ciclopropano em C-4 e C-6. Além disso, correlações observados no espectro de COSY entre H-3/H-4/H-6/H-7/H-8 confirmam a cadeia aberta da molécula (Figuras 120 - 121).

A comparação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto **JmR-1802** com aqueles

apresentados por Chokchaisiri *et al.* (2020) mostraram-se compatíveis, de forma que o composto foi identificado como multifidiona (Figura 107), um derivado de cadeia aberta de diterpenos latirânicos, anteriormente isolado das raízes de *Jatropha multifida* L. (Chokchaisiri *et al.*, 2020). Entretanto, não há relatos de isolamento de multifidiona em outras espécies, o que torna este trabalho o primeiro relato na espécie *Jatropha mollissima*.

Figura 107 - Estrutura de **JmR-1802** (multifidiona).

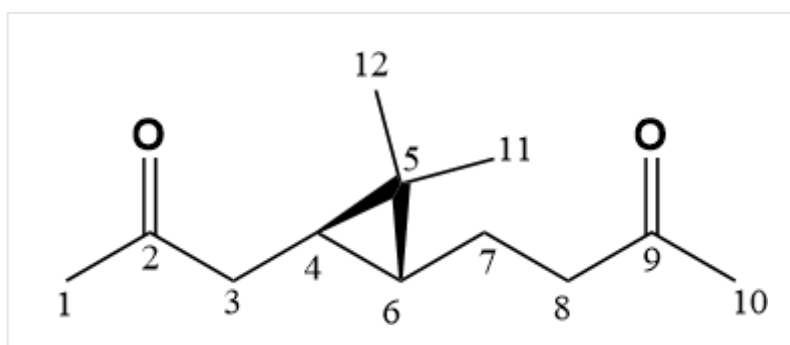


Figura 108 - Cromatograma contendo **JmR-1802** com tempo de retenção em 15,5 minutos

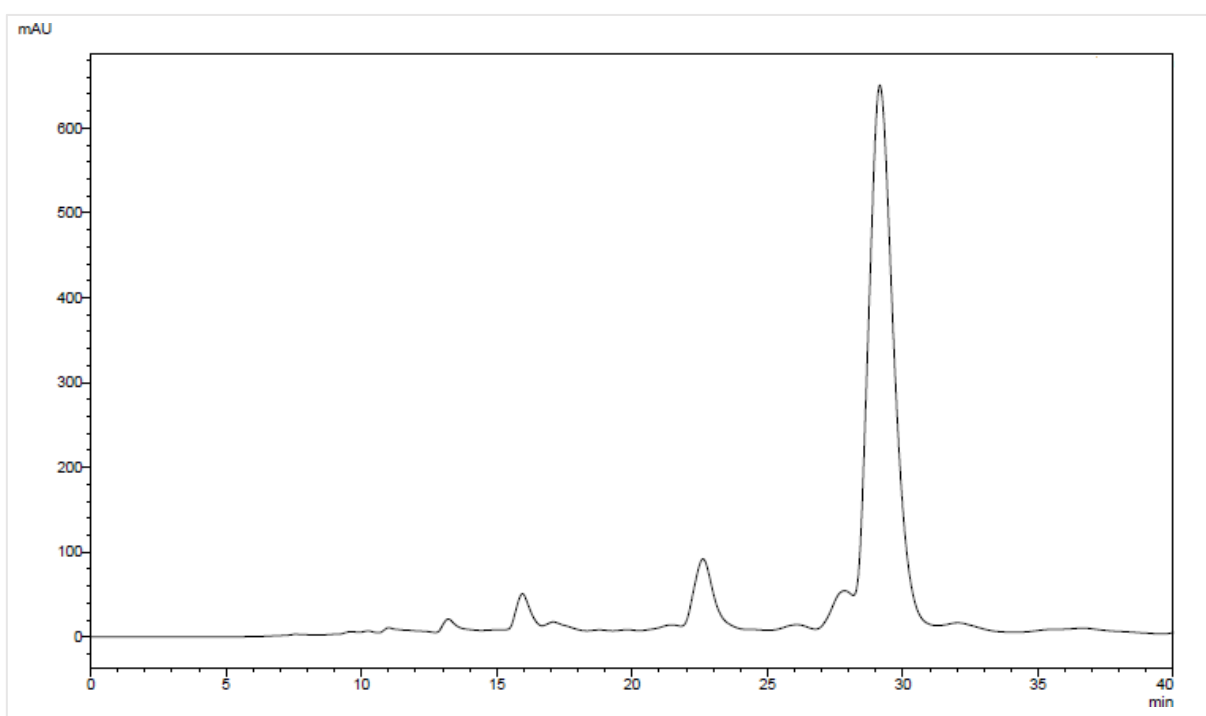


Tabela 6 - Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 500 x 125 MHz) para **JmR-1802**.

JmR-1802		HSQC		HMBC		Chokchaisiri <i>et al.</i> (2020)**	
CARBONOS	δ_{C}	δ_{H}^*	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$	δ_{C}	δ_{H}	
C							
2	209,0	-	H-1, H-3	H-4	208,2	-	
5	17,2	-	3H-11,3-12	-	17,5	-	
9	209,1	-	H-8, H-10	H-7	208,1	-	
CH							
4	21,4	0,79 (m, 1H)	H-3	H-7, 3H-11, 3H-12	22,2	0,76 (td)	
6	25,6	0,51 (dt, $J = 8,9, 7,3$ Hz, 1H)	H-7	H-8, 3H-11, 3H-12	26,3	0,50 (td)	
CH ₂							
3	39,3	2,33 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 2H)	-	H-1	39,2	2,39 (d)	
7	19,0	1,44 (qd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 2H)	H-8	-	19,6	1,45 (ddd)	
8	43,9	2,42 (m, 2H)	H-7	3H-10	43,9	2,44 (br t)	
CH ₃							
1	29,8	2,13 (s, 3H)	-	-	29,4	2,10 (s)	
10	30,1	2.11 (s, 3H)	-	-	29,8	2,07 (s)	
11	14,9	0,87 (s, 3H)	-	H-12	15,0	0,89 (s)	
12	28,9	1,03 (s, 3H)	-	H-6, H-11	29,2	1,03 (s)	

* (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz)

** dados obtidos em acetona- d_6

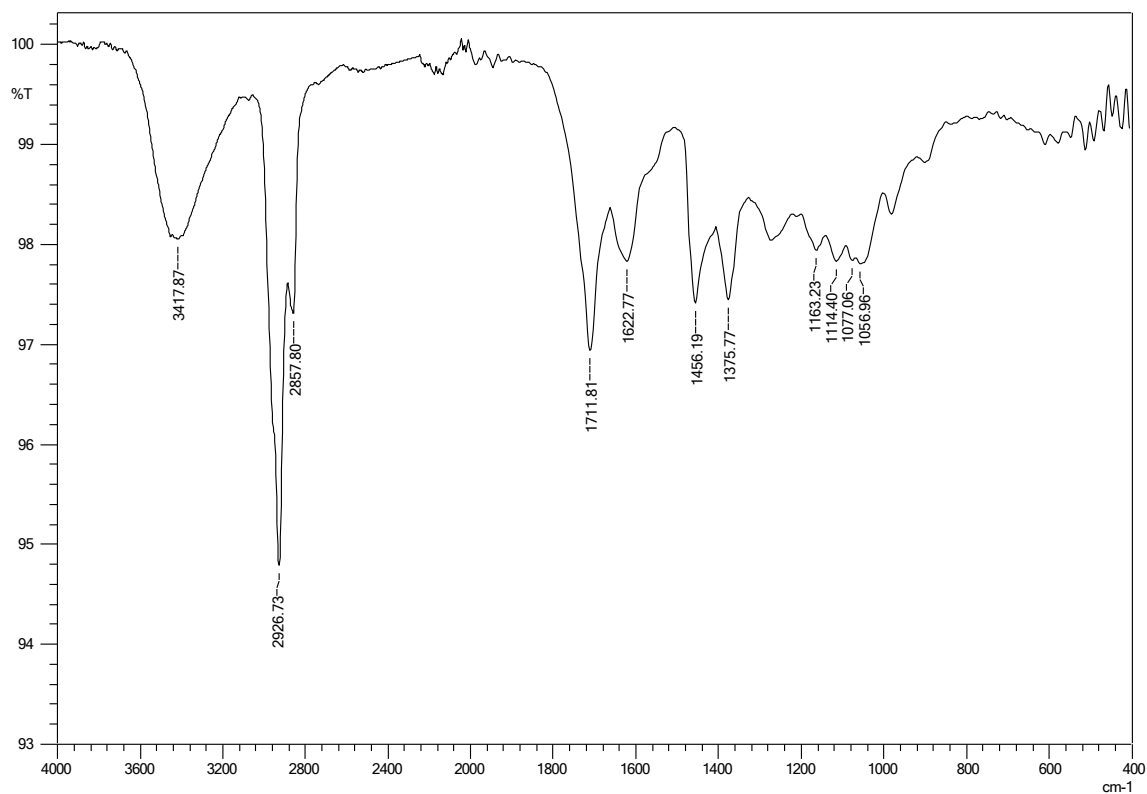
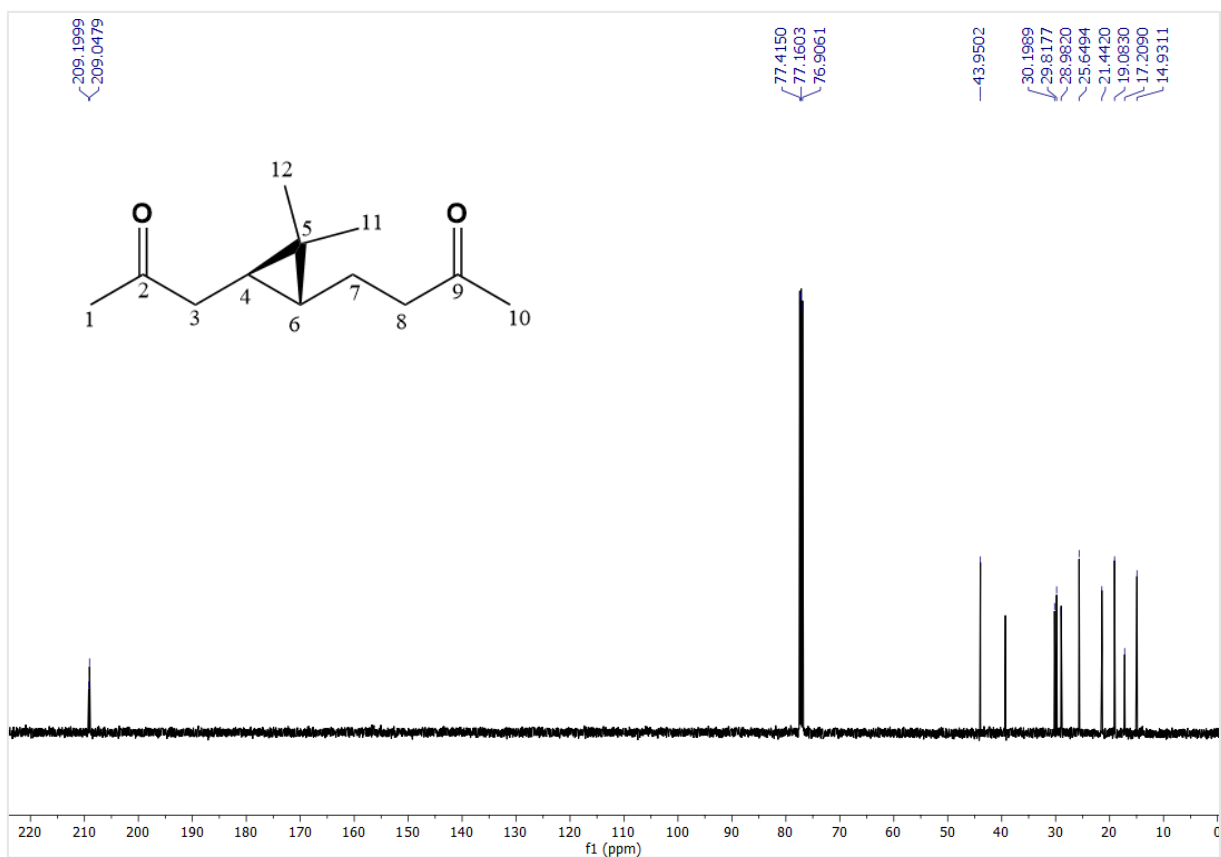
Figura 109 - Espectro de Absorção na Região do Infravermelho de JmR-1802.**Figura 110** - Espectro de RMN ^{13}C -BB (125MHz, CDCl_3) de JmR-1802.

Figura 111 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135° (125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de 0 a 60 ppm.

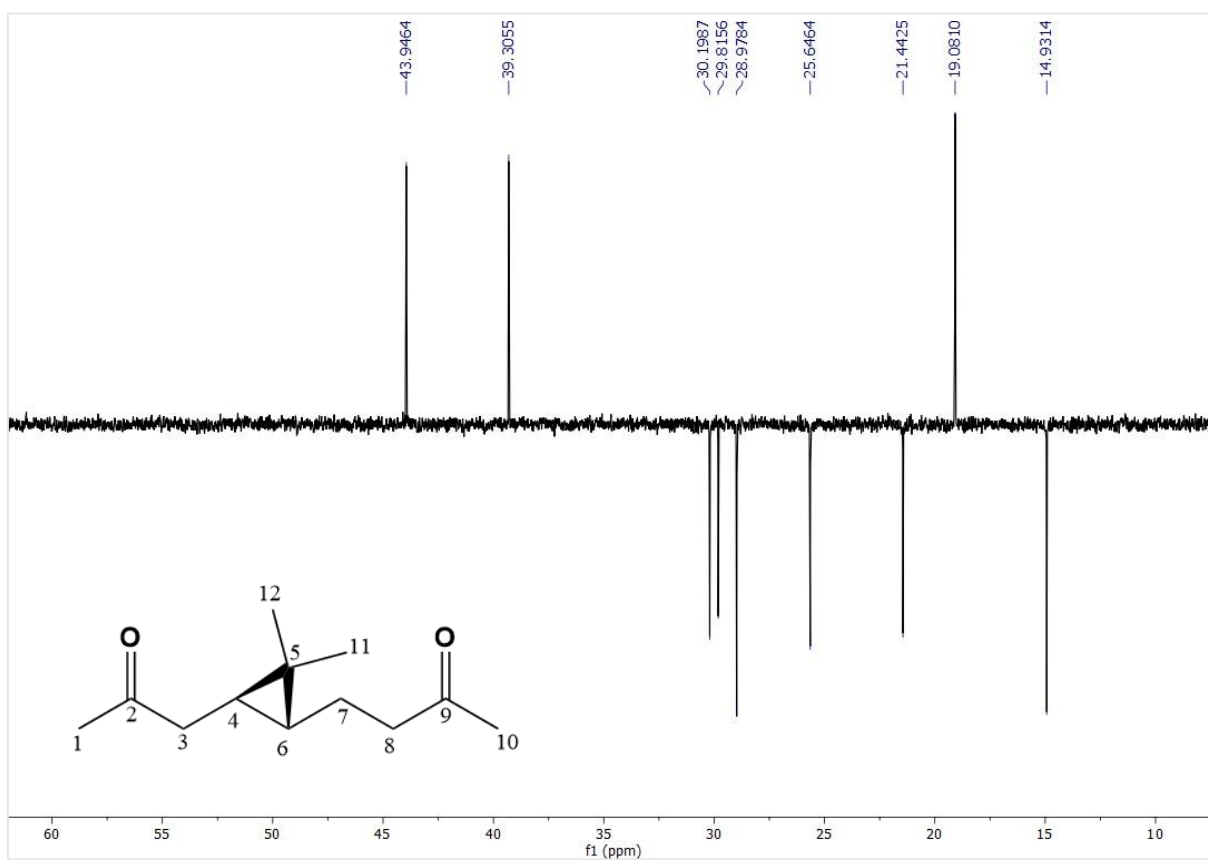


Figura 112 - Espectro de RMN ^1H (125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802**.

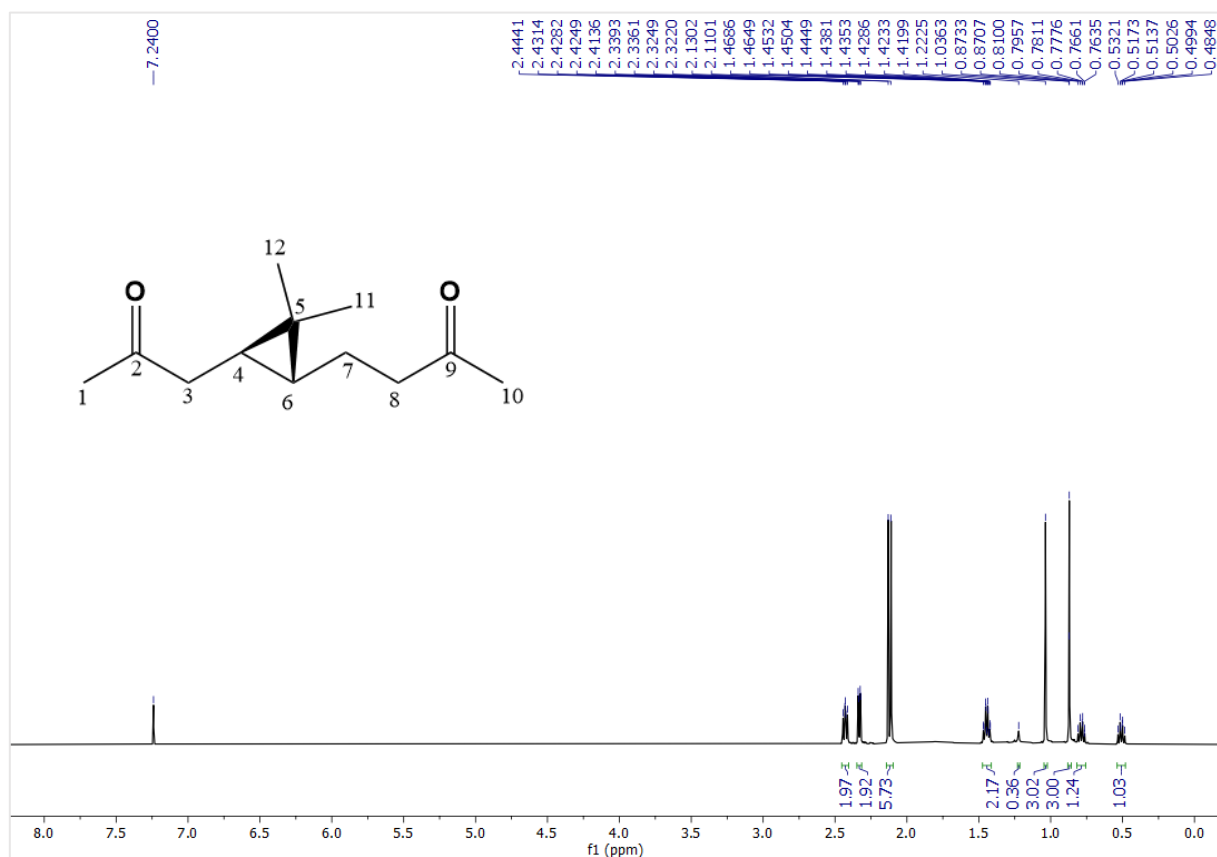


Figura 113 - Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de 0,0 a 2,5 ppm.

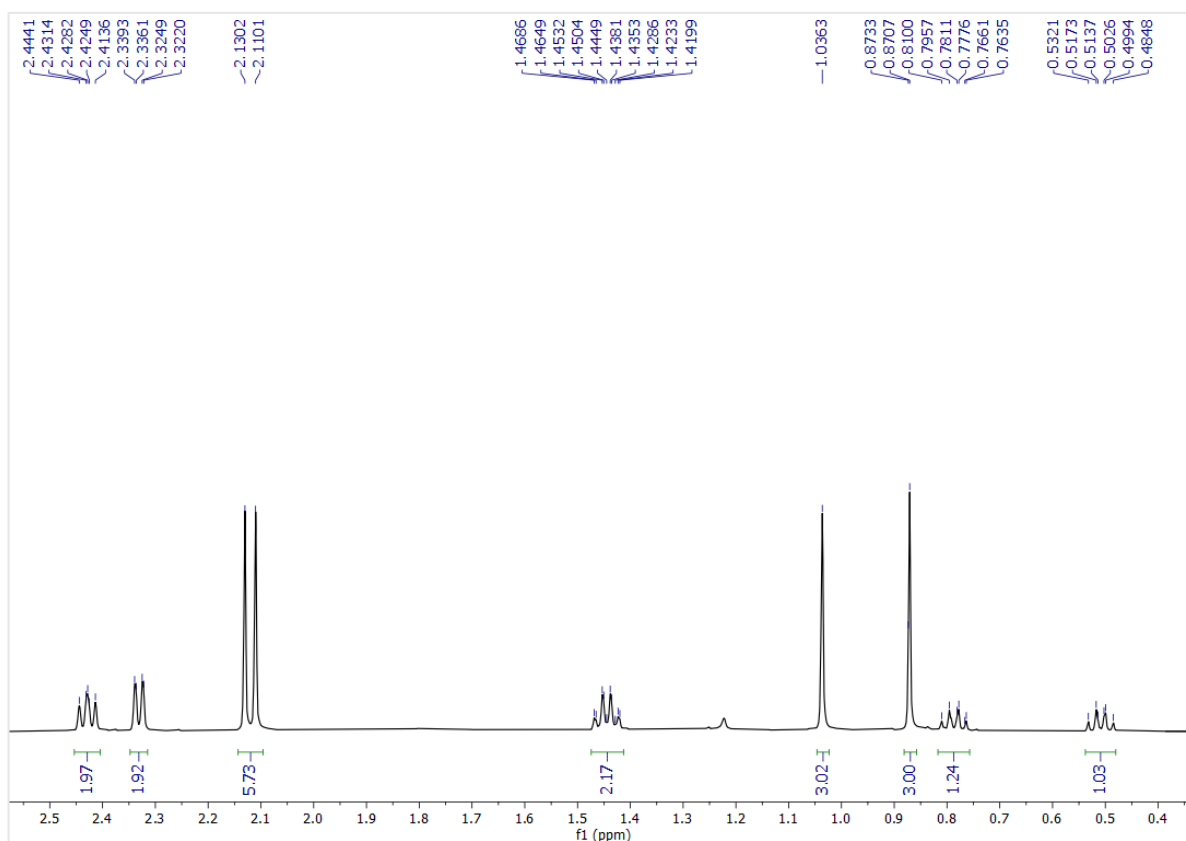


Figura 114 - Espectro de correlação ^1H x ^{13}C HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802**.

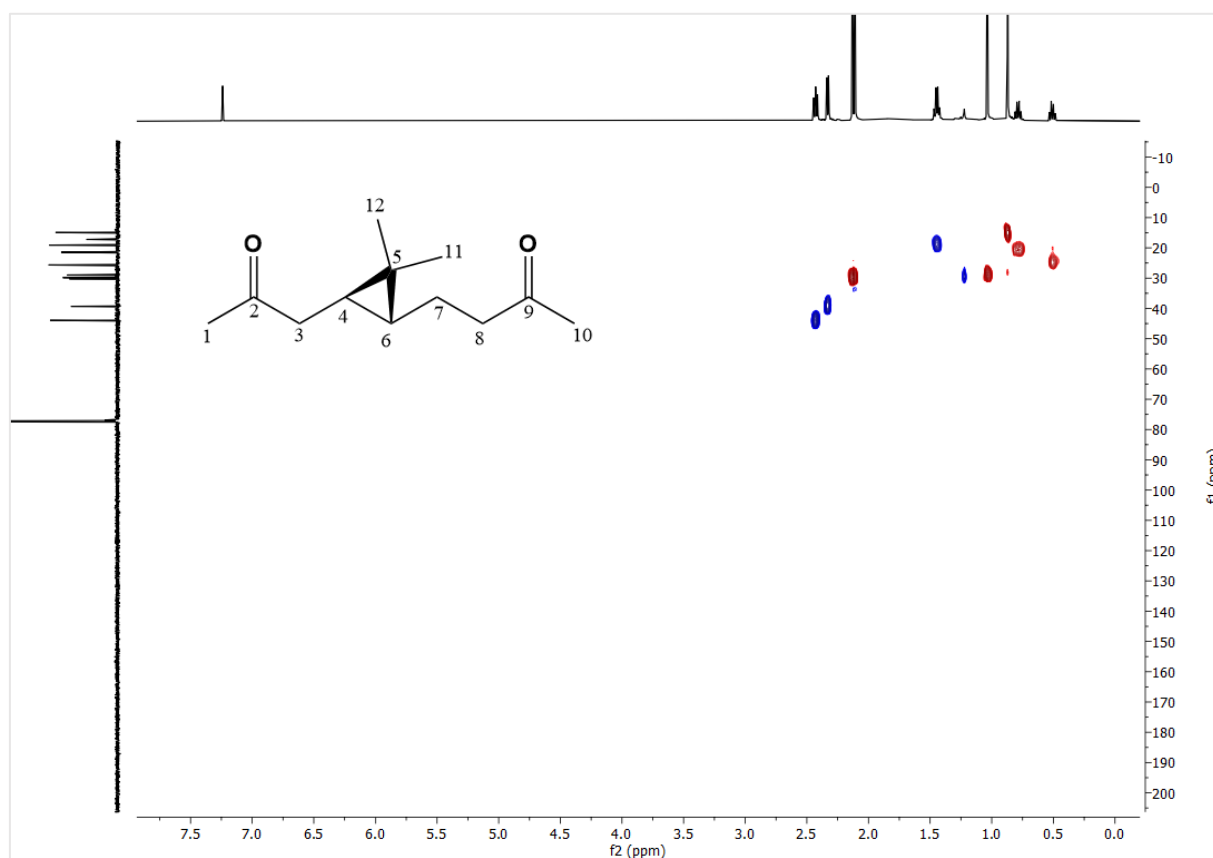


Figura 115 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de (0 – 75 ppm) x (0,0 – 2,5 ppm).

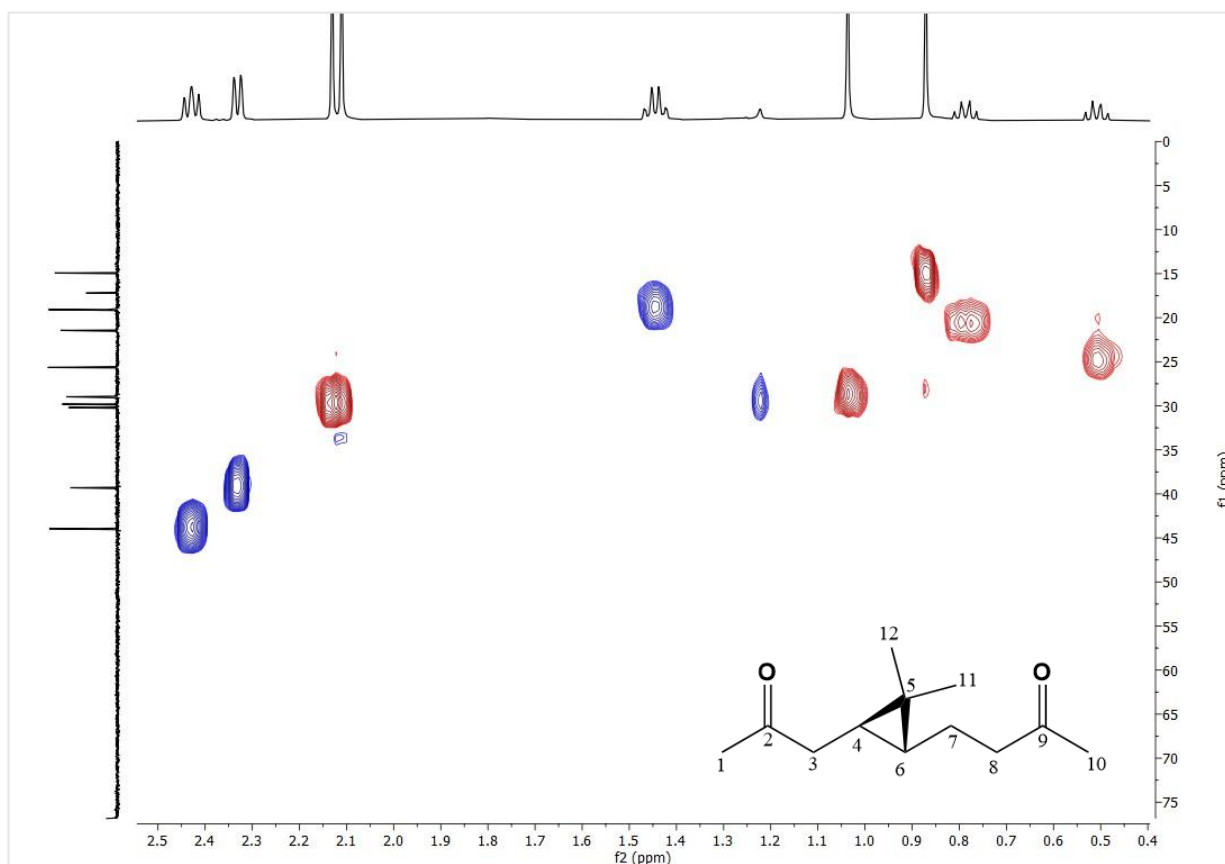


Figura 116- Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802**.

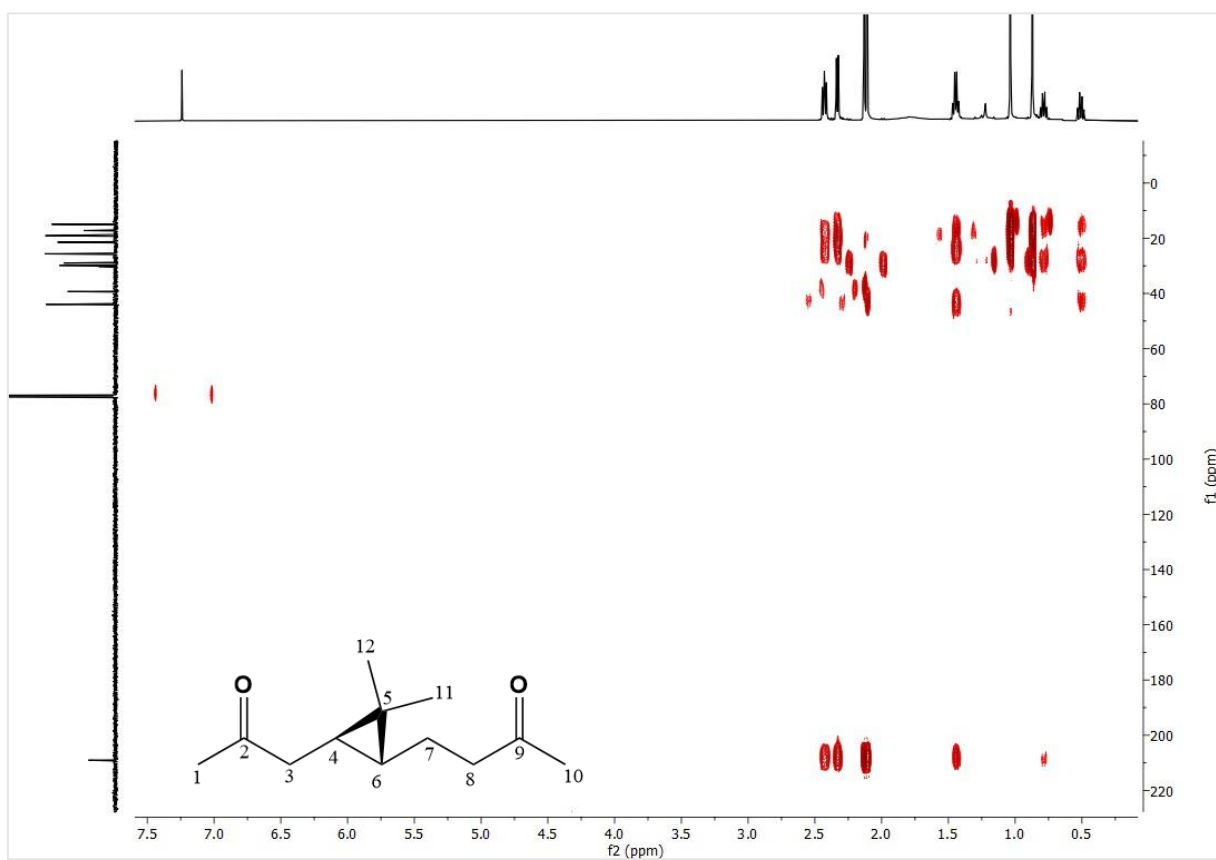


Figura 117 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de (0 - 75 ppm) x (0,0 – 1,50 ppm).

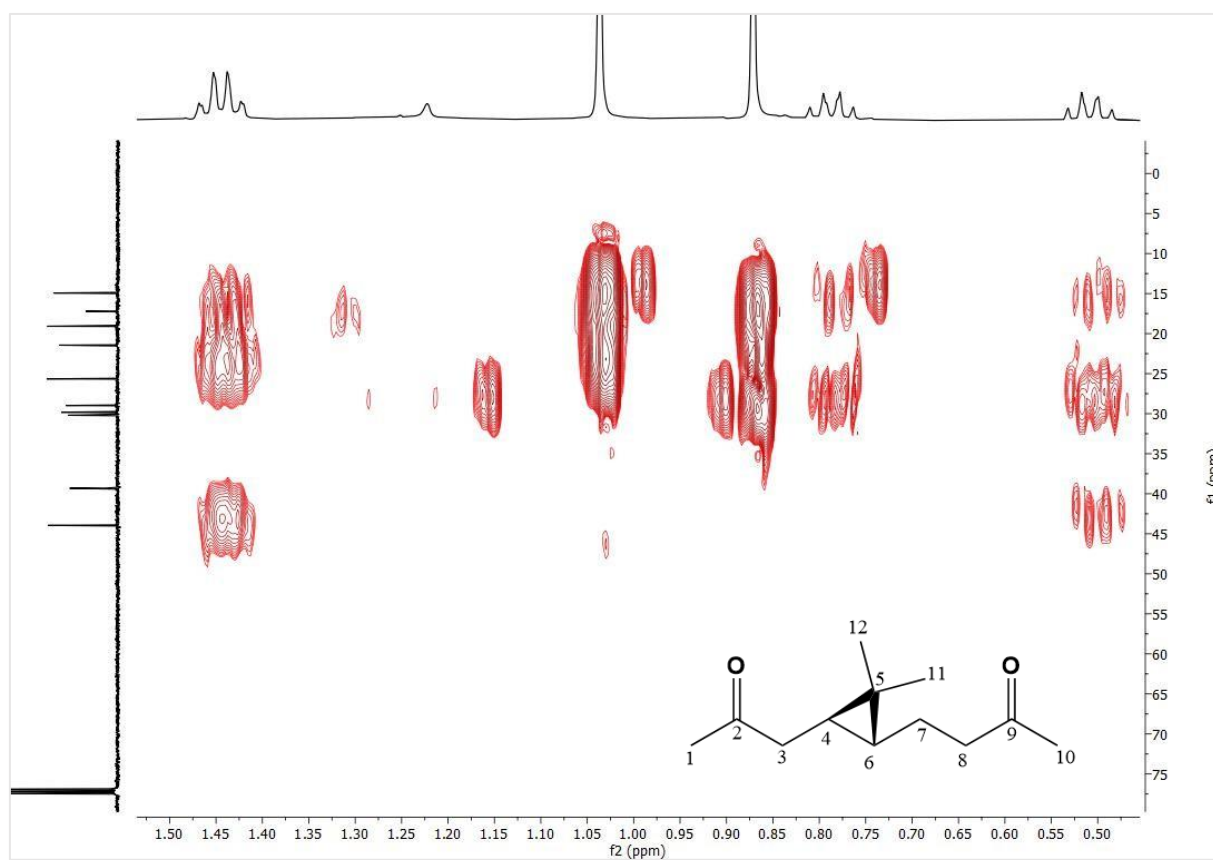


Figura 118 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de (0 - 75 ppm) x (1,70 – 2,75 ppm).

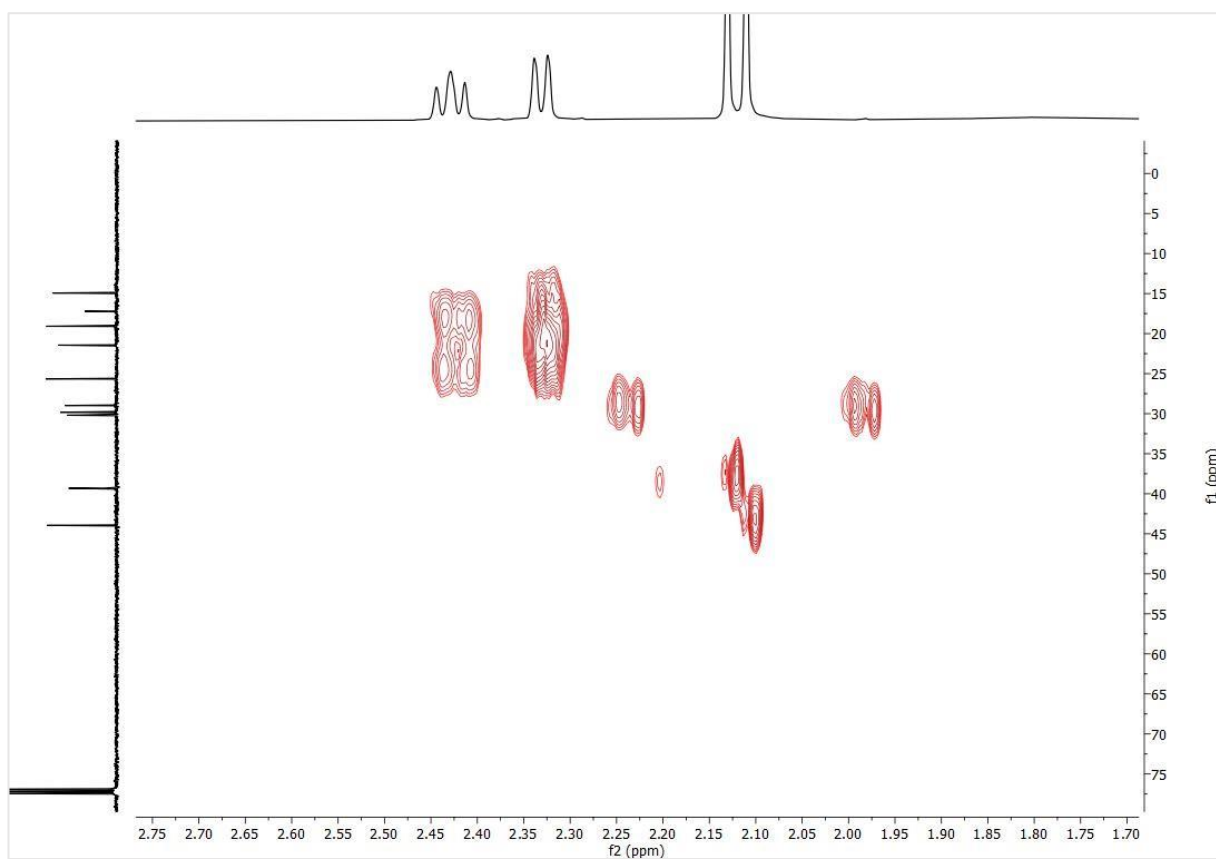


Figura 119 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMBC (500 e 125 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de (185 - 225 ppm) x (1,80 - 2,70 ppm).

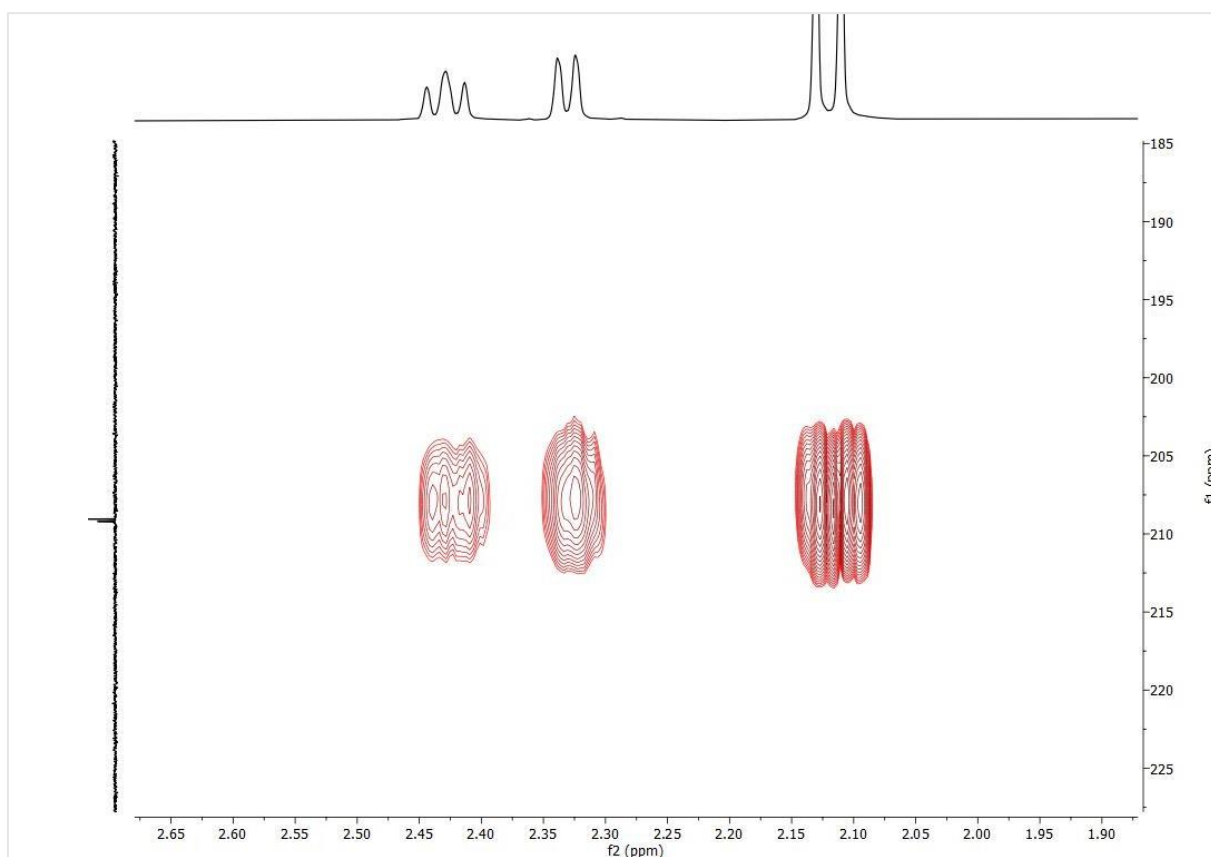


Figura 120 - Espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802**.

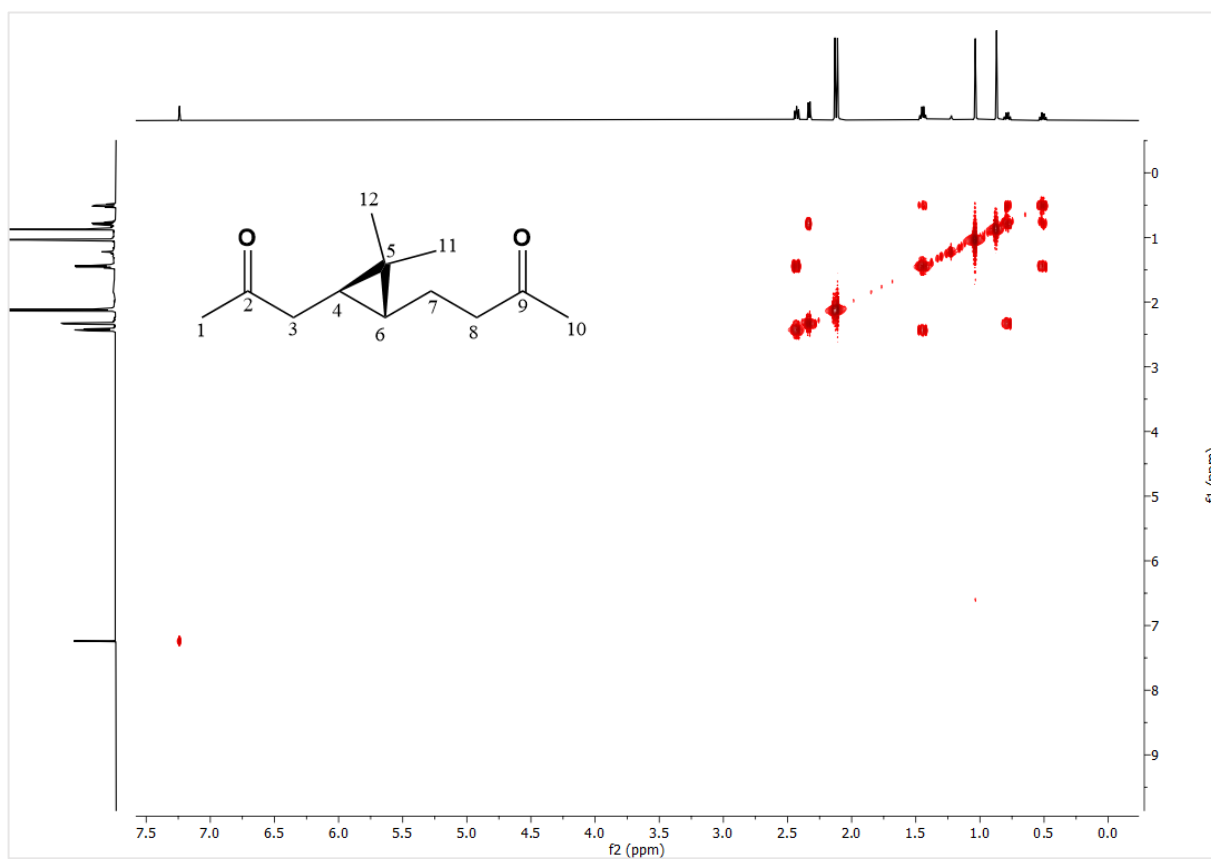
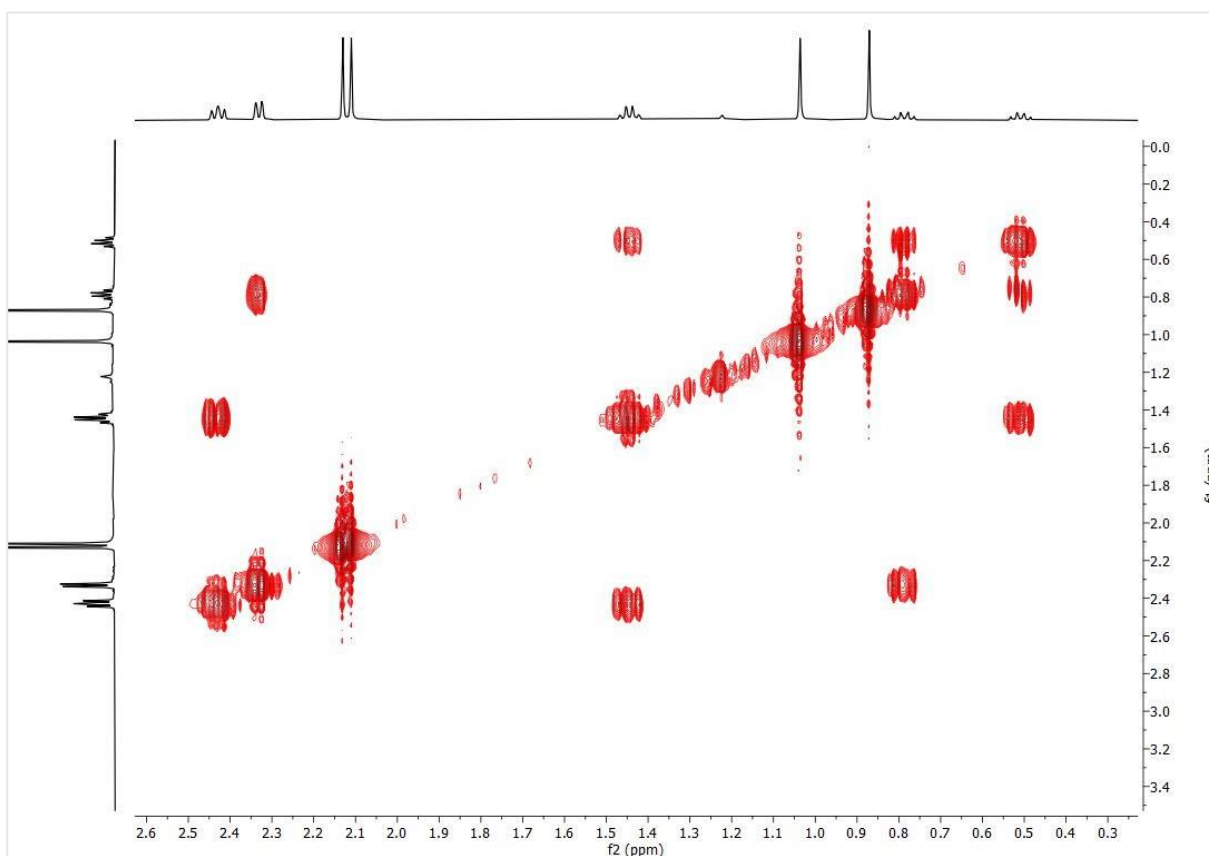


Figura 121 - Expansão do espectro de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de **JmR-1802** na região de (0,0 – 4,0 ppm) x (0,0 - 3,3 ppm).



5.7 Ensaio de Citotoxicidade em linhagens de células tumorais e não tumorais.

Através do ensaio de MTT, observou-se que a Fr23, dentre as amostras testadas, apresentou maior citotoxicidade para ambas as linhagens celulares, com CI_{50} de $18,34 \pm 0,91$ $\mu\text{g/mL}$ para a linhagem celular de câncer colorretal (HCT-116) e $10,47 \pm 0,42$ $\mu\text{g/mL}$ para a linhagem celular de melanoma (SK-MEL-28), com maior efeito nesta última linhagem (Tabela 7 e Figuras 126 e 127). O dEHJM-R e a Fr18 demonstraram efeitos semelhantes em cada linhagem celular tumoral, em que suas CI_{50} estão apresentadas na Tabela 7. Estudo realizado por Aiyelaagbe *et al.* (2011) com os extratos hexânico, acetato-etílico e metanólico das raízes de *Jatropha curcas* apresentou forte atividade citotóxica para as linhagens tumorais L5178y (células de linfoma de ratos), PC12 (células de feocromocitoma da medula adrenal de ratos) e HeLa (células de carcinoma do colo do útero humano) com concentrações abaixo de 5 $\mu\text{g/mL}$. O extrato hexânico destacou-se dentre os extratos testados com notável inibição da linhagem L5178y ($0,82 \pm 0,1$ $\mu\text{g/mL}$) e HeLa ($1,7 \pm 0,1$ $\mu\text{g/mL}$) (Aiyelaagbe *et al.*, 2011), o que demonstra uma alta atividade citotóxica. O mesmo estudo ainda investigou o efeito citotóxico na linhagem L5178y de compostos isolados, em que o 2-hidroxiisojatrogrossidiona apresentou

um EC_{50} de 0,20 $\mu\text{g/mL}$ e o 15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadiona, presente na Fr18 de *J. mollissima*, teve um EC_{50} de 0,85 $\mu\text{g/mL}$ (Aiyelaagbe *et al.*, 2011).

Tabela 1 - Citotoxicidade do dEHJM-R, da Fr18 e da Fr23 em linhagens tumorais e não tumoral humana após 72 horas de tratamento.

Linhagem celular ^a	Amostras	CI_{50}^b ($\mu\text{g/mL}$) $\pm$ E.P.M.	Índice de Seletividade (IS) ^c
HCT 116	dEHJM-R	33,71 $\pm$ 3,82	0,646
	Fr18	33,90 $\pm$ 1,52	0,707
	Fr23	18,34 $\pm$ 0,91	0,655
SK-MEL-28	dEHJM-R	21,47 $\pm$ 2,52	1,014
	Fr18	20,73 $\pm$ 3,26	1,155
	Fr23	10,47 $\pm$ 0,42	0,902
HaCaT	dEHJM-R	21,78 $\pm$ 0,88	-
	Fr18	23,95 $\pm$ 0,71	
	Fr23	12,02 $\pm$ 0,60	

^aHCT-116: linhagem celular de carcinoma de cólon humano; SK-MEL-28: linhagem celular de melanoma humano; HaCaT: linhagem celular de queratinócitos humanos imortalizados. ^bConcentração Inibitória Média; ^cIS: Índice de Seletividade. Os resultados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M) obtidos por meio de regressão não linear utilizando a Equação de Hill, a partir de dados de três experimentos independentes realizados em triplicatas.

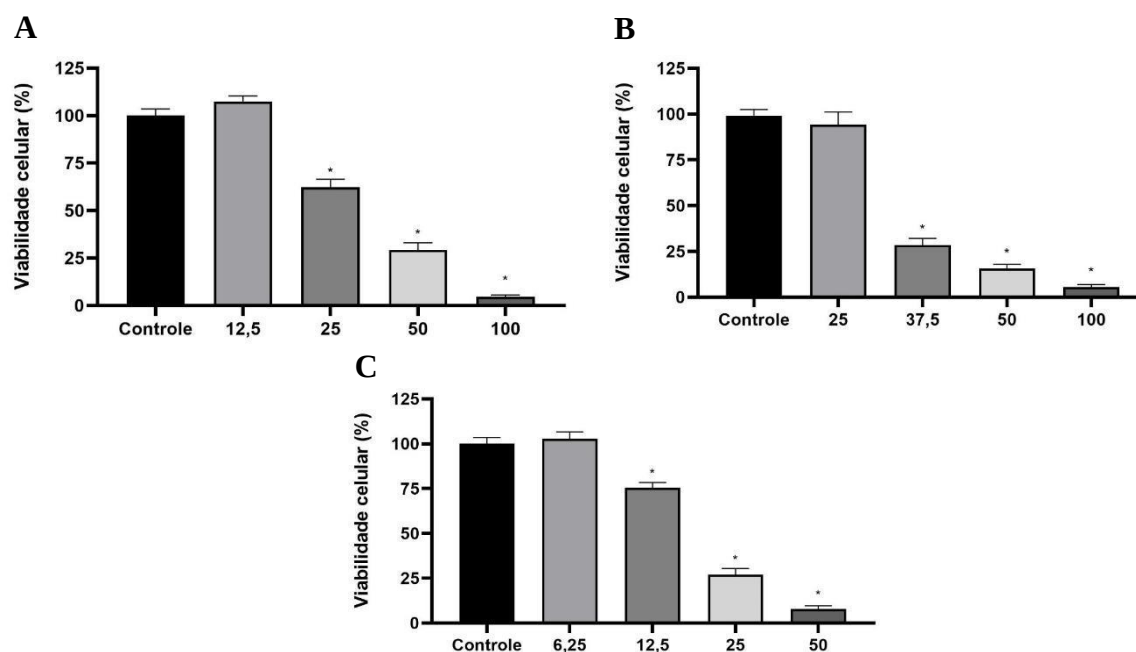
Fonte: Elaborado pelo autor.

Outros estudos também investigaram a atividade citotóxica para os compostos isolados jatrogrossidiona, 15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadiona, 15-*epi*-4*Z*-jatrogrossidentadiona e 2-hidroxiisojatrogrossidiona em outras linhagens tumorais, como HL-60 (leucemia mieloide humana), SMMC-7721 (carcinoma hepatocelular), A-549 (câncer de pulmão), MCF-7 (câncer de mama) e SW48 (câncer de cólon) pelo método MTS (Liu *et al.*, 2015) e A-549, HeLa, MDAMB231 (câncer de mama humano epitelial), HEPG2 (carcinoma hepatocelular humano) e HEPG2-DOX (linhagem resistente à doxorubicina) pelo método MTT (Zhang *et al.*, 2018). O composto 2-hidroxiisojatrogrossidiona apresentou potente inibição na maioria das linhagens tumorais testadas e os compostos 15-*epi*-4*Z*-jatrogrossidentadiona e jatrogrossidiona demonstraram atividade citotóxica moderada nessas linhagens. O composto 15-*epi*-4*E*-jatrogrossidentadiona apresentou baixa ou nenhuma atividade citotóxica para as linhagens testadas nos dois estudos, bem como para as linhagens HEPG2 e LOVO (câncer de cólon) em estudo realizado por Zhang *et al.* (2012), o que pode relevar que a geometria *trans* (E) da dupla ligação Δ^{4-5} interfere, de algum modo, no efeito citotóxico desse diterpeno.

Levando-se em consideração as diferentes linhagens tumorais testadas, bem como as divergências metodológicas, uma vez que os estudos utilizaram menores concentrações de células, tais como 1×10^5 células/mL no estudo de Liu *et al.* (2015), é possível afirmar que o

*d*EHJM-R, a Fr23 e a Fr18 apresentaram atividade citotóxica moderada *in vitro* frente às linhagens tumorais HCT-116 e SK-MEL-28, sendo o melhor efeito observado para a Fr23, o que torna essa fração e os seus compostos isolados fortes candidatos a estudos futuros.

Figura 122 - Viabilidade celular da linhagem de câncer colorretal (HCT-116) após 72 horas de tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{g/mL}$) do *d*EHJM-R (A), da Fr18 (B) e da Fr23 (C).



Dados obtidos a partir de três experimentos independentes realizados em triplicatas e apresentados em média do percentual de viabilidade celular $\pm$ E.P.M. (erro padrão da média), comparados por análise de variância (ANOVA) seguido do teste Tukey. * $p < 0,05$ quando comparado os grupos de tratamento com o controle.

Figura 123 - Viabilidade celular da linhagem de melanoma humano (SK-MEL-28) após 72 horas de tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{g/mL}$) do *d*EHJM-R (A), da Fr18 (B) e da Fr23 (C).

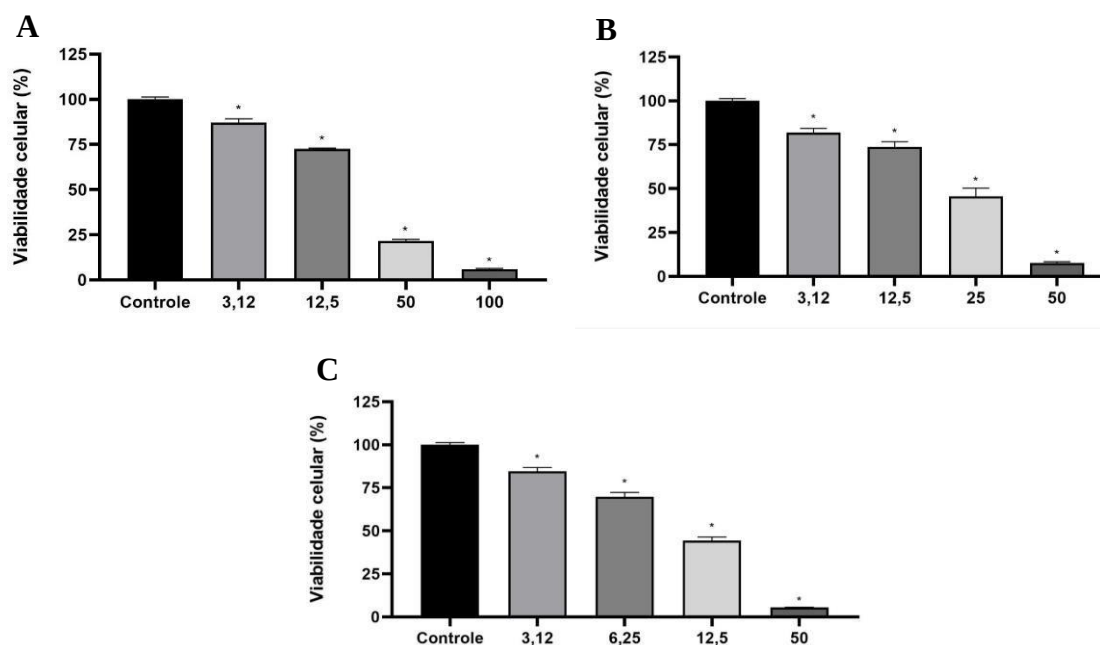
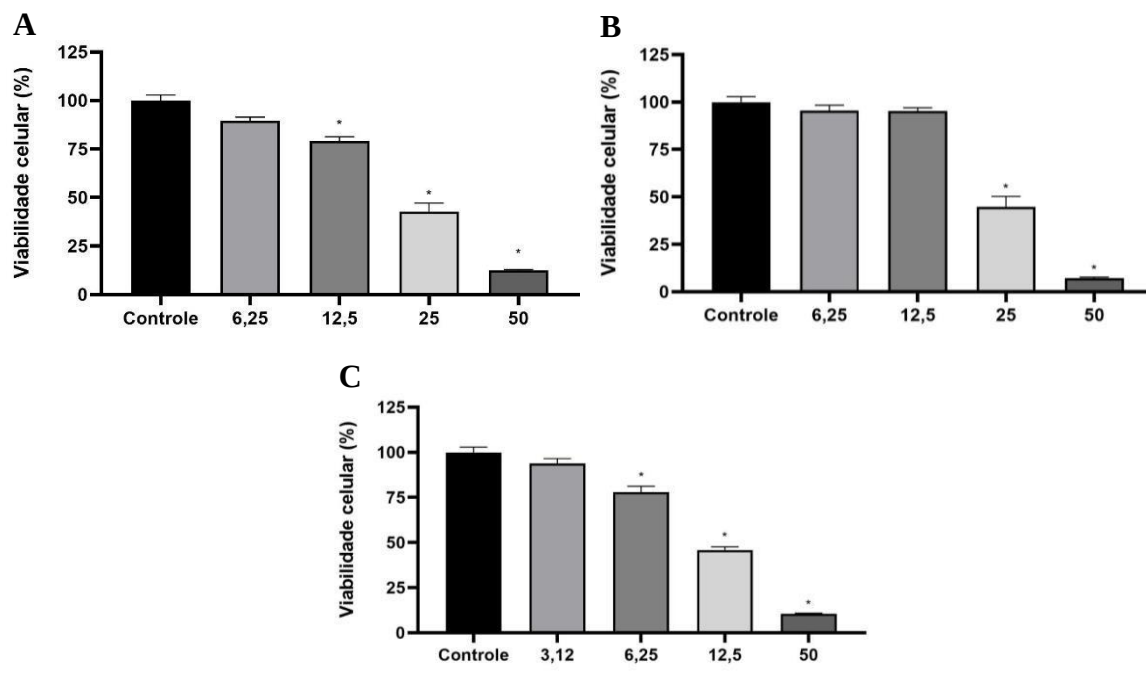


Figura 124 - Viabilidade celular da linhagem de queratinócitos humanos sadios (HaCaT) após 72 horas de tratamento com diferentes concentrações ($\mu\text{g/mL}$) do dEHJM-R (A), da Fr18 (B) e da Fr23 (C).



Dados obtidos a partir de três experimentos independentes realizados em triplicatas e apresentados em média do percentual de viabilidade celular $\pm$ E.P.M. (erro padrão da média), comparados por análise de variância (ANOVA) seguido do teste Tukey. * $p < 0,05$ quando comparado os grupos de tratamento com o controle.

Embora tenham apresentado atividade citotóxica moderada para as linhagens tumorais, o dEHJM-R, a Fr23 e a Fr18 também apresentaram uma considerável citotoxicidade para a linhagem celular não tumoral de queratinócitos (HaCaT), como pode ser verificado na Tabela 7 e Figura 128, sendo o maior efeito também observado para a Fr23 ($\text{CI}_{50} 12,02 \pm 0,60 \mu\text{g/mL}$), o que pode representar mecanismos de citotoxicidade não específicos para células tumorais. Por esse motivo, calculou-se o Índice de Seletividade (IS), que é um parâmetro utilizado para avaliar se existe diferença na citotoxicidade de um composto para as células não tumorais e tumorais em ensaios *in vitro*, revelando o quanto mais citotóxico um composto é para as células tumorais em comparação com as não tumorais (Indrayanto, Putra e Suhud, 2021; Oliveira, 2023). Normalmente, considera-se um resultado significativo quando um composto antitumoral mostra-se, pelo menos, duas ou três vezes mais seletivo para as células tumorais em comparação com as células não tumorais (Bézivin *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2015).

Com isso, a partir do cálculo do IS, o dEHJM-R e a Fr18 apresentaram um $\text{IS} > 1$ para a linhagem SK-MEL-28, sendo indicativo de uma leve seletividade dessas amostras para essa

linhagem tumoral. Em contrapartida, na linhagem HCT-116, as três amostras apresentaram baixos índices de seletividade, sugerindo que não há predileção para essa linhagem tumoral específica. O resultado obtido não invalida o efeito citotóxico *in vitro* das amostras testadas, bem como não deve ser um obstáculo para a continuidade dos estudos em outras linhagens celulares tumorais, visto que já é bastante debatido os efeitos tóxicos de agentes quimioterápicos em células não tumorais, tais como a droga padrão doxorrubicina, que apresentou IS = 0,01 para a linhagem HCT-116 em estudo realizado por Nunes (2022) e IS = 0,11 para essa mesma linhagem em estudo realizado por Ferreira (2023). Os efeitos tóxicos de um fármaco antitumoral são variáveis de acordo com o próprio agente, a dose, a via de administração e, até mesmo, a predisposição do paciente (Fernando e Jones, 2015; Smith e Prewett, 2017). Desse modo, a citotoxicidade de novas e potenciais drogas antitumorais em células saudáveis não deve limitar as investigações futuras de caracterização de seus efeitos sobre o câncer (Ferreira, 2023).

Além disso, a maioria dos estudos de investigação de atividade farmacológica de diterpenos isolados de *Jatropha* sp. tem como foco os ensaios *in vitro*, especialmente aqueles de avaliação da citotoxicidade em células cancerígenas, no entanto há uma lacuna dessa investigação em linhagens de células saudáveis (Souza *et al.*, 2024), como no presente estudo, sendo essa uma informação crucial no desenvolvimento de novos fitomedicamentos.

6. Conclusão

6. CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico da espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill., pertencente à família Euphorbiaceae, possibilitou o isolamento de seis compostos da classe dos diterpenos com esqueleto químico de latirano, sendo eles: 6Z-jatromollissimadiona (inérita na literatura), jatrogrossidiona, 2-*epi*-hidroxiisojatrogrossidiona, 15-*epi*-4E-jatrogrossidentadiona, 15-*epi*-4Z-jatrogrossidentadiona e multifidiona. Embora cinco compostos já tenham sido isolados em outras espécies do gênero *Jatropha*, o presente estudo mostra-se como o primeiro relato de isolamento dessas substâncias na espécie *J. mollissima*, o que confirma os relatos existentes na literatura e contribui com o conhecimento químico e taxonômico da família, do gênero e da espécie botânica.

O estudo de avaliação de citotoxicidade frente a linhagens celulares dos cânceres humanos colorretal (HCT-116) e melanoma (SK-MEL-28), através do ensaio de MTT, demonstrou atividade citotóxica significativa da Fração 23 (Fr23) para as duas linhagens, com maior efeito na linhagem de melanoma ($10,47 \pm 0,42 \mu\text{g/mL}$). O Extrato Hexânico Desengordurado das Raízes de *J. mollissima* (dEHJM-R) e a Fração 18 (Fr18) apresentaram atividade citotóxica moderada em ambas as linhagens. As amostras testadas apresentaram ainda inibição significativa da linhagem celular de queratinócitos e baixos índices de seletividade, o que pode representar mecanismos citotóxicos não seletivos, o que aponta para a necessidade de estudos de modificações estruturais que possam aumentar a seletividade desses compostos para as linhagens tumorais. No entanto, este dado torna-se importante perante a carência de avaliação de citotoxicidade de produtos naturais em linhagens não tumorais, etapa crucial no desenvolvimento de novos fármacos, não sendo um obstáculo para estudos futuros.

Os resultados obtidos neste estudo indicam que a metodologia utilizada foi eficiente no isolamento dos diterpenos latirânicos de *J. mollissima* e que esta espécie apresenta uma potencial atividade anticancerígena *in vitro* para os cânceres colorretal e melanoma, o que instiga a continuidade dos estudos com os compostos isolados dessa espécie, bem como com novas metodologias. Portanto, a partir do presente trabalho foi possível ampliar o conhecimento químico e farmacológico da espécie *Jatropha mollissima* (Pohl.) Baill.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, A.; JAIN, S. D.; GUPTA, A. K. Effectiveness of *Jatropha curcas* as Biodiesel and Antiviral: A Review. **International Journal of Newgen Research in Pharmacy & Healthcare**, p. 32-41, 2023.

AIYELAAGBE, O. O. et al. Antibacterial diterpenoids from *Jatropha podagrica* Hook. **Phytochemistry**, v. 68, n. 19, p. 2420–2425, out. 2007a.

AIYELAAGBE, O. O.; HAMID, A. A.; FATTORUSSO, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; SCHRÖDER, H. C.; MÜLLER, W. E. G.. Cytotoxic Activity of Crude Extracts as well as of Pure Components from *Jatropha* Species, Plants Used Extensively in African Traditional Medicine. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2011, n. 1, p. 1-7, jan. 2011.

AL-GHOUL, A.; ABU ZARGA, M.H.; AL-QUDAH, M.A. Chemical constituents of *Euphorbia hierosolymitana* Boiss. **Jordan Journal of Chemistry (JJC)**, v. 14, n. 4, p. 165-168, 2019.

ALMEIDA, Maria Zélia de. Plantas Medicinais: abordagem histórico contemporânea. In: ALMEIDA, Maria Zélia de. **Plantas Medicinais**. 3. ed. Salvador: Edufba, p. 33-40, 2011.

ANDREANI, T.; CHENG, R.; ELBADRI, K.; FERRO, C.; MENEZES, T.a; SANTOS, M. R. dos; PEREIRA, C. M.; SANTOS, H. A.. Natural compounds-based nanomedicines for cancer treatment: future directions and challenges. **Drug Delivery And Translational Research**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 2845-2916, 13 jul. 2024.

ARAÚJO, J.R.S.; MORAIS, J.G.; SANTOS, C.M.; ROCHA, K.C.A.; FAGUNDES, A.C.A.R.; SILVA FILHO, F..A.; MARTINS, F.; ALMEIDA, P.M.. Phytochemical prospecting, isolation, and protective effect of the ethanolic extract of the leaves of *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. **Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part A**, [S.L.], v. 84, n. 18, p. 743-760, 14 jun. 2021.

ARRUDA, E.; CORDEIRO, I.; CARNEIRO-TORRES, D. S.; SILVA, O. L. M. da. Flora of Bahia: *Brasiliocroton* (Euphorbiaceae). **SITIENTIBUS série Ciências Biológicas**, [S. l.], v. 23, 2023.

BANGAY, G.; BRAUNING, F. Z.; ROSATELLA, A.; DÍAZ-LANZA, A.M.; DOMÍNGUEZ-MARTÍN, E. M.; GONCALVES, B.; HUSSEIN, A.A.; EFFERTH, T.; RIJO, P. Anticancer diterpenes of African natural products: mechanistic pathways and preclinical developments. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 129, p. 155634, jul. 2024.

BATISTA, P. H. J. et al. TERPENOIDES AND COUMARINS FROM *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill. **Química Nova**, 2014.

BÉZIVIN, C.; TOMASI, S.; DÉVÉHAT, F. L.L.; BOUSTIE, J.. Cytotoxic activity of some lichen extracts on murine and human cancer cell lines. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 10, n. 6-7, p.

499-503, jan. 2003.

BIGIO, N.C.; SECCO, R.S.; MOREIRA, A.S. *Jatropha in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB17582>>. Acesso em: 04 fev. 2025.

BONCAN, D.A.T.; TSANG, S.S.K.; LI, C.; LEE, I. H.T.; LAM, Hon-Ming; CHAN, T.Fu.; HUI, J. H.L.. Terpenes and Terpenoids in Plants: interactions with environment and insects. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 19, p. 7382-7394, 6 out. 2020.

BRAQUEHAIS, I.D.; VASCONCELOS, F.R.; RIBEIRO, A.R.C.; SILVA, A.R.A da; FRANCA, M.G.A.; LIMA, D.R. de; PAIVA, C.F. de; GUEDES, M.I.F.; MAGALHÃES, F.e.A.. Estudo preliminar toxicológico, antibacteriano e fitoquímico do extrato etanólico das folhas de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. (pinhão-bravo, Euphorbiaceae), coletada no Município de Tauá, Ceará, Nordeste Brasileiro. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, [S.L.], v. 18, n. 21, p. 582-587, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006**. Aprova Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 jun. 2006. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm.

BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R.L.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.. Global cancer statistics 2022: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 229-263, 4 abr. 2024.

BRUM, R. L. et al. Jatrowediol, a lathyrane diterpene from *Jatropha weddelliana*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 2, p. 259–262, abr. 2001.

BRUM, R. L. et al. Jatrowedione, a lathyrane diterpene from *Jatropha weddelliana*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 7, p. 1225–1227, ago. 1998.

CAN-AKÉ, R. et al. Bioactive Terpenoids from Roots and Leaves of *Jatropha gaumeri*. **Rev. De La Soc. Química De México**, v. 48, p. 11–14, 2004.

CATENI, F.; FALSONE, G.; ZILIC, J. Terpenoids and glycolipids from Euphorbiaceae. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 3, n. 5, p. 425-437, 2003.

CAVALCANTE, N. B.; SANTOS, A.D.C.; ALMEIDA, J.R.G.S. The genus *Jatropha* (Euphorbiaceae): a review on secondary chemical metabolites and biological aspects. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 318, p. 108976, fev. 2020.

CAVALCANTI, D.F.G.; SILVEIRA, D.M.; SILVA, G.C. Aspectos e potencialidades biológicas do gênero *Croton* (Euphorbiaceae). **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 45931-45946, 13 jul. 2020.

CHAVES, G.R. **Caraterização fitoquímica, atividade antioxidante *in vitro* e avaliação de**

toxicidade e atividades antinociceptiva e cicatrizante em mus musculus de extrato hidroetanólico de folhas de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. 2023. Tese (Doutorado em Bioquímica e Fisiologia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

CHEN, T.; XIAO, Z.; LIU, X.; WANG, T.; WANG, Y.; YE, F.; SU, J.; YAO, X.; XIONG, L.; YANG, D.-H.. Natural products for combating multidrug resistance in cancer. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 202, p. 107099-107099, abr. 2024.

CHOKCHAISIRI, R. et al. Anti-herpes simplex type-1 (HSV-1) activity from the roots of *Jatropha multifida* L. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 2, p. 328–333, 5 fev. 2020.

DAS, B. et al. Diterpenoids from *Jatropha multifida*. **Phytochemistry**, v. 69, n. 14, p. 2639–2641, out. 2008.

DAS, B. et al. New Macrocyclic Diterpenoids from *Jatropha multifida*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 3, p. 318–320, 2009.

DENTON, R. W. et al. New Diterpenes from *Jatropha d. ivaricata*. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 6, p. 829–831, 1 jun. 2001.

DEVAPPA, R.K.; MAKKAR, H.P.S; BECKER, K.. *Jatropha* diterpenes: a review. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 88, p. 301-322, 2011.

DURÁN-PEÑA, M.J.; ARES, J.M.B.; HANSON, J. R.; COLLADO, I.G.; HERNÁNDEZ-GALÁN, R. Biological activity of natural sesquiterpenoids containing a gem-dimethylcyclopropane unit. **Natural Product Reports**, [S.L.], v. 32, n. 8, p. 1236-1248, maio 2015.

Euphorbiaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB113>>. Acesso em: 03 abr. 2024

FALODUN, A. et al. A Novel Anticancer Diterpenoid from *Jatropha Gossypifolia*. **Natural Product Communications**, v. 7, n. 2, 1 fev. 2012b.

FALODUN, A. et al. Isolation and characterization of a new anticancer diterpenoid from *Jatropha gossypifolia*. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 45, n. 10, p. 636–639, 10 jan. 2012a.

FALODUN, A.; IMIEJE, V.; ERHARUYI, O.; JOY, A.; LANGER, P.; JACOB, M.; KHAN, S.; ABALDRY, M.; HAMANN, M.. Isolation of antileishmanial, antimalarial and antimicrobial metabolites from *Jatropha multifida*. **Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine**, [S.L.], v. 4, n. 5, p. 374-378, maio 2014.

FÉLIX-SILVA, J.; GOMES, J.A.; FERNANDES, J.M.; MOURA, A.K.C.; MENEZES, Y. A.; SANTOS, E.C.G.; TAMBOURGI, D.V.; SILVA-JUNIOR, A.A.; ZUCOLOTTI, S.M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.. Comparison of two *Jatropha* species (Euphorbiaceae) used popularly to treat snakebites in Northeastern Brazil: chemical profile, inhibitory activity against bothrops erythromelas venom and antibacterial activity. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 213, p. 12-20, mar. 2018.

FERNANDO, J.; JONES, R.. The principles of cancer treatment by chemotherapy. **Surgery (Oxford)**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 131-135, mar. 2015.

FERREIRA, R. C.. **ÓLEO ESSENCIAL DAS PARTES AÉREAS DE *Conyza bonariensis* (L.) CRONQUIST (ASTERACEAE): CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA, EFEITO ANTIMELANOMA IN VITRO E TOXICIDADE EM MODELO DE PEIXE-ZEBRA**. 2023. 201 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará, João Pessoa, 2023.

FORZATO, C.; NITTI, P.. New Diterpenes with Potential Antitumoral Activity Isolated from Plants in the Years 2017–2022. **Plants**, v. 11, n. 17, p. 2240, 2022.

GARCIA, P.; OLIVEIRA, A.; BATISTA, R.. Occurrence, Biological Activities and Synthesis of Kaurane Diterpenes and their Glycosides. **Molecules**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 455-483, 13 mar. 2007.

GODONE, R.L.N.; LEITÃO, G.M.; ARAÚJO, N.B.; CASTELLETTI, C.H.M.; LIMA-FILHO, J.L.; MARTINS, D.B.G.. Clinical and molecular aspects of breast cancer: targets and therapies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 106, p. 14-34, out. 2018.

GOMES, J. A. S.; FÉLIX-SILVA, J.; FERNANDES, J. M.; AMARAL, J. G.; LOPES, N. P.; EGITO, E. S.T.; SILVA-JÚNIOR, A. A.; ZUCOLOTO, S. M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.. Aqueous Leaf Extract of *Jatropha mollissima*(Pohl) Bail Decreases Local Effects Induced by Bothropic Venom. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2016, p. 1-13, 2016.

GOULART, M. O. F. et al. Fitoconstituintes químicos isolados de *Jatropha elliptica*, atribuição dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono e hidrogênio dos diterpenos Jatrolonas A e B. **Química Nova**, v. 16, n. 2, p. 95–100, 1993.

HUANG, M.; LU, J.-J.; DING, J.. Natural Products in Cancer Therapy: past, present and future. **Natural Products And Bioprospecting**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 5-13, 3 jan. 2021.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 5 fev. 2025.

INDRAYANTO, G.; PUTRA, G. S.; SUHUD, F.. Validation of in-vitro bioassay methods: application in herbal drug research. **Profiles Of Drug Substances, Excipients And Related Methodology**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 273-307, 2021.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. – 6ªed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2020.

ISLAM, M. T.; QUISPE, C.; HERRERA-BRAVO, J.; RAHAMAN, M. M.; HOSSAIN, R.;

SARKAR, C.; RAIHAN, M.A.; CHOWDHURY, M.; UDDIN, S. J.; SHILPI, J. A; CASTRO e SOUSA, J. M.; MELO-CAVALCANTE, A.A. C.; MUBARAK, M.S.; SHARIFI-RAD, J.; CALINA, D.. Activities and Molecular Mechanisms of Diterpenes, Diterpenoids, and Their Derivatives in Rheumatoid Arthritis. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2022, p. 1-20, 25 mar. 2022.

JAKUPOVIC, J.; GRENZ, M.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Rhamnofolane derivatives from *Jatropha grossidentata*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 9, p. 2997–2998, jan. 1988.

KUPCHAN, S. M.; SIGEL, C. W.; MATZ, M. J.; RENAULD, J.A. S.; HALTIWANGER, R.C.; BRYAN, R. F.. Jatrophone, a novel macrocyclic diterpenoid tumor inhibitor from *Jatropha gossypifolia*. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 92, n. 14, p. 4476-4477, jul. 1970.

LEAL, C.K.A.; AGRA, M.F. Estudo Farmacobotânico Comparativo das folhas de *Jatropha molissima* (Pohl) Baill. e *Jatropha ribifolia* (Pohl) Baill. (Euphorbiaceae). *Acta Farmacêutica Bonaerense*, v. 24, n. 1, p. 5-13, 2005.

LI, W.; TANG, Y.Q.; SANG, J.; FAN, R.-Z.; TANG, G.-H.; YIN, S.. Jatrolfolianes A and B: two highly modified lathyrane diterpenoids from *jatropha gossypifolia*. **Organic Letters**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 106-109, 12 dez. 2019.

LIU, J.; YANG, Y.; XIA, J.; LI, X.; LI, Z.; ZHOU, L.; QIU, M.. Cytotoxic diterpenoids from *Jatropha curcas* cv. *nigroviensrugosus* CY Yang Roots. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 117, p. 462-468, set. 2015.

LIU, Y.Q.; WANG, X.-L.; HE, D.-H.; CHENG, Y.X.. Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: a review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 80, n. 1, p. 153402-153462, jan. 2021.

MABOU, F.D.; YOSSA, I.B.N.. TERPENES: Structural classification and biological activities. **IOSR J Pharm Biol Sci**, v. 16, p. 25-40, 2021

MAGALHÃES, K.N. **Plantas Medicinais do Nordeste brasileiro**: etnofarmacopeia do professor francisco josé de abreu matos. 2019. 220 f. Tese (Doutorado) - Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

MANE, S. S.; DEARDEN, D. V.; LEE, K. W. Identifying and Quantifying Relative Concentrations of Epimers in Mixtures via Cyclic Ion Mobility Mass Spectrometry: Dexamethasone and Betamethasone as a Case Study. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 35, n. 10, p. 2458–2464, 2 out. 2024.

MELO, J.G.; RODRIGUES, M.D.; NASCIMENTO, S.C.; AMORIM, E.L.C.; ALBUQUERQUE, U.P.. Cytotoxicity of plants from the Brazilian semi-arid region: a comparison of different selection approaches. **South African Journal Of Botany**, [S.L.], v. 113, p. 47-53, nov. 2017.

MENDES, E.; RAMALHETE, C.; DUARTE, N. Myrsinane-Type Diterpenes: A

Comprehensive Review on Structural Diversity, Chemistry and Biological Activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 147, 21 dez. 2023.

Ministério da Saúde. Estimativa: INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>.

MINH, T.N.; XUAN, T.D.; TRAN, H.D.; VAN, T. M.; ANDRIANA, Y.; KHANH, T. D.; VAN QUAN, N.; AHMAD, A.. Isolation and Purification of Bioactive Compounds from the Stem Bark of *Jatropha podagrica*. **Molecules**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 889, 3 mar. 2019.

MOSQUERA, M. E. G.; JIMÉNEZ, G.; TABERNERO, V.; VINUEZA-VACA, J.; GARCÍA-ESTRADA, C.; KOSALKOVÁ, K.; SOLA-LANDA, A.; MONJE, B.; ACOSTA, C.; ALONSO, R.; VALERA, M.Á.. Terpenes and Terpenoids: building blocks to produce biopolymers. **Sustainable Chemistry**, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 467-492, 12 ago. 2021.

NAENGCHOMNONG, W.; TARNCHOMPOO, B.; THEBTARANONTH, Y. (+)-JATROPHOL, (+)-MARMESIN, PROPACIN AND JATROPHIN FROM THE ROOTS OF *JATROPHA CURCAS* (EUPHORBIACEAE). **ScienceAsia**, v. 20, n. 2, p. 073, 1994.

NIŽNANSKÝ, L.; OSINOVÁ, D.; KURUC, R.; SZABÓ, A.H.; SZÓRÁDOVÁ, A.; MASÁR, M.; NIŽNANSKÁ, Ž.. Natural Taxanes: from plant composition to human pharmacology and toxicity. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 24, p. 15619, 9 dez. 2022.

NUNES, A. E.A.. **AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DO DERIVADO ACRIDÍNICÓICO-1'- { (4-FLUÓRBENZILIDENO)-AMINO } -5'-OXO - 1,5'DIÍDRO-10H-ESPIRO[ACRIDINA-9,2'-PIRROL]-4'-CARBONITRILA (AMTAC-07) EM CÉLULAS NÃO TUMORAIS**. 2022. 38 f. TCC (Graduação) - Curso de Graduação em Farmácia, Faculdade Nova Esperança (Facene), João Pessoa, 2022.

OLIVEIRA, A.C. R. **Caracterização da ação antitumoral do extrato do fungo *Trichoderma asperelloides***. 2023. 127 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Genética, Departamento de Genética, Ecologia e Evolução, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.

OLIVEIRA, D.G. A família Euphorbiaceae Juss. em um fragmento de Caatinga em Sergipe. **Scientia Plena**. v. 9, n.4, 07 abr. 2013.

OLIVEIRA, É. C. S. ; TROVÃO, D. M. de B. M. O uso de plantas em rituais de rezas e benzeduras: um olhar sobre esta prática no estado da Paraíba. **Revista Brasileira de Biociências**, [S. l.], v. 7, n. 3, 2009.

OLIVEIRA, P.F.; ALVES, J. M.; DAMASCENO, J. L.; OLIVEIRA, R.A.M.; DIAS, H.J.; CROTTI, A. E. M.; TAVARES, D. C.. Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 183-188, mar. 2015.

PASSOS, J.G.R. *et al.* Anti-inflammatory, healing and antiophidic potential of *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. (Euphorbiaceae): from popular use to pharmaceutical formulation in

gel. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 173, p. 116290, abr. 2024.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 5. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

PAZ, Larissa Lima *et al.* Plantas medicinais que ajudam no controle da ansiedade. **Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 2909-2925, 14 nov. 2023.

PEREIRA S.A, MENDONÇA M.S, BARBALHO C.R.S, MENDES A.M.S. Seed and seedling morphology of two species of the genus *Jatropha* L. (Euphorbiaceae). **J. Neotrop. Biol.** 18(1): 37-43, 2021.

PERTINO, M. *et al.* Gastroprotective effect and cytotoxicity of terpenes from the Paraguayan crude drug “yagua rova” (*Jatropha isabelli*). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 3, p. 553–559, maio 2007.

PRADO, Ns.; BONAN, Rf.; LEONEL, Ac.; CASTRO, Juf.; CARVALHO, Ej.; SILVEIRA, Fm.; PEREZ, De.. Awareness on oral cancer among patients attending dental school clinics in Brazil. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S.L.], v. 1, n. 25, p. 89-95, 2020.

QUEIROZ NETO, R. F.; ARAÚJO JÚNIOR, H.N.; FREITAS, C.I.A.; COSTA, K.M.F.M.; ABRANTES, M.R.; ALMEIDA, J.G.L.; TORRES, T.M.; MOURA, G.H.F.; BATISTA, J.S. The *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill: chemical and pharmacological activities of the latex and its extracts. **Semina: Ciências Agrárias**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 2613, 29 ago. 2019.

RAMALHO, S. D.; PINTO, M. E.F.; FERREIRA, D.; BOLZANI, V. S. Biologically Active Orbitides from the Euphorbiaceae Family. **Planta Medica**, [S.L.], v. 84, n. 09/10, p. 558-567, 23 nov. 2017.

RAVINDRANATH, N. *et al.* Jatrophenone, a Novel Macrocyclic Bioactive Diterpene from *Jatropha gossypifolia*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 7, p. 870–871, 2003.

RIBEIRO, A.R.C.; ANDRADE, F. D. de; MEDEIROS, M. .C. ; CAMBOIM, A. .S.; PEREIRA JÚNIOR, F. A.; ATHAYDE, A.C.R.; RODRIGUES, O. G.; SILVA, W. W.. Estudo da atividade anti-helmíntica do extrato etanólico de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. (Euphorbiaceae) sob *Haemonchus contortus* em ovinos no semiárido paraibano. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 1051-1055, nov. 2014.

RIBEIRO, V.P.; ARRUDA, C.; EL-SALAM, M. A.; BASTOS, J.K.. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: a review. **Pharmaceutical Biology**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 253-268, 1 jan. 2018.

RIOS, J. B. **Estudo Químico da raiz de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill; identificação de compostos fenólicos em quatro espécies do gênero *Anthurium* através de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas**. 2011. 77 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

ROCHA, L.P.B. *et al.* Uso de plantas medicinais: histórico e relevância. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 10, 5 ago. 2021.

ROY, A.; DATTA, S.; BHATIA, K.S.; BHUMIKA; JHA, P.; PRASAD, R.. Role of plant derived bioactive compounds against cancer. **South African Journal Of Botany**, [S.L.], v. 149, p. 1017-1028, set. 2022.

SÁ- FILHO, G.F. *et al.* Plantas medicinais utilizadas na caatinga brasileira e o potencial terapêutico dos metabólitos secundários: uma revisão. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 13, 9 out. 2021.

SABANDAR, C.W. *et al.* Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): a review. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 85, p. 7-29, jan. 2013.

SANTOS, M.O.; LIMA, F.C.S.; MARTINS, L.F.L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L.M.; CANCELA, M.C.. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 1-12, 6 fev. 2023.

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

SILVA, Débora Reis da. **Conhecimento popular e o uso de plantas medicinais: narrativas de idosos moradores do bairro da Primavera, em Cametá - PA.** 2023. 17 f. Trabalho de Curso (Licenciatura em Ciências Naturais) – Faculdade de Ciências Naturais, Campus Universitário do Tocantins/Cametá, Universidade Federal do Pará, Cametá, 2023.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos.** 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2019.

SIQUEIRA, C.D.. **BIOTRANSFORMAÇÃO DE DITERPENOS UTILIZANDO CULTURAS DE FUNGOS ENDOFÍTICOS E FILAMENTOSOS.** 2016. 235 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; TSICHRITZIS, F.; JAKUPOVIC, J.. Diterpenes and a lignan from *Jatropha grossidentata*. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 1731-1735, maio 1992.

SMITH, S.; PREWETT, S.. Principles of chemotherapy and radiotherapy. **Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 206-212, jul. 2017.

SOUZA, T. A. de; PEREIRA, L. H. A.; ALVES, A. F.; DOURADO, D.; LINS, J. S.; SCOTTI, M. T.; SCOTTI, L.; ABREU, L. S.; TAVARES, J. F.; SILVA, Marcelo S.. *Jatropha* Diterpenes: an updated review concerning their structural diversity, therapeutic performance, and future pharmaceutical applications. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 1399-1434, 19 out. 2024.

SUTTHIVAIYAKIT, S. *et al.* A novel 8,9-seco-rhamnofolane and a new rhamnofolane endoperoxide from *Jatropha integerrima* roots. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 18, p. 3637–

3640, abr. 2003.

SUN, P.; CAO, D.-H.; XIAO, Y.-D.; ZHANG, Z.-Y.; WANG, J.-N.; SHI, X.-C.; XIAO, C.-F.; HU, H.-B.; XU, Y.-K.. Aspidoptoids A–D: four new diterpenoids from aspidopterys obcordata vine. **Molecules**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 529-538, 25 jan. 2020.

SUTTHIVAIYAKIT, S. et al. Diterpenes, Sesquiterpenes, and a Sesquiterpene–Coumarin Conjugate from *Jatropha integerrima*. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 11, p. 2024–2027, 30 nov. 2009.

TAYLOR, M. D. et al. Plant anticancer agents. 28. New antileukemic jatrophone derivatives from *Jatropha gossypifolia*: structural and stereochemical assignment through nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 10, p. 3177–3183, 1 maio 1983.

TETALI, S.D. Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. **Planta**, [S.L.], v. 249, n. 1, p. 1-8, 22 nov. 2018.

THAKUR, H. A.; PATIL, D. A. Taxonomic and phylogenetic assessment of the Euphorbiaceae: a review. **Journal of Experimental Sciences**, v. 2, n. 3, 2011.

TRINDADE, M.J.S.; LAMEIRA, O.A. Espécies úteis de família Euphorbiaceae en Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 19, n. 4, p. 292-309, 2014.

VELA, F. et al. Pharmacological Potential of Lathyrane-Type Diterpenoids from Phytochemical Sources. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 7, p. 780, 23 jun. 2022.

VIEIRA, D.S.; OLIVEIRA, F. T.; SUAREZ, J.A.G.; SILVA, D.P.; BERNARDO, T.H.L.; BASTOS, M.L.A. Biological activities: anti-infectious, antioxidant and healing of the vegetable species *jatropha multifida*. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 74, n. 2, p. 1-10, nov. 2021.

WONG, J.; ROND, T.; D'ESPAUX, L.; HORST, C.van D.; DEV, I.; RIOS-SOLIS, L.; KIRBY, J.; SCHELLER, H.; KEASLING, J.. High-titer production of lathyrane diterpenoids from sugar by engineered *Saccharomyces cerevisiae*. **Metabolic Engineering**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 142-148, jan. 2018.

XU, Y.; TANG, P.; ZHU, M.; WANG, Y.; SUN, D.; LI, H.; CHEN, L.. Diterpenoids from the genus *Euphorbia*: structure and biological activity (2013-2019). **Phytochemistry**, [S.L.], v. 190, n. 1, p. 112846, out. 2021.

YANG, Y.-F. et al. New jatrophenol-type diterpenes from *Jatropha curcas* cv. Multiflorum CY Yang. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 3, n. 3, p. 99–102, 29 jun. 2013.

ZAGO, L. M.S.; MOURA, M. E.P. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. **Tecnia**, Goiânia, v. 3, n. 1, p. 257-173, Jan.-Jun. 2018.

ZHANG, C.-Y. et al. Antitumor Activity of Diterpenoids from *Jatropha gossypifolia* : Cell Cycle Arrest and Apoptosis-Inducing Activity in RKO Colon Cancer Cells. **Journal of**

Natural Products, v. 81, n. 8, p. 1701–1710, 24 ago. 2018a.

ZHANG, D.B. et al. Jatrophainolides A–C, new cembrane-type diterpenoids with PTP1B inhibitory activity from the root bark of *Jatropha integerrima*. **Phytochemistry Letters**, v. 36, p. 166–170, abr. 2020.

ZHANG, J.-S. et al. Cytotoxic macrocyclic diterpenoids from *Jatropha multifida*. **Bioorganic Chemistry**, v. 80, p. 511–518, out. 2018b.

ZHANG, J.-S.; ZHANG, Y.; LI, S.; AHMED, A.; TANG, G.-H.; YIN, S.. Cytotoxic macrocyclic diterpenoids from *Jatropha multifida*. **Bioorganic Chemistry**, [S.L.], v. 80, n. 1, p. 511-518, out. 2018.

ZHANG, X.-Q. et al. Diterpenoids from the root bark of *Jatropha curcas* and their cytotoxic activities. **Phytochemistry Letters**, v. 5, n. 4, p. 721–724, dez. 2012.

ZHANG, Xiao-Qiang; LI, Fu; ZHAO, Zhi-Gang; LIU, Xing-Li; TANG, Ya-Xiong; WANG, Ming-Kui. Diterpenoids from the root bark of *Jatropha curcas* and their cytotoxic activities. **Phytochemistry Letters**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 721-724, dez. 2012.

ZHU, J.-Y. et al. Natural thioredoxin reductase inhibitors from *Jatropha integerrima*. **RSC Advances**, v. 5, n. 58, p. 47235–47243, 2015.

ZHU, J.-Y.; ZHANG, C.-Y.; DAI, J.-J.; RAHMAN, K.; ZHANG, H.. Diterpenoids with thioredoxin reductase inhibitory activities from *Jatropha multifida*. **Natural Product Research**, [S.L.], v. 31, n. 23, p. 2753-2758, 10 mar. 2017.