

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

**VIVIANNE MARCELINO DE MEDEIROS**

**ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Croton grewoides* Baill. E REVISÃO DA  
OCORRÊNCIA DAS PRINCIPAIS CLASSES DE METABÓLITOS DO GÊNERO  
*Croton***

**SAPIENTIA AEDIFICAT**

**João Pessoa – PB**

**2012**

**VIVIANNE MARCELINO DE MEDEIROS**

**ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Croton grewoides* Baill. E REVISÃO DA  
OCORRÊNCIA DAS PRINCIPAIS CLASSES DE METABÓLITOS DO GÊNERO  
*Croton***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica “Prof. Delby Fernandes de Medeiros” do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutor em Farmacoquímica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Josean Fachine Tavares**

**João Pessoa – PB**

**2012**

M488e Medeiros, Vivianne Marcelino de.

*Estudo fitoquímico de Croton grewoides Baill. e  
revisão da ocorrência das principais classes de  
metabólitos do gênero Croton / Vivianne Marcelino de  
Medeiros.- João Pessoa, 2012.*

*285f. : il.*

*Orientador: Marcelo Sobral da Silva*

*Co-orientador: Josean Fachine Tavares*

VIVIANNE MARCELINO DE MEDEIROS

**ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Croton grewioides* Baill. E REVISÃO DA  
OCORRÊNCIA DAS PRINCIPAIS CLASSES DE METABÓLITOS DO GÊNERO  
*Croton***

Tese aprovada em ----- / ----- / -----

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva**

Universidade Federal da Paraíba - (Orientador)

---

**Profa. Dra. Bárbara Viviana de Oliveira Santos**

Universidade Federal da Paraíba – (Examinadora interna)

---

**Profa. Dra. Celidarque da Silva Dias**

Universidade Federal da Paraíba – (Examinadora Interna)

---

**Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa**

Universidade Federal de Sergipe - (Examinador Externo)

---

**Prof. Dr. Jorge Maurício David**

Universidade Federal da Bahia - (Examinador Externo)

**“ Aos meus pais e avós, os verdadeiros mestres da minha vida.”**

## AGRADECIMENTOS

Bem sei que corro o risco de não dar conta deste "muitíssimo obrigada" como é merecido, por que será difícil exprimir a importância de sentimentos na realização de um trabalho científico.

O sentimento de afeto e amizade foram os que permitiram passar finais de semana eluindo pacientemente placas analíticas, reabrir as colunas cromatográficas após memorandos e regras de difícil compreensão, coletar mais uma fração mesmo estando muito cansada e após críticas injustas.

Se os desafios foram grandes, a motivação e a generosidade de meus amigos e familiares foram ainda maiores.

É por nunca terem me deixado só que agradeço:

Primeiramente a Deus por ser sempre meu maior amparo e refúgio. Dias e noites se passaram. Vitórias foram conquistadas. Derrotas foram superadas. E o dia da realização de mais uma etapa chegou, contigo sempre ao meu lado. Obrigada, Senhor.

Aos meus pais, Otávio e Lúcia, meus maiores incentivadores, meus grandes amigos. Obrigada por toda dedicação e incentivo; pelo apoio nos momentos de dificuldade. É muito fácil enfrentar qualquer obstáculo quando sabemos que temos um porto seguro, um lugar onde sempre seremos bem recebidos. Muito obrigada por todo amor.

As minhas irmãs, Lesly Anne, Raylanne e Kalyanne por sempre estarmos juntas, incentivando umas as outras na busca de nossos ideais e por serem meu alicerce e refúgio.

Aos meus avós, Olívio (*in memorian*), Sebastião (*in memorian*), Otávia e Maria Alaide por toda dedicação ao longo de toda minha vida. Sei que onde vocês estiverem estão vibrando com mais esta conquista.

Aos meus cunhados Aristófanis, José João e Matheus pela ajuda, amizade, apoio, companheirismo e confiança na minha capacidade de sempre chegar adiante.

A todos os meus tios, tias, primos e primas por serem sempre peças fundamentais e exemplos de vida e dignidade, itens essenciais a minha formação.

As minhas almas gêmeas, Ana Waleska, Izamária, Nádia, Kaliane e Karine por serem meu alicerce, minha base de sustentação sempre que meus pés quiseram vacilar. Por me erguerem e me fazerem seguir sempre em frente.

Ao meu namorado George, porque apesar de estarmos num processo de conhecimento, você se envolve por inteiro com tudo que diz respeito a mim e deste modo vem se

demonstrando um companheiro participativo, acolhedor e incentivador. Obrigada por todo apoio e dedicação.

Ao professor Marcelo Sobral da Silva expresso meus sinceros agradecimentos pela orientação deste trabalho, pelo incentivo, pela confiança depositada, por todos os ensinamentos.

Ao professor Josean Fechine Tavares por todos os ensinamentos, amizade e dedicação durante a realização deste trabalho.

Aos professores José Maria Barbosa Filho, Maria de Fátima Vanderlei e todos os professores da pós-graduação pela disponibilidade e ensinamentos partilhados.

Ao Prof. José Pinto Siqueira Júnior, Suellen e Vivyanne dos Santos Falcão Silva pela colaboração na realização dos testes farmacológicos.

A todos os meus colegas de turma, em especial aos amigos conquistados Adriana, Camila, Gabriela, Ana Cláudia, Daniele, Roosevelt, Rafael, Egberto, Steno, Sócrates, e Vanine por que a amizade de vocês faz toda a diferença.

A minha pequena e eterna iniciação científica Heloísa Mara por toda amizade, dedicação, incentivo e por sempre acreditar que sou capaz. Obrigada por tudo que representas na minha vida.

A minha alma irmã Rafaela Soares, aquela a quem meu coração acolheu. Obrigada por tanto amor, companheirismo, dedicação. Você foi meu maior presente neste último ano por me fazer aprender a vê a vida por um ângulo diferente e mais radiante. Obrigada por todo exemplo que tens sido para mim.

Aos alunos de iniciação científica, em especial Amanda, pela ajuda no laboratório.

Aos meus amigos de laboratório: Abraão, Analúcia, Ana Silvia, Anne Dayse, Jaqueline, Sara, Carol, Paula Salgado, Charlane, Marianne, Narlize, Thaisa, Fábio, Madalena, Dayseanne, Sandro, Camila (Carioca), Hellane, Isis, Cínthia, Paula, Denise e, Manso. Vocês fizeram com que o dia a dia do laboratório fosse muito divertido. Terei saudade da agradável convivência diária com vocês.

A todos os funcionários do LTF, pelos diversos serviços prestados em especial a Raimundo Nonato pelas ajudas constantes na bancada e a Vicente Carlos pela obtenção dos espectros de RMN e pela imensa amizade.

A todos os cidadãos brasileiros, que com o pagamento dos seus impostos, financiaram os meus estudos e o desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

## RESUMO

MEDEIROS, V. M. **ESTUDO FITOQUÍMICO DE *Croton grewioides* Baill. E REVISÃO DA OCORRÊNCIA DAS PRINCIPAIS CLASSES DE METABÓLITOS DO GÊNERO *Croton***. 2012. Tese (Doutorado em Farmacoquímica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica “Prof. Delby Fernandes de Medeiros”, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

A família Euphorbiaceae é a sexta maior família de vegetais do mundo representada por 300 gêneros e 7500 espécies. Dentre os inúmeros gêneros que compõe esta família, o gênero *Croton* se destaca como o segundo maior, com cerca de 800 espécies, possuindo uma distribuição neotropical. Esse gênero tem sido um dos mais estudados, em grande parte devido aos compostos químicos promissores produzido por este grupo. Visando contribuir para o estudo quimiotaxonômico da família Euphorbiaceae e do gênero *Croton*, o extrato de *C. grewioides* foi submetido a um estudo fitoquímico para isolar seus constituintes químicos, através de métodos cromatográficos usuais, e depois para identificá-los por meio de métodos espectroscópicos, tais como Infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais, espectométricos, espectometria de massas, além de comparação com dados da literatura. O estudo químico das partes aéreas de *C. grewioides* resultou na identificação de treze substâncias (*ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\alpha$ ,16-olideo-21-ato, *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\beta$ ,16-olideo-21-ato, *ent*-15,16-epoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno, *ent*-15,16-epoxi-20-acetoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno, ácido *ent*-15,16-epóxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrien-20-óico, 2-oxo-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -cleroda-3,13-dien-15,16-olideo, ácido cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-8-óico, ácido *ent*-caur-16-en-19-óico, *ent*-7 $\alpha$ -acetoxitraquiloban-18-óico, ferulato de octila, 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno, 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona e estigmast-4-en-3-ona), sendo destes, três descritos pela primeira vez na literatura, dois isolados pela primeira vez no gênero e oito relatados pela primeira vez na espécie. A composição química do óleo essencial apresentou dezoito componentes, dentre os quais,  $\alpha$ -pineno (47,43%) mostrou-se com o composto majoritário. O óleo essencial de *C. grewioides* e o  $\alpha$ -pineno foram testados para a toxicidade contra *Staphylococcus aureus* SA-1199B e IS-58. O óleo essencial de *C. grewioides* e o  $\alpha$ -pineno testado não mostraram qualquer atividade antibacteriana significativa contra as cepas *Staphylococcus aureus* usados, mas foram capazes de modular a resistência bacteriana a drogas.

**Palavras-chave:** *Croton grewioides*, Diterpenos,  $\alpha$ -pineno, Óleo essencial e Modulação Bacteriana.

## ABSTRACT

MEDEIROS, V. M. **PHYTOCHEMICAL STUDY OF *Croton grewioides* Baill. AND REVIEW OF THE OCCURRENCE OF MAJOR METABOLITES CLASSES OF GENUS *Croton***. 2012. Thesis (Ph.D. in Pharmachemistry of Bioactive Synthetic and Natural Products) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica “Prof. Delby Fernandes de Medeiros”, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

Euphorbiaceae is the sixth largest family of plants in the world and it is represented by 300 genera and approximately 7500 species. Among the many genus that composes this family, *Croton* stands as the second largest, with about 800 species, possessing a neotropical distribution. It is one of the genus more studied, largely due to promising bioactive compounds produced by this group. To contribute to the chemotaxonomic study of family Euphorbiaceae and genus *Croton*, the extract of *C. grewioides* was subjected to a phytochemical study to isolate its chemical constituents, through usual chromatographic methods, and then to identify them by means of spectroscopic methods such as infrared, NMR<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C and uni-dimensional, mass spectrometry, and comparison with literature data. The chemical study of aerial parts of *C. grewioides* resulted in the identification of thirteen compounds (*ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\alpha$ ,16-olide-21-ate, *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\beta$ ,16-olide-21-ate, *ent*-15,16-epoxy-2-oxo-3,13(16),14-clerodatriene, *ent*-15,16-epoxy-20-acetoxy-2-oxo-3,13(16),14-clerodatriene, *ent*-15,16-epoxy-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrien-20-oic acid, 2-oxo-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -cleroda-3,13-dien-15,16-olide, cleroda-3,13-dien-15,16-olide-8-oic acid, *ent*-kaur-16-en-19-oic acid, *ent*-7 $\alpha$ -acetoxytraquiloban-18-oic, octasyl *trans*-ferulate, 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene, 2-hidroxy-4,6-dimethoxy-acetofenone e estigmast-4-en-3-one), and three first described in the literature, isolates the first time in gender and eight first reported in the species. The chemical composition of essential oil showed eighteen components, among which  $\alpha$ -pinene (47.43%) showed up with major compound. Essential oil *C. grewioides* and  $\alpha$ -pinene were tested for toxicity against *Staphylococcus aureus* SA-1199B and IS-58. The essential oil *C. grewioides* and  $\alpha$ -pinene tested did not show any significant antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* strains used, but were able to modulate the bacterial resistance to drugs.

**Keywords:** *Croton grewioides*, Diterpenes,  $\alpha$ -pinene, Essential oil and Bacterial modulation.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                           |                                                     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>AcOEt</b>              | Acetato de Etila                                    |
| <b>APT</b>                | Attached Proton Test                                |
| <b>BB</b>                 | Broad Band                                          |
| <b>CC</b>                 | Cromatografia em coluna                             |
| <b>CCDA</b>               | Cromatografia em Camada Delgada Analítica           |
| <b>COSY</b>               | Correlation Spectroscopy                            |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>   | Clorofórmio deuterado                               |
| <b>Cg</b>                 | <i>Croton grewioides</i>                            |
| <b>CG-EM</b>              | Cromatografia gasosa – Espectometria de massa       |
| <b>d</b>                  | Duplete                                             |
| <b>dd</b>                 | Duplo duplete                                       |
| <b>DEPT</b>               | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| <b>dt</b>                 | Duplo tripleto                                      |
| <b>EEB</b>                | Extrato Etanólico Bruto                             |
| <b>EtOH</b>               | Etanol                                              |
| <b>HMBC</b>               | Heteronuclear Multiple Bond Correlation             |
| <b>HMQC</b>               | Heteronuclear Multiple Quantum Correlation          |
| <b>J</b>                  | Constante de acoplamento                            |
| <b>m</b>                  | Multiplete                                          |
| <b>MHz</b>                | Megahertz                                           |
| <b>NOESY</b>              | Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy         |
| <b>OMS</b>                | Organização Mundial de Saúde                        |
| <b>p.</b>                 | Página                                              |
| <b>Ppm</b>                | Partes por milhão                                   |
| <b>Qd</b>                 | Quarteto de duplete                                 |
| <b>RMN <sup>13</sup>C</b> | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13         |
| <b>RMN <sup>1</sup>H</b>  | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio         |
| <b>s</b>                  | Simpleto                                            |
| <b>sl</b>                 | Simpleto largo                                      |
| <b>t</b>                  | Triplete                                            |
| <b>δ</b>                  | Deslocamento químico em ppm                         |
| <b>Mm</b>                 | Micromêtro                                          |

## LISTA DE FIGURAS

|                    |                                                                                                                          |     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 1 -</b>  | Ramo de <i>C. grewioides</i> com destaque para as folhas e frutos.....                                                   | 32  |
| <b>Figura 2 -</b>  | Deslocamento químico do carbono da metila CH <sub>3</sub> -19 quando <i>trans</i> ou <i>cis</i> .....                    | 151 |
| <b>Figura 3 -</b>  | Estrutura química do 2-oxo-cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-21-ato.                                                        | 153 |
| <b>Figura 4 -</b>  | Espectro de massas de alta resolução de Cg-1.....                                                                        | 155 |
| <b>Figura 5 -</b>  | Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-1.....                                                               | 156 |
| <b>Figura 6 -</b>  | Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-1.....                                         | 156 |
| <b>Figura 7 -</b>  | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-1 na região de 200,0–97,0 ppm..... | 157 |
| <b>Figura 8 -</b>  | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-1 na região de 45,0–15,0 ppm.....  | 157 |
| <b>Figura 9 -</b>  | Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1.....                                                | 158 |
| <b>Figura 10 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de 7,00-5,20 ppm.....         | 158 |
| <b>Figura 11 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de 4,25-3,30 ppm.....         | 159 |
| <b>Figura 12 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de 2,65-1,50 ppm.....         | 159 |
| <b>Figura 13 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de 1,36 – 0,76 ppm.....       | 160 |
| <b>Figura 14 -</b> | Espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1.....                                                           | 160 |
| <b>Figura 15 -</b> | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1 na região de (150-60 ppm) x (7,2-3,8 ppm).....     | 161 |
| <b>Figura 16 -</b> | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1 na região de (50-10 ppm) x (2,8-0,6 ppm).....      | 161 |
| <b>Figura 17 -</b> | Espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1.....                                                           | 162 |
| <b>Figura 18 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1 na região de (180-20 ppm) x (7,1-5,4 ppm).....     | 162 |
| <b>Figura 19 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1 na região de (200-20 ppm) x (4,3-2,4 ppm).....     | 163 |
| <b>Figura 20 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1 na região de (200-10 ppm) x (2,35-1,45 ppm).....   | 163 |
| <b>Figura 21 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-1 na região de (131-100 ppm) x (8,6-6,0 ppm).....    | 164 |
| <b>Figura 22 -</b> | Espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1.....                                                                 | 164 |
| <b>Figura 23 -</b> | Expansão do espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de (7,0-1,5 ppm) x (7,0-4,0 ppm).....          | 165 |
| <b>Figura 24 -</b> | Expansão do espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de (7,0-0,5 ppm) x (2,9-0,5 ppm).....          | 165 |

|                    |                                                                                                                          |     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 25 -</b> | Espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1.....                                                                | 166 |
| <b>Figura 26 -</b> | Expansão do espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de (6,0-1,0 ppm) x (5,8-1,6 ppm).....         | 166 |
| <b>Figura 27 -</b> | Expansão do espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de (7,5-1,0 ppm) x (7,2-3,8 ppm).....         | 167 |
| <b>Figura 28 -</b> | Expansão do espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-1 na região de (6,0-0,5 ppm) x (2,7-0,5 ppm).....         | 167 |
| <b>Figura 29 -</b> | Deslocamento químico do carbono da metila CH <sub>3</sub> -20 quando <i>cis</i> ou <i>trans</i> .....                    | 169 |
| <b>Figura 30 -</b> | Correlações homonucleares COSY e NOESY de Cg-2.....                                                                      | 170 |
| <b>Figura 31 -</b> | Estrutura química do <i>ent</i> -15,16-epoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno.....                                        | 170 |
| <b>Figura 32 -</b> | Espectro de massas de baixa resolução de Cg-2.....                                                                       | 172 |
| <b>Figura 33 -</b> | Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-2.....                                         | 173 |
| <b>Figura 34 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-2 na região de 210,0–90,0 ppm..... | 173 |
| <b>Figura 35 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-2 na região de 48,0–14,0 ppm.....  | 174 |
| <b>Figura 36 -</b> | Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2.....                                                | 174 |
| <b>Figura 37 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de 7,4-5,7 ppm.....           | 175 |
| <b>Figura 38 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de 2,45-1,80 ppm.....         | 175 |
| <b>Figura 39 -</b> | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de 1,60-0,75 ppm.....         | 176 |
| <b>Figura 40 -</b> | Espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-2.....                                                           | 176 |
| <b>Figura 41 -</b> | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (140-70 ppm) x (7,5-5,6 ppm).....           | 177 |
| <b>Figura 42 -</b> | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (50-10 ppm) x (2,7-0,6 ppm).....            | 177 |
| <b>Figura 43 -</b> | Espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-2.....                                                           | 178 |
| <b>Figura 44 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (160-20 ppm) x (7,6-5,6 ppm).....           | 178 |
| <b>Figura 45 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (60-10 ppm) x (2,5-0,5 ppm).....            | 179 |
| <b>Figura 46 -</b> | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (200-100 ppm) x (2,6-0,9 ppm).....          | 179 |
| <b>Figura 47 -</b> | Espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-2.....                                                           | 180 |
| <b>Figura 48 -</b> | Expansão do espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (8,0-1,0 ppm) x (7,6-5,5 ppm).....          | 180 |

|                    |                                                                                                                          |     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 49</b> - | Expansão do espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (6,5-1,0 ppm) x (6,0-1,8 ppm).....          | 181 |
| <b>Figura 50</b> - | Expansão do espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (3,0-0,2 ppm) x (2,5-0,8 ppm).....          | 181 |
| <b>Figura 51</b> - | Espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-2.....                                                          | 182 |
| <b>Figura 52</b> - | Expansão do espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (8,0-1,5 ppm) x (7,9-5,5 ppm).....         | 182 |
| <b>Figura 53</b> - | Expansão do espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (6,0-1,0 ppm) x (5,8-1,8 ppm).....         | 183 |
| <b>Figura 54</b> - | Expansão do espectro NOESY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-2 na região de (2,8-0,4 ppm) x (2,5-0,6 ppm).....         | 183 |
| <b>Figura 55</b> - | Estrutura química do <i>ent</i> -15,16-epoxi-20-acetoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno.....                             | 185 |
| <b>Figura 56</b> - | Espectro de massas de baixa resolução de Cg-3.....                                                                       | 187 |
| <b>Figura 57</b> - | Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-3.....                                                               | 187 |
| <b>Figura 58</b> - | Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-3.....                                         | 188 |
| <b>Figura 59</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-3 na região de 205,0–95,0 ppm..... | 188 |
| <b>Figura 60</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-3 na região de 65,0–15,0 ppm.....  | 189 |
| <b>Figura 61</b> - | Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3.....                                                | 189 |
| <b>Figura 62</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de 7,4-4,0 ppm.....           | 190 |
| <b>Figura 63</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de 2,7-0,2 ppm.....           | 190 |
| <b>Figura 64</b> - | Espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-3.....                                                           | 191 |
| <b>Figura 65</b> - | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de (150-50 ppm) x (7,8-3,6 ppm).....           | 191 |
| <b>Figura 66</b> - | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de (50-5 ppm) x (2,9-0,6 ppm).....             | 192 |
| <b>Figura 67</b> - | Espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-3.....                                                           | 192 |
| <b>Figura 68</b> - | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de (180-20 ppm) x (7,6-5,3 ppm).....           | 193 |
| <b>Figura 69</b> - | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de (210-10 ppm) x (4,6-2,1 ppm).....           | 193 |
| <b>Figura 70</b> - | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-3 na região de (210-20 ppm) x (2,1-0,7 ppm).....           | 194 |
| <b>Figura 71</b> - | Estrutura química do ácido <i>ent</i> -15,16-epóxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrien-20-óico.....                           | 196 |
| <b>Figura 72</b> - | Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-4.....                                                               | 197 |
| <b>Figura 73</b> - | Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-4.....                                         | 197 |

|                    |                                                                                                                          |     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 74</b> - | Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-4 na região de 205,0–95,0 ppm.....  | 198 |
| <b>Figura 75</b> - | Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-4 na região de 52,0–14,0 ppm.....   | 198 |
| <b>Figura 76</b> - | Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-4.....                                                   | 199 |
| <b>Figura 77</b> - | Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-4 na região de 7,4-5,6 ppm.....              | 199 |
| <b>Figura 78</b> - | Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-4 na região de 3,0-0,8 ppm.....              | 200 |
| <b>Figura 79</b> - | Estrutura química do 2-oxo-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -cleroda-3,13-dien-15,16-olideo..                                      | 202 |
| <b>Figura 80</b> - | Espectro de massas de baixa resolução de Cg-5.....                                                                       | 204 |
| <b>Figura 81</b> - | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-5.....                                          | 205 |
| <b>Figura 82</b> - | Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-5 na região de 215,0–100,0 ppm..... | 205 |
| <b>Figura 83</b> - | Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-5 na região de 70,0–15,0 ppm.....   | 206 |
| <b>Figura 84</b> - | Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5.....                                                   | 206 |
| <b>Figura 85</b> - | Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de 7,1-4,6 ppm.....              | 207 |
| <b>Figura 86</b> - | Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de 2,5-0,7 ppm.....              | 207 |
| <b>Figura 87</b> - | Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de 2,45-1,45 ppm.....            | 208 |
| <b>Figura 88</b> - | Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de 5,1-1,4 ppm.....              | 208 |
| <b>Figura 89</b> - | Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-5.....                                                            | 209 |
| <b>Figura 90</b> - | Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de (150-60 ppm) x (7,4-4,4 ppm).....            | 209 |
| <b>Figura 91</b> - | Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de (50-10 ppm) x (2,5-0,7 ppm).....             | 210 |
| <b>Figura 92</b> - | Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-5.....                                                            | 210 |
| <b>Figura 93</b> - | Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de (180-10 ppm) x (7,2-4,4 ppm).....            | 211 |
| <b>Figura 94</b> - | Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de (75-10 ppm) x (2,5-0,5 ppm).....             | 211 |
| <b>Figura 95</b> - | Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de (200-120 ppm) x (2,5-0,9 ppm).....           | 212 |
| <b>Figura 96</b> - | Espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-5.....                                                            | 212 |
| <b>Figura 97</b> - | Expansão do espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região de (7,5-1,5 ppm) x (7,1-4,5 ppm).....           | 213 |
| <b>Figura 98</b> - | Expansão do espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-5 na região                                                 |     |

|                     |                                                                                                                           |     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                     | de (6,0-1,5 ppm) x (5,8-1,8 ppm).....                                                                                     | 213 |
| <b>Figura 99</b> -  | Expansão do espectro COSY (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-5 na região de (3,0-0,5 ppm) x (2,4-0,7 ppm).....           | 214 |
| <b>Figura 100</b> - | Estrutura química do ácido cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-8-óico..                                                        | 216 |
| <b>Figura 101</b> - | Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-6.....                                          | 217 |
| <b>Figura 102</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-6 na região de 180,0–90,0 ppm.....  | 217 |
| <b>Figura 103</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-6 na região de 72,0–16,0 ppm.....   | 218 |
| <b>Figura 104</b> - | Espectro de Infravermelho em pastilha de KBr de Cg-6.....                                                                 | 218 |
| <b>Figura 105</b> - | Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6.....                                                 | 219 |
| <b>Figura 106</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6 na região de 27,1-3,5 ppm.....           | 219 |
| <b>Figura 107</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6 na região de 2,5-0,0 ppm.....            | 220 |
| <b>Figura 108</b> - | Espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-6.....                                                            | 220 |
| <b>Figura 109</b> - | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6 na região de (140-40 ppm) x (7,5-3,5 ppm).....            | 221 |
| <b>Figura 110</b> - | Expansão do espectro HMQC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6 na região de (60-0 ppm) x (4,0-0,0 ppm).....              | 221 |
| <b>Figura 111</b> - | Espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) de Cg-6.....                                                            | 222 |
| <b>Figura 112</b> - | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6 na região de (140-30 ppm) x (7,6-3,2 ppm).....            | 222 |
| <b>Figura 113</b> - | Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-6 na região de (50-5 ppm) x (2,6-0,6 ppm).....              | 223 |
| <b>Figura 114</b> - | Diferenças de deslocamento químico quando a orientação do grupo carboxílico encontra-se <i>alfa</i> ou <i>beta</i> .....  | 224 |
| <b>Figura 115</b> - | Estrutura química do ácido <i>ent</i> -caur-16-en-19-óico.....                                                            | 225 |
| <b>Figura 116</b> - | Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-7.....                                                                | 227 |
| <b>Figura 117</b> - | Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-7.....                                          | 227 |
| <b>Figura 118</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-7 na região de 200,0–9,0 ppm.....   | 228 |
| <b>Figura 119</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-7 na região de 60,0–15,0 ppm.....   | 228 |
| <b>Figura 120</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C - DEPT (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de Cg-7 na região de 100,0–20,0 ppm..... | 229 |
| <b>Figura 121</b> - | Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-7.....                                                 | 229 |
| <b>Figura 122</b> - | Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-7 na região de 2,6-0,8 ppm.....            | 230 |

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 123</b> - Estrutura química do ácido <i>ent</i> -7 $\alpha$ -acetoxitraquiloban-18-óico.....                                      | 232 |
| <b>Figura 124</b> - Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-8.....                                                              | 233 |
| <b>Figura 125</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-8.....                                         | 233 |
| <b>Figura 126</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-8 na região de 185,0–80,0 ppm..... | 234 |
| <b>Figura 127</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-8 na região de 50,0–14,0 ppm.....  | 234 |
| <b>Figura 128</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-8.....                                                  | 235 |
| <b>Figura 129</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-8 na região de 5,1-1,9 ppm.....             | 235 |
| <b>Figura 130</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-8 na região de 1,7-0,55 ppm.....            | 236 |
| <b>Figura 131</b> - Correlações heteronucleares de HMBC de Cg-9.....                                                                        | 238 |
| <b>Figura 132</b> - Estrutura química do ferulato de octila.....                                                                            | 238 |
| <b>Figura 133</b> - Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-9.....                                                              | 240 |
| <b>Figura 134</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9.....                                                  | 240 |
| <b>Figura 135</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de 7,7-6,2 ppm.....             | 241 |
| <b>Figura 136</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de 4,3-0,7 ppm.....             | 241 |
| <b>Figura 137</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-9.....                                         | 242 |
| <b>Figura 138</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-9 na região de 170,0–95,0 ppm..... | 242 |
| <b>Figura 139</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-9 na região de 70,0–8,0 ppm.....   | 243 |
| <b>Figura 140</b> - Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-9.....                                                           | 243 |
| <b>Figura 141</b> - Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de (145-100 ppm) x (7,7-6,1 ppm).....          | 244 |
| <b>Figura 142</b> - Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de (75-10 ppm) x (4,4-0,8 ppm).....            | 244 |
| <b>Figura 143</b> - Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-9.....                                                           | 245 |
| <b>Figura 144</b> - Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de (170-105 ppm) x (7,7-6,0 ppm).....          | 245 |
| <b>Figura 145</b> - Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de (170-10 ppm) x (4,4-0,6 ppm).....           | 246 |
| <b>Figura 146</b> - Espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-9.....                                                           | 246 |
| <b>Figura 147</b> - Expansão do espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de (8,2-5,4 ppm) x (7,9-6,0 ppm).....          | 247 |
| <b>Figura 148</b> - Expansão do espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-9 na região de (4,5-0,5 ppm) x (4,6-0,6 ppm).....          | 247 |

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 149</b> - Estrutura química do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno.....                                                                      | 249 |
| <b>Figura 150</b> - Estrutura química do 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona.....                                                              | 250 |
| <b>Figura 151</b> - Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-10.....                                                               | 251 |
| <b>Figura 152</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-10.....                                                   | 252 |
| <b>Figura 153</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-10 na região de 7,25–5,85 ppm.....            | 252 |
| <b>Figura 154</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-10 na região de 5,085-5,015 ppm.....          | 253 |
| <b>Figura 155</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-10 na região de 3,90–2,55 ppm.....      | 253 |
| <b>Figura 156</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-10.....                                           | 254 |
| <b>Figura 157</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-10 na região de 205,0-105,0 ppm.....  | 254 |
| <b>Figura 158</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-10 na região de 95,0-30,0 ppm.....    | 255 |
| <b>Figura 159</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -BB ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-10 na região de 200,0-10,0 ppm.....    | 255 |
| <b>Figura 160</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -BB ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-10 na região de 205,0-85,0 ppm.....    | 256 |
| <b>Figura 161</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -BB ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-10 na região de 57,0-31,0 ppm.....     | 256 |
| <b>Figura 162</b> - Estrutura química do estigmast-4-en-3-ona.....                                                                            | 258 |
| <b>Figura 163</b> - Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-11.....                                                               | 258 |
| <b>Figura 164</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-11.....                                          | 260 |
| <b>Figura 165</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-11 na região de 200,0–110,0 ppm..... | 261 |
| <b>Figura 166</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-11 na região de 59,0–34,0 ppm.....   | 261 |
| <b>Figura 167</b> - Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de Cg-11 na região de 33,0–12,0 ppm.....   | 262 |
| <b>Figura 168</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-11.....                                                   | 262 |
| <b>Figura 169</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-11 na região de 2,5-0,7 ppm.....              | 263 |
| <b>Figura 170</b> - Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-11.....                                                            | 263 |
| <b>Figura 171</b> - Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-11 na região de (60-5 ppm) x (2,6-0,2 ppm).....              | 264 |
| <b>Figura 172</b> - Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de Cg-11.....                                                            | 264 |
| <b>Figura 173</b> - Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de Cg-11 na região de (45-15 ppm) x (5,75-5,58 ppm).....           | 265 |

|                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 174</b> - Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-11 na região de (60-10 ppm) x (2,5-0,6 ppm).....   | 265 |
| <b>Figura 175</b> - Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-11 na região de (60-10 ppm) x (1,35-0,55 ppm)..... | 266 |
| <b>Figura 176</b> - Expansão do espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) de Cg-11 na região de (200-110 ppm) x (2,6-0,7 ppm)..... | 266 |

## LISTA DE FLUXOGRAMAS

|                       |                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Fluxograma 1 -</b> | Etapas envolvidas no processo de obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de <i>Croton grewoides</i> Baill.....          | 137 |
| <b>Fluxograma 2 -</b> | Fracionamento cromatográfico da fase hexânica II das partes aéreas de <i>Croton grewoides</i> em cromatografia de adsorção em coluna sob pressão..... | 142 |
| <b>Fluxograma 3 -</b> | Fracionamento cromatográfico da fase hexânica II das partes aéreas de <i>Croton grewoides</i> em cromatografia líquida de média pressão.....          | 144 |
| <b>Fluxograma 4 -</b> | Fracionamento cromatográfico da fase acetato de etila das partes aéreas de <i>Croton grewoides</i> .....                                              | 146 |

## LISTA DE QUADROS

|                    |                                                                                                                                                                                                                             |     |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Quadro 1 -</b>  | Algumas espécies de <i>Croton</i> e suas atividades biológicas.....                                                                                                                                                         | 35  |
| <b>Quadro 2 -</b>  | Exemplos de algumas substâncias isoladas de espécies de <i>Croton</i> .....                                                                                                                                                 | 36  |
| <b>Quadro 3 -</b>  | Triagem fitoquímica realizada com o extrato etanólico bruto das partes aéreas de <i>Croton grewioides</i> Baill.....                                                                                                        | 138 |
| <b>Quadro 4 -</b>  | Solubilização do extrato etanólico e fases de <i>Croton grewioides</i> ..                                                                                                                                                   | 139 |
| <b>Quadro 5 -</b>  | Fracionamento cromatográfico da fase hexânica II.....                                                                                                                                                                       | 140 |
| <b>Quadro 6 -</b>  | Sistemas de eluições utilizados no processamento cromatográfico da fase hexânica II de <i>Croton grewioides</i> , frações coletadas para cada sistema de eluição e grupos de frações obtidos após análise em CCDA.....      | 141 |
| <b>Quadro 7 -</b>  | Método utilizado para o processamento cromatográfico da fase hexânica II.....                                                                                                                                               | 143 |
| <b>Quadro 8 -</b>  | Reunião das frações da fase hexânica II após monitoramento em CCDA.....                                                                                                                                                     | 143 |
| <b>Quadro 9 -</b>  | Fracionamento cromatográfico da fase acetato de etila.....                                                                                                                                                                  | 145 |
| <b>Quadro 10 -</b> | Sistemas de eluições utilizados no processamento cromatográfico da fase acetato de etila de <i>Croton grewioides</i> , frações coletadas para cada sistema de eluição e grupos de frações obtidos após análise em CCDA..... | 145 |
| <b>Quadro 11 -</b> | Toxicidade do extrato etanólico e fases de <i>Croton grewioides</i> frente a <i>Artemia salina</i> Leach.....                                                                                                               | 150 |

## LISTA DE TABELAS

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 1 -</b>  | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da substância <b>Cg-1</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998 e PUEBLA et al., 2005).....                                                                                                                          | 154 |
| <b>Tabela 2 -</b>  | Dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonucleares COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) e NOESY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância <b>Cg-1</b> em $\text{CDCl}_3$ .....                                                                                                   | 155 |
| <b>Tabela 3 -</b>  | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998) e dados espectrais de correlação heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) da substância <b>Cg-2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....                                                     | 171 |
| <b>Tabela 4 -</b>  | Dados espectrais de correlações homonucleares COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) e NOESY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância <b>Cg-2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....                                                                                                                                                              | 172 |
| <b>Tabela 5 -</b>  | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998) e dados espectrais de correlação heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) da substância <b>Cg-3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....                                                     | 186 |
| <b>Tabela 6 -</b>  | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) e $^{13}\text{C}$ (50 MHz) da substância <b>Cg-4</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998).....                                                                                                                                                 | 196 |
| <b>Tabela 7 -</b>  | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da substância <b>Cg-5</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998 e RIVERA et al., 1988).....                                                                                                                          | 203 |
| <b>Tabela 8 -</b>  | Dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonuclear COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância <b>Cg-5</b> em $\text{CDCl}_3$ .....                                                                                                                                                | 204 |
| <b>Tabela 9 -</b>  | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) com valores da literatura (RIVERA et al., 1988) e dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonuclear COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância <b>Cg-6</b> em $\text{CDCl}_3$ ..... | 216 |
| <b>Tabela 10 -</b> | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da substância <b>Cg-7</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (OHNO et al., 1979 e MONTE et al., 1988).....                                                                                                                                | 226 |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 11 -</b> | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da substância <b>Cg-8</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (TAVARES et al., 2006).....                                                                                                                                               | 232 |
| <b>Tabela 12 -</b> | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) com valores da literatura (LIU et al., 2010) e dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonuclear COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância <b>Cg-9</b> em $\text{CDCl}_3$ ..... | 239 |
| <b>Tabela 13 -</b> | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da substância <b>Cg-10a</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (MARQUES et al., 2009).....                                                                                                                                             | 250 |
| <b>Tabela 14 -</b> | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) da substância <b>Cg-10b</b> em $\text{CDCl}_3$ com valores da literatura (SOARES et al., 2006).....                                                                                                                                              | 251 |
| <b>Tabela 15 -</b> | Comparação dos dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz) com valores da literatura (WEHRLI E NISHIDA, 1998) e dados espectrais de correlação heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) da substância <b>Cg-11</b> em $\text{CDCl}_3$ .....                                                 | 259 |
| <b>Tabela 16 -</b> | Composição química do óleo essencial <i>Croton grewioides</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                           | 267 |
| <b>Tabela 17 -</b> | Concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ) do antibiotico na ausência e presença do óleo essencial de <i>Croton grewioides</i> e do $\alpha$ -pineno na concentração subinibitória.....                                                                                                                                              | 268 |

## SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE FLUXOGRAMAS**

**LISTA DE QUADROS**

**LISTA DE TABELAS**

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                                                                                                          | 24  |
| <b>2. OBJETIVOS</b>                                                                                                           | 27  |
| 2.1. Objetivo geral                                                                                                           | 27  |
| 2.2. Objetivos específicos                                                                                                    | 27  |
| <b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                                                                                               | 29  |
| 3.1. Considerações sobre a família Euphorbiaceae                                                                              | 29  |
| 3.2. Considerações sobre o gênero <i>Croton</i> e <i>Croton grewioides</i> Baill.                                             | 30  |
| 3.2.1. Alguns aspectos químicos, biológicos e farmacológicos do gênero <i>Croton</i>                                          | 33  |
| <b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>                                                                                                  | 134 |
| 4.1. Métodos cromatográficos                                                                                                  | 134 |
| 4.2. Métodos espectroscópicos                                                                                                 | 134 |
| 4.3. Ponto de fusão                                                                                                           | 135 |
| 4.4. Rotação específica                                                                                                       | 135 |
| 4.5. Coleta do material botânico                                                                                              | 135 |
| 4.6. Processamento das partes aéreas de <i>Croton grewioides</i>                                                              | 135 |
| 4.7. Obtenção do extrato etanólico bruto                                                                                      | 135 |
| 4.8. Fracionamento cromatográfico do extrato etanólico bruto                                                                  | 136 |
| 4.9. Avaliação fitoquímica preliminar dos constituintes químicos                                                              | 138 |
| 4.10. Biomonitoramento do extrato etanólico bruto e fases de <i>Croton grewioides</i> Baill. com <i>Artemia salina</i> Leach. | 138 |

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.11. Fracionamento cromatográfico da fase hexânica                                                     | 139 |
| 4.12. Fracionamento cromatográfico da fase acetato de etila                                             | 144 |
| 4.13. Obtenção e caracterização do óleo volátil das folhas de <i>Croton grewioides</i>                  | 146 |
| 4.14. Modulação da resistência bacteriana à drogas do óleo essencial de <i>Croton grewioides</i>        | 147 |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                                                        | 150 |
| 5.1. Bioensaio com <i>Artemia salina</i> Leach                                                          | 150 |
| 5.2. Diterpenos                                                                                         | 150 |
| 5.2.1. Caracterização estrutural de Cg-1                                                                | 150 |
| 5.2.2. Caracterização estrutural de Cg-2                                                                | 168 |
| 5.2.3. Caracterização estrutural de Cg-3                                                                | 184 |
| 5.2.4. Caracterização estrutural de Cg-4                                                                | 195 |
| 5.2.5. Caracterização estrutural de Cg-5                                                                | 201 |
| 5.2.6. Caracterização estrutural de Cg-6                                                                | 215 |
| 5.2.7. Caracterização estrutural de Cg-7                                                                | 224 |
| 5.2.8. Caracterização estrutural de Cg-8                                                                | 231 |
| 5.3. Compostos fenólicos                                                                                | 237 |
| 5.3.1. Caracterização estrutural de Cg-9                                                                | 237 |
| 5.3.2. Caracterização estrutural de Cg-10                                                               | 248 |
| 5.4. Esteróide                                                                                          | 257 |
| 5.4.1 Caracterização estrutural de Cg-11                                                                | 257 |
| 5.5. Composição química do óleo essencial das folhas de <i>Croton grewioides</i>                        | 267 |
| 5.6 Atividade moduladora da resistência bactéria à drogas do óleo essencial de <i>Croton grewioides</i> | 268 |
| <b>6. CONCLUSÕES</b>                                                                                    | 271 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                                                                      | 274 |

# INTRODUÇÃO



## 1. Introdução

Os produtos naturais tiveram participação fundamental no desenvolvimento das civilizações, sendo fonte de alimentos, vestuário, ferramentas, adornos, combustíveis e medicamentos desde tempos remotos (VIEGAS *et al.*, 2009). O mais provável é que, pela experimentação direta, as populações foram aprendendo a distinguir as plantas úteis e de efeito benéfico, daquelas sem qualquer efeito terapêutico ou tóxico, bem como o processamento e combinações que poderiam ser usadas para a obtenção de resultados positivos (SOUSA-JUNIOR *et al.*, 2009).

A natureza sempre despertou no homem um fascínio encantador, não só pelos recursos oferecidos para sua alimentação e manutenção, mas também por ser sua principal fonte de inspiração ao planejamento racional de novos fármacos, visto que a mesma é fonte inigualável de diversidade química, capaz de construir moléculas de alta complexidade estrutural.

Devido aos progressos alcançados nos métodos analíticos, os conhecimentos sobre as plantas medicinais foram consideravelmente aumentados. Contudo, mesmo tendo em conta toda a investigação até agora realizada, estima-se que apenas 17% de toda a flora mundial tenham sido estudadas quanto ao seu emprego medicinal (CUNHA, 2005; FOGLIO *et al.*, 2006).

Durante algum tempo, os investimentos elevados na preparação de produtos sintéticos contribuíram significativamente para estimular ações que tentavam reduzir a relevância de organismos vivos como fontes de novos bioprodutos com atividade biológica. No entanto, nos últimos anos, a importância dos organismos vegetais como fontes produtivas de substâncias com diversas atividades biológicas reativaram interesses sociais e econômicos, superando obstáculos na construção de um cenário crescente, estimulando, inclusive, a percepção das lideranças industriais empenhadas na fabricação de produtos sintéticos (BRAZ-FILHO, 2010).

A crescente busca por agentes terapêuticos derivados de espécies vegetais justifica-se pelo surgimento de doenças ainda sem tratamento apropriado, e pelo crescimento do conhecimento científico a respeito dos fitoterápicos, como importantes alternativas terapêuticas (GUERRA & NODARI, 2003).

Dentro deste aspecto, cabe ressaltar a necessidade da implantação de um programa comprometido, contínuo e eficiente, como o requerido para qualquer conquista de valor na área científico-tecnológica e de uma atuação multidisciplinar que o estudo com as plantas exige, incluindo desde o ponto de vista fitoquímico, até estudos abordando os aspectos

agrotecnológico, microbiológico, farmacológico e biotecnológico, de tal forma que esta integração possa propiciar uma ampliação nas possibilidades na busca de novas moléculas ativas (FOGLIO *et al.*, 2006; YUNES *et al.*, 2001).

As pesquisas com vegetais contribuem com novas alternativas terapêuticas pelo desenvolvimento de fitoterápicos inovadores, bem como, pela descoberta de novas substâncias isoladas, que ainda podem ser utilizadas como moléculas protótipo para a síntese de substâncias análogas mais potentes e seletivas, a fim de se obter tratamento para muitas doenças (MAHIDOL *et al.*, 1998).

Segundo Newman (2008), cerca de 60% dos medicamentos que estão agora disponíveis, como camptotecina, artemisinina, lovastatina, maitansina, paclitaxel, penicilina e reserpina foram direta ou indiretamente derivados de produtos naturais. Cerca de 60% dos medicamentos anticancerígenos e 75% dos anti-infecciosos aprovados entre 1981-2002 são advindos de produtos naturais (GUPTA *et al.*, 2005). Só entre os anos de 2005 e 2007, foram aprovadas nos Estados Unidos treze drogas derivadas de produtos naturais, sendo cinco delas os primeiros membros de novas classes (LI & VEDERAS, 2009), o que fortalece cada vez mais a capacidade dos produtos naturais na geração de novos medicamentos.

Dentro desse panorama, o Brasil encontra-se em uma situação privilegiada ao considerarmos sua grande riqueza vegetal ainda sem estudo e as oportunidades para identificação de produtos com potencial econômico e interesse social, uma vez que a probabilidade de novas descobertas aumenta com a biodiversidade de espécies. (BRAZ-FILHO, 1999; PINTO *et al.*, 2002).

Reconhecendo a importância do gênero *Croton* diante do uso popular para diversas afecções e com base nos dados apresentados na literatura do potencial farmacológico que os seus constituintes apresentam, observou-se a necessidade de um maior conhecimento químico e farmacológico a respeito de espécies desse gênero, dirigindo estudo para o isolamento e caracterização estrutural de metabólitos secundários de *Croton grewioides* Baill.

## OBJETIVOS



## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo geral

Dando continuidade à pesquisa por novos compostos biologicamente ativos a partir de espécies da família Euphorbiaceae, foi utilizado como objeto de estudo *Croton grewioides* Baill., visando contribuir para o estudo químico, biológico e quimiotaxonômico de plantas do norte/nordeste brasileiro e possibilitar estudos posteriores entre estrutura química e atividade farmacológica dos constituintes isolados.

### 2.2. Objetivos específicos

- ☛ Levantamento bibliográfico das principais classes de metabólitos do gênero *Croton*;
- ☛ Isolar, identificar e/ou elucidar constituintes químicos de *Croton grewioides*;
- ☛ Caracterizar os constituintes voláteis de *Croton grewioides*;
- ☛ Avaliar a citotoxicidade de extratos e/ou substâncias isoladas de *Croton grewioides*;
- ☛ Avaliar a modulação de resistência bacteriana à drogas dos constituintes voláteis de *Croton grewioides*.

# FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA



### 3. Fundamentação Teórica

#### 3.1. Considerações sobre a família Euphorbiaceae

A família Euphorbiaceae é a sexta maior família de vegetais do mundo e é representada por 300 gêneros e nestes estão incluídos cerca de 7500 espécies, distribuídas em todas as regiões tropicais e subtropicais do globo, principalmente da América e África (CRONQUIST, 1981). Seus principais gêneros em número de espécies são: *Euphorbia* L. (1500), *Croton* L. (700), *Phyllanthus* L. (400), *Acalypha* L. (400), *Macaranga* Du Petit Thouars (400), *Antidesma* Burman (150), *Drypetes* Vahl (150), *Jatropha* L. (150), *Manihot* Miller (150) e *Tragia* Plumier (150) (WEBSTER, 1994). No Brasil ocorrem 72 gêneros e cerca de 1100 espécies, de hábito e habitat diferentes, e difundidas em todos os tipos de vegetação (BARROSO et al., 1991).

São árvores, arbustos, subarbustos ou ervas com folhas alternas, simples ou compostas, estipuladas, flores unissexuadas, em geral, monoperiantadas, em plantas monóicas e dióicas, com ou sem vestígio do sexo atrofiado e dispostas em inflorescências racemosas ou cimosas, com flores masculinas apresentando número de estames variável e flores femininas tipicamente tricarpelares, triloculares. Apresentam frutos secos deiscentes ou indeiscentes, comumente do tipo cápsula esquizocárpica (tricoca), ou ainda cápsulas septífragas, loculicidas e circundante, drupóides (filotrimídios, drupas e nukulânios) e bacóides (BARROSO et al., 1999).

Euphorbiaceae tem se destacado como uma família de importância econômica, especialmente na alimentação humana, produção de látex e óleos, e ainda na medicina popular. Algumas espécies são utilizadas na alimentação humana, principalmente na região Nordeste do Brasil, como *Manihot esculenta* Crantz, da qual extrai-se a farinha de mandioca (BRAGA, 1976).

Alguns representantes da família já movimentaram grandes riquezas no Brasil, especialmente pela extração de látex para a produção de borracha natural, como as espécies dos gêneros *Hevea* Aublet (seringueira), que fortaleceram economicamente a região amazônica ou espécies de *Manihot* Miller, que foram responsáveis por manter, durante algum tempo, a economia da região da Caatinga nordestina (ALLEM & IRGANG, 1975).

Os óleos extraídos de espécies de *Croton* L. e *Jatropha* L., são usados em mistura de combustíveis (MORAES, 1981). Craveiro et al. (1981) publicaram extenso estudo sobre óleos essenciais de espécies de várias famílias, inclusive 23 espécies de *Croton* L., destacando

*C. eleuteria* Bennet. que fornece óleo essencial em escala comercial para o preparo de substâncias aromáticas e bebidas amargas.

Na medicina popular diversas espécies da família Euphorbiaceae do gênero *Phyllanthus* L. tem sido utilizadas na forma de infusão e apresentam efeito antilítico, diurético, antihepatóxico e antiespasmódico (CALIXTO et al., 1984 *apud* SAMPAIO et al., 1996). O emprego das raízes de espécies do gênero *Cnidoscolus* Pohl têm efeito terapêutico cicatrizante, tônico e diurético ou de espécies do gênero *Euphorbia* L., são utilizadas como antidiarréicas (BRAGA, 1976). Fernandes (1975) aponta a espécie *Ricinus communis* L. como produtora da fitotoxina ricina, que apresenta propriedades purgativas, e são letais caso ocorra a ingestão de mais de oito sementes. *Jatropha curcas* L., é uma espécie produtora de curcina, com propriedades semelhantes à ricina; e, *Manihot esculenta* Crantz e *M. glaziovii* Müll. Arg. produtoras de linamarina, que pode causar envenenamento por determinados compostos associados, quando em certas condições, transformam-se quimicamente em cianeto (HCN), determinando morte imediata a quem ingeri-la.

### 3.2. Considerações sobre o gênero *Croton* e *C. grewoides* Baill.

*Croton* é um dos maiores gêneros das Euphorbiaceae, abrangendo um número considerável de espécies no mundo (750-1000) (WEBSTER, 1994), das quais 400 são reportadas na América tropical e subtropical. Na região Amazônica, especialmente na Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador e Peru, é conhecido como sangue-de-grado ou sangue-de-drago. Algumas espécies são venenosas, apresentando glândulas na base das folhas e geralmente com exsudação de látex.

De acordo com Cronquist (1988), ele pertence à família Euphorbiaceae, ordem Euphorbiales, subclasse Rosidae, classe Magnoliopsida, das Magnoliophytas. A classificação e a diferenciação do gênero são extremamente controvertidas (WEBSTER, 1993), pela grande diversidade no plano morfológico, citológico e anatômico. Exemplo, os estiletes bífidos contra multifidos, tricomas estrelados contra pêlos lepidotos ou, presença ou ausência de glândulas nas folhas, a conformação de tricomas. Esta última característica é uma das mais importantes por apresentar-se com frequência e pela facilidade de observação, permitindo a definição de espécies e de taxas supra-específicos (WEBSTER et al., 1996).

Webster (1993) reclassificou as espécies do gênero *Croton* dividindo-as em 40 seções que, supostamente, refletem melhor os relacionamentos filogenéticos em relação a classificação de Müller (1873), que é considerada muito artificial, por basear-se nas diferenças dos tipos de tricoma, presença de glândulas, estípulas e/ou sépalas, redução das

pétalas, grau de ramificação dos estiletes e inflorescência sendo, no entanto, útil e funcional somente para as espécies do novo mundo.

O gênero *Croton* compreende árvores (10-20 m de altura), arbustos, ervas semilenhosas ou ervas monóicas ou dióicas. Folhas simples, geralmente alternas, com 2 glândulas na base da lâmina ou no extremo distal do pecíolo; dentadas, inteiras ou lobadas, cordadas ou subcordadas; com ou sem estípulas, persistentes ou caducas. Flores monóicas ou dióicas, axilares ou terminais; espiciformes ou racemosas (paniculadas ou subcapitadas), às vezes bracteadas; as flores pistiladas na parte basal ou misturadas com as estaminadas; flores estaminadas com várias brácteas; sépalas em regra 5, raras vezes 4 ou 6 unidas, valvadas ou imbricadas; corola em geral com 5 pétalas ou ausente; disco anular ou partido em glândulas; androceu com estames centrais, em número de 5-50, filamentos livres, encurvados no botão; anteras basifixas, introrsas na antese; flores pistiladas com 1 bráctea; sépalas 4-10 unidades. Imbricadas ou valvares; corola com 5 pétalas ou ausente; disco anular ou formado por glândulas; pistilo em regra 3 locular, raro 2; óvulos 1 por loculo, estiletes livres, indivisos ou bífidos a divididos sucessivamente. Fruto cápsula, cocos 3; sementes lisas com carânculas pequenas (POLLITO, 2004).

As plantas do gênero *Croton* crescem em uma grande variedade de habitats e de solos, encontram-se frequentemente à beira dos rios e riachos e não se desenvolvem em áreas com inundações periódicas. Ocorrem em solos de origem aluvial, profundos ou medianamente profundos, com boa drenagem e não suportam períodos longos de inundações; com textura franco-arenoso, franco-limoso e francoargilo-arenoso; de reação moderadamente ácida à ligeiramente alcalina (FORERO et al., 2000; MEZA; PARIONA, 1999; POLLITO, 2004).

Segundo Forero et al. (2000) as espécies deste gênero são de floresta tropical seca a muito úmida; com temperaturas médias anuais de 17,7° a 30 °C e precipitação de 600-4000 mm, que variam de acordo com a altitude e latitude (POLLITO, 2004). Preferem os locais alterados, fragmentos de florestas e especialmente os campos de cultivo abandonados onde convertem-se em espécie pioneira. É uma das espécies mais importantes na dinâmica da sucessão florestal, chegando a predominar na floresta secundária até o décimo ano. Na dinâmica das florestas, as áreas desmatadas com ou sem queima e as clareiras grandes são ocupadas por exemplares de *Cecropia* sp., *Ochroma pyramidale* (Cav. ex Lam.) Urb., *Jacaranda copaia* (Aubl.) D. Don, *Inga* spp., *Guazuma crinita* Mart., *Miconia* sp., *Trema micrantha* (L.) Blume, *Vernonia* sp., *Pouroma* sp., entre várias outras, sendo, no entanto, o *Croton* que possui maior valor ecológico no processo de recuperação da floresta (POLLITO, 2004).

A presença de plantas de *Croton* nos primeiros estágios da sucessão deve-se às suas estratégias fenológicas, de disseminação e de polinização, bem como as estruturas de atração que secretam néctar na época da polinização e estão associadas a insetos, aves e mamíferos (POLLITO, 2004).

No Brasil são registradas aproximadamente 300 espécies de *Croton* que crescem em matas, campos e cerrados de Norte ao Sul do país, e várias espécies ocorrem na caatinga e nas áreas de brejos de altitudes de Pernambuco (ALBUQUERQUE; ANDRADE, 2002). No Nordeste são usadas na medicina popular no tratamento de inflamações, úlceras e hipertensão (BIGHETTI et al., 1999; HIRUMA-LIMA et al, 1999), algumas espécies são relatadas ainda por seu uso popular contra a diarreia tais como *Croton campestri* (CRUZ, 1982), *C. cajucara* (COSTA et al., 1989) e *C. rhamnifolioides* (RANDAU et al., 2002).

*Croton grewioides* Baill. (Figura 1, p.32) é conhecida popularmente como “canelinha” ou “canelinha-de-cheiro” em alusão ao aroma exalado pelas suas flores. Em algumas regiões do nordeste (Piauí), o mel de suas flores é muito apreciado devido ao seu gosto e aroma característico. Trata-se de uma espécie do semi-árido brasileiro, embora ocorra também, no domínio da floresta atlântica ocorrendo nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe (SILVA; SALES; TORRES, 2009). Esta espécie apresenta ramos acinzentados, folhas alternas, sem espaço estéril entre as címulas das flores estaminadas e as pistiladas. As espécies do gênero *Croton* são providas de látex incolor, mas *C. grewioides* é desprovida (SILVA, 2007).

**Figura 1-** Ramo de *C. grewioides* com destaque para as folhas e frutos.



Fonte: Tavares, 2007.



Fonte: Tavares, 2007.

Existem ainda espécies de *Croton*, como *C. zehntneri* e *C. cajucara* que estão presentes na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) por apresentar potencial e poder gerar produtos de interesse ao SUS. Esta relação foi criada com o intuito de contribuir para a regulamentação do setor, contém o nome de 71 espécies nativas ou exóticas, já utilizadas por vários serviços de saúde estaduais e municipais, a partir do conhecimento tradicional e popular e de estudos químicos e farmacológicos disponíveis (NASCIMENTO-JÚNIOR et al., 2010)

### 3.2.1. Alguns aspectos químicos, biológicos e farmacológicos do gênero *Croton*

Várias espécies de *Croton* têm sido empregadas na medicina popular em diversas doenças, como: diarréias, úlceras intestinais e estomacais, faringites, vírus da herpes, hemorróidas, brotoejas, entre outras (PERSINO-PURDUE et al., 1979).

Estudos diversos com várias espécies de *Croton* têm mostrado atividade antioxidante como *Croton lechleri* Müll. Arg. (LOPES e LOPES et al., 2004), efeitos hepatoprotetores (AHMED et al., 2002), imunomoduladores (WILLIAMS, 2001), e no Brasil, efeitos vasorelaxantes com *Croton nepetifolius* Baill. (LAHLOU et al., 2000) e diversas atividades com *Croton cajucara* Benth. (MACIEL et al., 2000).

*Croton macrostachys* (DESTA, 1994), *C. linearis* (FENG et al., 1962), *C. penduliflorus* (SHETTY et al., 1983), são relatadas por apresentar efeito estimulante sobre o útero. Outras espécies, como *C. nepetaefolius* (MAGALHÃES et al., 1998), *C. oblongifolius* (BHAKUNI et al., 1971), *C. menthodus* (CAPASSO et al., 2000) possuem atividade antiespasmódica, *C. penduliflorus* (ASUZU; SHETTY; ANIKA, 1990) e *C. elliotianus* (FARNSWORTH et al., 1969) possuem atividade laxativa. Além dessas atividades, *C. tiglium* (WANG et al., 2008) e *C. urucurana* (GURGEL et al., 2001) são relatadas por apresentarem atividade antidiarreica em camundongos e ratos.

No México o exsudato de goma do tronco de *Croton xalapensis* Kunth é usado para limpeza dos dentes. As espécies de *Croton* estão entre os purgativos mais drásticos e irritantes, mas pouco usados pelo perigo que representa. Entre essas espécies podem ser citadas: *C. caudatus* Geiseler, raízes, Ásia tropical; *C. echinocarpus* Baill., cascas, Brasil; *C. oblongifolius* Delile, sementes, Ásia tropical; *C. tiglium* L., sementes, Ásia tropical. O suco das folhas de *C. macrostachys* Hochst. ex Delile é utilizado como anti-helmíntico na Etiópia. No Brasil as raízes de *C. humilis* L. é usado no tratamento de doenças do trato urinário, e também em infecções da pele. Os Maias utilizavam as folhas esmagadas, trituradas de *C. eluteria* (L.) Sw., enquanto que os indígenas das Bahamas a utilizavam como tônico amargo,

em casos de erisipela e sarna. Já os indígenas do Novo México utilizavam a espécie *C. texensis* (Klotzsch) Müll. Arg. como inseticida (LEWIS; ELVIN-LEWIS, 1977).

Na região norte do Brasil, *Croton cajucara* Benth. conhecida como sacaca, sacaquinha ou cajussara, é utilizada na medicina popular para diversas finalidades, entre elas: antidiarréica, antiinflamatória, tratamento do diabetes, inflamação do fígado, rins e bexiga e para baixar o teor de colesterol no sangue. No entanto, até o momento, existem poucos estudos que comprovaram estas atividades. Existem estudos sobre a atividade antiinflamatória e inibição do veneno de abelha (fosfolipase A2) (ICHIBARA et al., 1992), , além da atividade antiulcerogênica e analgésica (HIMURA-LIMA et al., 1999 e CAMPOS et al., 2002).

Os dados etnofarmacológicos de *Croton sonderianus* Müll Arg. (marmeleiro-preto ou marmeleiro) registram o uso das cascas desta espécie para combater problemas estomacais, no tratamento de hemorroidas inflamadas e nos casos de hemorragia uterina. O extrato benzênico mostrou atividade frente a *Staphylococcus aureus* e o estudo químico deste extrato, levou ao isolamento de escopoletina (cumarina) e diterpenos (CRAVEIRO et al., 1978).

Tanto a resina como a casca de *Croton urucurana* Baill. (drago, sangue-de-drago, urucuana) eram utilizadas pelos índios da região Amazônica para estancar sangramento e cicatrizantes de ferimentos e, na medicina popular, a utilização estende-se para atividades antiinflamatória, anti-séptica, antiviral e no tratamento de úlceras (estômago e intestino). Alguns trabalhos têm comprovado algumas das atividades anteriormente estudadas. Do ponto de vista químico, a principal substância isolada e estudada é um alcalóide (taspina). Esta substância comprovou excelente atividade antiinflamatória, antiúlcera e cicatrizante (PERSINO-PURDUE et al., 1979; VAISBERG et al., 1989; PIETERS et al., 1993).

Tanto *C. zehntneri* Pax. & K. Hoffm. quanto *C. urucurana* Baill. apresentam os mesmos usos populares. No entanto em algumas regiões *C. zehntneri* também é empregada como calmante, anticonvulsivante (BERNARDI et al., 1991) e indutora do sono. A composição do óleo essencial desta espécie foi avaliada por Craveiro et al. (1981), e mais recentemente por Luciano e Moraes (2000). Algumas atividades biológicas associadas às espécies que apresentaram estas atividades, encontram-se descritas no Quadro 1, p. 35.

As principais substâncias encontradas no gênero *Croton* são diterpenos do tipo clerodano. Estruturalmente são diterpenos com a presença de anéis furano. Mais de 800 diterpenos já foram isolados, com um número significativo deles apresentando atividades biológicas tais como antibiótica, antitumoral, inseticida, antiinflamatória, antinociceptiva, hipoglicêmica, antiúlcera (MACIEL et al., 1998) e cardiovascular (SILVA et al., 2005). Contudo, ainda podemos encontrar a presença de flavonóides, alcalóides ativos (taspina),

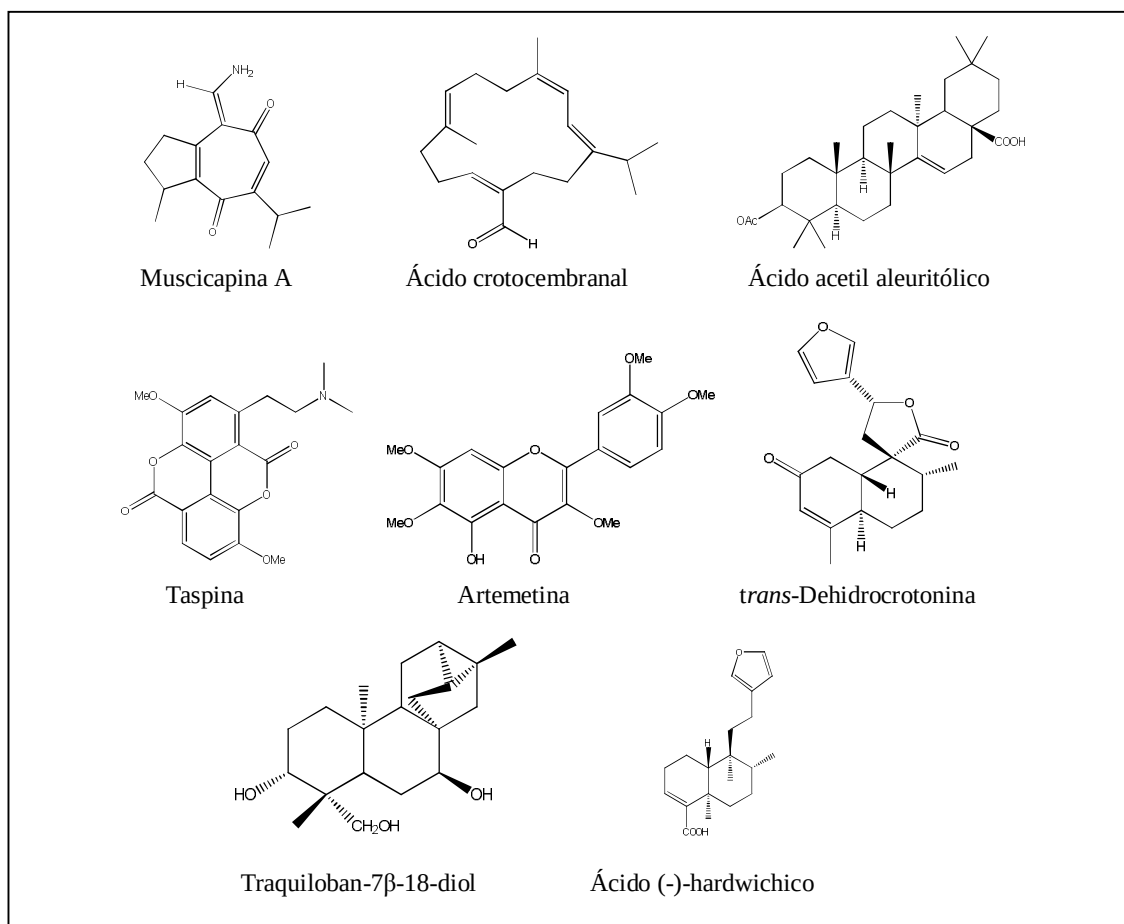
esteróides, lignóides, triterpenos, diterpenos do tipo labdano, caurano, traquilobano, entre outros (OLIVEIRA et al., 2001; LOPES et al., 2003).

Das partes aéreas de *Croton moritibensis* Baill., popularmente conhecida como “velame-preto”, foram isolados quatro alcalóides (harmana e tetrahydroharmana, 2-etóxicarbonil tetrahydroharmana e 6-hidróxi-2- metiltetrahydroharmana) e três diterpenos (sonderianol, 12-hidróxi-13-metil 8,11,13-podocarpatrien-3-ona e 12-hidróxi-13-metil-1,8,11,13-podocarpatrien-3-ona) (ARAÚJO-JÚNIOR et al., 2004).

Ainda podemos relatar a existência de uma nova classe de alcalóides sesquiterpênicos, isolados em 2005 na Universidade Federal da Paraíba. Das raízes de *Croton muscicapa*, popularmente conhecida com “velame de cheiro”, foram isolados três novos alcalóides sesquiterpênicos do tipo guaiano (muscicapina A, muscicapina B e muscicapina C) (ARAÚJO-JÚNIOR et al., 2005). Algumas estruturas químicas dessas classes de substâncias isoladas de espécies de *Croton* encontram-se expostas no Quadro 2, p. 36.

**Quadro 1-** Algumas espécies de *Croton* e suas atividades biológicas.

| PLANTA                      | ATIVIDADE BIOLÓGICA                 | REFERÊNCIA                                    |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>Croton argyratus</i>     | Atividade citotóxica                | HORGEN et al., 2001                           |
| <i>Croton bonplandianus</i> | Atividade antifúngica               | MISHRA, DUBEY e MISHRA, 1993                  |
| <i>Croton cajucara</i>      | Atividade antiúlcera                | HIMURA-LIMA et al., 1999                      |
| <i>Croton eluteria</i>      | Atividade antiviral                 | MAY e WILLUHN, 1978                           |
| <i>Croton flavens</i>       | Atividade carcinogênica             | HECKER et al., 1982                           |
| <i>Croton lechleri</i>      | Atividade antibacteriana            | CHEN, CAI e PHILLIPSON, 1994                  |
| <i>Croton nepetaefolius</i> | Atividade hipotensiva               | BHAKUNI et al., 1971                          |
| <i>Croton oblongifolius</i> | Atividade antihepatotóxica          | AHMED et al., 2002                            |
| <i>Croton sonderianus</i>   | Atividade antimoluscicida           | ROUQUAYROL et al., 1980                       |
| <i>Croton tiglium</i>       | Atividade mutagênica                | LEE et al., 1987                              |
| <i>Croton urucurana</i>     | Atividade analgésica                | PERES et al., 1998                            |
| <i>Croton zehntneri</i>     | Atividade relaxante do músculo liso | COELHO-DE-SOUZA, CRIDDLE E LEAL-CARDOSO, 1998 |

**Quadro 2-** Exemplos de algumas substâncias isoladas de espécies de *Croton*

Reconhecendo a importância do gênero *Croton* e a gama de constituintes químicos isolados com excelentes atividades biológicas, realizou-se um levantamento bibliográfico de todas as substâncias isoladas até os dias de hoje de acordo com a espécie estudada, que encontra-se compilada no capítulo 7 do livro *Natural Products: Research Review*, vol. 1, India, 2012 (reportada abaixo), contribuindo assim com o conhecimento químico das espécies deste gênero e mostrando a necessidade da continuidade aos estudos com estas plantas.

## Phytochemistry of the genus *Croton*

Vivianne Marcelino de Medeiros<sup>1</sup>, Josean Fechine Tavares<sup>1</sup>, Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida<sup>2</sup>, Vicente Toscano de Araújo-Junior<sup>3</sup>, Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho<sup>1</sup>, Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha<sup>1,4</sup>, José Maria Barbosa-Filho<sup>1</sup> and Marcelo Sobral da Silva<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal da Paraíba, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, C.P. 5009, 58051-900, João Pessoa, PB, Brazil.*

<sup>2</sup>*Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, Avenida José de Sá Maniçoba, s/n, Centro, C.P. 252, 56304-205, Petrolina, PE, Brasil.*

<sup>3</sup>*Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Tecnologia Farmacêutica e de Alimentos, 59010-180, Natal, RN, Brazil.*

<sup>4</sup>*Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia e Biologia, CCBS, 58100-000, Campina Grande, PB, Brazil.*

### Abstract

A literature review on 108 species of the genus *Croton*, showed that the species belonging to this genus are rich in alkaloids, phenylpropanoids, monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes and lignans, what demonstrates the importance of the phytochemical study of this genus.

**Key words:** *Croton*, Euphorbiaceae, phytochemistry, review

---

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: marcelosobral@lft.ufpb.br

## Introduction

The family Euphorbiaceae, is comprised by 300 genera and some 7500 species, widely distributed over the world, specially in tropical and subtropical regions of the Americas, Africa and Asia. The most important genera are: *Euphorbia* (1500 species), *Croton* (700 species), *Phyllanthus* (400 species), *Acalypha* (400 species), *Macaranga* (400 species), *Antidesma* (150 species), *Drypetes* (150 species), *Jatropha* (150 species), *Manihot* (150 species) and *Tragia* (150 species) (Cronquist, 1981; Webster, 1994).

There are two previous reviews of the literature on the phytochemistry of the genus *Croton*. The first was published by Farnsworth and collaborators in 1969 (Farnsworth et al, 1969) and soon after by Stuart in 1970 (Stuart, 1970). The fact that the last review was published some 39 years ago presented an obvious challenge, given the large volume of publications on the phytochemistry of this genus that have appeared in the ensuing years.

The richness of the chemical composition of the plants of the genus *Croton*, led this research group to carry out a complete literature review, covering its phytochemistry, and the use of some species in folk medicine.

## Methodology

The review was carried out through searches in data-bases such as NAPRALERT (Natural Products Alert) and ISI/Web of Sciences. Chemical Abstracts was also an important source of informations used in this work, updated to December 2009. The references found in the search were then studied in detail.

The obtained data are organized separately by plants and within each species by class of compounds, compounds, part of the plant from where the compound was isolated and also part of the world where the work was done.

## Results and Discussion

The word *Croton* derives from the Greek word  $\chi\rho\sigma\tau\omicron\nu$  meaning “tick” (*Ixodes ricinus* L.) an allusion to the resemblance of the seeds of its representants to this insect (Di Stasi et al., 1989). In this genus it is possible to find herbs, shrubs and even big trees with more than 30 m high. *Croton* plants have been used in many countries as a folk remedy, and claimed to be effective for the treatment of a variety of illnesses amongst which are wounds, cancers, inflammations and infections. However, many of them contain a milky latex which can in some cases be poisonous. Detailed informations are shown in Table 1. The commercially available Oil of Croton derives from the Asian species *Croton tiglium* L. and is a source of phorbol esters, whose cocarcinogenic properties have been object of numerous research efforts.

A survey of the present available chemical data suggests that terpenoids, especially diterpenes and alkaloids are the main classes of substances of interest because of their structural variety and pharmacological activities. Also abundant are the lower molecular weight terpenoids (mono and sesquiterpenes), which together with arylpropanoids form another important class of natural products, the essential oils, responsible for the characteristic odour of many species of *Croton*. Other compounds, also isolated from different *Croton* species have been classified under twenty one categories, viz, alicyclics, aliphatics, alkaloids, benzenoids, carbohydrates, diterpenes, flavonoids, lignans, lipids, monoterpenes, oxygen heterocycles, peptides, phenanthrene, phenylpropanoids, proteids, quinone, sesterpenes, sesquiterpenes, steroids, triterpenes and xanthones. Compounds are listed in Table 1.

Chart 1 shows a graphical representation of the classes of substances isolated from plants of the genus *Croton*.

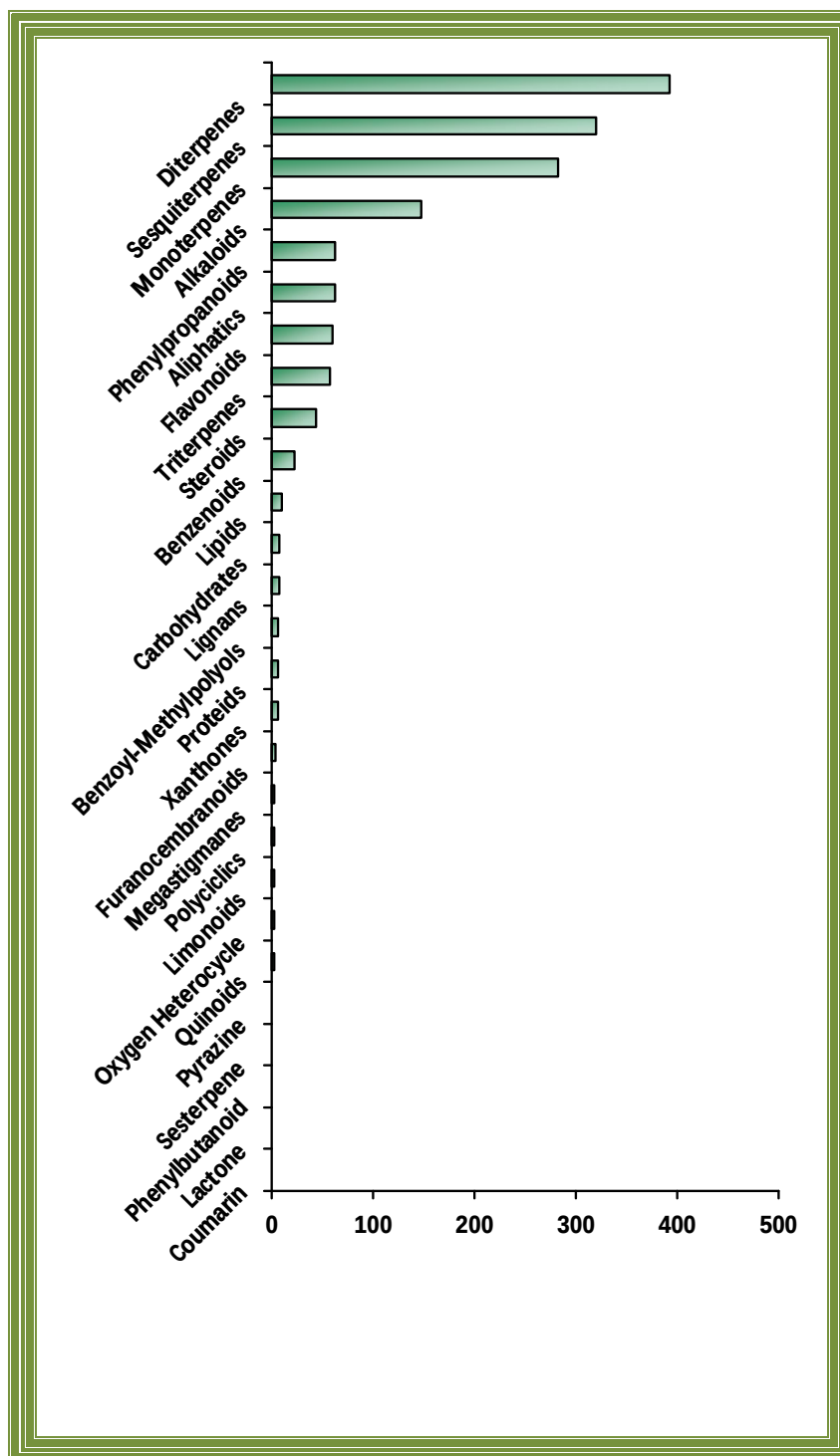
Chart 1. Phytochemical profile of the genus *Croton*

**Table 1.** Chemical constituents of the plants of the genus *Croton*.

| <b><i>Croton adenocalyx</i> A. DC</b>                                                                          |                      |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Popularly known as “catinga de porco”, the barks are used in the treatment of some skin diseases (Lima, 2000). |                      |                                    |
| Compound type<br>Chemical name                                                                                 | Place<br>(Part used) | References                         |
| <b><i>Monoterpenes</i></b>                                                                                     |                      |                                    |
| Camphene                                                                                                       | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Cineole, 1,8                                                                                                   | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Limonene                                                                                                       | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Myrcene                                                                                                        | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Pinene, $\alpha$                                                                                               | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Pinene, $\beta$                                                                                                | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Terpinene, $\alpha$                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Thujene, $\alpha$                                                                                              | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| <b><i>Sesquiterpenes</i></b>                                                                                   |                      |                                    |
| Bourbonene, $\beta$                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Cadinene, $\delta$                                                                                             | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Cadinene, $\gamma$                                                                                             | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                         | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Cubebene, $\alpha$                                                                                             | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Elemene, $\beta$                                                                                               | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Elemene, $\delta$                                                                                              | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Elemene, $\gamma$                                                                                              | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Germacrene D                                                                                                   | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Gurjunene, $\alpha$                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| Humulene, $\alpha$                                                                                             | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1990              |
| <b><i>Croton affinis</i> var. <i>mucronifolius</i></b>                                                         |                      |                                    |
| Infusion of the leaves is used for the treatment of influenza, rheumatism and syphilis (Lemos et al., 1992).   |                      |                                    |
| <b><i>Monoterpenes</i></b>                                                                                     |                      |                                    |
| Ascaridol                                                                                                      | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Ascaridol, iso                                                                                                 | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Borneol                                                                                                        | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Camphor                                                                                                        | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Car-3-ene                                                                                                      | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Cineole, 1,8                                                                                                   | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Phellandrene, $\alpha$                                                                                         | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Pinene, $\alpha$                                                                                               | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Terpinene, $\gamma$                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| <b><i>Croton arboreous</i> Millsp.</b>                                                                                                                                                                                                                          |                 |                           |
| The aerial parts of <i>Croton arboreous</i> , common name “cascarillo”, are the source of a popular beverage used in Tabasco and Chiapas, Mexico, as an auxiliary anti-inflammatory agent in the treatment of respiratory ailments (Guadarrama and Rios, 2004). |                 |                           |
| <b>Diterpene</b>                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                           |
| Junceic acid                                                                                                                                                                                                                                                    | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| <b>Flavonol</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                           |
| Flavone, 5, 5', 7-trihidroxy-3, 4'-dimethoxy: 2'-O-β-D-glucoside                                                                                                                                                                                                | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Quercetin-3, 4'-dimethyl ether                                                                                                                                                                                                                                  | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| <b>Steroids</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                           |
| Daucosterol                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| <b>Sesquiterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                           |
| Eudesm-3-en-1β,6α-diol, 5α,10β                                                                                                                                                                                                                                  | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Eudesm-4(15)-en-1β,6β-diol, 5α,10β                                                                                                                                                                                                                              | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Eudesm-4(15)-ene-1β,6α-diol, 5α,10β                                                                                                                                                                                                                             | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Geracran-6β-ol, 7α-(H):1α,4β,5α, 10β-diepoxy                                                                                                                                                                                                                    | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Geracran-6β-ol, 7α-(H):1β,4β,5α, 10α-diepoxy                                                                                                                                                                                                                    | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Guaiane, 9α,10β-dihydroxy-2β,4β-peroxy-1α,5β,7αH                                                                                                                                                                                                                | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Guai-9-ene, 1α, 5β-(H): 4β, 6β-dihydroxy                                                                                                                                                                                                                        | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Patchoul-4(14)-en-2α-ol, 5α,7α,10β-(H)                                                                                                                                                                                                                          | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Patchoul-3-en-2-one, 5α,7α,10β-(H)                                                                                                                                                                                                                              | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Spathulenol                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| Teucladiol                                                                                                                                                                                                                                                      | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| <b>Triterpene</b>                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                           |
| Lupenone                                                                                                                                                                                                                                                        | Mexico (AP)     | Guadarrama and Rios, 2004 |
| <b><i>Croton argyrophylloides</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                                                                               |                 |                           |
| Occurs in Northeastern Brazil, where it is popularly known as “marmeleiro branco” (Webster, 1994; Craveiro et al., 1981a). Argyrophilic acid, a diterpene isolated from the roots, has antibiotic activity (Albuquerque et al., 1974).                          |                 |                           |
| <b>Diterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                           |
| Argyrophylic acid (74)                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (RB, EP) | Albuquerque et al., 1974  |
| Cleroda-13(16),14-diene, 3,12-                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (RB)     | Monte et al., 1988        |

|                                                                                                                                                                                                           |                |                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------|
| dioxo-15,16-epoxy-4-hydroxy (75)                                                                                                                                                                          |                |                                                              |
| Croton argyrophylloides diterpene 3                                                                                                                                                                       | Brazil (RB)    | Monte et al., 1983                                           |
| Croton argyrophylloides diterpene A                                                                                                                                                                       | Brazil (TW)    | Monte et al., 1984                                           |
| Croton argyrophylloides diterpene B                                                                                                                                                                       | Brazil (TW)    | Monte et al., 1984                                           |
| Kaur-16-en-15-oxo-18-oic acid: ent (76a)                                                                                                                                                                  | Brazil (RB)    | Monte et al., 1988                                           |
| Kaur-16-en-19-oic acid: ent (76b)                                                                                                                                                                         | Brazil (RB)    | Monte et al., 1988                                           |
| rel-(1R,4aR,5R,8R)-Methyl-7-(1-(methoxycarbonyl)vinyl)-5,8-diacetoxy-1,2,3,4a,5,6,7,8,9,10,10a-dodecahydro-1,4a-dimethyl-2-oxophenanthrene-1-carboxylate.                                                 | Brazil (B)     | Santos et al., 2009                                          |
| rel-(1S,4aS,7S,8aS)-7-(1-vinyl)-Tetradecahydro-1,4a dimethyl-phenanthrene-7,8a-carbolactone-1-carboxylic acid                                                                                             | Brazil (B)     | Santos et al., 2009                                          |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                       |                |                                                              |
| Cineole, 1,8                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| Sabinene                                                                                                                                                                                                  | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                     |                |                                                              |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                    | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981a             |
| Elemene, $\beta$                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981a             |
| Elemene, $\gamma$                                                                                                                                                                                         | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981a             |
| Humulene, $\alpha$                                                                                                                                                                                        | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1978a<br>Craveiro et al., 1981a             |
| <b><i>Croton aromaticus</i> L.</b>                                                                                                                                                                        |                |                                                              |
| Widely distributed plant in Sri Lanka, is used in ethnomedical preparations and in traditional agriculture, which showed insecticidal activity against <i>Apis craccivora</i> (Albuquerque et al., 1974). |                |                                                              |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                          |                |                                                              |
| Hardwickiic acid, (-) (77)                                                                                                                                                                                | Sri Lanka (R)  | Bandara et al., 1987<br>Bandara et al., 1990                 |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                      |                |                                                              |
| Cyperenoic acid                                                                                                                                                                                           | Sri Lanka (R)  | Bandara et al., 1990                                         |
| <b><i>Croton betulaster</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                               |                |                                                              |

*Croton betulaster* Müll. Arg. is a shrub that is found in the northern part of the Cadeia do Espinhaço from Grão Mogol to the Serra do Sincorá in the Chapada, Diamantina, Bahia, Brazil (Cordeiro, 1995).

#### *Benzoyl-methylpolyols*

|                                                                         |            |                      |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------|
| 1-Benzoyloxy-4-para-hydroxy-benzoyloxy-2-3-5-trihydroxy-5-methylhexane  | Brazil (L) | Barbosa et al., 2004 |
| 1,5-Dibenzoyloxy-4-para-hydroxy-benzoyloxy-5-methylhex-2-ene            | Brazil (L) | Barbosa et al., 2004 |
| 3-Benzoyloxy-4-parahydroxy-benzoyloxy-2-ethoxy-1-hydroxy-5-methylhexane | Brazil (L) | Barbosa et al., 2004 |
|                                                                         |            |                      |

#### *Flavonoid*

|                                             |             |                      |
|---------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Flavone, 5-hydroxy-7,4'-dimethoxy (224)     | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxyflavone | Brazil (L)  | Barbosa et al., 2004 |
|                                             |             |                      |

#### *Triterpenes*

|                                              |             |                      |
|----------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Cycloart-24-en-26-oic-3-oxo acid (278)       | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Cycloart-trans-24-en-26-oic acid, 3-oxo      | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Hopane, 22-hydroxy -3-oxo (279)              | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Lupane, 20-hydroxy -3-oxo (280)              | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Lupenone (281)                               | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Lupeol (282)                                 | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Olean-12-en-28-oic-3-oxo acid (283)          | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Olean-18-en-28-oic-3-oxo acid (284)          | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
| Taraxastane, 3-oxo-20 $\beta$ -hydroxy (285) | Brazil (AP) | Barbosa et al., 2003 |
|                                              |             |                      |

#### ***Croton bonplandianus* Baill.**

In the southern Taiwan *C. bonplandianus* is found as a weed commonly in wastelands, roadsides, and orchards. It is locally abundant in the areas of sandy or sandy clay soils. It blooms and fruits all the year round. This accidentally introduced weed has a potential to become an agricultural pest in Taiwan.

#### *Alkaloids*

|                               |                     |                                          |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| Crotosparine                  | India (L)           | Farnsworth et al., 1969                  |
| Crotosparine                  | India (AP, EP)      | Casagrande et al., 1975<br>Bhakuni, 1984 |
| Crotosparine, N-methyl        | Not stated (BR)     | Bhakuni and Jain, 1981                   |
| Crotosparinine                | India (EP, AP)      | Casagrande et al., 1975<br>Bhakuni, 1984 |
| Crotosparinine, iso           | Not stated (AP)     | Casagrande et al., 1975                  |
| Crotosparinine, iso: N-methyl | Not stated (AP)     | Casagrande et al., 1975                  |
| Crotosparinine, N-methyl      | Not stated (AP, BR) | Bhakuni and Jain, 1981                   |
| Crotosparinol, N-methyl       | India (EP)          | Bhakuni, 1984                            |
| Glaziovine, tetrahydro: (DL)  | Not stated (AP)     | Casagrande et al., 1975                  |

|                                                                                                                                                                                                            |                   |                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Morphinandien-7-one, 4, 6-dihydroxy-3-methoxy                                                                                                                                                              | India (EP)        | Tiwari et al., 1981                                                 |
| Nuciferine 1, nor                                                                                                                                                                                          | India (EP)        | Bhakuni, 1984                                                       |
| Nuciferine I, nor                                                                                                                                                                                          | India (BR)        | Bhakuni et al., 1979                                                |
| Nuciferine, pro: (+)                                                                                                                                                                                       | India (L)         | Farnsworth, 1969                                                    |
| Sinoacutine, nor                                                                                                                                                                                           | India (EP)        | Tiwari et al., 1981                                                 |
| Sparsiflorine                                                                                                                                                                                              | India (L, AP, EP) | Farnsworth, 1969<br>Bhakuni, 1984<br>Casagrande et al., 1975        |
| Sparsiflorine, N-methyl                                                                                                                                                                                    | Not stated (BR)   | Bhakuni and Jain, 1981                                              |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                          |                   |                                                                     |
| Phorbol myristate acetate-20-linolenate                                                                                                                                                                    | India (SE)        | Upadhyay and Hecker, 1976                                           |
| Phorbol, 12-O-dodecanoate: 13-acetate                                                                                                                                                                      | India (S)         | Upadhyay and Hecker, 1976                                           |
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                          |                   |                                                                     |
| Quercetin-3-O- $\alpha$ -L-rhamnosyl-glucoside                                                                                                                                                             | India (L)         | Subramanian et al., 1971                                            |
| <i>Lipids</i>                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                     |
| Fatty acids unsaturated                                                                                                                                                                                    | India (SE, O)     | Kapoor et al., 1986                                                 |
| Croton sparsiflorus (Fixed oil)                                                                                                                                                                            | India (SE)        | Upadhyay and Hecker, 1976                                           |
| <i>Steroids</i>                                                                                                                                                                                            |                   |                                                                     |
| Sitosterol, $\beta$                                                                                                                                                                                        | India (L, S)      | Bhakuni et al., 1971                                                |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                       |                   |                                                                     |
| Vomifoliol                                                                                                                                                                                                 | India (L, S)      | Satish and Bhakuni, 1972                                            |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                         |                   |                                                                     |
| Taraxerol                                                                                                                                                                                                  | India (L, S)      | Bhakuni et al., 1971                                                |
| Ursolic acid                                                                                                                                                                                               | India (L, S)      | Satish and Bhakuni, 1972                                            |
| <b><i>Croton cajucara Benth.</i></b>                                                                                                                                                                       |                   |                                                                     |
| Known in the Amazon area as “sacaca”, it is a medicinal plant used in the form of a tea for ailments such as diarrhea, diabetes and inflammation of the liver (Maciel et al., 2000; Itokawa et al., 1989). |                   |                                                                     |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                          |                   |                                                                     |
| Cajucarín A ( <b>78</b> )                                                                                                                                                                                  | Brazil (B)        | Itokawa et al., 1990                                                |
| Cajucarín B ( <b>79</b> )                                                                                                                                                                                  | Brazil (B)        | Itokawa et al., 1990<br>Maciel et al., 1998                         |
| Cajucarín B, <i>trans</i> ( <b>80</b> )                                                                                                                                                                    | Brazil (B)        | Maciel et al., 1998                                                 |
| Cajucarínolide ( <b>81</b> )                                                                                                                                                                               | Brazil (B, L)     | Ichihara et al., 1992<br>Maciel et al., 1998<br>Maciel et al., 2000 |
| Cajucarínolide, iso ( <b>82</b> )                                                                                                                                                                          | Brazil (B)        | Ichihara et al., 1992                                               |
| Crotonin, dehydro ( <b>83</b> )                                                                                                                                                                            | Brazil (B, C)     | Simões et al., 1979<br>Itokawa et al., 1989                         |
| Crotonin, <i>cis</i> -dehydro ( <b>84</b> )                                                                                                                                                                | Brazil (B)        | Kubo et al., 1991                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Crotonin, <i>trans</i> (85)                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (B)           | Maciel et al., 1998<br>Grynberg et al., 1999                                                                                                                                                                                          |
| Crotonin, <i>trans</i> -dehydro (86)                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (B, L, SB, R) | Kubo et al., 1991<br>Farias et al., 1997<br>Hiruma-Lima et al., 1999<br>Agner et al., 1999<br>Agner et al., 2001<br>Brito et al., 1998<br>Grynberg et al., 1999<br>Costa et al., 1999<br>Carvalho et al., 1996<br>Maciel et al., 2000 |
| Crotonin, T                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (C)           | Itokawa et al., 1989                                                                                                                                                                                                                  |
| Crotonin, T-dehydro                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (B)           | Maciel et al., 1998                                                                                                                                                                                                                   |
| Sacacarin (87)                                                                                                                                                                                                                                                                       | Brazil (B)           | Maciel et al., 1998                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Essential Oil</i>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Essential oil                                                                                                                                                                                                                                                                        | Brazil (L)           | Araújo et al., 1972                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kaempferol 3,7-dimethyl-ether (225a)                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| Kaempferol 3,5,7-trimethyl-ether (225b)                                                                                                                                                                                                                                              | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| Kaempferol 3,4',7-trimethyl ether                                                                                                                                                                                                                                                    | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| Kumatakenin                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Linalool                                                                                                                                                                                                                                                                             | Brazil (EO, L)       | Araújo et al., 1972<br>Lopes et al., 2000<br>Rosa et al., 2003                                                                                                                                                                        |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                               | Brazil (EO, L)       | Lopes et al., 2000                                                                                                                                                                                                                    |
| Nerolidol, <i>trans</i>                                                                                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L)       | Lopes et al., 2000                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Steroids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Daucosterol (270)                                                                                                                                                                                                                                                                    | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| Sitosterol, $\beta$ (271)                                                                                                                                                                                                                                                            | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| Stigmasterol (272)                                                                                                                                                                                                                                                                   | Brazil (L)           | Maciel et al., 2000                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Triterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Aleuritolic acid, acetyl (286)                                                                                                                                                                                                                                                       | Brazil (B)           | Maciel et al., 1998                                                                                                                                                                                                                   |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton californicus</i> Müll. Arg</b></p> <p>American Indians prepare a hot poultice of its powdered leaves as a pain reliever for rheumatism (Wilson et al., 1976). The leaf and stem showed antimalarial activity (Spencer et al., 1947).</p> |                      |                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------|
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                           |
| Triacontan-1-ol ( <b>2</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | USA (EP)      | Luzbetak et al., 1979     |
| Tridecane, n                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |                           |
| Barbascoate methyl, (-) ( <b>88</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | USA (L)       | Wilson et al., 1976       |
| Hadwickiic acid, (-) ( <b>77</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | USA (EP)      | Luzbetak et al., 1979     |
| Phorbol, 12-deoxy:13,20-O-didecanoyl ( <b>89a</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | USA (EP)      | Chavez et al., 1982       |
| Phorbol, 12-deoxy-13-O-decanoyl-20-O-dodecanoyl ( <b>89b</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | USA (EP)      | Chavez et al., 1982       |
| Phorbol, 12-deoxy:13-O-decanoyl-20-O-hexadecanoyl ( <b>89c</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | USA (EP)      | Chavez et al., 1982       |
| Phorbol, 12-deoxy:13-O-decanoyl-20-tetradecanoyl ( <b>89d</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | USA (EP)      | Chavez et al., 1982       |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |                           |
| Thujene, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| Pinene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| Myrcene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| Terpinene, $\delta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |                           |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| Caryophyllene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mexico (F, L) | Williams III et al., 2001 |
| <i>Xanthone</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                           |
| Xanthone-1,2,3,4,6,7-hexamethoxy ( <b>300</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | USA (EP)      | Tammami et al., 1977      |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton campestris</i> St. Hill.</b></p> <p>Popularly known as “velame do campo, velame verde, velame verdadeiro and curraleira”, it is used in the Brazilian folk medicine as internal and external use preparations as a potent purgative, and to drain and treat syphilis. It has been successfully employed in the treatment of bile duct infections (Ribeiro et al., 1993; El Babili et al., 1998).</p> |               |                           |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                           |
| Crotosinoline-N-oxide, 1,2,10-trihydroxy ( <b>29</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brazil (L)    | Ribeiro et al., 1993      |
| Taspine ( <b>30</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Brazil (L)    | Ribeiro et al., 1993      |
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                           |
| Butyric acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brazil (EO)   | Freise, 1935              |
| Valeric acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brazil (EO)   | Freise, 1935              |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |                           |
| Cleroda-3,13(16)-14-trien-15,16-epoxy-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brazil (RB)   | El Babili et al., 1998    |

|                                                                                                           |             |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|
| 2-oxo: ent ( <b>90a</b> )                                                                                 |             |                                         |
| Cleroda-3,13(16)-14-trien-15,16-epoxy-20-acetoxy-2-oxo: ent ( <b>90b</b> )                                | Brazil (RB) | El Babili et al., 1998                  |
| Cleroda-3,13(16)-14-triene,15,16-epoxy-20-hydroxy-2-oxo:ent ( <b>90c</b> )                                | Brazil (RB) | El Babili et al., 1998                  |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Lipid</i>                                                                                              |             |                                         |
| Tetracosanoic acid butyl ester                                                                            | Brazil (L)  | Ribeiro et al., 1993                    |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                       |             |                                         |
| Angelic acid                                                                                              | Brazil (EO) | Farnsworth et al., 1969<br>Freise, 1935 |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <b><i>Croton cascarilloides</i> Raeusch.</b>                                                              |             |                                         |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                           |             |                                         |
| Crotonosine                                                                                               | Taiwan (S)  | Farnsworth et al., 1969                 |
| Julocrotine                                                                                               | Vietnam (R) | Cuong et al., 2002                      |
| Linearisine, homo                                                                                         | Taiwan (S)  | Farnsworth et al., 1969                 |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Benzenoids</i>                                                                                         |             |                                         |
| Anisic acid                                                                                               | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
| Vanillin                                                                                                  | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                         |             |                                         |
| ent-8,9-7 $\alpha$ -Hydroxy-11 $\beta$ -acetoxykaura-8(14),16-dien-9,15-dione                             | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
| ent-8,9-seco-7 $\alpha$ -Hydroxykaura-8(14),16-dien-9,15-dione                                            | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
| ent-8,9-seco-8,14-Epoxy-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -acetoxy-16-kauren-9,15-dione                      | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Flavonoids</i>                                                                                         |             |                                         |
| Luteolin-7-O- $\alpha$ -L-rhamnoside                                                                      | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Quinoid</i>                                                                                            |             |                                         |
| Rubiadin-1-methyl ether                                                                                   | Vietnam (R) | Cuong et al., 2002                      |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Steroids</i>                                                                                           |             |                                         |
| Sitosterol, $\beta$                                                                                       | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
| Daucosterol, $\beta$                                                                                      | China (NS)  | Chen et al., 2006                       |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <i>Triterpene</i>                                                                                         |             |                                         |
| Aleuritic acid, 3-acetyl                                                                                  | Vietnam (R) | Cuong et al., 2002                      |
|                                                                                                           |             |                                         |
| <b><i>Croton caudatus</i> Geiseler</b>                                                                    |             |                                         |
| Occurs in Eastern Himalayan range at altitudes of about 6000 ft. This plant is popular for its use in the |             |                                         |

treatment of stomach disorders. Its extracts have been found to possess some insecticidal and insect repelling properties (Banerjee et al., 1988).

#### *Diterpenes*

|                              |            |                                                                         |
|------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Crotocaudin <b>(91)</b>      | India (SB) | Chaterjee et al., 1977<br>Chaterjee et al., 1978                        |
| Crotocaudin, iso <b>(92)</b> | India (SB) | Chaterjee et al., 1978                                                  |
| Teucvidin <b>(93)</b>        | India (SB) | Fujita et al., 1976<br>Chaterjee et al., 1977<br>Chaterjee et al., 1978 |
|                              |            |                                                                         |

#### *Steroids*

|                                               |            |                                                                           |
|-----------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Sitosterol, $\beta$ <b>(271)</b>              | India (SB) | Chaterjee et al., 1977<br>Chaterjee et al., 1978<br>Banerjee et al., 1988 |
| Stigmastane-3,6-dione, $5\alpha$ <b>(273)</b> | India (SB) | Banerjee et al., 1988                                                     |
|                                               |            |                                                                           |

#### *Triterpenes*

|                                 |            |                                                  |
|---------------------------------|------------|--------------------------------------------------|
| Taraxerol <b>(287a)</b>         | India (SB) | Chaterjee et al., 1977<br>Chaterjee et al., 1978 |
| Taraxerone <b>(287b)</b>        | India (SB) | Chaterjee et al., 1977<br>Banerjee et al., 1988  |
| Taraxeryl acetate <b>(287c)</b> | India (SB) | Chaterjee et al., 1978                           |
| Tataxerol                       | India (SB) | Banerjee et al., 1988                            |

### ***Croton celtidifolius* Baillon**

Known as “arvore de sangue”, occurs in the Southern part of Brazil in the State of Santa Catarina. The latex is known as skin irritant (Mukherjee and Axt, 1984).

#### *Alkaloids*

|                               |               |                         |
|-------------------------------|---------------|-------------------------|
| Boldine, iso <b>(31a)</b>     | Brazil (L, S) | Amaral and Barnes, 1997 |
| Laudanidine, (+) <b>(32a)</b> | Brazil (L, S) | Amaral and Barnes, 1997 |
| Reticuline, (-) <b>(32b)</b>  | Brazil (L, S) | Amaral and Barnes, 1997 |
|                               |               |                         |

#### *Carbohydrates*

|                                |               |                         |
|--------------------------------|---------------|-------------------------|
| Bornesitol, D: (-) <b>(68)</b> | Brazil (L, T) | Mukherjee and Axt, 1984 |
| Inositol, neo <b>(69)</b>      | Brazil (L, T) | Mukherjee and Axt, 1984 |
| Bornesitol, L: (+)             | Brazil (L, T) | Mukherjee and Axt, 1984 |
|                                |               |                         |

#### *Steroid*

|                                  |               |                         |
|----------------------------------|---------------|-------------------------|
| Sitosterol, $\beta$ <b>(271)</b> | Brazil (L, T) | Mukherjee and Axt, 1984 |
|----------------------------------|---------------|-------------------------|

### ***Croton chilensis* Muell. Arg.**

Shrub endemic to the region of Antogasta, Chile, where it is popularly known as “hirriquerilla de paposo”, it is considered a rare and endangered species (Bittner et al., 1997).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |                                    |
| Crotonic acid ( <b>3</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Chile (EP)  | Borquez et al., 1995               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |                                    |
| Coridine, iso ( <b>31b</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
| Flavinantine ( <b>27d</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
| Flavinantine, <i>O</i> -methyl ( <b>27e</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
| Salutaridine, iso ( <b>27c</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
| <i>Benzenoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |                                    |
| Salidroside ( <b>52</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
| Tyrosol ( <b>53</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |                                    |
| Vomifoliol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Chile (EP)  | Bittner et al., 1997               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton ciliatoglanduliferus</i> Ort.</b></p> <p><i>Croton ciliatoglanduliferus</i> Ort. (Euphorbiaceae) is a wild plant, found in the Tehuacan region (Puebla State) and in Guerrero State, in Mexico. It has been used as a repellent against insects and for herbal medicine to cure some diseases (Morales-Flores et al., 2007).</p> |             |                                    |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |                                    |
| Labdane-8a,15-diol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Mexico (S)  | Morales-Flores et al., 2007        |
| Labdane-8a,15-diol, acetyl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Mexico (S)  | Morales-Flores et al., 2007        |
| 12- <i>O</i> -[(2 <i>R</i> )- <i>N,N</i> -Dimethyl-3-methylbutanoyl]-4-deoxyphorbol 13-Acetate                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mexico (AP) | Rios and Aguillar-Guadarrama, 2006 |
| 12- <i>O</i> -[(2 <i>S</i> )- <i>N,N</i> -Dimethyl-3-methylbutanoyl]-4-deoxyphorbol 13-Acetate                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mexico (AP) | Rios and Aguillar-Guadarrama, 2006 |
| 12- <i>O</i> -[3-Methyl-2-butenoyl]-4-deoxyphorbol 13-acetate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mexico (AP) | Rios and Aguillar-Guadarrama, 2006 |
| 12- <i>O</i> -[(2 <i>R</i> )- <i>N,N</i> -Dimethyl-3-methylbutanoyl]phorbol 13-acetate                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |                                    |
| 5-Hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxy-flavone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (L)  | González-Vázquez et al., 2006      |
| 5,4'-Dihydroxy-3,7,3'-trimethoxy-flavone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (L)  | González-Vázquez et al., 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                    |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton columnaris</i> Airy. Slaw.</b></p> <p>According to the Flora of Thailand it grows in dry deciduous oak forest, rocky hardwood forest slopes, open sandy places and over sandstone. Flowering and fruiting in Jan., Mar., Apr., Sept., Nov. It is</p>                                                                             |             |                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| popularly known as “Plao kham” (Esser, 2003).                                                                                                                                                                                                                                  |               |                            |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                               |               |                            |
| Geranyl-geraniol, all- <i>trans</i> :8-hydroxy (94)                                                                                                                                                                                                                            | Japan (EP)    | Mishima et al., 1977       |
| Plaunol                                                                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (EP) | Mishima et al., 1977       |
| Plaunol monoacetate                                                                                                                                                                                                                                                            | Thailand (EP) | Mishima et al., 1977       |
| <b><i>Croton cortesianus</i> H.B.K. (Kunth)</b>                                                                                                                                                                                                                                |               |                            |
| It is a shrub 1-3 m high, growing in Texas and Mexico (vernacular names “chilpatli”, “palillo”, “pozual”, “pinolillo”). The leaves, twigs and roots, are used in folk medicine for venereal diseases and uterine hemorrhages (Siems et al., 1992; Dominguez and Alcorn, 1985). |               |                            |
| <i>Aliphatics</i>                                                                                                                                                                                                                                                              |               |                            |
| Linolenic acid (4)                                                                                                                                                                                                                                                             | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Octadeca-10- <i>trans</i> -12- <i>cis</i> -15- <i>cis</i> -trienoic acid, 9-hydroxy (5)                                                                                                                                                                                        | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Octadeca-9- <i>cis</i> -11- <i>trans</i> -15- <i>cis</i> -trienoic acid, 13-hydroxy (6)                                                                                                                                                                                        | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Octadeca-9- <i>cis</i> -13- <i>trans</i> -15- <i>cis</i> -trienoic acid-12-hydroxy (7)                                                                                                                                                                                         | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| <i>Carbohydrates</i>                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                            |
| Inositol, L: (-) (70)                                                                                                                                                                                                                                                          | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Inositol, muco: 1- <i>O</i> -methyl (71)                                                                                                                                                                                                                                       | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Quebrachitol (72)                                                                                                                                                                                                                                                              | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                              |               |                            |
| Hoffmanniaaldehyde (95a)                                                                                                                                                                                                                                                       | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Hoffmanniaaldehyde, 1-10(5)-dehydro: 5-deformyl                                                                                                                                                                                                                                | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Printziane, 10- $\beta$ -(H): 5,10-dihydro:5 $\alpha$ -hydroxy (96)                                                                                                                                                                                                            | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Strigylanoic acid B (95b)                                                                                                                                                                                                                                                      | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| <i>Oxygen heterocycle</i>                                                                                                                                                                                                                                                      |               |                            |
| Tocopherol, $\alpha$ (251)                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                            |
| Caryophyllene, oxide                                                                                                                                                                                                                                                           | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                            |
| Squalene (288)                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mexico (AP)   | Siems et al., 1992         |
| Oleanolic acid (289)                                                                                                                                                                                                                                                           | Mexico (R)    | Dominguez and Alcorn, 1985 |
| <b><i>Croton corylifolius</i> LAM</b>                                                                                                                                                                                                                                          |               |                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| In the West Indies FL and leaves are used in folk medicine for amenorrhea (Napralert, 2002).                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |                                                                         |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |                                                                         |
| Corylifuran (97)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Jamaica (L, T)        | Burke et al., 1976                                                      |
| Crotofolin A (98)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Jamaica (EP, L, T)    | Chan et al., 1975<br>Burke et al., 1976                                 |
| Crotofolin E (99)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Jamaica (EP)          | Burke et al., 1979                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |
| <b><i>Croton crassifolius</i> Geiseler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |                                                                         |
| It is a small herb commonly found throughout northeastern Thailand (Boonyaratanakornkit et al., 1988). The MeOH ext of the roots showed HIV-1 reverse transcriptase inhibition (Tan et al., 1991).                                                                                                                                                                                          |                       |                                                                         |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |                                                                         |
| Chettaphanin I (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (R)          | Boonyaratanakornkit et al., 1988                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |                                                                         |
| Cyperenoic acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Thailand (R)          | Boonyaratavej and Roengsumran, 1988<br>Boonyaratanakornkit et al., 1988 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                                                                         |
| Aleuritic acid, 3-O-acetyl (286)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Thailand (R)          | Boonyaratanakornkit et al., 1988                                        |
| Amyrin, $\beta$ (290)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Thailand (R)          | Boonyaratanakornkit et al., 1988                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |
| <b><i>Croton cuneatus</i> Klotzsch.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |                                                                         |
| <i>Croton cuneatus</i> is a medicinal plant used by the natives of the Amazonian to treat inflammations, gastrointestinal disturbances and as an analgesic (Suárez, et al., 2004). It is a medium-size tree which grows widely in the Amazons of Venezuela, Peru and Brazil, and it is known by the names <i>arapurina</i> , <i>caferana</i> and <i>reventillo</i> (Webster, et al., 1999). |                       |                                                                         |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |                                                                         |
| Julocrotine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Venezuela (AP)        | Suarez et al., 2004                                                     |
| Julocrotol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Venezuela (AP)        | Suarez et al., 2004                                                     |
| Julocrotol, iso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Venezuela (AP)        | Suarez et al., 2004                                                     |
| Julocrotone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Venezuela (AP)        | Suarez et al., 2004                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |                                                                         |
| Cymene, <i>p</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| limonene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| Linalil-oxide, <i>trans</i> -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| Linalool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| Norboneol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| Terpinol, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| Verbenone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
| Carvacrol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |                                                                         |

|                                                             |                       |                        |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| <i>Phenylpropanoids</i>                                     |                       |                        |
| Eugenol                                                     | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Capric acid                                                 | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Hexyl-hexanoate, n-                                         | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Methyleugenol                                               | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Methylisoeugenol                                            | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Elemicine                                                   | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde                                | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cedryl-propyl-ether                                         | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Isoelemicine                                                | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
|                                                             |                       |                        |
| <i>Sesquiterpene</i>                                        |                       |                        |
| Selin-11-en-4 $\alpha$ -ol                                  | Venezuela (AP)        | Suarez et al., 2004    |
| Gurjunene, $\alpha$                                         | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Caryophyllene, $\beta$                                      | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Valencene                                                   | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Veratral                                                    | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinene, $\gamma$                                          | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Bisabolene, $\beta$                                         | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinene, $\delta$                                          | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinene, $\alpha$                                          | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Calacorene                                                  | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Spathulenol                                                 | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Eudesmol, $\gamma$                                          | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinol, $\gamma$                                           | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Asaraldehyde                                                | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Eudesmol, $\alpha$                                          | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Carotol                                                     | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinol, $\alpha$                                           | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cubenol                                                     | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Agarospinol                                                 | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinol, $t$                                                | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Cadinol, $\delta$                                           | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| 11-Eudesmol, $\alpha$                                       | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Ledenol                                                     | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
| Nootkatone                                                  | Venezuela (EO, SB, L) | Suarez et al., 2005    |
|                                                             |                       |                        |
| <i>Xanthone</i>                                             |                       |                        |
| Lichexanthone                                               | Venezuela (AP)        | Suarez et al., 2004    |
|                                                             |                       |                        |
| <b><i>Croton diasii</i> Pires ex Secco &amp; P.E. Berry</b> |                       |                        |
| <i>Diterpene</i>                                            |                       |                        |
| Diasin (101)                                                | Brazil (TW)           | Alvarenga et al., 1978 |
|                                                             |                       |                        |
| <i>Steroid</i>                                              |                       |                        |
| Sitosterol, $\beta$ (271)                                   | Brazil (TW)           | Alvarenga et al., 1978 |

|                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <b><i>Croton dichogamus</i> Pax</b>                                                                                                                                                                                                    |                 |                             |
| Elephants in the Serengeti-Mara region of Northern Tanzania and Southern Kenya feed on the variety of trees and shrubs, however, they show distinct preferences by <i>C. dichogamus</i> (Jogia et al., 1989).                          |                 |                             |
| <b>Diterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                      |                 |                             |
| Crotoxiide A ( <b>102</b> )                                                                                                                                                                                                            | Kenya (L)       | Jogia et al., 1989          |
| Crotoxiide B ( <b>103</b> )                                                                                                                                                                                                            | Kenya (L)       | Jogia et al., 1989          |
| <b><i>Croton discolor</i> Willd.</b>                                                                                                                                                                                                   |                 |                             |
| <b>Alkaloids</b>                                                                                                                                                                                                                       |                 |                             |
| Nuciferine, pro: (+)                                                                                                                                                                                                                   | Jamaica (EP)    | Farnsworth et al., 1969     |
| Salutaridine, 8, 14-dihydro                                                                                                                                                                                                            | Jamaica (EP)    | Farnsworth et al., 1969     |
| <b><i>Croton dracco</i> Schlecht (Schltdl. e Cham.)</b>                                                                                                                                                                                |                 |                             |
| Commonly known as “sangre de drago”, occurs in Mexico, where it is used in traditional medicine to relieve fever and to harden the flesh by which the teeth are surrounded (Rodriguez-Hahn et al., 1975; Hernandez and Delgado, 1992). |                 |                             |
| <b>Aliphatics</b>                                                                                                                                                                                                                      |                 |                             |
| Castaprenol 11 ( <b>8</b> )                                                                                                                                                                                                            | Mexico (AP)     | Hernandez and Delgado, 1992 |
| <b>Benzenoids</b>                                                                                                                                                                                                                      |                 |                             |
| Benzoica cid, 4-(2-hydroxy-ethyl)                                                                                                                                                                                                      | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Phenylethanol, 2,5-dihydroxy                                                                                                                                                                                                           | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Phloroglucinol                                                                                                                                                                                                                         | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| <b>Diterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                      |                 |                             |
| Draconin ( <b>104</b> )                                                                                                                                                                                                                | Mexico (B)      | Rodriguez-Hahn et al., 1975 |
| <b>Flavonoids</b>                                                                                                                                                                                                                      |                 |                             |
| Catechin (+)                                                                                                                                                                                                                           | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Catechin, epi (-)                                                                                                                                                                                                                      | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Gallocatechin (+)                                                                                                                                                                                                                      | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Gallocatechin, epi (-)                                                                                                                                                                                                                 | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Myricitrin                                                                                                                                                                                                                             | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| Quercitrin                                                                                                                                                                                                                             | Costa Rica (LX) | Kostova et al., 1999        |
| <b>Sesquiterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                  |                 |                             |
| Vomifoliol                                                                                                                                                                                                                             | Mexico (AP)     | Hernandez and Delgado, 1992 |
| <b>Steroids</b>                                                                                                                                                                                                                        |                 |                             |
| Daucosterol                                                                                                                                                                                                                            | Costa Rica (LX) | Hernandez and Delgado, 1992 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 | Kostova et al., 1999                                      |
| Ergosterol, peroxide <b>(274)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mexico (AP)                     | Hernandez and Delgado, 1992                               |
| Sitosterol, $\beta$ <b>(271)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Costa Rica (LX),<br>Mexico (AP) | Hernandez and Delgado, 1992<br>Kostova et al., 1999       |
| Stigmasterol <b>(272)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mexico (AP)                     | Hernandez and Delgado, 1992                               |
| <b><i>Croton draconoides</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                 |                                                           |
| Also know as <i>C. palanostigmina</i> , tree of several areas of South American jungle, produces a blood-red latex, named “Sangre de Drago”, largely used in the popular medicine for wound healing. The blood-red latex is also produced by various South American <i>Croton</i> species, including <i>C. lechleri</i> , and , <i>C. erythrochylus</i> (Aquino et al., 1991; Pieters et al., 1992). |                                 |                                                           |
| <b>Alkaloids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                           |
| Taspine <b>(30)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Peru (LX)                       | Marini-Bettolo and Scarpatti, 1979<br>Aquino et al., 1991 |
| Glaucine <b>(31h)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Peru (L, T)                     | Maini-Bettolo and Scarpatti, 1979                         |
| Thalyporphine <b>(31c)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Peru (L, T)                     | Marini-Bettolo and Scarpatti, 1979                        |
| <b>Flavonoids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                           |
| Flavan, epi:3,3',5,5',7-pentahydroxy: (-) <b>(226)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Peru (LX)                       | Aquino et al., 1991                                       |
| Gallocatechin, (+) <b>(227)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Peru (LX)                       | Aquino et al., 1991<br>Mahmood et al., 1993               |
| Gallocatechin, epi (-) <b>(228)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Peru (LX)                       | Aquino et al., 1991<br>Mahmood et al., 1993               |
| <b><i>Croton echinocarpus</i> Muell. Arg. (Baill.)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                 |                                                           |
| The resin from this plant shows strong antihelmintic activity (Farnsworth et al., 1969).                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                 |                                                           |
| <b>Alkaloids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                           |
| Laurelliptine <b>(31e)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brazil (L, S)                   | Pereira et al., 1999                                      |
| Laurelliptine, N-methyl <b>(31f)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (L, S)                   | Pereira et al., 1999                                      |
| Jacuarine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | (EP)                            | Farnsworth et al., 1969                                   |
| Laurelliptine, dehydro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brazil (L, S)                   | Pereira et al., 1999                                      |
| Salutaridine, nor: 8, 14-dihydro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (EP)                            | Farnsworth et al., 1969                                   |
| <b><i>Croton eluteria</i> Bennet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                 |                                                           |
| This species, popularly known as “cascarilla” has been used for years as a tonic, febrifuge and stimulant; for dyspepsia, diarrhea, and as diaphoretic in “eruptive fevers”, the grippe and pneumonia (Farnsworth et al., 1969).                                                                                                                                                                     |                                 |                                                           |
| <b>Aliphatics</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                           |
| Decan-2-one <b>(9)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Not stated (EO)                 | Hagedorn and Brown, 1991                                  |
| Heptan-2-one <b>(10)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Not stated (EO)                 | Hagedorn and Brown, 1991                                  |

|                                                                                |                   |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Heptan-2-one, 6-methyl (11)                                                    | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Hexa-2,4-dien-1-al (12)                                                        | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Hept-5-en-2-one, 6-methyl (13)                                                 | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Nonan-2-one (14)                                                               | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Tridecan-2-one (15)                                                            | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Undec-cis-5-en-2-one (16)                                                      | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Undecan-2-one (17)                                                             | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Valeric acid (18)                                                              | Not stated (EO)   | Halberstein and Saunders, 1978 |
| But-3-en-1-ol, 3-methyl: benzoate                                              | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Heptan-2-ol                                                                    | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Propanone, trans-2-(2'-hexyl-cyclopropyl)                                      | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Prenyl benzoate                                                                | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Tridec-cis-5-en-2-one                                                          | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Undeca-5,8-dien-2-one                                                          | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| <i>Benzenoids</i>                                                              |                   |                                |
| Acetophenone, para-methyl (54)                                                 | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Anisole, orto-methyl (55)                                                      | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Benzoic acid, pentyl ester (56)                                                | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| Toluene, 2,5-dimethoxy (58)                                                    | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |
| <i>Diterpenes</i>                                                              |                   |                                |
| Cascarillin B (106)                                                            | Ecuador (SB)      | Vigor et al., 2001             |
| Cascarillin C (107)                                                            | Ecuador (SB)      | Vigor et al., 2001             |
| Cascarillin D (108)                                                            | Ecuador (SB)      | Vigor et al., 2001             |
| Eluterin A (109)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin B (110)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin C (111)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin D (112)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin E (113)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin F (114)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin G (115)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin H (116)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin I (117)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Eluterin J (118)                                                               | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Cascarillardione                                                               | Not stated (B)    | Appendino et al., 2003         |
| Cascarillin                                                                    | South America (B) | Fattorusso et al., 2002        |
| Cascarillin E                                                                  | Ecuador (B)       | Vigor et al., 2002             |
| Cascarillin F                                                                  | Ecuador (B)       | Vigor et al., 2002             |
| Cascarillin G                                                                  | Ecuador (B)       | Vigor et al., 2002             |
| Cascarillin H                                                                  | Ecuador (B)       | Vigor et al., 2002             |
| Cascarillin I                                                                  | Ecuador (B)       | Vigor et al., 2002             |
| Eluterin B, pseudo                                                             | Not stated (B)    | Appendino et al., 2003         |
| Eluterin K                                                                     | Not stated (B)    | Appendino et al., 2003         |
| Naphthyl-methyl-3-furanyl-ketone, decahydro-7-hydroxy-1,2,4(A)-5-tetramethyl-1 | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991       |

|                                           |                 |                          |
|-------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>Lipid</i>                              |                 |                          |
| Phorbic acid <b>(250)</b>                 | Not stated (B)  | Nordal et al., 1965      |
| Nonanoic acid, 3-vinyl: methyl ester      | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
|                                           |                 |                          |
| <i>Monoterpenes</i>                       |                 |                          |
| Camphene                                  | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Camphor                                   | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Car-2-ene                                 | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Carvacrol, methyl ether                   | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Carvone                                   | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Carvotanacetone                           | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cineole, 1,8                              | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cuminaldehyde                             | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cymene, <i>meta</i> : 2,5-dimethoxy       | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cymene, <i>para</i>                       | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Fennelone                                 | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Limonene                                  | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Linalool, acetate                         | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Myrcene                                   | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Ocymene, $\beta$ - <i>cis</i>             | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Ocymene, $\beta$ - <i>trans</i>           | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Phellandral                               | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Phellandrene, $\alpha$                    | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Pinene, $\alpha$                          | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Pinene, $\beta$                           | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Sabinene                                  | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Terpinen, 4-ol-acetate                    | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Terpinene, $\gamma$                       | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Terpineol, $\alpha$ -acetate              | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Terpinolene                               | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Thujene, $\alpha$                         | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Thujone                                   | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Thymol, methyl-ether                      | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Styrene, $\alpha$ : <i>para</i> -dimethyl | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
|                                           |                 |                          |
| <i>Phenylpropanoids</i>                   |                 |                          |
| Estragole <b>(255)</b>                    | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Eugenol, methyl ether <b>(256b)</b>       | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
|                                           |                 |                          |
| <i>Sesquiterpenes</i>                     |                 |                          |
| Aromadendrene, allo                       | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Bisabolol, dihydro                        | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cadalene                                  | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cadinene, $\delta$                        | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cadinene, $\gamma$                        | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Calacorene, $\alpha$                      | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Calacorene, $\beta$                       | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Calamenene                                | Not stated (EO) | Hagedorn and Brown, 1991 |

|                                                                           |                   |                          |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Calamenene, 1,11-oxyde                                                    | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Caryophyllene, oxide                                                      | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Caryophyllene, $\alpha$                                                   | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cascarylladiene I                                                         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cedren-10-ol, $\beta$                                                     | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cedrene, $\beta$                                                          | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Chamigrene, $\alpha$                                                      | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Chamigrene, $\beta$                                                       | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Copaene, $\alpha$                                                         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cubebene, $\alpha$                                                        | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cubebene, $\beta$                                                         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cuparene                                                                  | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Curcumene, $\alpha$                                                       | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Cycosativene                                                              | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Elemene, $\beta$                                                          | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Farnesene, $\beta$ -trans                                                 | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Geranyl, acetone                                                          | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Germacrene D                                                              | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Humulene, epoxy isomer                                                    | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Maaliene, $\beta$                                                         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Muurolene, $\alpha$                                                       | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphth-1-ol-1,2,3,5,6,7,8,8-(A)-octahydro-6-iso-propenyl-4-8-(A)-dimethyl | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphth-2-ol-1,2,6,7,8,8(A)-hexahydro-5,8(A)-dimethyl-3-iso-propyl         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphth-2-ol-5,6,7,8-tetrahydro-4,8-dimethyl-1-iso-propyl                  | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-1,5-dimethyl-7-isopropenyl                | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-1,5-dimethyl-8-isopropenyl                | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-1,5-dimethyl-8-isopropyl                  | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphthalene, 1,2-dihydro-4,8-dimethyl-6-isopropyl                         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Selenene, $\beta$                                                         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Selenene, $\gamma$                                                        | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Tetralone, 4-isopropyl-6-methyl                                           | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Thujopsene                                                                | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Valencene                                                                 | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-5-methyl-1-methylene-7-iso-propyl         | Not stated (EO)   | Hagedorn and Brown, 1991 |
| <i>Triterpene</i>                                                         |                   |                          |
| Lupeol                                                                    | South America (B) | Fattorusso et al., 2002  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b><i>Croton erythrochilus</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                              |                                                    |
| Another plant popularly known as “Sangre de Drago” or “Sangue de Drago”, produces a blood-red latex, largely used for wound healing (Pieters et al., 1990).                                                                                                                                                                                                                                      |                              |                                                    |
| <b>Lignan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                              |                                                    |
| Cedrusin, 3',4-O-dimethyl (249a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Peru (LX)                    | Pieters et al., 1990                               |
| <b><i>Croton essequiboensis</i> Klotzsch</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |                                                    |
| This species (sin <i>Croton populifolius</i> var. <i>essequiboensis</i> (Klotzsch) Muell. Arg), occurs in Northeast Brazil in the State of Ceara (Craveiro et al., 1981a).                                                                                                                                                                                                                       |                              |                                                    |
| <b>Monoterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                                                    |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| Pinene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| <b>Phenylpropanoids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                                                    |
| Estragole (255)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| Anethole, <i>trans</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| <b>Sesquiterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |                                                    |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| Copaene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| Cubebene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| Elemene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| Humulene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brazil (EO, L)               | Craveiro et al., 1981a                             |
| <b><i>Croton flavens</i> L.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                                                    |
| On the island of Curaçao and other areas of Central America, the roots are chewed for their “stimulating” effect, and the fresh young leaves and tips of T are used to prepare “bush tea”, a popular beverage and folk remedy. To relieve oral inflammation, the leaves of this plant are held in the mouth; also they serve as an insect repellent and as a detergent (Weber and Hecker, 1978). |                              |                                                    |
| <b>Alkaloids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                              |                                                    |
| Amuronine, (-) (34)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Colombia (L)                 | Charris et al., 2000                               |
| Coreximine (35a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Barbados (L)                 | Eisenreich et al., 2003                            |
| Flavinantine (27a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Barbados (L)<br>Jamaica (BR) | Eisenreich et al., 2003<br>Stuart and Graham, 1973 |
| Salutarine (36)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Barbados (L)                 | Eisenreich et al., 2003                            |
| Salutaridine (27a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Barbados (L)<br>Jamaica (EP) | Eisenreich et al., 2003<br>Farnsworth et al., 1969 |
| Scoulerine (35b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Barbados (L)                 | Eisenreich et al., 2003                            |
| Sebiferine (27f)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Barbados (L)                 | Eisenreich et al., 2003                            |
| Sinoaucutine, nor (28b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Barbados (L)<br>Jamaica (BR) | Eisenreich et al., 2003<br>Stuart and Graham, 1973 |

|                                                                                                                                                         |                             |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| Choline                                                                                                                                                 | Curacão (L)                 | Morton, 1968                                            |
| Crotonosparine                                                                                                                                          | Jamaica (EP)                | Farnsworth et al., 1969                                 |
| Histamine                                                                                                                                               | Curacão (L)                 | Morton, 1968                                            |
| Sinoacutine                                                                                                                                             | Jamaica (BR)                | Stuart and Graham, 1973                                 |
| Sparsiflorine                                                                                                                                           | Jamaica (EP)                | Farnsworth et al., 1969                                 |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                       |                             |                                                         |
| Phorbol, 16-hydroxy-12-hexadecanoate-13-acetate-20-decanoate ( <b>119a</b> )                                                                            | Curaçao (R)                 | Weber and Hecker, 1977                                  |
| Phorbol-13-acetate, 16-hydroxy-12-myristate ( <b>119b</b> )                                                                                             | Curaçao (R, L)              | Hecker, 1984                                            |
| Phorbol-13-acetate, 16-hydroxy-12-O-Palmitate ( <b>119c</b> )                                                                                           | Curaçao (R, L)              | Hecker, 1984                                            |
| Phorbol-13-acetate, 16-hydroxy-12-stearate ( <b>119d</b> )                                                                                              | Curaçao (R, L)              | Hecker, 1984                                            |
| Phorbol-13-acetate, 16-hydroxy-20-decanoate-12-palmitate ( <b>119e</b> )                                                                                | Curaçao (R, L)              | Hecker, 1984                                            |
| Phorbol, 4-deoxy-16-hydroxy-12-O-hexadecanoate-13-O-acetate ( <b>120</b> )                                                                              | Curaçao (R)                 | Weber and Hecker, 1977                                  |
| Oblongifoliol                                                                                                                                           | Jamaica (EP)                | Farnsworth et al., 1969                                 |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                     |                             |                                                         |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                                        | Curaçao (EO, AP)            | Woerdenbag et al., 2000                                 |
| <i>Polycyclic</i>                                                                                                                                       |                             |                                                         |
| Crotoflavol ( <b>254</b> )                                                                                                                              | Barbados (L)<br>Curaçao (L) | Eisenreich et al., 2003<br>Eisenreich and Bracher, 2001 |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                   |                             |                                                         |
| Caryophyllene, iso                                                                                                                                      | Curaçao (EO, AP)            | Woerdenbag et al., 2000                                 |
| Spathulenol                                                                                                                                             | Curaçao (EO, AP)            | Woerdenbag et al., 2000                                 |
| <b><i>Croton geayi</i> Leandri.</b>                                                                                                                     |                             |                                                         |
| Is a shrub endemic to Madagascar where it is used in traditional medicine for various purposes, particularly as antimalarial (Pallazzino et al., 1997). |                             |                                                         |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                       |                             |                                                         |
| Geayine ( <b>121</b> )                                                                                                                                  | Madagascar (W)              | Palazzino et al., 1997                                  |
| Geayine, 7-deoxo ( <b>122</b> )                                                                                                                         | Madagascar (W)              | Palazzino et al., 1997                                  |
| Geayinine ( <b>122</b> )                                                                                                                                | Madagascar (W)              | Palazzino et al., 1997                                  |
| Geayinine,iso ( <b>123</b> )                                                                                                                            | Madagascar (W)              | Palazzino et al., 1997                                  |
| <b><i>Croton glabellus</i> L.</b>                                                                                                                       |                             |                                                         |
| Grows in the warm areas of Colombia. Its leaves are used as antihypertensive by the Indians and forest populations (Paredes et al., 1985).              |                             |                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                               |
| Ayanin (229)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Colombia (L)    | García et al., 1986           |
| Quercitrin (230)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Colombia (L)    | Novoa et al., 1979            |
| 3-O-Methylkaempferol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
| 5,7,3',4'-Tetrahydroxy 3-methoxy-flavonoid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                               |
| Austroinulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
| Cajucarinolide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
| 6-O-Acetylaustroinulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
| Marrubiagenin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
| Dehydrocrotonin, <i>trans</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mexico (L)      | García et al., 2006           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| <b><i>Croton gossypifolius</i> Vahl</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                               |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| Croto-gossamide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Trinidad (LX)   | Quintyne-Walcott et al., 2007 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                               |
| Kaempferol-3-O rhamnopyranoside                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Trinidad (LX)   | Quintyne-Walcott et al., 2007 |
| Myricitrin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Trinidad (LX)   | Quintyne-Walcott et al., 2007 |
| Quercitrin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Trinidad (LX)   | Quintyne-Walcott et al., 2007 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| <b><i>Croton gratissimus</i> Burch.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                               |
| <p>Despite the extensive traditional use of <i>Croton gratissimus</i> Burch. var. <i>gratissimus</i> (Euphorbiaceae) for medicinal purposes (Watt and Breyer-Brandwijk, 1962; Van Wyk et al., 1997; Van Wyk and Gericke, 2000), scientific studies validating the therapeutic properties of this indigenous plant are lacking. One of the vernacular (Afrikaans) names for <i>Croton gratissimus</i> is “koorsbessie” (“koors” = fever) suggesting that the plant is used as a pyrogenic.</p> |                 |                               |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| Nuciferine, pro: (+)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Transvaal (B)   | Farnsworth et al., 1969       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| <b><i>Croton gubouga</i> S. Moore</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                               |
| <p><i>Croton gubouga</i>, S. Moore, is a small tree growing on the low veldt in the Eastern Transvaal near the Sabi and Selati rivers. The bark of the tree has a considerable local reputation among the natives as a remedy for malaria, and both the seeds and the bark have been used by Captain Maberley in conjunction with opium in the treatment of malarial fever (<i>Lancet</i>, 1899).</p>                                                                                         |                 |                               |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |
| Turumiquirensine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | East Africa (R) | Farnsworth et al., 1969       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                               |

|                                                                                                                                                                                              |                  |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                             |                  |                                                                      |
| Phorbol                                                                                                                                                                                      | East Africa (EO) | Farnsworth et al., 1969                                              |
|                                                                                                                                                                                              |                  |                                                                      |
| <i>Monoterpene</i>                                                                                                                                                                           |                  |                                                                      |
| Angelic acid                                                                                                                                                                                 | East Africa (EO) | Farnsworth et al., 1969                                              |
|                                                                                                                                                                                              |                  |                                                                      |
| <b><i>Croton haumanianus</i> JLéonard</b>                                                                                                                                                    |                  |                                                                      |
| It is a tropical shrub of which leaves and barks were used in folk medicine against gonorrhea, gastric diseases and also antihypertensive and antiepileptic drug (Tchissambou et al., 1990). |                  |                                                                      |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                            |                  |                                                                      |
| Crotocorylifuran (125)                                                                                                                                                                       | Congo (TB)       | Tchissambou et al., 1990                                             |
| Crotohaumanoxide (126)                                                                                                                                                                       | Congo (TB)       | Tchissambou et al., 1990                                             |
|                                                                                                                                                                                              |                  |                                                                      |
| <i>Triterpene</i>                                                                                                                                                                            |                  |                                                                      |
| Lupeol (282)                                                                                                                                                                                 | Congo (TB)       | Tchissambou et al., 1990                                             |
|                                                                                                                                                                                              |                  |                                                                      |
| <b><i>Croton hemiargyreus</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                |                  |                                                                      |
| Popularly known as “Marmeleiro” it is a small tree and its wood is used to make toothpicks. The barks are known to have antibiotic activity (Braga , 1976).                                  |                  |                                                                      |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                                             |                  |                                                                      |
| Corydine (31g)                                                                                                                                                                               | Brazil (L, S)    | Pereira et al., 1999<br>Lin et al., 2003                             |
| Corydine, iso (31b)                                                                                                                                                                          | Brazil (L, S)    | Pereira et al., 1999<br>Lin et al., 2003                             |
| Glaucine (31h)                                                                                                                                                                               | Brazil (L, S)    | Pereira et al., 1999<br>Lin et al., 2003<br>Amaral and Barnes, 1998b |
| Glaucine, oxo (37)                                                                                                                                                                           | Brazil (L, S)    | Amaral and Barnes, 1998b                                             |
| Hemiargyrine (38)                                                                                                                                                                            | Brazil (L, S)    | Amaral and Barnes, 1998b<br>Pereira et al., 1999                     |
| Reticuline (32b)                                                                                                                                                                             | Brazil (L, S)    | Pereira et al., 1999                                                 |
| Reticuline, 3,4-dehydro (33)                                                                                                                                                                 | Brazil (L, S)    | Pereira et al., 1999                                                 |
| Salutaridine (27a)                                                                                                                                                                           | Brazil (L, S)    | Amaral and Barnes, 1998b<br>Lin et al., 2003                         |
| Salutaridine, nor (27b)                                                                                                                                                                      | Brazil (L, S)    | Amaral and Barnes, 1998b                                             |
| Corydine, nor                                                                                                                                                                                | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Hemiargine A                                                                                                                                                                                 | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Hemiargine B                                                                                                                                                                                 | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Hemiargine C                                                                                                                                                                                 | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Hemiargine D                                                                                                                                                                                 | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Laudanosine,nor                                                                                                                                                                              | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Palmatrubine, tetrahydro                                                                                                                                                                     | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
| Xylopinine                                                                                                                                                                                   | Brazil (L)       | Lin et al., 2003                                                     |
|                                                                                                                                                                                              |                  |                                                                      |

|                                                                      |                |                          |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|
| <i>Diterpenes</i>                                                    |                |                          |
| Cromiargyne <b>(127a)</b>                                            | Brazil (B)     | Amaral and Barnes, 1998a |
| Cromiargyne, 7-acetoxy <b>(127b)</b>                                 | Brazil (B)     | Amaral and Barnes, 1998a |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Croton hieronymi</i> Griseb.                                      |                |                          |
| <i>Aliphatics</i>                                                    |                |                          |
| Eicosan-1-ol                                                         | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Alkaloid</i>                                                      |                |                          |
| Aurantiamide acetate                                                 | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Phenylalaninol, <i>N</i> -benzoyl                                    | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Phenylalaninyl, <i>N</i> -benzoyl-phenylalaninate, <i>N</i> -benzoyl | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Benzenoid</i>                                                     |                |                          |
| Acetophenone, dihydroxy-methoxy-acetoxy                              | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Xanthoxylin                                                          | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Diterpene</i>                                                     |                |                          |
| Phytol                                                               | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Monoterpene</i>                                                   |                |                          |
| Cyclohept-2-en-1-one, 5-hydroxy-3,7,7-trimethyl                      | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                |                |                          |
| Cadinol, T                                                           | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Cubenol, epi                                                         | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Sesterpene</i>                                                    |                |                          |
| Eicos-2-1-ol, <i>trans</i> - 2,3,7,11,15,19-pentamethyl <b>(269)</b> | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Steroids</i>                                                      |                |                          |
| Campesterol                                                          | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Cholest-4-en-3-one                                                   | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Cholest-8(14)-en-3 $\beta$ -ol                                       | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Cholesterol                                                          | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Ergosta-4,22-dien-3-one                                              | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Fucosterol, iso                                                      | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Sitostenone, $\beta$                                                 | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Sitosterol, $\beta$                                                  | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Stigmast-4-en-3-one                                                  | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
| Stigmasterol                                                         | Argentina (AP) | Catalan et al., 2003     |
|                                                                      |                |                          |
| <i>Triterpene</i>                                                    |                |                          |

|                                                                                                                                         |                 |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| <i>All-trans</i> -2,6,15,19,23-pentamethyl-tetracos-2,6,10 (28),14,22,28-hexaene-11-ol <b>(291)</b>                                     | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| <i>All-trans</i> -10-methylene-2,6,10,14,18,22-pentamethyl-tetracos-1,6,10,14,18,22-hexaen-3-ol <b>(292)</b>                            | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| Amyrin, $\alpha$                                                                                                                        | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| Amyrin, $\beta$                                                                                                                         | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| Gramisterol                                                                                                                             | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| Lophenol                                                                                                                                | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| Lupeol                                                                                                                                  | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| Mortenol                                                                                                                                | Argentina (AP)  | Catalan et al., 2003         |
| <b><i>Croton hovarum</i> Leandri</b>                                                                                                    |                 |                              |
| It is a toxic tree, endemic to Madagascar (Krebs and Ramiarantsoa, 1997).                                                               |                 |                              |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                       |                 |                              |
| Cleroda-13(16),14-dien, 9-al-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ -dihydroxy-15,16, epoxy-12-oxo <b>(128a)</b>                                         | Madagascar (SB) | Krebs and Ramiarantsoa, 1996 |
| Cleroda-13(16),14-dien, 3 $\alpha$ ,4 $\beta$ -dihydroxy-15,16, epoxy-12-oxo <b>(128b)</b>                                              | Madagascar (SB) | Krebs and Ramiarantsoa, 1996 |
| Cleroda-13(16),14-dien-9-al, 3,12-dioxo-15,16-epoxy <b>(129)</b>                                                                        | Madagascar (L)  | Krebs and Ramiarantsoa, 1997 |
| Cleroda-5(10),13(16),14-triene,19-nor-3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -dihydroxy-15,16- epoxy-12-oxo <b>(130)</b>                                | Madagascar (L)  | Krebs and Ramiarantsoa, 1997 |
| <i>Flavonoid</i>                                                                                                                        |                 |                              |
| Vitexin <b>(231)</b>                                                                                                                    | Madagascar (L)  | Krebs and Ramiarantsoa, 1997 |
| <i>Proteid</i>                                                                                                                          |                 |                              |
| Hygric acid, 4-hydroxy <b>(265)</b>                                                                                                     | Madagascar (SB) | Krebs and Ramiarantsoa, 1996 |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                      |                 |                              |
| Amyrin, $\beta$ <b>(290)</b>                                                                                                            | Madagascar (SB) | Krebs and Ramiarantsoa, 1996 |
| Friedelin <b>(293)</b>                                                                                                                  | Madagascar (SB) | Krebs and Ramiarantsoa, 1996 |
| Friedoolean-14-en-28-oic acid, 3- $\beta$ -acetoxy <b>(294)</b>                                                                         | Madagascar (SB) | Krebs and Ramiarantsoa, 1996 |
| <b><i>Croton humilis</i> L.</b>                                                                                                         |                 |                              |
| In Jamaica it is used as an insecticide to kill bed bugs, in Brazil it is used for the treatment for erysipelas (Kutney et al., 1971a). |                 |                              |
| <i>Aliphatics</i>                                                                                                                       |                 |                              |
| Butyric acid                                                                                                                            | Brazil (EO)     | Freise, 1935                 |
| Valeric acid                                                                                                                            | Brazil (EO)     | Freise, 1935                 |

|                                                                                                                                                                                                                      |                    |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                                                                     |                    |                      |
| Glutarimide, 2-[N-(2-methylpropanoyl)-N-phenylethyl] ( <b>39a</b> )                                                                                                                                                  | Jamaica (EP, L, T) | Kutney et al., 1971b |
| Glutarimide, 2-[N-(2-methylbutanoyl)-N-phenylethyl] ( <b>39b</b> )                                                                                                                                                   | Jamaica (EP)       | Kutney et al., 1971b |
| Glutarimide, 2-[N-(2R-methylbutanoyl)-N-phenylethyl]                                                                                                                                                                 | Jamaica (L, T)     | Stuart et al., 1973  |
| Glutarimide, 2-[N-(2R-methylpropanoyl)-N-phenylethyl]                                                                                                                                                                | Jamaica (L, T)     | Stuart et al., 1973  |
| Phenylethylamine, 2:N-[N-(2-methylpropanoyl)-L-glutaminoyl] ( <b>40</b> )                                                                                                                                            | Jamaica (L, T)     | Stuart et al., 1973  |
| Phenylethylamine, 2:N-[N-(2-methylbutanoyl)-glutaminoyl] ( <b>41a</b> )                                                                                                                                              | Jamaica (EP)       | Kutney et al., 1971a |
| Phenylethylamine, 2:N-[N-2-methylpropionoyl]-glutaminoyl ( <b>41b</b> )                                                                                                                                              | Jamaica (EP)       | Kutney et al., 1971a |
| Phenylethylamine, 2: N-(N-2(R)-methylbutanoyl)-L-glutaminoyl                                                                                                                                                         | Jamaica (L, T)     | Stuart et al., 1973  |
| <i>Monoterpene</i>                                                                                                                                                                                                   |                    |                      |
| Angelic acid                                                                                                                                                                                                         | Brazil (EO)        | Freise, 1935         |
| <b><i>Croton hutchinsonianus</i> Hosseus</b>                                                                                                                                                                         |                    |                      |
| <i>Croton hutchinsonianus</i> HOSSEUS belongs to the family Euphorbiaceae. It is a shrub or small tree reaching 4-5 meters high and native to Thailand (Shaw, 1972), where it is commonly called “Plao phae”.        |                    |                      |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                     |                    |                      |
| Plaunol A ( <b>131</b> )                                                                                                                                                                                             | Thailand (S)       | Ogiso et al., 1981   |
| <b><i>Croton insularis</i> Baill.</b>                                                                                                                                                                                |                    |                      |
| <i>Croton insularis</i> BAILLON is a small tree widespread in New Caledonia, growing to ca. 15 m, and characterized by the silvery-white color of its branchlets and under-leaf surface (McPherson and Tirel, 1987). |                    |                      |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                    |                    |                      |
| Crotinsularin ( <b>133</b> )                                                                                                                                                                                         | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Trachyloban-3-one: <i>ent</i> ( <b>134a</b> )                                                                                                                                                                        | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Trachyloban-19-oic acid: <i>ent</i> ( <b>134b</b> )                                                                                                                                                                  | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Trachylobane, 3 $\alpha$ ,19-dihydroxy: <i>ent</i> ( <b>134c</b> )                                                                                                                                                   | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Trachyloban-3 $\beta$ -ol: <i>ent</i> ( <b>134d</b> )                                                                                                                                                                | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Cleroda-13(16), 14-diene ( <b>132</b> )                                                                                                                                                                              | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Manoyl oxide, 13-epi: <i>ent</i>                                                                                                                                                                                     | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
| Trachylobane, <i>ent</i> : 19-acetoxy                                                                                                                                                                                | New Caledonia (L)  | Graikou et al., 2004 |
|                                                                                                                                                                                                                      |                    |                      |

|                                                                                                                                                                                                            |                   |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                          |                   |                                         |
| Catechin, (+)                                                                                                                                                                                              | New Caledonia (L) | Graikou et al., 2004                    |
| Catechin, epi: (-)                                                                                                                                                                                         | New Caledonia (L) | Graikou et al., 2004                    |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                       |                   |                                         |
| Vomifoliol-3'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside                                                                                                                                                                | New Caledonia (L) | Graikou et al., 2004                    |
| <i>Triterpene</i>                                                                                                                                                                                          |                   |                                         |
| Friedoolean-14-en-28-oic acid, 3 $\beta$ -acetoxy                                                                                                                                                          | New Caledonia (L) | Graikou et al., 2004                    |
| <b><i>Croton jacobinensis</i> Baill.</b>                                                                                                                                                                   |                   |                                         |
| Grows in Northeastern Brazil in the "Agreste" and "Sertão" areas (Craveiro et al., 1981a). It is said to possess antibiotic activity against Gram positive and Gram negative bacteria (Lima et al., 1973). |                   |                                         |
| <i>Monoterpene</i>                                                                                                                                                                                         |                   |                                         |
| Terpinolene, $\alpha$                                                                                                                                                                                      | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                      |                   |                                         |
| Aromadendrene                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                     | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Elemene, $\beta$                                                                                                                                                                                           | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Elemene, $\delta$                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Elemene, $\gamma$                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Farnesene, $\alpha$                                                                                                                                                                                        | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Farnesene, $\beta$                                                                                                                                                                                         | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| Humulene, $\alpha$                                                                                                                                                                                         | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                  |
| <b><i>Croton jatrophioides</i> Pax</b>                                                                                                                                                                     |                   |                                         |
| The native people of East Africa use the roots as a remedy for colds and stomach ache (Kubo et al., 1990).                                                                                                 |                   |                                         |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                         |                   |                                         |
| Dumsin (295)                                                                                                                                                                                               | Kenya (RB)        | Kubo et al., 1990<br>Nihei et al., 2002 |
| Zumisin                                                                                                                                                                                                    | Kenya (RB)        | Nihei et al., 2005                      |
| Zumketol                                                                                                                                                                                                   | Kenya (RB)        | Nihei et al., 2005                      |
| Zumsenin                                                                                                                                                                                                   | Kenya (RB)        | Nihei et al., 2005                      |
| Zumsenol                                                                                                                                                                                                   | Kenya (RB)        | Nihei et al., 2005                      |
| <i>Limonoids</i>                                                                                                                                                                                           |                   |                                         |
| Musidunin                                                                                                                                                                                                  | East African (RB) | Nihei et al., 2006                      |
| Musiduol                                                                                                                                                                                                   | East African (RB) | Nihei et al., 2006                      |

| <b><i>Croton jimenezii</i> Standl et. (&amp;) Valerio</b> |                 |                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <i>Aliphatics</i>                                         |                 |                             |
| Octanone, 3                                               | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Undecanone, 2                                             | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Decanal                                                   | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Methyl hexadecanoate                                      | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Undecanal                                                 | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Dodecanal                                                 | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Methyl salicylate                                         | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Undecanol                                                 | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Dodecanol                                                 | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Nonanol                                                   | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Tetradecanal                                              | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Octanol, 3                                                | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Tridecane                                                 | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| 1-Octen-3-yl acetate                                      | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Hexyl butyrate                                            | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Pentadecanal                                              | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| 1-Octen-3-ol                                              | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Nonanal                                                   | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Ocatanol                                                  | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
|                                                           |                 |                             |
| <i>Diterpenes</i>                                         |                 |                             |
| Hardwickiic acid, (-)                                     | Costa Rica (NS) | Murillo and Jakupovic, 2000 |
| Strictic acid                                             | Costa Rica (NS) | Murillo and Jakupovic, 2000 |
| 1,3 Cyclodecadiene-1-carboxylic acid                      | Costa Rica (NS) | Murillo and Jakupovic, 2000 |
| Phytol                                                    | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Phytol acetate                                            | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
|                                                           |                 |                             |
| <i>Monoterpenes</i>                                       |                 |                             |
| Camphor                                                   | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Bornyl acetate                                            | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Linalool                                                  | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Camphene                                                  | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Pinene, $\alpha$                                          | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Terpineol, $\alpha$                                       | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Phellandrene, $\alpha$                                    | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Terpinene, $\gamma$                                       | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Terpinene, $\alpha$                                       | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Cymene, <i>p</i> -                                        | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Geraniol                                                  | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Myrcene                                                   | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Pinene, $\beta$                                           | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Limonene                                                  | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Cineole, 1,8                                              | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Borneol                                                   | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Tricyclene                                                | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |
| Phellandrene, $\beta$                                     | Costa Rica (L)  | Ciccio and Segnini, 2002    |

|                           |                |                          |
|---------------------------|----------------|--------------------------|
| Terpinen-4-ol             | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Terpinolene               | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Thujene, $\alpha$         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| (Z)- $\beta$ -Ocimene     | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Sabinene                  | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| (E)- $\beta$ -Ocimene     | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
|                           |                |                          |
| <i>Phenylpropanoids</i>   |                |                          |
| Hexadecanoic acid         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Linoleic acid             | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Methyl eugenol            | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Eugenol                   | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Octanoic acid             | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Methyl chavicol           | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Dodecanoic acid           | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Methyl linolenate         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Decanoic acid             | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Tetradecanoic acid        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Methylisoeugenol, l(E)    | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| 3-Hexanyl-benzoate, (Z)   | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
|                           |                |                          |
| <i>Sesquiterpenes</i>     |                |                          |
| Caryophyllene, $\beta$    | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cadinol, $\alpha$         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cadinene, $\delta$        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Viridiflorol              | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Caryophyllene oxide       | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cyperene                  | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Copaene, $\alpha$         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Bourbonene, $\beta$       | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Spathulenol               | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Humulene, $\alpha$        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Murolene, $\alpha$        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cubebene, $\beta$         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Germacrene B              | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cubebene, $\alpha$        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Humulene epoxide II       | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cubebol                   | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Germacrene D              | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cadinene, $\alpha$        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Bicyclogermacrene         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Alloaromadendrene         | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Germacrene A              | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cadina 1,4 diene          | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Elemene, $\beta$          | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Epi-cubebol               | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Cadinene, $\gamma$        | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |
| Chrysanthanol, <i>Cis</i> | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002 |

|                                                                                                                                                                                                                                     |                |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|
| Chrysanthenyl acetate, <i>Cis</i>                                                                                                                                                                                                   | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002     |
| Gurjunene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                  | Costa Rica (L) | Ciccio and Segnini, 2002     |
| <b><i>Croton joufra</i> Roxb</b>                                                                                                                                                                                                    |                |                              |
| In traditional medicine of Thailand it is used for blood purification, and in Brazil it is used as an antipyretic (Mokkhasmit et al., 1971a; Mokkhasmit et al., 1971b).                                                             |                |                              |
| <b><i>Diterpenes</i></b>                                                                                                                                                                                                            |                |                              |
| Labda-8(17),12(13),14(15)-triene,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy ( <b>135</b> )                                                                                                                                                   | Thailand (L)   | Sutthivaiyakit et al., 2001  |
| Pimara-8(9),15-dien-7-one, 19- <i>O</i> -acetyl-3 $\beta$ -hydroxy ( <b>136</b> )                                                                                                                                                   | Thailand (L)   | Sutthivaiyakit et al., 2001  |
| Plaunol A ( <b>131</b> )                                                                                                                                                                                                            | Thailand (S)   | Ogiso et al., 1981           |
| Plaunol C ( <b>137</b> )                                                                                                                                                                                                            | Thailand (S)   | Ogiso et al., 1981           |
| Swassin ( <b>139</b> )                                                                                                                                                                                                              | Thailand (S)   | Roengsumran et al., 1982     |
| <b><i>Croton kerrii</i> A. Shaw</b>                                                                                                                                                                                                 |                |                              |
| Vernacular name in Thailand is Plao (Sato et al., 1980).                                                                                                                                                                            |                |                              |
| <b><i>Diterpenes</i></b>                                                                                                                                                                                                            |                |                              |
| Hexadeca-2,6,1,1,14-tetraen-1-ol, [E,E,Z]-11-hydroxymethyl-3,7,15-trimethyl ( <b>140a</b> )                                                                                                                                         | Thailand (L)   | Sata et al., 1980            |
| Hexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-ol, [E,E,E]-11-formyl-3,7,15-trimethyl ( <b>140b</b> )                                                                                                                                                 | Thailand (L)   | Sata et al., 1980            |
| <b><i>Croton lacciferus</i> Linn.</b>                                                                                                                                                                                               |                |                              |
| It is a common plant distributed in Sri Lanka and South India it is used in the treatment of fever, colds, dysentery, skin diseases, and lung diseases including tuberculosis (Bandara and Wimalasiri, 1988; Bandara et al., 1988). |                |                              |
| <b><i>Diterpenes</i></b>                                                                                                                                                                                                            |                |                              |
| Kaur-15-en-17-hydroxy-3 $\beta$ -yl acetate: <i>ent</i> ( <b>143a</b> )                                                                                                                                                             | Sri Lanka (R)  | Bandara and Wimalasiri, 1988 |
| Kaur-15-en-3 $\beta$ ,17-diol, <i>ent</i> ( <b>143b</b> )                                                                                                                                                                           | Sri Lanka (R)  | Bandara et al., 1988         |
| Kaur-15-en-17-ol, <i>ent</i> ( <b>143c</b> )                                                                                                                                                                                        | Sri Lanka (R)  | Bandara and Wimalasiri, 1988 |
| Kauran-17-oic acid,16 $\alpha$ -(H): <i>ent</i> ( <b>144</b> )                                                                                                                                                                      | Sri Lanka (R)  | Bandara et al., 1988         |
| Kauran-17-ol, 15 $\beta$ -16-epoxy: <i>ent</i> ( <b>145</b> )                                                                                                                                                                       | Sri Lanka (R)  | Bandara et al., 1988         |
| Kauran-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17-triol: <i>ent</i> ( <b>146</b> )                                                                                                                                                                   | Sri Lanka (R)  | Bandara and Wimalasiri, 1988 |
| Kauran-16 $\beta$ -17-diol                                                                                                                                                                                                          | Sri Lanka (R)  | Bandara and Wimalasiri, 1988 |
| Kauran-3 $\beta$ -16- $\beta$ -17-triol, <i>ent</i> ( <b>146</b> )                                                                                                                                                                  | Sri Lanka (R)  | Bandara and Wimalasiri, 1988 |
| <b><i>Quinone</i></b>                                                                                                                                                                                                               |                |                              |
| Benzoquinone, 2,6-dimethoxy ( <b>268</b> )                                                                                                                                                                                          | Sri Lanka (R)  | Bandara and Wimalasiri, 1988 |

|                                                                                                      |                      |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                                      |                      |                      |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                   |                      |                      |
| Friedoolean-14-en-28oic acid, D: 3- $\beta$ -acetoxy ( <b>294</b> )                                  | Sri Lanka (R)        | Bandara et al., 1988 |
| Oleanolic acid ( <b>289</b> )                                                                        | Sri Lanka (R)        | Bandara et al., 1988 |
|                                                                                                      |                      |                      |
| <b><i>Croton lanjouwensis</i> Jablonski</b>                                                          |                      |                      |
| Grows in the Brazilian Amazon, where it is popularly known as “dima” and “jima” (Leão et al., 1998). |                      |                      |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                  |                      |                      |
| Borneol                                                                                              | Brazil (SE)          | Leão et al., 1998    |
| Bornyl acetate                                                                                       | Brazil (F)           | Leão et al., 1998    |
| Camphene                                                                                             | Brazil (B)           | Leão et al., 1998    |
| Cineole, 1,8                                                                                         | Brazil (F, FL)       | Leão et al., 1998    |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                  | Brazil (L, F)        | Leão et al., 1998    |
| Linalool                                                                                             | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Myrcene, $\beta$ -oxide                                                                              | Brazil (F)           | Leão et al., 1998    |
| Ocymene, $\beta$                                                                                     | Brazil (F, FL)       | Leão et al., 1998    |
| Phellandrene, $\alpha$                                                                               | Brazil (L)           | Leão et al., 1998    |
| Pinene, $\alpha$                                                                                     | Brazil (L, F, FL, B) | Leão et al., 1998    |
| Pinene, $\beta$                                                                                      | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Sabinene                                                                                             | Brazil (F, FL)       | Leão et al., 1998    |
| Terpinene, $\alpha$                                                                                  | Brazil (L)           | Leão et al., 1998    |
| Terpinene, $\gamma$                                                                                  | Brazil (L, F)        | Leão et al., 1998    |
| Terpinolene                                                                                          | Brazil (L)           | Leão et al., 1998    |
| Thujene, $\alpha$                                                                                    | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
|                                                                                                      |                      |                      |
| <i>Phenylpropanoid</i>                                                                               |                      |                      |
| Elemicin ( <b>258</b> )                                                                              | Brazil (L)           | Leão et al., 1998    |
|                                                                                                      |                      |                      |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                |                      |                      |
| Cadinene, $\gamma$                                                                                   | Brazil (B)           | Leão et al., 1998    |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                               | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Caryophyllene, oxide                                                                                 | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Cubebene, $\alpha$                                                                                   | Brazil (F, B)        | Leão et al., 1998    |
| Cubebene, $\beta$                                                                                    | Brazil (L, FL)       | Leão et al., 1998    |
| Elemene, $\beta$                                                                                     | Brazil (L, F)        | Leão et al., 1998    |
| Elemene, $\gamma$                                                                                    | Brazil (F)           | Leão et al., 1998    |
| Farnesol (2Z,1E)                                                                                     | Brazil (F)           | Leão et al., 1998    |
| Germacrene A                                                                                         | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Germacrene B                                                                                         | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Germacrene bicycle                                                                                   | Brazil (B)           | Leão et al., 1998    |
| Guaiol                                                                                               | Brazil (FL)          | Leão et al., 1998    |
| Gurgujene, $\gamma$                                                                                  | Brazil (FL)          | Leão et al., 1998    |
| Humulene, $\alpha$                                                                                   | Brazil (L, F, FL)    | Leão et al., 1998    |
| Selinene, $\beta$                                                                                    | Brazil (FL)          | Leão et al., 1998    |
| Sesquiphellandrene, epi, bicycle                                                                     | Brazil (L, F)        | Leão et al., 1998    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seychelene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Brazil (FL)                                         | Leão et al., 1998                                                                                                                                                                                                                      |
| Ylangene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (B)                                          | Leão et al., 1998                                                                                                                                                                                                                      |
| <b><i>Croton lechleri</i> L. (Müll. Arg.)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| This species, together with <i>C. draco</i> , <i>C. draconoides</i> , <i>C. salutaris</i> and <i>C. erythrochylus</i> , are known as “sangre de dragão” and “sangre de drago”, due to blood-red latex that exudates from the plants (Pieters et al., 1993). In folk medicine it is used by Peruvian Indians for a few different diseases including rheumatism (Vaisberg et al., 1989; Cai et al., 1991), healing of wounds (Persinos, 1972), against cancer (Cai et al., 1991; Chen et al., 1994). |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Alkaloids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Boldine, iso ( <b>31a</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Peru (L)                                            | Milanowski et al., 2002                                                                                                                                                                                                                |
| Glaucine ( <b>31h</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Peru (L)                                            | Milanowski et al., 2002                                                                                                                                                                                                                |
| Magnoflorine ( <b>42</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peru (L)                                            | Milanowski et al., 2002                                                                                                                                                                                                                |
| Sinoacutine ( <b>28a</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peru (L)                                            | Carlin et al., 1996                                                                                                                                                                                                                    |
| Taspine ( <b>30</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Peru (LX, SA, L)<br>Ecuador (B,SA,LX)<br>Italy (LX) | Persinos, 1972<br>Cai et al., 1993a<br>Pieters et al., 1993<br>Pieters et al., 1995<br>Vaisberg et al., 1989<br>Milanowski et al., 2002<br>Risco et al., 2003<br>Persinos et al., 1979<br>Persinos et al., 1974<br>Marino et al., 2008 |
| Thalyporphine ( <b>31c</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ecuador (L)                                         | Milanowski et al., 2002                                                                                                                                                                                                                |
| Boldine, iso: nor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Peru (L)                                            | Milanowski et al., 2002                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Benzenoids</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Benzene, 1,3,5-trimethoxy ( <b>59</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994                                                                                                                                                                                                 |
| Benzyl alcohol, 3,4-dimethoxy ( <b>60</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a                                                                                                                                                                                                                      |
| Phenethyl alcohol, 4-hydroxy ( <b>61</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994                                                                                                                                                                                                 |
| Phenol, 3,4-dimethoxy ( <b>62</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a                                                                                                                                                                                                                      |
| Phenol, 2,4,6-trimethoxy ( <b>63</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ecuador (SA, B)                                     | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994                                                                                                                                                                                                 |
| Phenethyl alcohol, 4-hydroxy: acetate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Diterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Bincatriol ( <b>147</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994                                                                                                                                                                                                 |
| Crolechinic acid ( <b>148</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ecuador (B, SA)                                     | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994                                                                                                                                                                                                 |
| Crolechinol ( <b>149</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ecuador (B, SA)                                     | Chen et al., 1994<br>Cai et al., 1993a                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                 |                                 |                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hardwickiic acid <b>(150a)</b>                                                                  | Ecuador (B, SA)                 | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994                                                      |
| Korberin A <b>(151)</b>                                                                         | Ecuador (B, SA)                 | Cai et al., 1993b<br>Chen et al., 1994                                                      |
| Korberin B <b>(152)</b>                                                                         | Ecuador (B, SA)                 | Cai et al., 1993b<br>Chen et al., 1994                                                      |
| Floribundic acid glucoside                                                                      | Italy (LX)                      | Marino et al., 2008                                                                         |
| <i>Flavonoids</i>                                                                               |                                 |                                                                                             |
| Catechin, (+) <b>(232)</b>                                                                      | Ecuador (LX, SA)<br>Italy (LX)  | Cai et al., 1991<br>Chen et al., 1994<br>Risco et al., 2003<br>Marino et al., 2008          |
| Catechin, epi (-) <b>(233)</b>                                                                  | Ecuador (LX SA)<br>Italy (LX)   | Cai et al., 1991<br>Chen et al., 1994<br>Risco et al., 2003<br>Marino et al., 2008          |
| Catechin (4 $\alpha$ -8)-gallo catechin (4 $\alpha$ -6)-gallo catechin <b>(234)</b>             | Ecuador (LX)                    | Cai et al., 1991                                                                            |
| Catechin (4 $\alpha$ -8)-gallo catechin (4 $\alpha$ -8)-gallo catechin, (+) <b>(235)</b>        | Ecuador (LX)                    | Cai et al., 1991                                                                            |
| Gallo catechin (4- $\alpha$ -8)-gallo catechin (4- $\alpha$ -8)-epi-gallo catechin <b>(236)</b> | Ecuador (LX)                    | Cai et al., 1991                                                                            |
| Gallo catechin, (+) <b>(227)</b>                                                                | Ecuador (LX, SA)<br>Italy (LX)  | Cai et al., 1991<br>Chen et al., 1994<br>Marino et al., 2008                                |
| Gallo catechin, epi (-) <b>(228)</b>                                                            | Ecuador (LX, SA)<br>Italy (LX)  | Cai et al., 1991<br>Chen et al., 1994<br>Risco et al., 2003<br>Marino et al., 2008          |
| Gallo catechin-(4- $\alpha$ -6)-epi-gallo catechin <b>(237)</b>                                 | Ecuador (LX)                    | Cai et al., 1991                                                                            |
| Gallo catechin-(4- $\alpha$ -8)-epi-catechin <b>(238)</b>                                       | Ecuador (LX)                    | Cai et al., 1991                                                                            |
| Procyanidin, B-1 <b>(239)</b>                                                                   | Ecuador (LX)                    | Cai et al., 1991<br>Risco et al., 2003                                                      |
| Procyanidin, B-4 <b>(240)</b>                                                                   | Ecuador (LX, SA)                | Cai et al., 1991<br>Chen et al., 1994                                                       |
| SP-303 <b>(241)</b>                                                                             | South America (LX)<br>Peru (LX) | Ubillas et al., 1994<br>Jones, 2003<br>Fischer et al., 2004                                 |
| Procyanidin B-2                                                                                 | Ecuador (LX)                    | Risco et al., 2003                                                                          |
| SB-300                                                                                          | Peru (LX)                       | Fischer et al., 2004                                                                        |
| <i>Lignans</i>                                                                                  |                                 |                                                                                             |
| Cedrusin, 3',4-O-dimethyl <b>(349a)</b>                                                         | Peru (SA)<br>Italy (LX)         | Pieters et al., 1992<br>Pieters et al., 1993<br>Pieters et al., 1995<br>Marino et al., 2008 |

|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|
| Cedrusin, 4- <i>O</i> -methyl ( <b>349b</b> )                                                                                                                 | Peru (SA)         | Pieters et al., 1993                               |
| Benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro: 2-(3,4-dimethoxy-phenyl): 7-methoxy-3-methoxy-carbonyl-propan-1-oic acid methyl ester                                           | Brazil (SA)       | Pieters et al., 1992                               |
| Benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro: 2-(3,4-dimethoxy-phenyl): 7-methoxy-3-methoxy-carbonyl-propen-1-oic acid methyl ester                                           | Brazil (SA)       | Pieters et al., 1992                               |
| Benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro: 2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl): 7-methoxy-3-methoxy-carbonyl-propen-1-oic acid methyl ester                                     | Brazil (SA)       | Pieters et al., 1992                               |
| (±) <i>erythro</i> -Guaiacyl-glycerol-β- <i>O</i> -4'-dihydroconiferyl ether                                                                                  | Italy (LX)        | Marino et al., 2008                                |
| 2-[4-(3-Hydroxypropyl)-2-methoxyphenoxy]-propane-1,3-diol                                                                                                     | Italy (LX)        | Marino et al., 2008                                |
|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| <i>Megastigmanes</i>                                                                                                                                          |                   |                                                    |
| Blumenol B                                                                                                                                                    | Italy (LX)        | Marino et al., 2008                                |
| Blumenol C                                                                                                                                                    | Italy (LX)        | Marino et al., 2008                                |
| 4,5-Dihydroblumenol A                                                                                                                                         | Italy (LX)        | Marino et al., 2008                                |
|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| <i>Steroids</i>                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| Daucosterol ( <b>270</b> )                                                                                                                                    | Ecuador (B, SA)   | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994             |
| Sitostenone, β ( <b>275</b> )                                                                                                                                 | Ecuador (B, SA)   | Cai et al., 1993a                                  |
| Sitosterol, β ( <b>271</b> )                                                                                                                                  | Ecuador (B, SA)   | Cai et al., 1993a<br>Chen et al., 1994             |
|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| <b><i>Croton levatii</i> Guill.</b>                                                                                                                           |                   |                                                    |
| The trunk bark of <i>C. levatii</i> is reported to be used as perfume and as an aphrodisiac for dancers on the Ifate Island (Vanuatu) (Moulis et al., 1992b). |                   |                                                    |
|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                             |                   |                                                    |
| Crovatin ( <b>153</b> )                                                                                                                                       | Ifate Island (SB) | Moulis et al., 1992a                               |
| Levatin ( <b>154</b> )                                                                                                                                        | Vanuatu (SB)      | Moulis et al., 1992b                               |
|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| <b><i>Croton linearis</i> Jacq</b>                                                                                                                            |                   |                                                    |
| Used in traditional medicine of the Bahamas as a tea of the leaves prepared for easing menstrual pains and to eliminate worms (Elbridge, 1975).               |                   |                                                    |
|                                                                                                                                                               |                   |                                                    |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                              |                   |                                                    |
| Crotonoside                                                                                                                                                   | Jamaica (EP)      | Farnsworth et al., 1969                            |
| Crotonosine                                                                                                                                                   | Jamaica (EP, BR)  | Farnsworth et al., 1969<br>Stuart and Graham, 1973 |

|                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|
| Hernovine                                                                                                                                                                                                                            | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Hernovine, 10-O-methyl                                                                                                                                                                                                               | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Hernovine, <i>N</i> -methyl                                                                                                                                                                                                          | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Hernovine, <i>N</i> -methyl: 10-O-methyl                                                                                                                                                                                             | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Jacularine                                                                                                                                                                                                                           | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Linearisine                                                                                                                                                                                                                          | Jamaica (EP, BR) | Farnsworth et al., 1969<br>Stuart and Graham, 1973 |
| Linearisine, homo                                                                                                                                                                                                                    | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Nuciferine, pro: (+)                                                                                                                                                                                                                 | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Salutaridine, 8,14-dihydro                                                                                                                                                                                                           | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Salutaridine, nor: 8,14-dihydro                                                                                                                                                                                                      | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| Wilsonirine                                                                                                                                                                                                                          | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                                     |                  |                                                    |
| Croton diterpene 1 (155)                                                                                                                                                                                                             | Jamaica (T, L)   | Alexander et al., 1991                             |
| <i>Monoterpene</i>                                                                                                                                                                                                                   |                  |                                                    |
| Angelic acid                                                                                                                                                                                                                         | Jamaica (EP)     | Farnsworth et al., 1969                            |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                                                 |                  |                                                    |
| Vomifoliol                                                                                                                                                                                                                           | Jamaica (S, L)   | Stuart et al., 1976                                |
| <b><i>Croton lobatus</i> L.</b>                                                                                                                                                                                                      |                  |                                                    |
| This plant is used in Ivory Coast to sterilize females (Bouquet and Debrary, 1974). A medicinal plant used in western Africa in traditional folk medicine to cure malaria, pregnancy troubles, and dysentery (Attioua et al., 2007). |                  |                                                    |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                                                 |                  |                                                    |
| Vomifoliol                                                                                                                                                                                                                           | Guyana (S, L)    | Stuart and Woo-Ming, 1975                          |
| <i>Aliphatics</i>                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                    |
| ( <i>Z,Z,Z</i> )-9,12,15-octadecatrienoic acid methyl ester                                                                                                                                                                          | Abidjan (S, L)   | Chabert et al., 2006                               |
| ( <i>Z,Z</i> )-9,12-octadecadienoic acid (2 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,10 <i>E</i> )-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenyl ester                                                                                              | Abidjan (S, L)   | Chabert et al., 2006                               |
| Geranylgeraniol                                                                                                                                                                                                                      | Abidjan (S, L)   | Chabert et al., 2006                               |
| <i>Lipids</i>                                                                                                                                                                                                                        |                  |                                                    |
| Lobaceride                                                                                                                                                                                                                           | Abidjan (S, L)   | Chabert et al., 2006                               |
| <i>Polycyclics</i>                                                                                                                                                                                                                   |                  |                                                    |
| ( <i>E</i> )-3-(4-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-acrylic acid                                                                                                                                                                              | Abidjan (S, L)   | Chabert et al., 2006                               |
| <i>N</i> -(2-Hydroxy-1-phenyl-propyl)-benzamide                                                                                                                                                                                      | Abidjan (S, L)   | Chabert et al., 2006                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>Steroids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| Cholestan-5,7-dien-3-ol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Abidjan (S, L)            | Chabert et al., 2006                                                       |
| Ergosterol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Abidjan (S, L)            | Chabert et al., 2006                                                       |
| 3-Hydroxy-cholest-5-en-7-one                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Abidjan (S, L)            | Chabert et al., 2006                                                       |
| Cholestan-3-one                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Abidjan (S, L)            | Chabert et al., 2006                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                                            |
| Betulinic acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Abidjan (S, L)            | Chabert et al., 2006                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <b><i>Croton lucidus</i> L.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                                                                            |
| Crotonin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Jamaica (L)               | Chan et al., 1968                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <b><i>Croton lutzburguii</i> Pax. &amp; Hoffm</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |                                                                            |
| <i>Benzoyl-Methylpolyols</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                           |                                                                            |
| 1-Benzoyloxy-4-para-hydroxy-benzoyloxy-2-3-5-trihydroxy-5-methylhexane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Brazil (L)                | Barbosa et al., 2004                                                       |
| 1,5-Dibenzoyloxy-4-para-hydroxy-benzoyloxy-5-methylhex-2-ene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (L)                | Barbosa et al., 2004                                                       |
| 3-Benzoyloxy-4-para-hydroxy-benzoyloxy-2-ethoxy-1-hydroxy-5-methylhexane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Brazil (L)                | Barbosa et al., 2004                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <b><i>Croton lyratus</i> S.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                                                                            |
| Plaunotol ( <b>156</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Japan (CT)                | Morimoto, 1988                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <b><i>Croton macrostachys</i> A. Rich.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                           |                                                                            |
| Occurs in the African Continent. It has a wide use in folk medicine to treat malaria (Kasa, 1991; Kokwaro, 1976), against parasites, hemorrhage on the delivery, dysentery (Kloos et al., 1978; Kloos et al., 1997), stomachic (Abede, 1986), sterilizer (Klauss and Adala, 1994), against conjunctivitis, venereal diseases and also as abortive (Klauss and Adala, 1994; Mazzanti et al., 1987; Wilson and Marian, 1979). |                           |                                                                            |
| <i>Alicyclic</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                                                                            |
| Crotopoxide ( <b>1</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kenya (F)<br>Ethiopia (F) | Addae-Mensah et al., 1992a<br>Kupchan et al., 1968<br>Kupchan et al., 1969 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |                                                                            |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |                                                                            |
| Cleroda-5,10-diene-19,6 $\beta$ ,20,12-diolide-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tanzania (R)              | Kapingu et al., 2000                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| neo (157)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                            |
| Trachyloban-18-oic, acid (158a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tanzania (R)      | Kapingu et al., 2000       |
| Trachyloban-19-oic, acid (158b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tanzania (R)      | Kapingu et al., 2000       |
| Trachylobane, 3 $\alpha$ , 18, 19-trihydroxy (158c)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tanzania (R)      | Kapingu et al., 2000       |
| Trachylobane, 3 $\alpha$ , 19-dihydroxy (158d)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tanzania (R)      | Kapingu et al., 2000       |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                            |
| Betulin (296)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kenya (SB)        | Addae-Mensah et al., 1992a |
| Lupeol (284)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kenya (SB)        | Addae-Mensah et al., 1992a |
| Taraxer-14-en-28-oic acid (297)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Thailand (R)      | Kapingu et al., 2000       |
| Taraxer-14-en-28-oic acid, 3 $\beta$ -acetoxy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tanzania (R)      | Kapingu et al., 2000       |
| <b><i>Croton malambo</i> Kartz</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                            |
| <p><i>Croton malambo</i> is a small tree that grows in west Venezuela region and in the northern part of Colombia. It is known as <i>palomatías</i>, <i>torco</i>, and <i>cáscara de lombrices</i>. The aerial parts of the tree have an aromatic smell and a pungent, bitter taste with a calamus flavour.</p> <p>An infusion of <i>C. malambo</i> bark is widely used in traditional medicine for treatment of diverse diseases such as diabetes, diarrhea, rheumatism, gastric ulcers, and as an anti-inflammatory and analgesic agent (Garcia, 1975).</p> |                   |                            |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                            |
| Pinene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Limonene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Linalil-oxide, trans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Norboneol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Terpinol, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Verbenone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| <i>Phenylpropanoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                            |
| Eugenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Methyl eugenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Methyl isoeugenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Elemicine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Isoelemicine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                            |
| Cubebene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Gurjunene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Bergamotene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Bergamotene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Cedrene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Venezuela (EO, B) | Suárez et al., 2005        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Valencene                                                                                                                                                                                                                                                                          | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Veratral                                                                                                                                                                                                                                                                           | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Cadinene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                 | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Bisabolene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Cadinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                 | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Cadinene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                  | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Calacorene                                                                                                                                                                                                                                                                         | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Globulol                                                                                                                                                                                                                                                                           | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Humulene epoxide                                                                                                                                                                                                                                                                   | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Cadinol, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                  | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Asaraldehyde                                                                                                                                                                                                                                                                       | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Carotol                                                                                                                                                                                                                                                                            | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Cadinol, t                                                                                                                                                                                                                                                                         | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Cadinol, $\delta$                                                                                                                                                                                                                                                                  | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| Nootkatone                                                                                                                                                                                                                                                                         | Venezuela (EO, B)             | Suárez et al., 2005    |
| <b><i>Croton matourensis</i> Aubl</b>                                                                                                                                                                                                                                              |                               |                        |
| It is a tree widely spread in Northern Brazil, where it is popularly known as “maravuvuia”. When cut, the bark exudates a reddish latex (Gottlieb et al., 1981).                                                                                                                   |                               |                        |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |                        |
| Maravuic acid (159)                                                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (B)                    | Schneider et al., 1994 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               | Schneider et al., 1995 |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |                        |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (SB)                   | Gottlieb et al., 1981  |
| Phellandrene                                                                                                                                                                                                                                                                       | Brazil (SB)                   | Gottlieb et al., 1981  |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                   | Brazil (SB)                   | Gottlieb et al., 1981  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |                        |
| <i>Phenylpropanoid</i>                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |                        |
| Elemicin (258)                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brazil (SB)                   | Gottlieb et al., 1981  |
| <b><i>Croton mayumbensis</i> J. Leonard</b>                                                                                                                                                                                                                                        |                               |                        |
| <i>Croton mayumbensis</i> (Euphorbiaceae) is a tree up to 34 m growing in the rain forest of the Central African Republic. It is an African medicinal plant that barks and leaves are empirically used to treat microbial infections and human parasitic diseases (Lejolly, 1956). |                               |                        |
| <i>Diterpenoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |                        |
| Centrafricine I                                                                                                                                                                                                                                                                    | Central African Republic (SB) | Yamale et al., 2009    |
| <b><i>Croton megalocarpus</i> Hutch.</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                               |                        |
| Occurs in East Africa. Its properties as antihelmints, anticancer and against bronchitis are attributed to its diterpenes (Addae-Mensah et al., 1989; Addae-Mensah et al., 1992b; Weckert et al., 1992). In folk                                                                   |                               |                        |

|                                                                                                                                                                                                                |                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|
| medicine it is used for kidney stones, malaria and anti helminths (Johns et al., 1994).                                                                                                                        |                          |                                                   |
| <i>Alyphatics</i>                                                                                                                                                                                              |                          |                                                   |
| Cyclopent-2-en-1-one, 3,4,5-trimethyl                                                                                                                                                                          | Kenya (W)                | Kinyanjui et al., 2000                            |
| <i>Carbohydrate</i>                                                                                                                                                                                            |                          |                                                   |
| Sucrose (73)                                                                                                                                                                                                   | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                              |                          |                                                   |
| Chiromodine (160)                                                                                                                                                                                              | Ghana (SB)<br>Kenya (SB) | Weckert et al., 1992<br>Addae-Mensah et al., 1989 |
| Chiromodine, epoxy (161)                                                                                                                                                                                       | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| <i>Lactone</i>                                                                                                                                                                                                 |                          |                                                   |
| Pyran-2-one, 2(H)                                                                                                                                                                                              | Kenya (W)                | Kinyanjui et al., 2000                            |
| <i>Oxygen Heterocycle</i>                                                                                                                                                                                      |                          |                                                   |
| Furan,3-methyl                                                                                                                                                                                                 | Kenya (W)                | Kinyanjui et al., 2000                            |
| <i>Phenylpropanoids</i>                                                                                                                                                                                        |                          |                                                   |
| Ferulic acid, <i>trans</i> : hexacosyl ester (259a)                                                                                                                                                            | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| Ferulic acid, <i>trans</i> : octacosyl ester (259b)                                                                                                                                                            | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| Ferulic acid, <i>trans</i> : tetracosyl ester (259c)                                                                                                                                                           | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                          |                          |                                                   |
| Cedrol                                                                                                                                                                                                         | Kenya (W)                | Kinyanjui et al., 2000                            |
| <i>Steroid</i>                                                                                                                                                                                                 |                          |                                                   |
| Sitosterol, $\beta$ (271)                                                                                                                                                                                      | Kenya (SB)               | Addae-Mensah et al., 1989                         |
| <i>Triterpenes</i>                                                                                                                                                                                             |                          |                                                   |
| Aleuritolic acid, 3-O-acetyl (286)                                                                                                                                                                             | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| Betulin (296)                                                                                                                                                                                                  | Kenya (SB)               | Addae-Mensah et al., 1989                         |
| Lupeol (284)                                                                                                                                                                                                   | Kenya (SB)               | Addae-Mensah et al., 1989                         |
| Lupeol, 3-O-aceto-acetyl (298)                                                                                                                                                                                 | Kenya (B)                | Addae-Mensah et al., 1992b                        |
| <b><i>Croton membranaceus</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                                  |                          |                                                   |
| The root extract of <i>Croton membranaceus</i> Mull. Arg. (Euphorbiaceae) is used in formulations for the treatment and management of prostate and related cancers and measles in Ghana (Mshana et al., 2000). |                          |                                                   |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                                |                          |                                                   |
| Julocrotine (43)                                                                                                                                                                                               | Ghana (R)                | Aboagye et al., 2000                              |
| <b><i>Croton menthodor</i> Benth.</b>                                                                                                                                                                          |                          |                                                   |

In folk medicine, the powdered seeds are used as antiinflammatory (Ortega et al., 1996). In Ecuador, the leaves extract is used for dermatitis.

#### *Alkaloids*

|                                      |                 |                      |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Flavinantine, <i>O</i> -methyl (27e) | Not stated (AP) | Capasso et al., 2000 |
| Magnoflorine (42)                    | Not stated (AP) | Capasso et al., 2000 |
|                                      |                 |                      |

#### *Flavonoids*

|                                                                                  |                 |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Nicotiflorin (242)                                                               | Not stated (AP) | Capasso et al., 2000 |
| Quercetin-3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> - $\beta$ -D-apiofuranosyl)-rutinoside (243) | Not stated (AP) | Capasso et al., 2000 |
| Rutin (244)                                                                      | Not stated (AP) | Capasso et al., 2000 |
|                                                                                  |                 |                      |

#### *Phenylpropanoid*

|                    |                 |                      |
|--------------------|-----------------|----------------------|
| Caffeic acid (260) | Not stated (AP) | Capasso et al., 2000 |
|--------------------|-----------------|----------------------|

### ***Croton micans* Muell. Arg.**

It grows in Northeastern Brazil, where it is popularly known as “marmeleiro” (Craveiro et al., 1981a). The essential oils from the fresh leaves did not show molluscicidal activity (Rouquayrol et al., 1980).

#### *Monoterpenes*

|                        |                |                        |
|------------------------|----------------|------------------------|
| Myrcene                | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Phellandrene, $\alpha$ | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Pinene, $\alpha$       | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Pinene, $\beta$        | Brazil (EO, L) |                        |
| Sabinene               | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Thujene, $\alpha$      | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
|                        |                |                        |

#### *Sesquiterpenes*

|                        |                |                        |
|------------------------|----------------|------------------------|
| Caryophyllene, $\beta$ | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Elemene, $\beta$       | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Elemene, $\delta$      | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Elemene, $\gamma$      | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Germacrene B           | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
| Humulene. $\alpha$     | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |

### ***Croton moritibensis* Baill.**

*Croton moritibensis* Baill, a native shrub from our region, where it is popularly known as “velame-preto” (Araújo-Júnior et al., 2004).

#### *Alkaloids*

|                                       |             |                            |
|---------------------------------------|-------------|----------------------------|
| Harman                                | Brazil (AP) | Araújo-Júnior et al., 2004 |
| Harman, tetrahydro                    | Brazil (AP) | Araújo-Júnior et al., 2004 |
| Harman, tetrahydro: 2-ethoxy-carbonyl | Brazil (AP) | Araújo-Júnior et al., 2004 |
| Harman, tetrahydro: 6-hydroxy-2-      | Brazil (AP) | Araújo-Júnior et al., 2004 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| methyl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |                                    |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                    |
| Podocarpa-1,8,11,13-tetraen-3-one, 12-hydroxy-13-methyl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Brazil (AP)    | Araújo-Júnior et al., 2004         |
| Podocarpa-8,11,13-trien-3-one, 12-hydroxy-13-methyl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (AP)    | Araújo-Júnior et al., 2004         |
| Sonderianol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (AP)    | Araújo-Júnior et al., 2004         |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton mucronifolius</i> Muell. Arg.</b></p> <p>In Northeastern Brazil, where it is known by the common name “velaminho” is used for treatment of influenza, rheumatism and syphilis. Pharmacological studies with the leaves have shown antitumor and antibacterial activities (Lemos et al., 1992).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |                                    |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                                    |
| Ascaridol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Camphene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Camphor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Carvacrol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Cineole, 1,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Limonene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Linalool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Pinene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Terpinen, 4-ol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Terpinene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| Terpineol, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (EO, L) | Lemos et al., 1992                 |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton nepetaefolius</i> Baillon</b></p> <p><i>Croton nepetaefolius</i> is an aromatic plant abundantly found in the Northeastern Brazil, where it is commonly known as “marmeleiro sabiá”. The genus <i>Croton</i> is one of the most strongly represented in the flora of this region and includes a large number of aromatics species which are widely exploited in local folk medicine. Infusions of the bark and leaves are commonly used for their antispasmodic properties and to relieve flatulence and to increase appetite (Magalhaes et al., 1988; Lahlou et al., 1999).</p> |                |                                    |
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                                    |
| Octacosan, 1-ol (19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Brazil (W)     | Craveiro et al., 1980              |
| <i>Benzenoids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                    |
| Acetophenone, 2-hydroxy-3,4,6-trimethoxy (64)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (W)     | Craveiro et al., 1980              |
| Cathecol, <i>n</i> -propyl (65)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup> |

|                                           |                             |                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Xanthoxylin ( <b>66</b> )                 | Brazil (EO, S, L, W)        | Craveiro et al., 1980<br>Moura et al., 1990<br>Magalhaes et al., 1998<br>Lahlou et al., 1999                                   |
| <i>Diterpenes</i>                         |                             |                                                                                                                                |
| Croton casbene diterpene 1 ( <b>162</b> ) | Brazil (S)                  | Moura et al., 1990                                                                                                             |
| <i>Monoterpenes</i>                       |                             |                                                                                                                                |
| Camphene                                  | Brazil (EO, B)              | Craveiro et al., 1980                                                                                                          |
| Camphor                                   | Brazil (EO, B)              | Craveiro et al., 1980                                                                                                          |
| Cineole, 1,8                              | Brazil (EO, L, AP)          | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Magalhaes et al., 1998<br>Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006 |
| Limonene                                  | Brazil (EO)                 | Lahlou et al., 1999                                                                                                            |
| Pinene, $\alpha$                          | Brazil (EO, L, B, AP)       | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006                           |
| Pinene, $\beta$                           | Brazil (EO, B, L)           | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Lahlou et al., 1999                                                         |
| Sabinene                                  | Brazil (EO, L, AP)          | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup><br>Lima-Acciolly et al., 2006<br>Magalhaes et al., 1998            |
| Terpineol, $\alpha$                       | Brazil (EO, L, AP)          | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Magalhaes et al., 1998<br>Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006 |
| <i>Phenylpropanoids</i>                   |                             |                                                                                                                                |
| Elemicin ( <b>258</b> )                   | Brazil (EO, S, L, W, B, AP) | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br><br>Moura et al., 1990<br>Lima-Acciolly et al., 2006                        |
| Eugenol, methyl ether ( <b>256b</b> )     | Brazil (EO, L, W)           | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Magalhaes et al., 1998<br>Lahlou et al., 1999                               |
| Catechol, propyl                          | Brazil (EO, L)              | Craveiro et al., 1980                                                                                                          |
| <i>Sesquiterpenes</i>                     |                             |                                                                                                                                |
| Aromadendrene, allo                       | Brazil (EO, AP)             | Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006                                                                              |
| Bergamoptene, $\alpha$                    | Brazil (EO, W, B, S, AP)    | Craveiro et al., 1980<br>Lahlou et al., 1999                                                                                   |

|                                                                                                                                   |                      |                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                   |                      | Lima-Acciolly et al., 2006                                                                           |
| Bicyclogermacrene                                                                                                                 | Brazil (EO, AP)      | Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006                                                    |
| Cadinene, $\delta$                                                                                                                | Brazil (EO, W, B)    | Craveiro et al., 1980                                                                                |
| Caryophyllene                                                                                                                     | Brazil (EO, AP)      | Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006                                                    |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Magalhaes et al., 1998                            |
| Caryophyllene, oxide                                                                                                              | Brazil (EO, AP)      | Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006                                                    |
| Copaene, $\alpha$                                                                                                                 | Brazil (EO, B, S, W) | Craveiro et al., 1980                                                                                |
| Cubebene, $\alpha$                                                                                                                | Brazil (EO, W, S, B) | Craveiro et al., 1980                                                                                |
| Elemene, $\beta$                                                                                                                  | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Lahlou et al., 1999                               |
| Elemene, $\delta$                                                                                                                 | Brazil (EO, L, AP)   | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006 |
| Elemene, $\gamma$                                                                                                                 | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981 <sup>a</sup>                                          |
| Germacrene A                                                                                                                      | Brazil (EO)          | Lahlou et al., 1999                                                                                  |
| Germacrene C                                                                                                                      | Brazil (EO)          | Lahlou et al., 1999                                                                                  |
| Humulene, $\alpha$                                                                                                                | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1980<br>Craveiro et al., 1981a<br>Lahlou et al., 1999                               |
| Humulene                                                                                                                          | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1980                                                                                |
| Santalene, $\alpha$                                                                                                               | Brazil (EO, W, B, S) | Craveiro et al., 1980<br>Lahlou et al., 1999                                                         |
| Spathulenol                                                                                                                       | Brazil (EO, AP)      | Lahlou et al., 1999<br>Lima-Acciolly et al., 2006                                                    |
|                                                                                                                                   |                      |                                                                                                      |
| <b><i>Croton nitens</i> Sw.</b>                                                                                                   |                      |                                                                                                      |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                 |                      |                                                                                                      |
| Crotonitenone ( <b>163</b> )                                                                                                      | Jamaica (L, T)       | Burke et al., 1981                                                                                   |
|                                                                                                                                   |                      |                                                                                                      |
| <b><i>Croton nitrariaefolius</i> Baillon</b>                                                                                      |                      |                                                                                                      |
| Found in the State of Rio Grande do Sul, Southern Brazil, where it is popularly know as “formigueirinha” (Siqueira et al., 1984). |                      |                                                                                                      |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                               |                      |                                                                                                      |
| Cineole, 1,8                                                                                                                      | Brazil (EO)          | Siqueira et al., 1984                                                                                |
| Limonene                                                                                                                          | Brazil (EO)          | Siqueira et al., 1984                                                                                |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                  | Brazil (EO)          | Siqueira et al., 1984                                                                                |
| Pinene, $\beta$                                                                                                                   | Brazil (EO)          | Siqueira et al., 1984                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|
| Terpinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                             | Brazil (EO)   | Siqueira et al., 1984                                 |
| <b><i>Croton niveus</i> Jacq.</b>                                                                                                                                                                                                                                               |               |                                                       |
| The classical pharmacognosy of this species has been reported. It is used as popular medicine in Curaçao. Aqueous extracts of the bark and of stems, leaves, bark and roots were slightly toxic to American cockroaches, and non-toxic to German cockroaches and milkweed bugs. |               |                                                       |
| <b>Diterpene</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |               |                                                       |
| Nivenolide ( <b>164</b> )                                                                                                                                                                                                                                                       | Mexico (L)    | Rojas and Rodriguez-Hahn, 1978                        |
| <b><i>Croton oblongifolius</i> Roxb.</b>                                                                                                                                                                                                                                        |               |                                                       |
| <i>C. oblongifolius</i> is widely distributed in Thailand. Its has been used as a traditional medicine for many applications such as for dysmenorrhea, as a purgative and to treat dyspepsia and dysenteries (Rao et al., 1968; Sabnis et al., 1983).                           |               |                                                       |
| <b>Diterpenes</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |               |                                                       |
| Croblongifolin ( <b>165</b> )                                                                                                                                                                                                                                                   | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2002                              |
| Crotoembranal, neo ( <b>166a</b> )                                                                                                                                                                                                                                              | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1999b                             |
| Crotoembraneic acid ( <b>166b</b> )                                                                                                                                                                                                                                             | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1998<br>Roengsumran et al., 1999b |
| Crotoembraneic acid, neo ( <b>166c</b> )                                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1998<br>Roengsumran et al., 1999b |
| Crotohalimaneic acid ( <b>167a</b> )                                                                                                                                                                                                                                            | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2004                              |
| Crotohalimaneic-12-benzoyloxy acid ( <b>167b</b> )                                                                                                                                                                                                                              | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2004                              |
| Crotohalimoneic acid ( <b>167c</b> )                                                                                                                                                                                                                                            | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2004                              |
| Labda-7- <i>trans</i> ,12,14-triene ( <b>168a</b> )                                                                                                                                                                                                                             | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1999a                             |
| Labda-7- <i>trans</i> ,12,14-trien-17-al ( <b>168b</b> )                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1999a                             |
| Labda-7- <i>trans</i> -12,14-trien-17-oic acid ( <b>168c</b> )                                                                                                                                                                                                                  | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1999a<br>Roengsumran et al., 2002 |
| Labda-7- <i>trans</i> -12,14-trien-17-ol ( <b>168d</b> )                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 1999a                             |
| Labda-8(17)- <i>trans</i> ,12,14-triene-2,3-diacetoxy ( <b>169a</b> )                                                                                                                                                                                                           | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2001                              |
| Labda-8(17)- <i>trans</i> ,12,14-triene-2,3-dihydroxy ( <b>169b</b> )                                                                                                                                                                                                           | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2001                              |
| Labda-8(17)- <i>trans</i> ,12,14-triene-2-acetoxy-3-hydroxy ( <b>169c</b> )                                                                                                                                                                                                     | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2001                              |
| Labda-8(17)- <i>trans</i> ,12,14-triene-3-acetoxy-2-hydroxy ( <b>169d</b> )                                                                                                                                                                                                     | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2001                              |
| Plaunol A ( <b>131</b> )                                                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (S)  | Ogiso et al., 1981                                    |
| Plaunol E ( <b>138b</b> )                                                                                                                                                                                                                                                       | Thailand (S)  | Ogiso et al., 1981                                    |
| Cleistantha-4(18)-13(17)-15-trien-3-oic acid                                                                                                                                                                                                                                    | Thailand (SB) | Israngkura et al., 2000                               |
| Crovatin                                                                                                                                                                                                                                                                        | Thailand (SB) | Roengsumran et al., 2002                              |
| Hardwickiic acid                                                                                                                                                                                                                                                                | Thailand (SB) | Chaichantipyayuth et al., 2005                        |

|                                                                             |                   |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Kaur-16-en-19-oic acid, ent: (-)                                            | Thailand (SB)     | Ngamrojnvanich et al., 2003  |
| Labda-13(16)-14-diene, ent: 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 8 $\alpha$ -trihydroxy | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Labda-13(16)-14-diene, ent: 7 $\beta$ , 8 $\alpha$ -dihydroxy               | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Labda-cis-12,14,17-trien-18-oic acid                                        | Thailand          | Roengsumran et al., 2002     |
| Manoyl oxide, ent: 1,2-dehydro: 12 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo                  | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Manoyl oxide, ent: 1,2-dehydro: 3-oxo                                       | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Manoyl oxide, ent: 1 $\beta$ , 3 $\alpha$ -dihydroxy                        | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Manoyl oxide, ent: 1 $\beta$ -hydroxy-3-oxo                                 | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Manoyl oxide, ent: 3 $\alpha$ -hydroxy                                      | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Manoyl oxide, ent: 3-oxo                                                    | Thailand (SB)     | Chaichantipyuth et al., 2005 |
| Nidorellol                                                                  | Thailand (SB)     | Roengsumran et al., 2002     |
| Oblongifoliol                                                               | Not stated (EP)   | Farnsworth et al., 1969      |
| 3-Hydroxycleistantha-13(17),15-diene                                        | Thailand (SB)     | Roengsumran et al., 2009     |
| 3,4-Seco-cleistantha-4(18),13(17), 15-trien-3-oic acid                      | Thailand (SB)     | Roengsumran et al., 2009     |
| <i>Flavonoids</i>                                                           |                   |                              |
| Hyperoside ( <b>245</b> )                                                   | India (L)         | Subramanian et al., 1971     |
| Quercetin ( <b>246a</b> )                                                   | India (L)         | Subramanian et al., 1971     |
| Rhamnetin, iso ( <b>247</b> )                                               | India (L)         | Subramanian et al., 1971     |
| <i>Furanocembranoids</i>                                                    |                   |                              |
| Furanocembranoid 1                                                          | Thailand (SB)     | Pudhom et al., 2007          |
| Furanocembranoid 2                                                          | Thailand (SB)     | Pudhom et al., 2007          |
| Furanocembranoid 3                                                          | Thailand (SB)     | Pudhom et al., 2007          |
| Furanocembranoid 4                                                          | Thailand (SB)     | Pudhom et al., 2007          |
| <i>Xanthones</i>                                                            |                   |                              |
| Shamixanthone                                                               | Thailand (L)      | Pompakakul et al., 2006      |
| 14-Methoxytajixanthone-25-acetate                                           | Thailand (L)      | Pompakakul et al., 2006      |
| Tajixanthone methanoate                                                     | Thailand (L)      | Pompakakul et al., 2006      |
| Tajixanthone hydrate                                                        | Thailand (L)      | Pompakakul et al., 2006      |
| <b><i>Croton ovalifolius</i> Vahl</b>                                       |                   |                              |
| <i>Monoterpenes</i>                                                         |                   |                              |
| Camphor                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |
| Bornyl acetate                                                              | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |
| Terpineol, $\alpha$                                                         | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |
| Borneol                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |
| Ocimene, (Z)- $\beta$                                                       | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |
| Ocimene, $\alpha$                                                           | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                       |                   |                              |
| Bicyclogermacrene                                                           | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| Cadinol, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Caryophyllene, oxide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Germacrene B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Spathulenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Cadinene, $\delta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Cyperene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| $\alpha$ -copaene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| $\beta$ -bourbonene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| $\alpha$ -humulene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Farnesal, (E,E)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Farnesol, (Z,E)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Cadinol, $\delta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Elemene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Muurolene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Muurolol, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Elemene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| Alloaromadendrene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Venezuela (EO, L) | Meccia et al., 2000                                              |
| <b><i>Croton palanostigma</i> K.L.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                                                                  |
| Occurs in Northern Peru. It is another of the plants popularly know as “sangre de drago” or “sangre de dragon”, due to its red latex. The latex is used to cure wounds, stomach and uterine ulcers (Ramirez et al., 1988). It also has a citotoxic effect, which is attributed to the alkaloid taspine (Pieters et al., 1992; Itokawa et al., 1991b). |                   |                                                                  |
| <b><i>Alkaloid</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                                                                  |
| Taspine (30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Peru (SA)         | Itokawa et al., 1991b<br>Itokawa et al., 1992                    |
| <b><i>Croton parvifolius</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                                                  |
| <b><i>Phenylpropanoids</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                                                                  |
| Elemicin (258)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Argentina (EO)    | Etcheves et al., 1981                                            |
| Eugenol, methyl ether (256b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Argentina (EO)    | Etcheves et al., 1981                                            |
| <b><i>Sesquiterpene</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                                                  |
| Humulene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Argentina (EO)    | Etcheves et al., 1981                                            |
| <b><i>Croton penduliflorus</i> Hutch</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                  |
| Occurs in Nigeria, where it is used in folk medicine as a purgative (Shetty et al., 1983).                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                                                  |
| <b><i>Aliphatics</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                  |
| Arachidic acid (20)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nigeria (SE)      | Asuzu et al., 1988<br>Asuzu et al., 1989a<br>Asuzu et al., 1989b |

|                                                                                                                                                                 |                |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|
| Palmitic acid (21)                                                                                                                                              | Nigeria (SE)   | Asuzu et al., 1988<br>Asuzu et al., 1989a<br>Asuzu et al., 1989b |
| Stearic acid (22)                                                                                                                                               | Nigeria (SE)   | Asuzu et al., 1988<br>Asuzu et al., 1989a<br>Asuzu et al., 1989b |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                |                |                                                                  |
| Penduliflaworosin (170)                                                                                                                                         | Nigeria (RB)   | Adesogan, 1981                                                   |
| <b><i>Croton plumieri</i> Urb.</b>                                                                                                                              |                |                                                                  |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                |                |                                                                  |
| Crotonosine                                                                                                                                                     | Jamaica (L, S) | Stuart and Woo-Ming, 1969                                        |
| Crotonosine, N-methyl: L                                                                                                                                        | Jamaica (L, S) | Stuart and Woo-Ming, 1969                                        |
| Linearisine                                                                                                                                                     | Jamaica (L, S) | Stuart and Woo-Ming, 1969                                        |
| Salutaridine                                                                                                                                                    | Jamaica (L, S) | Stuart and Woo-Ming, 1969                                        |
| Salutaridine, 8,14-dihydro                                                                                                                                      | Jamaica (L, S) | Stuart and Woo-Ming, 1969                                        |
| Salutaridine, nor: 8,14-dihydro                                                                                                                                 | Jamaica (L, S) | Stuart and Woo-Ming, 1969                                        |
| <b><i>Croton poilanei</i> Gagnep</b>                                                                                                                            |                |                                                                  |
| In Tayland the bark is used for the treatment of stomach pain (Esser, 2003).                                                                                    |                |                                                                  |
| <i>Diterpene</i>                                                                                                                                                |                |                                                                  |
| Poilaneic acid (171)                                                                                                                                            | Thailand (L)   | Sato et al., 1981                                                |
| <b><i>Croton polyandrus</i> Spreng</b>                                                                                                                          |                |                                                                  |
| It is common to the sandbanks and coastal vegetation in Northeastern Brazil, where it is popularly known as “croton de tabuleiro” (Araújo-Júnior et al., 2002). |                |                                                                  |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                               |                |                                                                  |
| Cordatin (172)                                                                                                                                                  | Brazil (R)     | Araújo-Júnior et al., 2002                                       |
| Hardwickiic, 12-oxo acid: methyl ester (173)                                                                                                                    | Brazil (R)     | Araújo-Júnior et al., 2002                                       |
| Labda-18-hydroxy-7,13-dien-15-oic acid: methyl ester (174)                                                                                                      | Brazil (R)     | Araújo-Júnior et al., 2002                                       |
| <b><i>Croton pullei</i> var. <i>glabrior</i> Lanj.</b>                                                                                                          |                |                                                                  |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                |                |                                                                  |
| Crotonimide A                                                                                                                                                   | Brazil (S, SB) | Barbosa et al., 2007                                             |
| Crotonimide B                                                                                                                                                   | Brazil (S, SB) | Barbosa et al., 2007                                             |
| <b><i>Croton pyramidalis</i> D.S.</b>                                                                                                                           |                |                                                                  |

Occurs in the areas of Tuxtla and Vera Cruz in Mexico. It forms small groups of trees of the same species, what indicates that it inhibits the circunjacent flora (Rodriguez-Hahn et al., 1981).

#### *Diterpene*

|                       |               |                             |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|
| Pyramidolactone (175) | Mexico (L, S) | Rodriguez-Hahn et al., 1981 |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|

#### *Flavonoid*

|                                             |               |                             |
|---------------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Flavone, 3,5-dihydroxy-4',7-dimethoxy (248) | Mexico (L, S) | Rodriguez-Hahn et al., 1981 |
|---------------------------------------------|---------------|-----------------------------|

### ***Croton regelianus* Muell. Arg.**

*C. regelianus*, popularly known as 'velame-de-cheiro', is a medicinal plant, particularly used to treat malignant tumors (Torres et al., 2008).

#### *Monoterpenes*

|                        |            |                     |
|------------------------|------------|---------------------|
| Ascaridole             | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Camphene               | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Camphor                | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Cineole, 1,8           | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Cymene, p              | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Isoascaridole          | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Isoborneol             | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Limonene               | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Linalool               | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Myrcene                | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Phellandrene, $\alpha$ | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Pinene, $\alpha$       | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Pinene, $\beta$        | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Terpinene, $\alpha$    | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Terpinene, $\gamma$    | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Terpineol, 4           | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Terpineol, $\alpha$    | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Terpinolene            | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Thujene, $\alpha$      | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |
| Tricyclene             | Brazil (L) | Torres et al., 2008 |

### ***Croton reflexifolius* H.B.K.**

In the Huasteca Hidalguense traditional medicine of Mexico, the leaves of *Croton reflexifolius* H.B.K. (Euphorbiaceae), locally known as "huilocuahuil," is prepared as tea and used to treat cough, gastric ulcers, and diabetes (Estrada, 1985). *C. reflexifolius*, a shrub up to 3–5 m high, is commonly found in the states of Hidalgo, Sinaloa, Veracruz, Chiapas, and Yucat'an in Mexico (Martínez, 1987). In spite of the uses of this plant by the Huastecans, no report has been issued with a chemical or biological evaluation of *C. reflexifolius*.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                               |
| Polyalthic acid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mexico (L)     | Sánchez-Mendoza et al., 2008  |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton rhamnifolius</i> H.B.K.</b></p> <p>Occurs in the State of Ceará, Northeastern Brazil. It is popularly known as “marmeleiro” and “velame” (Craveiro et al., 1981a). The essential oil from the fresh leaves did not show molluscicidal activity (Rouquayrol et al., 1980).</p>                                                                                                                                                                                                                           |                |                               |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                               |
| Car-3-ene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Cineole, 1,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Linalool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Phellandrene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Sabinene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Terpinen-4-ol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Terpineol, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |                               |
| Aromadendrene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Cadinene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Copaene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Cubebene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Elemene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| Humulene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a        |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton robustus</i> Kurz</b></p> <p><i>Croton robustus</i> Kurz. or <i>Croton siamensis</i> Craib. (Euphorbiaceae) was known as "Plao Lueat" in Thailand. It is scarcely distributed in the northern part of Thailand. <i>C. robustus</i> is used as antianemic agent, and the barks and leaves are used to stop bleeding and to treat skin diseases. Up to date, there is no report on the chemical constituents and biological activity of this plant in the literature (Ngamrojanavanich et al., 2003).</p> |                |                               |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                               |
| Poilaneic acid ( <b>171</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Thailand (SB)  | Ngamrojanavanich et al., 2003 |
| Trachyloban-19-oic acid ( <b>158b</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Thailand (SB)  | Ngamrojanavanich et al., 2003 |
| Trachyloban-19-ol ( <b>158e</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Thailand (SB)  | Ngamrojanavanich et al., 2003 |
| <p style="text-align: center;"><b><i>Croton ruizianus</i> Muell. Arg.</b></p> <p><i>C. ruizianus</i> is a small shrub growing in the Central sierra of Peru. The plant is known by vernacular</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                               |

name of “cabra-cabra”, “upalu” and “matarracra”. The infusion of its leaves is employed in traditional Peruvian medicine as vulnerary and antiespasmotic (Del-Castillo et al., 1996).

#### *Alkaloids*

|                                       |          |                           |
|---------------------------------------|----------|---------------------------|
| Crotsparine ( <b>46a</b> )            | Peru (L) | Del-Castillo et al., 1996 |
| Flavinantine ( <b>27d</b> )           | Peru (L) | Piacente et al., 1998     |
| Flavinantine, O-methyl ( <b>27e</b> ) | Peru (L) | Piacente et al., 1998     |
| Jacularine ( <b>46b</b> )             | Peru (L) | Del-Castillo et al., 1996 |

#### *Steroids*

|                                                                                                                                                                                                                                                           |          |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------|
| Pregnan-4-one, 3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\alpha$ -tetrahydroxy-3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl (1-4)- $\beta$ -D-oleandropyranosyl(1-4)- $\beta$ -D-oleandropyranosyl (1-4)- $\beta$ -D-digitoxopyranosyl (1-4)- $\beta$ -D-oleandropyranosyl | Peru (L) | Piacente et al., 1998 |
| Pregnan-4-one, 3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\alpha$ -tetrahydroxy-3-O- $\beta$ -D-oleandropyranosyl(1-4)- $\beta$ -D-oleandropyranosyl(1-4)- $\beta$ -D-digitoxopyranosyl(1-4)- $\beta$ -D-oleandropyranosyl                                    | Peru (L) | Piacente et al., 1998 |

#### ***Croton salutaris* Casar**

It is used as an febrifuge in malaria (Brandão et al., 1985). It grows in the Brazilian states of Rio de Janeiro (Barnes and Soeiro, 1981) and São Paulo (Rao et al.; 1968).

#### *Alkaloids*

|                             |                   |                                                    |
|-----------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|
| Salutaridine ( <b>27a</b> ) | Brazil (L, T, EP) | Barnes and Soeiro, 1981                            |
| Salutarine ( <b>36</b> )    | Brazil (L, T)     | Farnsworth et al., 1969<br>Barnes and Soeiro, 1981 |

#### *Diterpenes*

|                                                                                                                            |            |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------|
| Hexadeca-1- <i>cis</i> -6- <i>trans</i> -10,14-tetraene-5,13-dione, 3,12-di-hydroxy-3,7,11,15-tetramethyl ( <b>176</b> )   | Brazil (T) | Itokawa et al., 1991a |
| Hexadeca-1- <i>trans</i> -10,14-triene-5-13-dione, 3,12-dihydroxy-3,7,11,15-tetramethyl ( <b>177</b> )                     | Brazil (T) | Itokawa et al., 1991a |
| Hexadeca-1- <i>trans</i> ,6- <i>trans</i> ,10-14-tetraene-5,13-dione, 3,12-dihydroxy: 3,7,11,15-tetramethyl ( <b>178</b> ) | Brazil (T) | Itokawa et al., 1991a |
| Podocarpa-9,11,13-trien-3-one-12-hydroxy-13-methyl ( <b>179</b> )                                                          | Brazil (T) | Itokawa et al., 1991a |
| Sonderianol ( <b>180</b> )                                                                                                 | Brazil (T) | Itokawa et al., 1991a |

#### ***Croton sarcopetalus* Muell.**

*C. Sarcopetalus* commonly known as “lecheron” is shrub that grows in Northwestern and Central Argentina (Heluani et al., 1998; Heluani et al., 2000).

#### *Aliphatic*

|                               |                   |                      |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Undecanoic acid ( <b>23</b> ) | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|

#### *Benzenoids*

|                              |               |                      |
|------------------------------|---------------|----------------------|
| Veratraldehyde ( <b>67</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|------------------------------|---------------|----------------------|

#### *Diterpenes*

|                             |               |                      |
|-----------------------------|---------------|----------------------|
| Junceic acid ( <b>181</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|-----------------------------|---------------|----------------------|

|                                  |               |                      |
|----------------------------------|---------------|----------------------|
| Sarcopetalic acid ( <b>182</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|----------------------------------|---------------|----------------------|

|                                  |               |                      |
|----------------------------------|---------------|----------------------|
| Sarcopetalololide ( <b>183</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|----------------------------------|---------------|----------------------|

|                                |               |                      |
|--------------------------------|---------------|----------------------|
| Sarcopetalolide ( <b>184</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|--------------------------------|---------------|----------------------|

|                               |               |                      |
|-------------------------------|---------------|----------------------|
| Yucalexin A-16 ( <b>185</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------------------|---------------|----------------------|

|                              |               |                      |
|------------------------------|---------------|----------------------|
| Yucalexin B-6 ( <b>186</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|------------------------------|---------------|----------------------|

|                              |               |                      |
|------------------------------|---------------|----------------------|
| Yucalexin P-4 ( <b>187</b> ) | Argentina (R) | Heluani et al., 2000 |
|------------------------------|---------------|----------------------|

#### *Monoterpenes*

|         |                   |                      |
|---------|-------------------|----------------------|
| Borneol | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|---------|-------------------|----------------------|

|              |                   |                      |
|--------------|-------------------|----------------------|
| Borneol, iso | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|--------------|-------------------|----------------------|

|          |                   |                      |
|----------|-------------------|----------------------|
| Camphene | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|----------|-------------------|----------------------|

|              |                   |                      |
|--------------|-------------------|----------------------|
| Cineole, 1,8 | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|--------------|-------------------|----------------------|

|                     |                   |                      |
|---------------------|-------------------|----------------------|
| Cymene, <i>para</i> | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|---------------------|-------------------|----------------------|

|          |                   |                      |
|----------|-------------------|----------------------|
| Limonene | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|----------|-------------------|----------------------|

|                 |                   |                      |
|-----------------|-------------------|----------------------|
| Linalool, oxide | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-----------------|-------------------|----------------------|

|                   |                   |                      |
|-------------------|-------------------|----------------------|
| Linalool, dihydro | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------|-------------------|----------------------|

|                   |                   |                      |
|-------------------|-------------------|----------------------|
| Myrcenol, formate | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------|-------------------|----------------------|

|                  |                   |                      |
|------------------|-------------------|----------------------|
| Pinene, $\alpha$ | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|------------------|-------------------|----------------------|

|                 |                   |                      |
|-----------------|-------------------|----------------------|
| Pinene, $\beta$ | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-----------------|-------------------|----------------------|

|          |                   |                      |
|----------|-------------------|----------------------|
| Sabinene | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|----------|-------------------|----------------------|

|                   |                   |                      |
|-------------------|-------------------|----------------------|
| Sabinene, hydrate | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------|-------------------|----------------------|

|                   |                   |                      |
|-------------------|-------------------|----------------------|
| Thujene, $\alpha$ | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------|-------------------|----------------------|

|         |                   |                      |
|---------|-------------------|----------------------|
| Myrcene | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|---------|-------------------|----------------------|

#### *Phenylpropanoids*

|                         |                   |                      |
|-------------------------|-------------------|----------------------|
| Anethole ( <b>257</b> ) | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|-------------------------|-------------------|----------------------|

|                                       |                   |                      |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|
| Eugenol, methyl ether ( <b>256b</b> ) | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|

|                                          |                   |                      |
|------------------------------------------|-------------------|----------------------|
| Eugenol, iso- <i>cis</i> ( <b>261a</b> ) | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|------------------------------------------|-------------------|----------------------|

|                                            |                   |                      |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------------|
| Eugenol, iso- <i>trans</i> ( <b>262a</b> ) | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------------|

|                                                           |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Eugenol, iso- <i>trans</i> , methyl ether ( <b>262b</b> ) | Argentina (EO, W, R) | Heluani et al., 2000 |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|

#### *Sesquiterpenes*

|            |                   |                      |
|------------|-------------------|----------------------|
| Bisabolene | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|------------|-------------------|----------------------|

|                           |                   |                      |
|---------------------------|-------------------|----------------------|
| Ionone, $\beta$ : dihydro | Argentina (EO, W) | Heluani et al., 2000 |
|---------------------------|-------------------|----------------------|

***Croton schiedeianus* Scheacht**

*Croton schiedeana* Schlecht (Euphorbiaceae) is a tree which grows widely in south and central America. In Colombia, it is used in Folk Medicine for treating hypertension (Puebla et al., 2005b).

#### *Diterpenes*

|                                                                                                |               |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
| Cascarillone, (12R)-12-hydroxy <b>(188)</b>                                                    | Colombia (AP) | Puebla et al., 2003  |
| Crotonin, <i>cis</i> -dehydro <b>(84)</b>                                                      | Colombia (AP) | Puebla et al., 2003  |
| Crotonin, <i>trans</i> -dehydro <b>(86)</b>                                                    | Colombia (AP) | Puebla et al., 2003  |
| Crotonin, 5 $\beta$ -hydroxy- <i>cis</i> -dehydro <b>(189)</b>                                 | Colombia (AP) | Puebla et al., 2003  |
| Cleroda- <i>cis</i> -3,13-dien-15,16-olide-20-oic acid, 19-nor: 2-oxo-16-hydroxy: methyl ester | Colombia (AP) | Puebla et al., 2005a |
| Cleroda- <i>cis</i> -3,13-dien-18-oic acid, 15-hydroxy: (+)                                    | Colombia (AP) | Puebla et al., 2005a |
| Cleroda- <i>cis</i> -3,13-dien-18-oic acid-15,16-olide, hydroxy: (-)                           | Colombia (AP) | Puebla et al., 2005a |
| Floridolide A                                                                                  | Colombia (AP) | Puebla et al., 2005a |
| Floridolide A, 15-methoxy: (+)                                                                 | Colombia (AP) | Puebla et al., 2005a |
| Haplopappic acid                                                                               | Colombia (AP) | Puebla et al., 2005a |

#### *Flavonoid*

|        |               |                       |
|--------|---------------|-----------------------|
| Ayanin | Colombia (AP) | Guerrero et al., 2002 |
|--------|---------------|-----------------------|

#### *Phenylbutanoid*

|                                                                   |               |                      |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
| 7,9-Dimethoxyrhododendrol and 2-Acetoxy-7,9-Dimethoxyrhododendrol | Colombia (NS) | Puebla et al., 2005b |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|

### ***Croton selowii* Baill.**

#### *Sesquiterpenes*

|                             |            |                       |
|-----------------------------|------------|-----------------------|
| Caryophyllene, oxide        | Brazil (L) | Palmeira et al., 2004 |
| Caryophyllene, <i>trans</i> | Brazil (L) | Palmeira et al., 2004 |
| Cubenol                     | Brazil (L) | Palmeira et al., 2004 |
| Eudesmol, $\alpha$          | Brazil (L) | Palmeira et al., 2004 |
| Eudesmol, $\beta$           | Brazil (L) | Palmeira et al., 2004 |
| Eudesmol, $\gamma$          | Brazil (L) | Palmeira et al., 2004 |

### ***Croton sonderianus* Muell. Arg.**

It is a shrub widespread in the Brazilian Northeast and known in the region as “marmeleiro preto”. The bark is used in folk medicine for treatment of gastric diseases. Hexane or benzene extracts of its heartwood and roots have shown antifungal and antibacterial activity (Mc Chesney et al., 1984; Silveira and Mc Chesney, 1994).

#### *Diterpenes*

|                                             |            |                               |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------------|
| Annonene, <i>trans</i> <b>(190)</b>         | Brazil (R) | Mc Chesney and Silveira, 1990 |
| Annonene, 6 $\alpha$ -hydroxy <b>(191a)</b> | Brazil (R) | Silveira and Mc Chesney, 1994 |

|                                                          |                |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Annonene, 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy <b>(191b)</b> | Brazil (R)     | Silveira and Mc Chesney, 1994                                                                                                                       |
| Annonene, 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxy <b>(191c)</b> | Brazil (R)     | Silveira and Mc Chesney, 1994                                                                                                                       |
| Beyer-15-en-18-oic, acid: ent <b>(192)</b>               | Brazil (R)     | Mc Chesney et al., 1991a                                                                                                                            |
| Cascarillone, <i>trans</i> <b>(193)</b>                  | Brazil (R)     | Mc Chesney and Silveira, 1990                                                                                                                       |
| Hardwickiic acid, <b>(150a)</b>                          | Brazil (R)     | Mc Chesney and Silveira, 1989<br>Mc Chesney and Silveira, 1990                                                                                      |
| Hardwickiic acid, (-) <b>(77)</b>                        | Brazil (R)     | Mc Chesney et al., 1991b                                                                                                                            |
| Hardwickiic acid, 12-hydroxy <b>(150a)</b>               | Brazil (R)     | Mc Chesney and Silveira, 1989                                                                                                                       |
| Sonderianial <b>(194a)</b>                               | Brazil (R)     | Mc Chesney and Silveira, 1989                                                                                                                       |
| Sonderianin <b>(194b)</b>                                | Brazil (HW, R) | Craveiro et al., 1981b<br>Mc Chesney and Silveira, 1989<br>Mc Chesney and Silveira, 1990<br>Mc Chesney et al., 1991b<br>Craveiro and Silveira, 1982 |
| Sonderianol <b>(195)</b>                                 | Brazil (HW)    | Craveiro and Silveira, 1982                                                                                                                         |
| Sonderianol, 3,4-seco <b>(196)</b>                       | Brazil (HW)    | Craveiro and Silveira, 1982                                                                                                                         |
| Trachylobanic acid, 3,4-seco <b>(197)</b>                | Brazil (R)     | Mc Chesney et al., 1991b                                                                                                                            |
| Annonene, 3,4-dihydro: 2,3,4-trihydroxy                  | Brazil (R)     | Pessoa et al., 2000                                                                                                                                 |
| <i>Coumarin</i>                                          |                |                                                                                                                                                     |
| Scopoletin                                               | Brazil (HW)    | Craveiro and Silveira, 1982                                                                                                                         |
| <i>Monoterpenes</i>                                      |                |                                                                                                                                                     |
| Camphene                                                 | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Camphor                                                  | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Car-3-ene                                                | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| Cymene, <i>para</i>                                      | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| Limonene                                                 | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Myrcene                                                  | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a<br>Mc Chesney et al., 1984                                                                                                   |
| Phellandrene, $\alpha$                                   | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| Pinene, $\alpha$                                         | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a<br>Mc Chesney et al., 1984                                                                                                   |
| Pinene, $\beta$                                          | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Sabinene                                                 | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| Terpinen-4-ol                                            | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Terpinene, $\gamma$                                      | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Terpinolene, $\alpha$                                    | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| Thujene, $\alpha$                                        | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                    |                |                                                                                                                                                     |
| Aromadendrene                                            | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a                                                                                                                              |
| Cadinene, $\delta$                                       | Brazil (EO, L) | Mc Chesney et al., 1984                                                                                                                             |
| Cadinene, $\gamma$                                       | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a<br>Mc Chesney et al., 1984                                                                                                   |
| Caryophyllene, $\beta$                                   | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a<br>Mc Chesney et al., 1984                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                         |                   |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|
| Copaene                                                                                                                                                                 | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Crotonosodin                                                                                                                                                            | Brazil (R)        | Craveiro et al., 1983                                    |
| Cyperene                                                                                                                                                                | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Elemene, $\beta$                                                                                                                                                        | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a<br>Mc Chesney et al., 1984        |
| Farnesene, $\beta$                                                                                                                                                      | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Guaiazulene                                                                                                                                                             | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Gurjunene, $\alpha$                                                                                                                                                     | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Humulene, $\alpha$                                                                                                                                                      | Brazil (EO, L)    | Craveiro et al., 1981a                                   |
| Marmelerin                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L, R) | Mc Chesney et al., 1984<br>Mc Chesney and Silveira, 1990 |
| Murolene, $\gamma$                                                                                                                                                      | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Palustrol                                                                                                                                                               | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| Thujopsene                                                                                                                                                              | Brazil (EO, L)    | Mc Chesney et al., 1984                                  |
| <b><i>Croton sparsiflorus</i> Morong.</b>                                                                                                                               |                   |                                                          |
| <i>C. sparsiflorus</i> (sin. <i>C. bonpladianum</i> Bayl.) is used in Argentina as insecticide, vermifuge and antiseptic (Schmeda-Hirschmann and Rojas de Arias, 1992). |                   |                                                          |
| <b>Alkaloids</b>                                                                                                                                                        |                   |                                                          |
| Crotonosparinine <b>(47a)</b>                                                                                                                                           | Not stated (L, T) | Casagrande et al., 1975                                  |
| Crotonosparinine, <i>N</i> -methyl <b>(47b)</b>                                                                                                                         | Not stated (L, T) | Casagrande et al., 1975                                  |
| Crotonosparinine, iso <b>(48a)</b>                                                                                                                                      | Not stated (L, T) | Casagrande et al., 1975                                  |
| Crotonosparinine, iso- <i>N</i> -methyl <b>(48b)</b>                                                                                                                    | Not stated (L, T) | Casagrande et al., 1975                                  |
| Glaziovine, tetrahydro <b>(49)</b>                                                                                                                                      | Not stated (L, T) | Casagrande et al., 1975                                  |
| Mophinandien-7-one, 4,6-dihydroxy-3-methoxy <b>(50)</b>                                                                                                                 | Not stated (L, T) | Tiwari et al., 1981                                      |
| Sinoacutine, nor <b>(28b)</b>                                                                                                                                           | India (L)         | Tiwari et al., 1981                                      |
| Sparsiflorine <b>(31d)</b>                                                                                                                                              | India (L)         | Casagrande et al., 1975                                  |
| <b>Diterpenes</b>                                                                                                                                                       |                   |                                                          |
| Phorbol 12- <i>O</i> -dodecanoyl-13-acetate <b>(198a)</b>                                                                                                               | India (SE)        | Upadhyay and Hecher, 1976                                |
| Phorbol 12- <i>O</i> -dodecanoyl-13- <i>O</i> -acetyl-20-linoleate <b>(198b)</b>                                                                                        | India (SE)        | Upadhyay and Hecher, 1976                                |
| <b>Flavonoid</b>                                                                                                                                                        |                   |                                                          |
| Quercetin-3- <i>O</i> - $\alpha$ -rhamnosyl glycoside <b>(246c)</b>                                                                                                     | India (L)         | Satishi and Bhakuni, 1972                                |
| <b>Sesquiterpene</b>                                                                                                                                                    |                   |                                                          |
| Vomifoliol                                                                                                                                                              | India (L)         | Satishi and Bhakuni, 1972                                |
| <b>Steroid</b>                                                                                                                                                          |                   |                                                          |
| Sitosterol, $\beta$ <b>(271)</b>                                                                                                                                        | India (L, S)      | Bhakuni et al., 1971                                     |
| <b>Triterpenes</b>                                                                                                                                                      |                   |                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------|
| Taraxerol (287a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sri Lanka (R)    | Bhakuni et al., 1971                                       |
| Ursolic acid (299)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | India (R)        | Satishi and Bhakuni, 1972                                  |
| <b><i>Croton speciosus</i> Müll. Arg.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                                                            |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                                                            |
| Turumiquirensine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Not stated (EP)  | Farnsworth et al., 1969                                    |
| <b><i>Croton stelluliferus</i> Hutch.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                                                            |
| The essential oil from the bark showed antibacterial and antifungal activities (Martins et al., 2000).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                                            |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                                            |
| Camphene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Cymene, <i>para</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Limonene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Linalool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Phellandrene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Phellandrene, $\beta$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Pinene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Terpinen, 4-ol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Terpinene, $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Terpinolene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Thujene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                                            |
| Copaene, $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| Kessane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Portugal (EO, B) | Martins et al., 2000                                       |
| <b><i>Croton stenophyllus</i> Griseb</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                            |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                                                            |
| Salutaridine (27a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cuba (L, EP)     | Sanchez and Sandoval, 1982a<br>Sanchez and Sandoval, 1982b |
| Salutaridine, 8,14-dihydro (45)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Cuba (L)         | Sanchez and Sandoval, 1982                                 |
| <b><i>Croton steenkampianus</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                                            |
| <i>Croton steenkampianus</i> Gerstner (Euphorbiaceae), commonly known as “Marsh Fever-berry” and “Tonga Croton”, is a shrub or tree endemic to restricted areas of central Africa and eastern parts of southern Africa (Pooley, 1993). Various medicinal uses of the genus <i>Croton</i> are reported in countries all over the world, and many species are used to treat bleeding, bleeding gums, chest complaints, coughs, fever, indigestion, malaria, and rheumatism (Pooley, 1993). Chemically, the genus contains very diverse compound types including alkaloids, flavonoids, and terpenoids (Gupta et al., 2004 and |                  |                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Cai et al., 1991).                                                                                                                                                                                                   |                  |                                                                      |
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                                                                                                                     |                  |                                                                      |
| 2,6-Dimethyl-1-oxo-4-indanecarboxylic acid                                                                                                                                                                           | African (L)      | Adelekan et al., 2008                                                |
| <i>Diterpenoids</i>                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                                      |
| Steenkrotin A                                                                                                                                                                                                        | African (L)      | Adelekan et al., 2008                                                |
| Steenkrotin B                                                                                                                                                                                                        | African (L)      | Adelekan et al., 2008                                                |
| <b><i>Croton stipuliformis</i> J. Murillo</b>                                                                                                                                                                        |                  |                                                                      |
| <i>Diterpenoids</i>                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                                      |
| <i>ent</i> -12,15-Dioxo-3,4-seco-4,8,13-labdatrien-3-oic acid                                                                                                                                                        | Chinchiná (L)    | Ramos et al., 2008                                                   |
| <i>ent</i> -12,15-Epoxy-3,4-seco-4,8,12,14-labdatetraen-3-oic acid                                                                                                                                                   | Chinchiná (L)    | Ramos et al., 2008                                                   |
| <i>ent</i> -15-nor-14-oxo-3,4-seco-4,8,12( <i>E</i> )-Labdatrien-3-oic acid                                                                                                                                          | Chinchiná (L)    | Ramos et al., 2008                                                   |
| <i>ent</i> -12,15-dioxo-8,13-Labdadien-3a-ol                                                                                                                                                                         | Chinchiná (L)    | Ramos et al., 2008                                                   |
| <b><i>Croton sublyratus</i> Kurz.</b>                                                                                                                                                                                |                  |                                                                      |
| Used in folk medicine of Thailand as antihelmintic, antiseptic and antiulcers, these properties are attributed to the diterpenes present in the plant (Vongchareonsathit and De-Eknamkul, 1998; Ogiso et al., 1978). |                  |                                                                      |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                      |
| Geranyl-geraniol, 18-hidroxy ( <b>199</b> )                                                                                                                                                                          | Thailand (S)     | Kitazawa et al., 1980<br>Ogiso et al., 1981                          |
| Hexadeca-2- <i>trans</i> ,6- <i>cis</i> ,10- <i>trans</i> ,14-tetraen-1-ol-7-hydroxymethyl-3,11,15-trimethyl ( <b>200</b> )                                                                                          | Thailand (S)     | Ogiso et al., 1978                                                   |
| Kaurane, 16 $\beta$ ,17-dihydroxy: <i>ent</i> ( <b>201</b> )                                                                                                                                                         | Thailand (S)     | Kitazawa and Ogiso, 1981                                             |
| Manool, 13- <i>epi</i> : 3 $\alpha$ -hydroxy: <i>ent</i> ( <b>202</b> )                                                                                                                                              | Thailand (S)     | Kitazawa and Ogiso, 1981                                             |
| Plaunol A ( <b>131</b> )                                                                                                                                                                                             | Thailand (S)     | Kitazawa et al., 1979<br>Kitazawa et al., 1980                       |
| Plaunol B ( <b>203</b> )                                                                                                                                                                                             | Thailand (S)     | Kitazawa et al., 1979<br>Kitazawa et al., 1980<br>Ogiso et al., 1981 |
| Plaunol C ( <b>137</b> )                                                                                                                                                                                             | Thailand (S)     | Kitazawa et al., 1980<br>Ogiso et al., 1981                          |
| Plaunol D ( <b>138a</b> )                                                                                                                                                                                            | Thailand (S)     | Kitazawa et al., 1980<br>Ogiso et al., 1981                          |
| Plaunol E ( <b>138b</b> )                                                                                                                                                                                            | Thailand (S)     | Kitazawa et al., 1980<br>Ogiso et al., 1981                          |
| Plaunolide ( <b>204</b> )                                                                                                                                                                                            | Thailand (S, EP) | Haruyama et al., 1983<br>Takahashi et al., 1983                      |

|                                                                                                                                                                                                         |                                |                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plaunotol (156)                                                                                                                                                                                         | Thailand (EP, L)               | Shibata et al., 1996<br>Siriphol et al., 1997<br>Vongchareonsathit and De-Eknamkul, 1998 |
| Croton sublyratus furanoditerpene A                                                                                                                                                                     | Thailand (S)                   | Tansakul and De-Eknamkul, 1998<br>Ogiso et al., 1978                                     |
| Croton sublyratus furanoditerpene B                                                                                                                                                                     | Thailand (S)                   | Ogiso et al., 1978                                                                       |
| Geranyl-geraniol ester A                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Geranyl-geraniol ester B                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Geranyl-geraniol ester C                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Geranyl-geraniol ester D                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Geranyl-geraniol ester E                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Geranyl-geraniol ester F                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Geranyl-geraniol ester G                                                                                                                                                                                | Thailand (L)                   | Kitazawa et al., 1982                                                                    |
| Planunol A                                                                                                                                                                                              | Thailand (S)                   | Ogiso et al., 1981                                                                       |
| Plaunol                                                                                                                                                                                                 | Thailand (EP)                  | Mishima et al., 1977                                                                     |
| Plaunol monoacetate                                                                                                                                                                                     | Thailand (EP)                  | Mishima et al., 1977                                                                     |
| <i>Steroids</i>                                                                                                                                                                                         |                                |                                                                                          |
| Sitosterol, $\beta$                                                                                                                                                                                     | Thailand (CT)                  | Eknamkul and Potduang, 2003                                                              |
| Stigmasterol                                                                                                                                                                                            | Thailand (CT)                  | Eknamkul and Potduang, 2003                                                              |
| <b><i>Croton texensis</i> Muell. Arg.</b>                                                                                                                                                               |                                |                                                                                          |
| In the United States the leaves are used as a laxative (Hokanson and Cassady, 1976), in India the seeds are used to treat worm infestations (Selvanayahgam et al., 1994).                               |                                |                                                                                          |
| <i>Phenylpropanoid</i>                                                                                                                                                                                  |                                |                                                                                          |
| Coumaric acid; <i>para</i> ethyl ester (263)                                                                                                                                                            | U.S.A. (EP)                    | Hokanson and Cassady, 1976                                                               |
| <i>Proteid</i>                                                                                                                                                                                          |                                |                                                                                          |
| Protein                                                                                                                                                                                                 | U.S.A. (SE)                    | Earle et al., 1960                                                                       |
| <b><i>Croton tiglium</i> L.</b>                                                                                                                                                                         |                                |                                                                                          |
| The seeds are used in Korea for the treatment of thorax and abdomen cancers, as contraceptives, abortive and emenagog (Woo et al., 1981) in Thailand it is used as laxative (Mimmanhemin et al., 1979). |                                |                                                                                          |
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                                          |
| Triacontanoyl-hexacosanoate (24)                                                                                                                                                                        | Taiwan (SE)                    | Lin and Huang, 1977                                                                      |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                         |                                |                                                                                          |
| Guanosine, iso (51)                                                                                                                                                                                     | China (SE)<br>South Korea (SE) | Kim et al., 1994<br>Liebich et al., 1998                                                 |
| Crotonoside                                                                                                                                                                                             | Not stated (O, SE)             | Farnsworth et al., 1969                                                                  |

| <i>Diterpenes</i>                                                                   |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tiglyl-13-isobutyrate <b>(205a)</b>                          | Not stated (SE, O)          | Marshall et al., 1985<br>Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tetradecanoyl-13-acetate <b>(205b)</b>                       | U.S.A. (SE, O)              | Kinghorn and Marshall, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -dodecanoyl-13-acetate <b>(205c)</b>                          | Not stated (SE, O)          | Marshall et al., 1985<br>Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -decanoyl-13-acetate <b>(205d)</b>                            | Not stated (SE, O)          | Marshall et al., 1985<br>Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                 |
| Phorbol-12- <i>O</i> -( $\alpha$ -methyl)butyryl-13-decanoate <b>(205e)</b>         | Not stated (SE, O)          | Marshall et al., 1985                                                                                                                                                                                                                                            |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -acetyl-13-decanoate <b>(205f)</b>                            | Not stated (SE, O)          | Marshall et al., 1985<br>Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tiglyl-13-acetate <b>(205g)</b>                              | Not stated (SE, O)          | Marshall et al., 1985<br>Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -(2-methyl)butyryl-13-isobutyrate <b>(205j)</b>               | Not stated (SE, O)          | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                                          |
| Phorbol, 12- tiglate <b>(205k)</b>                                                  | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -acetyl-13-acetate <b>(205l)</b>                              | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -(2-methyl)butyryl-13-acetate <b>(205m)</b>                   | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 13-acetate <b>(205n)</b>                                                   | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol <b>(205q)</b>                                                               | U.S.A. (SE, O)              | Marshall and Kinghorn, 1980<br>Kinghorn and Marshall, 1984<br>Farnsworth et al., 1969<br>Edwards et al., 1983<br>Cairnes et al., 1981<br>Mishra et al., 1986<br>Marshall and Kinghorn, 1981<br>Tseng et al., 1977<br>Hickey et al., 1981<br>Mirvish et al., 1985 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -acetyl-13-tiglate <b>(205r)</b>                              | Egypt (SE)                  | El Mekkawy et al., 2000                                                                                                                                                                                                                                          |
| Phorbol, 13- <i>O</i> -acetyl-20-linoleate <b>(205s)</b>                            | Egypt (SE)                  | El Mekkawy et al., 2000                                                                                                                                                                                                                                          |
| Phorbol, 13- <i>O</i> -tigloyl-20-linoleate <b>(205t)</b>                           | Egypt (SE)                  | El Mekkawy et al., 2000                                                                                                                                                                                                                                          |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy-12- <i>O</i> -tiglyl 13-isobutyrate <b>(206a)</b>        | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy-12- <i>O</i> -tiglyl 13-acetate <b>(206b)</b>            | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy-12- <i>O</i> -(2-methyl)butyryl-13-acetate <b>(206c)</b> | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy-13-acetate <b>(206d)</b>                                 | Not stated (SE, O)          | Marshall and Kinghorn, 1984                                                                                                                                                                                                                                      |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -decanoyl-13-(2-methyl)butyrate <b>(207d)</b>                 | Egypt (SE)                  | El Mekkawy et al., 2000                                                                                                                                                                                                                                          |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tigloyl-13-(2-methyl)butyrate <b>(207e)</b>                  | U.S.A (SE, O)<br>Egypt (SE) | Kinghorn and Erdelmeier, 1991<br>El Mekkawy et al., 2000                                                                                                                                                                                                         |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -hexadecanoyl-13-acetate                                      | Not stated (SE, O)          | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                   |                    |                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(207f)</b>                                                                                     |                    |                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tiglyl-13-decanoate                                                        | Not stated (SE, O) | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                         |
| <b>(207g)</b>                                                                                     |                    |                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -acetyl-13-dodecanoate                                                      | Not stated (SE, O) | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                         |
| <b>(207h)</b>                                                                                     |                    |                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tiglyl-13-octanoate                                                        | Not stated (SE, O) | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                         |
| <b>(207i)</b>                                                                                     |                    |                                                                                                                                                 |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy-5-hydroxy-12- <i>O</i> -(2-methylaminobenzoyl)-20-acetoxy <b>(208)</b> | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 13-acetate-4,20-dideoxy-5-hydroxy-12- <i>O</i> -(2-methylaminobenzoyl)                   | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 4,20-dideoxy-5,13-diacetoxy-12- <i>O</i> -(2-methylaminobenzoyl)                         | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 4,20-dideoxy-5-hydroxy-12- <i>O</i> -(2-methylaminobenzoyl)                              | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol-13-acetate, 4,20-dideoxy-5-hidroxy-12- <i>O</i> -( <i>n</i> -deca-2,4,6-trieoyl)          | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy-5,13,20-triacetoxy-12- <i>O</i> -(2-methylaminobenzoyl)                | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 4-deoxy-5,13,20-triacetoxy-12- <i>O</i> -( <i>n</i> -deca-2,4,6-trienoyl)                | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 4-deoxy-5-hydroxy-12- <i>O</i> -(2-methylamino-benzoyl)-13-acetate                       | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol butyrate tiglate                                                                          | Not stated (SE, O) | Bauer et al., 1983                                                                                                                              |
| Phorbol caprylate acetate                                                                         | Not stated (SE, O) | Bauer et al., 1983                                                                                                                              |
| Phorbol caprylate tiglate                                                                         | Not stated (SE, O) | Bauer et al., 1983                                                                                                                              |
| Phorbol linoleate acetate                                                                         | Not stated (SE, O) | Bauer et al., 1983                                                                                                                              |
| Phorbol myristate acetate                                                                         | Egypt (SE, O)      | Hecker, 1968<br>El Mekawy et al., 2000<br>Pieters and Vlietinck, 1986<br>Erdelmeier et al., 1988<br>Bauer et al., 1983<br>Marshall et al., 1985 |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -(2-methyl)-butyryl: 13-decanoate                                           | Not stated (SE, O) | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                         |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -tiglyl: 13-(2-methyl)-butyrate                                             | Not stated (SE, O) | Erdelmeier et al., 1988                                                                                                                         |
| Phorbol, 4 $\alpha$                                                                               | U.S.A. (SE, O)     | Kinghorn and Marshall, 1984<br>Marshall and Kinghorn, 1981<br>Marshall and Kinghorn, 1980                                                       |
| Phorbol, 4 $\alpha$ -deoxy: 5-hydroxy: 12- <i>O</i> -( <i>N</i> -deca-2,4,6-trienoyl)             | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol, 4-deoxy-5,13,20-triacetoxy-12- <i>O</i> -(2-methyl-amino-benzoyl)                        | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol,5-hydroxy-4 $\alpha$ -20-dideoxy-12- <i>O</i> -(2-methyl-amino-benzoyl)                   | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |
| Phorbol,5-hydroxy-4 $\alpha$ -deoxy-12- <i>O</i> -(2-methyl-amino-benzoyl)                        | Not stated (SE, O) | Edwards et al., 1983                                                                                                                            |

|                                                                                                      |                               |                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Phorbol, deoxy: tiglate acetate                                                                      | Not stated (SE, O)            | Bauer et al., 1983                                               |
| Phobol-12-tiglate-13-decanoate                                                                       | Not stated (SE, O)            | Kupchan et al., 1976                                             |
| Phorbol-13-acetate, 12- <i>O</i> -acetyl                                                             | Not stated (SE, O)            | Marshall and Kinghorn, 1984                                      |
| Phorbol-13-acetate, 12- <i>O</i> -tiglyl                                                             | Not stated (SE, O)            | Marshall and Kinghorn, 1984                                      |
| Phorbol-13-acetate, 4,20-dideoxy-5-hydroxy-12- <i>O</i> -( <i>N</i> -tetradecanoyl)                  | Not stated (SE, O)            | Edwards et al., 1983                                             |
| Phorbol-13-acetate, 4-deoxy-5-hydroxy-12- <i>O</i> -( <i>N</i> -deca-2,4,6-trienoyl)                 | Not stated (SE, O)            | Edwards et al., 1983                                             |
| Phorbol-13-decanoate, 12- <i>O</i> -acetyl                                                           | Egypt (SE)                    | El Mekawy et al., 2000                                           |
| Phorbol-13-iso-butyrate, 12- <i>O</i> -(2-methyl-butyryl)                                            | Not stated (SE, O)            | Marshall and Kinghorn, 1984                                      |
| Phorbol-13-iso-butyrate, 12- <i>O</i> -tiglyl                                                        | Not stated (SE, O)            | Marshall and Kinghorn, 1984                                      |
| <i>Monoterpene</i>                                                                                   |                               |                                                                  |
| Angelic acid                                                                                         | Not stated (SE, O)            | Farnsworth et al., 1969                                          |
| <i>Pyrazine</i>                                                                                      |                               |                                                                  |
| 2-(Furan-2-yl)-5-(2,3,4-trihydroxy-butyl)-1,4-diazine                                                | China (L)                     | Wu et al., 2007                                                  |
| <i>Proteids</i>                                                                                      |                               |                                                                  |
| Croton I ( <b>266</b> )                                                                              | China, Taiwan, Sri Lanka (SE) | Stirpe et al., 1976<br>Lin and Huang, 1977<br>Chen and Pan, 1993 |
| Croton II ( <b>267</b> )                                                                             | China, Sri Lanka (SE)         | Stirpe et al., 1976<br>Chen and Pan, 1993                        |
| Croton tigilium lectin (M.W. 88,000)                                                                 | Taiwan (SE)                   | Fuh and Chen, 1982                                               |
| Croton tigilium lectin (M.W. 220,000)                                                                | Taiwan (SE)                   | Fuh and Chen, 1982                                               |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                                |                               |                                                                  |
| Phorbol, 12- <i>O</i> -(2-methyl)butyryl-13-dodecanoate                                              | Egypt (SE)                    | Erdelmeier et al., 1988                                          |
| Phorbol-13-dodecanoate, 12- <i>O</i> -(2-methyl-butyryl)                                             | Egypt (SE)                    | El Mekawy et al., 2000                                           |
| <b><i>Croton tonkinensis</i> Gagnep.</b>                                                             |                               |                                                                  |
| The alkaloidal fraction obtained from the leaves showed antimalarial activity (Thuan et al., 1991).  |                               |                                                                  |
| <i>Alyphatics</i>                                                                                    |                               |                                                                  |
| Nonacosan-2-ol                                                                                       | Vietnam (L)                   | Phan and Phan, 2004                                              |
| Triacontan-1-ol                                                                                      | Vietnam (L)                   | Phan and Phan, 2004                                              |
| <i>Diterpene</i>                                                                                     |                               |                                                                  |
| Kaur-16-en-18-ol-7 $\beta$ -hydroxy-15-oxo: <i>ent</i> ( <b>212a</b> )                               | Vietnam (L)                   | Minh et al., 2004                                                |
| Kaur-16-en-15-one, 1 $\alpha$ -acetoxy-7 $\beta$ -14 $\alpha$ -dihydroxy: <i>ent</i> ( <b>212b</b> ) | Vietnam (L)                   | Minh et al., 2003<br>Minh et al., 2004                           |
| Kaur-16-en-15-one, 18-acetoxy-7 $\alpha$ ,14 $\beta$ -                                               | Vietnam (L)                   | Giang et al., 2003                                               |

|                                                                                                  |              |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|
| dihydroxy: <i>ent</i> (212c)                                                                     |              |                                         |
| Kaur-16-en-15-one, 18-acetoxy-7 $\alpha$ -hydroxy: <i>ent</i> (212d)                             | Vietnam (L)  | Giang et al., 2003                      |
| Kaur-16-en-15-on-18-oic-acid, <i>ent</i> (212e)                                                  | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one, 11 $\alpha$ -18-diacetoxy-7 $\beta$ -hydroxy: <i>ent</i> (212f)               | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one, 11 $\alpha$ -acetoxy-7 $\beta$ ,14 $\alpha$ -dihydroxy: <i>ent</i> (212g)     | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one,18-acetoxy-11 $\alpha$ -hydroxy: <i>ent</i> (212h)                             | Vietnam (L)  | Phan et al., 2005<br>Giang et al., 2005 |
| Kaur-16-en-15-one, 18-acetoxy-14(R)-hydroxy                                                      | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one, 18-acetoxy-7 $\alpha$ -hydroxy                                                | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one, 1 $\beta$ -14(R)-diacetoxy-7 $\alpha$ -hydroxy                                | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one, 1 $\beta$ , 7 $\alpha$ -diacetoxy-14(R)-hydroxy                               | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-one, 1 $\beta$ -acetoxy-7 $\alpha$ , 14 $\beta$ -dihydroxy: <i>ent</i>             | Vietnam (L)  | Giang et al., 2003                      |
| Kaur-16-en-15-one, 7 $\alpha$ , 14 $\beta$ -dihydroxy: <i>ent</i>                                | Vietnam (L)  | Giang et al., 2003                      |
| Kaur-16-en-15-one, 7 $\beta$ , 18-dihydroxy: 18-acetate: <i>ent</i>                              | Vietnam (L)  | Phan et al., 1999                       |
| Kaur-16-en-15-one, 7 $\beta$ -acetoxy-11 $\alpha$ -hydroxy: <i>ent</i>                           | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-15-oxo-18-oic acid, <i>ent</i>                                                        | Vietnam (L)  | Phan et al., 2005                       |
| Kaur-16-en-18-oic acid, 11 $\alpha$ -acetoxy: <i>ent</i>                                         | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-en-18-ol, 7 $\beta$ -hydroxy-15-oxo: acetate: <i>ent</i>                                 | Vietnam (L)  | Son et al., 2000                        |
| Kaur-16-ene, 15 $\alpha$ ,18-dihydroxy: <i>ent</i>                                               | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-16-ene, 18-hydroxy: <i>ent</i>                                                              | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005<br>Phan et al., 2005 |
| Kaur-15-one, 16(S): 1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -diacetoxy-7 $\beta$ -hydroxy-17-methoxy: <i>ent</i> | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-15-one, 18-acetoxy-7 $\alpha$ -hydroxy                                                      | Vietnam (L)  | Giang et al., 2005                      |
| Kaur-8(14),16-diene-9,15-dione, 8,9-seco-7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxy: <i>ent</i>           | Thailand (L) | Thongtan et al., 2003                   |
| Kaur-8(14),16-diene-9,15-dione, 8,9-seco-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -acetoxy: <i>ent</i>     | Thailand (L) | Thongtan et al., 2003                   |
| Kaur-16-ene-9,15-dione, 8,9-seco-8,14-epoxy-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -acetoxy: <i>ent</i>  | Thailand (L) | Thongtan et al., 2003                   |
| Kaur-16-en-18-ol, 7 $\beta$ -hydroxy-15-oxo: acetate                                             | Thailand (L) | Thongtan et al., 2003                   |
| (1 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-7-Hydroxy-9,15-dioxo-ent-8,9-secokaura-8(14),16-dien-1-yl acetate       | China (L)    | Chen et al., 2006                       |
| (1 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-8,14-Epoxy-7-hydroxy-9,15-                                              | China (L)    | Chen et al., 2006                       |

|                                                                                                |                 |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|
| dioxo-ent-8,9-secokaur-16-en-1-yl acetate                                                      |                 |                                        |
| (1 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-8,14-Epoxy-1,7-dihydroxy-ent-8,9-secokaur-16-ene-9,15-dione           | China (L)       | Chen et al., 2006                      |
| (1 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-1,7-Dihydroxy-ent-8,9-secokaura-8(14),16-diene-9,15-dione             | China (AP)      | Chen et al., 2007                      |
| (1 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-1,7,14-Trihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one 1,7,14-Triacetate | China (AP)      | Chen et al., 2007                      |
| 14 $\alpha$ -Hydroxykaur-16-en-7-one                                                           | Vietnam (EP)    | Kuo et al., 2007                       |
| 14 $\alpha$ -Acetoxy-17-formylkaur-15-en-18-ol                                                 | Vietnam (EP)    | Kuo et al., 2007                       |
| 7 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxy-14 $\beta$ -hydroxygrayanane-1(5),16(17)-dien-2,15-dione        | Vietnam (L)     | Thuong et al., 2009                    |
| 7 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-14 $\beta$ -hydroxygrayanane-1(2),16(17)-dien-15-one            | Vietnam (L)     | Thuong et al., 2009                    |
| (1 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-7-ethoxy-9,15-dioxo-ent-8,9-secokaura-8(14),16-dien-1-yl-acetate      | China (L)       | Yang et al., 2009                      |
|                                                                                                |                 |                                        |
| <i>Flavonoids</i>                                                                              |                 |                                        |
| Tiliroside                                                                                     | Vietnam (L)     | Phan et al., 2004                      |
| Vitexin                                                                                        | Vietnam (AP, L) | Minh et al., 2004<br>Phan et al., 2004 |
| Vitexin, iso                                                                                   | Vietnam (AP, L) | Minh et al., 2004<br>Phan et al., 2004 |
|                                                                                                |                 |                                        |
| <b><i>Croton triangularis</i> Muell. Arg.</b>                                                  |                 |                                        |
| <i>Monoterpenes</i>                                                                            |                 |                                        |
| Camphene                                                                                       | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Cineole, 1,8                                                                                   | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Cubebene, $\alpha$                                                                             | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Pinene, $\alpha$                                                                               | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Pinene, $\beta$                                                                                | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Camphor                                                                                        | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
|                                                                                                |                 |                                        |
| <i>Phenylpropanoid</i>                                                                         |                 |                                        |
| Eugenol, methyl ether (256b)                                                                   | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
|                                                                                                |                 |                                        |
| <i>Sesquiterpenes</i>                                                                          |                 |                                        |
| Calarene                                                                                       | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Caryophyllene, $\beta$                                                                         | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Copaene, $\alpha$                                                                              | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Humulene, $\alpha$                                                                             | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
| Murolene, $\gamma$                                                                             | Brazil (EO, L)  | Lemos et al., 1992                     |
|                                                                                                |                 |                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Croton trinitatis</i> Mylls.</b>                                                                                                                                                                                                            |                |                                                                  |
| The aerial parts collected in Peru showed antibacterial and antiviral activities (Macrae et al., 1988)                                                                                                                                            |                |                                                                  |
| <i>Sesquiterpene</i>                                                                                                                                                                                                                              |                |                                                                  |
| Vomifoliol                                                                                                                                                                                                                                        | Guyana (L, S)  | Stuart and Woo-Ming, 1975                                        |
| <b><i>Croton turumiquirensis</i> Steyerl.</b>                                                                                                                                                                                                     |                |                                                                  |
| <i>Alkaloid</i>                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
| Magnoflorine (42)                                                                                                                                                                                                                                 | Venezuela (NS) | Burnell et al., 1981                                             |
| <b><i>Croton urucurana</i> Baillon</b>                                                                                                                                                                                                            |                |                                                                  |
| It grows in several areas of Brazil. Its bark is used for the treatment of cancer and for healing wounds. In Argentina, it is used in the treatments of diarrhea and infections of the urinary and respiratory systems (Peres and Anesini, 1994). |                |                                                                  |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                                                                                                                                                 |                |                                                                  |
| Barbascoic acid, 12-epi-methyl ester (213)                                                                                                                                                                                                        | Brazil (SB)    | Peres et al., 1998a                                              |
| Cleroda-3,13(16) trien-2-one, 15,16-epoxy (214)                                                                                                                                                                                                   | Brazil (SB)    | Peres et al., 1998a                                              |
| Sonderianin (194b)                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998a<br>Peres et al., 1998b |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
| <i>Carbohydrate</i>                                                                                                                                                                                                                               |                |                                                                  |
| Croton fucoarabinogalactan                                                                                                                                                                                                                        | Paraguay (G)   | Milo et al., 2002                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
| <i>Flavonoids</i>                                                                                                                                                                                                                                 |                |                                                                  |
| Catechin, (+) (232)                                                                                                                                                                                                                               | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |
| Gallocatechin, (+) (227)                                                                                                                                                                                                                          | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
| <i>Steroids</i>                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
| Campesterol (277)                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |
| Daucosterol (270)                                                                                                                                                                                                                                 | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |
| Sitosterol, $\beta$ (271)                                                                                                                                                                                                                         | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |
| Stigmasterol (272)                                                                                                                                                                                                                                | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                  |
| <i>Triterpene</i>                                                                                                                                                                                                                                 |                |                                                                  |
| Aleuritolic acid, acetyl (286)                                                                                                                                                                                                                    | Brazil (B, SB) | Peres et al., 1997<br>Peres et al., 1998b                        |

|                                                                                                                                |                      |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| <b><i>Croton verreauxii</i> Baillon</b>                                                                                        |                      |                                              |
| In Australia, this plant has been suspect of being the cause of death of pigs with violent vomiting (Farnsworth et al., 1969). |                      |                                              |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                              |                      |                                              |
| Croverin ( <b>215</b> )                                                                                                        | Not stated (AP)      | Fujita et al., 1980                          |
| Croverin, dihydro ( <b>216</b> )                                                                                               | Not stated (AP)      | Fujita et al., 1980                          |
| <b><i>Croton wilsonii</i> Griseb.</b>                                                                                          |                      |                                              |
| <i>Alkaloids</i>                                                                                                               |                      |                                              |
| Hernovine                                                                                                                      | Jamaica (EP)         | Farnsworth et al., 1969                      |
| Hernovine, 10- <i>O</i> -methyl                                                                                                | Jamaica (EP)         | Farnsworth et al., 1969                      |
| Hernovine, <i>N</i> -methyl                                                                                                    | Jamaica (EP)         | Farnsworth et al., 1969                      |
| Hernovine, <i>N</i> -ethyl: 10- <i>O</i> -methyl                                                                               | Jamaica (EP)         | Farnsworth et al., 1969                      |
| Wilsonirine                                                                                                                    | Jamaica (EP)         | Farnsworth et al., 1969                      |
| <b><i>Croton zambesicus</i> Muell. Arg.</b>                                                                                    |                      |                                              |
| In Africa, the Masai utilize this species with <i>Grewia villosa</i> as a strengthening medicine (Farnsworth et al., 1969).    |                      |                                              |
| <i>Aliphatic</i>                                                                                                               |                      |                                              |
| Octan-2-one                                                                                                                    | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Dodecan-2-one                                                                                                                  | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                           |
| Undecan-2-one                                                                                                                  | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                           |
| <i>Diterpenes</i>                                                                                                              |                      |                                              |
| Crotocorylifuran ( <b>217a</b> )                                                                                               | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999<br>Ngadjui et al., 2002 |
| Crotonadiol ( <b>217b</b> )                                                                                                    | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999<br>Ngadjui et al., 2002 |
| Crotozambefuran A ( <b>218</b> )                                                                                               | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 2002                         |
| Crotozambefuran B ( <b>219</b> )                                                                                               | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 2002                         |
| Crotozambefuran C ( <b>220</b> )                                                                                               | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 2002                         |
| Trachyloban-3 $\beta$ -ol: ent ( <b>134d</b> )                                                                                 | Benin (L)            | Block et al., 2002                           |
| Trachyloban-18-oic acid, 7 $\beta$ -acetoxy ( <b>223a</b> )                                                                    | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999<br>Ngadjui et al., 2002 |
| Trachyloban-7 $\beta$ ,18-diol ( <b>223b</b> )                                                                                 | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999<br>Ngadjui et al., 2002 |
| ent-18-Hydroxy-trachyloban-3-one ( <b>223c</b> )                                                                               | Benin (L)            | Block et al., 2005                           |
| ent-Trachyloban-3-one ( <b>134a</b> )                                                                                          | Benin (L)            | Block et al., 2005                           |
| Isopimara-7,15-dien-3 $\beta$ -ol ( <b>222</b> )                                                                               | Benin (L)            | Block et al., 2005                           |
| ent-Kaurane-3 $\beta$ , 16 $\beta$ , 17-triol                                                                                  | Africa (F)           | Mohamed et al., 2009                         |

|                                         |                      |                                                                |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>ent</i> -Trachylobane                | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| Sandaracopimaradiene                    | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| Kaurene                                 | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| <i>ent</i> -Trachyloban-3-one           | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| <i>ent</i> -Trachyloban-3 $\beta$ -ol   | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| Isopimara-7,15-dien-3 $\beta$ -ol (222) | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| <i>Flavonoids</i>                       |                      |                                                                |
| Vitexin                                 | Africa (F)           | Mohamed et al., 2009                                           |
| <i>Monoterpenes</i>                     |                      |                                                                |
| Thujene, $\alpha$                       | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Pinene, $\alpha$                        | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Sabinene                                | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Pinene, $\beta$                         | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Myrcene                                 | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Limonene                                | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Cineole, 1,8                            | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Block et al., 2006                       |
| Ocimene, <i>cis</i>                     | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Terpinene, $\gamma$                     | Nigeria (EO, L, RB)  | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Borneol                                 | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Terpinen-4-ol                           | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Terpineol, $\alpha$                     | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002                       |
| Neral                                   | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Geranial                                | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Borneol acetate                         | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Camphene                                | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006                       |
| Phellandrene, $\alpha$                  | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                                             |

|                         |                      |                                                                |
|-------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|
| Terpinene, $\alpha$     | Cameroon (L, SB)     | Boyom et al., 2002                                             |
| Ocimene, (Z)- $\beta$   | Cameroon (L, SB)     | Boyom et al., 2002                                             |
| Ocimene (E)- $\beta$    | Cameroon (L, SB)     | Boyom et al., 2002                                             |
| Linalool oxide, (Z)     | Cameroon (SB)        | Boyom et al., 2002                                             |
| Linalool oxide, (E)     | Cameroon (SB)        | Boyom et al., 2002                                             |
| Linalool                | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006                       |
| Camphor                 | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006                       |
| Cymen-8-ol, p           | Cameroon (L,RB, SB)  | Boyom et al., 2002                                             |
| Myrtenol                | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006                       |
| Bornyl formate          | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                                             |
| Thymol                  | Cameroon (SB)        | Boyom et al., 2002                                             |
| Bornyl acetate          | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                                             |
| Geranylacetone          | Cameroon (RB)        | Boyom et al., 2002                                             |
| Cymene, p               | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006                       |
| Sabinene hydrate, cis   | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| Pinocarveol, trans      | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| Pinocarvone             | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| Cyclosativene           | Benin (L)            | Block et al., 2006                                             |
| <i>Phenylpropanoids</i> |                      |                                                                |
| Eugenol                 | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Elemicin                | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Viridiflorol            | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Torreyol                | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Benzyl benzoate         | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| <i>Sesquiterpene</i>    |                      |                                                                |
| Betulinol               | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 2002                                           |
| Copane, $\alpha$        | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Elemene, $\beta$        | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002                       |
| Caryophyllene, $\beta$  | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006 |
| Ethyl cinamate          | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Germacrene D            | Nigeria (EO, L, RB)  | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002                       |
| Bicyclogermacrene       | Nigeria (EO, L, RB)  | Usman et al., 2009<br>Boyom et al., 2002                       |
| Bisabolene, $\beta$     | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Acetyl eugenol          | Nigeria (EO, L)      | Usman et al., 2009                                             |
| Elemene, $\delta$       | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                                             |
| Cubebene, $\alpha$      | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                                             |
| Copaene, $\alpha$       | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006                       |

|                                  |                      |                                              |
|----------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| Cubebene, $\beta$                | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                           |
| Cyperene                         | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| Bergamotene                      | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Humulene, $\alpha$               | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| aromadendrene                    | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| Selinene, $\beta$                | Cameroon (RB)        | Boyom et al., 2002                           |
| Murolene, $\alpha$               | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Cadinene, $\gamma$               | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Cadinene, $\delta$               | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| Calamenene, (Z)                  | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                           |
| Calacorene, (E)                  | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Germacrene B                     | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                           |
| Curcumone, <i>ar</i> -           | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002                           |
| Nerolidol, $\alpha$              | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Nerolidol, $\beta$               | Cameroon (L)         | Boyom et al., 2002                           |
| Spathulenol                      | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Caryophyllene oxide              | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| Guaiol                           | Cameroon (L, RB)     | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| Humulene oxide                   | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002<br>Block et al., 2006     |
| Longiborneol                     | Cameroon (RB, SB)    | Boyom et al., 2002                           |
| 14-Hydroxy murolene              | Cameroon (L, RB, SB) | Boyom et al., 2002                           |
| Cadinol, $\alpha$                | Cameroon (RB, SB)    | Boyom et al., 2002                           |
| Bourbonene, $\beta$              | Benin (L)            | Block et al., 2006                           |
| Cedrene, $\beta$                 | Benin (L)            | Block et al., 2006                           |
| Murolene, $\gamma$               | Benin (L)            | Block et al., 2006                           |
| Cuparene                         | Benin (L)            | Block et al., 2006                           |
| Cadinen, <i>trans</i> - $\gamma$ | Benin (L)            | Block et al., 2006                           |
|                                  |                      |                                              |
| <i>Steroids</i>                  |                      |                                              |
| Daucosterol (270)                | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999<br>Ngadjui et al., 2002 |
| Sitosterol, $\beta$ (271)        | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999<br>Ngadjui et al., 2002 |
|                                  |                      |                                              |
| <i>Triterpenes</i>               |                      |                                              |
| Lupeol (284)                     | Cameroon (SB)        | Ngadjui et al., 1999                         |
|                                  | Africa (F)           | Ngadjui et al., 2002<br>Mohamed et al., 2009 |
| Betulnic Acid                    | Africa (F)           | Mohamed et al., 2009                         |
| Betulin                          | Africa (F)           | Mohamed et al., 2009                         |
|                                  |                      |                                              |

***Croton zehntneri* Pax & K. Hoffm.**

It grows in the State of Ceará, Northeastern Brazil. It smells like carnation flowers. Its bark and leaves extracts are used in perfumes and to aromatize food and beverages. In folk medicine it is used as a sedative and to treat gastric problems (Albuquerque et al., 1995).

***Aliphatics***

|                            |                |                        |
|----------------------------|----------------|------------------------|
| Eicosane, <i>n</i> (25)    | Brazil (EO, S) | Craveiro et al., 1978b |
| Heptadecane, <i>n</i> (26) | Brazil (EO, S) | Craveiro et al., 1978b |
| Crototropone               | Brazil (R)     | Bracher et al., 2008   |

***Monoterpenes***

|                     |                      |                                                  |
|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------|
| Borneol, iso        | Brazil (EO, S, L)    | Craveiro et al., 1978b                           |
| Camphor             | Brazil (EO, S)       | Craveiro et al., 1978b                           |
| Cineole, 1-8        | Brazil (EO, S, W)    | Craveiro et al., 1978b                           |
| Cymene, <i>para</i> | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Geranial            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Linalool            | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Myrcene             | Brazil (EO, S, L, W) | Craveiro et al., 1978b<br>Craveiro et al., 1981a |
| Neral               | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Pinene, $\alpha$    | Brazil (EO, S, L)    | Craveiro et al., 1978b<br>Craveiro et al., 1981a |
| Pinene, $\beta$     | Brazil (EO, S)       | Craveiro et al., 1978b                           |

***Phenylpropanoids***

|                                   |                         |                                                                                                              |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anethole (257)                    | Brazil (EO, S, L)       | Albuquerque et al., 1995                                                                                     |
| Estragole (255)                   | Brazil (EO, S, L, B, W) | Craveiro et al., 1978b<br>Craveiro et al., 1981a<br>Albuquerque et al., 1995<br>Coelho-de-Sousa et al., 1997 |
| Eugenol (256a)                    | Brazil (EO, L)          | Craveiro et al., 1981a                                                                                       |
| Eugenol, methyl ether (256b)      | Brazil (EO, S, L, W)    | Craveiro et al., 1978b                                                                                       |
| Eugenol, iso: methyl ether (263b) | Brazil (EO, S, W)       | Craveiro et al., 1978b                                                                                       |
| Safrole (264)                     | Brazil (EO, L)          | Craveiro et al., 1978b                                                                                       |
| Anethole, trans                   | Brazil (EO, S, B, L)    | Craveiro et al., 1978b<br>Craveiro et al., 1981a<br>Craveiro and Lemos, 1980                                 |
| Anethole, cis                     | Brazil (B)              | Craveiro and Lemos, 1980                                                                                     |

***Sesquiterpenes***

|                        |                      |                                                  |
|------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|
| Caryophyllene          | Brazil (EO, S, L, W) | Craveiro et al., 1978b                           |
| Caryophyllene, $\beta$ | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Elemene, $\gamma$      | Brazil (EO, S, L, W) | Craveiro et al., 1978b<br>Craveiro et al., 1981a |
| Farnesene, $\beta$     | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Guayene, $\beta$       | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |
| Murolene, $\gamma$     | Brazil (EO, L)       | Craveiro et al., 1981a                           |

|                        |                |                        |
|------------------------|----------------|------------------------|
| Bergamoatene, $\alpha$ | Brazil (EO, L) | Craveiro et al., 1981a |
|------------------------|----------------|------------------------|

AP = Aerial parts, B = Bark, BR = Branches, C = Cortex, CT = Callus tissue, EO = Essential oil, EP = Entire plant, F = Fruits, FL = Flowers, HW = Heartwood, L = Leaves, LX = Latex, NS = Not specified, O = Oil, R = Roots, RB = Root bark, S = Stems, SA = Sap, SE = Seeds, SB = Stem bark, T = Twigs, TB = Trunk bark, TW = Trunk wood, W = Wood.

## Conclusion

Of the some 700 species of plants belonging to genus *Croton*, only 108 have been chemically studied. The plants are distributed worldwide. It is important to state the variety of chemical classes of natural products found in the genus. They are rich in essential oils, in which can be found Phenylpropanoids, Monoterpenes and Sesquiterpenes. It is also possible to find alkaloids, diterpenes, triterpenes, flavonoids, lignoids and a few different compounds classified as miscellaneous.

## Acknowledgements

The authors wish to express their sincere thanks to the College of Pharmacy, The University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois 60612-7231, U.S.A., for assistance with the computer aided NAPRALERT search of genus *Croton* and CNPq/CAPES/Brazil for financial support.

## References

- Abede, W.: A survey of prescriptions used in traditional medicine in Gonbar region, North Western Ethiopia : General Pharmaceutical Prattice. *J. Ethnopharmacol* 18 2: 147-165 (1986).
- Aboagye, F. A.; Sam, G. H.; Massiot, E.; Lauaud, C.: Julocrotine, a glutarimide alkaloid from *Croton membranaceus*. *Fitoterapia* 71: 461-462 (2000).
- Addae-Mensah, I.; Waibel, R.; Achenbach, H.; Muriuki, G.; Pearce, C.; Sanders, J. K. M.: A clerodane diterpene and other constituents of *Croton megalocarpus*. *Phytochemistry* 28 10: 2759-2761 (1989).
- Addae-Mensah, I.; Muriuki, G.; Karanja, G.; Wandera, C.; Waibel, R.; Achenbach, H.: Constituents of the stem bark and twigs of *Croton macrostachys*. *Fitoterapia* 63 1: 81 (1992a).
- Addae-Mensah, I.; Achenbach, H.; Thoithi, G. N.; Waibel, R.; Mwangi, J. W.: Epoxychiromodine and other constituents of *Croton megalocarpus*. *Phytochemistry* 31 6: 2055-2058 (1992b).
- Adelekan, A. M.; Prozesky, E. A.; Hussein, A. A.; Urena, L. D.; Van Rooyen, P. H.; Liles, D. C.; Meyer, J. J. M.; Rodriguez, B.: Bioactive Diterpenes and Other Constituents of *Croton steenkampianus*. *Journal Natural Products* 71 (11): 1919-1922 (2008).
- Adesogan, E. K.: The structure of penduliflaworosin, a new furanoid diterpene from *Croton penduliflorus*. *J Chem Soc Perkin Trans* 1981: 1151-1153 (1981).

- Agner, A. R.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Pamplona, S. G. S. R.; Côlus, I. M. S.: Investigation of genotoxic activity of *trans*-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 19 6: 377-384 (1999).
- Agner, A. R.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Colus, I. M. S.: Antigenotoxicity of Trans-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica* 67 (9): 815-819 (2001).
- Albuquerque, M. M. F.; Lyra, F. D. A.; Melo, J. F.; Lima, O. G.; Delle-Monache, F.; Diu, M. B. D. S.; Moreira, L. C.: Antimicrobial substances of higher plants. Communication XLIV. Isolation of a diterpenic acid from *Croton aff argyrophylloides* (Euphorbiaceae). *Rev. Inst Antibiot Univ Fed Pernambuco Recife* 14: 83 (1974).
- Albuquerque, A. A. C.; Sorenson, A. L.; Leal-Cardoso, J. H.: Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, and anethole and estragole on skeletal muscles. *J Ethnopharmacol* 49 1: 41-49 (1995).
- Alexander, I. C.; Pascoe, K. O.; Manchard, P.; Lawrence, A. D. W.: An insecticidal diterpene from *Croton linearis*. *Phytochemistry* 30 6: 1801-1803 (1991).
- Alvarenga, M. A.; Gottlieb, O. R.; Gottlieb, H. E.; Magalhaes, M. T.; Da Silva, V. O.: Diasin, a diterpene from *Croton diasii*. *Phytochemistry* 17: 1773-1776 (1978).
- Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A.: Alkaloids from *Croton celtidifolius*. *Planta Med* 63 5: 485 (1997).
- Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A.: Clerodane diterpenoids from *Croton hemiargyreus*. *Nat. Prod Lett* 12 1: 41-46 (1998a).
- Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A.: A tetrahydroprotoberberine alkaloid from *Croton hemiargyreus*. *Phytochemistry* 47 7: 1445-1447 (1998b).
- Appendino, G.; Borrelli, F.; Capasso, R.; Campagnuolo, C.; Fattorusso, E.; Petrucci, F.; Tagliatella Scafati, O.: Minor diterpenoids from cascarilla (*Croton eluteria* Bennet) and evaluation of the cascarilla extract and cascarillin. *J Agr Food Chem* 51 (24): 6970-6974 (2003).
- Aquino, R.; Civatta, M. L.; De Simone, F.: Catechins from *Croton draconoides*. *Fitoterapia* 62 5: 454 (1991).
- Araujo, V. C.; Correa, R. G. C.; Gottlieb, O. R.; Leado da Silva, M.; Marx, M. C.; Maia, J. G. S.; Magalhaes, M. I.: Linalool-containing amazonian essential oils. *A Acad Brasil Cienc* 44: 317 (1972).
- Araujo-Junior, V. T.; Navarro, P. A.; Silva, M. S.; Da Cunha, E. V. L.; Agra, M. F.; Gray, A. I.; Barbosa-Filho, J. M.: Diterpenes From *Croton polyandrus*. *Ciencia* 10 3: 286-290 (2002).
- Araujo-Junior, V. T.; Da Silva, M. S.; Da-Cunha, E. V. L.; Agra, M. F.; Da Silva-Filho, R. N.; Barbosa-Filho, J. M.; Braz-Filho, R.: Alkaloids and diterpenes from *Croton moritibensis*. *Pharmaceutical Biol* 42 (1): 62-67 (2004).
- Asuzu, I. U.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.: The extration, isolation and identification of the purgative component of *Croton penduliflorus* seed oil. *J Ethnopharmacol* 23 2/3: 267-271 (1988).

- Asuzu, I. U.; Shetty, S. N.; Anika, S. M.: Effects of the gut-stimulating principle in *Croton penduliflorus* seed oil on the Central Nervous System. *J Ethnopharmacol* 26 2: 111-119 (1989a).
- Asuzu, I. U.; Shetty, S. N.; Anika, S. M.: The toxic effects of a chronic administration of the gut-stimulating principle in *Croton penduliflorus* Hutch. seeds in mice. *Drug Chem. Toxicol* 12 1: 85-93 (1989b).
- Attioua, B.; Weniger, B.; Chabert, P.: Antiplasmodial activity of constituents isolated from *Croton lobatus*. *Pharmaceutical Biology* 45 (4): 263-266 (2007).
- Bandara, B. M. R.; Wimalasiri, W. R.; Bandara, K. A. N. P.: Isolation and insecticidal activity of (-)-Hardwickiic acid from *Croton aromaticus*. *Planta Med* 53 6: 575 (1987).
- Bandara, B. M. R.; Wimalasiri, W. R.: Diterpene alcohols from *Croton lacciferus*. *Phytochemistry* 27 1: 225-226 (1988).
- Bandara, B. M. R.; Wimalasiri, W. R.; Mac Leod, J. K.: Ent-kauranes and oleananes from *Croton lacciferus*. *Phytochemistry* 27 3: 869-871 (1988).
- Bandara, B. M. R.; Wimalasiri, W. R.; Wickremasinghe, W. A.; Bandara, K. A. N. P.: Cyperenoic acid and (-)-Hardwickiic acid from the chloroform extract of the roots of *Croton aromaticus*: isolation and insecticidal properties. *J Natl Sci Counc Sri Lanka* 18 2: 119-126 (1990).
- Banerjee, A.; Nandi, G.; Kundu, A. B.: Investigation of *Croton caudatus* Geisel: Isolation of stigmastan-3,6-dione-5- $\alpha$ . *J. Indian Chem Soc* 65 6: 459 (1988).
- Barbosa, P. R.; Fascio, M.; Martins, D.; Guedes, M. L. S.; Roque, N. F.: Triterpenes of *Croton betulaster* (Euphorbiaceae). *Biochem Syst Ecol* 31: 307-308 (2003).
- Barbosa, P. R.; Fascio, M.; Martins, D.; Roque, N. F.: Benzoyl-methylpolyols from *Cróton* species (Euphorbiaceae). *Arkivoc* VI: 95-102 (2004).
- Barbosa, P. S.; Abreu, A. S.; Batista, E. F.; Guilhon, G. M. S. P.; Mueller, A. H.; Arruda, M. S. P.; Santos, L. S.; Arruda, A. C.; Secco, R. S.: Glutarimide alkaloids and terpenoids from *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. *Biochemical Systematics and Ecology* 35 (12): 887-890 (2007).
- Barnes, R. A.; Soeiro, O. M.: The alkaloids of *Croton salutaris*. *Phytochemistry* 20: 543-544 (1981).
- Bauer, R.; Tittel, G.; Wagner, H.: Isolation and detection of phorbol esters in *Croton* oil with HPLC. A new method for diterpenester-screening in Euphorbiaceae. *Planta Med* 48 (1): 10-16 (1983).
- Bettolo, R. M.; Scarpati, M. L.: Alkaloids of *Croton draconoides*. *Phytochemistry* 18: 520 (1979).
- Bhakuni, D. S.; Gupta, N. C.; Satish, S.; Sharma, S. C.; Shukla, Y. N.; Tandon, J. S.: Chemical constituents of *Actinodaphne agustifolia*, *Croton sparsiflorus*, *Duabanga sonneratioides*, *Glycosmis mauritiana*, *Hedyotes auricularia*, *Lyonia ovalifolia*, *Micromelum pubescens*, *Pyrus pashia* and *Rhododendron niveum*. *Phytochemistry* 10: 2247-2249 (1971).
- Bhakuni, D. S.; Jain, S.; Chaturvedi, R.: The biosynthesis of nornuciferine I (2-methoxy-6(A)- $\alpha$ -aporphine-T-ol). *Tetrahedron* 35: 2323-2326 (1979).

- Bhakuni, D. S.; Jain, S.: The biosynthesis of the alkaloids of *Croton sparsiflorus* Morong. *Tetrahedron* 37: 3175-3181 (1981).
- Bhakuni, D. S.: Biosynthesis, aberrant biosynthesis and biogenetic type synthesis of some alkaloids of Indian medicinal plants. Proc Fifth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices Seoul Korea August 5: 509-518 (1984).
- Bittner, M.; Silva, M.; Aqueveque, P.; Kufer, J.; Jakupovic, J.; Murillo, R.: Alkaloids and other constituents from *Croton chilensis*. *Bol Soc Chil Quim* 42 2: 223-228 (1997).
- Block, S.; Stevigny, C.; De Pauw-Gillet, M. C.; de Hoffmann, E.; Liabrees, G.; Adjakidje, V.; Quetin-Leclercq, J.: Ent-Trachyloban-3-beta-ol, a new cytotoxic diterpene from *Croton zambesicus*. *Planta Med* 68 7: 647-649 (2002).
- Block, S.; Bacelli, C.; Tinant, B.; Meervelt, L. V.; Rozenberg, R.; Jiwan, J. L. H.; Llabres, G.; Gillet, M. C. P.; Leclercq, J. Q.: Diterpenes from leaves of *Croton zambesicus*. *Phytochemistry* 65: 1165-1171 (2004).
- Block, S.; Brkic, D.; Hubert, P.; Quetin-Leclercq, J.: A validated method for the quantification of pimarane and trachylobane diterpenes in the leaves of *Croton zambesicus* by capillary gas chromatography. *Phytochemical Analysis* 16: 342-348 (2005).
- Block, S.; Flamini, G.; Brkic, D.; Morelli, I.; Quetin-Leclercq, J.: nalysis of the essential oil from leaves of *Croton zambesicus* Muell. Arg. Growing in Benin. *Flavour and Fragrance Journal* 21: 222-224 (2006).
- Boonyrathanakornkit, L.; Che, C. T.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R: Constituents of *Croton crassifolius* roots. *Planta Med* 54 1: 61-63 (1988).
- Boonyaratavej, S.; Roengsumran, S.: X-ray structure of cyperenoic acid from *Croton crassifolius*. *J Nat Prod* 51 4: 769-770 (1988).
- Borquez, J.; Mancilla, A.; Pedreros, S.; Loyola, L. A.; Morales, G.; Wittke, O.; Brito, I.: Isolation and structure of crotonic acid, a clerodane diterpenoid from *Croton chilensis*. *Bol Soc Chil Quim* 40 2: 157-162 (1995).
- Bouquet, A.; Debrary, M.: Medicinal plants of the Ivory Coast. *Trav Doc Orstom* 32: 1 (1974).
- Boyom, F. F.; Keumedjio, F.; Dongmo, P. M. J.; Ngadjui, B. T.; Zollo, P. H. A; Menut, C.; Bessiere, J. M.: Essential oils from *Cróton zambesicus* Muell. Arg. Growing in Cameroon. *Flavour and Fragrance Journal* 17: 215-217 (2002).
- Bracher, F.; Randau, K. P.; Lerche, H.: Crototropone, a new tropone derivative from *Croton zehntneri*. *Fitoterapia* 79 (3): 236-237 (2008).
- Braga, R. Plantas do Nordeste especialmente do Ceará. 3ª ed. Coleção Mossoroense, 362 (1976).
- Brandão, M.; Botello, M.; Krettli, E.: Antimalarial experimental chemotherapy using natural products. *Cienc Cult* 37 7: 1152-1163 (1985).

- Brito, A. R. M. S.; Rodriguez, J. A.; Hiruma-Lima, C. A.; Haun, M.; Nunes, D. S.: Antiulcerogenic activity of trans-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. *Planta Medica* 64 (2): 126-129 (1998).
- Burke, B. A.; Chan, W. R.; Prince, E. C.; Manchand, P. S.; Eickman, N.; Clardy, J.: The structure of corylifuran, a clerodane-type diterpene from *Croton corylifolius* LAM. *Tetrahedron* 32: 1881-1884 (1976).
- Burke, B. A.; Chan, W. R.; Pascoe, K. O.; Blount, J. F.; Manchand, P. S.: The structure of Crotofolin E, a novel tricyclic diterpene from *Croton corylifolius*. *Tetrahedron Letters* 36: 3345-3348 (1979).
- Burke, B. A.; Chan, W. R.; Pascoe, R. O.; Blount, J. F.; Manchand, P. S.: The structure of crotonitenone, a novel casbane diterpene from *Croton nitens* Sw (Euphorbiaceae). *J. Chem Soc Perkin Trans I* 1981: 266-2669 (1981).
- Burnell, R. H.; Chapelle, A.; Bird, P.H.: S-(+) Magnoflorine bromide: Isolation from *Croton turumiquirensis*. *J Nat Prod* 44 2: 238 (1981).
- Cai, Y.; Evans, F. J.; Roberts, M. F.; Phillipson, J. D.; Zenk, M. H.; Gleba, Y. Y. *Phytochemistry* 30: 2033-2040 (1991).
- Cai, Y.; Evans, F. J.; Roberts, M. F.; Phillipson, J. D.; Zenk, M. H.; Gleba, Y. Y.: Polyphenolic compounds from *Croton lechleri*. *Phytochemistry* 30 6: 2033-2040 (1991).
- Cai, Y.; Chen, Z. P.; Phillipson, J. D.: Diterpenes from *Croton lechleri*. *Phytochemistry* 32 3: 755-760 (1993a).
- Cai, Y.; Chen, Z. P.; Phillipson, J. D.: Clerodane diterpenoids from *Croton lechleri*. *Phytochemistry* 34 1: 265-268 (1993b).
- Cairnes, D. A.; Mirvish, S. S.; Wallcave, L.; Nagel, D. L.; Smith, J. W.: A rapid method for isolating phorbol from *Croton* oil. *Cancer Lett* 14: 85-91 (1981).
- Capasso, A.; Piacente, S.; De Tommassi, N.; Ragucci, M.; Pizza, C.: Constituents of *Croton menthodor* and their effects of electrically induced contractions of the guinea-pig isolated ileum. *Phytother Res* 14 3: 156-159 (2000).
- Carlin, L.; Vaisberg, A. J.; Hammond, G. B.: Isolation of sinoaucutine from the leaves of *Croton lechleri*. *Planta Med* 62 1: 90-91 (1996).
- Carvalho, J. C. T.; Silva, M. F. C.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. D. C.; Nunes, D. S.; Lima, R. M.; Bastos, J. K.; Sarti, S. J.: Investigation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of trans-dehydrocrotonin, a 19-nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica* 62 (5): 402-404 (1996).
- Casagrande, C.; Canonica, L.; Severini-Ricca, G.: Studies on proaporphine and aporphine alkaloids. VII. Stereochemistry of reduced proaporphines of *Croton sparsiflorus* and *C. linearis*. *J Chem Perkin Trans I*: 1659 (1975).

- Catalan, C. A. N.; Heluani, C. S.; Kotowicz, C.; Gedris, T. E.; Herz, W.: A linear sesterpene, two squalene derivatives and two peptide derivatives from *Croton hieronymi*. *Phytochemistry* 64: 625-629 (2003).
- Chabert, P.; Attioua, B.; Brouillard, R.: *Croton lobatus*, an African medicinal plant: Spectroscopic and chemical elucidation of its many constituents. *Bio Factors* 27: 69-78 (2006).
- Chaichantipyuth, C.; Petsom, A.; Taweechoitipatr, P.; Muangsin, N.; Chaichit, N.; Puthong, S.; Roengsumran, S.; Kawahata, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.: New labdane-type diterpenoids from *Croton oblongifolius* and their cytotoxic activity. *Heterocycles* 65 (4): 809-822 (2005).
- Chan, W. R.; Taylor, D. R.; Willis, C. R.: Terpenoids from the Euphorbiaceae. Part 1. The structure of crotonin, a norditerpene from *Croton lucidus* L. *J Chem Soc C* 22: 2781-2785 (1968).
- Chan, W. R.; Prince, E. C.; Marchand, P. S.; Springer, J. P.; Clardy, J.: The structure of Crotofolin A, a diterpene with a new skeleton. *J. Am Chem Soc* 97 150: 4437-4439 (1975).
- Charris, J.; Dominguez, J.; De la Rosa, C.; Caro, C.: (-)-Amuronine from the leaves of *Croton flavens* L. (Euphorbiaceae). *Biochem Syst Ecol* 28 8: 795-797 (2000).
- Chatterjee, A.; Banerjee, A.; Bohlmann, F.: Crotocaudin: a rearranged labdane type norditerpene from *Croton caudatus* Geisel. *Tetrahedron*, 33: 2407-2414 (1977).
- Chatterjee, A.; Banerjee, A.; Bohlmann, F.: Isocrotocaudin a new norclerodane-type diterpene from *Croton caudatus*. *Phytochemistry* 17: 1777-1779 (1978).
- Chavez, P. I.; Jolad, S. D.; Hoffman, J. J.; Cole, J. R.: Four new 12-deoxyphorbol diesters from *Croton californicus*. *J Nat Prod* 45 6: 745-748 (1982).
- Chen, M. H.; Pan, K. Z.: Isolation, characterization, crystallization of croton toxin from the seeds of *Croton tiglium* L. *Shen Huaxue Zazhi* 9 1: 104-108 (1993).
- Chen, Z. P.; Cai, Y.; Phillipson, J. D.: Studies on the anti-tumor, anti-bacterial, and wound-healing properties of Dragon's Blood. *Planta Med* 60 6: 541-545 (1994).
- Chen, W.; Yang, X. D.; Zhao, J. F.; Yang, J. H.; Zhang, H. B.; Li, Z. Y.; Li, Liang.: Three new, 1-oxygenated *ent*-8,9-secokaurane diterpenes from *Croton kongensis*. *Helyetica Chimica Acta* 89 (2006).
- Chen, W.; Li, Z.; Yang, X.; Zhao, J.; Yang, J.; Li, L.: Studies on chemical components of *Croton cascarilloides*. *Yunnan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban* 28 (3): 247-250 (2006).
- Chen, X.: Chinese medicinal compositions containing *Croton* and *Phytolacca* and others for treating hepatic cirrhosis. *Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuomingshu* 10 (2007).
- Ciccio, J. F.; Segnini, M.: Composition of the essential oil from leaves *Croton jimenezii* from Costa Rica. *J Essent Oil Res* 14 5: 357-360 (2002).
- Coelho-de-Sousa, A. N.; Barata, E. L.; Magalhaes, P. J. C.; Lima, C. C.; Leal-Cardoso, J. H.: Effects of the essential oil of *Croton zehntneri*, and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. *Phytother Res* 11 4: 299-304 (1997).

- Costa, A. M. L.; Silva, J. C. R.; Campos, A. R.; Rao, V. S. N.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.: Antioestrogenic effect of trans-dehydrocrotonin, a nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara* Benth, in rats. *Phytother Res* 13 (8) 689-691 (1999).
- Craveiro, A. A.; Monte, F. J.; Matos, F. J. A.; Alencar, J. W.: Volatile Constituentes of *Croton aff argyrophylloides*. *Rev Latinoamer Quim.* 9 3: 98-99 (1978a).
- Craveiro, A. A.; Andrade, C. H. S.; Matos, F. J. A.; Alencar, J. W.: Anise-like flavor *Croton aff zehntneri*. *J Agr Food Chem* 26 3: 772-773 (1978b).
- Craveiro, A. A.; Andrade, C. H. S.; Matos, F. J. A.; Alencar, J. W.; Dantas, T. N. C.: Fixed and volatile constituents of *Croton Aff nepetaefolius*. *J Nat Prod* 43 6: 756-757 (1980).
- Craveiro, A. A.; Lemos, T. L. G.: Interconversion of arylpropanoids in the essential oil of *Croton Aff zehntneri*. *J Nat Prod* 43 5: 634-636 (1980).
- Craveiro, A. A.; Rodrigues, A. S.; Andrade, C. H. S.; Matos, F. J. A.; Alencar, J. W.; Machado, M. I. L.: Volatile constituents of Brazilian Euphorbiaceae. Genus *Croton*. *J Nat Prod.* 44 5: 602-608 (1981a).
- Craveiro, A. A.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R.; Mascarenhas, I. P.: Sonderianin, a furanoid diterpene from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry* 20: 852-854 (1981b).
- Craveiro, A. A.; Silveira, E. R.: Two cleistanthane type diterpenes from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry* 21: 2571-2574 (1982).
- Craveiro; A. A.; Silveira, E. R.; Mc Chesney, J. D.: Crotosondin; a benzofuran sesquiterpene from *Croton sonderianus*. *Abstr 24 th Annual Meeting American Society of Pharmacognosy Univ Mississippi Oxford July-24-28-1983: ABTR-35* (1983).
- Craveiro, A. A.; Alencar, J. W.; Matos, F. J. A.; Machado, M. I. L.: The Essential Oil of *Croton adenocalyx* A. DC. *J Essent Oil Res* 2 3: 145-146 (1990).
- Cronquist, A.: An integrated System of Classification of Flowering Plants. *New York: Columbia University Press* 55 (1981).
- Cuong, N. M.; Sung, T. V.; Ahn, B. Z.: Cytotoxic compounds from *Croton cascarilloides*. *Korean J Pharmacog* 33 (3): 207-210 (2002).
- Del-Castillo, H. C. C.; De Simone, F.; De Feo, V.: Proaporphine alkaloids from *Croton ruizianus* Muell Arg. *Biochem Sist. Ecol* 24 5: 463-464 (1996).
- Di Stasi, L. C.; Guimarães-Santos, E. M.; Santos, C. M.; Hiruma, C. A.: Plantas Medicinais na Amazônia. Ed. UNESP, São Paulo, 194p, (1989).
- Dominguez, X. A.; Alcorn, J. B.: Screening of medicinal plants used by Huastec Mayans of Northeastern Mexico. *Journal of Ethnopharmacol* 13 2: 139-156 (1985).
- Earle, F. R.; Glass, C. A.; Geisinger, G. C.; Wolff, I. A.; Jones, Q.: Search for new industrial oils. *J Amer oil Chem Soc* 37: 440 (1960).

- Edwards, M. C.; Taylor, S. E.; Williamson, E. M.; Evans, F. J.: New phorbol and deoxyphorbol esters: Isolation and relative potencies in inducing platelet aggregation and erythema of skin. *Acta Pharmacol Toxicol* 53 3: 177-187 (1983).
- Eisenreich, W. J.; Bracher, F.: Alkaloids from *Croton balsamifera*. *Archiv der Pharmazie* 333 Supplement 2/00 42 (2000).
- Eisenreich, W. J.; Bracher, F.: Crotoflavol, a new phenanthrene from *Croton flavens*. *Nat Prod Lett* 15 2: 147-150 (2001).
- Eisenreich, W. J.; Hofner, G.; Bracher, F.: Alkaloids from *Croton flavens* L. and their affinities to Gaba-receptors. *Nat Prod Research*, 17 (6): 437-440 (2003).
- Eknankul, W.; Potduang, B.: Biosynthesis of beta-sitosterol and stigmasterol in *Croton sublyratus* proceeds via a mixed origin of isoprene units. *Phytochemistry* 62 (3): 289-298 (2003).
- El Babili, F.; Moulis, C.; Bon, M.; Respaud, M. J.; Fourasté, I.: Three furano-diterpenes from the bark of *Croton campestris*. *Phytochemistry* 48 1: 165-169 (1998).
- Elbridge, J.: Bush medicine in the exumas and Long Island, Bahamas: A Field Study. *Econ Bot* 29: 307-332 (1975).
- El Mekrawy, S.; Meselhy, M. R.; Nakamura, N.; Hattori, M.; Kawahata, T.; Otake, T.: Anti-HIV-1 phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium*. *Phytochemistry* 53 4: 457-464 (2000).
- Erdelmeier, C. A. J.; Van Leeuwen, P. A. S.; Kinghorn, A. D.: Phorbol diester constituents of *Croton* oil: Separation by two-dimensional TLC and rapid purification utilizing Reversed-Phase Overpressure Layer Chromatography (RP-OPLC). *Planta Med* 54 1: 71-75 (1988).
- Esser, H. J.: Flora of Thailand Euphorbiaceae. 28 *Croton*. (Accessed from: <http://nhncml.leidenuniv.nl/thaieuph/ThCroton.htm#Croton%20columnaris>) (2003).
- Estrada E.: Jardín Botánico de Plantas Medicinales Maximino Martínez. *Universidad Autónoma Chapingo* 12 (1985).
- Etcheves, M. D. C. P.; Gros, E. G.; Retamar, J. A.: Chemical study of *Croton parvifolius*. *Essenze Deriv Agrum* 51: 253-261 (1981).
- Farias, R. A. F.; Rao, V. S. N.; Viana, G. S. B.; Silveira, E. R.; Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.: Hypoglycemic effect of *trans*-dehydrocrotonin, a nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Med* 63 6: 558-560 (1997).
- Farnsworth, M. R.; Blomste, R. N.; Messmer, W. M.; King, J. C.; Persinos, G. F.; Nilkes, J. D.: A Phytochemical and Biological Review on the Genus *Croton*. *Lloydia* :32 1: 1-28 (1969).
- Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O.; Campagnuolo, C.; Santelia, F. U.; Appendino, G.; Spagliardi, P.: Diterpenoids from cascarilla (*Croton eluteria* Bennet). *J Agric Food Chem* 50 18: 5131-5138 (2002).

- Fischer, H.; Machen, T. E.; Widdicombe, J. H.; Carlson, T. J. S.; King, S. R.; Chow, J. W. S.; Illek, B.: A novel extract SB-300 from the stem bark latex of *Croton lechleri* inhibits CFTR-mediated chloride secretion in human. *J Ethnopharmacol* 93 (2-3): 351-357 (2004).
- Freise, F. W.: Essential oils from Brazilian Euphorbiaceae. *Perfum Essent Oil Rec* 26: 219 (1935).
- Fuh, L. F.; Chen, C. C.: Isolation of lectins from *Croton tiglium* seeds. *Sheng Wu K'o Hsueh* 19: 45-50 (1982).
- Fujita, E.; Nagao, Y.; Node, M.: Diterpenoids of Isodon and Teucrium plants. *Heterocycles* 5: 793-838 (1976).
- Fujita, E.; Node, M.; Nishide, K.; Sai, M.; Fuji, K.; Mc Phail, A. T.; Lamberton, J. A.: Structures of croverin (X-Ray-Analysis) and dihydrocroverin, two new diterpene lactones from *Croton verreauxii* Baill *Chem Commun* 1980: 920-921 (1980).
- Garcia, H. Flora medicinal de Colombia. *Universidad Nacional de Bogota* (1975).
- Garcia, L.; Guarin, D. L.; Tobar, M. C.: Isolation of Ayanin from *Croton glabellus* leaves. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 15: 95-98 (1986).
- García, A.; Ramírez-Apan, T.; Cogordan, J. A.; Delgado, G.: Absolute configuration assignments by experimental and theoretical approaches of *ent*-labdane- and *cis-ent*-clerodane-type diterpenes isolated from *Croton glabellus*. *Can. J. Chem* 84: 1593-1602 (2006).
- Giang, P. M.; Jin, H. Z.; Son, P. T.; Lee, J. H.; Hong, Y. S.; Lee, J. J.: *ent*-kaurane diterpenoids from *Croton tonkinensis* inhibit LPS-induced NF-kappa B activation and NO production. *J Nat Prod* 66 9: 1217-1220 (2003).
- Giang, P. M.; Son, P. T.; Hamada, Y.; Otsuka, H.: Cytotoxic diterpenoids from Vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis* Gagnep. *Chem Pharm Bull* 53 (3): 296-300 (2005).
- González-Vaázquez, R.; Díaz, B. K.; Aguilar, M. I.; Diego, N.; Lotina-Hennsen, B.: Pachypodol from *Croton ciliatoglanduliferus* Ort. As Water-Splitting Enzyme Inhibitor on Thylakoids. *J. Agric. Food Chem* 54: 1217-1221 (2006).
- Gottlieb, O. R.; Koketsu, M.; Magalhães, M. T.; Guilherme S. Maia, J.; Mendes, P. H.; Da Rocha, A. I.; Da Silva, M. L.; Wilbrelg, V. C.: Essential oil of Amazonia VII. *Acta Amazônica* 11: 143-148 (1981).
- Grynberg, N. F.; Echevarria, A.; Lima, J. E.; Pamplona, S. S. R.; Pinto, A. C.; Maciel, M. A. M.: Anti-tumor activity of two 19-nor-clerodane diterpenes, *trans*-dehydrocrotonin and *trans*-crotonin. From *Croton cajucara*. *Planta Medica* 65 (8): 687-689 (1999).
- Graikou, K.; Aligiannis, N.; Skaltsounis, A. L.; Chinou, I.; Michel, S.; Tillequin, F.; Litaudon, M.: New diterpenes from *Croton insularis*. *J Nat Prod* 67 4: 685-688 (2004).
- Guerrero, M. F.; Puebla, P.; Carbon, R.; Martin, M. L.; Roman, L. S.: Quercetin 3,7-dimethyl ether: Vasorelaxant isolated from *Croton scchiedeanus* Schleacht. *J Pharm Pharmacol* 54 10: 1373-1378 (2002).

- Guadarrama, A. B. A.; Rios, M. Y.: Three new sesquiterpenes from *Croton arboreous*. *J Nat Prod* 67 5: 914-917 (2004).
- Gupta, M.; Mazumder, U. K.; Vamsi, M. L. M.; Sivakumar, T.; Kandar, C. C. *J. Ethnopharmacol.* 90: 21-25 (2004).
- Hagedorn, M. L.; Brown, S. M.: The constituents of cascarilla oil (*Croton eluteria* Bennett). *Flavour Fragrance J.* 6 3: 193-204 (1991).
- Haruyama, H.; Hata, T.; Ogiso, A.; Tamura, C.; Kitazawa, E.: Structure of Plaunolide, a new furanoid diterpene from *Croton sublyratus*, C-20-H-20-0-5. *Acta Crystallogr Ser C* 39 2: 255-257 (1983).
- Hecker, E.: Cocarcinogenic principles from the seed oil of *Croton tiglium* and from other Euphorbiaceae. *Cancer Res* 28: 2338-2349 (1968).
- Hecker, E.: Co-carcinogenic diterpene esters as principal risk factors in local life style esophageal cancer in Curaçao. *Act Pharmacol Toxicol* 55 52: 148-153 (1984).
- Heluani, C. S.; Catalano, C. A. N.; Hernandez, L. R.; Burgueno-Tapia, E.; Joseph-Nathan, P.: <sup>13</sup>C NMR assignments and conformational evaluation of diterpenes from *Croton sarcopetalus* Muell. *Magn Reson Chem* 36 12: 947-950 (1998).
- Heluani, C. S.; Catalan, C. A. N.; Hernandez, L. R.; Burgueno-Tapia, E.; Joseph-Nathan, P.: Three new diterpenoids based on the novel sarcopetalane skeleton from *Croton sarcopetalus*. *J Nat Prod* 63 2: 222-225 (2000).
- Hernandez, J.; Delgado, G.: Terpenoids from aerial parts of *Croton dracco*. *Fitoterapia* 63 4: 377-378 (1992).
- Hickey, T. A.; Worobec, S. M.; West, D. P.; Kinghorn, A. D.: Irritant contact dermatitis in humans from phorbol and related esters. *Toxicon* 19: 841-850 (1981).
- Hiruma-Lima, C. A.; Spadari-Bratfisch, R. C.; Grassi-Kassisse, D. M.; Brito, A. R. M. S.: Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. *Planta Med* 65 4: 325-330 (1999).
- Hokanson, G. C.; Cassady, J. M.: Potential antitumor agents from higher plant. Part I: *Strychnos hennings* II. Part II: *Centaurea solstitialis*. Part III: *Croton texensis*. *Diss Abstr Int B* 97: 1265-1266 (1976).
- Ichihara, Y.; Takeya, K.; Hitotsuyanagi, Y.; Morita, H.; Okuyama, S.; Suganuma, M.; Fujiki, H.; Motidome, M.; Itokawa, H.: Cajucarinolide and isocajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from *Croton cajucara*. *Planta Med* 58 6: 549-551 (1992).
- Israngkura, A.; Ayuthaya, N.; Chaichantipyuth, C.; Siriwat, K.; Petsom, A.; Roengsumran, S.: Cleistanthane diterpenoid from *Croton oblongifolius*. *Thai J Pharm Sci* 24: 18 (2000).
- Itokawa, H.; Ichihara, Y.; Kojima, H.; Watanabe, K.; Takeya, K.: Nor-clerodane diterpenes from *Croton cajucara*. *Phytochemistry* 28 6: 1667-1669 (1989).

- Itokawa, H.; Ichihara, Y.; Shimizu, M.; Takeya, K.; Motidome, M.: Cajucarins A e B, new clerodane diterpenes from *Croton cajucara*, and their conformations. *Chem. Pharm. Bull.* 38 3: 701-705 (1990).
- Itokawa, H.; Ichihara, Y.; Takeya, K.; Morita, H.; Motidome, M.: Diterpenes from *Croton salutaris*. *Phytochemistry* 30 12: 4071-4073 (1991a).
- Itokawa, H.; Ichihara, Y.; Mochizuki, M.; Enomori, T.; Morita, H.; Shiota, O.; Inamatsu, M.; Takeya, K.: A cytotoxic substance from Sangre de Grado. *Chem Pharm Bull* 39 4: 1041-1042 (1991b).
- Itokawa, H.; Takeya, K.; Watanabe, K.; Morita, H.; Ichihara, Y.; Totsuka, N.; Shiota, O.; Izumi, H.; Satoke, M.; Yasuda, I.; Sankama, U.; Motidome, M.; Flores, F. A.: Antitumor substances from South American plants. *J Pharmacobio Dyn* 15 1: S-2 (1992).
- Jogia, M. K.; Andersen, R. J.; Parkaniy, L.; Clardy, J.; Dublin, H. T.; Sinclair, A. R. E.: Crotofolane diterpenoids from the African shrub *Croton dichogamus* PAX. *J. Org Chem* 54 7: 1654-1657 (1989).
- Johns, T.; Mhoro, E. B.; Sanaya, P.; Kimanani, E. K.: Herbal remedies of the babatemi of Ngorongoro District, Tanzania: A quantitative appraisal. *J. Herbs Spices Med Plants* 2 4: 45-100 (1994).
- Jones, K.: Review of sangre de drago (*Croton lechleri*)- a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: tradicional uses to clinical research. *J Altern Compl Med* 9(6): 877-896 (2003).
- Kapoor, V. K.; Chawla, A. S.; Soni, P. K.; Bedi, K. L.: Studies on some Indian seed oils. *Fitoterapia* 42 (3): 188-190 (1986).
- Kapingu, M. C.; Guillaume, D.; Mbwanbo, Z. H.; Moshi, M. J.; Uliiso, F. C.; Mahuannah, L. A.: Diterpenoids from the roots of *Croton macrostachys*. *Phytochemistry* 54 8: 767-770 (2000).
- Kasa, M.: Antimalarial activities of local medicinal plants. *Trad Med New Lett* 2 2:1-3 (1991).
- Kim, J. H.; Lee, S. J.; Haw, J. B.; Moon, J. J.; Kim, J. B.: Isolation of isoguanosine from *Croton tiglium* and its antitumor activity. *Arch Parm Res* 17 2: 115-118 (1994).
- Kinghorn, A. D.; Marshall, G. T.: Purication of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate, phorbol and 4-alpha-phorbol from *Croton* Oil. *Patent-Us-4*, 468,328 (1984).
- Kinghorn, A. D.; Erdelmeier, C. A. J.: Analysis of *Croton* oil by reversed-phase overpressure layer chromatography. Modern methods of plant anaçysis, new series, essential oils and waxes (H. F. Linskens & J. F. Jackson, EDS.), Springer-Verlag, Germany 12: 175-184 (1991).
- Kinyanjui, T.; Gitu, P. M.; Kamau, G. N.: Potential antitermite compounds from *Juniperus procera* extracts. *Chemosphere* 41 7: 1071-1074 (2000).
- Kitazawa, E.; Ogiso, A.; Takahashi, S.; Sato, A.; Kurabayashi, M.; Kuwano, H.; Hata, T.; Tamura, C.: Plaunol A and B, new anti-ulcer diterpene lactones from *Croton sublyratus*. *Tetrahedron Lett* 13: 1117-1120 (1979).
- Kitazawa, E.; Sato, A.; Takahashi, S.; Kuwano, H.; Ogiso, A.: Novel diterpenelactones with anti-peptic ulcer activity from *Croton sublyratus*. *Chem Pharm Bull* 28 (1): 227-234 (1980).

- Kitazawa, E.; Ogiso, A.: Two diterpene alcohols from *Croton sublyratus*. *Phytochemistry* 20: 287-289 (1981).
- Kitazawa, E.; Kurabayashi, M.; Kasuga, S.; Oda, O.; Ogiso, A.: New esters of a diterpene alcohol from *Croton sublyratus*. *Ann Rep Sankyo Res Lab* 34: 39-41 (1982).
- Klauss, U.; Adala, H. S.: Tradicional herbal eye medicine in Kenya. *World Health Forum* 15 9: 198-143 (1994).
- Kloos, H.; Tekle, A.; Yohannes, L. W.; Yosef, A.; Lemma, A.: Preliminary studies of traditional medicinal plants in nineteen markets in Ethiopia: Use patterns and public health aspects. *Ethiopian Med* 16:33 (1978).
- Kloos, H.: Preliminary studies of medicinal plants and plant products in markets of Central Ethiopia. *Ethno Medicine* 4 1:63-104 (1997).
- Kokwaro, J.: Medicinal plants of East Africa. *East Afr Literature Bureau, Book*:(1976).
- Kostova, I.; Iossifova, T.; Rostan, J.; Vogler, B.; Kraus, W.; Navas, H.: Chemical and biological studies on *Croton panamensis* latex (Dragon's blood). *Pharm Pharmacol Lett* 9 (1): 34-36 (1999).
- Krebs, H. C.; Ramiarantsoa, H.: Clerodane diterpenes and other constituents of *Croton hovarum*. *Phytochemistry* 41 2: 561-563 (1996).
- Krebs, H. C.; Ramiarantsoa, H.: Clerodane diterpenes of *Croton hovarum*. *Phytochemistry* 45 2: 379-381 (1997).
- Kubo, I.; Hanke, F. J.; Asaka, Y.; Matsumoto, T.; He, C. H.; Clardy, J.: Insect antifeedants from Tropical Plants I. Structure of Dumsin. *Tetrahedron* 46 5: 1515-1522 (1990).
- Kubo, I.; Asaka, Y.; Shibata, K.: Insect growth inhibitory nor-diterpenes, *cis*-dehydrocrotonin and *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. *Phytochemistry* 30 8: 2545-2546 (1991).
- Kuo, P. C.; Shen, Y. C.; Yang, M. L.; Wang, S. H.; Thang, T. D.; Dung, N. X.; Chiang, P. C.; Lee, K. H.; Lee, E. J.; Wu, T. S.: Crotonkinins A and B and Related Diterpenoids from *Croton tonkinensis* as Anti-inflammatory and Antitumor Agents. *Journal of Natural Products* 70 (12): 1906-1909 (2007).
- Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Coggon, P.; Mc Phail, A. T.; Sim, G. A.: Crotepoxide, a novel cyclohexane diepoxide tumor inhibitor from *Croton macrostachys*. *J Amer Chem Soc* 90: 2982 (1968).
- Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Smith, R. M.: Tumor inhibitors. Crotepoxide, a novel cyclohexane diepoxide tumor inhibitor from *Croton macrostachys*. *J Org Chem* 34: 3898 (1969).
- Kupchan, S. M.; Uchida, I.; Branfman, A. R.; Dailey Jr, R. G.; Fei, B. Y.: Antileukemic principles isolated from Euphorbiaceae plants. *Science* 191: 571-572 (1976).
- Kutney, J. P.; Klein, F. K.; Knowles, G.; Stuart, K. L.: Alkaloids from *Croton* species XI-1. Peptidyl compounds from *Croton humilis* L. *Tetrahedron Lett* 35: 3263-3266 (1971a).

- Kutney, J. P.; Klein, F. K.; Eigendorf, G.; Mc Neill, D.; Stuart, K. L.: Alkaloids from *Croton* species. XII-1. Glutarimide peptides from *Croton humylis* L. *Tetrahedron Lett* 52: 4973-4975 (1971b).
- Lahlou, S.; Leal-Cardoso, J. H.; Magalhães, P. J. C.; Coelho-de-Souza, A. N.; Duarte, G. P.: Cardiocascular effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* in Rats: Role of the Autonomic Nervous System. *Planta Med.* 65 6: 553-557 (1999).
- Leão, I. M. S.; Andrade, C. H. S.; Pinheiro, M. L. B. and Rocha A. F. I.; Machado, M. I. L.; Craveiro, A. A.; Alencar, J. W.; Matos, F. J. A.: Essential oil of *Croton lanjouwensis* Jablonski from Brazilian Amazonian Region: *J. Essent Oil Res* 10: 643-644 (1998).
- Lemos, T. L. G.; Monte, F. J. Q.; Matos, F. J. A.; Alencar, J. W.; Craveiro, A. A.; Barbosa, R. C. S. B.; Lima, E. O.: Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from Brazilian plants. *Fitoterapia* 63 3: 266-268 (1992).
- Liebich, H. M.; Lehmann, R.; Di Stefano, C.; Haring, H. U.; Kim, J. H.; Kim, K. R.: Analysis of traditional chinese anticancer drugs by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A* 795 2: 388-393 (1998).
- Lima, D. P.; Leoncio D`Albuquerque, I.; Gonçalves de Lima, O.; Lacerda, A. L.; Maciel, G. M.; Martins, D.: Substâncias antimicrobianas de plantas superiores XLIII. Primeiras observações sobre ação antimicrobianas de principio ativo isolado do caule do *Croton jacobinensis* Baill (Euphorbiaceae). *Rev. Inst Antibiot, Recife*.13: 31-35 (1973).
- Lima, S. G. Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste do Brasil: *Combretum laxum* Jack. (Combretaceae); *Croton adenocalyx* Baill. (Euphorbiaceae) e *Julocroton* sp (Euphorbiaceae). Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará (2000).
- Lima- Accioly, P. M.; Lavor-Porto, P. R.; Cavalcante, F. S.; Magalhães, P. J. C.; Lahlou, S.; Morais, S. M.; Leal-Cardoso, J. H.: Essential Oil of *Croton nepetaefolius* and its main constituent, 1,8-cineole, block excitability of rat sciatic nerve *in vitro*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 33: 1158-1163 (2006).
- Lin, J. Y.; Huang, M. Y.: Isolation of a hemolytic protein , Croton I from *Croton tigilium*. *Taiwa Yao Hsueh Tsa Chih* 28: 1071 (1977).
- Lin, W. H.; Fu, H. Z.; Cheng, G.; Barnes, R.A.: The alkaloids from leaves of *Croton hemiargyreus* var *gymnodiscus*. *J Chin Pharm Sci* 12 (3): 117-122 (2003).
- Lopes, D.; Bizzo, H. R.; Sobrinho, A. F. S.; Pereira, M. V. G.: Linalool- Rich essential oil from leaves of *Croton cajucara* Benth. *J Essent Oil Res* 12 6: 705-708 (2000).
- Luzbetak, D. J.; Torrance, S. J.; Hoffmann, J. J.; Cole, J. R.: Isolation of (-)-Hardwickiic acid and 1-Triacontanol from *Croton californicus*. *J Nat Prod* 42 3: 315-316 (1979).
- Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Brabo, S. N.; Da Silva, M. N.: Terpenoids from *Croton cajucara*. *Phytochemistry* 49 3: 823-828 (1998).
- Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Arruda, A. C.; Pamplona, S. G. S. R.; Vanderlinde, F. A.; Lapa, A. J.; Echevarria, A.; Grynberg, N. F.; Côlus, I. M. S.; Farias, R. A. F.; Costa, A. M. L.; Rao, V. S. N.:

Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of *Croton cajucara*. *Journal of Ethnopharmacol* 70 1: 41–55 (2000).

Macrae, W. D.; Hudson, J. B.; Towers, G. H. N.: Studies on the pharmacological activity of amazonian Euphorbiaceae. *J Ethnopharmacol* 22:143-172 (1988).

Magalhães, P. J. C.; Criddle, D. N.; Tavares, R. A.; Melo, E. M.; Mota, T. L.; Leal-Cardoso, J. H.: Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. *Phytother Res* 12 3: 172-177 (1988).

Magalhães, P. J. C.; Cridele, D. N.; Tavares, R. A.; Melo, E. M.; Mota, T. L.; Leal-Cardoso, J. H.: Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. *Phytother Res* 12 (3): 172-177 (1998).

Mahmood, N.; Pizza, C.; Aquino, R.; De Tommasi, N.; Piacente, S.; Colman, S.; Burke, A.; Hay, A.J.: Inhibition of HIV infection by flavonoids. *Antiviral Res* 22 2/3: 189-199 (1993).

Marino, S.; Gala, F.; Zollo, F.; Vitalini, S.; Fico, G.; Visioli, F.; Iorizzi, M.: Identification of minor secondary metabolites from the látex of *Croton lechleri* (Muell-Arg) and evaluation of their antioxidant activity. *Molecules* 13: 1219-1229 (2008).

Marshall, G. T.; Kinghorn, A. D.: Short-chain phorbol ester constituents of *Croton* oil. *J Amer Oil Chem Soc* 61 7: 1220-1225 (1984).

Marshall, G. T.; Kinghorn, A. D.: Purification method for phorbol and 4-alpha-phorbol from *Croton* oil using droplet counter-current chromatography. Patent-Us-Appl Nov 12 1980 (1980).

Marshall, G. T.; Kinghorn, A. D.: Isolation of phorbol and 4-alpha-phorbol from *Croton* oil by droplet counter-current chromatography. *J Chromatogr* 206: 421-424 (1981).

Marshall, G. T.; Klocke, J. A.; Lin, L. J.; Kinghorn, A. D.: Effects of diterpene esters of tigling, daphnane, ingenane and lathyrane types of pink bollworm, pectinophora *Gossypiella saunders* (Lepidoptera: Gelechiidae). *J Chem Ecol* 11 2: 191-206 (1985).

Martínez, M.: Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas. *Fondo de Cultura Económica* 215 (1987).

Martins, A. P.; Salgueiro, L. R.; Gonçalves, M. J.; Vila, R.; Tomi, F.; Adzet, T.; Dacunha, P.; Canigüeral, S.; Casanova, J.: Antimicrobial activity and chemical composition of the bark oil of *Croton stelluliferus*, an endemic species from S. Tome e Principe. *Plant Med* 66 7: 647-650 (2000).

Mazzanti, G.; Bolle, P.; Martinoli, L.; Piccinelli, D.; Grweurina, I.; Animati, F.; Mucne, Y.: *Croton macrostachys*, a plant used in traditional medicine with purgative and inflammatory activity. *J Ethnopharmacol* 19 2: 213-219 (1987).

Mc Chesney, J. D.; Silveira, E. R.; Craveiro, A. A.; Shoolery, J. N.: The use of carbon-carbon connectivity in the structure determination of marmelerin, a novel benzofuran sesquiterpene from *Croton sonderianus*. *J Org Chem* 49 26: 5154-5157 (1984).

- Mc Chesney, J.D.; Silveira, E.R.: 12-hydroxyhardwickiic acid and sonderianal, neo-clerodanes from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry* 28 12:3411-3414 (1989).
- Mc Chesney, J. D.; Silveira, E. R.: Ent-clerodanes of *Croton sonderianus*. *Fitoterapia* 61 2:172-175 (1990).
- Mc Chesney, J. D.; Clark, A. M.; Silveira, E. R.: Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*. II. Ent-beyer-15-en-18-oic acid. *Pharmaceut Res* 8 10: 1243-1247 (1991a).
- Mc Chesney, J. D.; Clark, A. M.; Silveira, E. R.: Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*. I. Hardwickiic acid and 3,4-secotrachylobanoic acids. *J Nat Prod* 54 6: 1625-1663 (1991b).
- Meccia, G.; Rojas, L. B.; Rosquete, C.; Feliciano, A. S.: Essential oil of *Croton ovalifolius* Vahl from Venezuela. *Flavour Fragrance J* 15 3: 144-146 (2000).
- Milanowski, D. J., Winter, R. E. K., Elvin-Lewis, M. P. F., Lewis, W. H.: Geografic distribution of three alkaloid chemotypes of *Croton lechleri*. *J Nat Prod* 65 6: 814-819 (2002).
- Milo, B.; Risco, E.; Vila, R.; Iglesias, J.; Canigual, S.: Characterization of a fucoarabinogalactan, the main polysaccharide from the gum exudate of *Croton urucurana*. *J Nat Prod* 65 (8): 1143-1146 (2002).
- Mimmanhemin, S.; Apisariyakul, A.: Isolation of active components from *Croton* seeds and their pharmacological activity on rat intestine. *Bull Chieng Mai Ass Med Sci* 12 3:125-133 (1979).
- Minh, P. T.H.; Ngoc, P. H.; Quang, N. Q.; Hashimoto, T.; Takaoka, S.; Asakawa, Y.: A novel ent-kaurane diterpenoid from the *Croton tonkinensis* Gagnep. *Chem Pharm Bull* 51 5: 590-591 (2003).
- Minh, P. T. H.; Ngoc, P. H.; Taylor, W. C.; Cuong, N. M.: A new ent-kaurane diterpenoid from *Croton tonkinensis* leaves. *Fitoterapia* (Article in press) (2004).
- Mirvish, S. S.; Salmasi, S.; Lawson, T. A.; Pour, P.; Sutherland, D.: Test of catechol, tannic acid, bidens pilosa, *Croton* oil, and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-N-amyl nitrosamine. *J Nat Cancer Inst* 74 (6): 1283-1289 (1985).
- Mishima, H.; Ogiso, A.; Kobayashi, S.: Diterpene alcohol from *Croton*-Plants. *Patent-Japan Kokai*- 77 70,010 (1977).
- Mishra, N. C.; Estensen, R. D.; Abdel-Monem, M. M.: Isolation and purification of phorbol from *Croton* oil by reversed-phase column chromatography. *J Chromatogr* 369: 435-439 (1986).
- Mohamedi, I. E.; El Nuri, E. B. E.; Choudhary, M. I.; Khan, S. N.: Bioactive Natural Products from Two Sudanese Medicinal Plants *Diospyros mespiliformis* and *Croton zambesicus*. *Rec. Nat. Prod.* 3 (4): 198-203 (2009).
- Mokkhasmit, M.; Ngarmwathana, W.; Swasdimongkol, K.; Permiphat, U.: Pharmacological evaluation of thai medicinal plants. *J Med Ass Thailand* 54 7: 490-504 (1971a).
- Mokkhasmit, M.; Swatdimongkol, K.; Satrawaha, P.: Study on toxicity of thai medicinal plants. *Bull Dept Med Sci* 12 2/4: 36-65 (1971b).

- Monte, F. J. Q.; Dantas, E. M.; Craveiro, A. A.; Andrade, C. H. S.; Braz-Filho, R.: Diterpenes from *Croton argyrophylloides*. Annual Meeting American Society of Pharmacognosy Univ Mississippi Oxford 46: 24-28 (1983).
- Monte, F. J. Q.; Andrade, C. H. S.; Craveiro, A. A.; Braz-Filho, R.: New tetracyclic diterpenes from *Croton argyrophylloides*. *J Nat Prod* 47 (1): 55-58 (1984).
- Monte, F. J. Q.; Dantas, E. M. G.; Braz-Filho, R.: New diterpenoids from *Croton argyrophylloides*. *Phytochemistry* 27 10: 3209-3212 (1988).
- Morales-Flores, F.; Aguilar, M. I.; King-Díaz, B.; Santiago-Gómez, J. R.; Lotina-Hennsen, B.: Natural diterpenes from *Cróton ciliatoglanduliferus* as photosystem II and photosystem I inhibitors in spinach chloroplasts. *Photosynth. Res.* 91: 71-80 (2007).
- Morimoto, H.: Plaunotol manufacture by plant tissue culture of *Croton species*. *Patent-Japan Kokai Tokyo Koho*- 65 317 90: 51PP (1988).
- Morton, J. F.: A survey of medicinal plants of Curacão. *Econ Bot* 22: 87 (1968).
- Moulis, C.; Fouraste, I.; Bon, M.; Jaud, J.: Crovatin, a furanoid diterpene from *Croton levatii*. *Phytochemistry* 31 4: 1421-1423 (1992a).
- Moulis, C.; Fouraste, I.; Bon, M.: Levatin, an 18-norclerodane diterpene from *Croton levatii*. *J Nat Prod* 55 4: 445-449 (1992b).
- Moura, V. L. A.; Monte, R. F. O.; Braz-Filho, R.: A new casbane-type diterpenoid from *Croton nepetaefolius*. *J Nat Prod* 53 6: 1566-1571 (1990).
- Mukherjee, R.; Axt, E. M.: Cyclitols from *Croton celtidifolius*. *Phytochemistry* 23 11: 2682-2684 (1984).
- Murillo, R. M.; Jakupovic, J.: Clerodanes and secoclerodanes of the *Croton jimenezii*. *Ingenieria y Ciencia Quimica* 19 (2): 68-73 (2000).
- Murillo, R. M.; Jakupovic, J.; Rivera, J. Diterpenes and other constituents from *Croton dracco* (Euphorbiaceae). *Rev Biol Trop* 49 (1): 259-264 (2002).
- NAPRALERT-NATURAL PRODUCTS ALERT.Chicago:Universidade de Illinois. <http://www.uic.edu/pharmacy/depts/PCRP/NAPRALERT.htm>.Consultado em 2002.
- Ngadjui, B. T.; Folefoc, G. G.; Keumedjio, F.; Dongo, E.; Sondengan, B. L.; Connolly, J. D.: Crotonadiol, a labdane diterpenoid from the stem bark of *Croton zambesicus*. *Phytochemistry* 51 1: 171-174 (1999).
- Ngadjui, B. T., Abegaz, B. M.; Keumedjio, F.; Folefoc, G. N.; Kapche, G. W. F. Diterpenoids from the stem bark of *Croton zambesicus*. *Phytochemistry* 60 4: 345-349 (2002).
- Ngamrojnavanich, N.; Tonsiengsom, S.; Lertpratchya, P.; Roengsumran, S.; Puthong, S.; Petsom, A.: Diterpenoids from the stem barks of *Croton robustus*. *Arch Pharm Res* 26 11: 898-901 (2003).

- Nihei, K.; Hanke, F. J.; Asaka, Y.; Matsumoto, T.; Kubo, I.: Insect antifeedants from tropical plants II: structure of zumsin. *J Agr Food Chem* 50 (18): 5048-5052 (2002).
- Nihei, K. I.; Asaka, Y.; Mine, Y.; Kubo, I.: Insect antifeedants from *Croton jatrophioides*: structures of zumketol, zumsenin, and zumsenol. *J Nat Prod* 68 (2): 244-247 (2005).
- Nihei, K.; Asaka, Y.; Mine, Y.; Yamada, Y.; Iigo, M.; Yanagisawa, T.; Kubo, I.: Musidunin and Musiduol, Insect Antifeedants from *Croton jatrophioides*. *Journal of Natural Products* 69 (6): 975-977 (2006).
- Nordal, A.; Krogh, A.; Ogner, G.: The occurrence of phorbic acid in plants. *Acta Chem Scand* 19 (7): 1705-1708 (1965).
- Novoa, B. E.; Céspedes, A.; De Garcia, L. A.; Olarte, C. J.: Quercitrina um flavonoide com atividade hipotensora obtenido del *Croton glabellus*. *Rev. Col Cien. Quim Farm* 7-13 (1979).
- Ogiso, A.; Kitazawa, E.; Kurabayashi, M.; Sato, A.; Takahashi, S.; Noguchi, H.; Kuwano, H.; Kobayashi, S.; Mishima, H.: Isolation and structure of anti-peptic ulcer diterpene from thai medicinal plant. *Chem Pharm Bull* 26 10: 3117-3123 (1978).
- Ogiso, A.; Kitazawa, E.; Mikuriya, I.; Promdej, L.: Original plant of a thai crude drug, Plau-noi. *Shoyakugaku zasshi* 35: 287-290 (1981).
- Ortega, T.; Carretero, M. E.; Pascual, E.; Villar, A. M.; Chiribiga, X.: Anti-inflammatory activity of ethanolic extracts of plants used in traditional medicine in Ecuador. *Phytother Res* 10 S121-S1222 (1996).
- Palazzino, G.; Federici, E.; Rasoanaivo, P.; Galeffi, C.; Delle Monache, F.: 3,4-seco diterpenes of *Croton geayi*. *Gaz. Chimica. Italian* 127 6: 311-314 (1997).
- Palmeira, S. F.; Moura, F. D.; Alves, V.D.; Oliveira, F. M.; Bento, E. S.; Conserva, L. M.; Andrade, E. H. D.: Neutral components from hexane extracts of *Croton sellowii*. *Flavour and Fragrance Journal* 19 1: 69-71 (2004).
- Paredes, A. L.; Luque, R. S.; Olarte, J. C.; Caile, A. J.: Caracterización de la fracción responsable del efecto hipotensor del *Croton glabellus*: *Rev. Col Cienc Quim Farm* 4 2: (1985).
- Payo, A. H.; Sandoval, D. L.; Vélez, H. C.; Oquendo, M. S.: Alcaloides en la especie Cubana *Croton micradenus* Urb. *Rev Cubana Farm* 35 1:61-65 (2001).
- Pereira, A. S.; Amaral, C. F.; Barnes, R. A.; Cardoso, J. N.; Neto, F. R. A. Identification of isoquinoline alkaloids in crude extracts by High Temperature Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Phytochem Anal* 10 5: 254-258 (1999).
- Peres, C.; Anesini, C.: Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by Argentinean Medicinal. *Fitoterapia* 65 2: 196-172 (1994).
- Peres, M. T. L. P.; Monache, F. D.; Cruz, A. B.; Pizzolatti, M. G.; Yunes, R. A.: Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol* 56 3: 223-226 (1997).

- Peres, M. T. L. P.; Pizzolatti, M. G.; Yunes, R. A.; Delle Monache, F.: Clerodane diterpenes of *Croton urucurana*. *Phytochemistry* 49 1: 171-174 (1998a).
- Peres, M. T. L. P.; Monache, F. D.; Pizzolatti, M. G.; Santos, A. R. S.; Beirith, A.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.: Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmacochemical criteria used in their isolation. *Phytother Res* 12 3: 209-211 (1998b).
- Persinos, G. J.: Anti-inflammation compositions containing Taspine or Acid Salts there of and method of use. *Patent-Us- 3 694*: 557- 688 (1972).
- Persinos, G. J.; Farnsworth, N. R.; Blomster, R. N.; Blake, D. A.: Studies on South American plants II. Taspine, isolation and anti-inflammatory activity. *Lloydia* 37 (4): 644C (1974).
- Persinos, G. J.; Blomster, R. N.; Blake, D. A.; Farnsworth, N. R.: South American plants II. Taspine, isolation and anti-inflammatory activity. *J Pharm Sci* 68 (1): 124-126 (1979).
- Pessoa, C.; Silveira, E. R.; Lemos, T. L. G.; Wetmore, L. A.; Moraes, M. O.; Leyva, A.: Antiproliferative effect of compounds derived from plants of northeast Brazil. *Phytother Res* 14 (3): 187-191 (2000).
- Phan, T. S.; Van, N. H.; Phan, M. G.; Taylor, W. C.: Contribution to the study on bioactive substances from *Croton tonkinensis* Gagnep ( Euphorbiaceae). *Tap Chi Hoa Hoc* 37 4: 1-2 (1999).
- Phan, M. G.; Phan, T. S.: Two long chain alkyl alcohols from the leaves of *Croton tonkinensis* Gagnep, Euphorbiaceae. *Tap Chi Hoa Hoc* 42 (1): 132 (2004).
- Phan, M. G.; Lee, J. J.; Phan, T. S.: Flavonoid glucosides from the leaves of *Croton tonkinensis* Gagnep, Euphorbiaceae. *Tap Chi Hoa Hoc* 42 (1): 125-128 (2004).
- Phan, M. G.; Otsuka, H.; Phan, T. S.: Three minor ent-kaur-16-ene-type diterpenes from *Croton tonkinensis* Gagnep. *Tap Chi Hoa Hoc* 43 (2): 263-264 (2005).
- Piacente, S.; Belisario, M. A.; Del Castillo, H.; Pizza, C.; De Feo, V.: *Croton ruizianus*: platelet proaggregating activity of two new pregnane glycosides. *J Nat Prod* 61 3: 318-322 (1998).
- Pieters, L. A.; Vlietinck, A. J.: Phorbol ester constituents of *Croton* oil. *Planta Med* 52 (6): 465-468 (1986).
- Pieters, L. A. C.; Vanden Berghe, D. A.; Vlietinck, A. J.: A dihydrobenzofuran lignan from *Croton erythrochilus*. *Phytochemistry* 29 1: 348-349 (1990).
- Pieters, L.; De Bruyne, T.; Mei, G.; Lemiere, G.; Vanden Berghe, D.; Vlietinck, A. J.: In vitro and in vivo biological activity of South American Dragon`s Blood and its constituents *Planta Med Suppl* 58 1: A582-A583 (1992).
- Pieters, L.; De Bruyne, T.; Claeys, M.; Vlietinck, A.; Calomme, M.; Vanden Berghe, D.: Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from South American Dragon`s Blood (*Croton* spp.) as an inhibitor of cell proliferation. *J Nat Prod* 56 6: 899-906 (1993).

Pieters, L.; De Bruyne, T.; Van Poel, B.; Vingerhoets, R.; Totte, J.; Vanden Berghe, D.; Vlietinck, A. J.: In vivo wound healing activity of Dragon's Blood (*Croton* spp), a traditional South American drug, and its constituents. *Phytomedicine* 2 1: 17-22 (1995).

Pooley, E.: *The Complete Field Guide to Trees of Natal, Zululand and Transkei*. Natal Flora Publication Trust 222 (1993).

Pornpakakul, S.; Liangsakul, J.; Ngamrojanavanich, N.; Roengsumran, S.; Sihanonth, P.; Piapukiew, J.; Sangichien, E.; Puthong, S.; Petsom, A.: Cytotoxic activity of four xanthenes from *Emericella varicolor*, an endophytic fungus isolated from *Croton oblongifolius*. *Arch Pharm Res* 29 (2): 14-144 (2006).

Pudhom, K.; Vilaivan, T.; Ngamrojanavanich, N.; Dechangyipart, S.; Sommit, D.; Petsom, A.; Roengsumran, S.: Furanocembranoids from the Stem Bark of *Croton oblongifolius*. *Journal of Natural Products* 70 (4): 659-661 (2007).

Puebla, P.; López, J. L.; Guerrero, M.; Carrón, R.; Martín, M. L.; Roman, L. S.; Feliciano, A. S.: Neoclerodane diterpenoids from *Croton schiedeana*. *Phytochemistry*, 62: 551-555 (2003).

Puebla, P.; Correa, S. X.; Guerrero, M.; Carron, R.; San Feliciano, A.: New cis-clerodane diterpenoids from *Croton schiediana*. *Chem Pharm Bull* 53 93: 328-329 (2005a).

Puebla, P.; Correa, S. X.; Guerrero, M. F.; San Feliciano, A.: Phenylbutanoid derivatives from *Croton schiedeana*. *Biochemical Systematics and Ecology* 33 (8): 849-854 (2005b).

Quintyne-Walcott, S.; Maxwell, A. R.; Reynolds, W. F.: Crotogossamide, a cyclic nonapeptide from the latex of *Croton gossypifolius*. *J Nat Prod* 70 (8): 1374-1376 (2007).

Ramos, F.; Takaishi, Y.; Kashiwada, Y.; Osorio, C.; Duque, C.; Acuna, R.; Fujimoto, Y.: Ent-3,4-seco-labdane and ent-labdane diterpenoids from *Croton stipuliformis* (Euphorbiaceae). *Phytochemistry* 69 (12): 2406-2410 (2008).

Ramirez, U. R.; Mostacero, L. J.; Garcia, A. E.; Mejia, C. F.; Palael, P. F.; Medina, C. D.; Miranda, C. H.: Vegetales empleados en medicina tradicional Norpervana. *Banco Arg. Del Peru Nac Univ Trujillo*, Trujillo, Peru Junho, 1988: 54 PD (1988).

Rao, P. S.; Sachdeu, G. P.; Seshadri, T. R.; Singh, H. B.: Isolation and constitution of Oblongifoliol, a new diterpene of *Croton oblongifolius*. *Tetrahedron Letters* 45: 4685-4686 (1968).

Ribeiro, E. M.; Paulo, M. Q.; Souza Brito, A. R. M. S.: Isolation of active substances from *Croton campestris* ST. HILL (Euphorbiaceae) leaves. *Rev. Bras Farm* 74 2: 36-41 (1993).

Rios, M. Y.; Aguilar-Guadarrama, A. B.: Nitrogen-containing phorbol esters from *Cróton ciliatoglandulifer* and their effects on cyclooxygenases-1 and 2. *J. Nat. Prod.* 69: 887-890 (2006).

Risco, E.; Ghia, F.; Vila, R.; Iglesias, J.; Alvarez, E.; Caniqueral, S.: Immunomodulatory activity and chemical characterisation of sangre de drago (Dragon's blood) from *Croton lechleri*. *Planta Med* 69 (9): 785-794 (2003).

- Rodriguez-Hahn, L.; Rodriguez, J. J.; Romo, J.: Isolation and structure of Draconin. *Rev Latinoamer Quim* 6 3: 123-126 (1975).
- Rodriguez-Hahn, L.; Valencia, A.; Saucedo, R.; Diaz, E.: Aislamiento y estructura de los componentes quimicos de *Croton pyramidalis*. *Rev. Latinoamer Quim* 12 1: 16-19 (1981).
- Roengsumran, S.; Luangdilok, W.; Petsom, A.; Praruggamo, S.; Pengprecha, S.: Struture of swassin, a new furanoid diterpene. *J Nat Prod.* 45 6: 772-773 (1982).
- Roengsumran, S.; Achayindee, S.; Petson, A.; Pudhom, K.; Singtothong, P.; Surachetapan, C.; Vilaivan, T.: Two new cembranoids from *Croton oblongifolius*. *J Nat Prod* 61 5: 652-654 (1998).
- Roengsumran, S.; Petson, A.; Sommit, D.; Vilaivan, T.: Labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. *Phytochemistry* 50 3: 449-453 (1999a).
- Roengsumran, S.; Singtothong, P.; Pudhom, K.; Ngamrochanavanich, N.; Petsom, A.; Chaichantipyuth, C.: Neocrotocembranal from *Croton oblongifolius*. *J Nat Prod* 62 8: 1163-1164 (1999b).
- Roengsumran, S.; Petsom, A.; Kuptiyanuwat, N.; Vilaivan, T.; Ngamrojnavanich, N.; Chaichantipyuth, C.; Puthong, S.: Cytotoxic labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. *Phytochemistry* 56 1: 103-107 (2001).
- Roengsumran, S.; Musikul, K.; Petsom, A.; Vilaivan, T.; Sangvanish, P.; Pompakakul, S.; Puthong, S.; Chaichantipyuth, C.; Jaiboon, N.; Chaichit, N. Croblongifolin, a new anticancer clerodane from *Croton oblongifolius*. *Planta Med* 68 3:274-277 (2002).
- Roengsumran, S.; Pornpakakul, S.; Muangsin, N.; Sangvanich, P.; Nhujak, T.; Singtothong, P.; Chaichit, N.; Puthong, S.; Petsom, A.: New halimane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. *Planta Med* 70 1: 87-89 (2004).
- Roengsumran, S.; Pata, P.; Ruengraweewat, N.; Tummatorn, J.; Pompakakul, S.; Sangvanich, P.; Puthong, S.; Petsom, A.: New cleistanthane diterpenoids and 3,4-seco-cleistanthane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. *Chemistry of Natural Compounds* 45 (5): 641-646 (2009).
- Rojas, E. T.; Rodriguez-Hahn, L.: Nivenolide, a diterpene lactone from *Croton niveus*. *Phytochemistry* 17: 574-575 (1978).
- Rosa, M. S. S.; Mendonça Filho, R. R.; Bizzo, H. R.; Rodrigues, I. A.; Soares, R. M. A.; Souto Padron, T.; Alviano, C. S.; Lopes, A. H. C. S.: Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (6): 1985-1901 (2003).
- Rouquayrol, M. Z.; Fonteles, M. C.; Alencar, J. E.; Matos, F. J. A.; Craveiro, A.A.: Molluscicidal activity of essential oils from Northeastern Brazilian plants. *Rev Brasil Pesq Med Biol* 13: 135-143 (1980).
- Sabnis, S. D.; Bedi, S. J.: Ethnobotanical studies in Dadra-Nagar Haveli and Daman Indian. *J. For* 6 1: 65-69 (1983).
- Sanchez, V.; Sandoval, D.: Alkaloids in Cuba species of *Croton* L. Genus.II . Chemical of *C. stenophyllus*. *Rev Cubana Farm* 16: 45-55 (1982a).

Sanchez, V.; Sandoval, D.: Alkaloids in Cuban species of *Croton* L. genus, 2. Chemical study of *C. stenophyllus*. *Rev Cubana Farm* 16: 46-55 (1982b).

Sánchez-Mendoza, M. E.; Reyes-Trejo, B.; la Rosa, L.; Rodríguez-Silverio, J.; Castillo-Henke, C.; Arrietal, J.: Polyalthic Acid isolated from *Cróton reflexifolius* has relaxing effect in guinea pig tracheal smooth muscle. *Pharmaceutical Biology* 46 (10-11): 800-807 (2008).

Santos, H. S.; Barros, F. W. A.; Albuquerque, M. R. J. R.; Bandeira, P. N.; Pessoa, C.; Braz-Filho, R.; Monte, F. J. Q.; Leal-Cardoso, J. H.; Lemos, T. L. G.: Cytotoxic diterpenoids from *Croton argyrophyllodes*. *Journal of Natural Products* 72 (10): 1884-1887 (2009).

Satishi, S.; Bhakuni, D. S.: Constituents of Indian and Other Plants. *Phytochemistry* 11 9: 2888-2890 (1972).

Sato, A.; Ogiso, A.; Kuwano, H.: Acyclic diterpenes from *Croton kerrii*. *Phytochemistry* 19: 2207-2209 (1980).

Sato, A.; Kurabayashi, M.; Ogiso, A.; Kuwano, H.: Poilaneic acid, a cembranoid diterpene from *Croton poilanei*. *Phytochemistry* 20 (8): 1915-1918 (1981).

Schmeda-Hirschmann; Rojas de Arias, A.: A screening method for natural products on triatomine bugs. *Phytother Res* 6 2: 68-73 (1992).

Schneider, C.; Breitmaier, E.; Bayma, J. C.; França, L. F.; Kneifel, H.; Krebs, H. C. Maravuic acid, a new seco-labdane diterpene from *Croton matourensis*. *Liebigs Ann chem.* 1995 4: 709-710 (1994).

Schneider, C.; Breitmaier, E.; Bayma, J. D.; De Franca, L. F.; Kneifel, H.; Krebs, H. C.: Maravuic acid, a new seco-labdane diterpene from *Croton matourensis*. *Liebigs Ann Chem* 4: 709-710 (1995).

Selvanayahgam, Z. E.; Gnanevendhan, S. G.; Balakrishna, K.; Rao, R. B.: Antisnake venom botanicals from ethnomedicine. *J Herbs Spices Med Plants* 2 4: 45-100 (1994).

Shetty, S. N.; Anika, S. M.; Asuzu, U. I.: Investigations on *Croton penduliflorus* Hutch:I Observation on pharmacognostic, physicochemical and pharmacological characteristics. *J. Crude Drug Res* 21 2: 49-58 (1983).

Shibata, W.; Murai, F.; Akiyama, T.; Siriphol, M.; Matsunaga, E.; Morimoto, H. Micropropagation of *Croton sublyratus* a tropical medicinal importance. *Plant Cell Rep* 16 3/4: 147-152 (1996).

Siems, K.; Dominguez, X. A.; Jakupovic, J.: Diterpenes and other constituents from *Croton cortesianus*. *Phytochemistry* 31 12: 4363-4365 (1992).

Silveira, E. R.; Mc Chesney, J. D.: 6,7-Oxygenated neo-clerodane furan diterpenes from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry* 36 6:1457-1463 (1994).

Simões, J. C.; Silva, A. J. R.; Serruya, H.; Bentes, M. H. S.: Dehydrocrotonin, a norditerpenoid from *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). *Cienc Cult* 31 (10): 1140-1141 (1979).

- Siqueira, N. C. S.; Silva, G. A. A. B.; Bauer, L.; Alice, C.; Santana, B.: Alguns componentes do óleo essencial de *Croton nitrariifolius* Baill-Euphorbiaceae (nota previa). *Rev Bras Farm* 65 1/3: 62-64 (1984).
- Siriphol, M.; Matsunaga, E.; Shibata, W.; Murai, F.; Toshiyuki, A. Cultivation of *Croton sublyratus* Kurz in Thailand. *Proc Int Symp Nat Med*, oct 28-30-1997, Kyoto, Japan: 58-64-(1997).
- Son, P. T.; Giang, P. M.; Taylor, W. C. An ent-kaurane diterpenoid from *Croton tonkinensis*. *Aust J Chem* 53 11/12: 1003-1005 (2000).
- Spencer, C. F.; Koniuszy, F. R.; Rogers, E. F.; Shavel, J. R. J.; Easton, N. R.; Kaczka, E. A.; Seeler, A. O.: Survey of plants for antimalarial activity. *Lloydia* 10: 145-174 (1947).
- Stirpe, F.; Pession-Brizzi, A.; Lorenzoni, E.; Strocchi, P.; Montanaro, L.; Sperti, S.: Studies on the proteins from seeds of *Croton tiglium* and of *Jatropha curcas*. Toxic properties and inhibition of protein synthesis in vitro. *Biochem J* 156: 1-6 (1976).
- Stuart, K. L.; Woo-Ming, R. B.: Alkaloids from *Croton plumier*. *Phytochemistry* 8: 777-780 (1969).
- Stuart, K. L. Chemical and biological investigations of the *Croton* genus. *Rev. Latinoamer. Quim.*, 40-143 (1970).
- Stuart, K. L.; Mc Neill, D.; Kutney, J. P.; Eigendorf, G.; Klein, F. K.: Isolation and synthesis of glutamine and glutarimide derivatives from *Croton humilis*. *Tetrahedron* 29: 4071-4075 (1973).
- Stuart, k. L.; Graham, L.: Alkaloid biosynthesis in *Croton flavens*. *Phytochemistry* 12: 1967-1972 (1973)
- Stuart, K. L.; Woo-Ming, R. B.: Vomifoliol in *Croton* and *Paulecourea* species. *Phytochemistry* 14: 594-595 (1975).
- Stuart, K. L.; Roberts, E. V.; Whittle, Y. G.: A general method for Vomifoliol detection. *Phytochemistry* 15: 332-333 (1976).
- Suarez, A. I.; Blanco, Z.; Monache, F. D.; Compagnone, R. S.; Arvelo, F.: Three new glutarimide alkaloids from *Croton cuneatus*. *Nat Prod Res* 18 (5): 421-426 (2004).
- Suárez, A. I.; Vasquez, L. J.; Manzano, M. A.; Compagnone, R. S.: Essential oil composition of *Cróton cuneatus* and *Croton malambo* growing in Venezuela. *Flavour and Fragrance Journal* 20: 611-614 (2005).
- Subramanian, S. S.; Nagarajan, S.; Sulochana, N.: Flavonoids of some Euphorbiaceous plants. *Phytochemistry* 10: 2548-2549 (1971).
- Sutthivaiyakit, S.; Nareeboon, P.; Ruangrangsri, N.; Ruchirawat, S.; Pisitjaroenpong, S.; Mahidol, C.: Labdane and pimarane diterpenes from *Croton joufra*. *Phytochemistry* 56 8: 811-814 (2001).
- Takahashi, S.; Kurabayashi, M.; Kitazawa, E.; Haruyama, H.; Ogiso, A.: Plaunolide, a furanoid diterpene from *Croton sublyratus*. *Phytochemistry* 22 1: 302-303 (1983).

- Tammami, B.; Torrance, S. J.; Fabela, F. V.; Wiedhopf, R. M.; Cole, J. R.: Preliminary investigation of *Croton californicus* var. *Tenuis* and *Uvaria kirkii*: a xanthone and benzyldihydrochalcone. *Phytochemistry* 16: 2040 (1977).
- Tan, G. T.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D.; Hughes, S. H.; Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase. *J Nat Prod* 54: 143-154 (1991).
- Tansakul, P.; De-Eknamkul, W.: Geranylgeraniol-18-hydroxylase: the last enzyme on the plaunotol biosynthetic pathway in *Croton sublyratus*. *Phytochemistry* 47 (7): 1241-1246 (1998)
- Tchissambou, L.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Khuong-Huu, F.: Crotochryliferan and Crotohaumanoxide, new diterpenes from *Croton haumanianus* J. Leonard: *Tetrahedron* 46 15: 5199-5202 (1990).
- Thongtan, J.; Kittakoop, P.; Ruangrunsi, N.; Saenboonrueng, J.; Thebtaranonth, Y.: New antimycobacterial and antimalarial 8,9-secokaurane diterpenes from *Croton kongensis*. *J Nat Prod* 66 6: 868-870 (2003).
- Thuan, B. T.; Nhu, T. V.: The chemical composition of the *Croton tonkinensis* Gagnep and its action on parasites of experimental malaria. *Tap Chi Duoc Hoc* 5: 11-12 (1991).
- Thuong, P. T.; Dao, T. T.; Pham, T. H. M.; Nguyen, P. H.; Le, T. V. T.; Lee, K. Y.; Oh, W. K.: Crotonkinensins A and B, diterpenoids from the Vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis*. *Journal of Natural Products* 72 (11): 2040-2042 (2009).
- Tiwari, K. P.; Choudari, R. N.; Paney, G. D.: 3-Methoxy-4-6-dihydroxymorphinandien-7-one, an alkaloid from *Croton bomplandianun*. *Phytochemistry* 20: 863-864 (1981).
- Torres, M. C. M.; Assunção, J. C.; Santiago, G. M. P.; Andrade-Neto, M.; Silveira, E. R.; Costa-Lotufo, L. V.; Bezerra, D. P.; Marinho Filho, J. D. B.; Viana, F. A.; Pessoa, O. D. L.: Larvicidal and nematicidal activities of the leaf essential oil of *Cróton regelianus*. *Chemistry & Biodiversity* 5 (2008).
- Tseng, S. S.; Van Duuren, B. L.; Solomon, J. J.: Synthesis of 4A alpha-phorbol 9-myristate 9A-acetate and related esters. *J Org Chem* 42: 3645-3649 (1977).
- Ubillas, R.; Jolad, S. D.; Bruening, R. C.; Kernan, M. R.; King, S. R.; Sesin, D. F.; Barrett, M.; Stoddart, C. A.; Flaster, T.; Kuo, J.; Ayala, F.; Meza, E.; Castanel, M.; Mc Meekin, D.; Rozhon, E.; Tempesta, M. S.; Barnard, D.; Huffman, J.; Smee, N.; Sidwell, R.; Soike, K.; Brazieri, A.; Safrin, S.; Orlando, R.; Kenny, P. T. N.; Berova, N.; Nakanish, K.: SP-303, an Antiviral Oligomeric Proanthocyanidin from The Latex of *Croton lechleri* (Sangre de Grado). *Phytomedicine* 1 2: 17-106 (1994).
- Upadhyay, R. R.; Hecher, E.: A New Ciptic Irritant And Cocarcinogen From Seeds of *Croton sparsiflorus*. *Phytochemistry* 15: 1070-1072 (1976).
- Usman, L. A.; Olawore, N. O.; Oladosu, I.; Hamid, A. A.; Elaigwu, S. E.: Constituent of Leaf Oil of *Croton zambesicus* Muell. Arg Growing in North Central Nigeria. *Middle-East Journal of Scientific Research* 4 (4): 242-244 (2009).

- Vaisberg, A. J.; Milla, M.; Planas, M. D. C.; Cordova, J. L.; De Augusti, E. R.; Ferreira, R.; Mustiga, M. D. C.; Carlin, L.; Hammond, G. B.: Taspine is the cicatrizant principle in Sangre de Grado extracted from *Croton lechleri*. *Planta Med* 55 2: 140-143 (1989).
- Vigor, C.; Fabre, N.; Fouraste, I.; Moulis, C.: Three clerodane diterpenoids from *Croton eluteria* Bennett. *Phytochemistry* 57 8: 1209-1212 (2001).
- Vigor, C.; Fabre, N.; Fouraste, I.; Moulis, C.: Neoclerodane diterpenoids from *Croton eluteria*. *J Nat Prod* 65 (8): 1180-1182 (2002).
- Vongchareonsathit, A.; De-Eknamkul, W.: Rapid TLC-Densometric analysis of Plaunotol from *Croton sublyratus* leaves. *Planta Med* 64 3: 279-280 (1998).
- Weber, J.; Hecker, E.: Cocarcinogens of the diterpene ester type from *Croton flavens* and esophageal cancer in Curacão. *Experientia* 34: 679-682 (1977).
- Weber, J.; Hecker, E.: Cocarcinogens of the diterpene ester type from *Croton flavens* and esophageal cancer in Curaçao. *Experientia* 34: 679-682 (1978).
- Webster, G. L.: Systematics of the Euphorbiaceae. In: *Annals of the Missouri Botanic Garden, California*, EUA. N.81, v.1, p44. (1994).
- Weckert, E.; Hummer, K.; Addae-Mensah, I.; Achenbach, H.: The absolute configuration of Chiromodine. *Phytochemistry* 31 6: 2170-2172 (1992).
- Williams III, L.; Evans, P. E.; Bowers, W. S.: Defensive chemistry of an aposematic bug, *Pachycoris stallii* uhler and volatile compounds of its host plant *Croton californicus* Muell-Arg. *Journal of Chemical Ecology* 27 (2) (2001).
- Wilson, R. S.; Neubert, L. A.; Huffman, J. C.: The chemistry of Euphorbiaceae. A new diterpene from *Croton californicus*. *J Amer Soc* 98: 3669 (1976).
- Wilson, R. T.; Marian, W. G.: Medicine and magic central tigre a contribution to the ethnobotany of the Ethiopian Plateau. *Econ Bot* 33: 29-34 (1979).
- Woerdenbag, H. J.; Bos, R.; Van Meeteren, H. E.; Baarslag, J. J. J.; De Jong Van Der Berg, L. T. W.; Pras, N.; Do Rego Kuster, G.; Petronia, R. R. L.; Vos, G. I.: Essential oil of *Croton flavens* L., a medicinal plant from Curaçao. *J Essent Oil Res* 12 6: 667-671 (2000).
- Woo, W. S.; Lee, E. B.; Shin, K. H.; Kang, S. S.; Chi, H.J.: A review of research in plants for fertility regulation in Korea. *Korean J Pharmacog* 12 3: 153-170 (1981).
- Wu, X. A.; Zhao, Y. M.; Yu, N. J.: A novel analgesic pyrazine derivative from leaves of *Croton tiglium* L. *Journal of Asian Natural Products Research* 9 (5): 451-455 (2007).
- Yamale, S. C.; Koudou, J.; Samb, A.; Heitz, A.; Teulade, j. C.: Structural elucidation of a new furoclerodane from stem barks of *Croton mayumbensis* J. Leonard. *International Journal of Physical Sciences* 4 (3): 96-100 (2009).

Yang, X.; Chen, S.; Lin, Q.; Deng, S.: Terpenoid from roots of *Croton crassifolius*. *Guangxi Zhiwu* 29 (2): 272-274 (2009).

## PARTE EXPERIMENTAL



## 4. Parte Experimental

### 4.1. Métodos cromatográficos

Cromatografias em coluna por adsorção (CC) sob pressão reduzida e Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP) utilizando-se como adsorvente sílica gel Merck 7734, com partículas 0,063-0,200 mm e sílica flash Merck com partículas 0,040-0,063 mm de diâmetros, respectivamente. A eluição se procedeu utilizando-se como eluentes, hexano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias em gradiente crescente de polaridade.

As Cromatografias em Camada Delgada Analítica (CCDA) foram feitas utilizando sílica gel 60, da Merck PF 254 artigo 7749 na espessura 0,25mm, suspensa em água destilada (1:2), distribuída sobre placas de vidro por meio de um cursor “Quick fit”, secas ao ar e ativadas em estufa a 110°C durante cerca de 2 horas.

Os solventes empregados foram das marcas MERCK, VETEC e solventes comerciais destilados na UFPB.

As revelações das substâncias nas cromatoplas analíticas foram executadas pela exposição à lâmpada de irradiação ultravioleta em aparelho Mineralight, modelo UVGL- 58 em dois comprimentos de onda (254 e 366nm) e/ou câmara saturada com vapores de iodo.

### 4.2. Métodos espectroscópicos

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro: BOMEM, modelo MB 100, na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registrados em espectrômetros VARIAN, modelo MERCURY, operando a 200 MHz (RMN  $^1\text{H}$ ) e 50 MHz (RMN  $^{13}\text{C}$ ) e SYSTEM operando a 500 MHz (RMN  $^1\text{H}$ ) e 125 MHz (RMN  $^{13}\text{C}$ ). O solvente utilizado na dissolução das amostras foi clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz. As multiplicidades dos sinais em RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *dd* (duplo duplete), *t* (triplete) *qd* (quarteto de duplete) e *m* (multiplete), *dt* (triplete de duplete ou duplo triplete).

Os espectros de massas foram obtidos utilizando espectrômetro de massas de alta resolução (EM-TOF) da marca Bruker, modelo Microtof II, pela técnica de Ionização por Eletrospray, modo positivo (ESI+) ou negativo (ESI-) e os espectros de massas das fragmentações (EM-TRAP) foram obtidos pela técnica de Ionização por Eletrospray, modo

positivo (ESI+) ou negativo (ESI-), através do espectrômetro de massas da marca Bruker, modelo Ion Trap-Amazonx, localizado no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise –LMCA, UFPB.

#### 4.3. Ponto de fusão

O ponto de fusão das substâncias foi determinado em aparelho digital para ponto de fusão, modelo MQAPF-302 da Microquímica, com bloco de platina em microscópio óptico tipo “Kofler”, marca REICHERT, modelo R3279, com variação de temperatura de 0-350 °C.

#### 4.4. Rotação específica

A rotação específica das substâncias foi realizada no polarímetro do modelo Polarimeter, série P-2000, marca JASCO.

#### 4.5. Coleta do material botânico

As partes aéreas de *Croton grewioides* foram coletadas no município de Serra-Branca, estado da Paraíba, em março de 2007. O material botânico foi identificado pela Profa. Maria de Fátima Agra, da Universidade Federal da Paraíba; uma exsicata da planta esta depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (JPB), da Universidade Federal da Paraíba sob identificação AGRA et al. 6987.

#### 4.6. Processamento das partes aéreas de *Croton grewioides*

O material botânico foi seco em estufa com ar circulante a temperatura de 45 °C durante 3 a 4 dias. Quando seco, o material foi submetido a um processo de pulverização em moinho mecânico, obtendo-se 2500 g de pó.

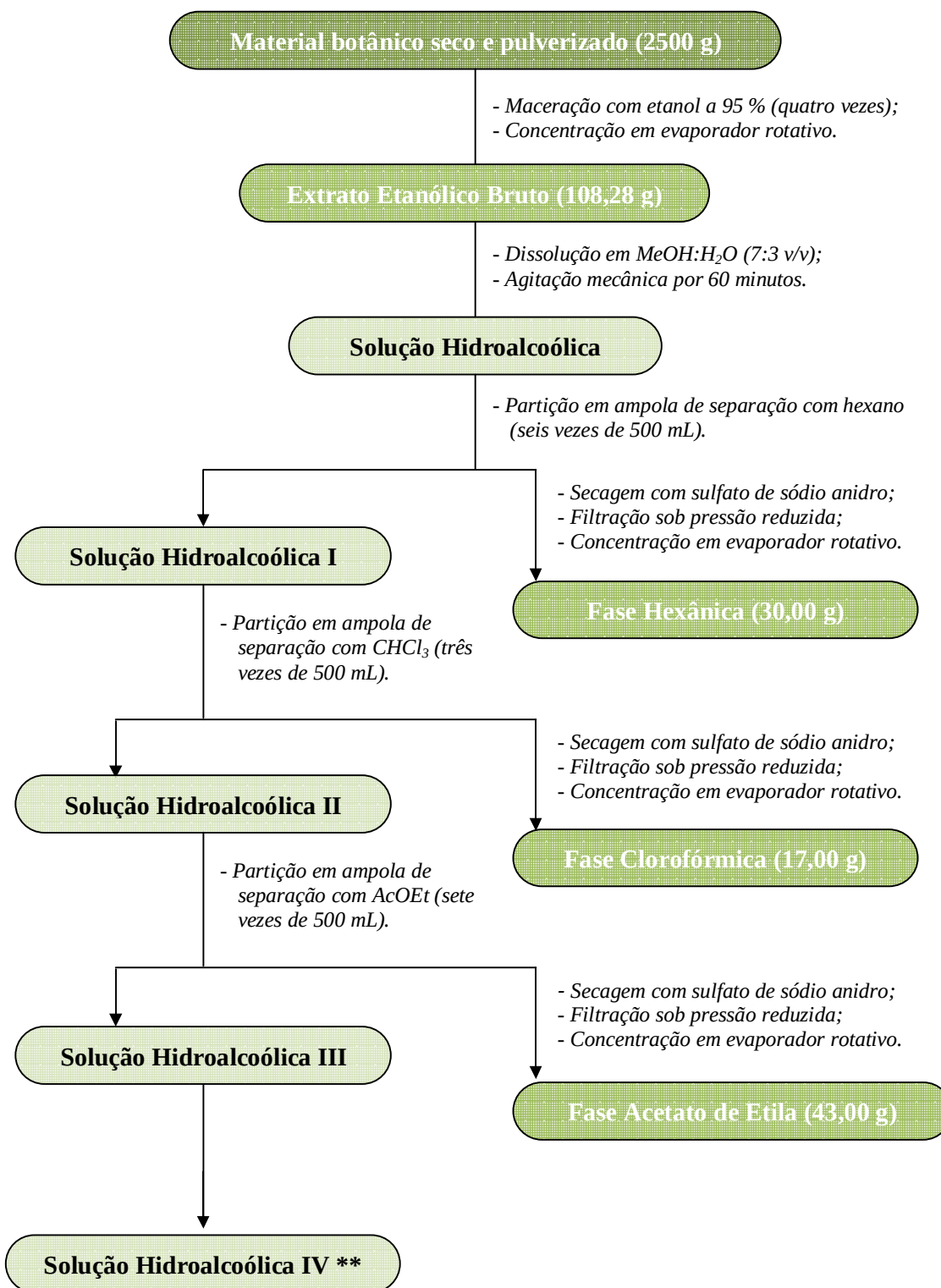
#### 4.7. Obtenção do extrato etanólico bruto

O pó das partes aéreas (2500 g), seco e pulverizado foi submetido à maceração exaustiva com etanol a 95%, em um recipiente de aço inoxidável, durante 72 horas. Essa etapa foi repetida por quatro vezes. Após a extração, a solução extrativa foi concentrada em rotavapor sob pressão reduzida a uma temperatura de 45 °C obtendo-se o extrato etanólico bruto (116,28 g) (**Rendimento 4,65% em relação ao peso seco da planta**).

#### 4.8. Fracionamento Cromatográfico do extrato etanólico bruto

Uma alíquota deste extrato (5,00 g) foi separado para testes farmacológicos e outra alíquota (3,00 g) para a avaliação fitoquímica preliminar. O restante do extrato (108,28 g) foi dissolvido em uma solução de MeOH:H<sub>2</sub>O (7:3 v/v) e homogeneizado sob agitação mecânica por 60 minutos, obtendo-se uma solução hidroalcoólica que foi particionada separadamente e consecutivamente com 3000 mL de hexano, 1500 mL de clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) e 3500 mL de acetato de etila (AcOEt), em ampola de separação (Fluxograma 1, p.137). As soluções obtidas no processo de partição foram tratadas com sulfato de sódio anidro para secagem, submetidos à filtração sob pressão reduzida e concentradas em evaporador rotativo à temperatura média de 40,0 °C obtendo-se três fases: 30,00 g de fase hexânica (**Rendimento 1,20%**), 17,00 g de fase CHCl<sub>3</sub> (**Rendimento 0,68%**) e 43,00 g de fase AcOEt (**Rendimento 1,72%**) (Fluxograma 1, p. 137).

**Fluxograma 1-** Etapas envolvidas no processo de obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Croton grewoides* Baill.



\*\* Reservada para estudos posteriores

#### 4.9. Avaliação fitoquímica preliminar dos constituintes químicos

Esta triagem procura sistematizar, ou rastrear os principais grupos de constituintes químicos que compõem um extrato vegetal. É um exame rápido e superficial através de reagentes de coloração ou precipitação que irão revelar ou não a presença de metabólitos secundários presentes em um extrato. A triagem fitoquímica preliminar foi realizada com o extrato etanólico bruto, utilizando a metodologia descrita por Matos (1997). Os resultados do “screening” fitoquímico encontram-se sumarizados no Quadro 3 (p. 138), abaixo.

**Quadro 3-** Triagem fitoquímica realizada com o extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Croton grewioides* Baill.

| GRUPOS QUÍMICOS                 | TESTES APLICADOS       | RESULTADOS |
|---------------------------------|------------------------|------------|
| <b>Alcalóides</b>               | Bouchardat             | (-)        |
|                                 | Mayer                  | (-)        |
|                                 | Dragendorff            | (-)        |
|                                 | Ácido sílico-tungstico | (-)        |
| <b>Esteróides e terpenóides</b> | Lieberman-Buchard      | (++)       |
| <b>Taninos</b>                  | Cloreto férrico 2%     | (-)        |
| <b>Flavonóides</b>              | Shinoda                | (+)        |
|                                 | Oxalo-bórico           | (++)       |
| <b>Saponinas</b>                | Teste de espuma        | (-)        |

Nos resultados dos testes foram utilizadas as seguintes convenções:

(-) Reação negativa

(+) Reação fracamente positiva

(++) Reação positiva

(+++) Reação fortemente positiva

#### 4.10. Biomonitoramento do extrato etanólico bruto e fases de *Croton grewioides* Baill. com *Artemia salina* Leach.

O extrato etanólico bruto e as fases de *Croton grewioides* foram pesadas e submetidas a teste de triagem biológica utilizando a *Artemia salina* (San Francisco Bay Brand®, EUA) como organismo teste, para a avaliação da sua toxicidade. Os testes foram realizados no Laboratório de Ensaio Toxicológicos (LABETOX) da Universidade Federal da Paraíba

(UFPB), sendo armazenados sob resfriamento a 5 °C até a execução do experimento. Foram utilizadas larvas de *Artemia salina* L., microcrustáceo da classe Anostraceae, na forma de náuplio, utilizando-se a Concentração Letal Média (CL<sub>50</sub>) como parâmetro de avaliação da atividade biológica (LOPES et al., 2002).

Para a obtenção dos náuplios (larvas de 24 horas), cistos de *Artemia salina* foram mantidos em um recipiente contendo água salina (pH 8,5 e 29 °C) o qual ficou sob iluminação artificial por 24 h. Após esse período houve a eclosão dos cistos e a obtenção das larvas.

Estas solubilizações (Quadro 4, p. 139) foram feitas para a obtenção de uma solução mãe de 10 mg/mL. A partir desta efetuou-se diluições para concentrações inferiores de 10 - 1000 µg/mL. Colocou-se 5 mL de cada uma dessas soluções em tubos de ensaio e adicionou-se 10 náuplios. Cada concentração foi testada em triplicata e repetida em dois experimentos. Um grupo controle foi preparado contendo apenas os solventes e as larvas. Deixou-se o conjunto em incubação sob luz artificial por 24 h e então se realizou a contagem do número de larvas vivas e mortas, para posterior determinação da Concentração letal Média. A CL<sub>50</sub> foi determinada de acordo com o método estatístico de Probitus utilizando o Microcal Origin 6.0.

**Quadro 4-** Solubilização do extrato etanólico e fases de *Croton grewioides*

| SUBSTÂNCIAS                  | SOLVENTES                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Extrato Etanólico</b>     | DMSO + H <sub>2</sub> O salina artificial     |
| <b>Fase Hexânica</b>         | Cremofor + H <sub>2</sub> O salina artificial |
| <b>Fase Clorofórmica</b>     | Cremofor + H <sub>2</sub> O salina artificial |
| <b>Fase Acetato de Etila</b> | DMSO + H <sub>2</sub> O salina artificial     |

#### 4.11. Fracionamento cromatográfico da fase hexânica

A fase hexânica (30,00 g) foi solubilizada em metanol sob aquecimento e deixada em repouso no freezer durante 24 horas, produzindo um precipitado amarelo e um sobrenadante, que foi separado sob filtração em funil de Buchner à vácuo.

O líquido sobrenadante inicial foi concentrado em rotaevaporador, e, após destilação completa do solvente, obteve-se a fase hexânica II (25,00 g). Uma alíquota desta fase (15,00 g) foi submetida à cromatografia de adsorção em coluna (CC) usando-se sílica gel 60 como fase estacionária e como eluentes, os solventes hexano, AcOEt e MeOH individualmente ou em misturas binárias, em gradiente crescente de concentração. Foram coletadas 116 frações

de 125 mL cada, e os resultados obtidos após o fracionamento cromatográfico, são fornecidos no Quadro 5 (p. 140), abaixo.

**Quadro 5-** Fracionamento cromatográfico da fase hexânica II

| FRAÇÕES        | SOLVENTE    | PROPORÇÃO (%v/v) |
|----------------|-------------|------------------|
| <b>1-6</b>     | Hex         | 100              |
| <b>7-16</b>    | Hex : AcOEt | 95:5             |
| <b>17-37</b>   | Hex : AcOEt | 90:10            |
| <b>38-45</b>   | Hex : AcOEt | 85:15            |
| <b>46-55</b>   | Hex : AcOEt | 80:20            |
| <b>56-64</b>   | Hex : AcOEt | 75:25            |
| <b>65-74</b>   | Hex : AcOEt | 70:30            |
| <b>75-82</b>   | Hex : AcOEt | 60:40            |
| <b>83-86</b>   | Hex : AcOEt | 50:50            |
| <b>87-91</b>   | Hex : AcOEt | 40:60            |
| <b>92-96</b>   | Hex : AcOEt | 30:70            |
| <b>97-101</b>  | Hex : AcOEt | 20:80            |
| <b>102-106</b> | Hex : AcOEt | 10:90            |
| <b>107-108</b> | AcOEt       | 100              |
| <b>109-110</b> | AcOEt: MeOH | 90:10            |
| <b>111-112</b> | AcOEt: MeOH | 70:30            |
| <b>113-116</b> | MeOH        | 100              |

As frações foram analisadas comparativamente através de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) utilizando diferentes sistemas de eluição e reunidas, quando semelhantes, em 25 grupos de acordo com os  $R_{fs}$ , após análise à luz UV e impregnação com vapores de iodo (Quadro 6, p. 141).

**Quadro 6-** Sistemas de eluições utilizados no processamento cromatográfico da fase hexânica II de *Croton grewioides*, frações coletadas para cada sistema de eluição e grupos de frações obtidos após análise em CCDA.

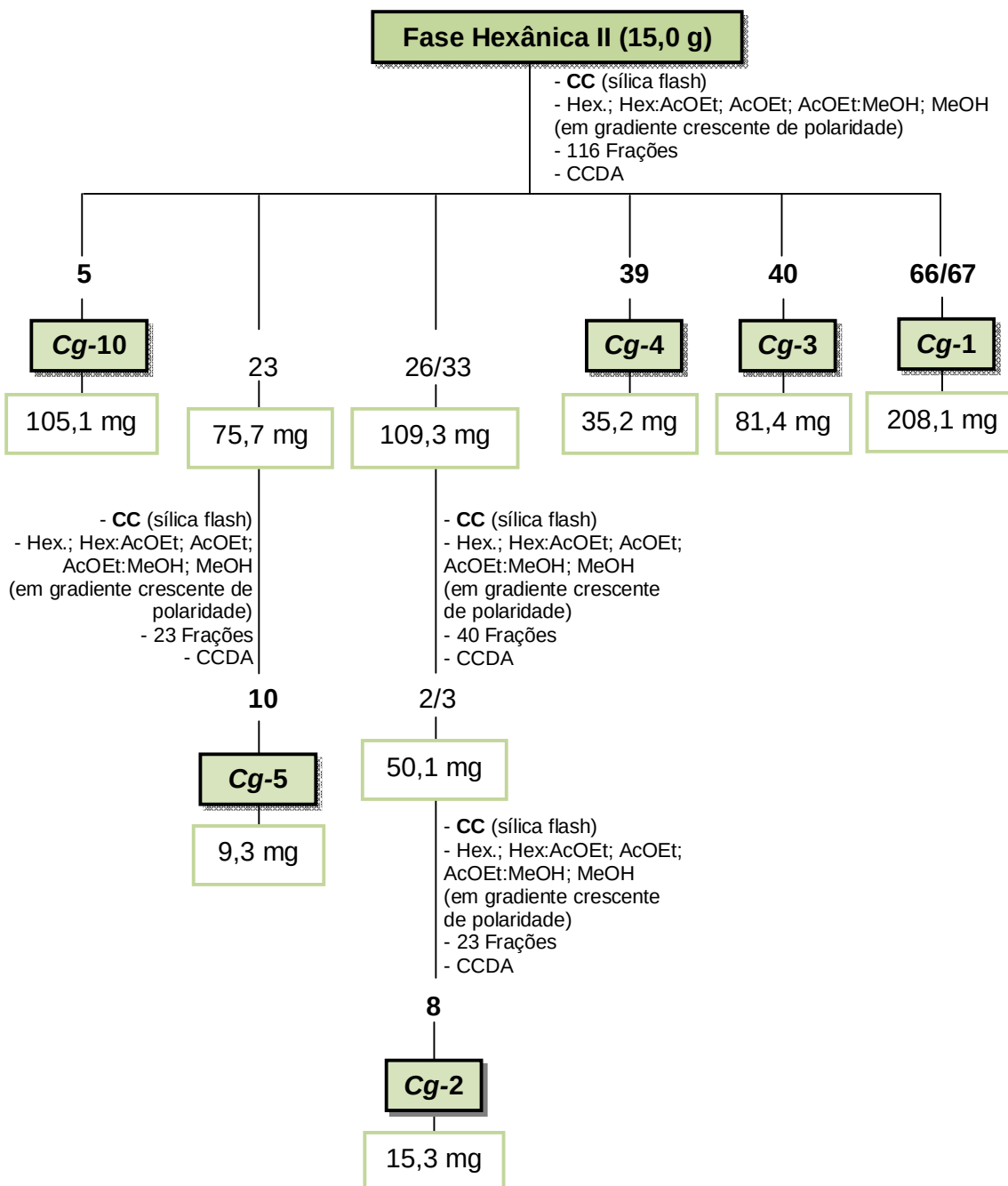
| FRAÇÕES COLETADAS | SISTEMA DE ELUIÇÃO      | GRUPOS APÓS CCDA                                        |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1-6               | Hex (100%)              | 1-4; 5; 6-10; 11-12; 13-19; 20; 21-22; 23; 26-33; 34-38 |
| 7-16              | Hex : AcOEt (95:5 v/v)  |                                                         |
| 17-37             | Hex : AcOEt (90:10 v/v) |                                                         |
| 38-45             | Hex : AcOEt (85:15 v/v) | 39; 40; 41-51; 52-56; 57-58; 59-61; 62-65               |
| 46-55             | Hex : AcOEt (80:20 v/v) |                                                         |
| 56-64             | Hex : AcOEt (75:25 v/v) |                                                         |
| 65-74             | Hex : AcOEt (70:30 v/v) | 66-67; 68-77; 78-82; 83-91                              |
| 75-82             | Hex : AcOEt (60:40 v/v) |                                                         |
| 83-86             | Hex : AcOEt (50:50 v/v) |                                                         |
| 87-91             | Hex : AcOEt (40:60 v/v) | 92-95; 96-107                                           |
| 92-96             | Hex : AcOEt (30:70 v/v) |                                                         |
| 97-101            | Hex : AcOEt (20:80 v/v) |                                                         |
| 102-106           | Hex : AcOEt (10:90 v/v) |                                                         |
| 107-108           | AcOEt (100%)            |                                                         |
| 109-110           | AcOEt: MeOH (90:10 v/v) |                                                         |
| 111-112           | AcOEt: MeOH (70:30 v/v) |                                                         |
| 113-116           | MeOH (100%)             |                                                         |

A fração 26-33 (109,3 mg) foi submetida a uma nova cromatografia em coluna preenchida com sílica flash (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063) e eluída com hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias seguindo gradiente de concentração, obtendo-se 40 subfrações que foram monitoradas por CCDA. A subfração 2-3 (50,1 mg) foi cromatografada seguindo a metodologia anterior, obtendo-se 25 subfrações, que após análise em CCDA, a subfração 8 apresentou-se na forma de um óleo amarelo sendo então codificada como **Cg-2** (15,3 mg) (**0,006%**) (Fluxograma 2, p. 142).

As frações 05, 39, 40 e 66-67 apresentaram-se como cristais, óleo amarelo-alaranjado, amarelo-esverdeado e amarelo, respectivamente, sendo codificados como **Cg-10** (105,1 mg) (**0,042%**), **Cg-4** (35,2 mg) (**0,014%**), **Cg-3** (81,4 mg) (**0,032%**) e **Cg-1** (208,1 mg) (**0,083%**) (Fluxograma 2, p. 142).

A fração 23 (75,7 mg) foi submetida a cromatografia em coluna com sílica flash (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063) e eluída com hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias seguindo gradiente de concentração, obtendo-se 23 subfrações que foram reunidas em 7 grupos após monitoramento por CCDA. A subfração 10 apresentou-se na forma de um óleo amarelo sendo então codificada como **Cg-5** (9,3 mg) (**0,003%**) (Fluxograma 2, p. 142).

**Fluxograma 2-** Fracionamento cromatográfico da fase hexânica II das partes aéreas de *Croton grewoides* em cromatografia de adsorção em coluna sob pressão



A outra alíquota da fase hexânica II (10,00 g) foi submetida à Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP), utilizando Aparelho de Sistema binário de separação flash da Büchi, equipado com dois módulos de bombas (C-601 e C-605), módulo controlador (C-615), coluna empacotada com sílica flash (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063) e utilizando o

fluxo de 30 mL/min. Para esta coluna foram programados 4 segmentos obedecendo as variações de polaridade e tempo expostos no Quadro 7 (p. 143). Foram coletadas 93 frações de 100 mL cada, que foram concentradas em evaporador rotativo e reunidas por CCDA, de acordo com seus  $R_f$ s em 10 grupos (Quadro 8, p. 143).

**Quadro 7-** Método utilizado para o processamento cromatográfico da fase hexânica II

| SEGMENTOS | VARIAÇÃO DE POLARIDADE           | TEMPO     |
|-----------|----------------------------------|-----------|
| 1         | Hexano Puro → Hexano Puro        | 40 min    |
| 2         | Hexano Puro → Hex:AcOEt (1:99)   | 3h 20 min |
| 3         | AcOEt Puro → AcOEt Puro          | 40 min    |
| 4         | AcOEt Puro → AcOEt: MeOH (70:30) | 20 min    |

**Quadro 8-** Reunião das frações da fase hexânica II após monitoramento em CCDA.

| REUNIÕES DAS FRAÇÕES |       |       |       |       |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1-10                 | 11-18 | 19-22 | 23    | 24-25 |
| 26-27                | 28-30 | 31-33 | 34-36 | 37    |
| 38-43                | 44-52 | 53-62 | 63-80 | 81-93 |

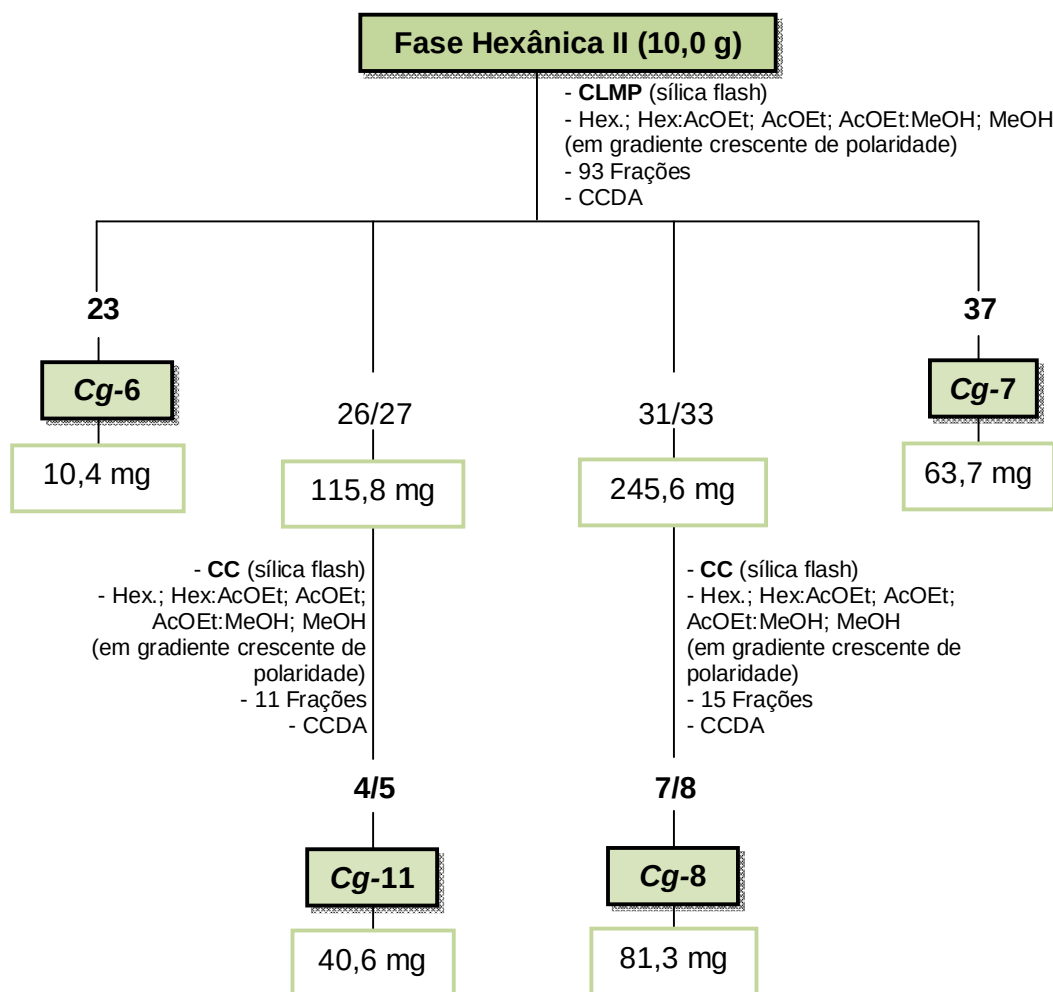
A fração 26-27 (115,8 mg) foi submetida a uma cromatografia em coluna preenchida com sílica flash (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063) e eluída com hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias seguindo gradiente de concentração, obtendo-se 11 subfrações que foram monitoradas por CCDA. A subfração 4-5 apresentou-se na forma de um pó branco amorfo sendo então codificada como **Cg-11** (40,6 mg) (**0,016%**) (Fluxograma 3, p. 144).

As frações 23 e 37 apresentaram-se como óleo esverdeado e pó branco amorfo, respectivamente, sendo codificados como **Cg-6** (10,4 mg) (**0,004%**) e **Cg-7** (63,7 mg) (**0,025%**) (Fluxograma 3, p. 144).

A fração 31-33 (245,6 mg) foi submetida a cromatografia em coluna com sílica flash (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063) e eluída com hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias seguindo gradiente de concentração, obtendo-se 15 subfrações que foram reunidas em 5 grupos após monitoramento por CCDA. A subfração 7-8 apresentou-se na

forma de cristais sendo então codificada como **Cg-8** (81,3 mg) (**0,036%**) (Fluxograma 3, p. 144).

**Fluxograma 3-** Fracionamento cromatográfico da fase hexânica II das partes aéreas de *Croton. grewoides* em cromatografia líquida de média pressão.



#### 4.12. Fracionamento cromatográfico da fase acetato de etila

Uma parte da fase AcOEt (10,00 g) foi submetida à cromatografia de adsorção em coluna (CC) sob pressão usando-se sílica gel 60 como fase estacionária e como eluentes, os solventes hexano, acetato de etila e metanol individualmente ou em misturas binárias, em gradiente crescente de concentração. Foram coletadas 70 frações de 125 mL cada, e os resultados obtidos após o fracionamento cromatográfico, são fornecidos no Quadro 9 (p. 145), abaixo.

**Quadro 9-** Fracionamento cromatográfico da fase acetato de etila

| FRAÇÕES | SOLVENTE    | PROPORÇÃO (% v/v) |
|---------|-------------|-------------------|
| 1-3     | Hex         | 100               |
| 4-7     | Hex : AcOEt | 95:5              |
| 8-10    | Hex : AcOEt | 90:10             |
| 11-17   | Hex : AcOEt | 85:15             |
| 18-22   | Hex : AcOEt | 80:20             |
| 23-27   | Hex : AcOEt | 75:25             |
| 28-32   | Hex : AcOEt | 70:30             |
| 33-39   | Hex : AcOEt | 60:40             |
| 40-51   | Hex : AcOEt | 50:50             |
| 52-56   | Hex : AcOEt | 40:60             |
| 57-60   | Hex : AcOEt | 30:70             |
| 61-63   | Hex : AcOEt | 20:80             |
| 64-65   | Hex : AcOEt | 10:90             |
| 66-67   | AcOEt       | 100               |
| 68-70   | AcOEt:MeOH  | 90:10             |

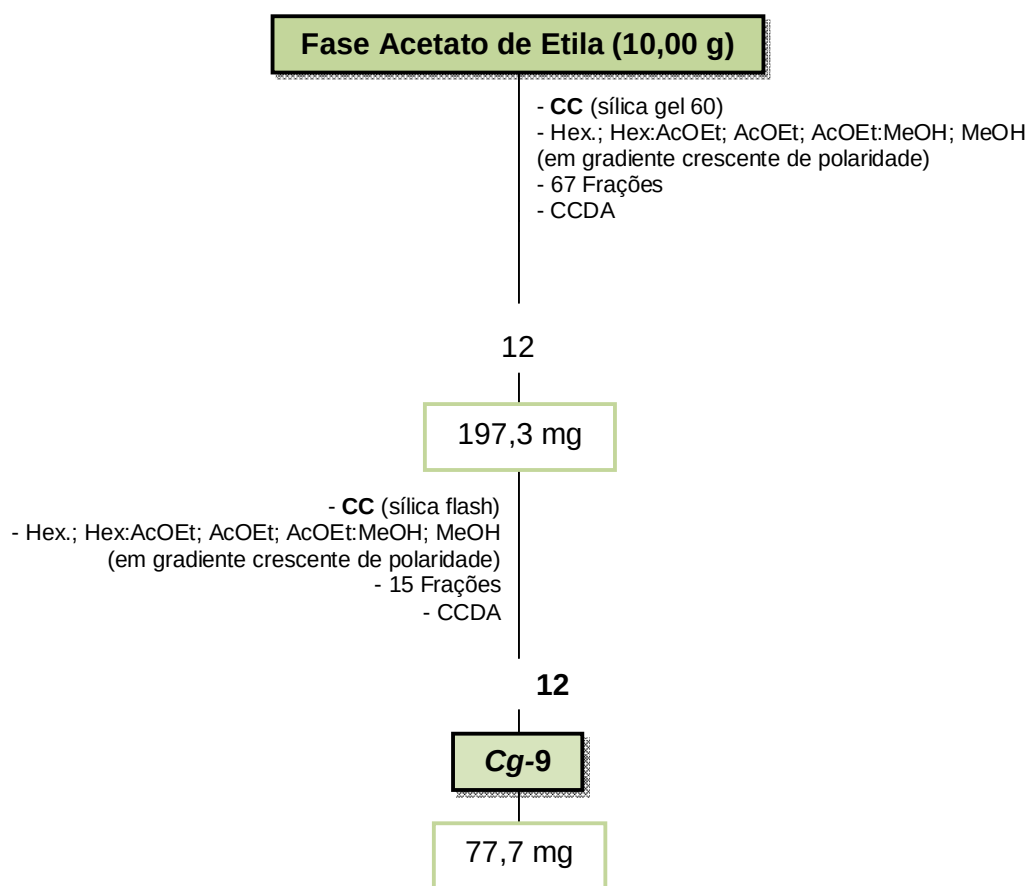
As frações foram analisadas comparativamente através de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) utilizando diferentes sistemas de eluição e reunidas, quando semelhantes, em 29 grupos de acordo com os  $R_{fs}$ , após análise à luz UV e impregnação com vapores de iodo (Quadro 10, p. 145).

**Quadro 10-** Sistemas de eluições utilizados no processamento cromatográfico da fase acetato de etila de *Croton grewoides*, frações coletadas para cada sistema de eluição e grupos de frações obtidos após análise em CCDA.

| FRAÇÕES COLETADAS | SISTEMA DE ELUIÇÃO      | GRUPOS APÓS CCDA                                |
|-------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|
| 1-3               | Hex (100%)              | 1-4                                             |
| 4-7               | Hex : AcOEt (95:5 v/v)  | 5-6; 7                                          |
| 8-10              | Hex : AcOEt (90:10 v/v) | 8; 9; 10                                        |
| 11-17             | Hex : AcOEt (85:15 v/v) | 11; 12; 13-14; 15-20; 21;<br>22-24; 25; 26-27   |
| 18-22             | Hex : AcOEt (80:20 v/v) |                                                 |
| 23-27             | Hex : AcOEt (75:25 v/v) |                                                 |
| 28-32             | Hex : AcOEt (70:30 v/v) | 28-31; 32-35; 36-40; 43-44;<br>45; 46-48; 49-52 |
| 33-39             | Hex : AcOEt (60:40 v/v) |                                                 |
| 40-51             | Hex : AcOEt (50:50 v/v) |                                                 |
| 52-56             | Hex : AcOEt (40:60 v/v) |                                                 |
| 57-60             | Hex : AcOEt (30:70 v/v) | 53; 54-56                                       |
| 61-63             | Hex : AcOEt (20:80 v/v) | 57; 58-60                                       |
| 64-65             | Hex : AcOEt (10:90 v/v) | 61-63                                           |
| 66-67             | AcOEt (100%)            | 64-66                                           |
| 68-70             | AcOEt: MeOH (90:10 v/v) | 67-69                                           |
|                   |                         | 70                                              |

A fração 12 (197,3 mg) foi submetida a uma nova cromatografia em coluna preenchida com sílica flash (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063) e eluída com hexano, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias seguindo gradiente de concentração, obtendo-se 24 subfrações que foram monitorados por CCDA. A subfração 12 apresentou-se na forma de um pó branco amorfo sendo então codificada como **Cg-9** (77,7 mg) (**0,031%**) (Fluxograma 4, p.146).

**Fluxograma 4-** Fracionamento cromatográfico da fase acetato de etila das partes aéreas de *Croton grewioides*.



#### 4.13. Obtenção e caracterização do óleo volátil das folhas de *Croton grewioides*

As folhas frescas de *Croton grewioides* foram submetidas à hidrodestilação durante 4 horas, utilizando um aparelho do tipo Clevenger a temperatura de 40°C.

O óleo obtido possui coloração amarela e odor característico. Este foi seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Para a análise, 2 µL do óleo volátil obtido foi diluído em 1 mL de acetato de etila.

A análise em cromatografia gasosa (CG) foi realizada em um cromatógrafo Shimadzu GC17-A, usando coluna capilar de sílica fundida DB-5 (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm de espessura do filme). Foi utilizado Hélio como gás carreador, a um fluxo de 1,0 mL/min. A temperatura do forno foi programada de 60° a 240° a 3 °C/min. As temperaturas do injetor e do detector foram de 220 °C e 230 °C, respectivamente.

A análise por Cromatografia a Gás - Espectrometria de Massas (CG-EM) foi realizada em um sistema Shimadzu QP-5000-Quadrupole MS, operando com energia de ionização de 70 eV. Foi utilizada coluna capilar de sílica fundida DB-5 (30 m x 0,25 mm d.i., 0,25 µm de espessura do filme); Hélio como gás carreador, fluxo de 1 mL/min com split. As temperaturas do injetor e do detector foram de 220 °C e 230 °C, respectivamente. A temperatura da coluna foi programada de 60 °C a 240 °C a 3 °C/min. A identificação das substâncias foi efetuada através da comparação dos seus espectros de massas com o banco de dados do sistema CG-EM (Nist. 62 lib.) e índice de retenção de Kovats (Adams, 1995).

Os índices de retenção das substâncias foram obtidos pela coinjeção do óleo essencial com uma mistura padrão de hidrocarbonetos (C9-C24), aplicando-se a equação de “Van den Dool & Kratz”, 1963.

#### 4.14. Modulação da resistência bacteriana à drogas do óleo essencial de *Croton grewoides*

Bactérias. As cepas de *Staphylococcus aureus* foram fornecidas pelo Dr. Simon Gibbons (University of London): SA-1199B, que superexpressam o gene *norA* que codifica a proteína de efluxo NorA, responsável pelo efluxo de fluorquinolonas e outras substâncias (KAATZ; SEO, 1995) e IS-58, que tem o gene que codifica a proteína TetK para efluxo de tetraciclina (GIBBONS; UDO, 2000). Essas cepas são mantidas em meio de agar sangue (base de ágar sangue-Difco) inclinado. Antes da utilização, as células cresceram em caldo nutriente de infusão (infusão de cérebro e coração- BHI, Difco) por 18-24h a 37°C.

Antibióticos, Óleo Essenciais e seus components majoritários. As soluções de reserve de norfloxacin e tetraciclina (Sigma-Aldrich) foram preparadas como a recomendação (CLSI / NCCLS document M100-S15). A solução de óleo essencial e o seu componente principal (Sigma-Aldrich) foram preparados em Tween-80 (Sigma-Aldrich) a uma concentração que não interferisse com o crescimento bacteriano.

Teste de susceptibilidade das drogas e ensaio de modulação. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada por diluição da solução em meio de cultura solidificado (infusão de agar coração Difco), com concentrações que variavam de 0.25 a 128 µg/mL e 0.03125 a 2% para antibióticos, OECg e  $\alpha$ -pineno. O CIM foi definido como a menor concentração que inibiu completamente o crescimento bacteriano. Para avaliar OECg e  $\alpha$ -pineno como moduladores da resistência a drogas, o CIM da tetraciclina e da norfloxacin foram determinadas na presença de óleo essencial e do seu componente principal em uma concentração sub-inibitória.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO



## 5. Resultados e Discussão

### 5.1. Bioensaio com *Artemia salina* Leach

O bioensaio com *Artemia salina* é utilizado para uma avaliação inicial das atividades biológicas de produtos originados de plantas. Os valores de  $CL_{50}$  para extrato etanólico, fases hexânica, clorofórmica e acetato de etila foram  $>1000 \mu\text{g/mL}$ ,  $101,4 \mu\text{g/mL}$ ,  $466,6 \mu\text{g/mL}$  e  $174,1 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente.

Estes resultados demonstram que o extrato etanólico de *Croton grewioides* apresentou uma baixa atividade frente *Artemia salina*. As maiores biotavidades concentram-se nas fases clorofórmica, acetato de etila e hexânica, sendo esta última a mais ativa, seguida da fase acetato de etila, sugerindo assim a presença de importantes substâncias bioativas nas mesmas. (Quadro 11, p. 150). Esta conclusão fornece um direcionamento para o estudo dessas fases, de frações e substâncias delas obtidas, na busca por novas moléculas biologicamente ativas.

**Quadro 11-** Resultado da Toxicidade do extrato etanólico e fases de *Croton grewioides* frente a *Artemia salina* Leach

| SUBSTÂNCIAS           | $CL_{50}$               |
|-----------------------|-------------------------|
| Extrato Etanólico     | $> 1000 \mu\text{g/mL}$ |
| Fase Hexânica         | $101,4 \mu\text{g/mL}$  |
| Fase Clorofórmica     | $466,6 \mu\text{g/mL}$  |
| Fase Acetato de Etila | $174,1 \mu\text{g/mL}$  |

### 5.2. Diterpenos

#### 5.2.1. Elucidação Estrutural de Cg-1

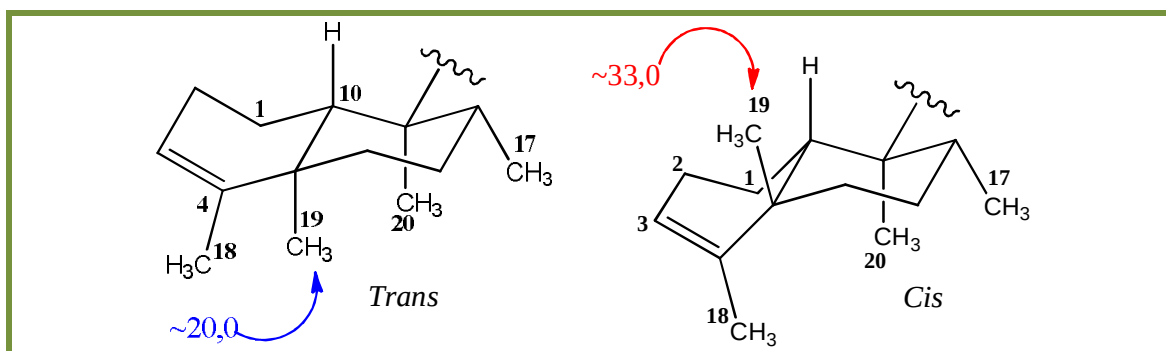
A substância codificada como **Cg-1** (208,1 mg) foi isolada na forma de um óleo amarelo com rendimento de 0,083%. Na análise polarimétrica apresentou rotação específica de  $[\alpha^D]_{20}$ :  $-55^\circ$  ( $c$  0,04,  $\text{CHCl}_3$ ).

O espectro de massa de alta resolução (TOF) obtido por ESI positivo (Figura 4, p. 155) mostrou o pico do íon molecular  $m/z$  391,2646,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , correspondente a fórmula molecular  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$ . O espectro de IV obtido em pastilhas de KBr (Figura 5, p. 156) registrou absorção em  $3435 \text{ cm}^{-1}$ , sinal característico de estiramento de OH. Absorção em  $1762 \text{ cm}^{-1}$  característico de  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$  insaturada, banda de absorção em  $1734 \text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de grupo acil de éster, além de uma banda de absorção na região de  $1653 \text{ cm}^{-1}$  característico de carbonila de cetona conjugada (PAVIA et al., 2010).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 6, p. 156) e suas expansões (Figuras 7 e 8, p. 157) foi possível observar a presença de 22 sinais. Destes, sete foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, cinco a carbonos metínicos, seis a carbonos metilênicos e quatro a carbonos metílicos. Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  39,8, 35,9, 41,4 e 45,5, foram compatíveis com esqueleto carbônico de diterpenos do tipo clerodano (SANTOS et al., 2007) sendo atribuídos a C-5, C-8, C-9 e C-10, respectivamente. Os deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{C}}$  137,3, 143,9 e 171,7, são característicos de anel  $\gamma$ -lactônico  $\alpha,\beta$  insaturado, bem como o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  97,2 que sugeriu a presença de um CH hemiacetalico (AHMAD et al., 2005), indicando a inserção de um substituinte oxigenado no anel lactônico, o que foi corroborado pelos dados obtidos no espectro de infravermelho. A presença de um sinal desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  200,7 indicativo de carbonila de cetona conjugada, devido a presença no espectro das absorções em  $\delta_{\text{C}}$  125,3 e 172,9 (EL BABILI et al., 1998). Observou-se ainda sinais em  $\delta_{\text{C}}$  66,9, 171,0 e 21,0 sugestivo de grupo acetato na molécula, o qual foi reforçado pelos dados de IV.

Um aspecto relevante em RMN  $^{13}\text{C}$  de diterpenos clerodanos é a determinação da estereoquímica dos centros quirais C-5, C-8, C-9 e C-10. Portanto foi investigado a configuração da fusão dos anéis A/B na decalina podendo ser *cis* ou *trans*, sendo utilizado o deslocamento químico do carbono da metila  $\text{CH}_3$ -19 para diferencia-los. Na fusão *cis* o sinal de  $\text{CH}_3$ -19 observado é  $\delta_{\text{C}}$  ~33,0 enquanto que na *trans* pode ocorrer em  $\delta_{\text{C}}$  ~20,0 (SANTOS et al., 2007), como mostrado na figura 2 (p. 151), abaixo:

**Figura 2-** Deslocamento químico do carbono da metila  $\text{CH}_3$ -19 quando *trans* ou *cis*.



No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **Cg-1** o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  17,3 foi atribuído ao  $\text{CH}_3$ -19 e é condizente com fusão dos anéis A/B em configuração *trans*-decalina.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 9, p. 158) e suas expansões (Figuras 10-13, p. 158-160) foi possível observar três sinais referentes a metilas sendo eles  $\delta_{\text{H}}$  0,87 (*d*,  $J = 6,5$  Hz), 1,85 (*sl*) e 1,09 (*s*) que corroboraram com esqueleto de diterpenos

clerodanos e, ainda, dois sinais em  $\delta_H$  6,84 (*d*,  $J = 9,5$  Hz) e 5,68 (*s*) característico de prótons olefínicos conjugados a grupos acila, confirmando as informações obtidas no espectro de RMN  $^{13}C$ , além de sinais desblindados em  $\delta_H$  2,57 e 2,43 (*ABd*,  $J = 3,0, 14,8$  e  $16,5$  Hz) o que justificou a presença da carbonila. O sinal em  $\delta_H$  6,04 (*d*,  $J = 13,5$  Hz) condizente com próton oximetínico do anel lactônico, bem como os deslocamentos químicos em  $\delta_H$  4,21 e 4,08 (*ABd*,  $J = 12,0$  Hz) e 2,01 (*s*) referentes aos hidrogênios metilênicos e metílicos, respectivamente do grupo oximetilênico ligado ao acetato reafirma os dados de carbono. Sinais múltiplos observados entre 1,20 e 2,40 foram atribuídos aos demais hidrogênios alifáticos.

O assinalamento para os carbonos e hidrogênios de **Cg-1** foi obtido no espectro heteronuclear HMQC (RMN  $^1H \times ^{13}C$ , 500 e 125 MHz,  $CDCl_3$ ). Assim, foram evidenciadas na expansão do espectro (Figuras 14-16, p. 160-161), entre outras, as correlações em  $\delta_C$  125,3 com  $\delta_H$  5,68,  $\delta_C$  45,5 com  $\delta_H$  1,94,  $\delta_C$  66,9 com  $\delta_H$  4,21 e 4,08 e  $\delta_C$  143,9 com  $\delta_H$  6,84.

No espectro heteronuclear HMBC (RMN  $^1H \times ^{13}C$ , 500 e 125 MHz,  $CDCl_3$ ) (Figura 17, p. 162) e suas expansões (Figuras 18-21, p. 162-164) observou-se correlações entre  $\delta_H$  1,09 e os sinais em  $\delta_C$  39,8 ( $^2J_{HxC}$ ), 172,9, 35,6 e 45,5 ( $^3J_{HxC}$ ), confirmando a posição de  $CH_3$ -19 ao C-5 e a fusão do anel A/B. Ainda foram vistas correlações entre  $\delta_H$  6,84 com  $\delta_C$  137,3 e 97,2 ( $^2J_{HxC}$ ) e com  $\delta_C$  18,1 e 171,7 ( $^3J_{HxC}$ ), além de correlações entre  $\delta_H$  6,04 com  $\delta_C$  137,3 e 171,7 ( $^3J_{HxC}$ ), definindo os deslocamentos químicos do anel lactônico com substituinte hidroxilado na posição C-15. Acoplamentos entre  $\delta_H$  4,08 e 4,21 (*ABd*,  $J = 12$  Hz) com  $\delta_C$  41,4 e 171,0 ( $^2J_{HxC}$ ), 35,9, 45,5 e 29,5 ( $^3J_{HxC}$ ), além das correlações entre  $\delta_H$  2,11 e 2,32 com  $\delta_C$  66,9 ( $^3J_{HxC}$ ), e  $\delta_H$  2,01 com  $\delta_C$  171,0 ( $^2J_{HxC}$ ). Estas correlações permitem confirmar a presença do grupo  $CH_2$ -O-Ac na posição C-20. Outras correlações entre  $\delta_H$  2,43 e 2,57 com  $\delta_C$  200,7 e 45,5 ( $^2J_{HxC}$ ), e 39,8 ( $^3J_{HxC}$ ), confirmam a presença de carbonila na posição C-2 do diterpeno clerodano.

No espectro de COSY (Figura 22, p. 164) e suas expansões (Figuras 23 e 24, p. 165) foram vistas correlações do sinal em  $\delta_H$  1,85 com  $\delta_H$  5,68, confirmando a dupla ligação entre C3-C4, e entre  $\delta_H$  6,04 com  $\delta_H$  6,84, confirmando a dupla ligação entre C13-C14 no anel lactônico.

Observando o espectro homonuclear RMN  $^1H \times ^1H$  – NOESY (500 MHz,  $CDCl_3$ ) (Figura 25, p. 166) e suas expansões (Figuras 26-28, p. 166 e 167) foi registrado uma correlação espacial entre  $\delta_H$  0,87 com 1,09 e com 4,21 e 4,08, além de  $\delta_H$  1,09 com 4,21 e

4,08, confirmando que as metilas 17 e 19 e os hidrogênios metilênicos 20 se encontravam na mesma face decalina.

Desta forma, a análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 1 e 2, p. 154 e 155) em comparação com os da literatura (EL BABILI et al., 1998; PUEBLA et al., 2005) permitiu identificar **Cg-1** como sendo *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15,16-olide-21-ato, que, no presente trabalho foi nomeada de *grewiona* A (Figura 3, p. 153). Essa substância está sendo relatada pela primeira vez na literatura.

Analisando o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  detalhadamente percebe-se a existência de sinais duplicados, sendo alguns deles em  $\delta_{\text{C}}$  200,5, 172,7, 171,6, 125,3, 97,0, 17,9, 66,9 e 21,0, sugerindo que **Cg-1** tratar-se de uma mistura de diterpenos clerodanos. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  6,84 (*d*,  $J = 9,5$  Hz) e 5,68 (*s*) são compatíveis com hidrogênios olefínicos conjugados com carbonila de cetona, os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  0,87 (*d*,  $J = 6,5$  Hz), 1,85 (*sl*) e 1,09 (*s*), corroboram com esqueleto de diterpenos clerodanos e o sinal em  $\delta_{\text{H}}$  6,04 (*d*,  $J = 13,5$  Hz) é condizente com próton oximetínico do anel lactônico. Assim **Cg-1** trata-se de uma mistura de epímeros composta por *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\alpha$ ,16-olideo-21-ato (**1a – grewiona A**) e *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\beta$ ,16-olideo-21-ato (**1b – grewiona B**).

**Figura 3-** Estrutura química do *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-21-ato

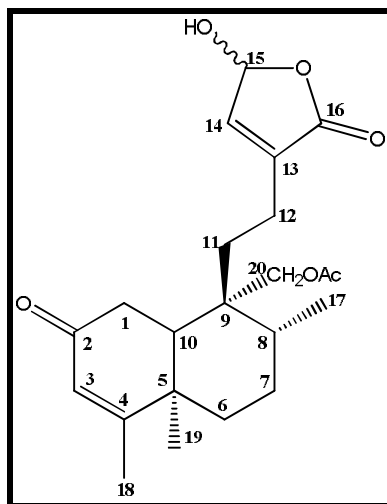


**Tabela 1-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da substância **Cg-1** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998 e PUEBLA et al., 2005)

| Cg-1a<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                     |                       |                                                  |            | Velamolona acetato, em<br>$\text{CDCl}_3$ (EL BABILI et al.,<br>1998) |                                            |            | 15-<br>metoxifloridolido A<br>(PUEBLA et al.,<br>2005) |                    |            | Cg-1b                 |
|-----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|--------------------|------------|-----------------------|
|                                                     | C                   | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$                               |            | $\delta^{13}\text{C}$                                                 | $\delta^1\text{H}$                         |            | $\delta^{13}\text{C}$                                  | $\delta^1\text{H}$ |            | $\delta^{13}\text{C}$ |
| 1                                                   | $\text{CH}_2$       | 36,1                  | 2,57 e<br>2,43<br>(3,0,<br>13,5 e<br>16,5<br>Hz) | <i>ABd</i> | 36,6                                                                  | 2,52 e<br>2,60 (3,5,<br>17,6 e<br>14,0 Hz) | <i>ABd</i> | -                                                      | -                  | -          | 36,1                  |
| 2                                                   | $\text{C}=\text{O}$ | 200,7                 | -                                                | -          | 200,1                                                                 | -                                          | -          | -                                                      | -                  | -          | 200,5                 |
| 3                                                   | $\text{CH}$         | 125,3                 | 5,68                                             | <i>sl</i>  | 125,7                                                                 | 5,71                                       | -          | -                                                      | -                  | -          | 125,2                 |
| 4                                                   | $\text{C}$          | 172,9                 | -                                                | -          | 171,9                                                                 | -                                          | -          | -                                                      | -                  | -          | 172,7                 |
| 5                                                   | $\text{C}$          | 39,8                  | -                                                | -          | 40,0                                                                  | -                                          | -          | -                                                      | -                  | -          | 39,8                  |
| 6                                                   | $\text{CH}_2$       | 35,6                  | 1,30                                             | <i>m</i>   | 36,0                                                                  | 1,36<br>(13,0 Hz)                          | <i>m</i>   | -                                                      | -                  | -          | 36,6                  |
|                                                     |                     |                       | 1,75                                             | <i>m</i>   |                                                                       | 1,70 (5,0<br>e 12,0 Hz)                    | <i>td</i>  | -                                                      | -                  | -          |                       |
| 7                                                   | $\text{CH}_2$       | 26,6                  | 1,55                                             | <i>m</i>   | 26,9                                                                  | 1,56 e<br>1,68                             | <i>m</i>   | -                                                      | -                  | -          | 26,6                  |
| 8                                                   | $\text{CH}$         | 35,9                  | 1,60                                             | <i>m</i>   | 36,2                                                                  | 1,56 (6,7<br>Hz)                           | <i>m</i>   | -                                                      | -                  | -          | 35,9                  |
| 9                                                   | $\text{C}$          | 41,4                  | -                                                | -          | 41,6                                                                  | -                                          | -          | -                                                      | -                  | -          | 41,4                  |
| 10                                                  | $\text{CH}$         | 45,5                  | 1,94<br>(13,5<br>Hz)                             | <i>d</i>   | 45,9                                                                  | 2,02 (14,0<br>e 3,5 Hz)                    | <i>m</i>   | -                                                      | -                  | -          | 45,5                  |
| 11                                                  | $\text{CH}_2$       | 29,5                  | 1,74 e<br>1,20                                   | <i>m</i>   | 32,5                                                                  | 1,70 e<br>1,86                             | <i>m</i>   | -                                                      | -                  | -          | 29,1                  |
| 12                                                  | $\text{CH}_2$       | 18,1                  | 2,32                                             | <i>m</i>   | 17,7                                                                  | 2,18 (5,0<br>e 14,0 Hz)                    | <i>ABd</i> | -                                                      | -                  | -          | 17,9                  |
|                                                     |                     |                       | 2,11                                             |            |                                                                       | 2,30 (4,5<br>Hz)                           |            | -                                                      | -                  | -          |                       |
| 13                                                  | $\text{C}$          | 137,3                 | -                                                | -          | -                                                                     | -                                          | -          | 139,2                                                  | -                  | -          | 137,2                 |
| 14                                                  | $\text{CH}$         | 143,9                 | 6,84<br>(13,5<br>Hz)                             | <i>d</i>   | -                                                                     | -                                          | -          | 141,1                                                  | 6,76               | <i>brs</i> | 143,8                 |
| 15                                                  | $\text{CH}$         | 97,2                  | 6,04<br>(13,5<br>Hz)                             | <i>d</i>   | -                                                                     | -                                          | -          | 102,4                                                  | 5,72               | <i>brs</i> | 97,0                  |
| 16                                                  | $\text{C}$          | 171,7                 | -                                                | -          | -                                                                     | -                                          | -          | 171,4                                                  | -                  | -          | 171,6                 |
| 17                                                  | $\text{CH}_3$       | 16,1                  | 0,87<br>(6,5 Hz)                                 | <i>d</i>   | 16,5                                                                  | 0,90 (6,7<br>Hz)                           | <i>d</i>   | -                                                      | -                  | -          | 16,1                  |
| 18                                                  | $\text{CH}_3$       | 18,9                  | 1,85                                             | <i>sl</i>  | 19,2                                                                  | 1,87 (1,2<br>Hz)                           | <i>d</i>   | -                                                      | -                  | -          | 18,9                  |
| 19                                                  | $\text{CH}_3$       | 17,3                  | 1,09                                             | <i>s</i>   | 17,6                                                                  | 1,12                                       | <i>s</i>   | -                                                      | -                  | -          | 17,3                  |
| 20                                                  | $\text{CH}_2$       | 66,9                  | 4,08 e<br>4,21<br>(12,0<br>Hz)                   | <i>d</i>   | 67,5                                                                  | 4,08 e<br>4,25 (20<br>Hz)                  | <i>AB</i>  | -                                                      | -                  | -          | 66,9                  |
| 21                                                  | $\text{OCOCH}_3$    | 171,0                 | -                                                | -          | 171,2                                                                 | -                                          | -          | -                                                      | -                  | -          | 171,0                 |
| 22                                                  | $\text{OCOCH}_3$    | 21,0                  | 2,01                                             | <i>s</i>   | 21,3                                                                  | 2,02                                       | <i>s</i>   | -                                                      | -                  | -          | 21,0                  |

**Tabela 2-** Dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonucleares COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) e NOESY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância **Cg-1** em  $\text{CDCl}_3$

| Cg-1<br>HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                     |                        |                        | Cg-1<br>COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) | Cg-1<br>NOESY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) |
|----------------------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                    | $\delta_{\text{C}}$ | ( $^2J_{\text{C,H}}$ ) | ( $^3J_{\text{C,H}}$ ) |                                                 |                                                  |
| 1                                                  | $\text{CH}_2$       | C-2, C-10              | C-5                    |                                                 |                                                  |
| 2                                                  | $\text{C}=\text{O}$ |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 3                                                  | $\text{CH}$         |                        | C-1, C-5, C-18         | H-18                                            | H-18                                             |
| 4                                                  | $\text{C}$          |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 5                                                  | $\text{C}$          |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 6                                                  | $\text{CH}_2$       | C-5                    | C-8, C-19              |                                                 |                                                  |
| 7                                                  | $\text{CH}_2$       |                        | C-5                    | H-8                                             |                                                  |
| 8                                                  | $\text{CH}$         | C-9, C-17              | C-6, C-10, C-11        | H-7                                             |                                                  |
| 9                                                  | $\text{C}$          |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 10                                                 | $\text{CH}$         | C-1, C-9               | C-2, C-5, C-19, C-20   |                                                 |                                                  |
| 11                                                 | $\text{CH}_2$       | C-9, C-12              | C-8, C-10, C-13, C-20  | H-17, H-19                                      | H-19                                             |
| 12                                                 | $\text{CH}_2$       | C-11                   |                        |                                                 |                                                  |
| 13                                                 | $\text{C}$          |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 14                                                 | $\text{CH}$         | C-12, C-13, C-15       | C-16                   | H-15                                            | H-15                                             |
| 15                                                 | $\text{CH}$         |                        | C-13, C-16             | H-14                                            | H-14                                             |
| 16                                                 | $\text{CH}$         |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 17                                                 | $\text{CH}_2$       | C-8                    | C-7, C-9               | H-11, H-19                                      | H-17                                             |
| 18                                                 | $\text{CH}_3$       | C-4                    | C-3, C-5, C-19         | H-3                                             | H-3                                              |
| 19                                                 | $\text{CH}_3$       | C-5                    | C-4, C-6, C-10         | H-11, H-17                                      | H-11, H-17                                       |
| 20                                                 | $\text{CH}_3$       | C-9, C-21              | C-8, C-10, C-11        |                                                 |                                                  |
| 21                                                 | $\text{OCOCH}_3$    |                        |                        |                                                 |                                                  |
| 22                                                 | $\text{OCOCH}_3$    |                        | C-21                   |                                                 |                                                  |

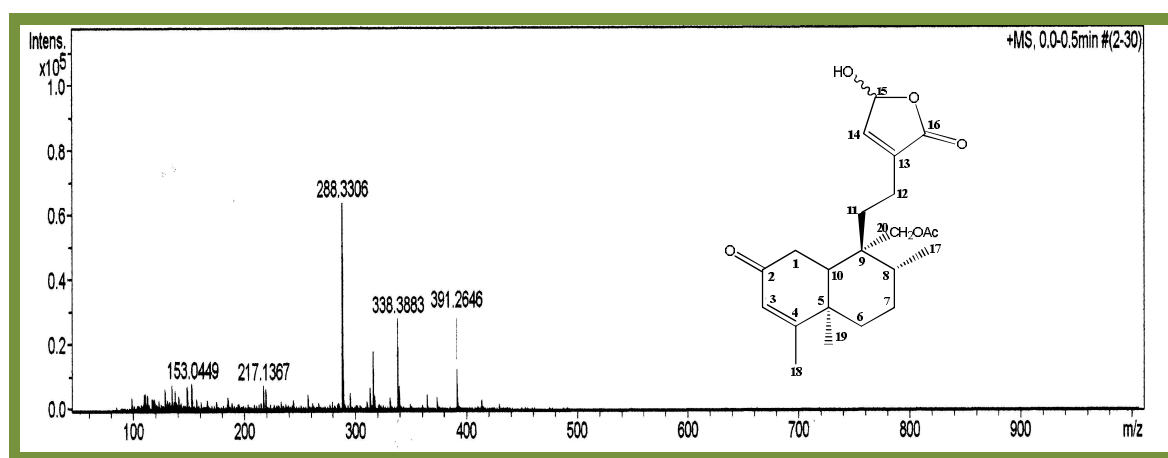


**Figura 4-** Espectro de massas de alta resolução de **Cg-1** (ESI, positivo).

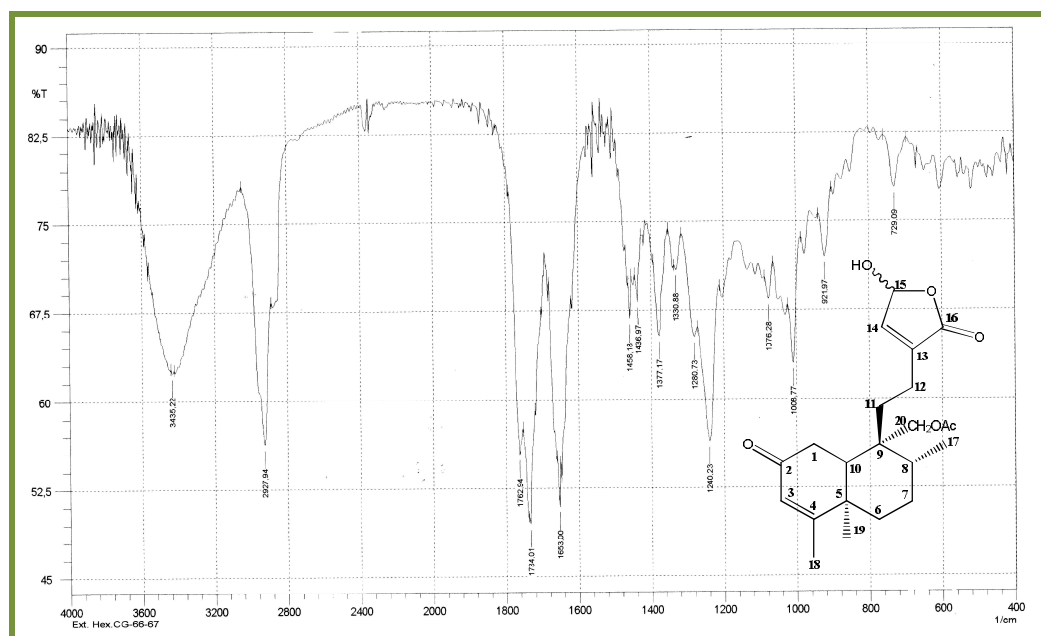


Figura 5- Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-1**

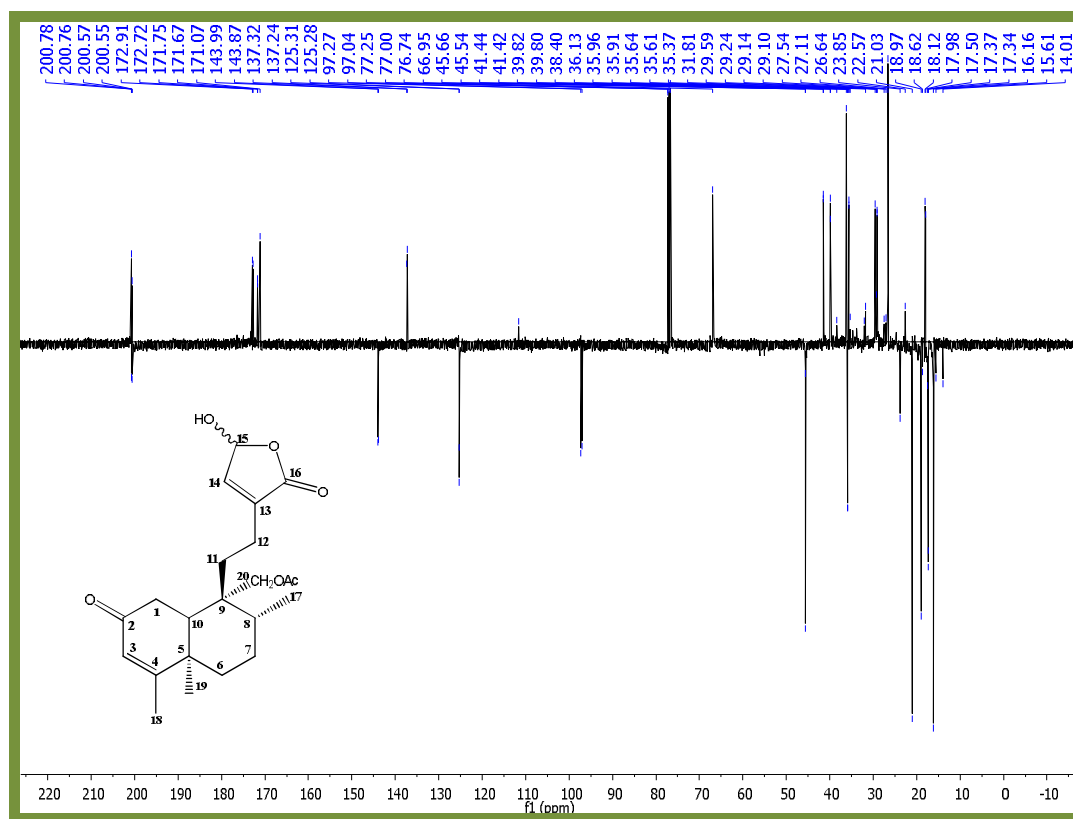


Figura 6- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-1**.

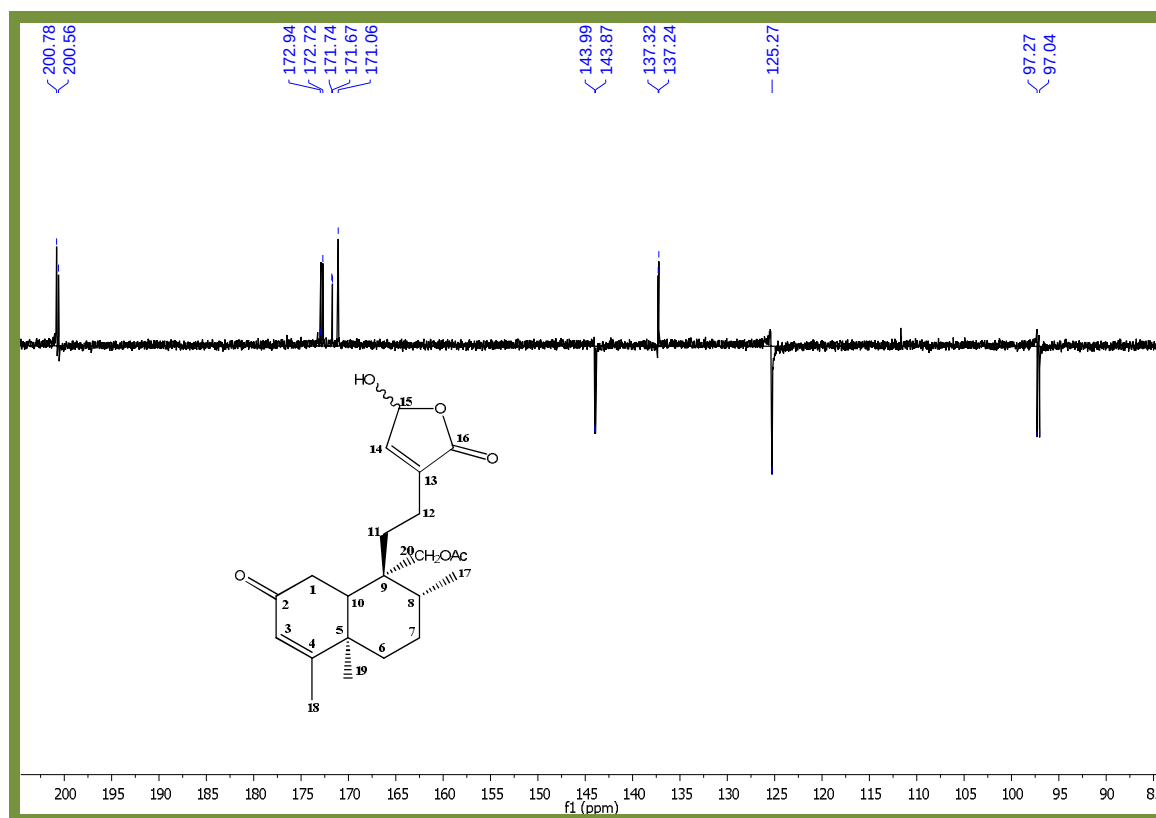


**Figura 7-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-1** na região de 200,0–97,0 ppm.

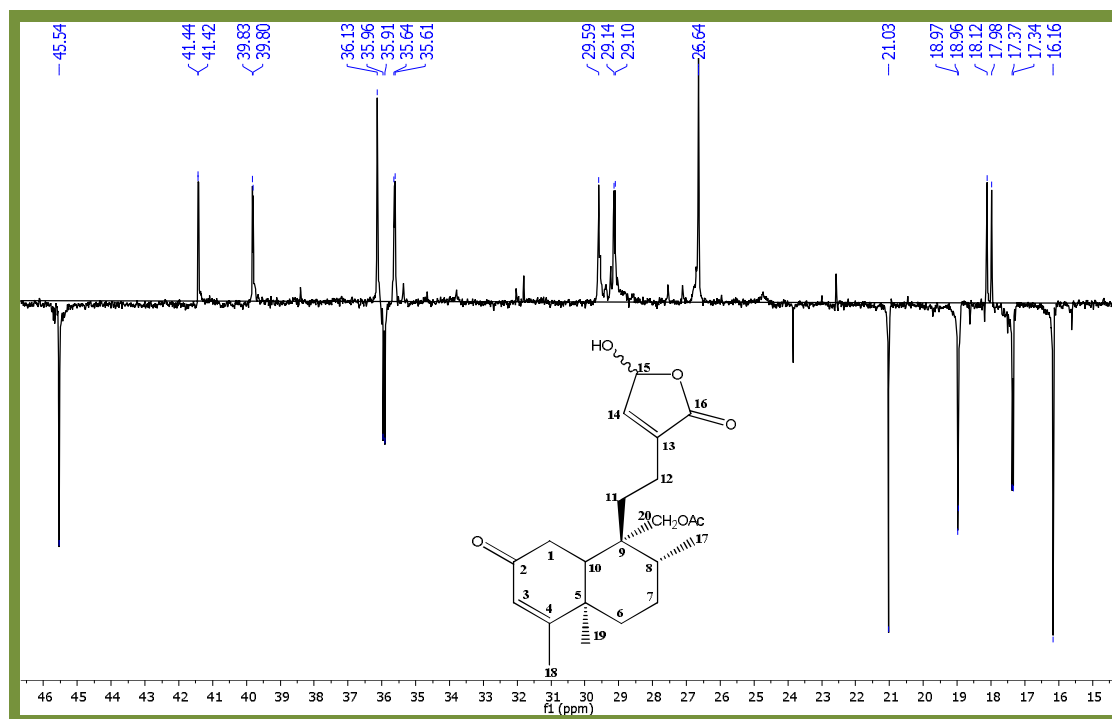


**Figura 8-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-1** na região de 45,0–15,0 ppm.

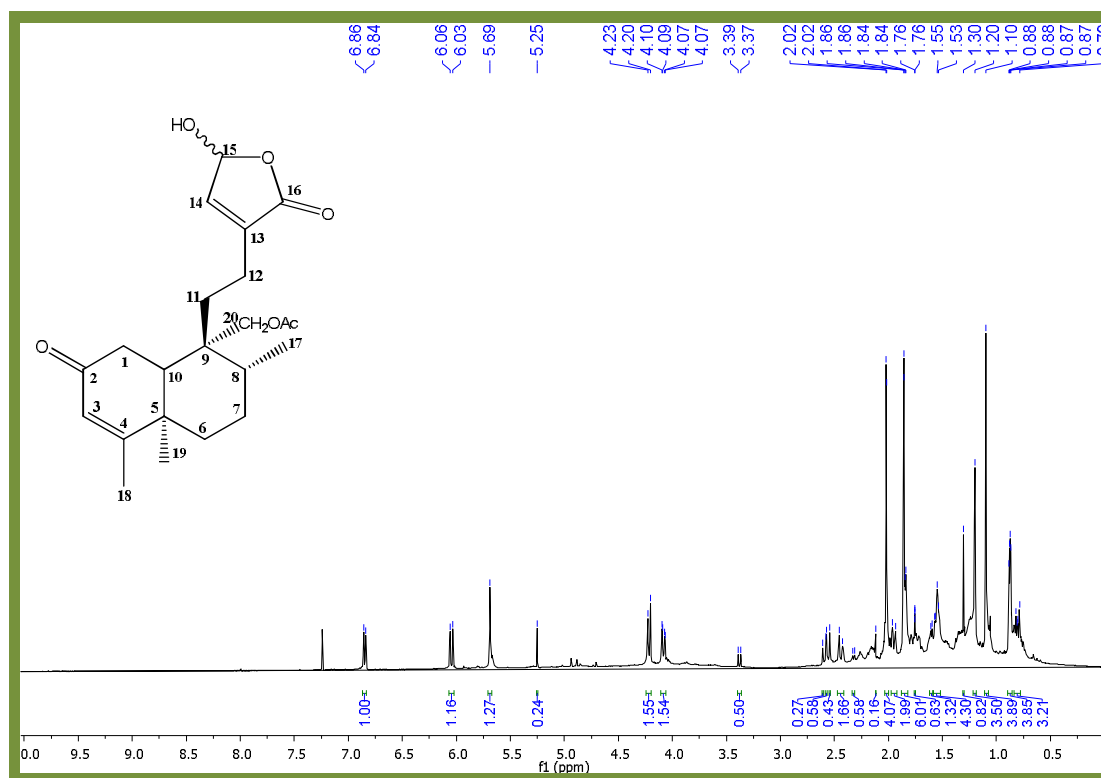


Figura 9- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-1**.

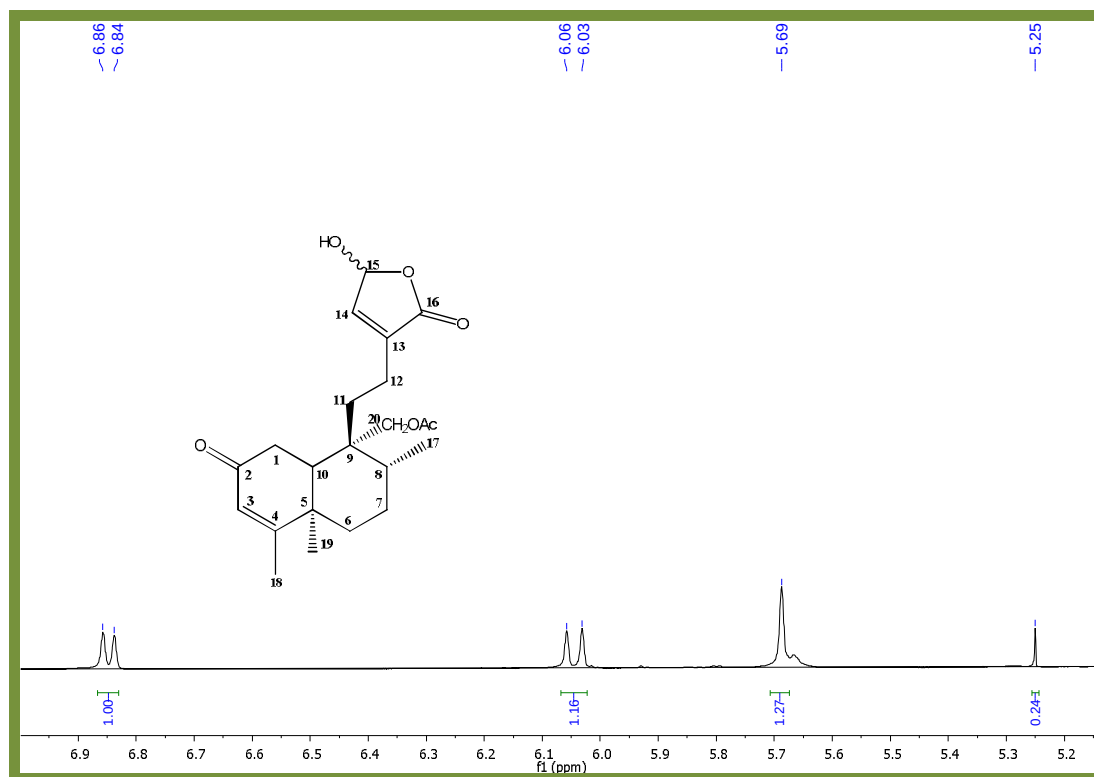


Figura 10- Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-1** na região de 7,00-5,20 ppm.

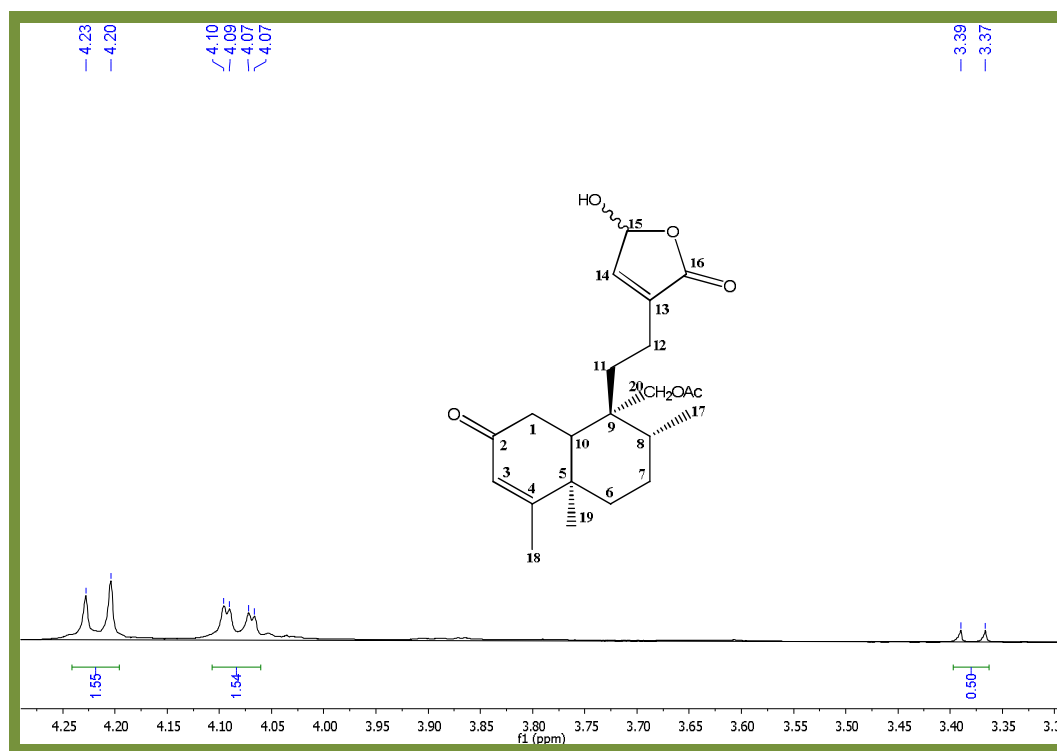


**Figura 11-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-1** na região de 4,25-3,30 ppm.

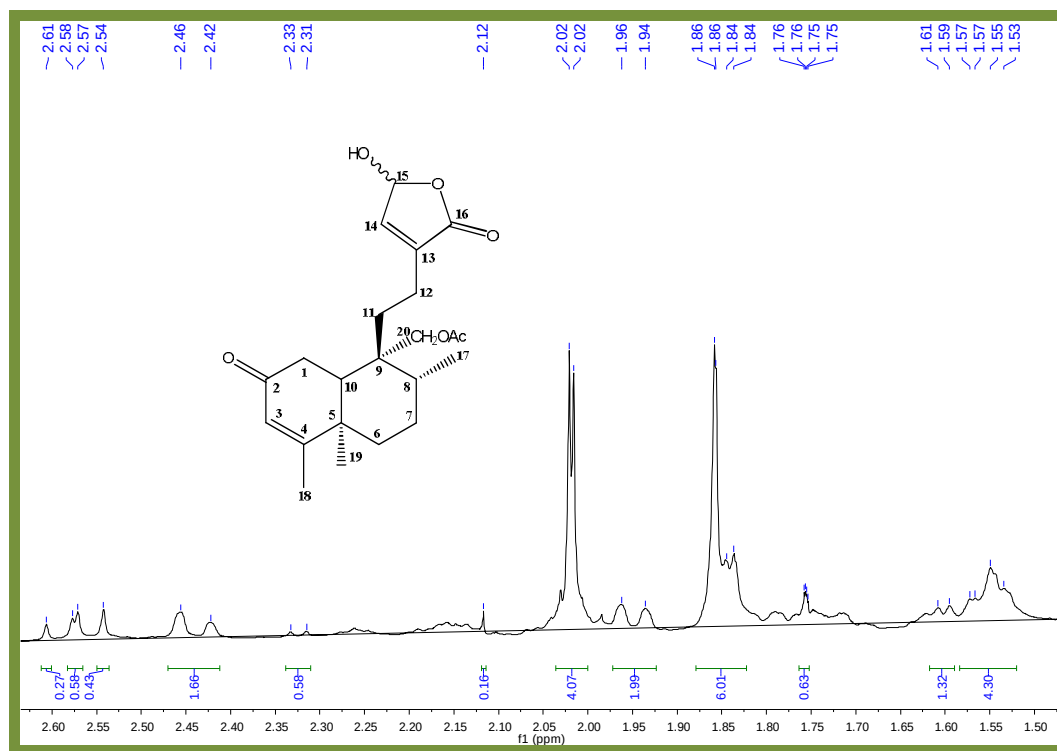


**Figura 12-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-1** na região de 2,65-1,50 ppm.

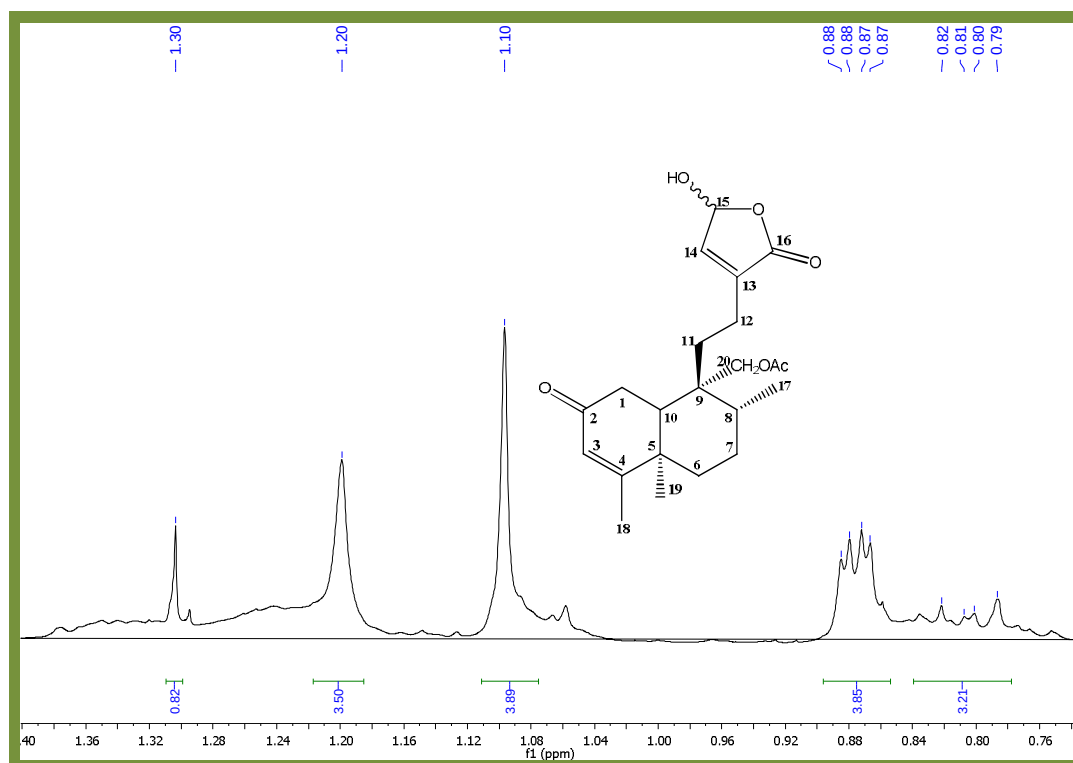


**Figura 13-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-1** na região de 1,36 – 0,76 ppm.

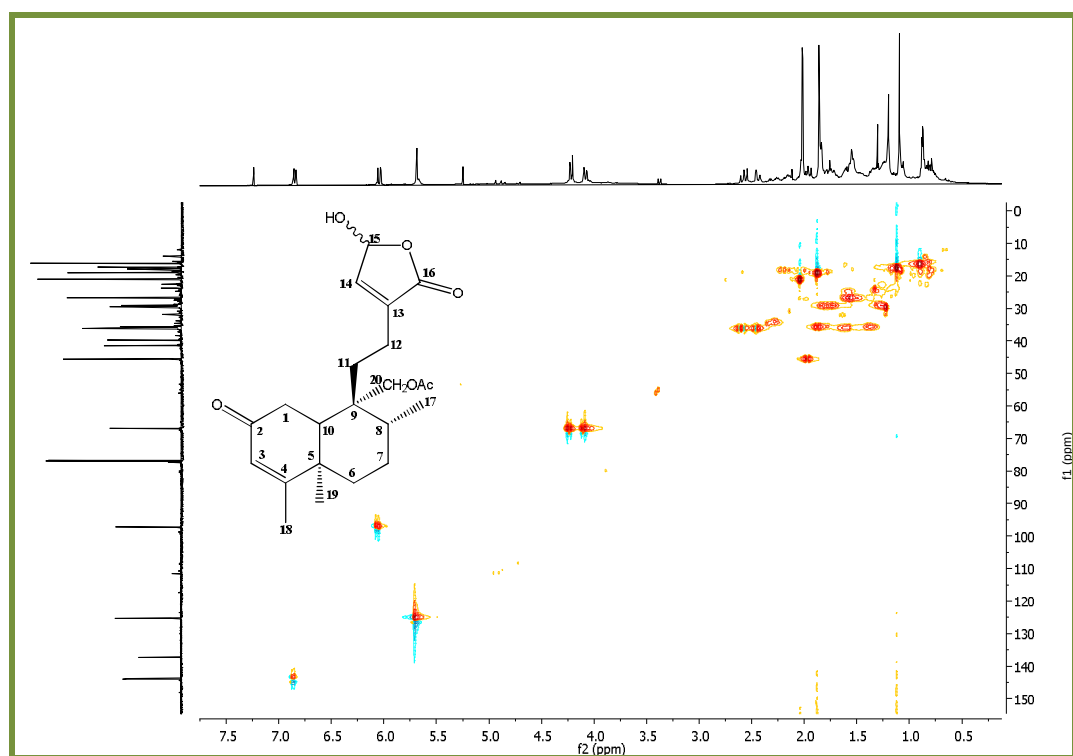


**Figura 14-** Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-1**.

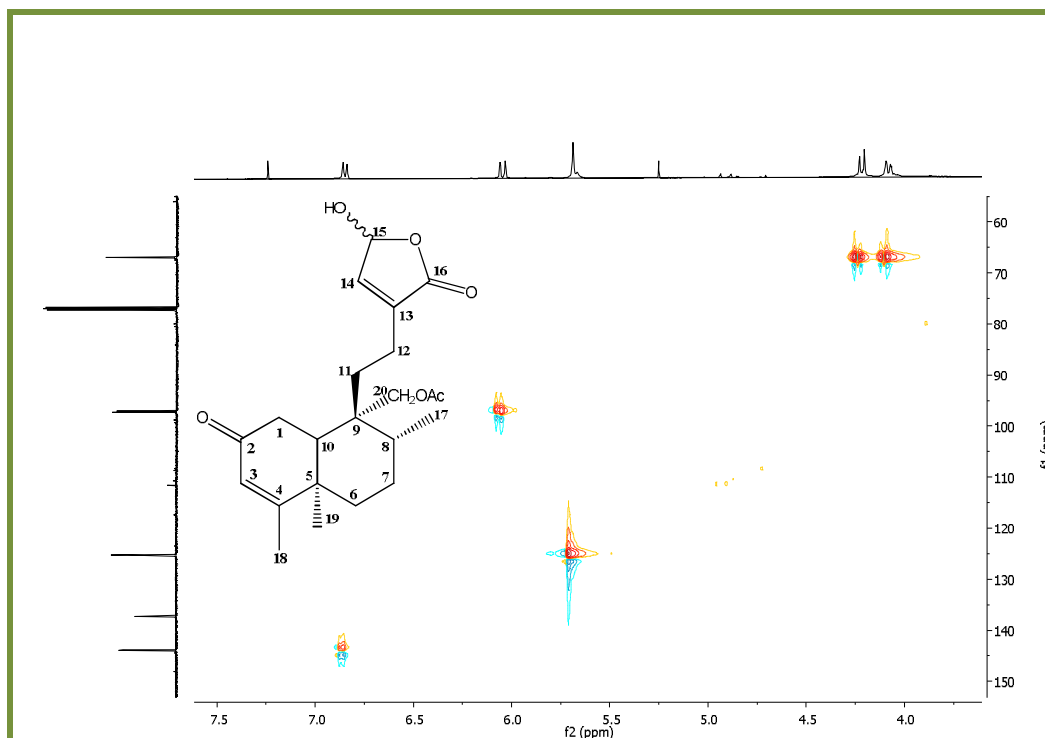


**Figura 15-** Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-1** na região de (150-60 ppm) x (7,2-3,8 ppm).

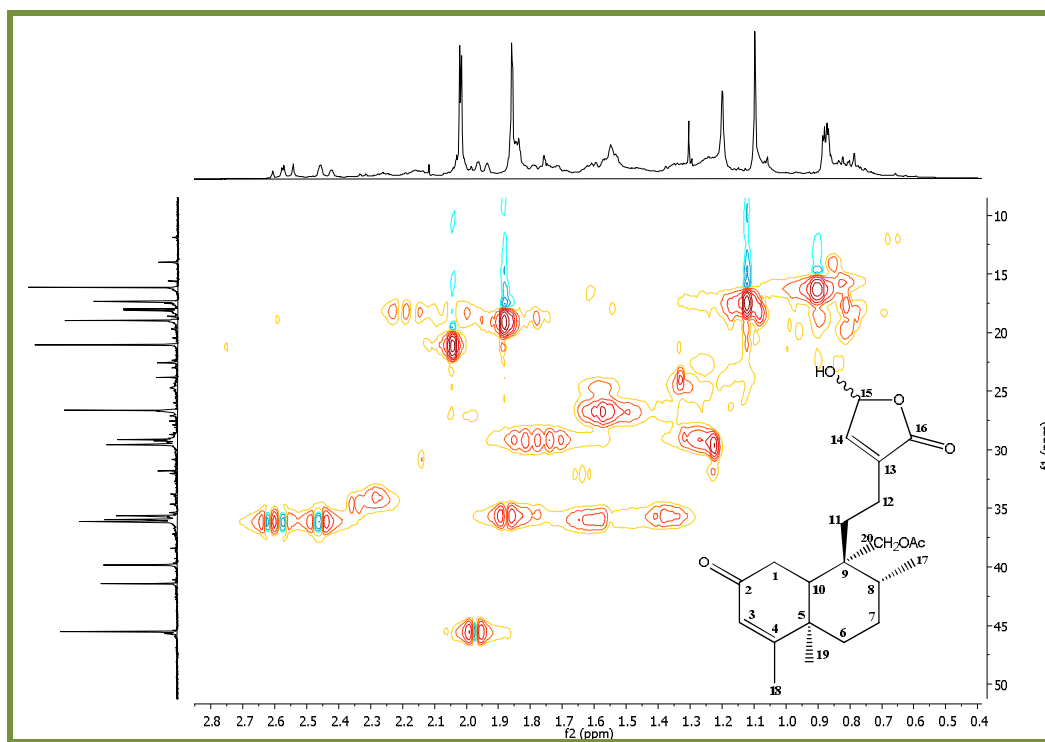


**Figura 16-** Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-1** na região de (50-10 ppm) x (2,8-0,6 ppm).

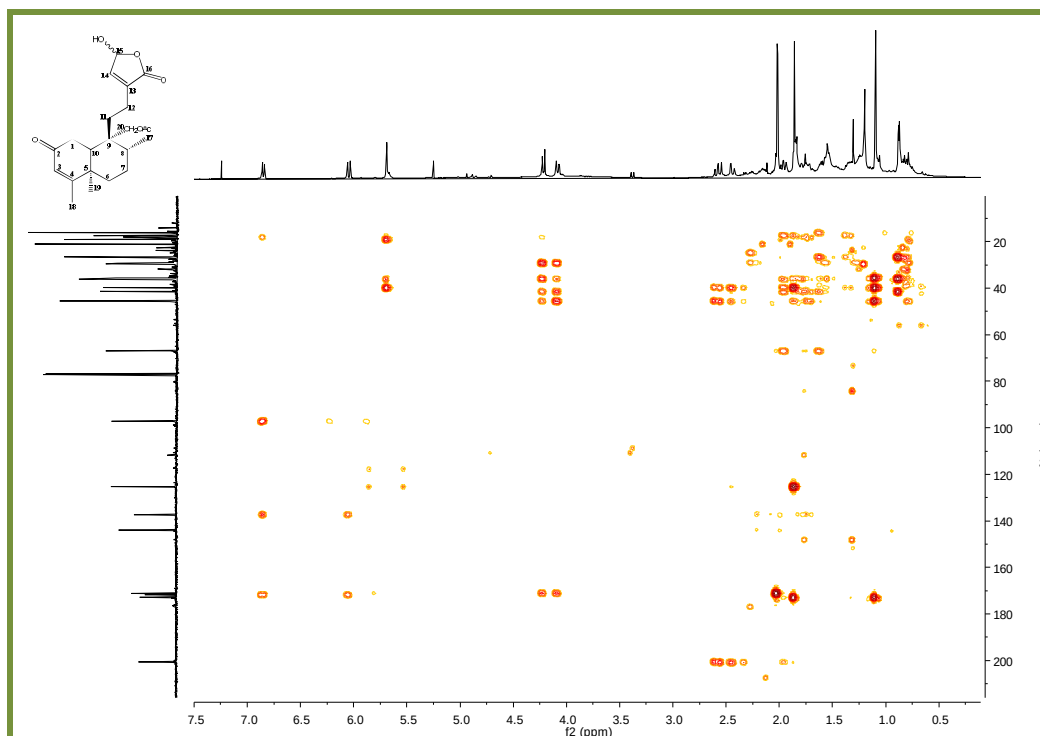


Figura 17- Espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz) de **Cg-1**.

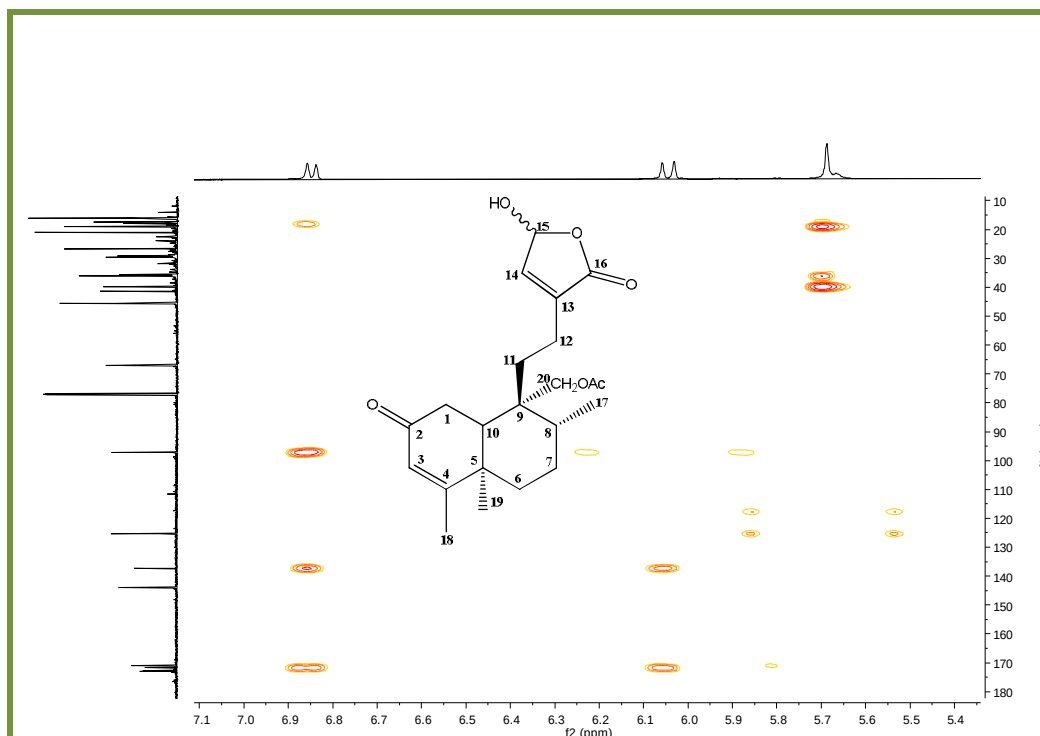


Figura 18- Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz) de **Cg-1** na região de (180-20 ppm) x (7,1-5,4 ppm).

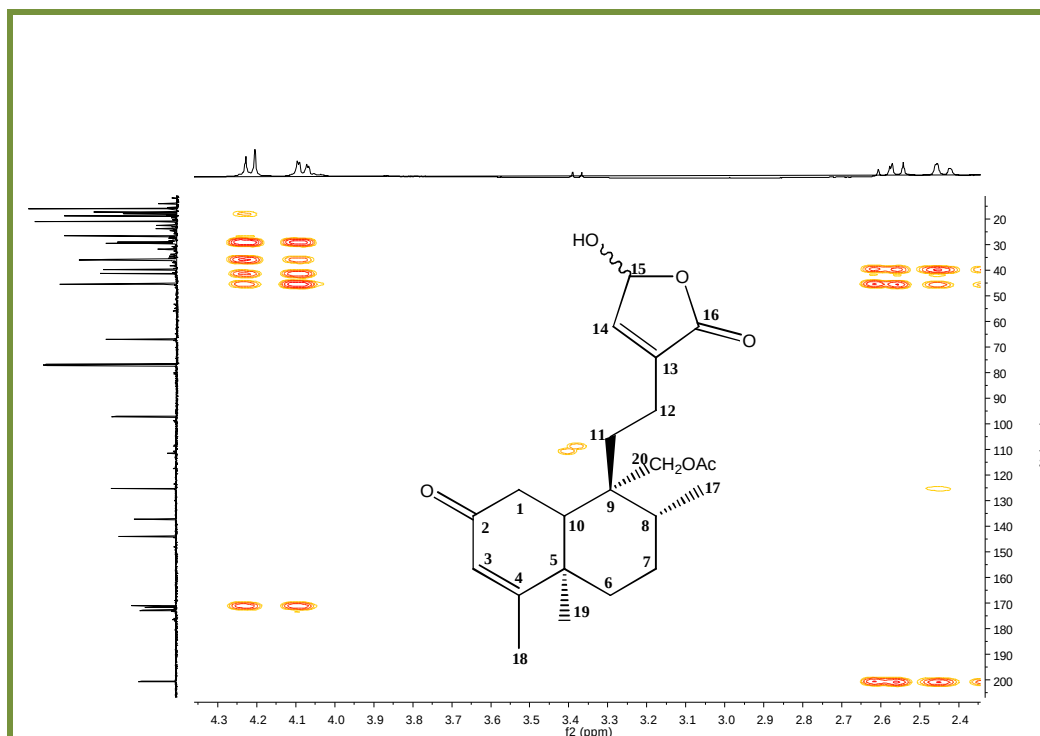


**Figura 19-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-1** na região de (200-20 ppm) x (4,3-2,4 ppm).

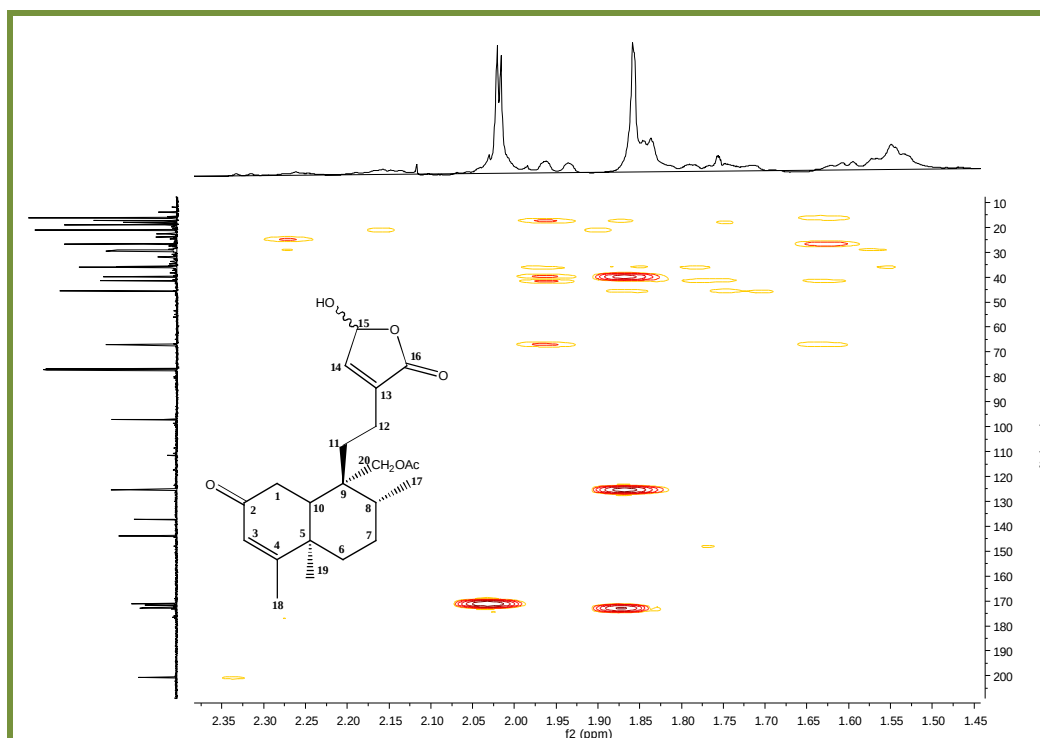


**Figura 20-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-1** na região de (200-10 ppm) x (2,35-1,45 ppm).

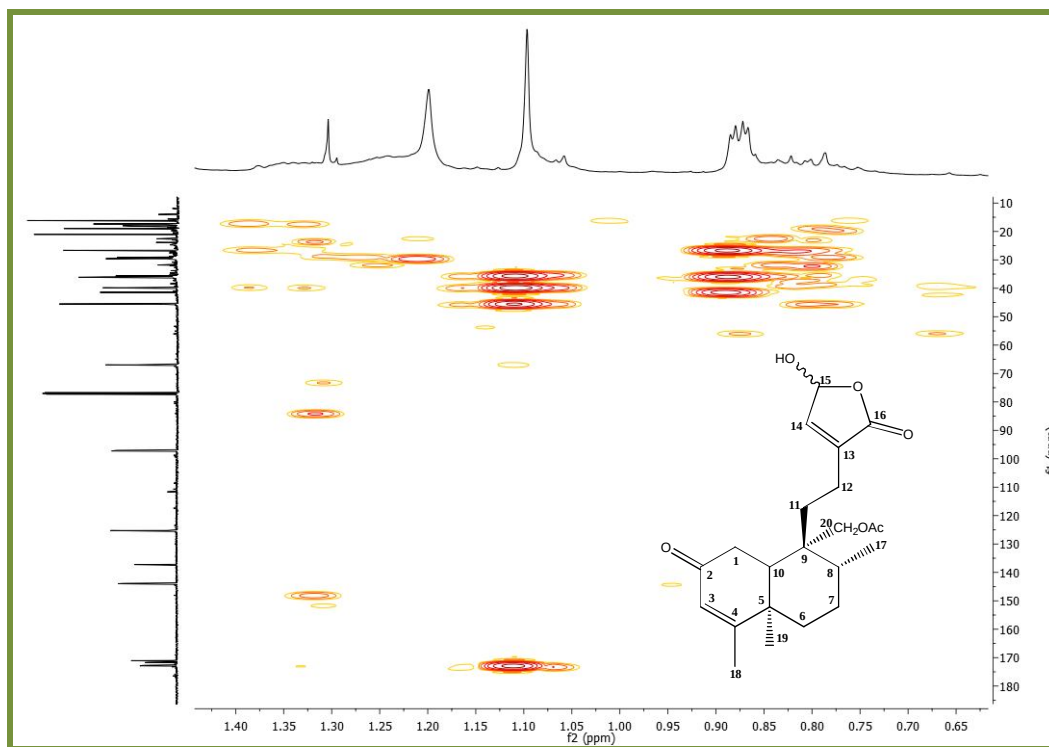


**Figura 21-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-1** na região de (131-100 ppm) x (8,6-6,0 ppm).

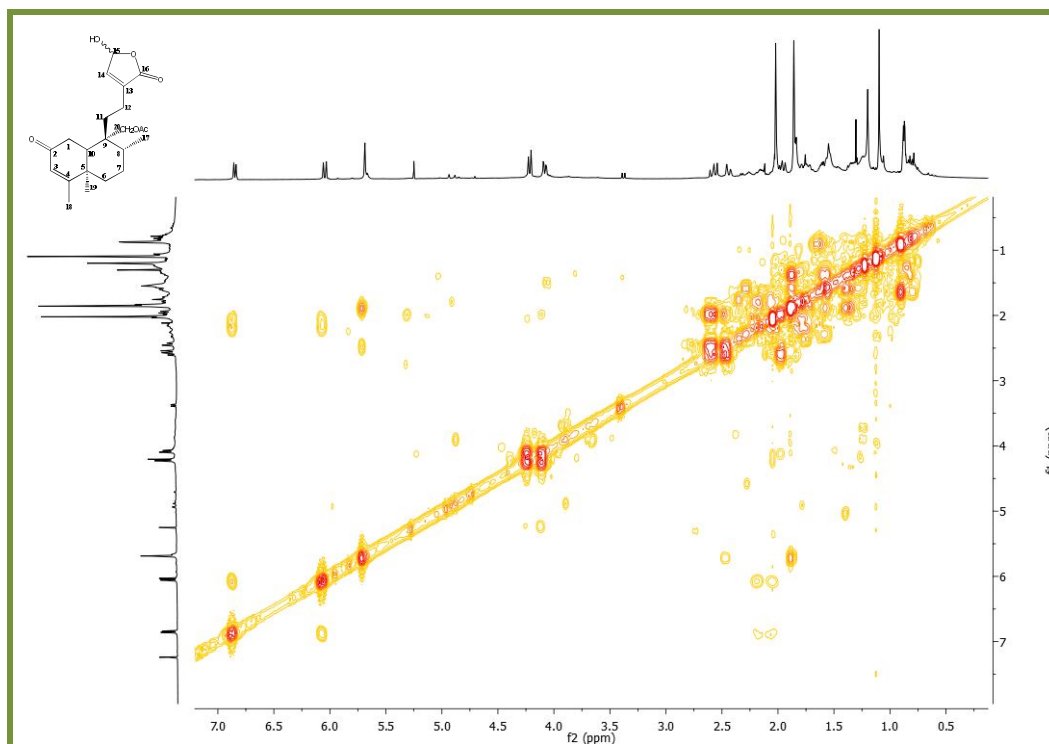


**Figura 22-** Espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-1**.

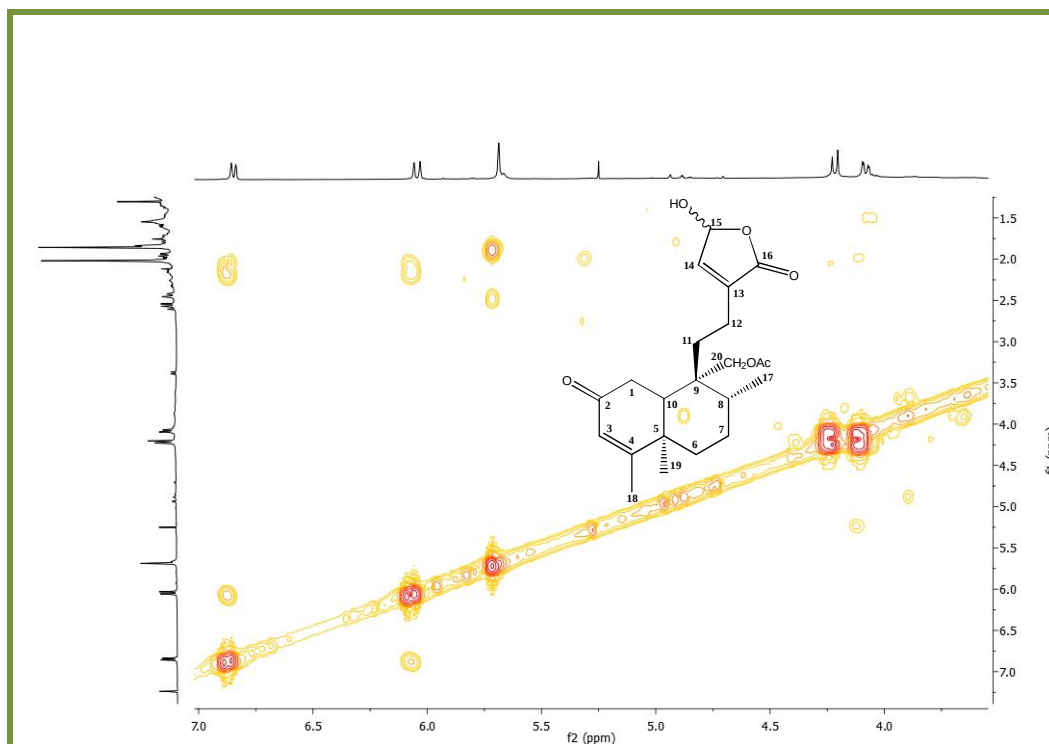


**Figura 23-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-1** na região de (7,0-1,5 ppm) x (7,0-4,0 ppm).

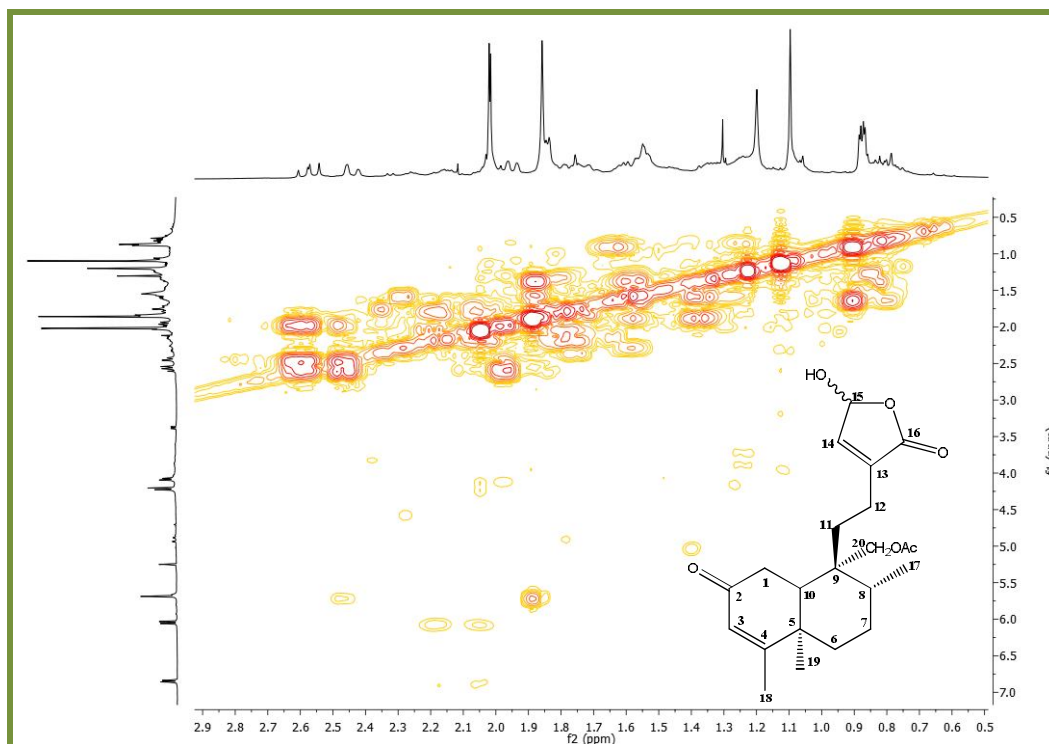


**Figura 24-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-1** na região de (7,0-0,5 ppm) x (2,9-0,5 ppm).

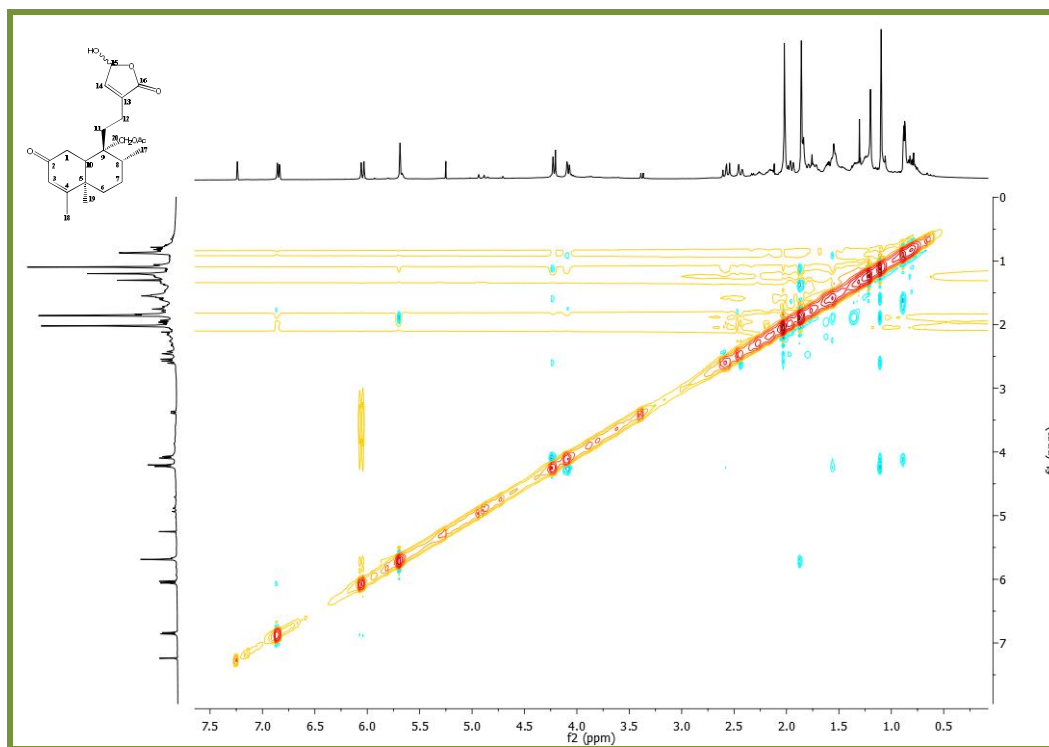


Figura 25- Espectro NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-1**

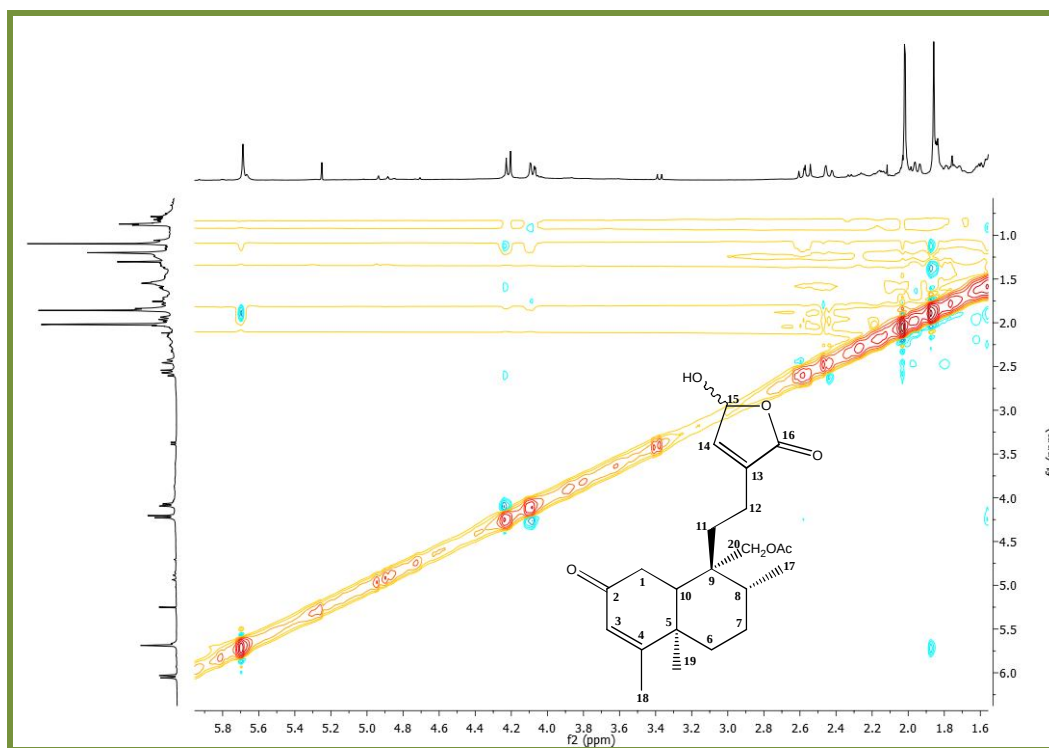


Figura 26- Expansão do espectro NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-1** na região de (6,0-1,0 ppm) x (5,8-1,6 ppm).

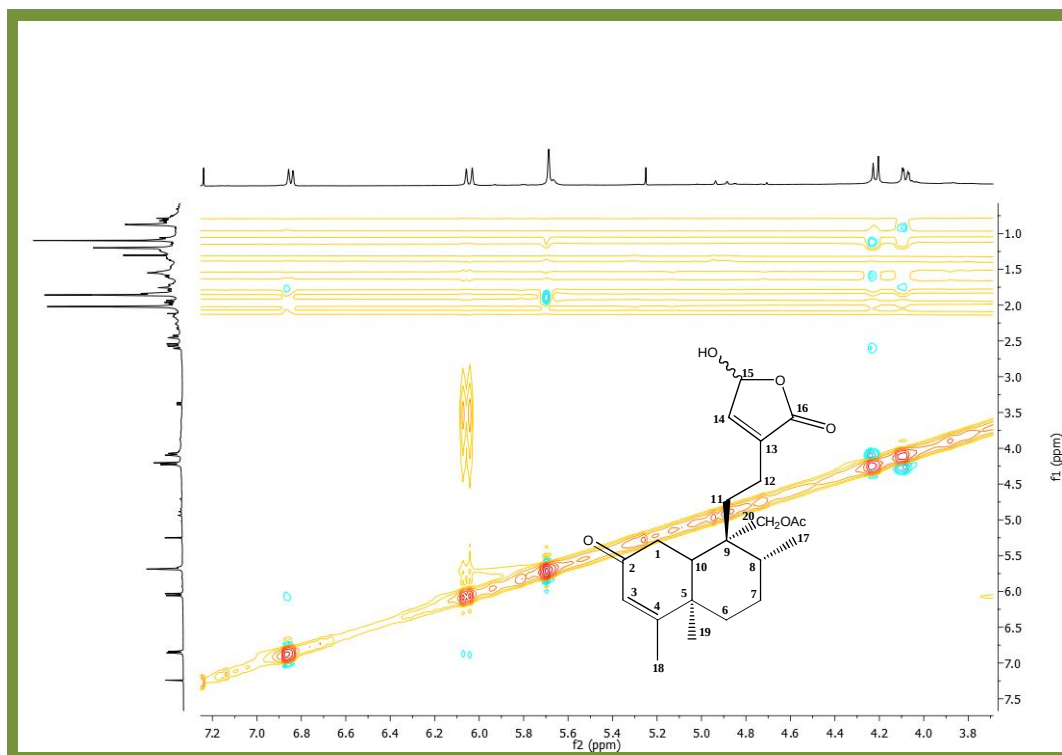


**Figura 27-** Expansão do espectro NOESY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-1** na região de (7,5-1,0 ppm) x (7,2-3,8 ppm).

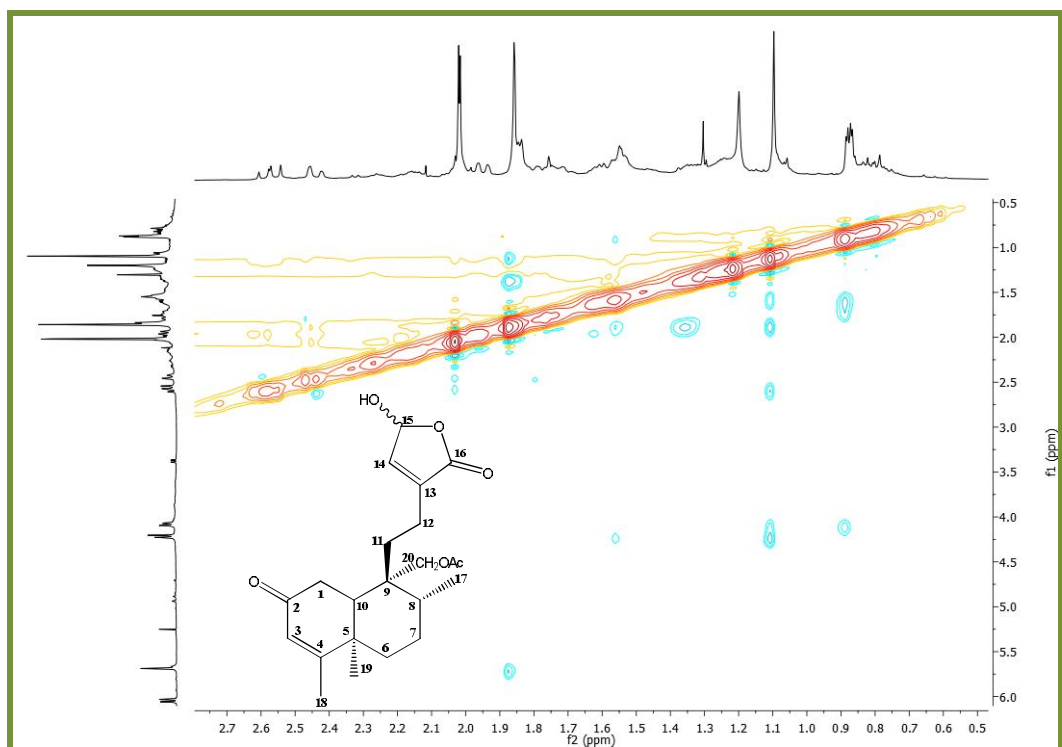


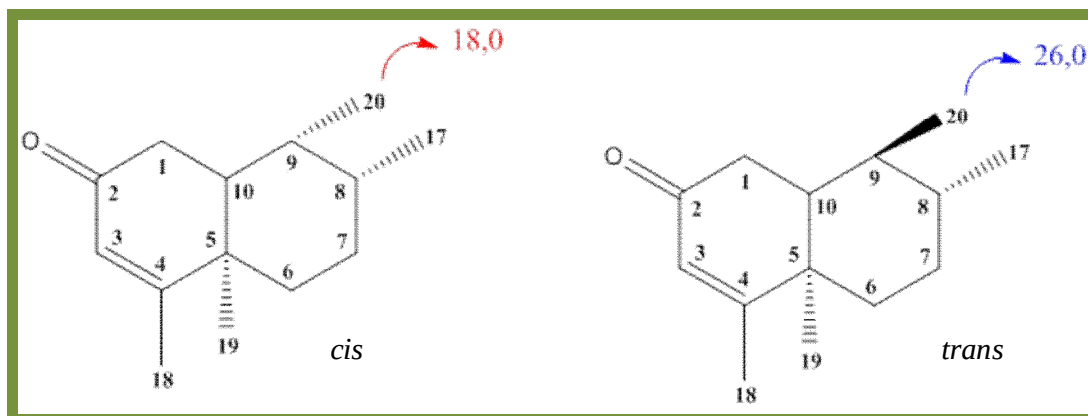
**Figura 28-** Expansão do espectro NOESY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-1** na região de (6,0-0,5 ppm) x (2,7-0,5 ppm).

### 5.2.2. Elucidação Estrutural de Cg-2

A substância codificada como **Cg-2** (15,3 mg) foi isolada na forma de um óleo amarelo com rendimento de 0,006%.

O espectro de massa de baixa resolução obtido por ESI positivo (Figura 32, p. 172) mostrou o pico do íon molecular  $m/z$  299,9,  $[M+H]^+$ , que, juntamente com os dados do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 33, p. 173) e suas expansões (Figuras 34 e 35, p. 173 e 174), onde foi possível observar a presença de 20 sinais, permitiu determinar fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ . Destes 20 sinais, cinco foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, seis a carbonos metínicos, cinco a carbonos metilênicos e quatro a carbonos metílicos. Assim como **Cg-1**, foram evidenciados neste espectro os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  39,8, 36,0, 38,8 e 45,7 indicativos com esqueleto carbônico de diterpenos do tipo clerodano, além de um sinal desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  200,1 sugestivo de carbonila de cetona e dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  125,4 e 172,6 indicativo de dupla ligação conjugada, confirmando algumas semelhanças entre as duas substâncias. Todavia, diferentemente de **Cg-1** que apresentou sinais para anel lactônico, **Cg-2** demonstrou deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{C}}$  125,0, 110,8, 142,7 e 138,4, que foram atribuídos à carbonos de anel furânico (EL BABILI et al., 1998), além da ausência dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  66,9, 171,0 e 21,0 e presença do sinal em  $\delta_{\text{C}}$  17,7, que sugeriram a substituição do grupo acetato por uma metila na posição 20.

Da mesma maneira que em **Cg-1** a estereoquímica dos centros quirais C-5, C-8, C-9 e C-10 foram determinadas, levando em consideração alguns aspectos, como à configuração da fusão dos anéis A/B na decalina, através do deslocamento químico do carbono da metila  $\text{CH}_3$ -19, onde **Cg-2** apresentou a mesma configuração que **Cg-1**, como observado na figura 2, p. 151, uma vez que evidenciou no espectro de carbono o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  18,4 que foi atribuído ao  $\text{CH}_3$ -19 condizente com fusão dos anéis A/B em configuração *trans*-decalina. Outro aspecto observado foi à possibilidade de poder diferenciar se o  $\text{CH}_3$ -17 e o  $\text{CH}_3$ -20 estão *cis* ou *trans* entre si. Em diterpenos clerodanos, quando as metilas  $\text{CH}_3$ -17 e  $\text{CH}_3$ -20 estão em configuração *cis*, o deslocamento químico do  $\text{CH}_3$ -20 é  $\sim 18,0$ , enquanto que em configuração *trans* o deslocamento químico é em  $\sim 26,0$ , conforme observado na figura 29, p.169 (SANTOS et al., 2007). O sinal observado no RMN  $^{13}\text{C}$  de **Cg-2** em  $\delta_{\text{C}}$  17,7 foi atribuído ao  $\text{CH}_3$ -20 condizente com a configuração *cis* entre  $\text{CH}_3$ -17 e  $\text{CH}_3$ -20.

**Figura 29-** Deslocamento químico do carbono da metila CH<sub>3</sub>-20 quando *cis* ou *trans*

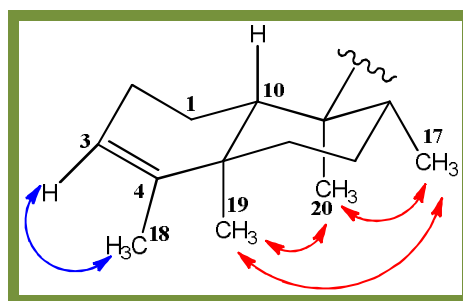
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 36, p. 174) e suas expansões (Figuras 37-39, p. 175 e 176) foi possível observar quatro sinais referentes a metilas sendo eles 0,84 (*d*,  $J = 6,5$  Hz), 1,87 (*d*,  $J = 1,5$  Hz), 1,10 (*s*) e 0,80 (*s*) que corroboraram com esqueleto de diterpenos clerodanos e, ainda, um sinal em 5,71 (*d*,  $J = 1,0$  Hz) característico de próton olefínico conjugado com carbonila de cetona, confirmando as informações obtidas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , além de um sinal desblindado em 2,37 (*d*,  $J = 9,5$  Hz) o que justificou a presença da carbonila. Os sinais em 7,30 (*t*,  $J = 9,0$  Hz), 7,16 (*t*,  $J = 2,0$  Hz) e 6,20 (*m*) são condizentes com os prótons do anel furano, o que reafirma os dados de carbono. Um dado relevante desse espectro é o deslocamento em 0,80 (*s*) que por HMQC (Figuras 40-42, p. 176 e 177) foi atribuído ao CH<sub>3</sub>-20. Esse deslocamento é compatível com diterpenos clerodanos da série *ent*, pois quando da série *normal* esses prótons sofrem proteção e absorvem em  $\sim 0,57$ . Sinais múltiplos observados entre 1,20 e 2,50 foram atribuídos aos demais hidrogênios alifáticos.

No espectro heteronuclear HMBC (RMN  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ , 500 e 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 43, p. 178) e suas expansões (Figuras 44-46, p. 178 e 179) observou-se correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  1,10 e os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  39,8 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ), 172,6, 35,5 e 45,7 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), confirmando a posição de CH<sub>3</sub>-19 ao C-5 e a fusão do anel A/B. Ainda foram vistas correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  7,30 e  $\delta_{\text{C}}$  110,8 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ), 125,0 e 138,4 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), entre  $\delta_{\text{H}}$  7,16 e  $\delta_{\text{C}}$  125,0 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ), 110,8 e 142,7 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ) e entre  $\delta_{\text{H}}$  6,20 e  $\delta_{\text{C}}$  125,0 e 142,7 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ), e 138,4 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), confirmando os deslocamentos químicos do anel furano. Outras correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  0,80 com  $\delta_{\text{C}}$  38,8 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ) e com 36,0, 45,7 e 38,0 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), confirmam a presença de metila na posição 20, além dos acoplamentos entre  $\delta_{\text{H}}$  2,37 com  $\delta_{\text{C}}$  45,7 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ), e com  $\delta_{\text{C}}$  125,4 e 39,8 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), confirmam também a presença de carbonila na posição C-2 do diterpeno clerodano.

No espectro homonuclear de RMN  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 47, p. 180) e suas expansões (Figuras 48-50, p. 180 e 181) observou-se acoplamento entre  $\delta_{\text{H}}$  1,87 e 5,71 o que confirmou a dupla ligação entre C-3 e C-4 (Figura 30, p. 170).

Analisando o espectro homonuclear RMN  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  - NOESY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 51, p. 182) e suas expansões (Figuras 52-54, p. 182 e 183) foi visto o acoplamento entre  $\delta_{\text{H}}$  0,84 com 1,10 e 0,80, além de  $\delta_{\text{H}}$  1,10 com 0,80, confirmando que as metilas 17, 19 e 20 se encontravam no mesmo lado da *trans* decalina (Figura 30, p. 170).

**Figura 30-** Correlações homonucleares COSY e NOESY de **Cg-2**.



Todos os dados espectrais obtidos para **Cg-2** estão compilados nas tabelas 3 e 4, p. 171 e 172.

A análise dos dados em comparação com os da literatura (EL BABILI et al., 1998) permitiu identificar **Cg-2** como sendo o *ent*-15,16-epoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno *ent*-15,16-epoxi-20-acetoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno (Figura 31, p. 170), conhecido como velamona. Essa substância foi anteriormente relatada em *Croton campestris*, no entanto está sendo descrita pela primeira vez na espécie em estudo.

**Figura 31-** Estrutura química do *ent*-15,16-epoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno

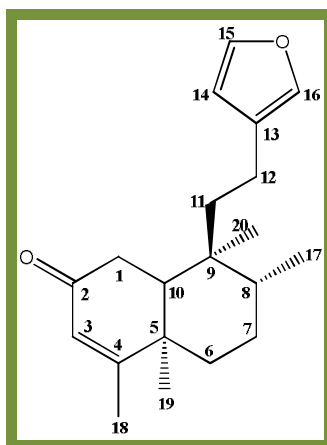
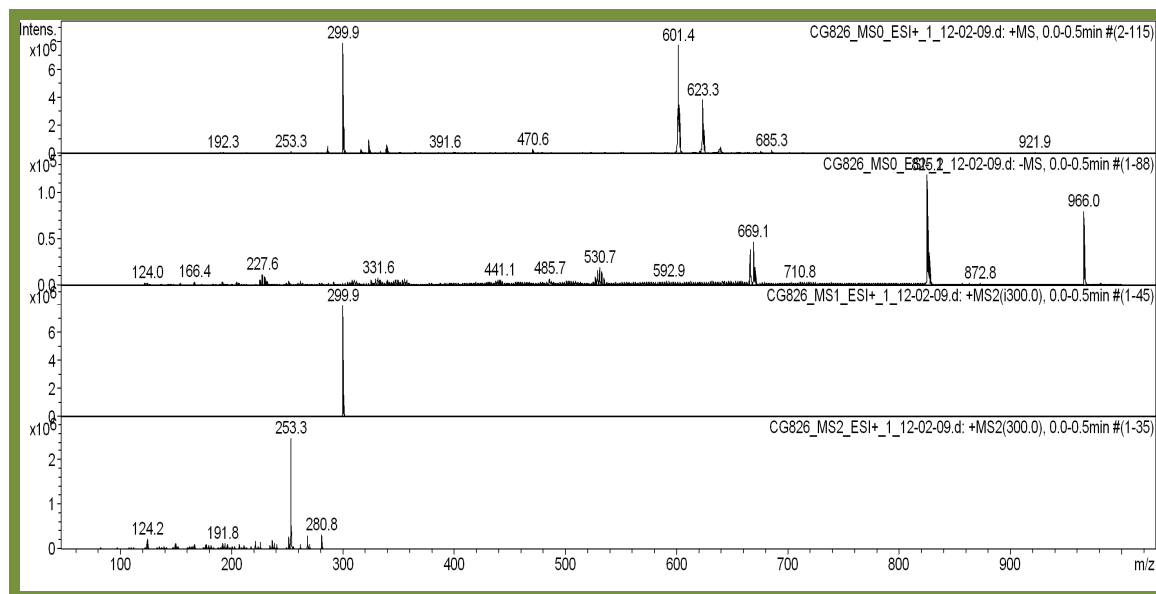


**Tabela 3-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998) e dados espectrais de correlação heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) da substância **Cg-2** em  $\text{CDCl}_3$

| Cg-2<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |               |                       |                      |             | Velamona, em $\text{CDCl}_3$ (EL BABILI et al., 1998) |                      |             | HMBC<br>( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                       |
|----------------------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
|                                                    | C             | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$   |             | $\delta^{13}\text{C}$                                 | $\delta^1\text{H}$   |             | $^2J_{\text{HxC}}$                            | $^3J_{\text{HxC}}$    |
| 1                                                  | $\text{CH}_2$ | 35,0                  | 2,37 (9,5 Hz)        | <i>d</i>    | 35,0                                                  | 2,36 (9,0 Hz)        | <i>d</i>    | C-2, C-10                                     | C-5, C-9              |
| 2                                                  | $\text{C=O}$  | 200,1                 | -                    | -           | 200,3                                                 | -                    | -           | -                                             | -                     |
| 3                                                  | $\text{CH}$   | 125,4                 | 5,71 (1,5 Hz)        | <i>d</i>    | 125,5                                                 | 5,69 (1,3 Hz)        | <i>d</i>    | -                                             | C-1, C-5, C-18        |
| 4                                                  | C             | 172,6                 | -                    | -           | 172,6                                                 | -                    | -           | -                                             | -                     |
| 5                                                  | C             | 39,8                  | -                    | -           | 39,9                                                  | -                    | -           | -                                             | -                     |
| 6                                                  | $\text{CH}_2$ | 35,5                  | 1,36 (4,5 e 11,5 Hz) | <i>dt</i>   | 35,6                                                  | 1,34 (3,0 e 12,0 Hz) |             | C-7                                           | C-10                  |
|                                                    |               |                       | 1,82 (3,5 Hz)        |             |                                                       | 1,80 (3,0 Hz)        |             |                                               |                       |
| 7                                                  | $\text{CH}_2$ | 26,9                  | 1,50                 | <i>m</i>    | 26,9                                                  | 1,50                 | <i>m</i>    | C-6, C-8                                      | C-5, C-9              |
| 8                                                  | $\text{CH}$   | 36,0                  | 1,53                 | <i>sl</i>   | 36,0                                                  | 1,56                 | <i>m</i>    | C-9                                           | C-10, C-20            |
| 9                                                  | C             | 38,8                  | -                    | -           | 38,8                                                  | -                    | -           | -                                             | -                     |
| 10                                                 | $\text{CH}$   | 45,7                  | 1,94 (9,5Hz)         | <i>t</i>    | 45,7                                                  | 1,92 (9,0 Hz)        | <i>dd</i>   | C-1, C-5, C-9                                 | C-2, C-4, C-6         |
| 11                                                 | $\text{CH}_2$ | 38,0                  | 1,50                 | <i>m</i>    | 38,0                                                  | 1,50                 | <i>m</i>    | C-9, C-12                                     | C-8, C-10, C-13, C-20 |
| 12                                                 | $\text{CH}_2$ | 17,9                  | 2,15 (4,5 e 14,0)    | <i>ABdd</i> | 17,9                                                  | 2,13 (6,5 e 14,0 Hz) | <i>ABdd</i> | C-11, C-13                                    | C-14, C-16            |
|                                                    |               |                       | 2,28 (6,0 Hz)        |             |                                                       | 2,26 (6,0 Hz)        |             |                                               |                       |
| 13                                                 | C             | 125,0                 | -                    | -           | 125,0                                                 | -                    | -           | -                                             | -                     |
| 14                                                 | $\text{CH}$   | 110,8                 | 6,20 (1,0 e 1,5 Hz)  | <i>m</i>    | 110,9                                                 | 6,18 (0,8 e 1,7 Hz)  | <i>dd</i>   | C-13, C-15                                    | C-16                  |
| 15                                                 | $\text{CH}$   | 142,7                 | 7,30 (2,0 Hz)        | <i>t</i>    | 142,8                                                 | 7,28 (1,6 Hz)        | <i>t</i>    | C-14                                          | C-13, C-16            |
| 16                                                 | $\text{CH}$   | 138,4                 | 7,16 (2,0 Hz)        | <i>t</i>    | 138,5                                                 | 7,14 (0,8 e 1,6 Hz)  | <i>m</i>    | C-13                                          | C-14, C-16            |
| 17                                                 | $\text{CH}_3$ | 15,8                  | 0,84 (6,5 Hz)        | <i>d</i>    | 15,8                                                  | 0,82 (6,0 Hz)        | <i>d</i>    | C-8                                           | C-7, C-9              |
| 18                                                 | $\text{CH}_3$ | 18,9                  | 1,87 (1,5)           | <i>d</i>    | 19,3                                                  | 1,85 (1,3 Hz)        | <i>d</i>    | C-4                                           | C-3, C-5              |
| 19                                                 | $\text{CH}_3$ | 18,4                  | 1,10                 | <i>s</i>    | 18,4                                                  | 1,08                 | <i>s</i>    | C-5                                           | C-4, C-6, C-10        |
| 20                                                 | $\text{CH}_3$ | 17,7                  | 0,80                 | <i>s</i>    | 17,8                                                  | 0,78                 | <i>s</i>    | C-9                                           | C-8, C-10, C-11       |

**Tabela 4-** Dados espectrais de correlações homonucleares COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) e NOESY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância **Cg-2** em  $\text{CDCl}_3$ 

| Cg-2<br>COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) |                 |          | Cg-2<br>NOESY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) |
|-------------------------------------------------|-----------------|----------|--------------------------------------------------|
| 1                                               | CH <sub>2</sub> | H-10     | H-10, H-12, H-18                                 |
| 2                                               | C=O             |          |                                                  |
| 3                                               | CH              | H-18     |                                                  |
| 4                                               | C               |          |                                                  |
| 5                                               | C               |          |                                                  |
| 6                                               | CH <sub>2</sub> |          |                                                  |
| 7                                               | CH <sub>2</sub> |          |                                                  |
| 8                                               | CH              | H-10     |                                                  |
| 9                                               | C               |          |                                                  |
| 10                                              | CH              | H-8, H-1 | H-1, H-12                                        |
| 11                                              | CH <sub>2</sub> |          |                                                  |
| 12                                              | CH <sub>2</sub> |          | H-1, H-10                                        |
| 13                                              | C               |          |                                                  |
| 14                                              | CH              |          |                                                  |
| 15                                              | CH              |          |                                                  |
| 16                                              | CH              |          |                                                  |
| 17                                              | CH <sub>3</sub> |          | H-19, H-20                                       |
| 18                                              | CH <sub>3</sub> | H-3      | H-1                                              |
| 19                                              | CH <sub>3</sub> |          | H-17, H-20                                       |
| 20                                              | CH <sub>3</sub> |          | H-17, H-19                                       |

**Figura 32-** Espectro de massas de baixa resolução de **Cg-2**

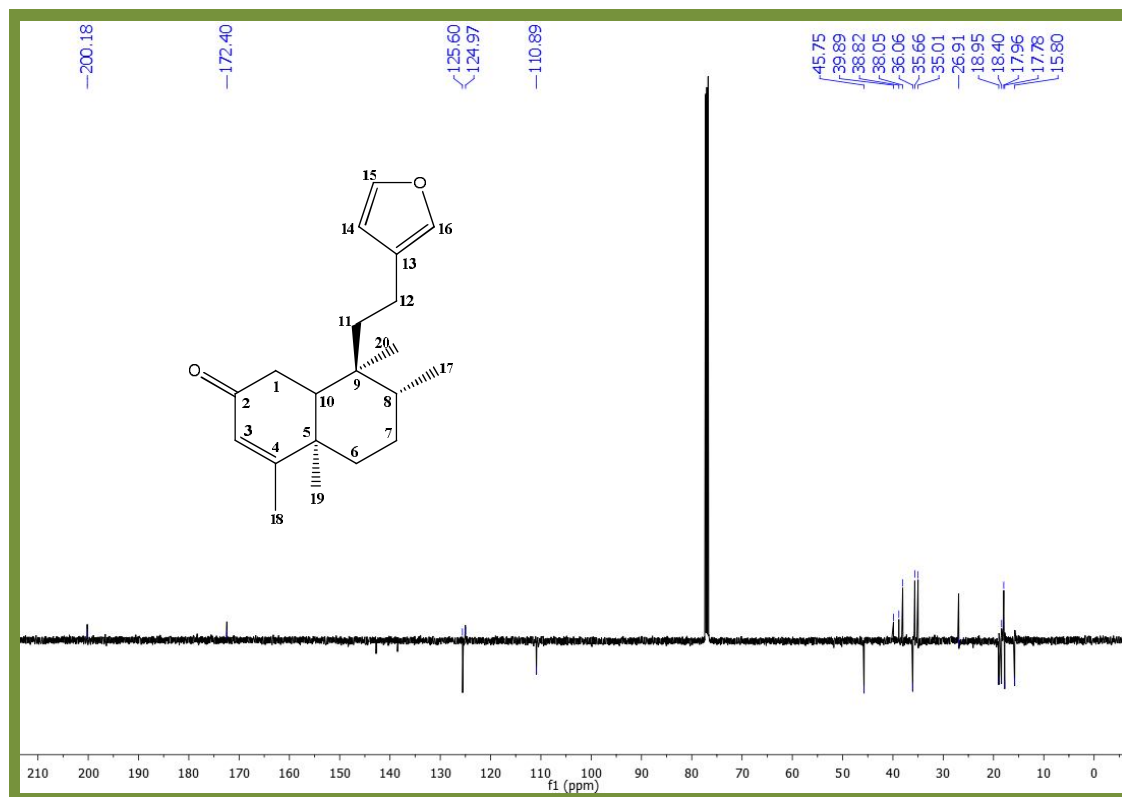


Figura 33- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-2**.

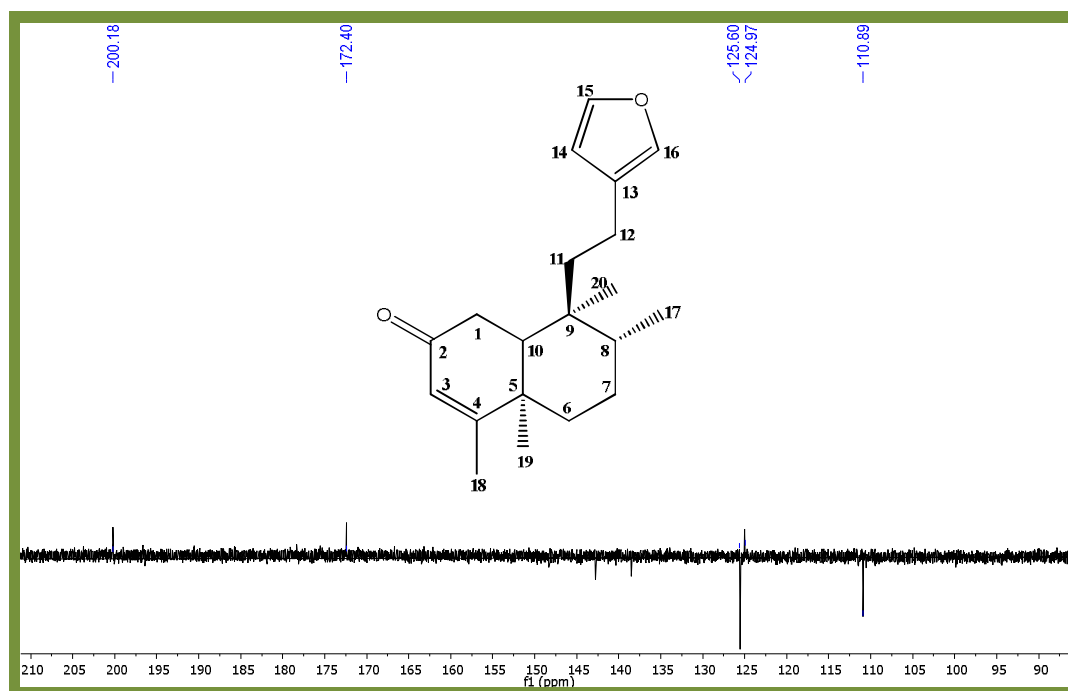
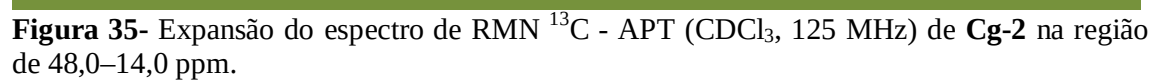


Figura 34- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-2** na região de 210,0–90,0 ppm.



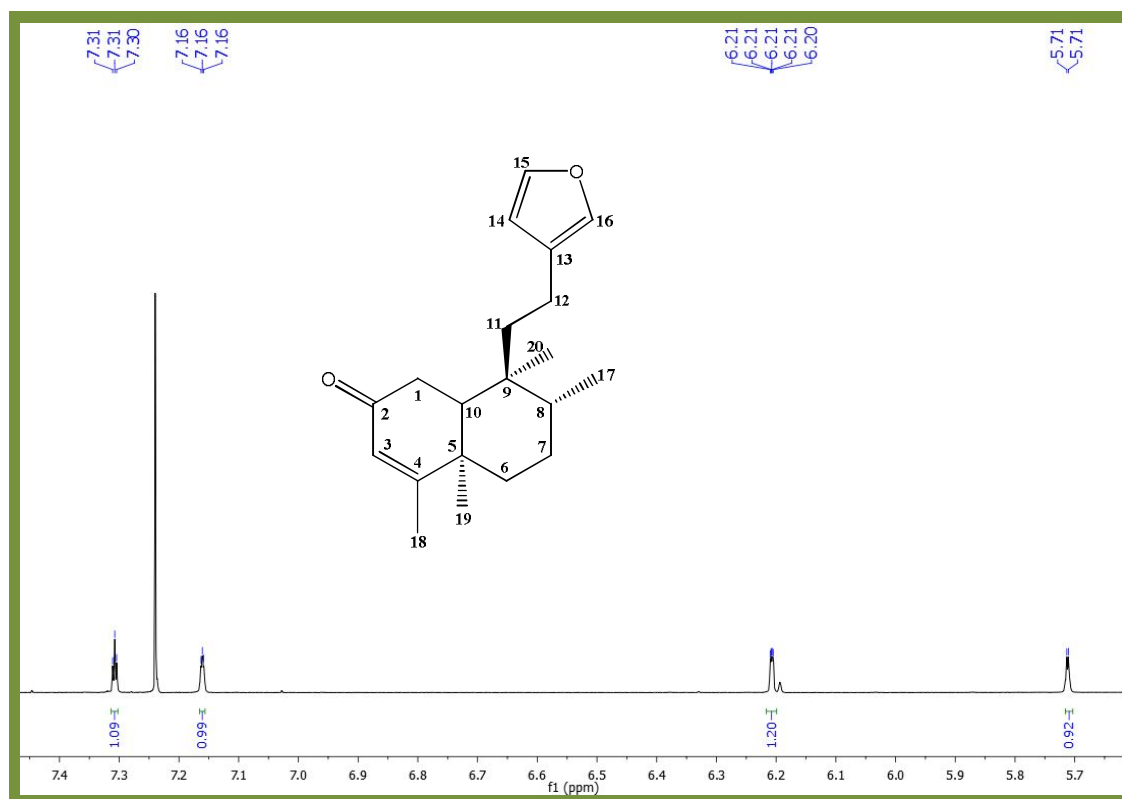


**Figura 37-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de 7,4-5,7 ppm.

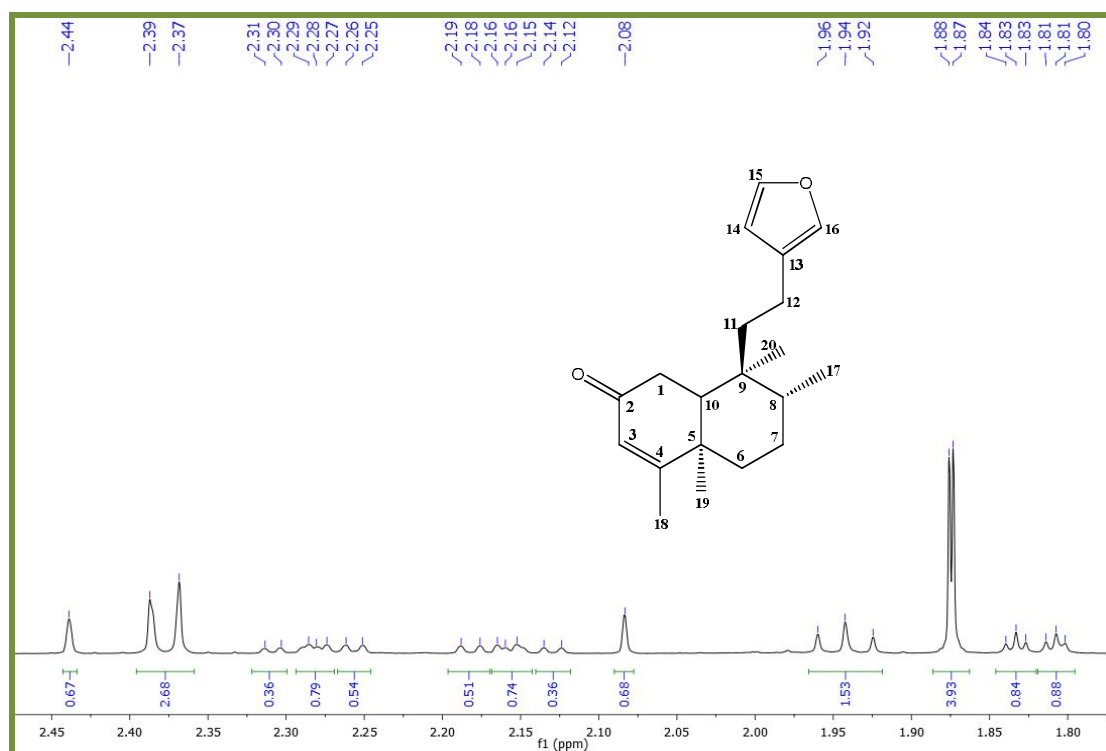


**Figura 38-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de 2,45-1,80 ppm.

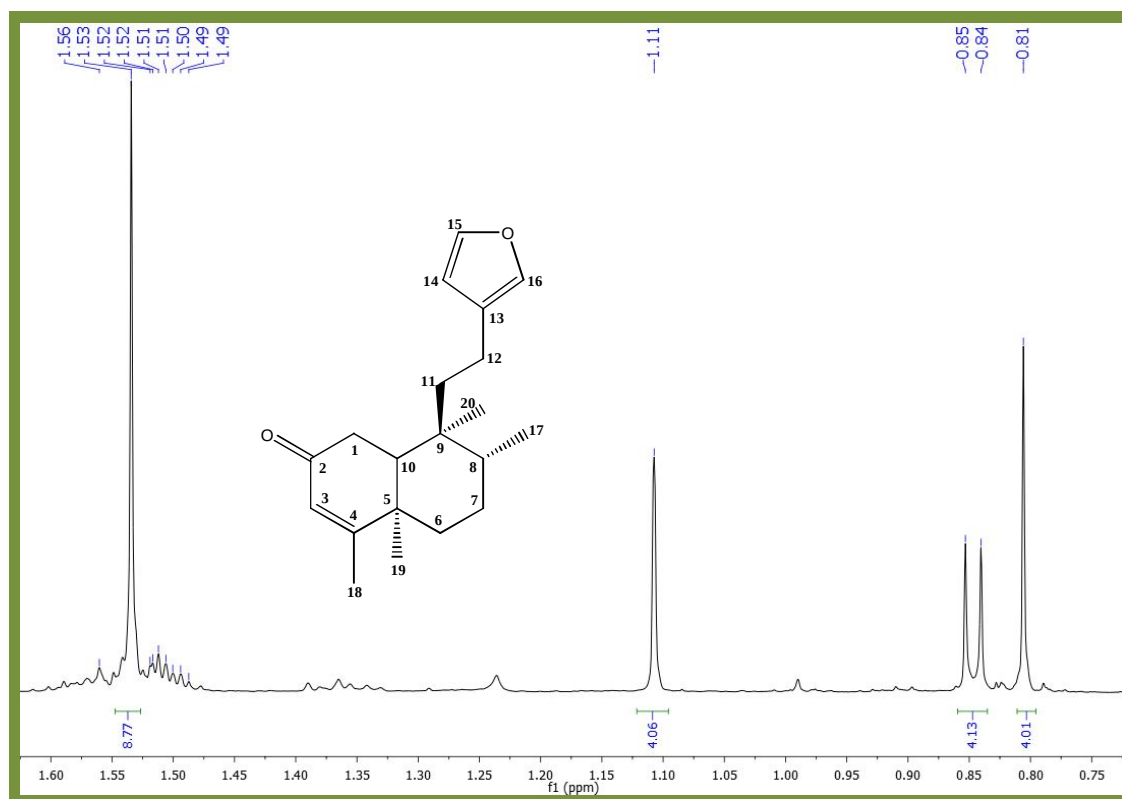


**Figura 39-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de 1,60-0,75 ppm.

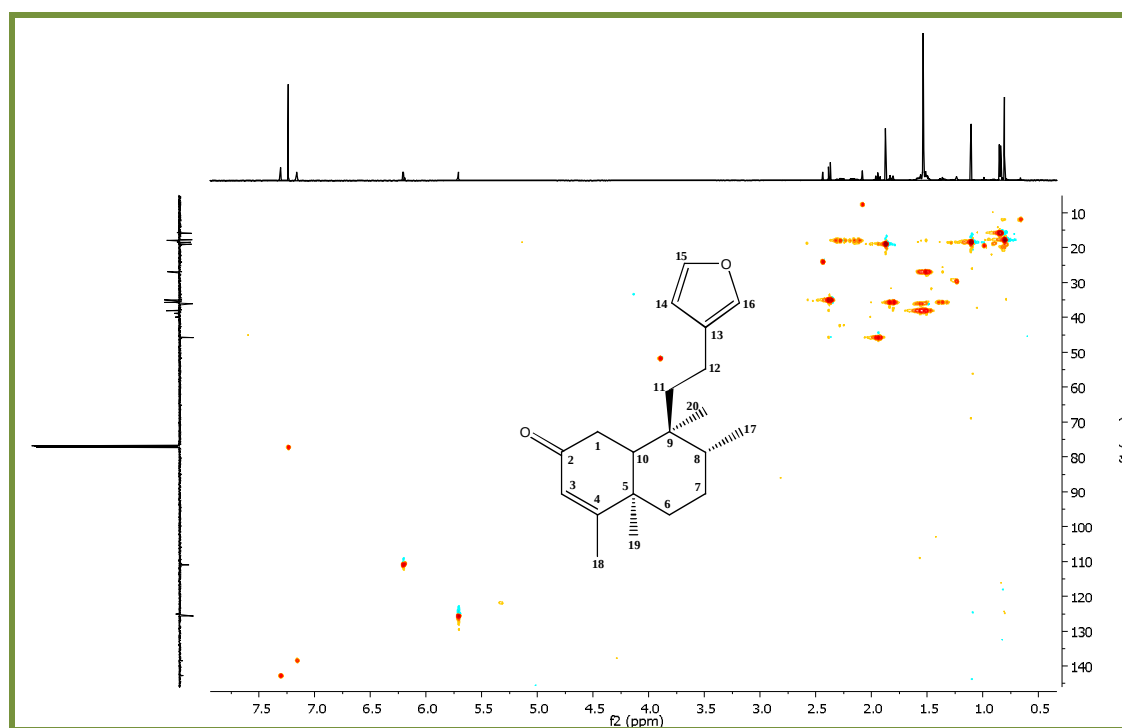


**Figura 40-** Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-2**.

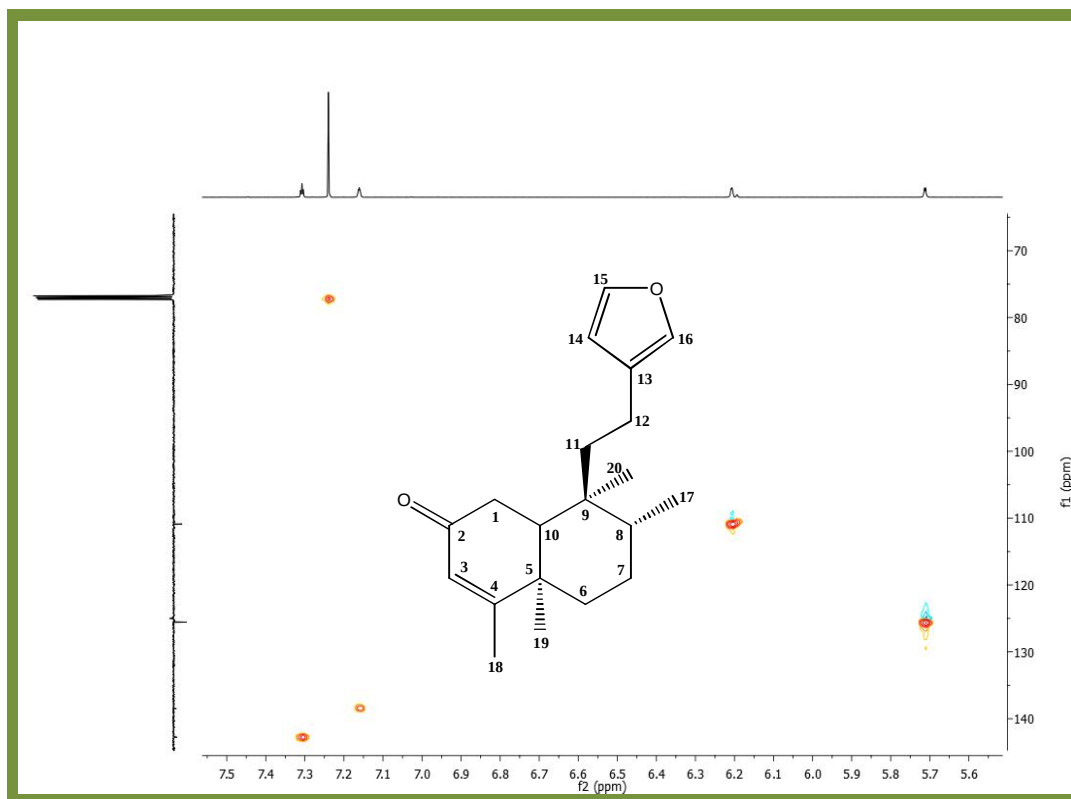


**Figura 41-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-2** na região de (140-70 ppm) x (7,5-5,6 ppm).

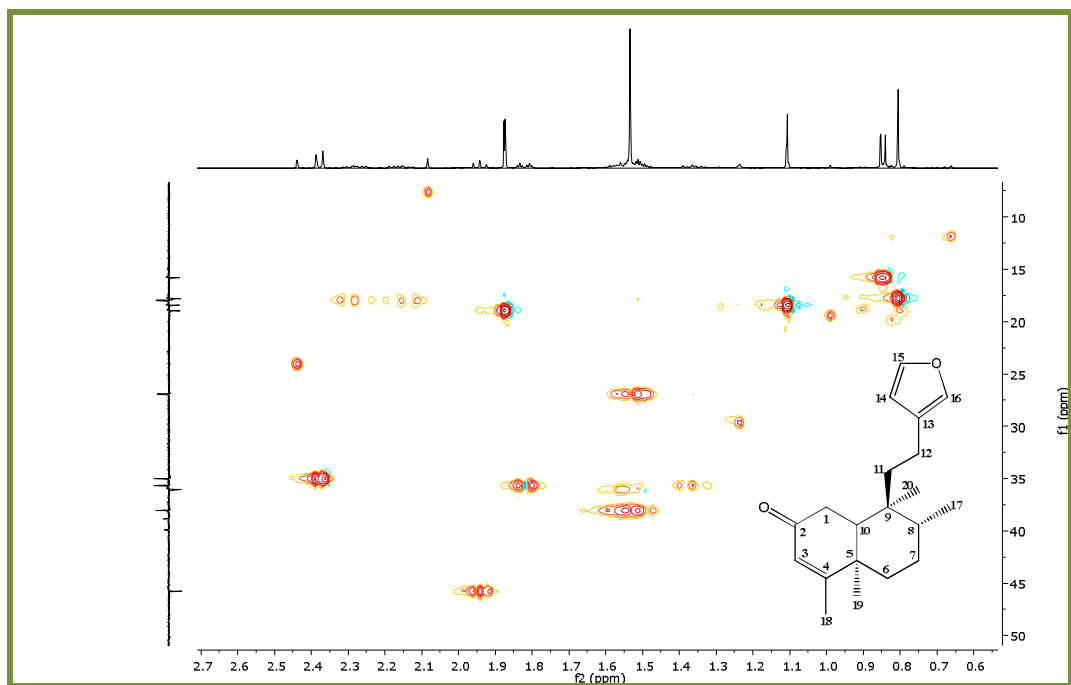


**Figura 42-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-2** na região de (50-10 ppm) x (2,7-0,6 ppm).

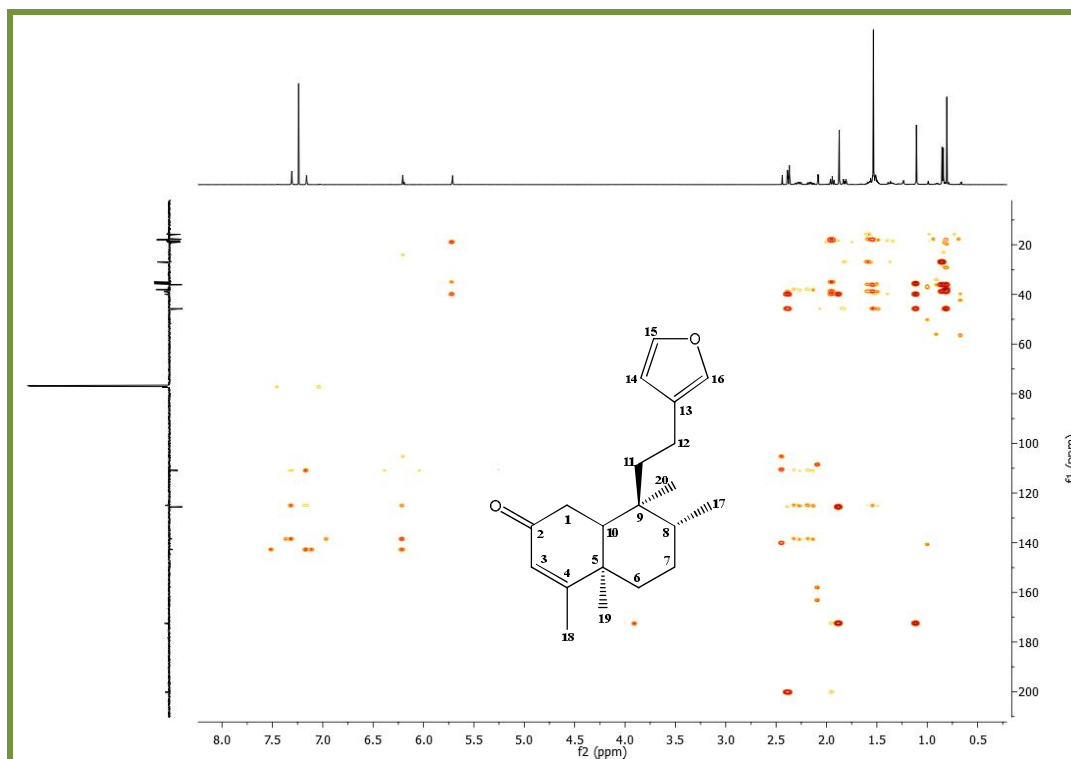


Figura 43- Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-2**

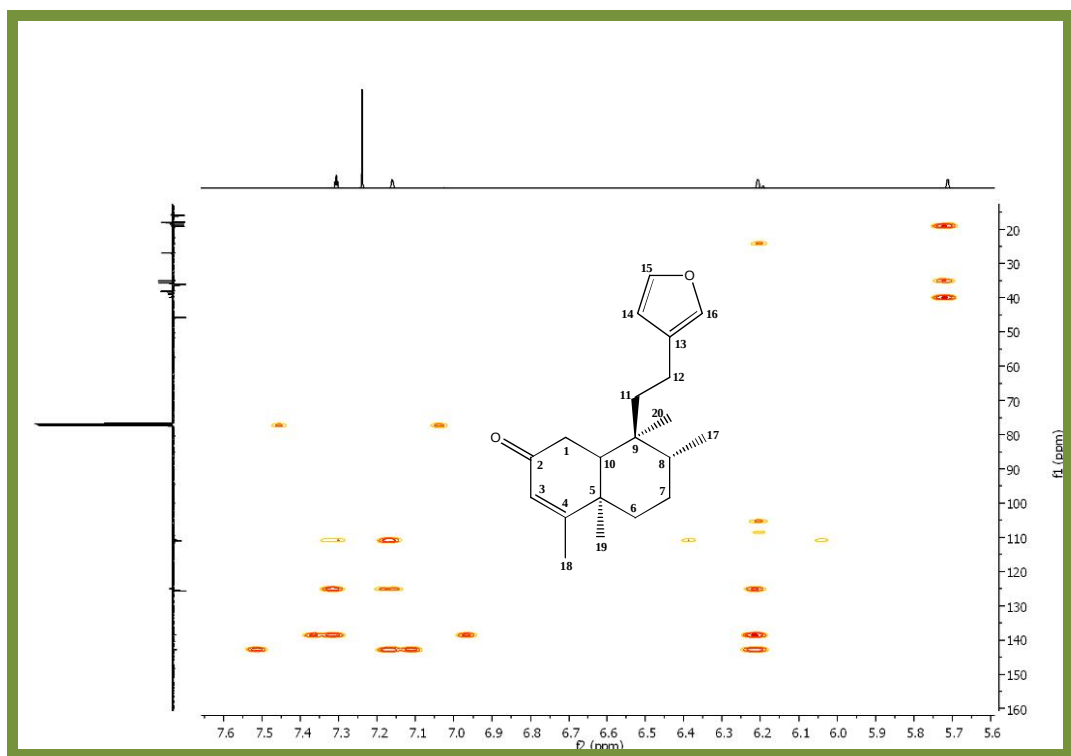


Figura 44- Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de (160-20 ppm) x (7,6-5,6 ppm).

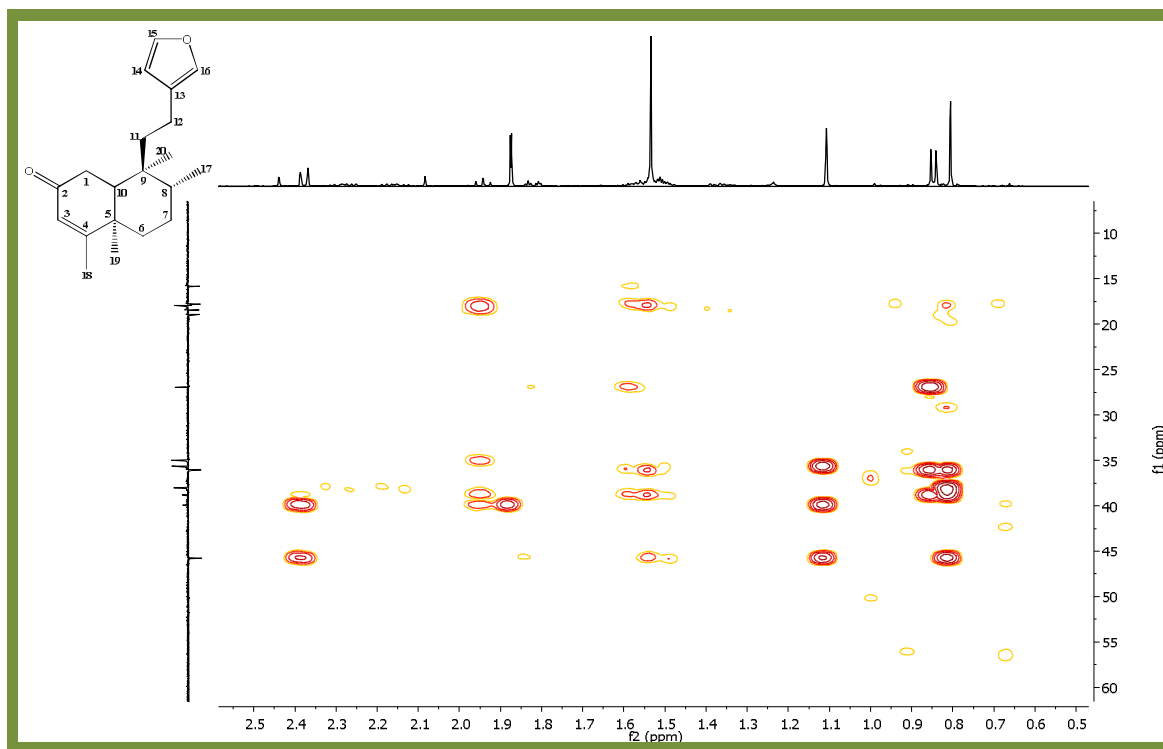


**Figura 45-** Expansão do espectro HMBC ( $CDCl_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de (60-10 ppm) x (2,5-0,5 ppm).

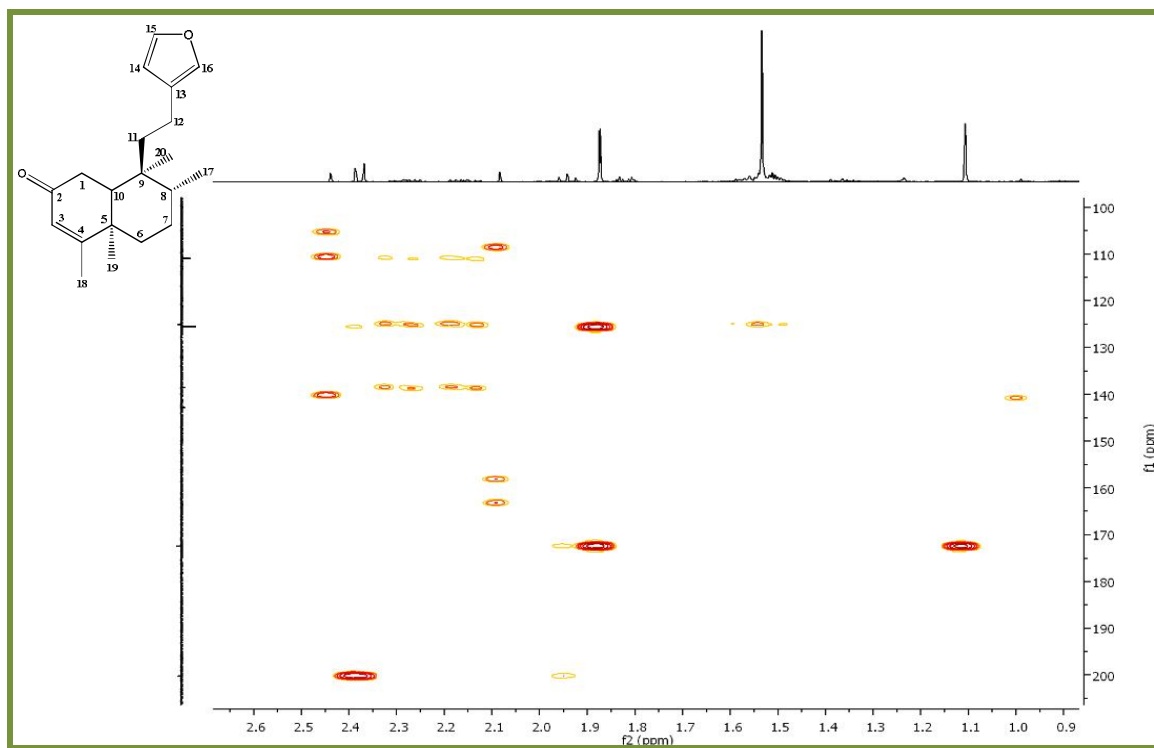


**Figura 46-** Expansão do espectro HMBC ( $CDCl_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de (200-100 ppm) x (2,6-0,9 ppm).

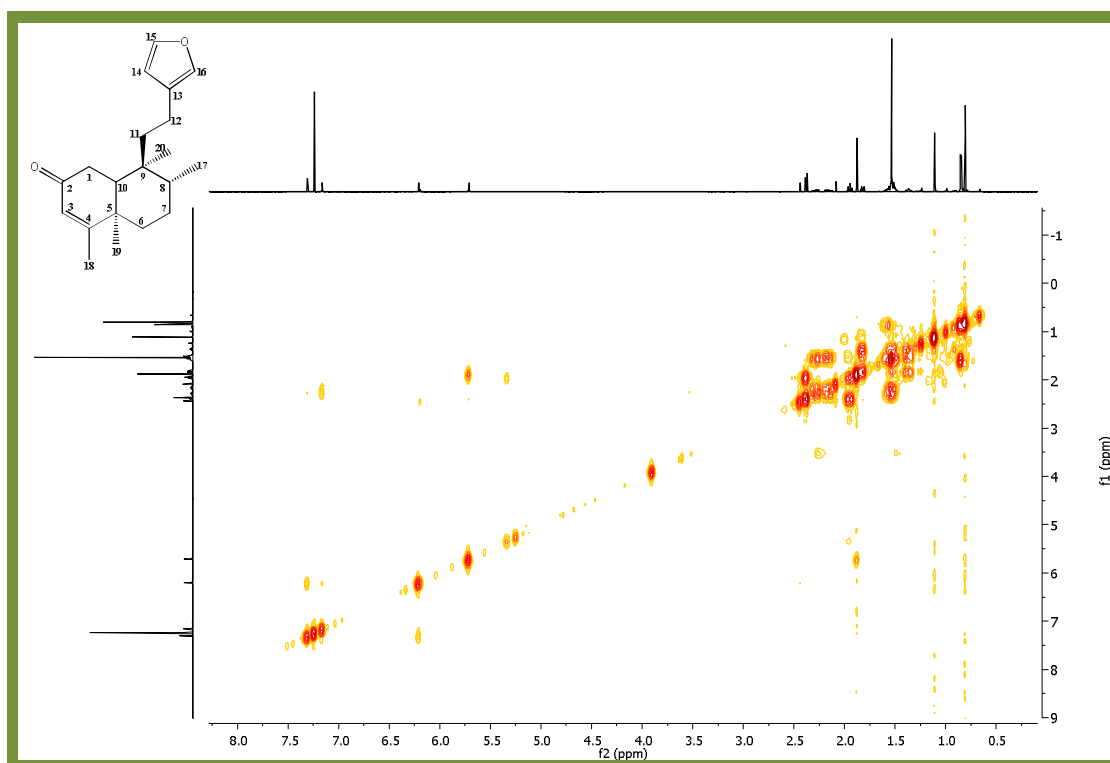


Figura 47- Espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-2**.

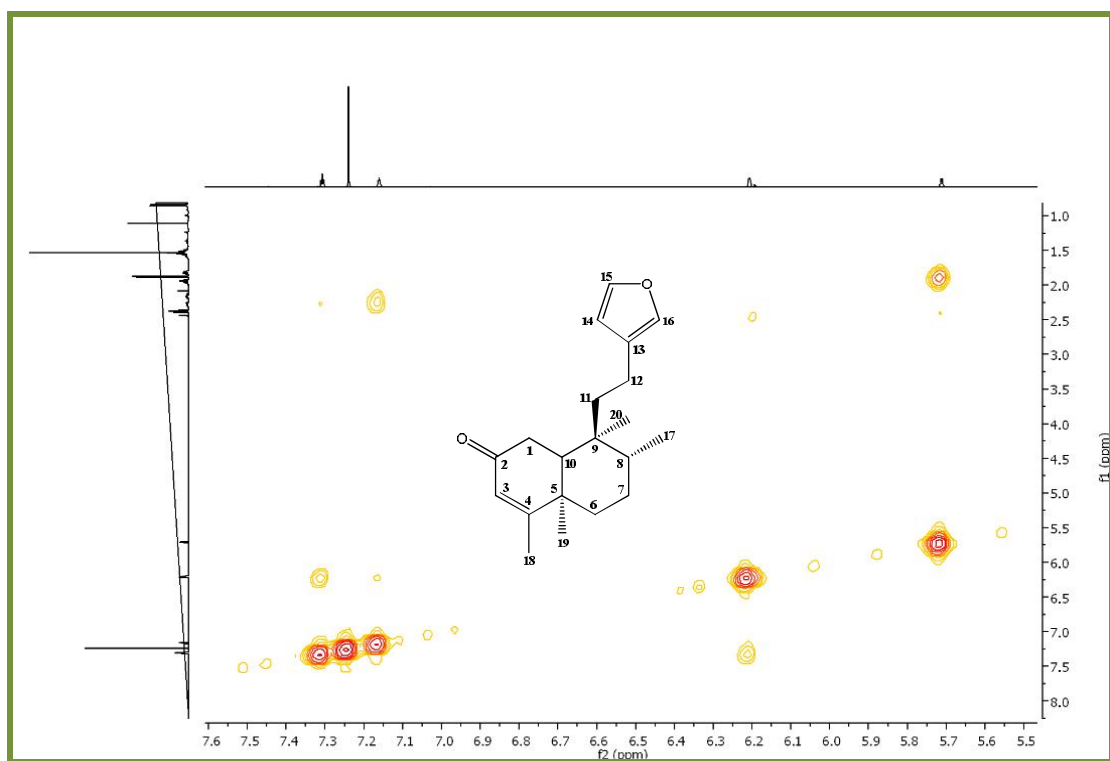


Figura 48- Expansão do espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de (8,0-1,0 ppm) x (7,6-5,5 ppm).

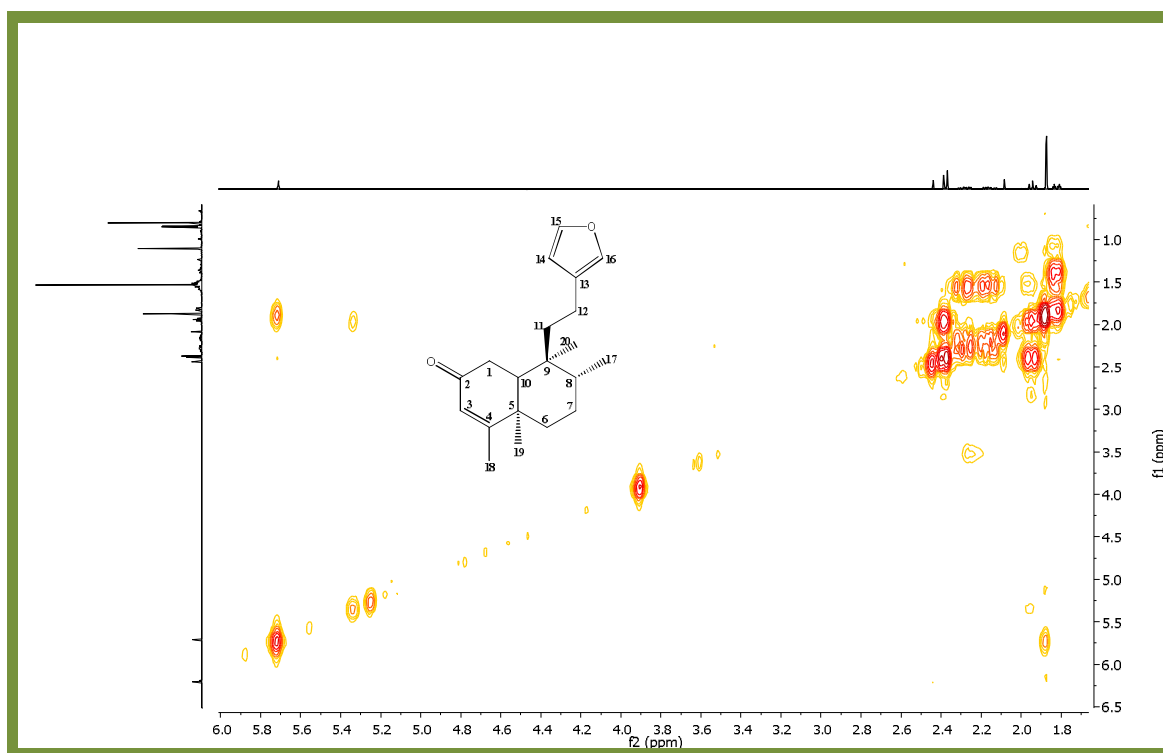


**Figura 49-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-2** na região de (6,5-1,0 ppm) x (6,0-1,8 ppm).

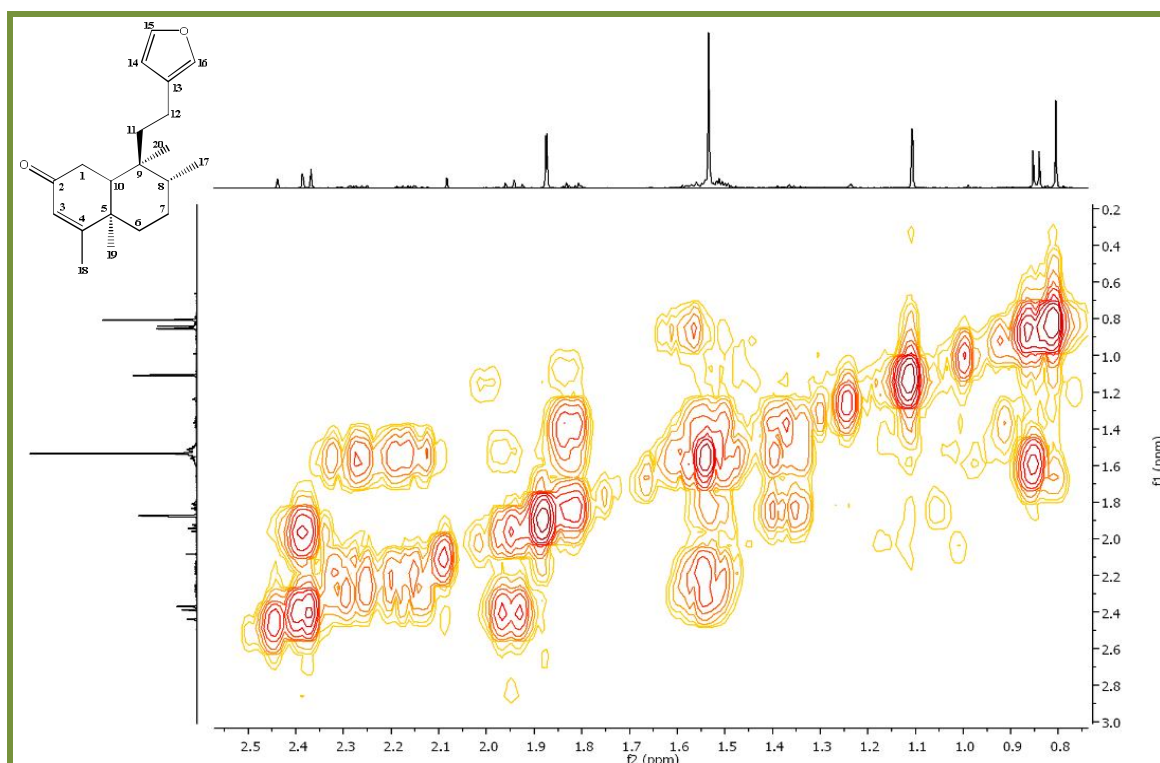


**Figura 50-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-2** na região de (3,0-0,2 ppm) x (2,5-0,8 ppm).

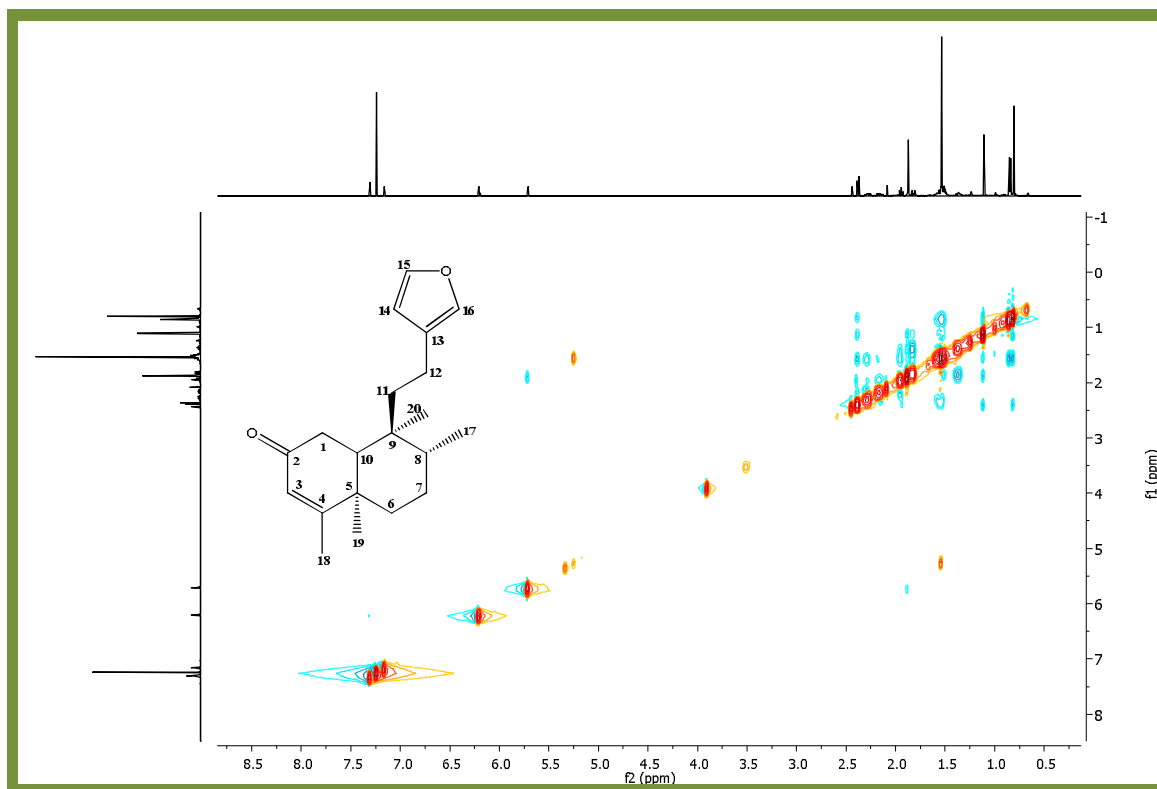


Figura 51- Espectro NOESY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-2**

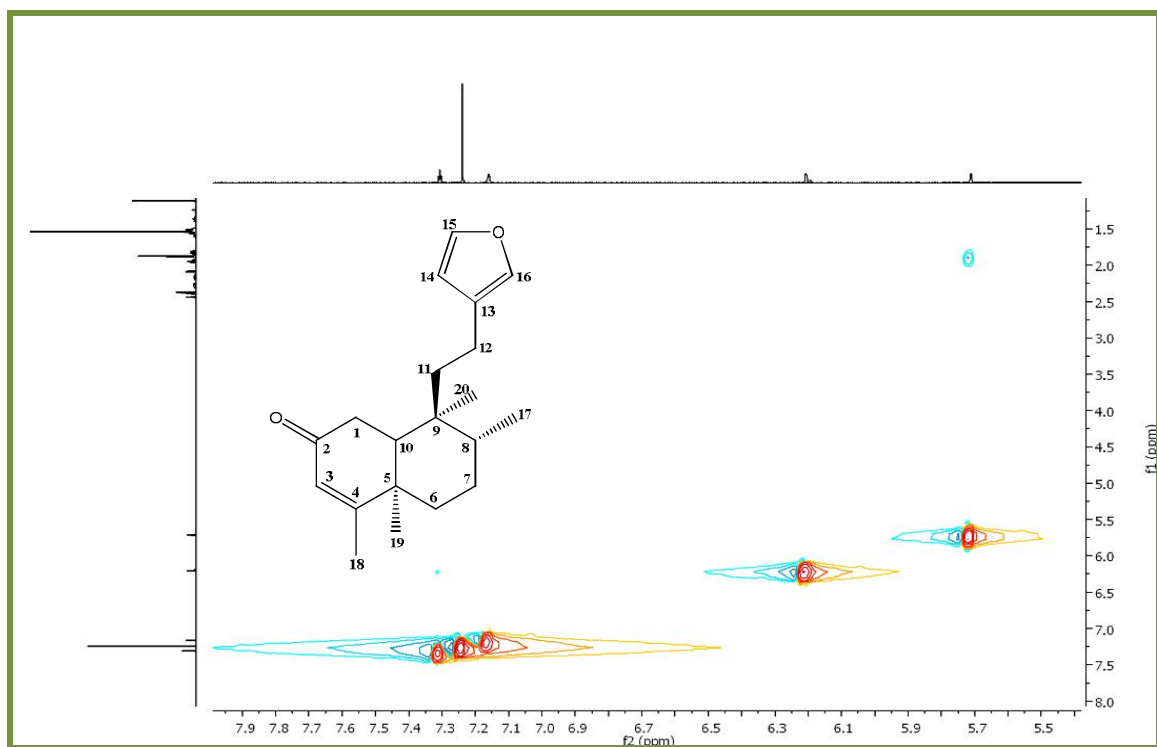


Figura 52- Expansão do espectro NOESY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-2** na região de (8,0-1,5 ppm) x (7,9-5,5 ppm).

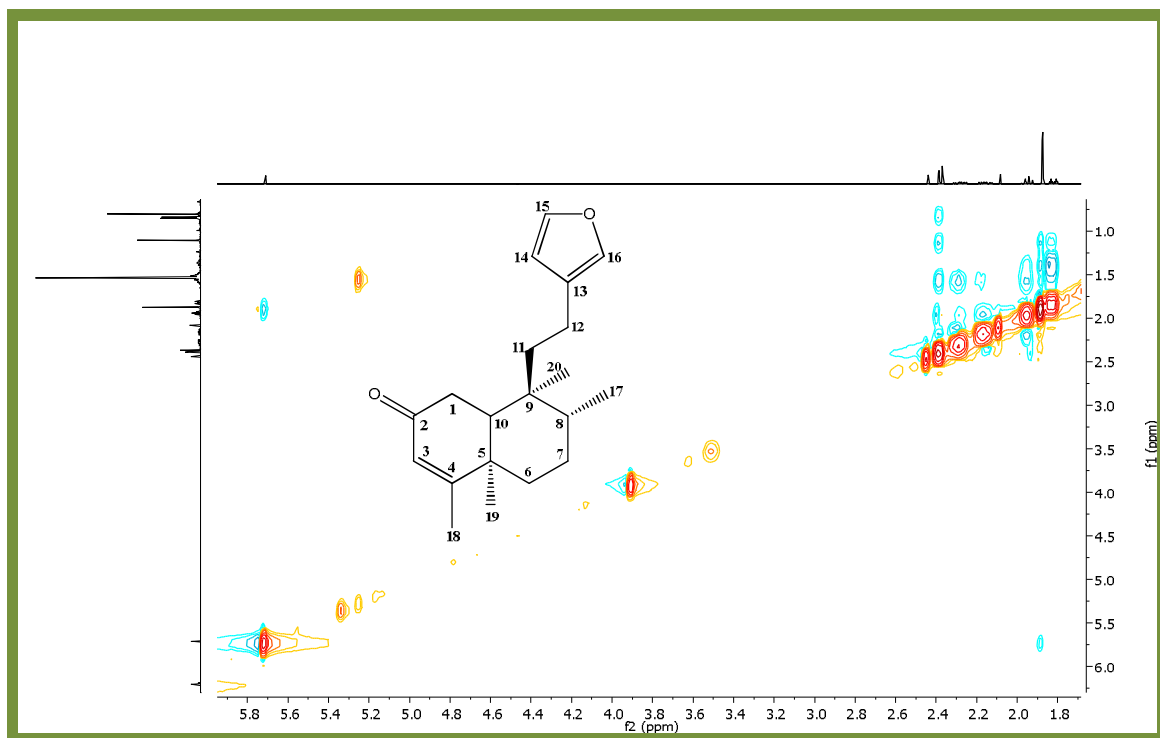


**Figura 53-** Expansão do espectro NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-2** na região de (6,0-1,0 ppm) x (5,8-1,8 ppm).

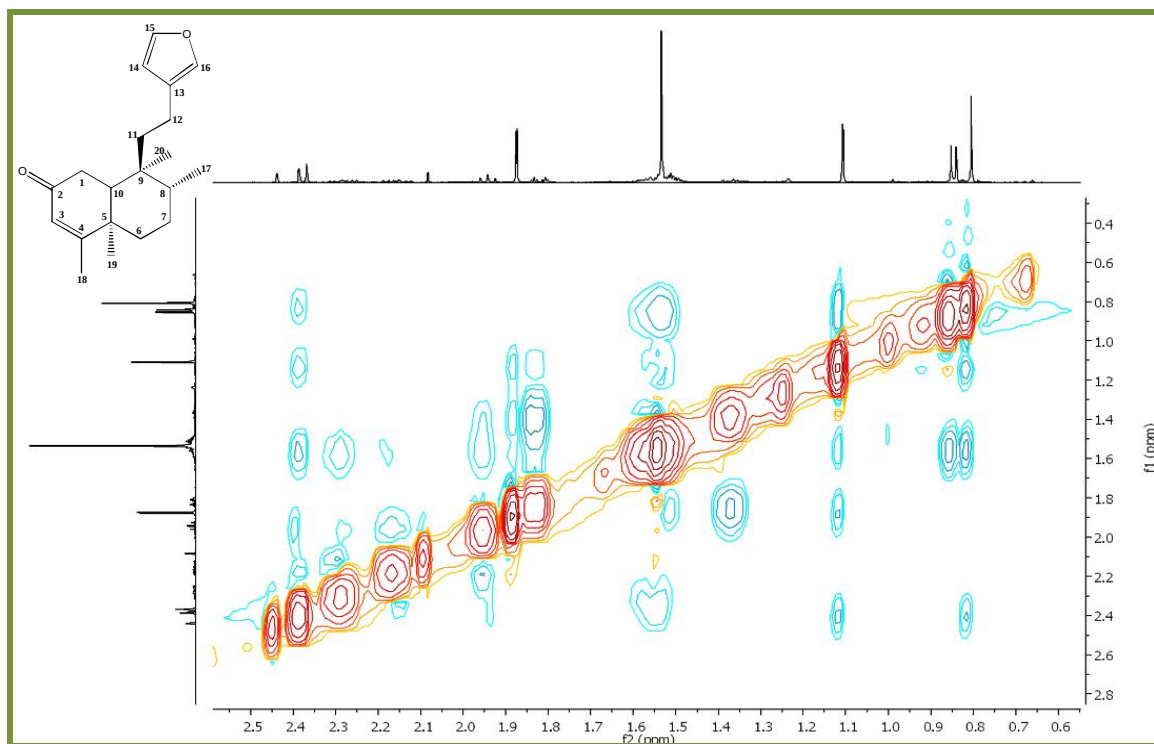


**Figura 54-** Expansão do espectro NOESY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-2** na região de (2,8-0,4 ppm) x (2,5-0,6 ppm).

### 5.2.3. Elucidação Estrutural de Cg-3

A substância codificada como **Cg-3** (81,4 mg) foi isolada na forma de um óleo amarelo-esverdeado com rendimento de 0,032%. Na análise polarimétrica apresentou rotação específica de  $[\alpha^D]_{20}$ :  $-12^\circ$  (c 0,001,  $\text{CHCl}_3$ ).

O espectro de massas de baixa resolução obtido por ESI positivo (figura 56, p. 187) mostrou o pico do íon molecular em  $m/z$  359,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , que, juntamente com os dados do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 58, p. 188) e suas expansões (Figuras 59 e 60, p. 188 e 189), onde foi possível observar a presença de 22 sinais, permitiu determinar fórmula molecular  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ .

O espectro de IV obtido em pastilhas de KBr (Figura 57, p. 187) mostrou absorção em  $1735\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de carbonila de éster e uma banda de absorção na região de  $1653\text{ cm}^{-1}$  condizente com carbonila de cetona conjugada (PAVIA et al.,2010).

Dos 22 sinais observados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT, seis foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, seis a carbonos metínicos, seis a carbonos metilênicos e quatro a carbonos metílicos. Assim como **Cg-2**, os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  39,6, 35,8, 41,3 e 45,5 confirmam a presença de um esqueleto de diterpeno clerodano. A presença de um sinal desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  200,0 (C=O) sugestivo de carbonila de cetona e dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  125,3 e 171,9 indicativo de dupla ligação conjugada, também foram observadas neste espectro e confirmados pelo espectro de IV.

A presença de anel furano foi confirmada pelos deslocamentos observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 61, p. 189) e suas expansões (Figuras 62 e 63, p. 190) em  $\delta_{\text{H}}$  7,28 (s), 7,15 (s) e 6,20 (s), sugerindo que **Cg-3** apresentava-se semelhante a **Cg-2**.

Comparando os sinais de C-9 entre **Cg-2** e **Cg-3** observou-se uma  $\Delta\delta_{\text{C}}$  2,5, sendo que este carbono em **Cg-3** apresentava-se mais desblindado. O sinal de C-11 apresentou-se como um grupo metilênico em **Cg-3**, mostrando uma diferença de 5,8 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ , exibindo-se mais desblindado em **Cg-2** ( $\delta_{\text{C}}$  38,0) do que **Cg-3** ( $\delta_{\text{C}}$  32,2), e uma diferença de 0,33 ppm no espectro de  $^1\text{H}$ , demonstrando-se mais blindado em **Cg-2** ( $\delta_{\text{H}}$  1,50) do que em **Cg-3** ( $\delta_{\text{H}}$  1,83). Estas alterações foram atribuídas à substituição de  $\text{CH}_3$ -20 por  $\text{CH}_2\text{-O-Ac}$  em **Cg-3**, confirmada pela visualização no espectro de carbono dos deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{C}}$  67,1, 170,9 e 20,9.

No espectro HMBC (RMN  $^1\text{H}$  x  $^{13}\text{C}$ , 500 e 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 67, p. 192) e suas expansões (Figuras 68-70, p. 193 e 194) foram registradas correlações espaciais entre  $\delta_{\text{H}}$

4,05 e 4,23 (*dd*,  $J = 4,5$  e  $12$  Hz) com  $\delta_C$  41,3 ( $^2J_{HXC}$ ), 35,8, 45,5, 32,2 e 170,9 ( $^3J_{HXC}$ ), além das correlações entre  $\delta_H$  1,65 com  $\delta_C$  67,1 ( $^3J_{HXC}$ ), e  $\delta_H$  2,01 com  $\delta_C$  170,9 ( $^2J_{HXC}$ ), confirmando a substituição  $CH_3$ -20 em **Cg-2** por  $CH_2$ -O-Ac em **Cg-3**.

A análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 5, p. 186) em comparação com os da literatura (EL BABILI et al., 1998) permitiu identificar **Cg-3** como sendo o *ent*-15,16-epoxi-20-acetoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno (Figura 55, p. 185), conhecido como velamolona acetato. Essa substância foi relatada anteriormente em *Croton campestris*, no entanto está sendo descrita pela primeira vez na espécie em estudo.

**Figura 55-** Estrutura química do *ent*-15,16-epoxi-20-acetoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno.

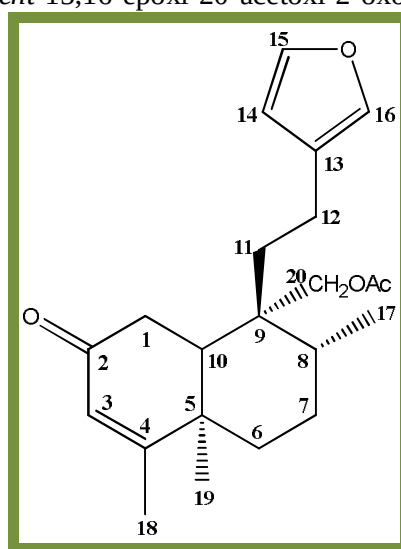


**Tabela 5-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998) e dados espectrais de correlação heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) da substância **Cg-3** em  $\text{CDCl}_3$

| Cg-3<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                    |                       |                                    | Velamolona acetato, em $\text{CDCl}_3$<br>(EL BABILI et al., 1998) |                       |                                         |     | HMBC<br>( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                                          |
|----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                    | C                  | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$                 |                                                                    | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$                      |     | $^2J_{\text{HxC}}$                            | $^3J_{\text{HxC}}$                       |
| 1                                                  | CH <sub>2</sub>    | 36,2                  | 2,57 e 2,50<br>(14,5 e 17,4<br>Hz) | dd                                                                 | 36,6                  | 2,52 e 2,60<br>(3,5, 17,6 e<br>14,0 Hz) | ABd | C-2,<br>C-10                                  | C-5,<br>C-9                              |
| 2                                                  | C=O                | 200,0                 | -                                  | -                                                                  | 200,1                 | -                                       | -   | -                                             | -                                        |
| 3                                                  | CH                 | 125,3                 | 5,69                               | sl                                                                 | 125,7                 | 5,71                                    | -   | -                                             | C-1,<br>C-5,<br>C-18                     |
| 4                                                  | C                  | 171,9                 | -                                  | -                                                                  | 171,9                 | -                                       | -   | -                                             | -                                        |
| 5                                                  | C                  | 39,6                  | -                                  | -                                                                  | 40,0                  | -                                       | -   | -                                             | -                                        |
| 6                                                  | CH <sub>2</sub>    | 35,7                  | 1,34                               | m                                                                  | 36,0                  | 1,36 (13,0<br>Hz)                       | m   | C-7                                           | C-10                                     |
|                                                    |                    |                       | 1,65                               |                                                                    |                       | 1,70 (5,0 e<br>12,0 Hz)                 | td  |                                               |                                          |
| 7                                                  | CH <sub>2</sub>    | 26,6                  | 1,55 e 1,60                        | m                                                                  | 26,9                  | 1,56 e 1,68                             | m   | C-6, C-8                                      | C-5,<br>C-9                              |
| 8                                                  | CH                 | 35,8                  | 1,55                               | m                                                                  | 36,2                  | 1,56 (6,7<br>Hz)                        | m   | C-9                                           | C-10,<br>C-20                            |
| 9                                                  | C                  | 41,3                  | -                                  | -                                                                  | 41,6                  | -                                       | -   | -                                             | -                                        |
| 10                                                 | CH                 | 45,5                  | 1,99                               | sl                                                                 | 45,9                  | 2,02 (14,0 e<br>3,5 Hz)                 | m   | C-1,<br>C-5, C-9                              | C-4,<br>C-6, C-<br>8, C-<br>19, C-<br>20 |
| 11                                                 | CH <sub>2</sub>    | 32,2                  | 1,65 e 1,83                        | m                                                                  | 32,5                  | 1,70 e 1,86                             | m   | C-9,<br>C-12                                  | C-8,<br>C-10,<br>C-13,<br>C-20           |
| 12                                                 | CH <sub>2</sub>    | 17,4                  | 2,15                               | m                                                                  | 17,7                  | 2,18 (5,0 e<br>14,0 Hz)                 | ABd | C-11,<br>C-13                                 | C-14,<br>C-16                            |
|                                                    |                    |                       | 2,27                               |                                                                    |                       | 2,30 (4,5<br>Hz)                        |     |                                               |                                          |
| 13                                                 | C                  | 124,5                 | -                                  | -                                                                  | 124,8                 | -                                       | -   | -                                             | -                                        |
| 14                                                 | CH                 | 110,7                 | 6,20                               | s                                                                  | 111,0                 | 6,22 (0,9 e<br>1,7 Hz)                  | dd  | C-13,<br>C-15                                 | C-16                                     |
| 15                                                 | CH                 | 142,7                 | 7,28                               | s                                                                  | 143,0                 | 7,31 (1,7<br>Hz)                        | dd  | C-14                                          | C-13,<br>C-16                            |
| 16                                                 | CH                 | 138,5                 | 7,15                               | s                                                                  | 138,8                 | 7,18 (0,9 e<br>1,7 Hz)                  | dd  | C-13                                          | C-14,<br>C-16                            |
| 17                                                 | CH <sub>3</sub>    | 16,1                  | 0,88 (7,0<br>Hz)                   | d                                                                  | 16,5                  | 0,90 (6,7<br>Hz)                        | d   | C-8                                           | C-7, C-<br>9                             |
| 18                                                 | CH <sub>3</sub>    | 18,8                  | 1,83                               | m                                                                  | 19,2                  | 1,87 (1,2<br>Hz)                        | d   | C-4                                           | C-3,<br>C-5                              |
| 19                                                 | CH <sub>3</sub>    | 17,2                  | 1,19                               | s                                                                  | 17,6                  | 1,12                                    | s   | C-5                                           | C-4,<br>C-6,<br>C-10                     |
| 20                                                 | CH <sub>2</sub>    | 67,1                  | 4,05 e 4,23<br>(12,0 Hz)           | dd                                                                 | 67,5                  | 4,08 e 4,25<br>(20 Hz)                  | AB  | C-9,<br>C-21                                  | C-8,<br>C-10,<br>C-11                    |
| 21                                                 | OCOCH <sub>3</sub> | 170,9                 | -                                  | -                                                                  | 171,2                 | -                                       | -   |                                               |                                          |
| 22                                                 | OCOCH <sub>3</sub> | 20,9                  | 2,01                               | s                                                                  | 21,3                  | 2,02                                    | s   |                                               |                                          |

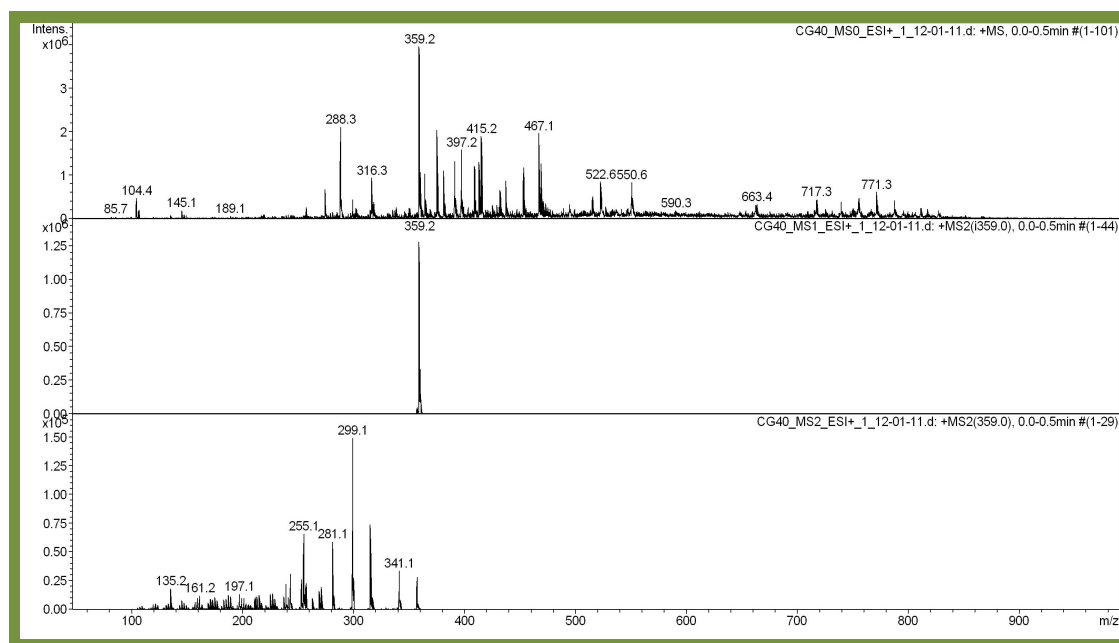


Figura 56- Espectro de massas de baixa resolução de Cg-3

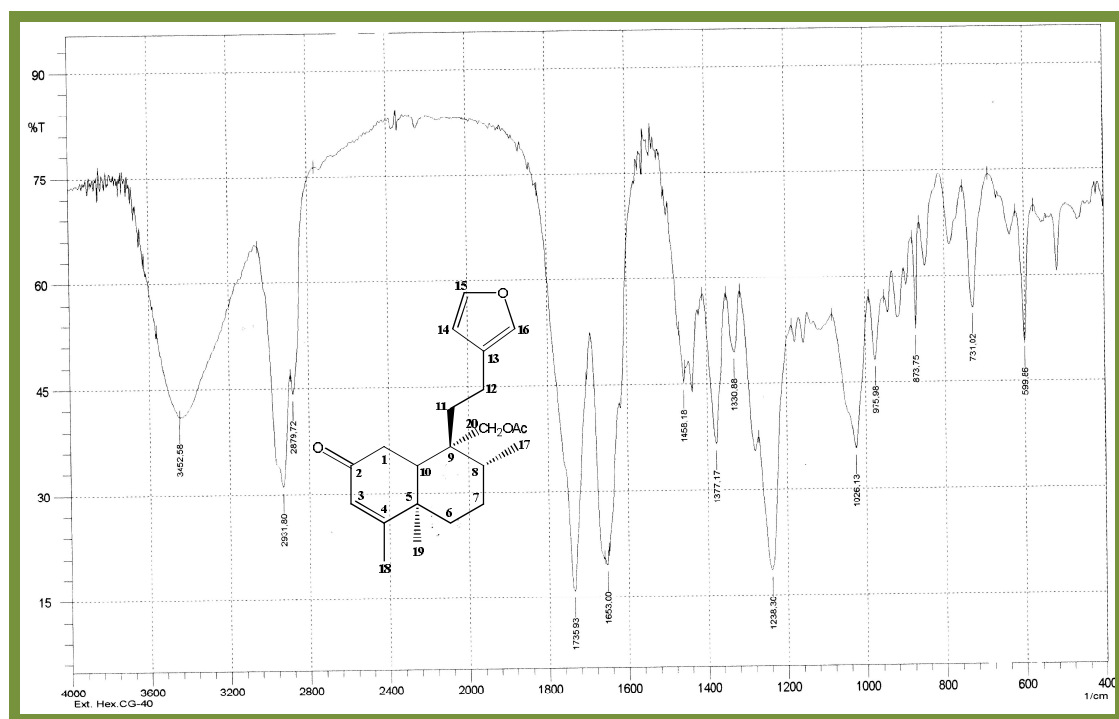


Figura 57- Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de Cg-3

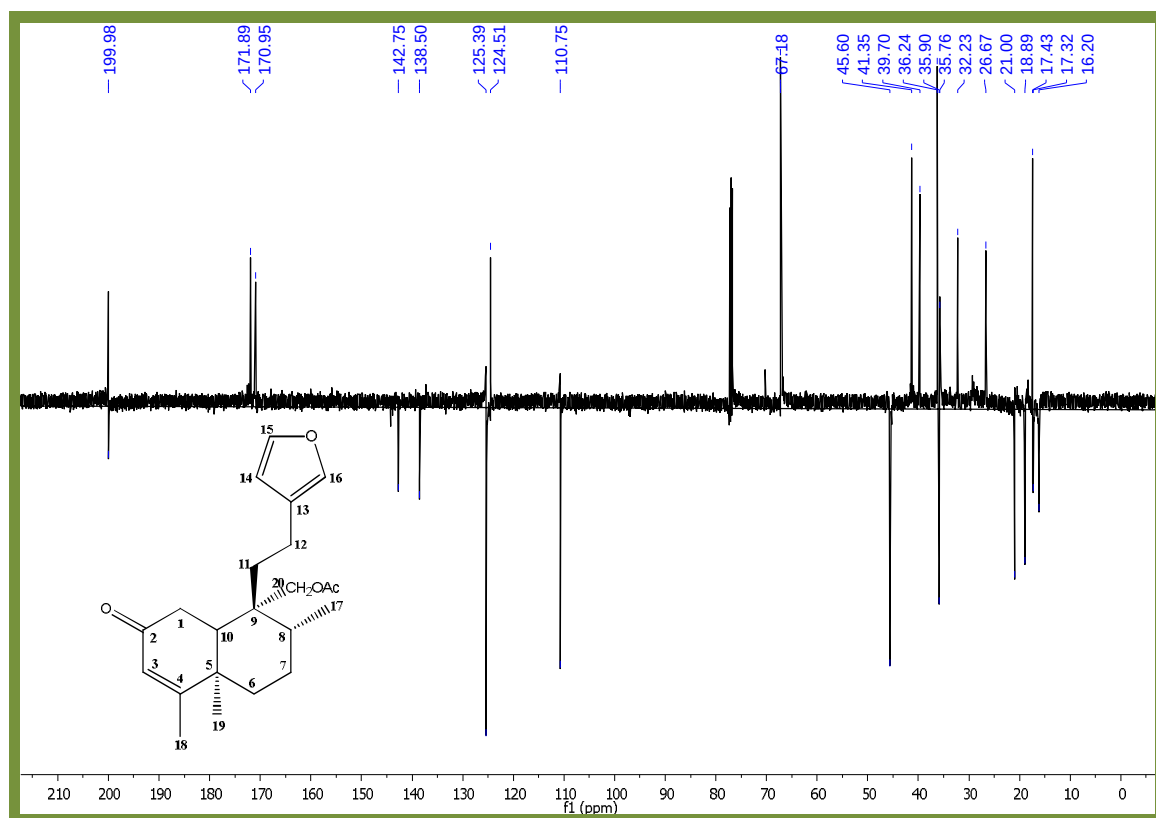


Figura 58- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-3**

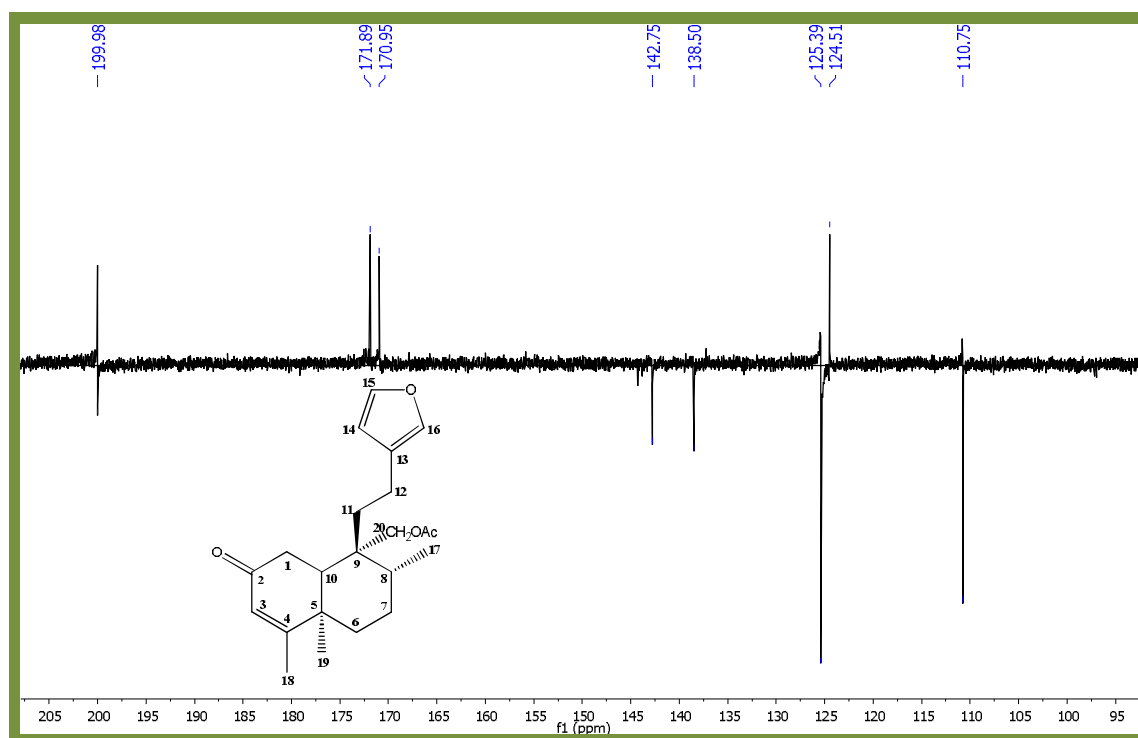


Figura 59- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-3** na região de 205,0–95,0 ppm.

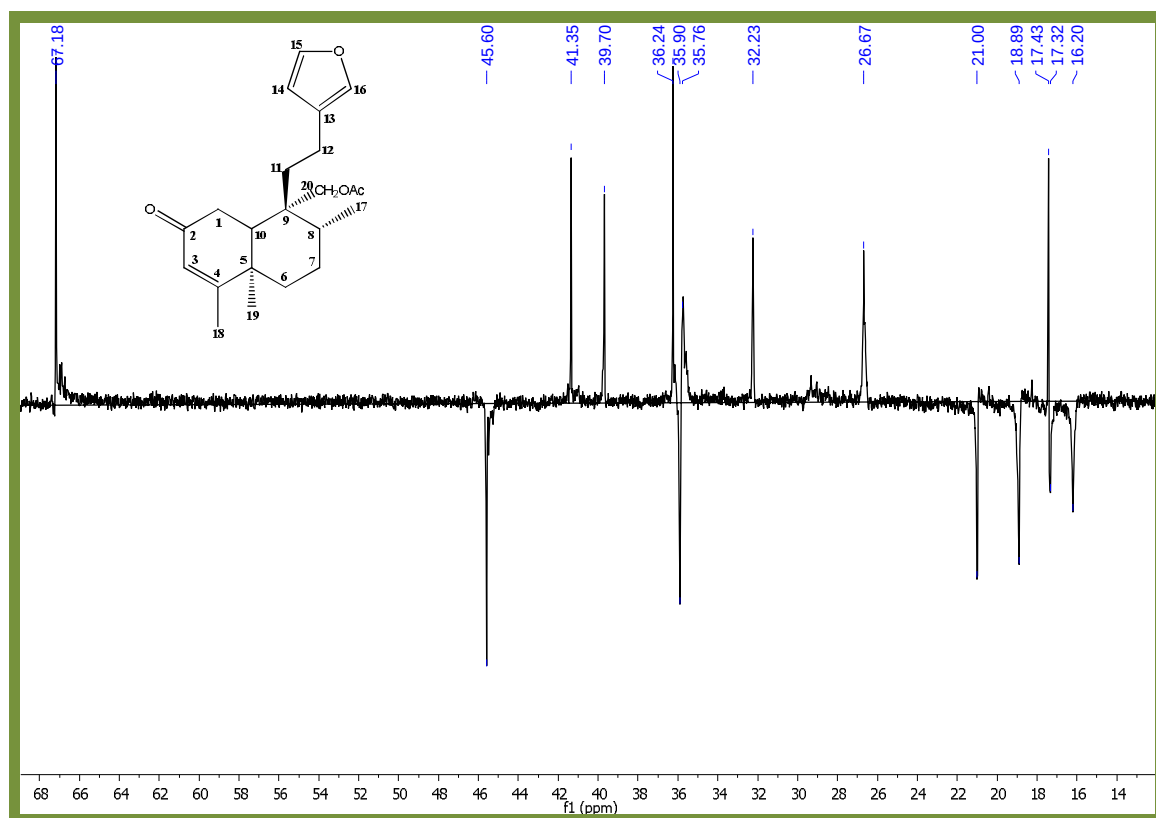


**Figura 60-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-3** na região de 65,0–15,0 ppm.

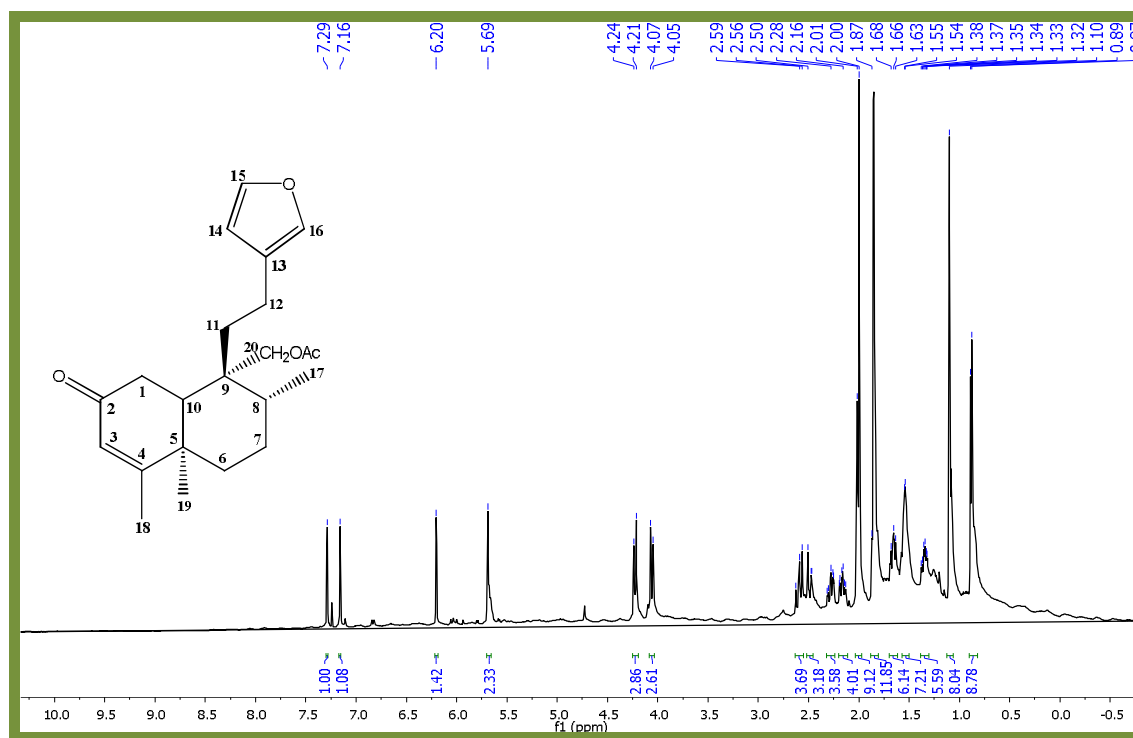


**Figura 61-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3**

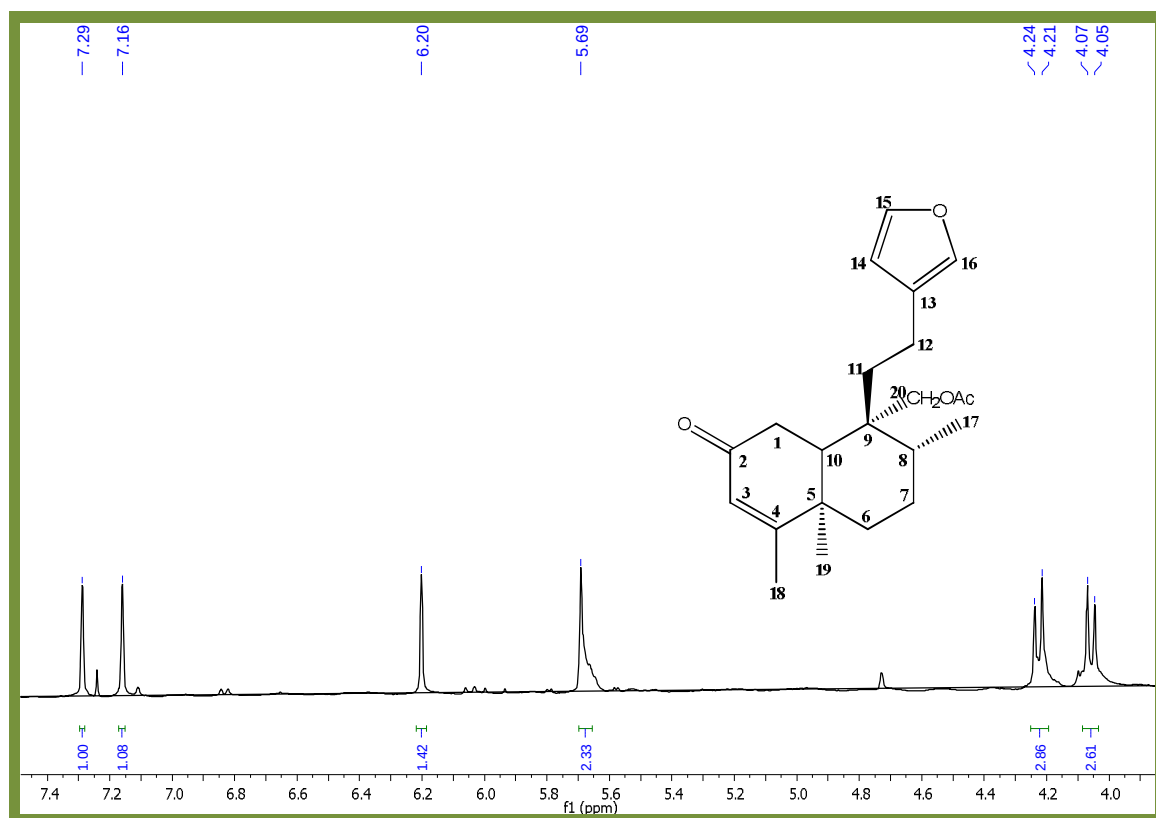


**Figura 62-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3** na região de 7,4-4,0 ppm.

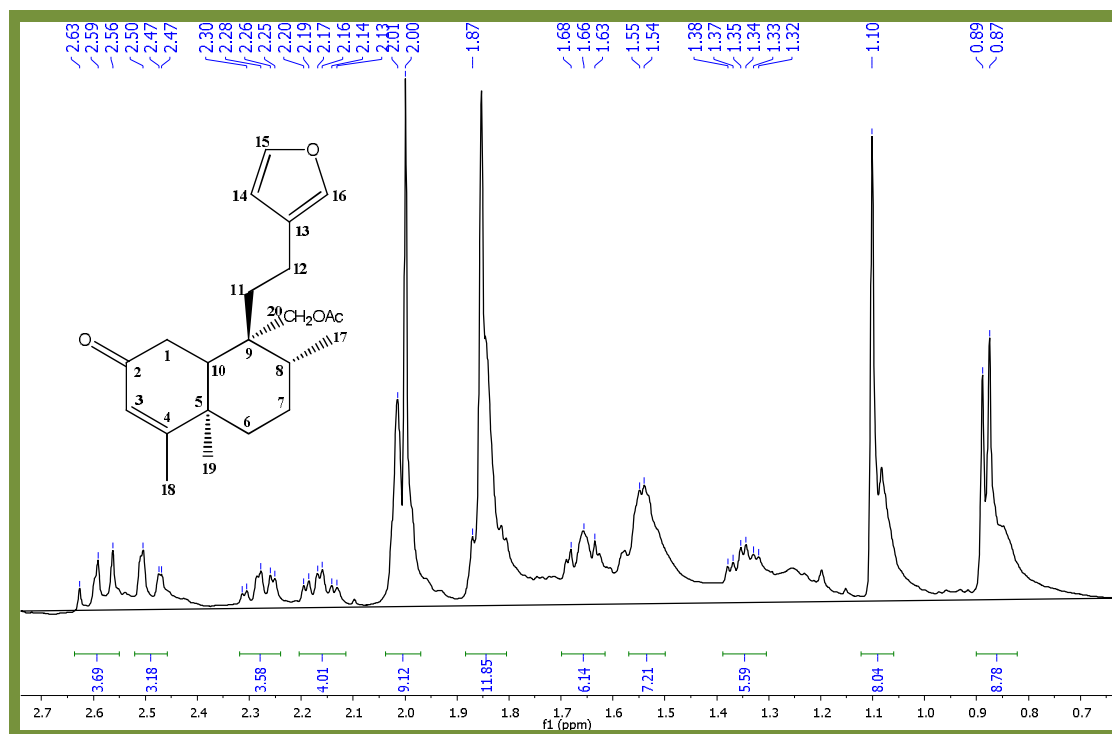


**Figura 63-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3** na região de 2,7-0,7 ppm.

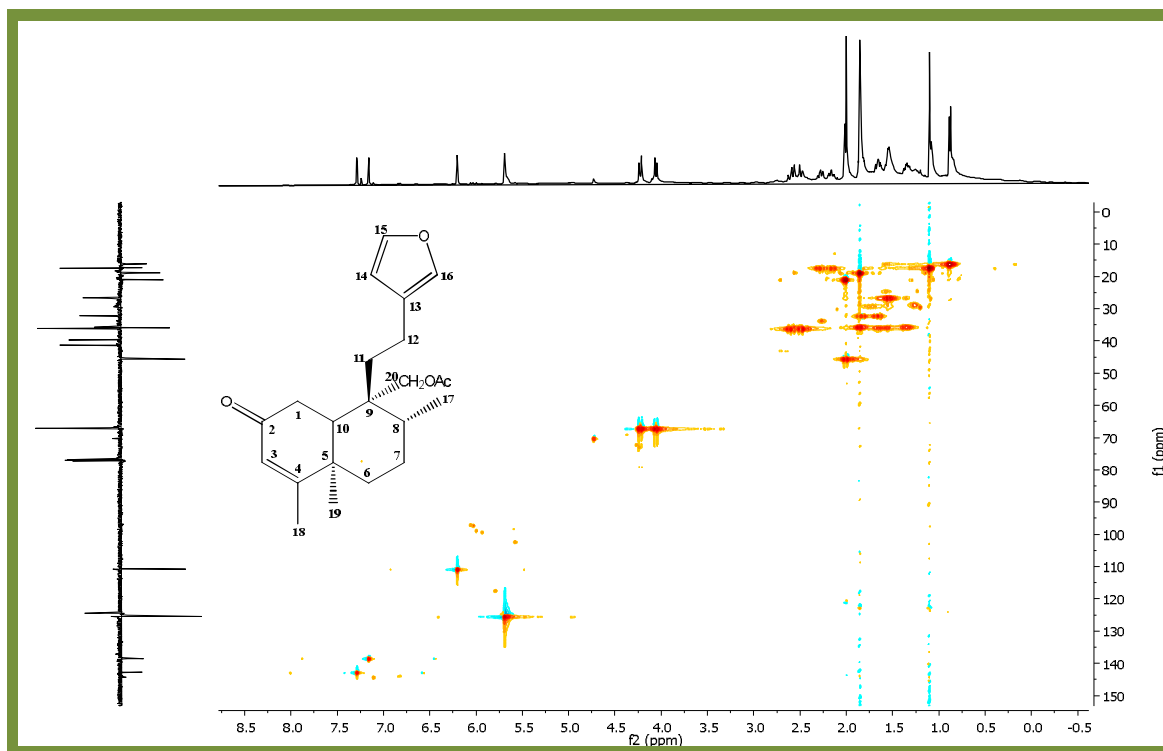


Figura 64- Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-3**

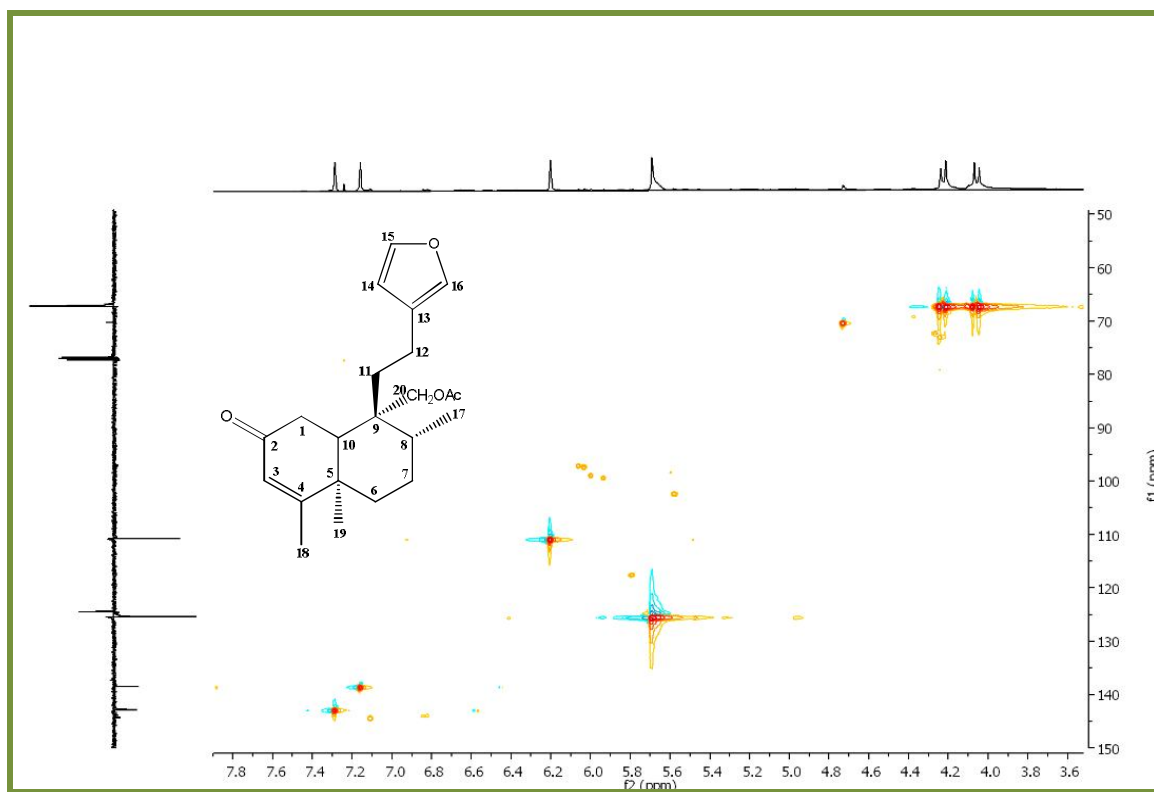


Figura 65- Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3** na região de (150-50 ppm) x (7,8-3,6 ppm).

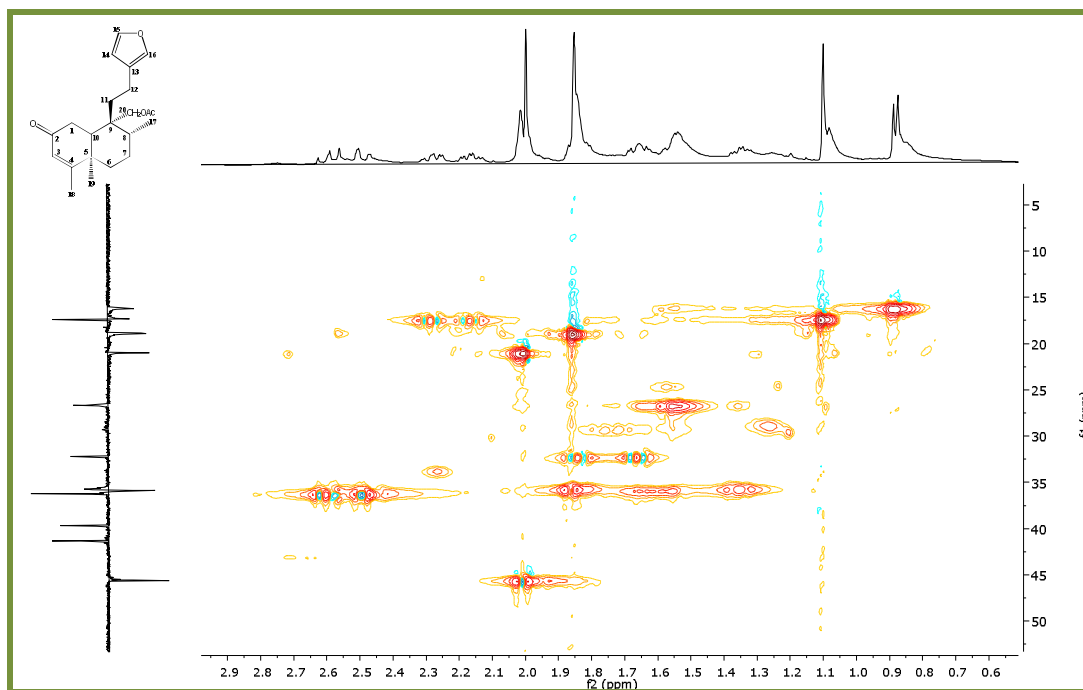


**Figura 66-** Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3** na região de (50-5 ppm) x (2,9-0,6 ppm).

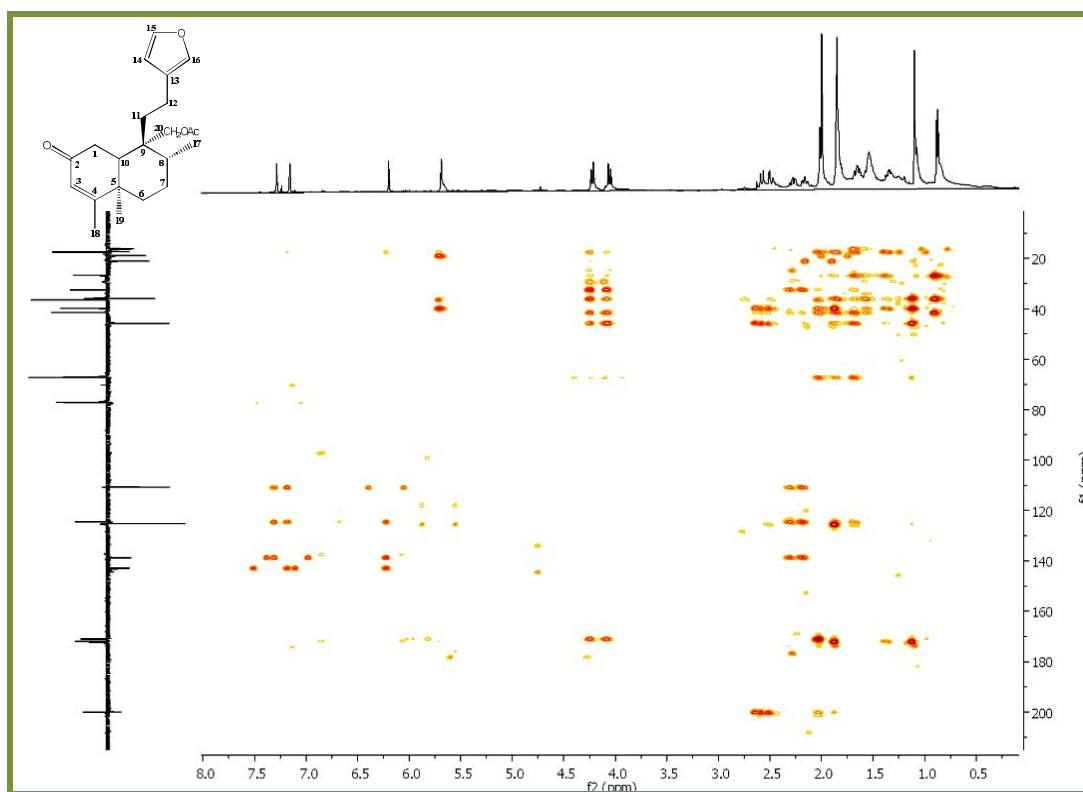


**Figura 67-** Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-3**

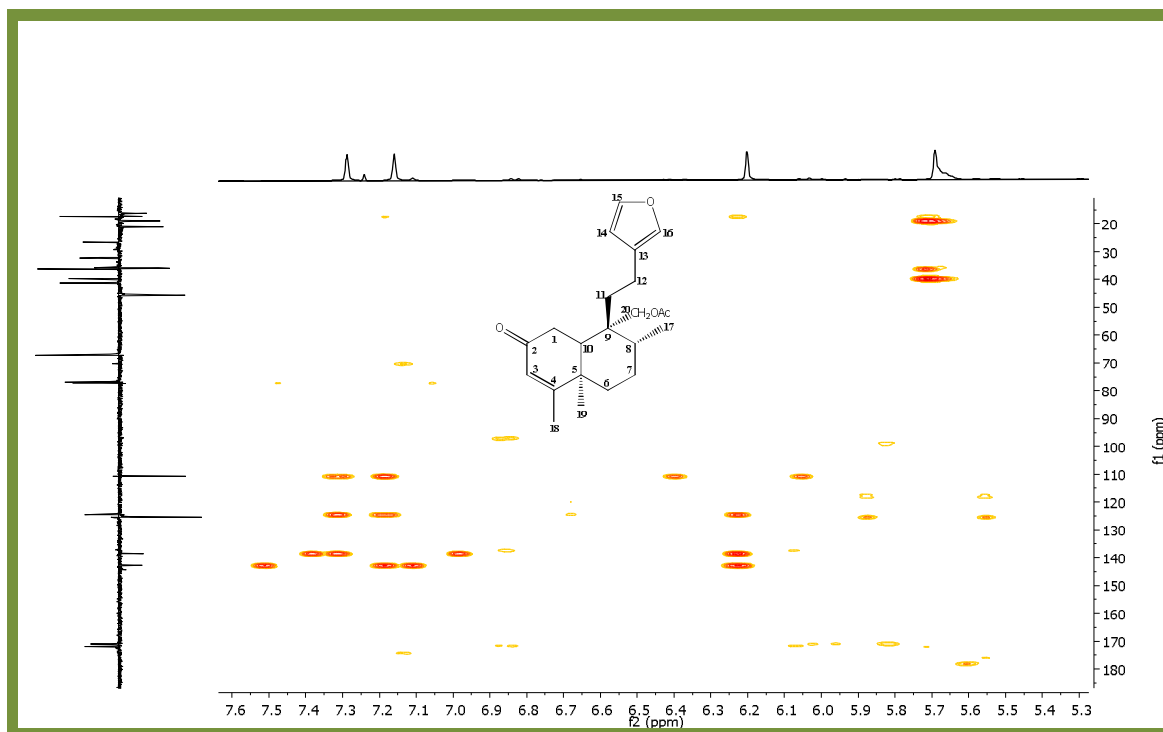


**Figura 68-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3** na região de (180-20 ppm) x (7,6-5,3 ppm).

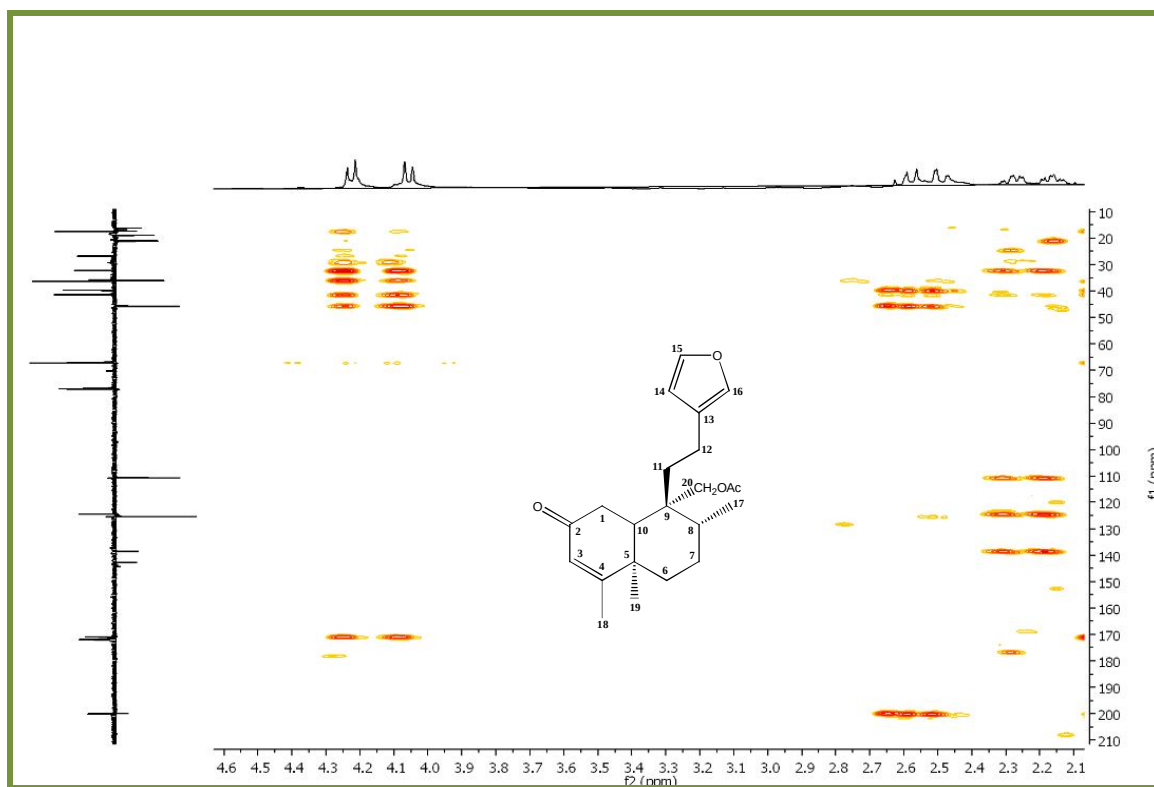


**Figura 69-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-3** na região de (210-10 ppm) x (4,6-2,1 ppm).

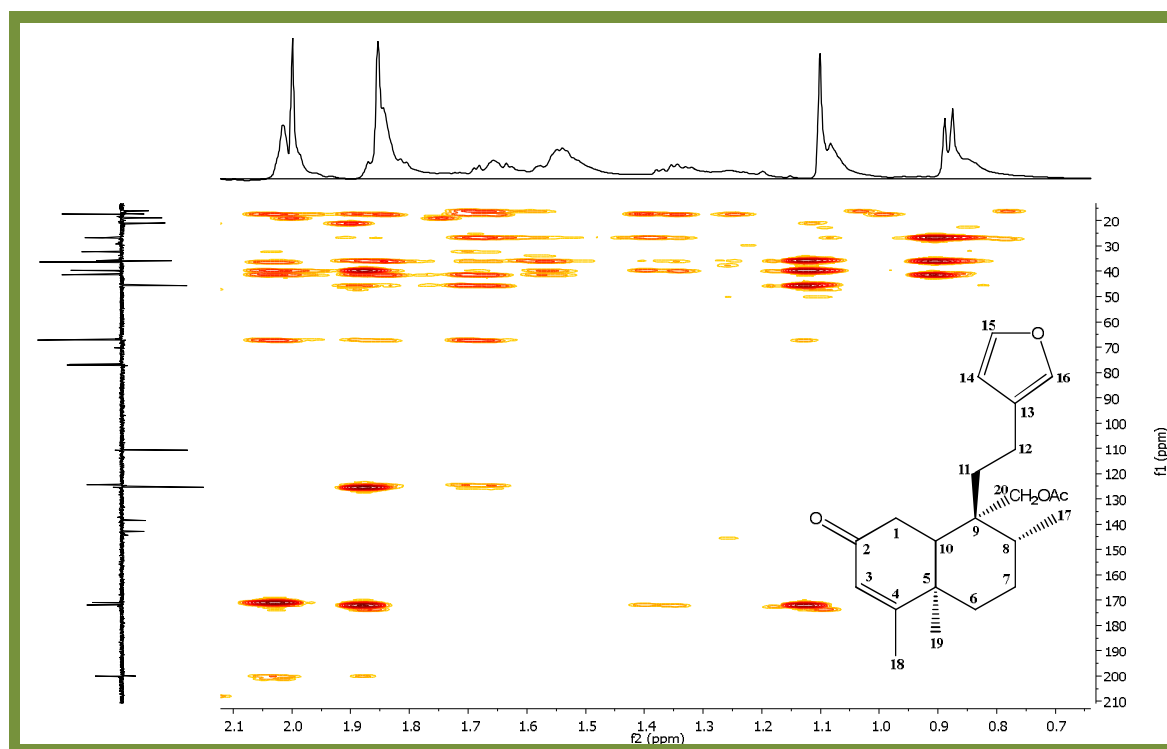


**Figura 70-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-3** na região de (210-20 ppm) x (2,1-0,7 ppm).

#### 5.2.4. Elucidação Estrutural de Cg-4

A substância codificada como **Cg-4** (35,2 mg) foi isolada na forma de um óleo amarelo-alaranjado, com rendimento de 0,014%

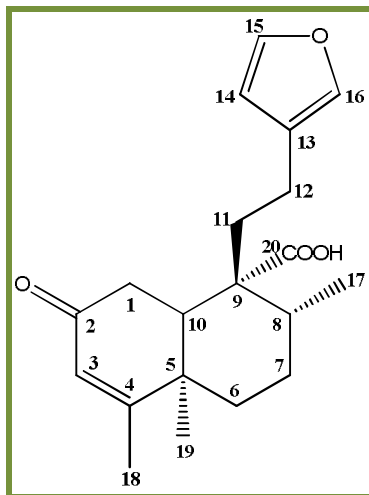
O espectro de IV obtido em pastilhas de KBr (Figura 72, p. 197) mostrou absorção em  $3431\text{ cm}^{-1}$  característico de OH, uma absorção na região de  $1718\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de grupo acila de ácido carboxílico, além de banda de absorção em  $1647\text{ cm}^{-1}$  característico de carbonila de cetona conjugada (PAVIA et al., 2010).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 73, p. 197) e suas expansões (Figuras 74 e 75, p. 198) foi possível observar a presença de 20 sinais. Destes, seis foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, seis a carbonos metínicos, cinco a carbonos metilênicos e três a carbonos metílicos. Assim como **Cg-2** os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  40,1, 36,7, 49,7 e 46,0 confirmam a presença de um esqueleto de diterpeno clerodano. A presença de um sinal desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  199,9 (C=O) sugestivo de carbonila de cetona e dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  125,7 (CH-3) e 171,5 (C-4) indicativo de dupla ligação conjugada, também foram observadas neste espectro e confirmados pelo espectro de IV. O deslocamento químico em  $\delta_{\text{C}}$  180,5 foi indicativo da existência de ácido carboxílico na substância, corroborando com o espectro de IV, no qual foi observado uma banda de absorção em  $3431$  e  $1718\text{ cm}^{-1}$ .

A presença de um anel furano foi determinado pelos deslocamentos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 76, p. 199) e suas expansões (Figuras 77 e 78, p. 199 e 200) em  $\delta_{\text{H}}$  6,23 (*dd*,  $J = 0,8$  e  $1,6$  Hz), 7,31 (*t*,  $J = 1,8$  Hz) e 7,19 (*sl*), sugerindo que **Cg-4** apresentava-se semelhante a **Cg-2**.

Entretanto, observou-se uma diferença de 10,9 ppm para o C-9, que em **Cg-2** apresentava-se mais blindado em  $\delta_{\text{C}}$  38,8 e em **Cg-4** encontrava-se em  $\delta_{\text{C}}$  49,7, além de C-11 que mostrou uma diferença de 4,7 ppm, exibindo-se mais desblindado em **Cg-2** ( $\delta_{\text{C}}$  38,0) do que **Cg-4** ( $\delta_{\text{C}}$  33,3), essas alterações são devidas a substituição de  $\text{CH}_3$ -20 por  $\text{COOH}$  em **Cg-4**.

A análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 6, p. 196) em comparação com os da literatura (EL BABILI et al., 1998) permitiu identificar **Cg-4** como sendo o ácido *ent*-15,16-epóxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrien-20-óico (Figura 71, p. 196), que, no presente trabalho foi chamado de ácido grewiólico. Essa substância está sendo relatada pela primeira vez na literatura.

**Figura 71-** Estrutura química do ácido *ent*-15,16-epóxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrien-20-óico**Tabela 6-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (50 MHz) da substância **Cg-4** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998)

| Cg-4<br>HMQC ( $^1\text{H}$ x $^{13}\text{C}$ ) |                     |                       |                      |           | Velamona, em $\text{CDCl}_3$ (EL BABILI et al., 1998) |                       |                      |             |
|-------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-----------|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|
|                                                 |                     | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$   |           |                                                       | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$   |             |
| 1                                               | $\text{CH}_2$       | 36,1                  | 2,28                 | <i>m</i>  | $\text{CH}_2$                                         | 35,0                  | 2,36 (9,0 Hz)        | <i>d</i>    |
| 2                                               | $\text{C}=\text{O}$ | 199,9                 | -                    | -         | $\text{C}=\text{O}$                                   | 200,3                 | -                    | -           |
| 3                                               | $\text{CH}$         | 125,7                 | 5,74                 | <i>d</i>  | $\text{CH}$                                           | 125,5                 | 5,69 (1,3 Hz)        | <i>d</i>    |
| 4                                               | $\text{C}$          | 171,5                 | -                    | -         | $\text{C}$                                            | 172,6                 | -                    | -           |
| 5                                               | $\text{C}$          | 40,1                  | -                    | -         | $\text{C}$                                            | 39,9                  | -                    | -           |
| 6                                               | $\text{CH}_2$       | 36,5                  | -                    | -         | $\text{CH}_2$                                         | 35,6                  | 1,34 (3,0 e 12,0 Hz) |             |
|                                                 |                     |                       | -                    | -         |                                                       |                       | 1,80 (3,0 Hz)        |             |
| 7                                               | $\text{CH}_2$       | 26,7                  | -                    | -         | $\text{CH}_2$                                         | 26,9                  | 1,50                 | <i>m</i>    |
| 8                                               | $\text{CH}$         | 36,7                  | -                    | -         | $\text{CH}$                                           | 36,0                  | 1,56                 | <i>m</i>    |
| 9                                               | $\text{C}$          | 49,7                  | -                    | -         | $\text{C}$                                            | 38,8                  | -                    | -           |
| 10                                              | $\text{CH}$         | 46,0                  | 2,02                 | <i>d</i>  | $\text{CH}$                                           | 45,7                  | 1,92 (9,0 Hz)        | <i>dd</i>   |
| 11                                              | $\text{CH}_2$       | 33,3                  | -                    | -         | $\text{CH}_2$                                         | 38,0                  | 1,50                 | <i>m</i>    |
| 12                                              | $\text{CH}_2$       | 17,7                  | 2,12 (4,5 e 14,0 Hz) | <i>dd</i> | $\text{CH}_2$                                         | 17,9                  | 2,13 (6,5 e 14,0 Hz) | <i>ABdd</i> |
|                                                 |                     |                       | -                    | -         |                                                       |                       | 2,26 (6,0 Hz)        |             |
| 13                                              | $\text{C}$          | 123,9                 | -                    | -         | $\text{C}$                                            | 125,0                 | -                    | -           |
| 14                                              | $\text{CH}$         | 110,7                 | 6,23 (0,8 e 1,6 Hz)  | <i>dd</i> | $\text{CH}$                                           | 110,9                 | 6,18 (0,8 e 1,7 Hz)  | <i>dd</i>   |
| 15                                              | $\text{CH}$         | 142,9                 | 7,31 (1,8 Hz)        | <i>t</i>  | $\text{CH}$                                           | 142,8                 | 7,28 (1,6 Hz)        | <i>t</i>    |
| 16                                              | $\text{CH}$         | 138,6                 | 7,19                 | <i>sl</i> | $\text{CH}$                                           | 138,5                 | 7,14 (0,8 e 1,6 Hz)  | <i>m</i>    |
| 17                                              | $\text{CH}_3$       | 16,1                  | 0,88 (6,6 Hz)        | <i>d</i>  | $\text{CH}_3$                                         | 15,8                  | 0,82 (6,0 Hz)        | <i>d</i>    |
| 18                                              | $\text{CH}_3$       | 19,1                  | 1,86 (1,4 Hz)        | <i>d</i>  | $\text{CH}_3$                                         | 19,3                  | 1,85 (1,3 Hz)        | <i>d</i>    |
| 19                                              | $\text{CH}_3$       | 16,3                  | 1,05                 | <i>s</i>  | $\text{CH}_3$                                         | 18,4                  | 1,08                 | <i>s</i>    |
| 20                                              | $\text{COOH}$       | 180,5                 | -                    | -         | $\text{CH}_3$                                         | 17,8                  | 0,78                 | <i>s</i>    |

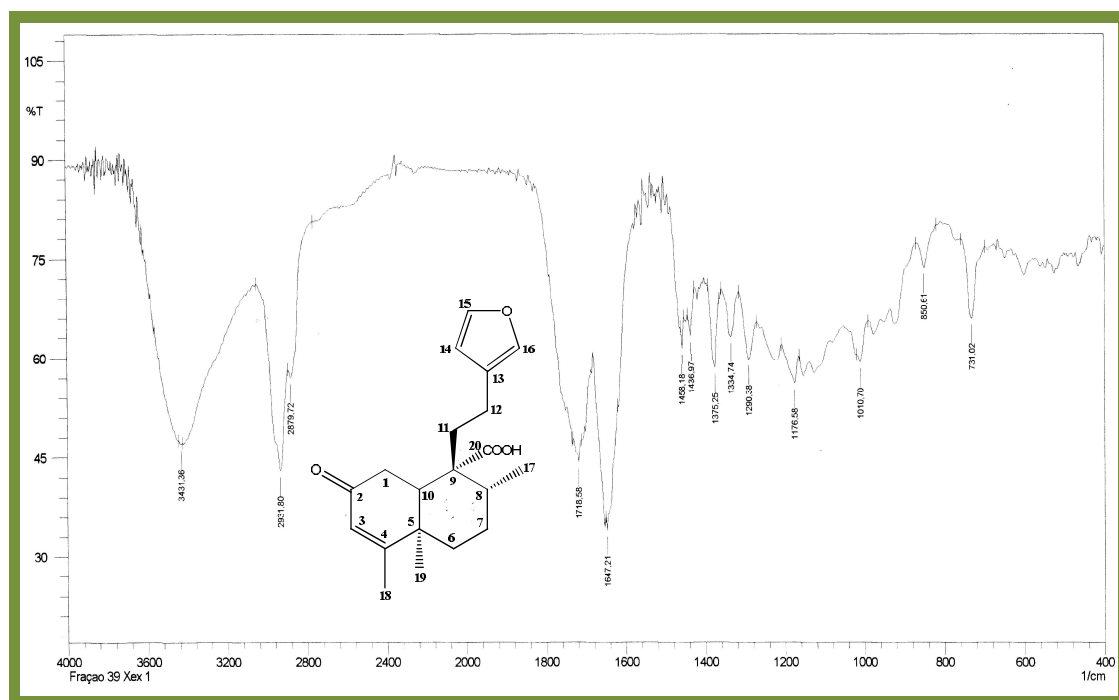


Figura 72- Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-4**

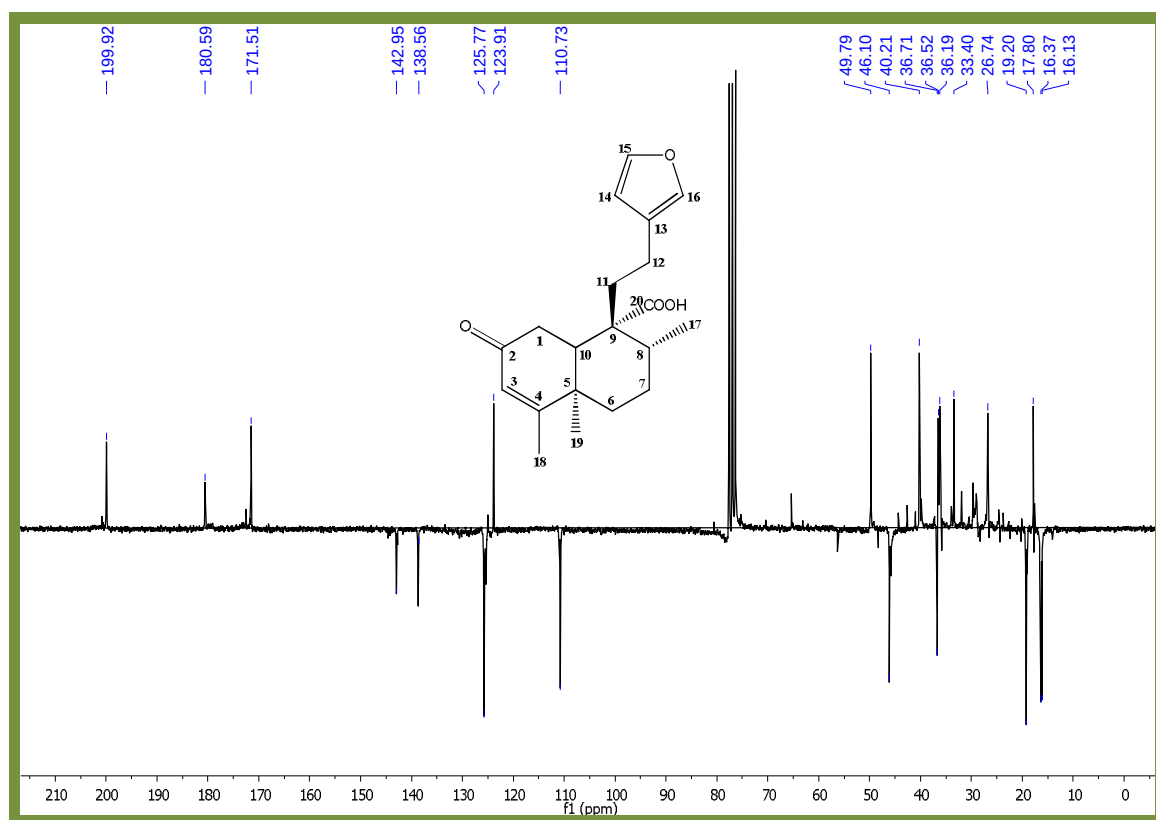


Figura 73- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-4**

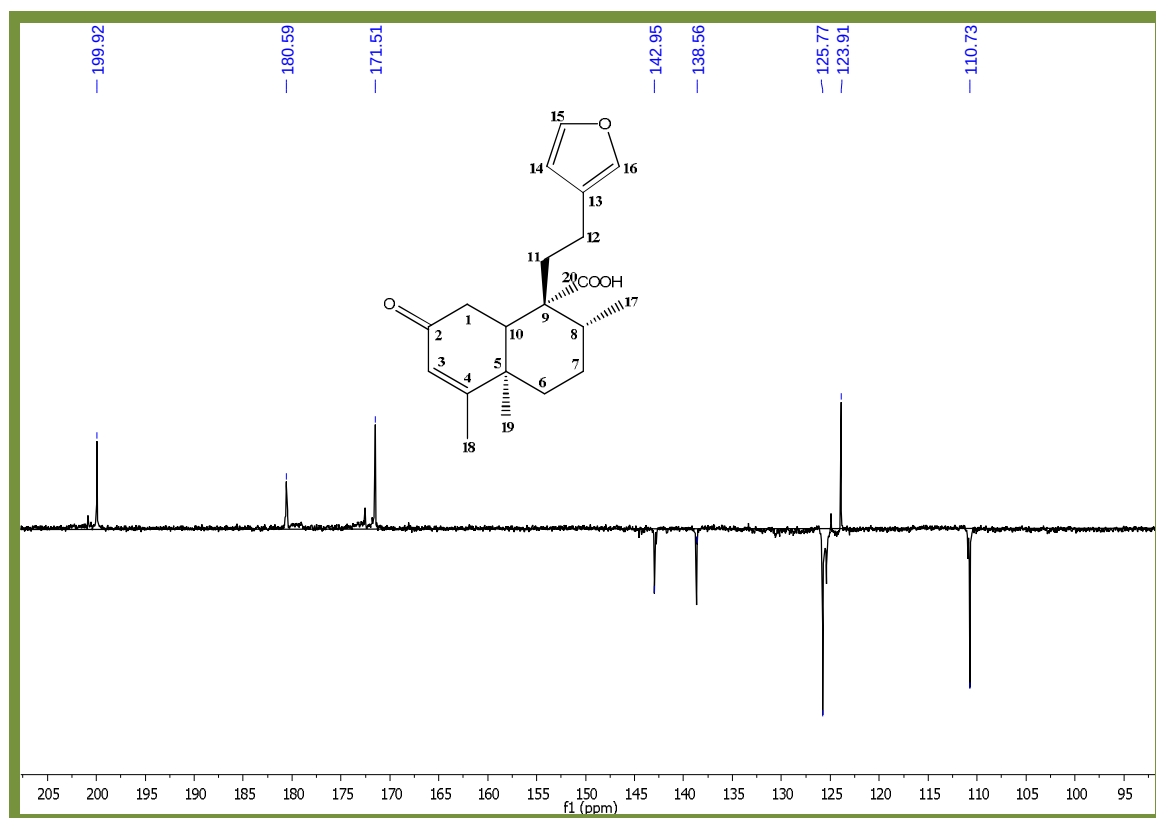


**Figura 74-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-4** na região de 205,0–95,0 ppm.

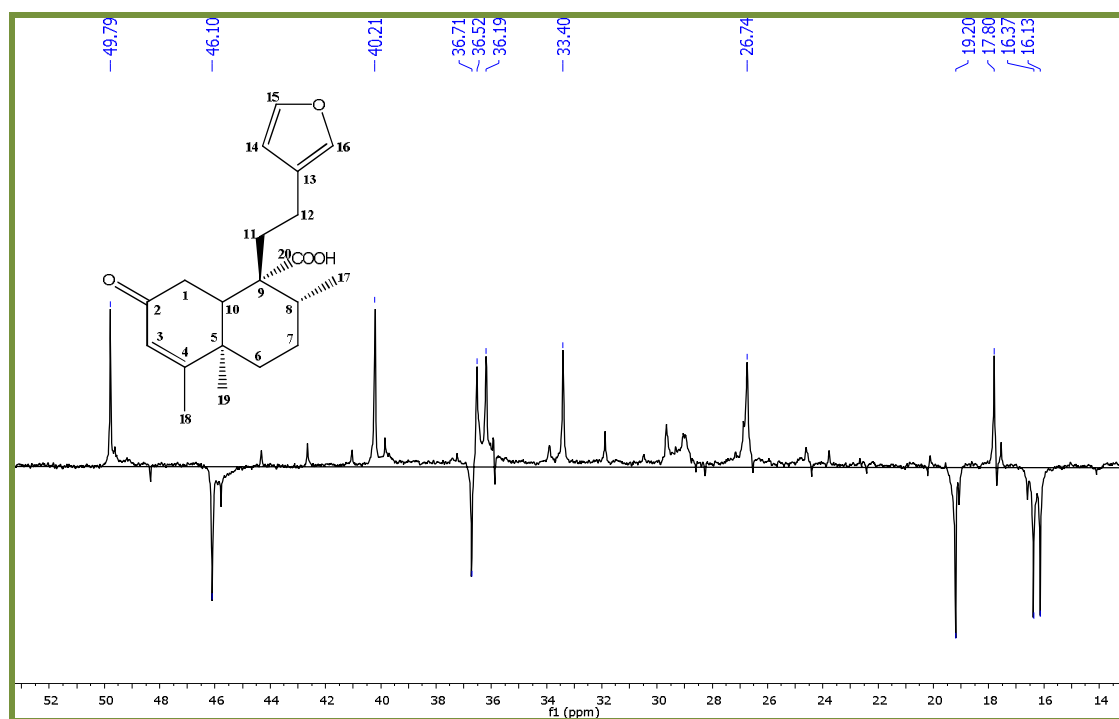


**Figura 75-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-4** na região de 52,0–14,0 ppm.

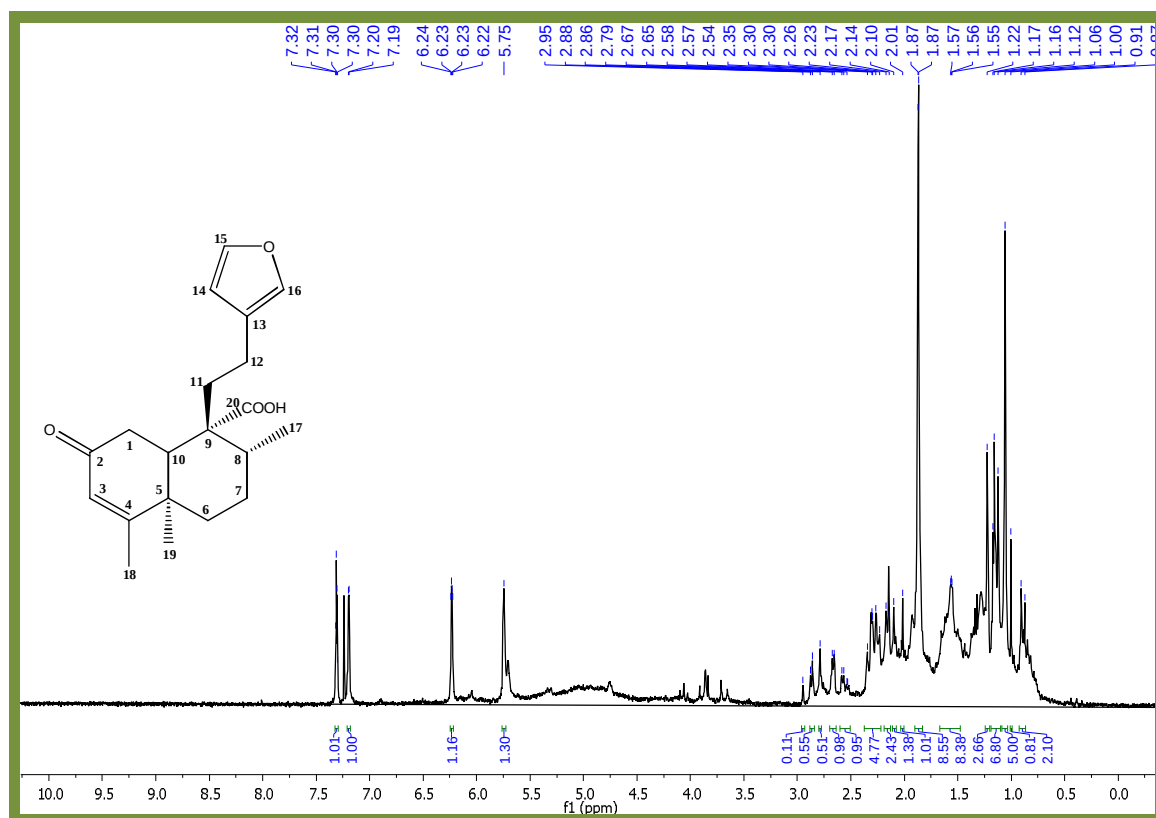


Figura 76- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-4**

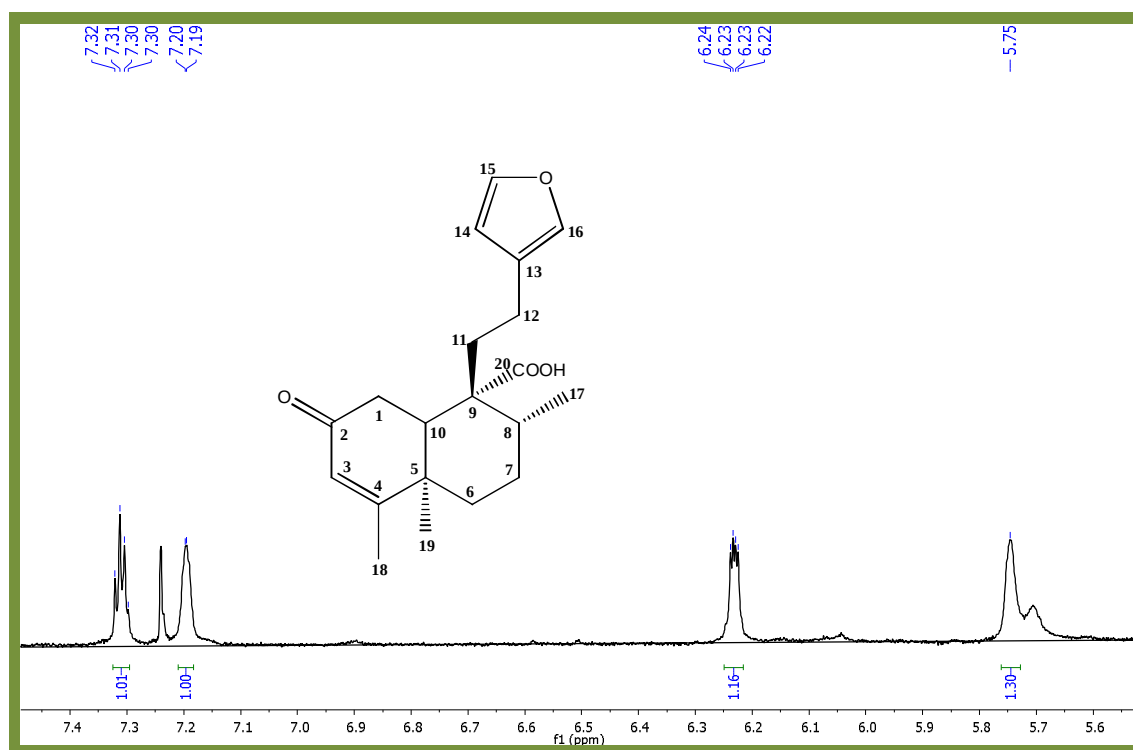


Figura 77- Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-4** na região de 7,4-5,6 ppm.

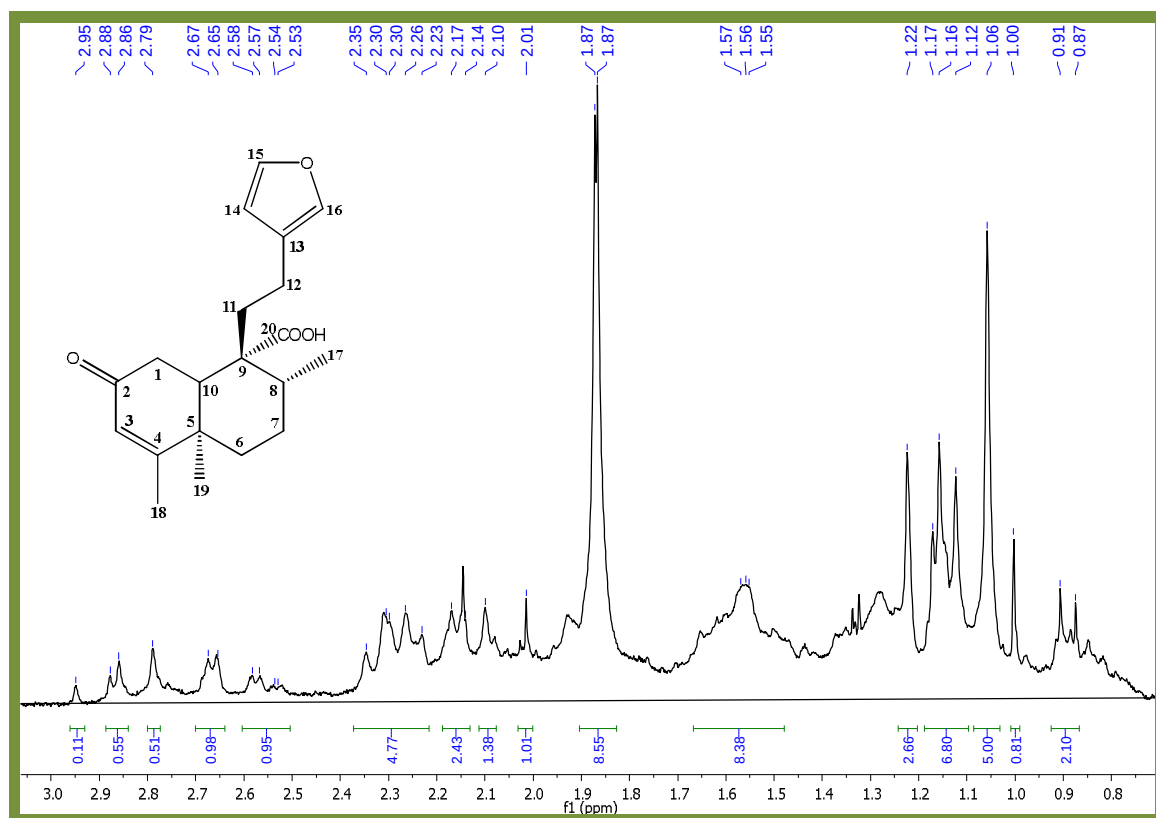


**Figura 78-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-4** na região de 3,0-0,8 ppm.

### 5.2.5. Elucidação Estrutural de Cg-5

A substância codificada como **Cg-5** (9,3 mg) foi isolada na forma de um óleo amarelo, com rendimento de 0,003%.

O espectro de massa de baixa resolução obtido por ESI positivo (Figura 80, p. 204) mostrou o pico do íon molecular  $m/z$  317,2,  $[M+H]^+$ , que, juntamente com os dados do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 81, p. 205) e suas expansões (Figuras 82 e 83, p. 205 e 206), onde foi possível observar a presença de 20 sinais, permitiu determinar fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ . Destes 20 sinais, seis foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, quatro a carbonos metínicos, seis a carbonos metilênicos e quatro a carbonos metílicos. Assim como **Cg-1**, foram evidenciados sinais em  $\delta_{\text{C}}$  39,8, 36,0, 38,6 e 45,5, compatíveis com esqueleto carbônico de diterpenos do tipo clerodano. De forma semelhante a **Cg-1** observou-se neste espectro sinais em  $\delta_{\text{C}}$  134,4, 143,5 e 174,1 atribuídos à carbonos de anel  $\gamma$ -lactônico  $\alpha,\beta$  insaturado, com ausência de substituinte oxigenado no anel lactônico, evidenciado pela diferença de 27,1 ppm para o C-15, que em **Cg-1** apresentava-se mais desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  97,2 e em **Cg-5** encontrava-se em  $\delta_{\text{C}}$  70,1.

Todavia, diferentemente de **Cg-1**, observou-se uma diferença de 2,8 ppm para o C-9, que em **Cg-1** apresentava-se mais desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  41,4 e em **Cg-5** encontrava-se em  $\delta_{\text{C}}$  38,6, além de C-11 que apresentou-se como um grupo metilênico em **Cg-5**, mostrando uma diferença de 2,2 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ , exibindo-se mais desblindado em **Cg-1** ( $\delta_{\text{C}}$  29,5) do que **Cg-5** ( $\delta_{\text{C}}$  27,3). Estas alterações foram atribuídas à substituição de um grupo  $\text{CH}_2\text{-O-Ac}$  por  $\text{CH}_3$  na posição 20 em **Cg-5**, confirmada pela ausência de sinais em  $\delta_{\text{C}}$  66,9, 171,0 e 21,0 e presença de sinal em  $\delta_{\text{C}}$  17,9.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 84, p. 206) e suas expansões (Figuras 85-88, p. 207 e 208) também apresentou semelhanças com **Cg-1**, diferindo da mesma apenas quanto a presença de um sinal em  $\delta_{\text{H}}$  4,73 ( $m$ ,  $J = 1,5$  Hz) com integração para dois hidrogênios característicos dos prótons oximetilênicos do anel lactônico e pelo sinal em  $\delta_{\text{H}}$  0,81 ( $s$ ) que sugeriram a substituição do grupo acetato por uma metila na posição 20, reforçando os dados evidenciados no espectro de carbono.

No espectro de HMBC (RMN  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ , 500 e 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 92-95, p. 210-212) foi possível observar sinais de correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  7,06 com  $\delta_{\text{C}}$  70,01 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ) e com  $\delta_{\text{C}}$  174,1 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), além de correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  4,73 com  $\delta_{\text{C}}$  143,5 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ) e 134,4 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), definindo os deslocamentos químicos do anel lactônico. Ainda foram vistas correlações entre

$\delta_H$  0,81 com  $\delta_C$  38,6 ( $^2J_{HXC}$ ) e com 36,0 e 45,5 ( $^3J_{HXC}$ ), confirmando a presença de metila na posição 20.

No espectro de COSY (Figura 96, p. 212) e suas expansões (Figuras 97-99, p. 213-214) foram vistas correlações do sinal em  $\delta_H$  1,86 com  $\delta_H$  5,70, confirmando a dupla ligação entre C3-C4, e entre  $\delta_H$  4,73 com  $\delta_H$  7,06, confirmando a dupla ligação entre C13-C14.

A análise desses dados espectrais (Tabela 7 e 8, p. 203 e 204), bem como sua comparação com a literatura (EL BABILI et al., 1998; RIVERA et al., 1988) permitiu concluir que **Cg-5** tratava-se do 2-oxo-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -cleroda-3,13-dien-15,16-olideo (Figura 79, p. 202), diterpeno do tipo clerodano, relatado pela primeira vez no gênero *Croton*.

**Figura 79-** Estrutura química do 2-oxo-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -cleroda-3,13-dien-15,16-olideo

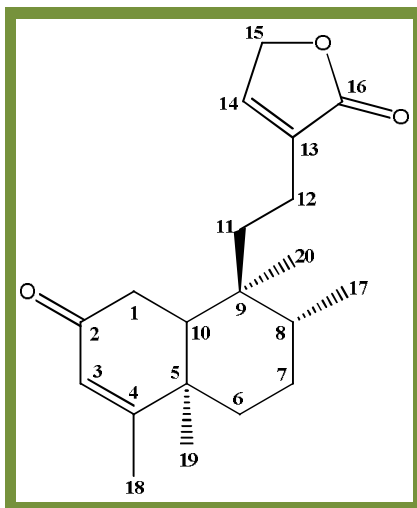
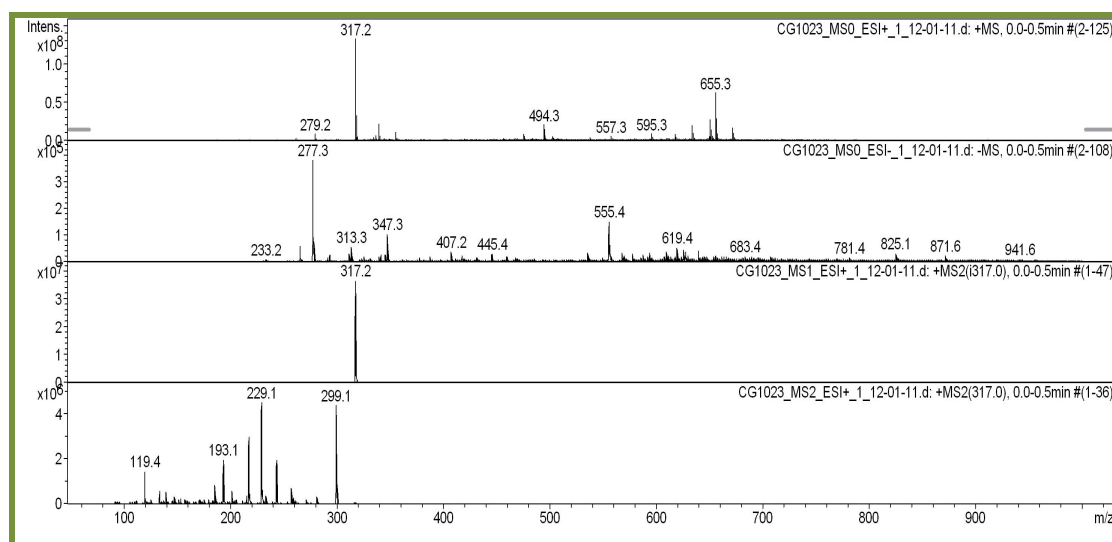


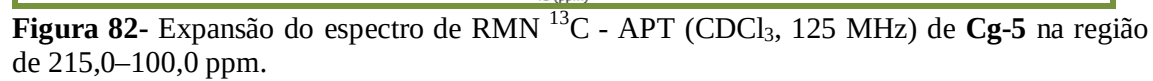
**Tabela 7-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da substância **Cg-5** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (EL BABILI et al., 1998 e RIVERA et al., 1988)

| Cg-5<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                      |                        |                            |    | Velamona, em $\text{CDCl}_3$ (EL<br>BABILI et al., 1998) |                         |      | Ácido patagónico, em<br>$\text{CDCl}_3$ (RIVERA et<br>al., 1988) |                     |    |
|----------------------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|----|----------------------------------------------------------|-------------------------|------|------------------------------------------------------------------|---------------------|----|
|                                                    |                      | $\delta ^{13}\text{C}$ | $\delta ^1\text{H}$        |    | $\delta ^{13}\text{C}$                                   | $\delta ^1\text{H}$     |      | $\delta ^{13}\text{C}$                                           | $\delta ^1\text{H}$ |    |
| 1                                                  | C<br>CH <sub>2</sub> | 34,9                   | 2,30 (4,0<br>e 13,5 Hz)    | dd | 35,0                                                     | 2,36 (9,0<br>Hz)        | d    | -                                                                | -                   | -  |
| 2                                                  | C=O                  | 199,9                  | -                          | -  | 200,3                                                    | -                       | -    | -                                                                | -                   | -  |
| 3                                                  | CH                   | 125,4                  | 5,70                       | s  | 125,5                                                    | 5,69 (1,3<br>Hz)        | d    | -                                                                | -                   | -  |
| 4                                                  | C                    | 172,5                  | -                          | -  | 172,6                                                    | -                       | -    | -                                                                | -                   | -  |
| 5                                                  | C                    | 39,8                   | -                          | -  | 39,9                                                     | -                       | -    | -                                                                | -                   | -  |
| 6                                                  | CH <sub>2</sub>      | 35,4                   | 1,48 (3,0<br>e 13,0<br>Hz) |    | 35,6                                                     | 1,34 (3,0 e<br>12,0 Hz) |      | -                                                                | -                   | -  |
|                                                    |                      |                        | 1,80                       |    |                                                          | 1,80 (3,0<br>Hz)        |      | -                                                                | -                   | -  |
| 7                                                  | CH <sub>2</sub>      | 26,7                   | 1,54                       | m  | 26,9                                                     | 1,50                    | m    | -                                                                | -                   | -  |
| 8                                                  | CH                   | 36,0                   | 1,70                       | m  | 36,0                                                     | 1,56                    | m    | -                                                                | -                   | -  |
| 9                                                  | C                    | 38,6                   | -                          | -  | 38,8                                                     | -                       | -    | -                                                                | -                   | -  |
| 10                                                 | CH                   | 45,5                   | 1,90 (4,5<br>e 13,5 Hz)    | dd | 45,7                                                     | 1,92 (9,0<br>Hz)        | dd   | -                                                                | -                   | -  |
| 11                                                 | CH <sub>2</sub>      | 27,3                   | 2,37 e<br>1,37             | m  | 38,0                                                     | 1,50                    | m    | -                                                                | -                   | -  |
| 12                                                 | CH <sub>2</sub>      | 18,7                   | 2,03                       | m  | 17,9                                                     | 2,13 (6,5 e<br>14,0 Hz) | ABdd | -                                                                | -                   | -  |
|                                                    |                      |                        | 2,18                       |    |                                                          | 2,26 (6,0<br>Hz)        |      | -                                                                | -                   | -  |
| 13                                                 | C                    | 134,3                  | -                          | -  | -                                                        | -                       | -    | 135,2                                                            | -                   | -  |
| 14                                                 | CH                   | 143,5                  | 7,06 (2,0<br>Hz)           | t  | -                                                        | -                       | dd   | 143,6                                                            | 7,06                | sl |
| 15                                                 | CH <sub>2</sub>      | 70,1                   | 4,73 (1,5<br>Hz)           | m  | -                                                        | -                       | t    | 70,2                                                             | -                   | -  |
| 16                                                 | C                    | 174,1                  | -                          | -  | -                                                        | -                       | m    | 174,3                                                            | -                   | -  |
| 17                                                 | CH <sub>3</sub>      | 15,7                   | 0,84 (6,5<br>Hz)           | d  | 15,8                                                     | 0,82 (6,0<br>Hz)        | d    | -                                                                | -                   | -  |
| 18                                                 | CH <sub>3</sub>      | 18,9                   | 1,86 (1,5<br>Hz)           | d  | 19,3                                                     | 1,85 (1,3<br>Hz)        | d    | -                                                                | -                   | -  |
| 19                                                 | CH <sub>3</sub>      | 18,3                   | 1,09                       | s  | 18,4                                                     | 1,08                    | s    | -                                                                | -                   | -  |
| 20                                                 | CH <sub>3</sub>      | 17,9                   | 0,81                       | s  | 17,8                                                     | 0,78                    | s    | -                                                                | -                   | -  |

**Tabela 8-** Dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonuclear COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância **Cg-5** em  $\text{CDCl}_3$ 

| Cg-5<br>HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                     |                              |                              | Cg-5<br>COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) |
|----------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                    | $\delta_{\text{C}}$ | $(^2J_{\text{C}^1\text{H}})$ | $(^3J_{\text{C}^1\text{H}})$ |                                                 |
| 1                                                  | $\text{CH}_2$       | C-2, C-10                    | C-5                          | H-6, H-10                                       |
| 2                                                  | $\text{C}=\text{O}$ |                              |                              |                                                 |
| 3                                                  | $\text{CH}$         |                              | C-1, C-5, C-18               |                                                 |
| 4                                                  | $\text{C}$          |                              |                              |                                                 |
| 5                                                  | $\text{C}$          |                              |                              |                                                 |
| 6                                                  | $\text{CH}_2$       |                              |                              | H-1                                             |
| 7                                                  | $\text{CH}_2$       | C-8                          | C-9                          | H-17, H-20, H-11                                |
| 8                                                  | $\text{CH}$         | C-7, C-9, C-17               | C-10, C-20                   | H-17, H-20, H-11                                |
| 9                                                  | $\text{C}$          |                              |                              |                                                 |
| 10                                                 | $\text{CH}$         | C-1, C-9                     | C-5, C-19                    | H-1                                             |
| 11                                                 | $\text{CH}_2$       |                              |                              | H-7, H-8                                        |
| 12                                                 | $\text{CH}_2$       |                              |                              |                                                 |
| 13                                                 | $\text{C}$          |                              |                              |                                                 |
| 14                                                 | $\text{CH}$         | C-15                         | C-16                         | H-15                                            |
| 15                                                 | $\text{CH}$         | C-14                         | C-13                         | H-14                                            |
| 16                                                 | $\text{CH}$         |                              |                              |                                                 |
| 17                                                 | $\text{CH}_3$       |                              | C-7, C-9                     | H-20, H-7, H-8                                  |
| 18                                                 | $\text{CH}_3$       | C-4                          | C-3, C-5, C-19               |                                                 |
| 19                                                 | $\text{CH}_3$       | C-5                          | C-4, C-6, C-10               | H-17, H-20                                      |
| 20                                                 | $\text{CH}_3$       | C-9                          | C-8, C-10                    | H-17, H-19, H-7, H-8                            |

**Figura 80-** Espectro de massas de baixa resolução de **Cg-5**



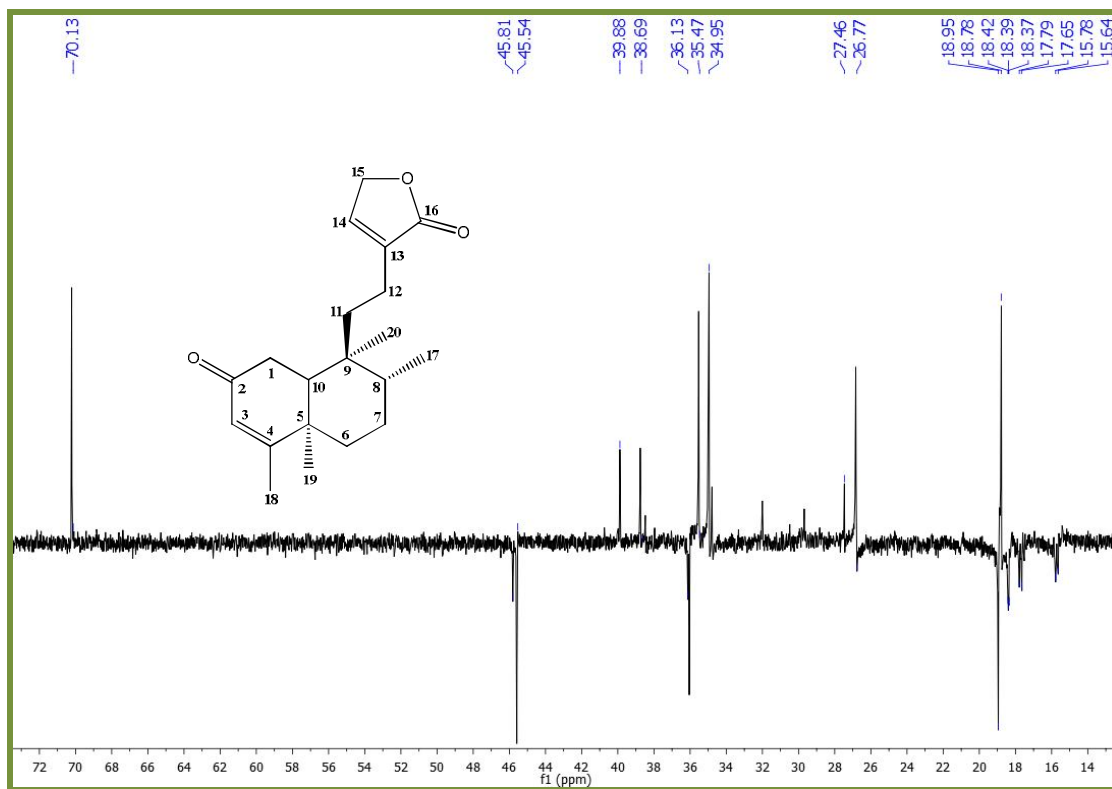


Figura 83- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-5** na região de 70,0–15,0 ppm.

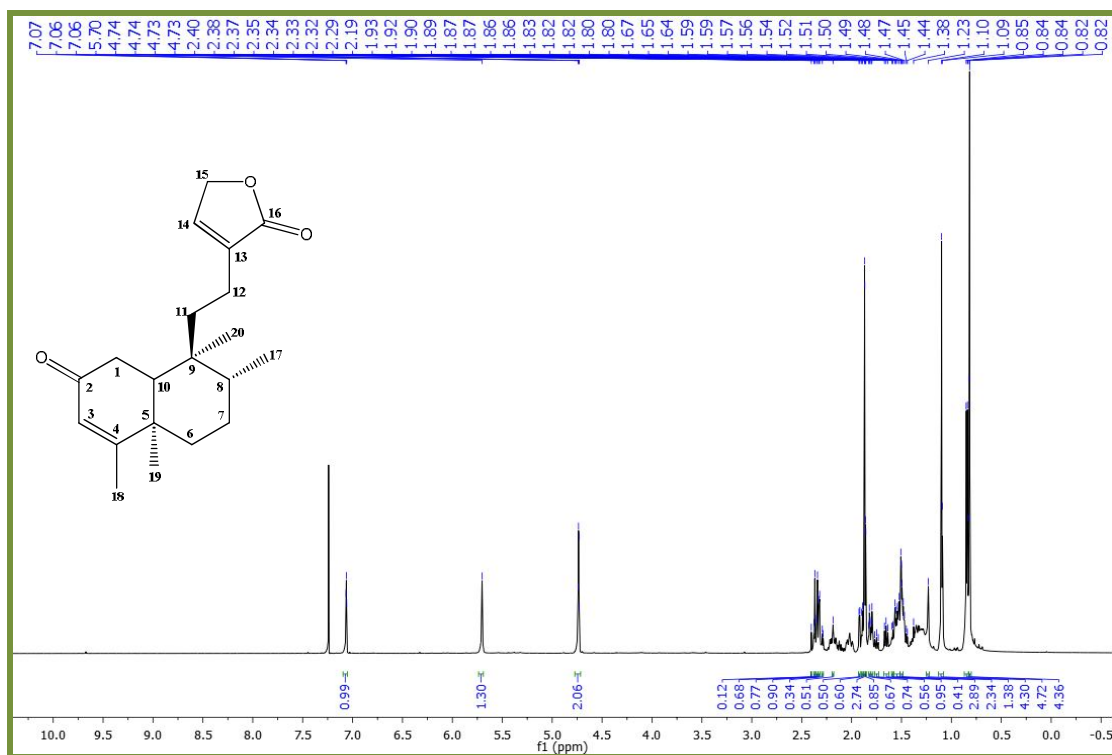


Figura 84- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-5**

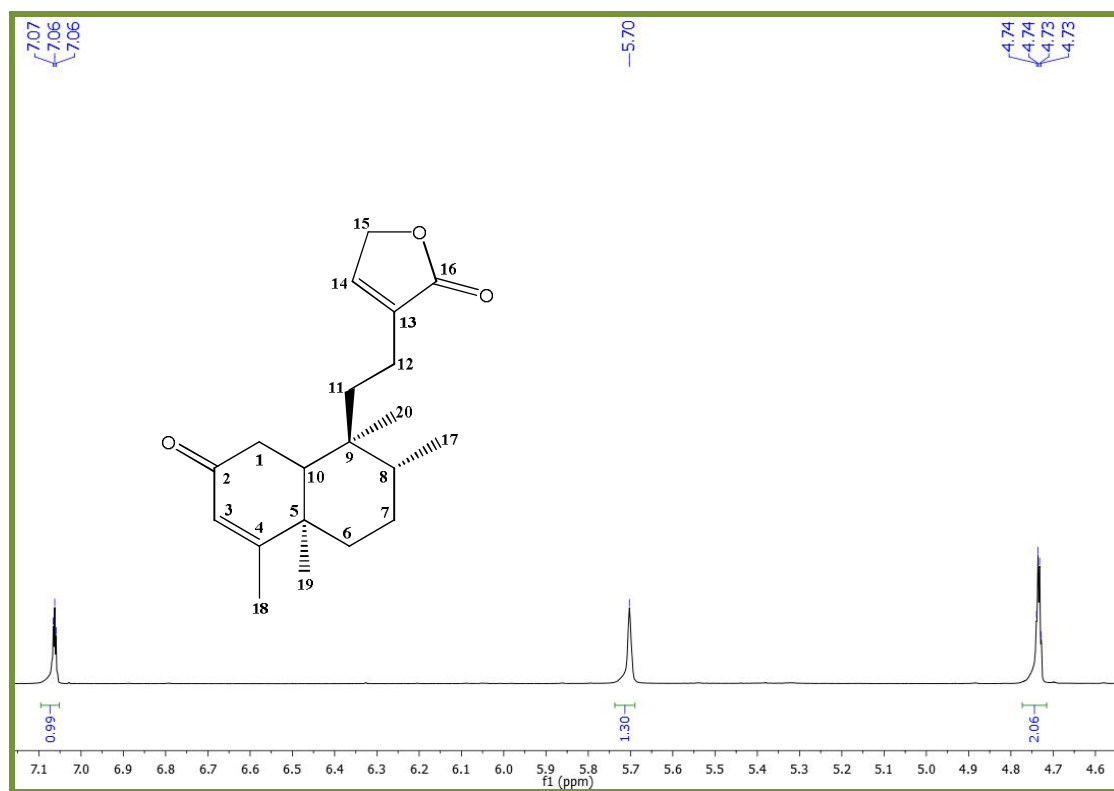


Figura 85- Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-5** na região de 7,1-4,6 ppm.

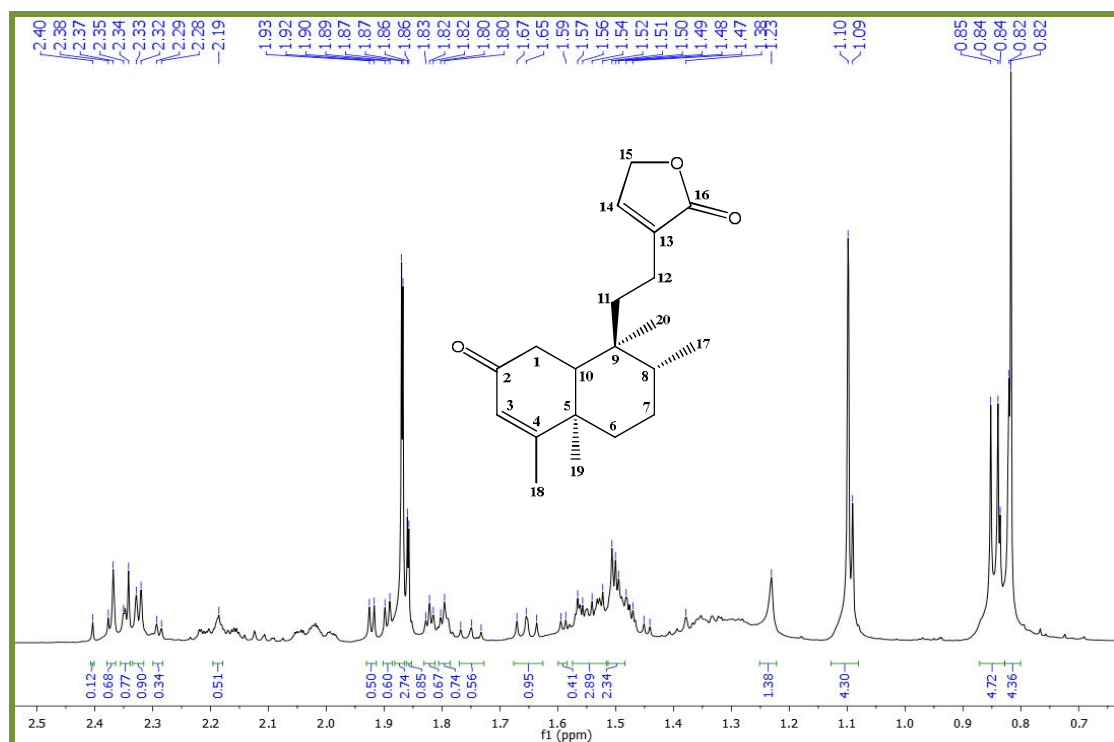


Figura 86- Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-5** na região de 2,5-0,7 ppm.

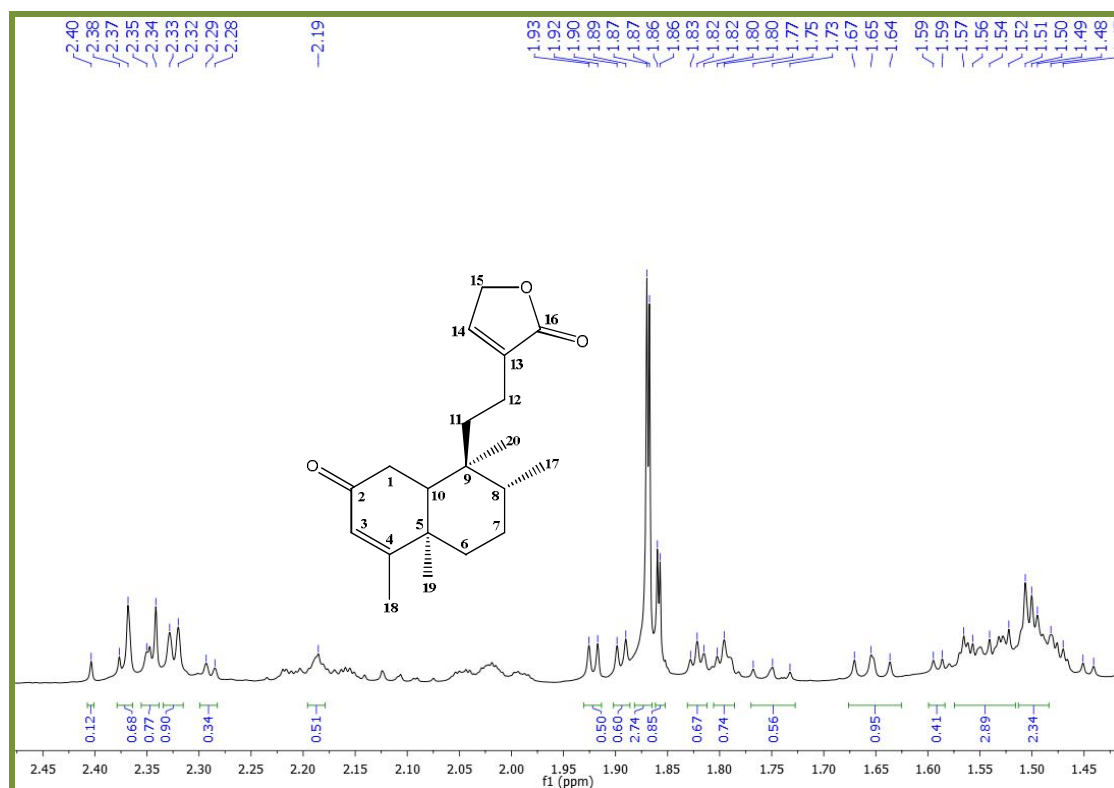


**Figura 87-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-5** na região de 2,45-1,45 ppm.

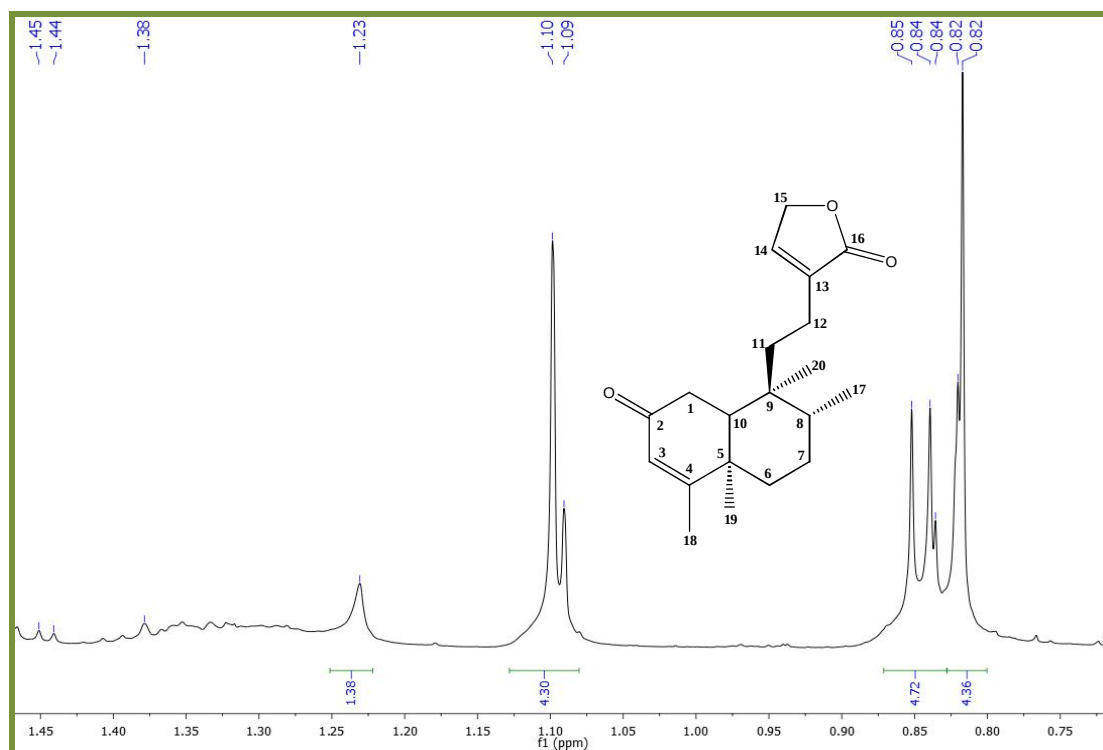


**Figura 88-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-5** na região de 1,45-0,75 ppm.

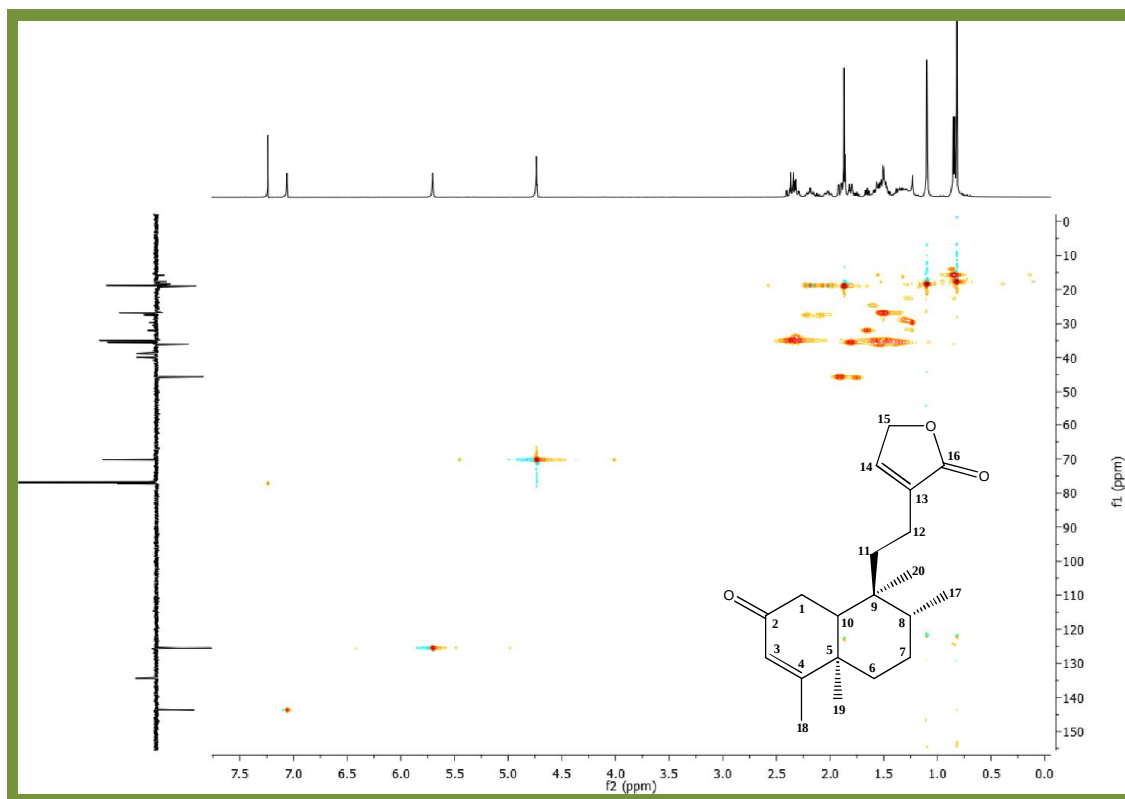


**Figura 89-** Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-5**

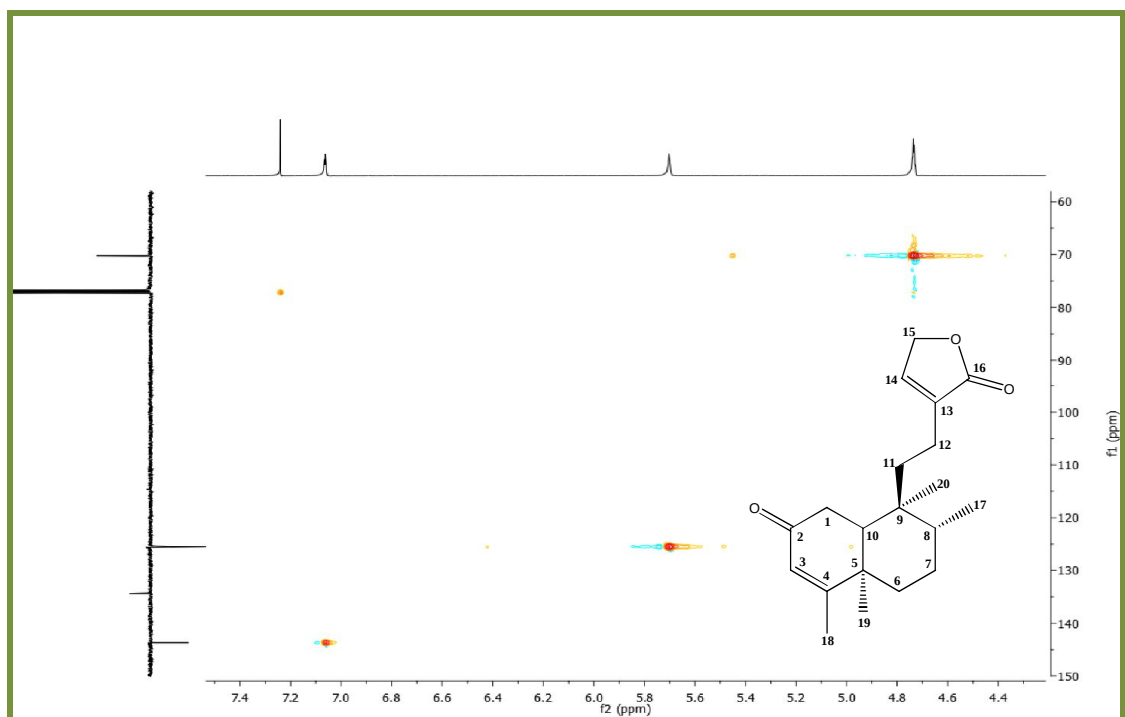


**Figura 90-** Expansão do espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-5** na região de (150-60 ppm) x (7,4-4,4 ppm).

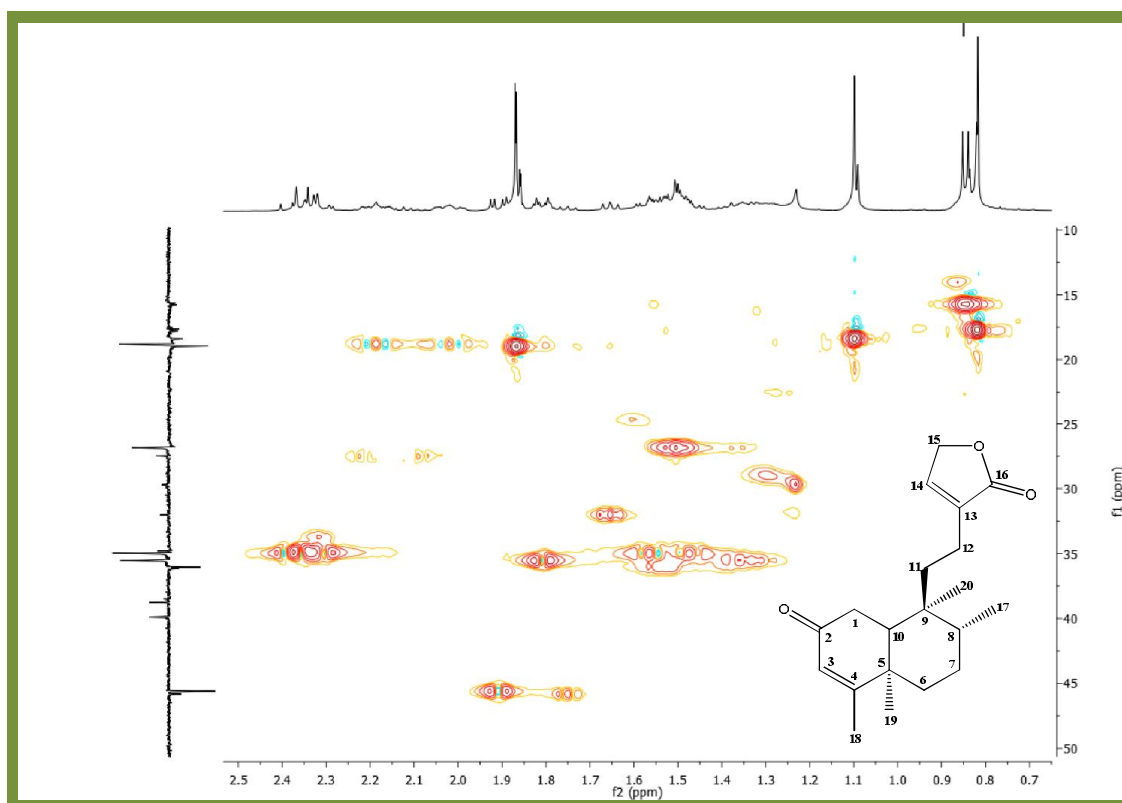


**Figura 91-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (50-10 ppm) x (2,5-0,7 ppm).

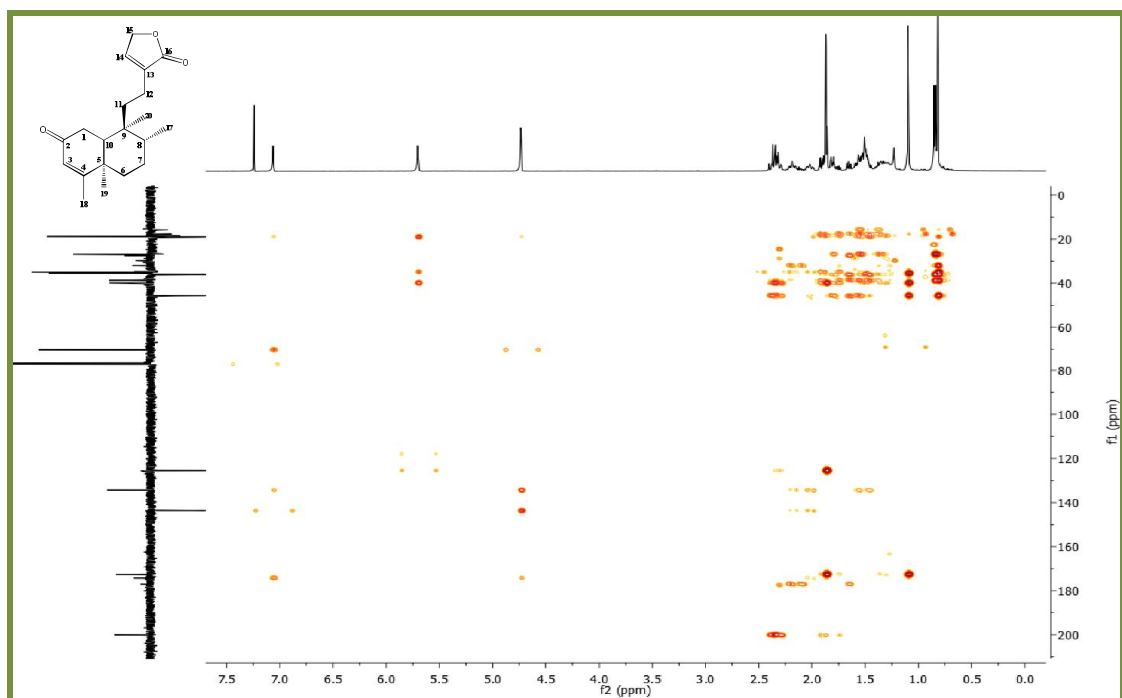


**Figura 92-** Espectro HMBN (CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz) de **Cg-5**

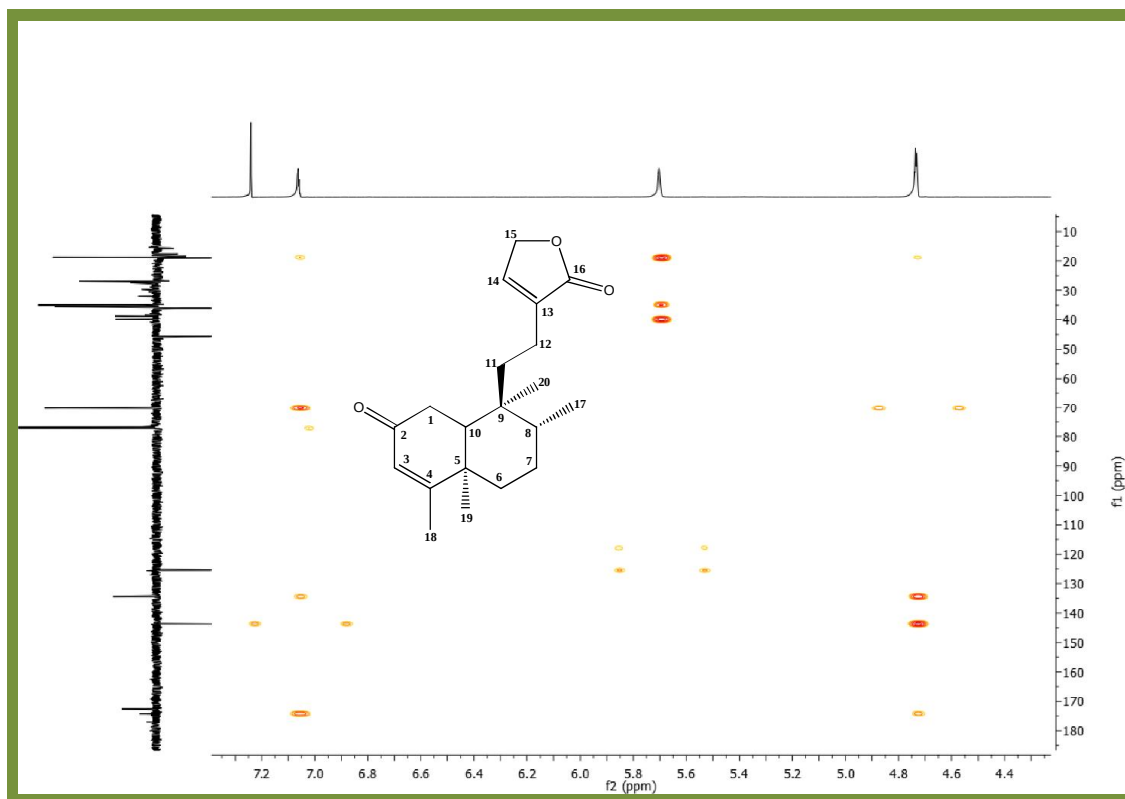


**Figura 93-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (180-10 ppm) x (7,2-4,4 ppm).

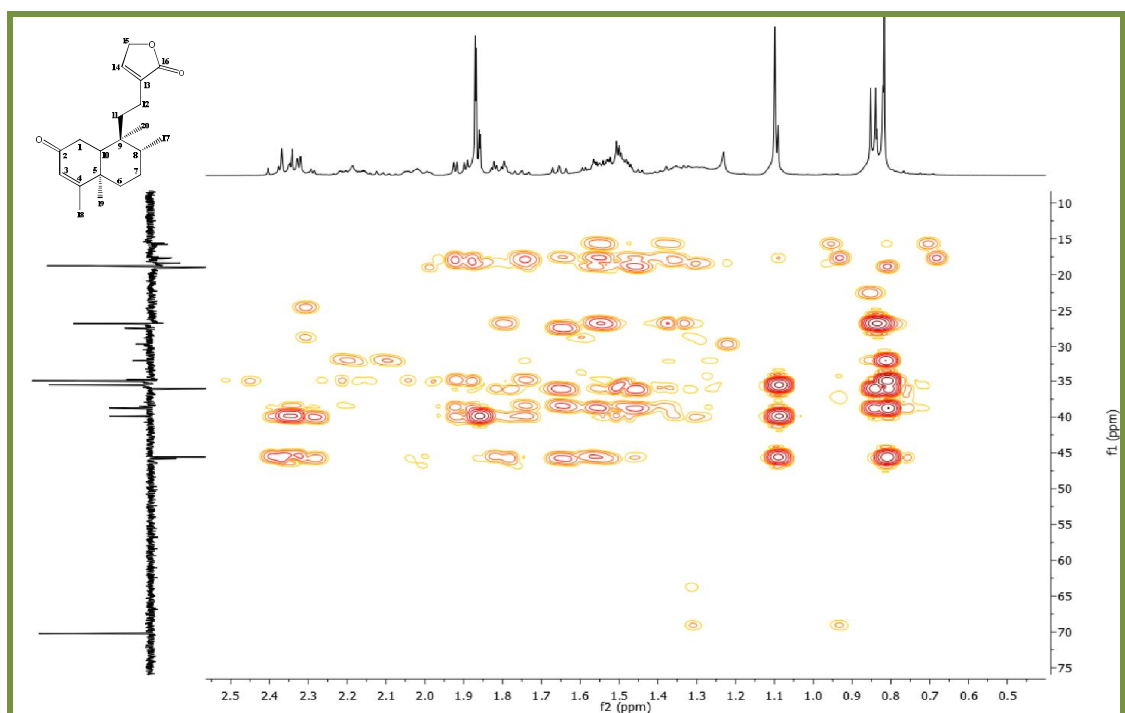


**Figura 94-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (75-10 ppm) x (2,5-0,5 ppm).

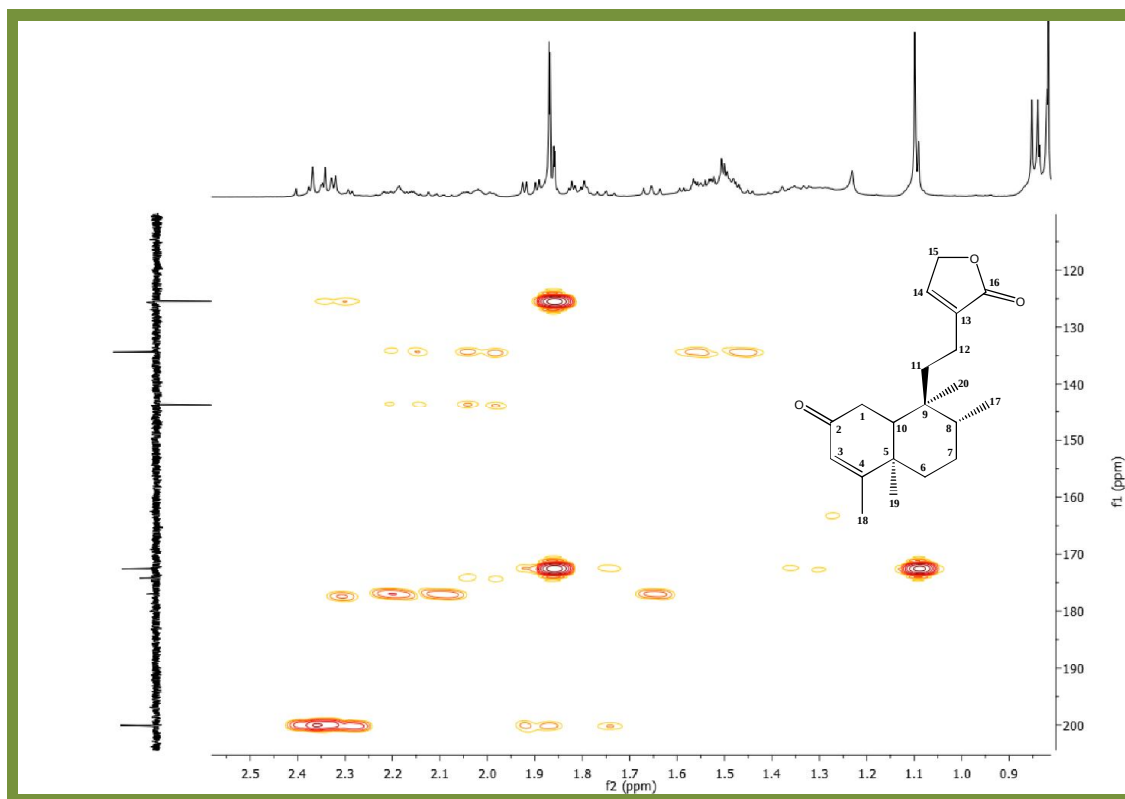


**Figura 95-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (200-120 ppm) x (2,5-0,9 ppm).

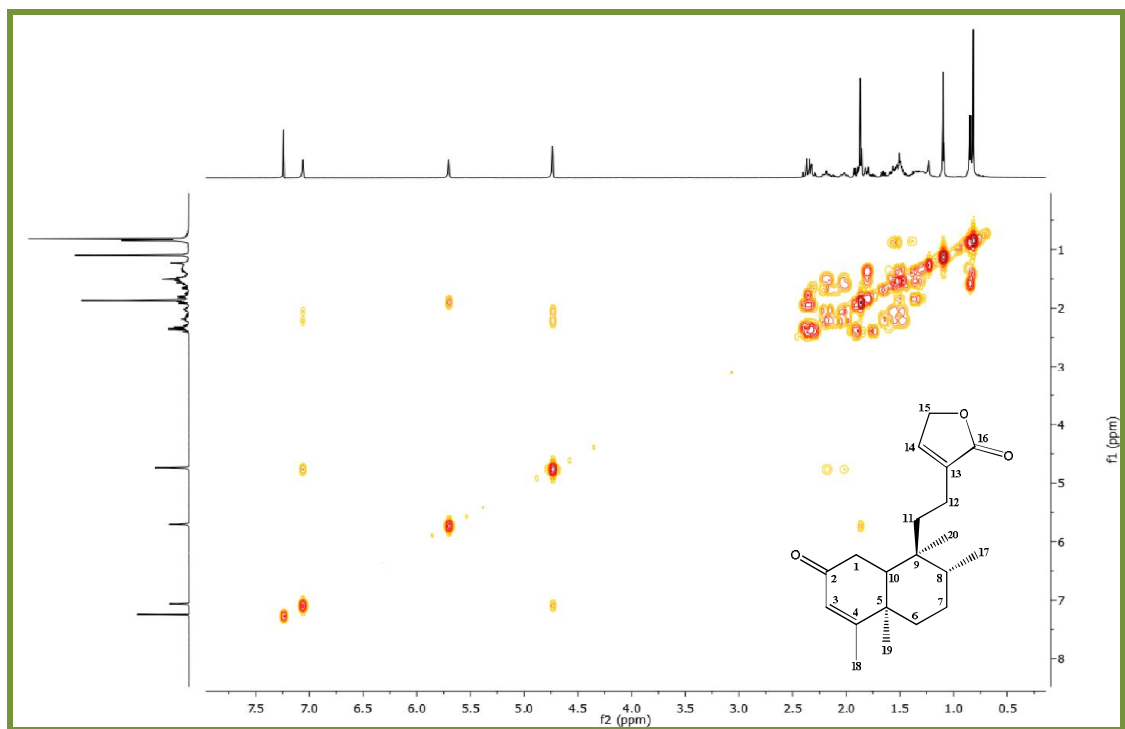


**Figura 96-** Espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz) de **Cg-5**

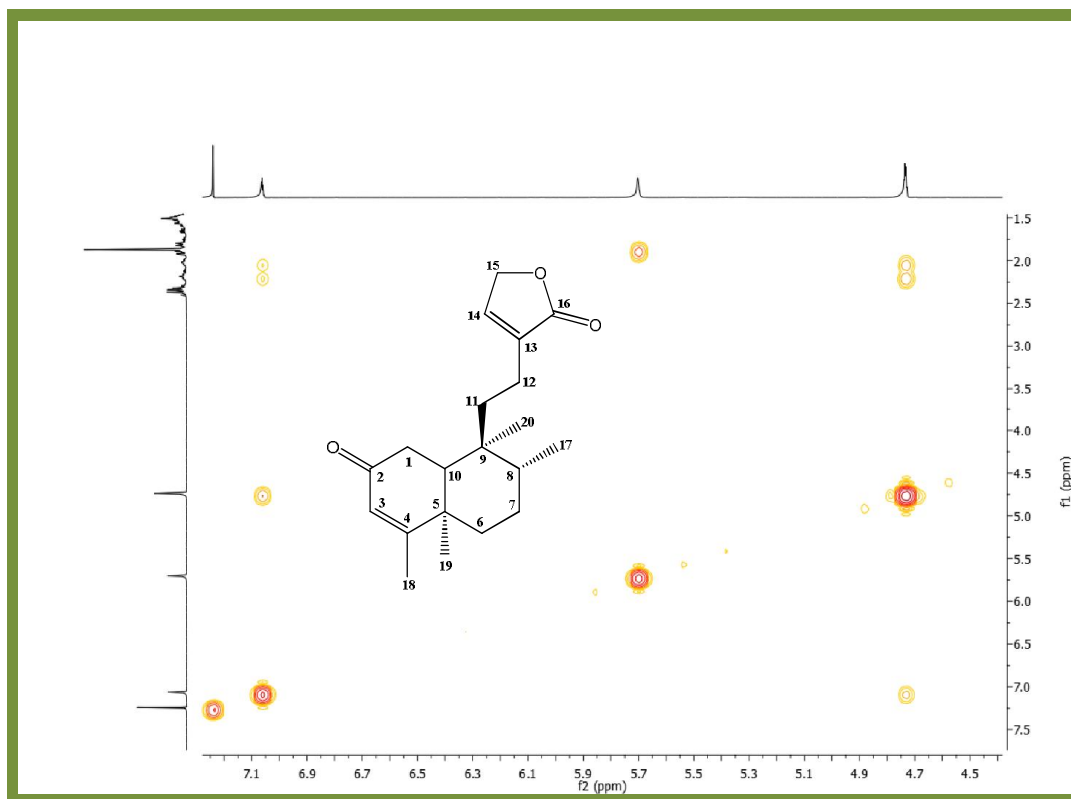


**Figura 97-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (7,5-1,5 ppm) x (7,1-4,5 ppm).

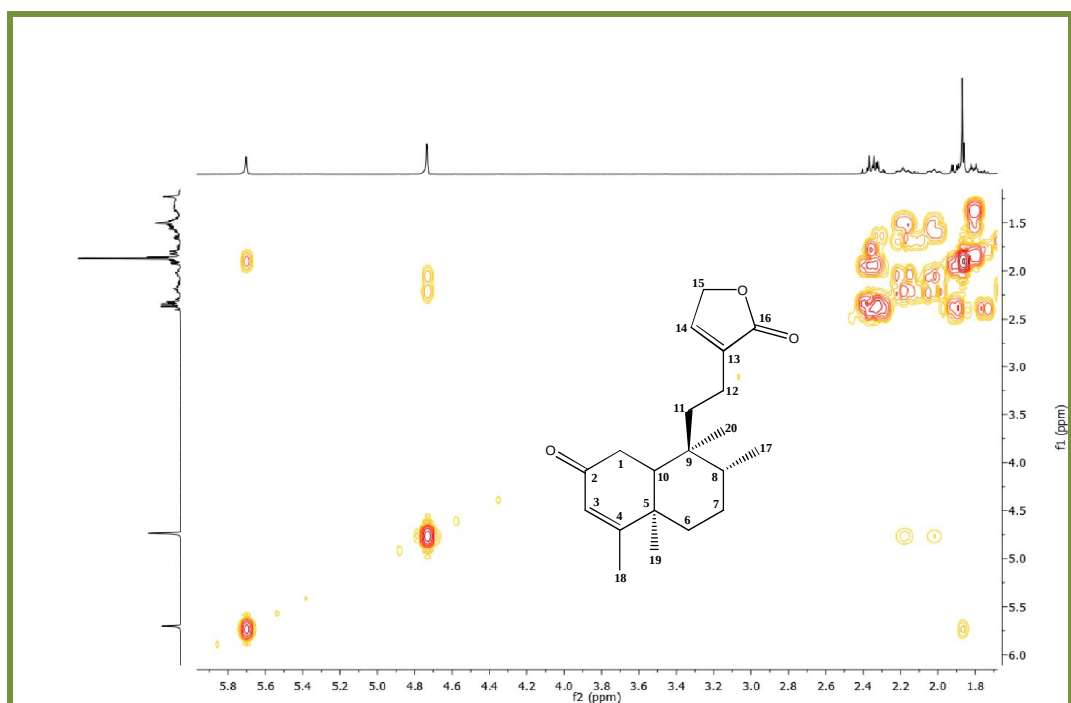


**Figura 98-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (6,0-1,5 ppm) x (5,8-1,8 ppm).

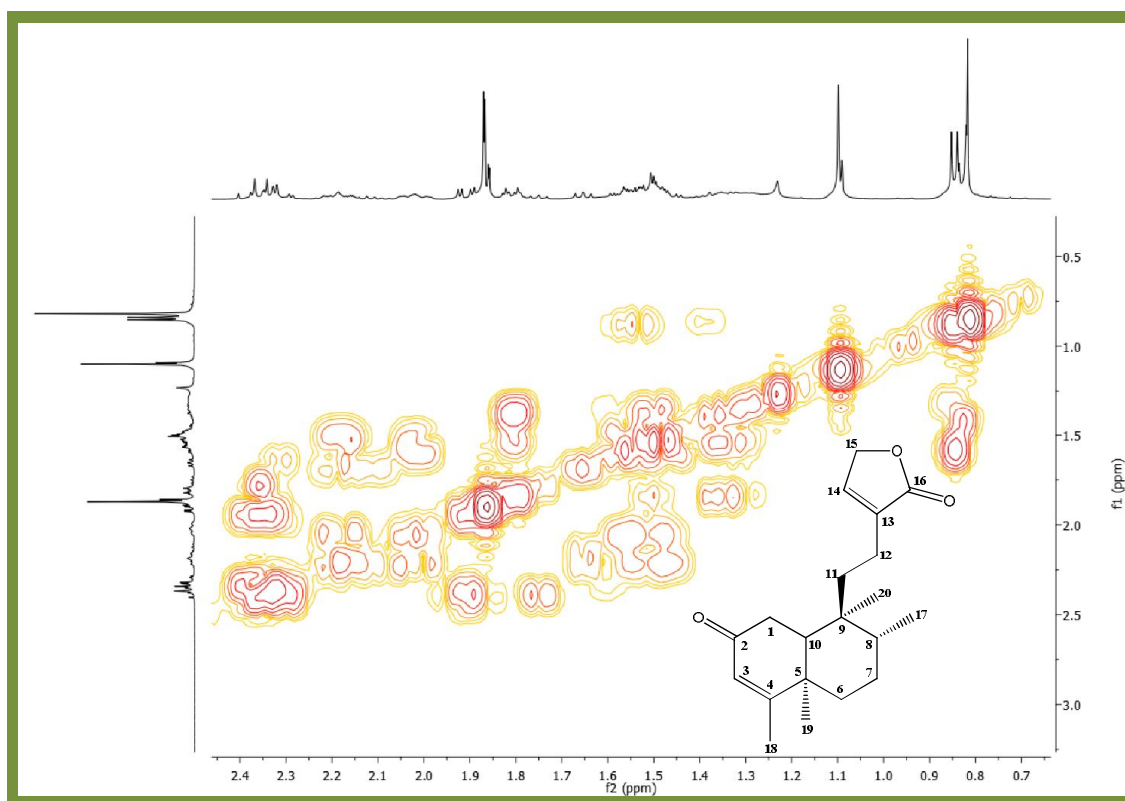


**Figura 99-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-5** na região de (3,0-0,5 ppm) x (2,4-0,7 ppm).

### 5.2.6. Elucidação Estrutural de Cg-6

A substância codificada como **Cg-6** (10,4 mg) foi isolada na forma de um óleo esverdeado, com rendimento de 0,004%.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 101, p. 217) e suas expansões (Figuras 102 e 103, p. 217 e 218) foi possível observar a presença de 20 sinais. Destes, seis foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, quatro a carbonos metínicos, sete a carbonos metilênicos e três a carbonos metílicos. Assim como **Cg-5**, foram evidenciados sinais em  $\delta_{\text{C}}$  37,6, 36,3, 38,7 e 46,7, compatíveis com esqueleto carbônico de diterpenos do tipo clerodano. De maneira semelhante a **Cg-5** observou-se neste espectro sinais em  $\delta_{\text{C}}$  70,1 ( $\text{CH}_2$ -15), 135,0 (C-13), 143,4 (CH-14) e 174,3 (C-16) que associados aos dados do espectro de infravermelho (Figura 104, p. 218) corroboram com a presença de grupos funcionais com bandas de absorções em 1751 de carbonila e, 1678 e 1458  $\text{cm}^{-1}$  referentes a anel  $\gamma$ -lactônico  $\alpha,\beta$  insaturado (PAVIA et al., 2010).

Todavia observou-se ausência de sinal em  $\delta_{\text{C}}$  199,9 indicativo de carbonila de cetona, além da ausência de sinal em  $\delta_{\text{C}}$  18,9 e presença de sinal em  $\delta_{\text{C}}$  174,3, bem como diferença de 31,4 ppm para o C-4, que em **Cg-5** apresentava-se mais desblindado em  $\delta_{\text{C}}$  172,5 e em **Cg-6** encontrava-se em  $\delta_{\text{C}}$  141,1, e à associação com o espectro de infravermelho (Figura 104, p. 218) corroboram com a presença de grupo funcional com banda de absorção em 3433  $\text{cm}^{-1}$  referente à hidroxila de ácido.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 105, p. 219) e suas expansões (Figuras 106 e 107, p. 219 e 220) também apresentou semelhanças com **Cg-5**, diferindo da mesma apenas quanto a presença de um sinal em  $\delta_{\text{H}}$  1,45 (*m*) com integração para dois hidrogênios característicos dos prótons metilênicos e pela ausência de deslocamento químico em  $\delta_{\text{H}}$  1,85 (*sl*), reforçando os dados do espectro de carbono em relação a presença de um ácido carboxílico na molécula.

No espectro de HMBC (RMN  $^1\text{H}$  x  $^{13}\text{C}$ , 500 e 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figuras 111-113, p. 222 e 223) foi possível observar sinais de correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  4,79 com  $\delta_{\text{C}}$  143,4 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ) e com  $\delta_{\text{C}}$  135,0 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), definindo os deslocamentos químicos do anel lactônico. A correlação do sinal em  $\delta_{\text{H}}$  1,27 com  $\delta_{\text{C}}$  141,1 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ) confirma o deslocamento para C-4 e o acoplamento do sinal em  $\delta_{\text{H}}$  1,45 com  $\delta_{\text{C}}$  17,4 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ) confirma a ausência de carbonila na posição 2.

A análise desses dados espectrais (Tabela 9, p. 216), bem como sua comparação com a literatura (RIVERA et al., 1988) permitiu concluir que **Cg-6** tratava-se do ácido cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-8-óico (Figura 100, p. 216), conhecido como ácido patagônico, um

diterpeno do tipo clerodano. Este está sendo relatado pela primeira vez na espécie *Croton grewioides* e teve seus dados de RMN inequivocamente assinalados, neste trabalho.

**Figura 100-** Estrutura química do ácido cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-8-óico

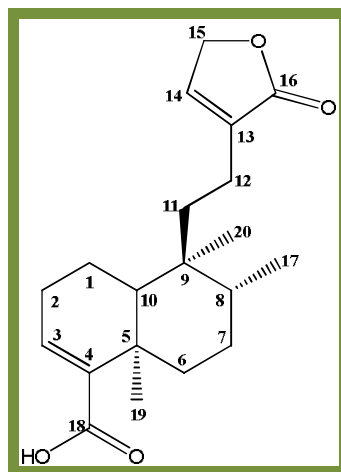


**Tabela 9-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) com valores da literatura (RIVERA et al., 1988) e dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonuclear COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância **Cg-6** em  $\text{CDCl}_3$

| Cg-6<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |               |                       |                    |           | ácido patagónico,<br>em $\text{CDCl}_3$<br>(RIVERA et al.,<br>1988) | HMBC<br>( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) | COSY<br>( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) |
|----------------------------------------------------|---------------|-----------------------|--------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                    | C             | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |           | $\delta^{13}\text{C}$                                               | ( $^2J_{\text{C}\times\text{H}}$ )            | ( $^3J_{\text{C}\times\text{H}}$ )         |
| 1                                                  | $\text{CH}_2$ | 17,4                  | 1,70               | <i>m</i>  | 17,6                                                                |                                               | H-2                                        |
| 2                                                  | $\text{CH}_2$ | 27,2                  | 1,45               | <i>m</i>  | 27,4                                                                |                                               |                                            |
| 3                                                  | $\text{CH}$   | 140,1                 | 6,81               | <i>sl</i> | 140,2                                                               |                                               |                                            |
| 4                                                  | C             | 141,1                 | -                  |           | 141,6                                                               |                                               |                                            |
| 5                                                  | C             | 37,4                  | -                  |           | 37,8                                                                |                                               |                                            |
| 6                                                  | $\text{CH}_2$ | 36,0                  | 1,43               | <i>m</i>  | 36,0                                                                |                                               | H-7                                        |
|                                                    |               |                       | 2,40               | <i>m</i>  |                                                                     |                                               |                                            |
| 7                                                  | $\text{CH}_2$ | 27,2                  | 2,25               | <i>m</i>  | 27,6                                                                |                                               | H-8                                        |
| 8                                                  | $\text{CH}$   | 36,3                  | 1,50               |           | 36,5                                                                |                                               | H-17                                       |
| 9                                                  | C             | 38,7                  | -                  |           | 39,0                                                                |                                               |                                            |
| 10                                                 | $\text{CH}$   | 46,7                  | 1,35               | <i>m</i>  | 47,0                                                                |                                               |                                            |
| 11                                                 | $\text{CH}_2$ | 35,7                  | 1,19               | <i>m</i>  | 36,3                                                                |                                               | H-11                                       |
|                                                    |               |                       | 2,40               | <i>m</i>  |                                                                     |                                               |                                            |
| 12                                                 | $\text{CH}_2$ | 19,0                  | 2,05               | <i>m</i>  | 19,3                                                                |                                               |                                            |
|                                                    |               |                       | 2,20               | <i>m</i>  |                                                                     |                                               |                                            |
| 13                                                 | C             | 135,0                 | -                  |           | 135,2                                                               |                                               |                                            |
| 14                                                 | $\text{CH}$   | 143,4                 | 7,06               | <i>sl</i> | 143,6                                                               |                                               |                                            |
| 15                                                 | $\text{CH}_2$ | 70,1                  | 4,79               | <i>s</i>  | 70,2                                                                | C-13                                          | C-14                                       |
| 16                                                 | C             | 174,3                 | -                  |           | 174,3                                                               |                                               |                                            |
| 17                                                 | $\text{CH}_3$ | 15,8                  | 0,85               | <i>m</i>  | 16,0                                                                | C-8                                           | C-7, C-9                                   |
| 18                                                 | $\text{COOH}$ | 174,3                 | -                  |           | 174,4                                                               |                                               |                                            |
| 19                                                 | $\text{CH}_3$ | 20,5                  | 1,27               | <i>s</i>  | 20,7                                                                | C-5                                           | C-4, C-10                                  |
| 20                                                 | $\text{CH}_3$ | 18,1                  | 0,75               | <i>s</i>  | 18,3                                                                |                                               |                                            |

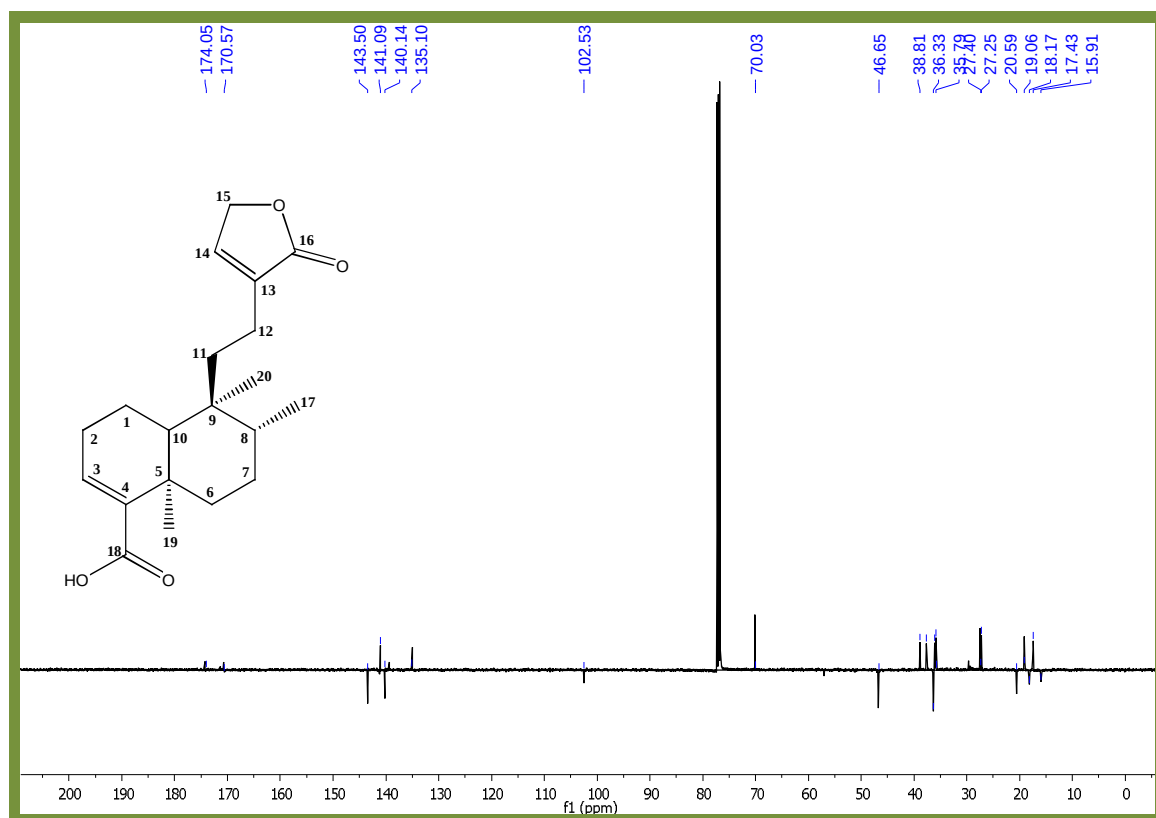


Figura 101- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-6**

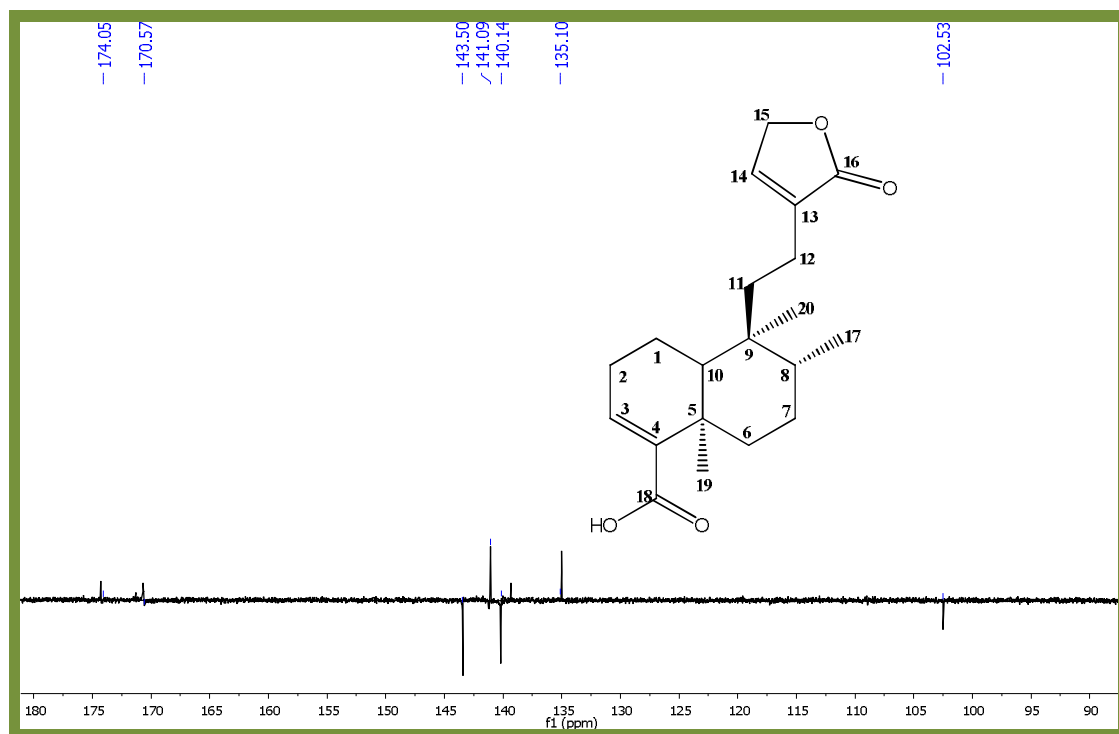


Figura 102- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-6** na região de 180,0–90,0 ppm.

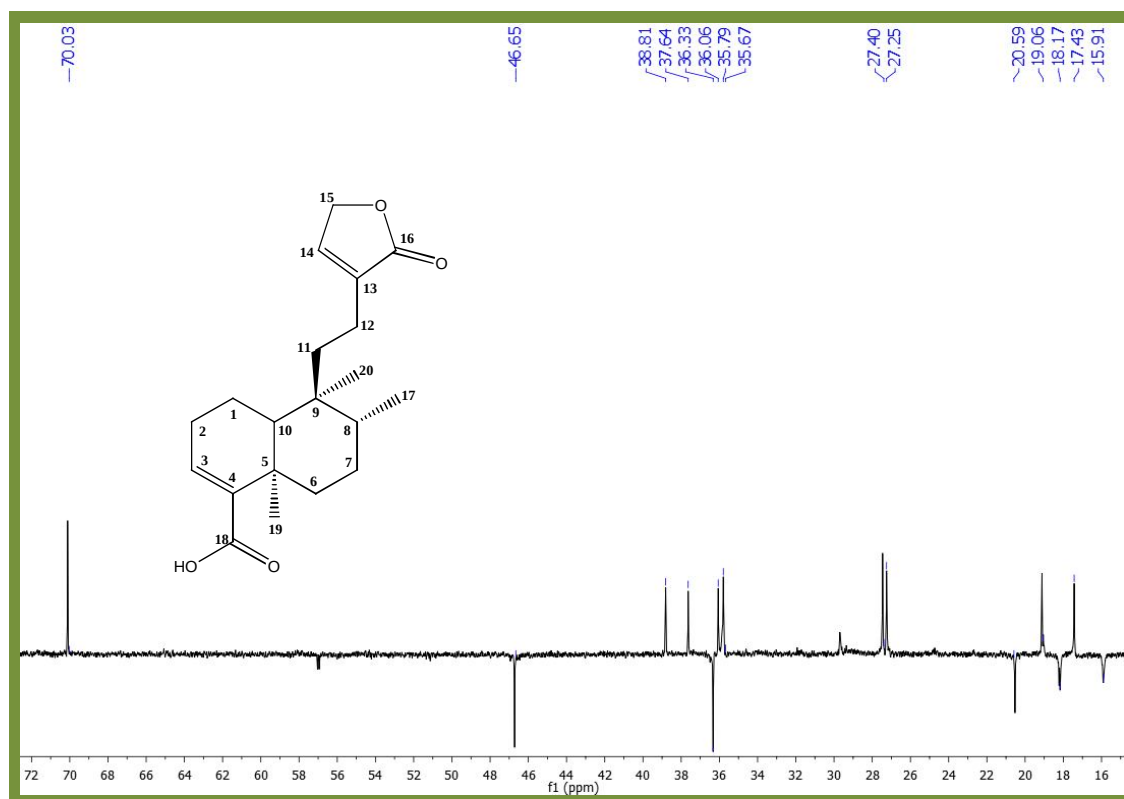


**Figura 103-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-6** na região de 72,0–16,0 ppm.

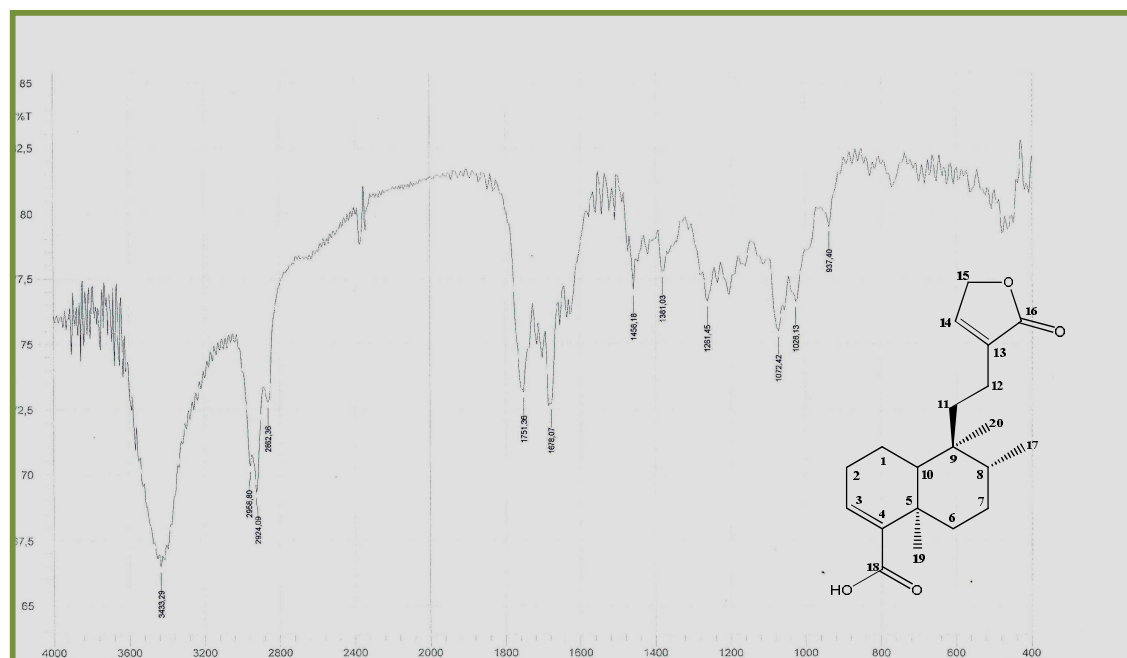


**Figura 104-** Espectro de Infravermelho em pastilha de KBr de **Cg-6**

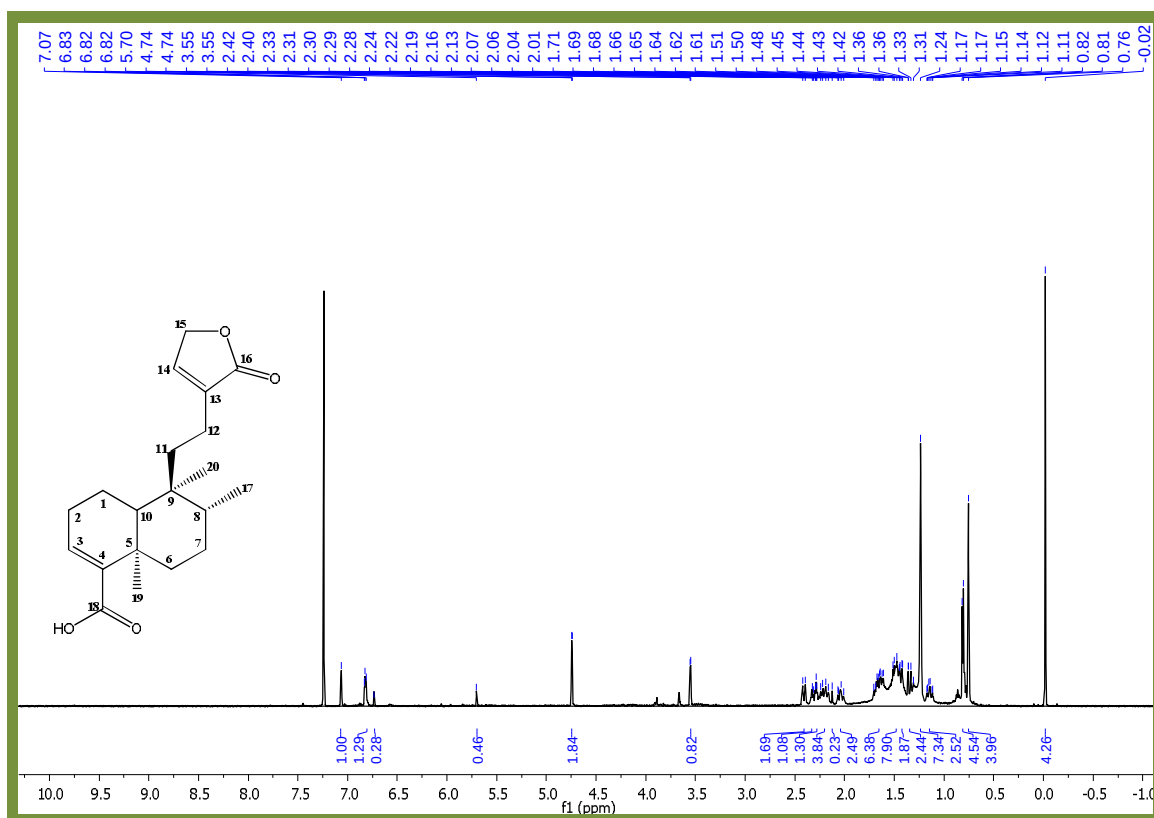


**Figura 105-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-6**

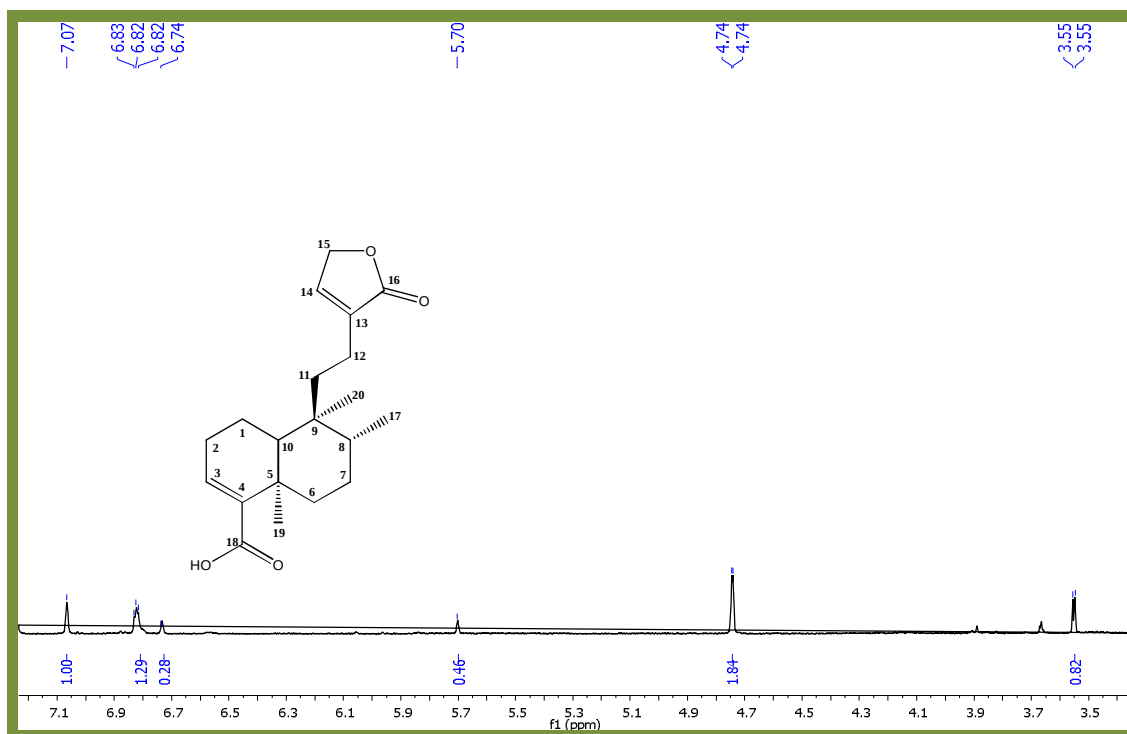


**Figura 106-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-6** na região de 7,1-3,5 ppm.

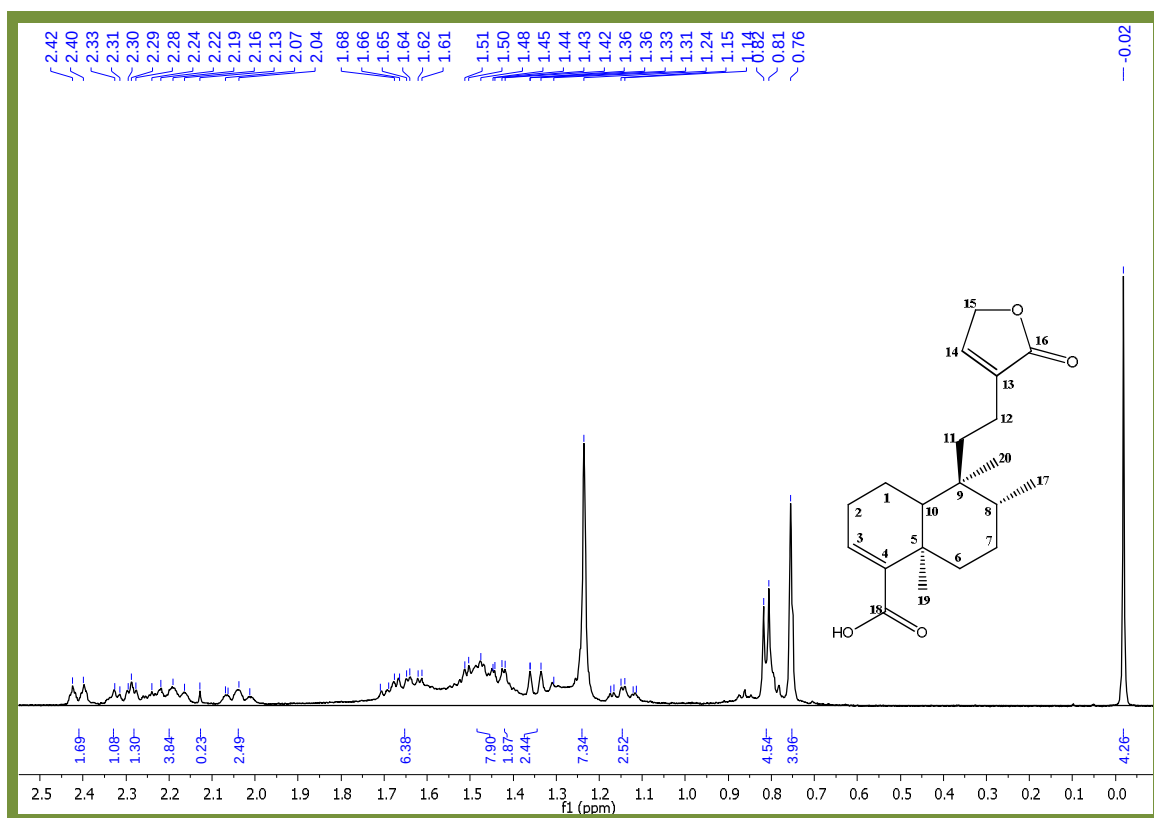


**Figura 107-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-6** na região de 2,5-0,0 ppm.

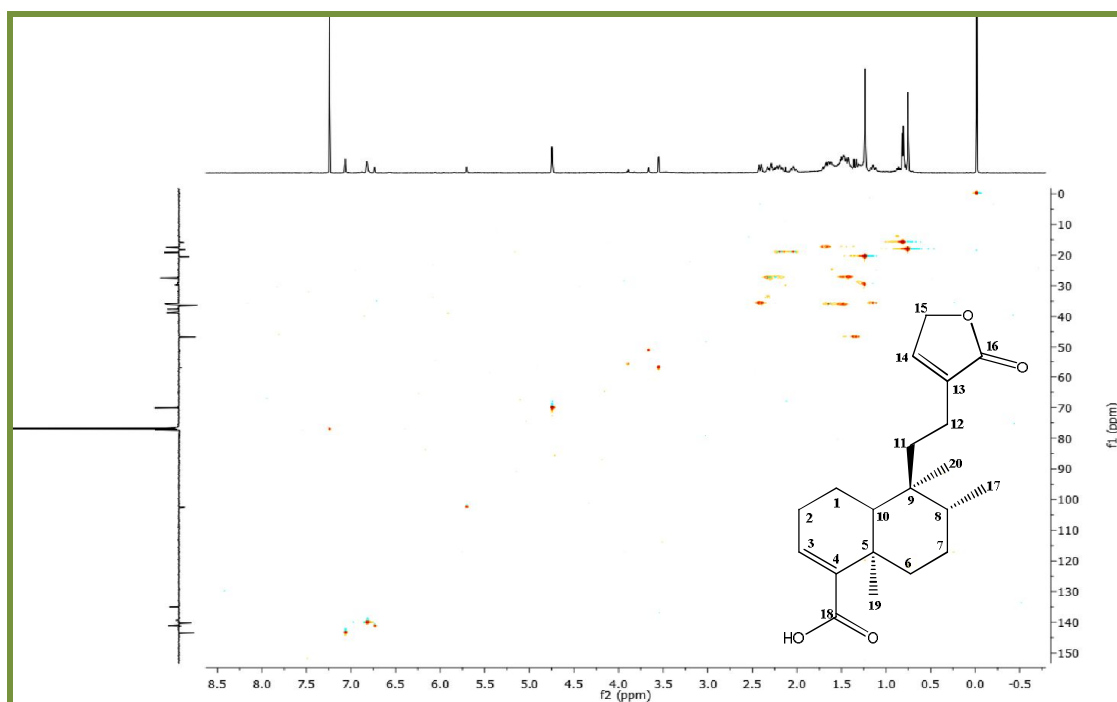


**Figura 108-** Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-6**

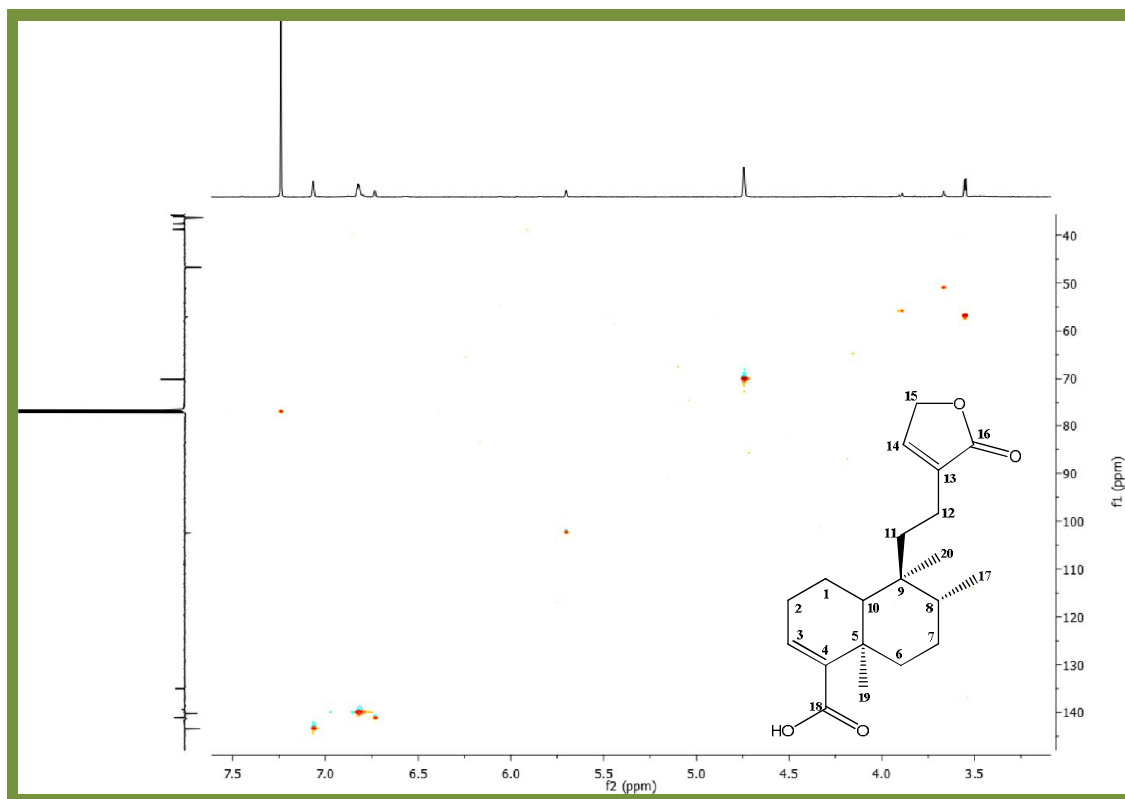


**Figura 109-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-6** na região de (140-40 ppm) x (7,5-3,5 ppm).

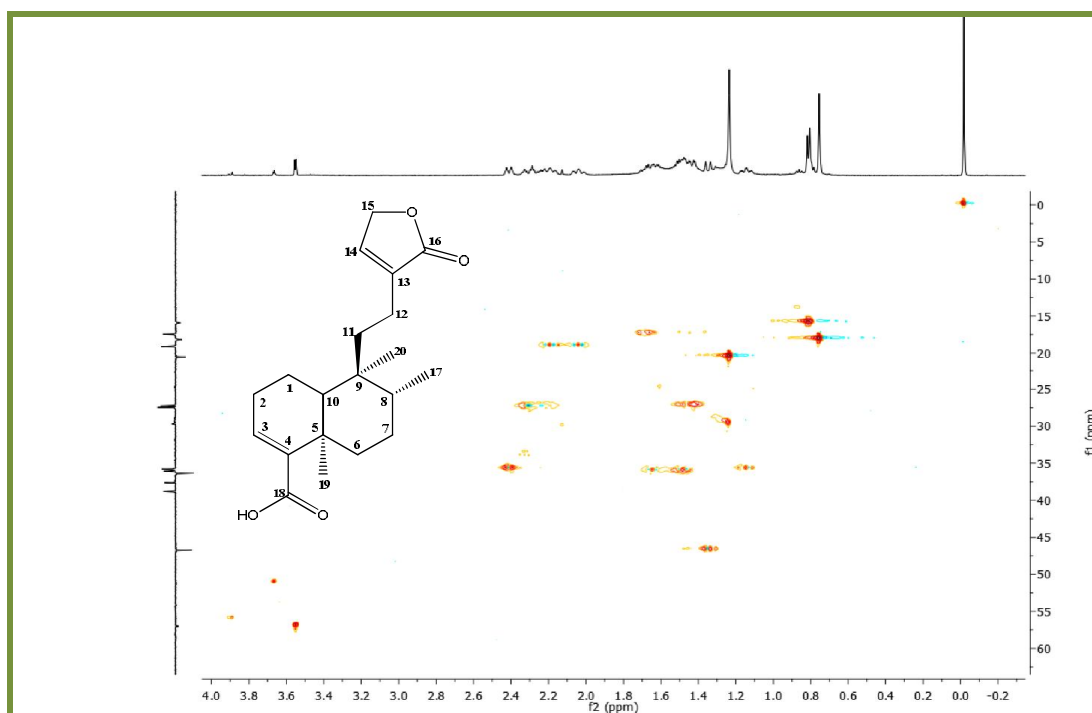


**Figura 110-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-6** na região de (60-0 ppm) x (4,0-0,0 ppm).

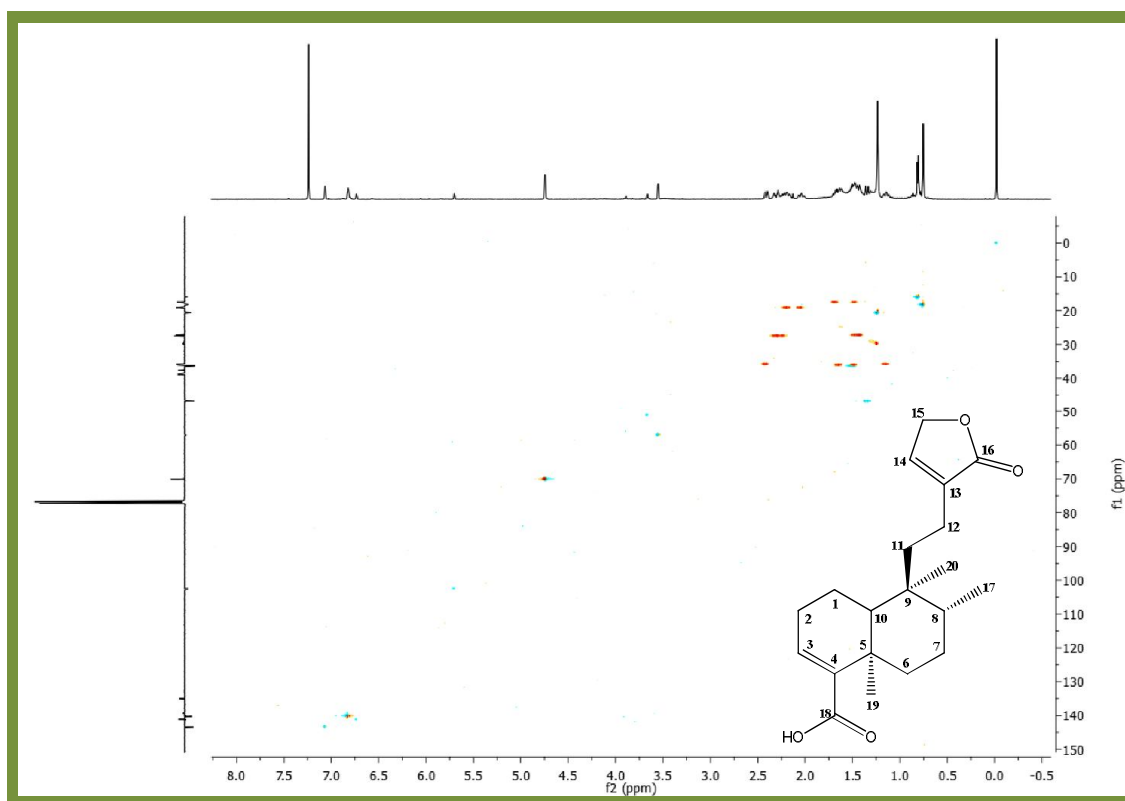


Figura 111- Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-6**

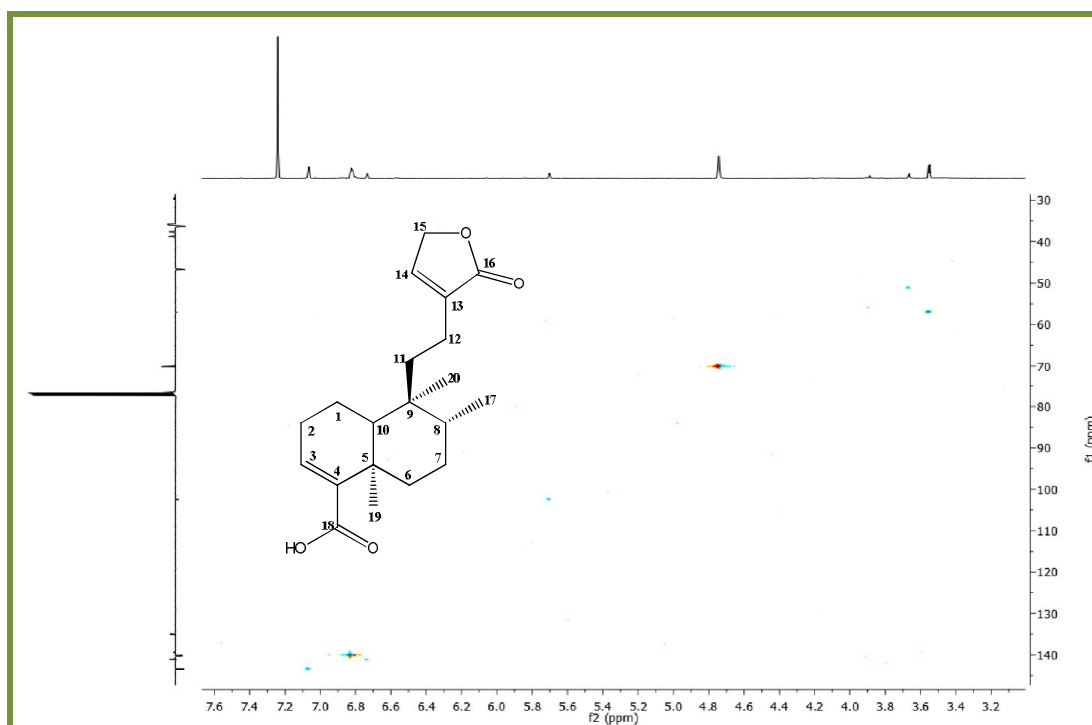


Figura 112- Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-6** na região de (140-30 ppm) x (7,6-3,2 ppm).

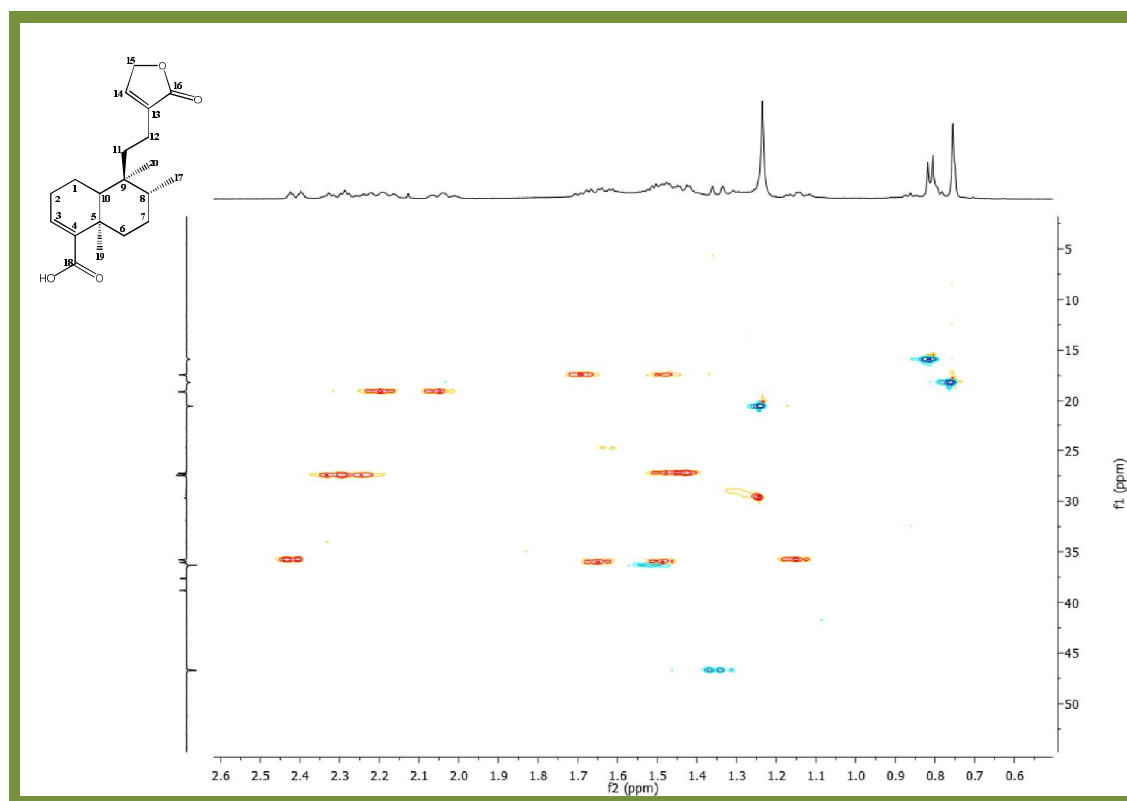


**Figura 113-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-6** na região de (50-5 ppm) x (2,6-0,6 ppm).

### 5.2.7. Elucidação Estrutural de Cg-7

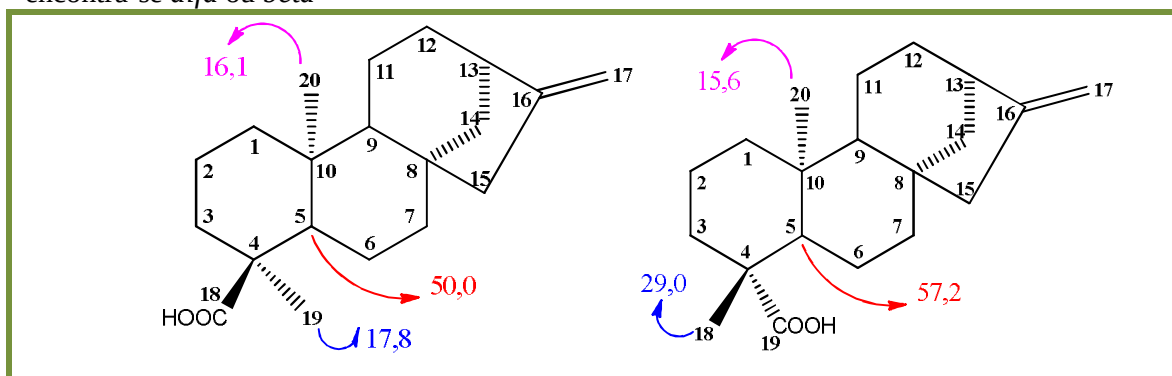
A substância codificada como **Cg-7** (63,7 mg) foi isolada na forma de pó amorfo branco, com rendimento 0,025% e ponto de fusão 144°-148°C.

O espectro de IV obtido em KBr (Figura 116, p. 227) mostrou absorção em  $3433\text{ cm}^{-1}$  característico de OH de ácido e uma absorção na região de  $1689\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de carbonila de ácido (PAVIA et al., 2010).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (Figuras 117-119, p. 227 e 228) observou-se a presença de 19 sinais correspondentes a 20 átomos de carbono. Destes, cinco foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, três a carbonos metínicos, dez a carbonos metilênicos e dois a carbonos metílicos. Os sinais de carbonos não hidrogenados em  $\delta_c$  44,2, 43,7 e 39,6, carbonos metínicos em  $\delta_c$  57,4, 55,5 e 44,2 e carbonos metílicos em  $\delta_c$  29,4 e 15,9 no experimento DEPT-135 em comparação com a literatura (ANDRADE et al., 2004) sugerem um esqueleto carbônico para diterpenos tetracíclicos do tipo caurano.

Ausência do sinal em  $\delta_c$  79,3 e a presença dos sinais em  $\delta_c$  155,8 e 103,4 implicam numa desidratação em C-16 gerando um caurano 16-en. Isso é corroborado pelo efeito de proteção em C-13 que absorve em  $\delta_c$  44,2. Ainda observou-se a presença de uma metila em  $\delta_c$  29,4 juntamente com o deslocamento químico em  $\delta_c$  184,8 corroborando com a presença de ácido carboxílico e metila no centro quiral C-4. O deslocamento químico em  $\delta_c$  29,4 juntamente com o deslocamento químico em  $\delta_c$  57,4 infere a orientação alfa axial do grupo carboxílico, conforme figura 114 (p. 224).

**Figura 114-** Diferenças de deslocamento químico quando a orientação do grupo carboxílico encontra-se *alfa* ou *beta*



No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Fig. 121 e 122, p. 229 e 230) observou-se um envelope de sinais na região de  $\delta_H$  2,16 a 0,83 com multiplicidade não resolvidas e resolvidas. Observou-se a presença de dois simpletos em  $\delta_H$  1,26 e 0,96 correspondente a duas

metilas, dois simpletos em  $\delta_H$  4,82 e 4,75 característicos de hidrogênios olefínicos e um simpleto largo em 2,65 que foi atribuído a H-13, corroborando com a proposição de caurano 16-en. Comparação dos dados espectrais obtidos (Tabela 10, p. 226) de **Cg-7** com a literatura (OHNO E MABRY, 1979 e MONTE et al., 1988) permitiu identificá-la como ácido *ent*-caur-16-en-19-óico (Figura 115, p. 225), conhecido como ácido caurenóico. Essa substância tem distribuição em *Croton argyrophylloides*, porém está sendo relatado pela primeira vez na espécie em estudo.

**Figura 115-** Estrutura química do ácido *ent*-caur-16-en-19-óico

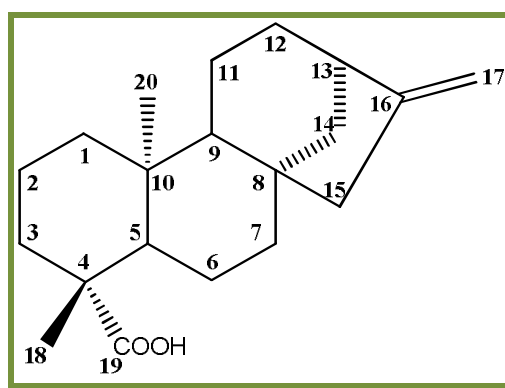


**Tabela 10-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da substância **Cg-7** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (OHNO E MABRY, 1979 e MONTE et al, 1988)

| Cg-7<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |               |                        |                      |           | Ácido<br>caurenóico<br>(OHNO et al.,<br>1979) | Ácido<br>caurenóico<br>(MONTE et al.,<br>1988) |
|----------------------------------------------------|---------------|------------------------|----------------------|-----------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                    |               | $\delta ^{13}\text{C}$ | $\delta ^1\text{H}$  |           | $\delta ^{13}\text{C}$                        | $\delta ^{13}\text{C}$                         |
| 1                                                  | C             |                        |                      |           |                                               |                                                |
|                                                    | $\text{CH}_2$ | 41,1                   | 0,85 e 1,87          | <i>m</i>  | 40,8                                          | 39,9                                           |
| 2                                                  | $\text{CH}_2$ | 19,5                   | 1,45                 | <i>m</i>  | 19,2                                          | 18,0                                           |
|                                                    |               |                        | 1,90 (13,9 Hz)       | <i>d</i>  |                                               |                                                |
| 3                                                  | $\text{CH}_2$ | 38,1                   | 1,02 (4,5 Hz)        | <i>d</i>  | 37,8                                          | 37,0                                           |
|                                                    |               |                        | 2,19 (13,9 Hz)       | <i>d</i>  |                                               |                                                |
| 4                                                  | C             | 43,7                   | -                    | -         | 43,9                                          | 47,6                                           |
| 5                                                  | CH            | 57,4                   | 1,09                 | <i>m</i>  | 57,2                                          | 50,0                                           |
| 6                                                  | $\text{CH}_2$ | 22,2                   | 1,85                 | <i>m</i>  | 21,9                                          | 23,3                                           |
| 7                                                  | $\text{CH}_2$ | 41,8                   | 1,42 e 1,54          | <i>m</i>  | 41,4                                          | 40,7                                           |
| 8                                                  | C             | 44,2                   | -                    | -         | 44,3                                          | 44,4                                           |
| 9                                                  | CH            | 55,5                   | 1,08                 | <i>m</i>  | 55,3                                          | 56,2                                           |
| 10                                                 | C             | 39,6                   | -                    | -         | 39,8                                          | 39,8                                           |
| 11                                                 | $\text{CH}_2$ | 18,8                   | 1,64                 | <i>m</i>  | 18,5                                          | 18,0                                           |
| 12                                                 | $\text{CH}_2$ | 33,5                   | 1,50 e 1,62          | <i>m</i>  | 33,2                                          | 33,3                                           |
| 13                                                 | CH            | 44,2                   | 2,65                 | <i>sl</i> | 43,9                                          | 44,0                                           |
| 14                                                 | $\text{CH}_2$ | 40,2                   | 1,15 (11,2 e 4,8 Hz) | <i>dd</i> | 39,8                                          | 39,5                                           |
|                                                    |               |                        | 2,02 (11,3 Hz)       | <i>d</i>  |                                               |                                                |
| 15                                                 | $\text{CH}_2$ | 49,3                   | 2,08                 | <i>m</i>  | 49,1                                          | 49,1                                           |
| 16                                                 | C             | 155,8                  | -                    | -         | 155,9                                         | 155,3                                          |
| 17                                                 | $\text{CH}_3$ | 103,4                  | 4,75 e 4,82          | <i>s</i>  | 103,1                                         | 103,2                                          |
| 18                                                 | $\text{CH}_3$ | 29,4                   | 1,26                 | <i>s</i>  | 29,0                                          | 185,0                                          |
| 19                                                 | C             | 184,8                  | -                    | -         | 185,1                                         | 17,8                                           |
| 20                                                 | $\text{CH}_3$ | 15,9                   | 0,96                 | <i>s</i>  | 15,6                                          | 16,1                                           |

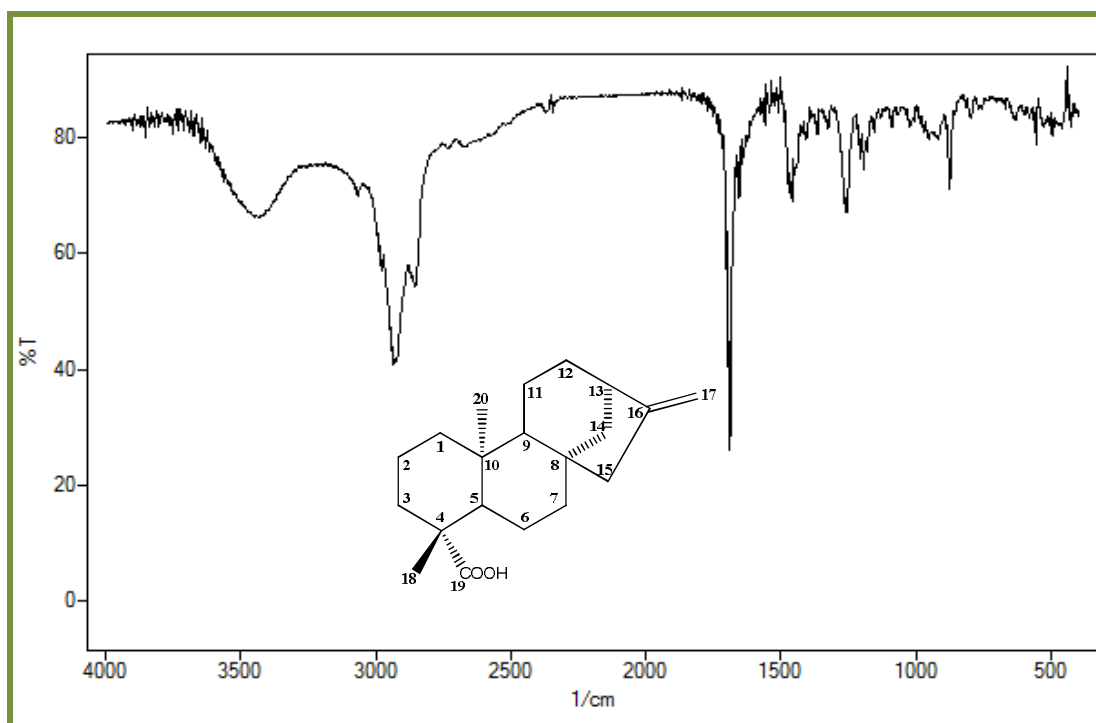


**Figura 116-** Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-7**

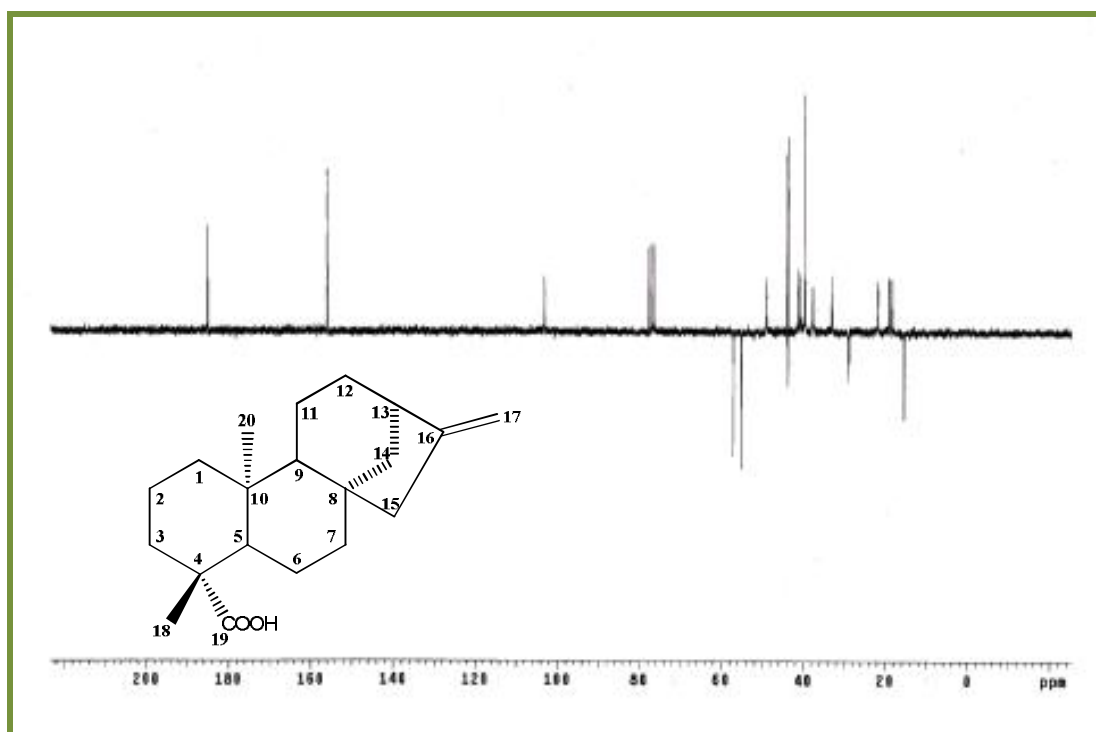


**Figura 117-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-7**

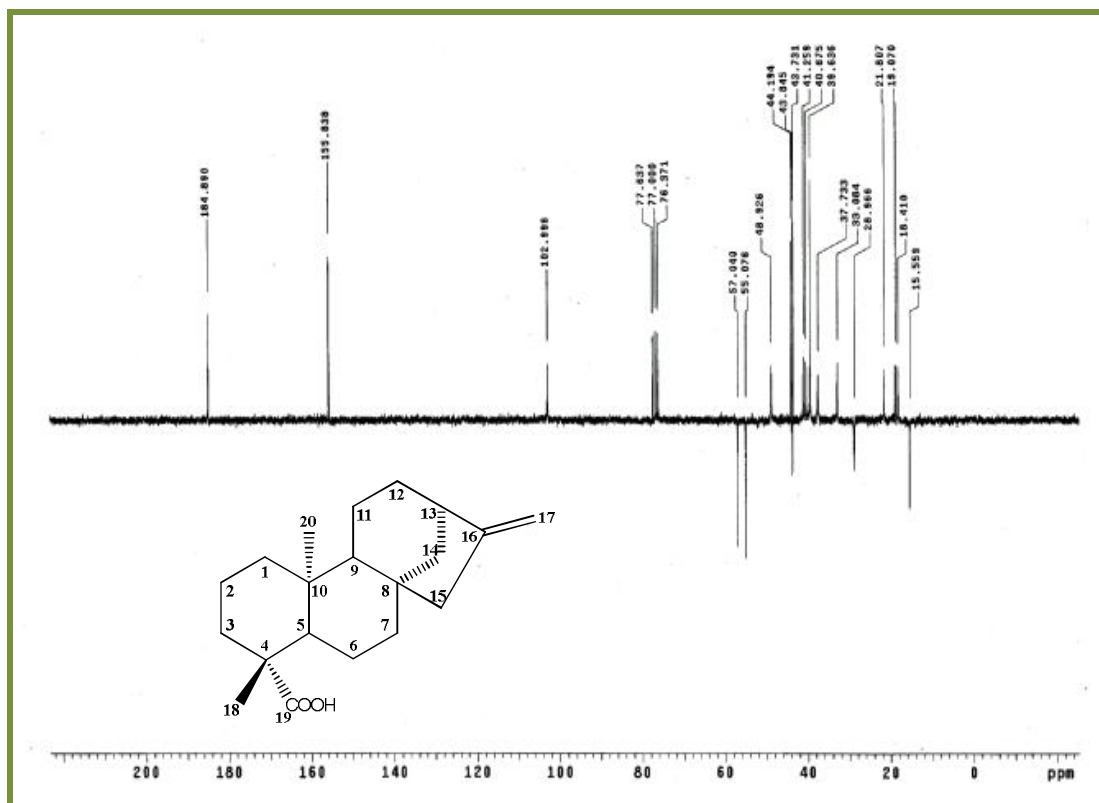


**Figura 118-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-7** na região de 200,0–9,0 ppm.

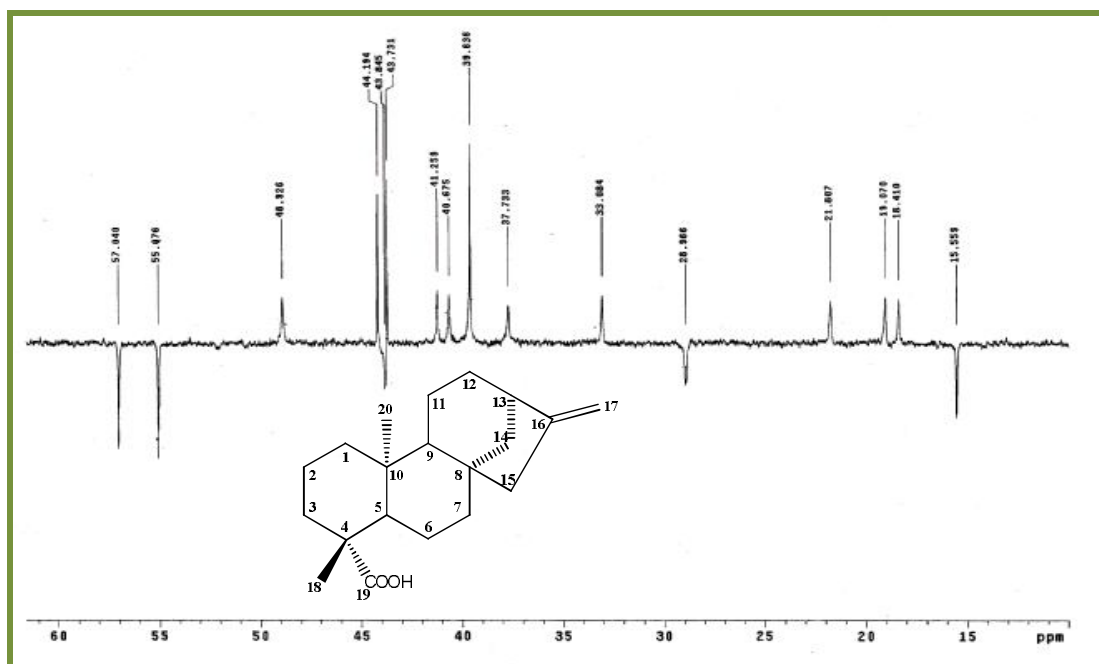


**Figura 119-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-7** na região de 60,0–15,0 ppm.

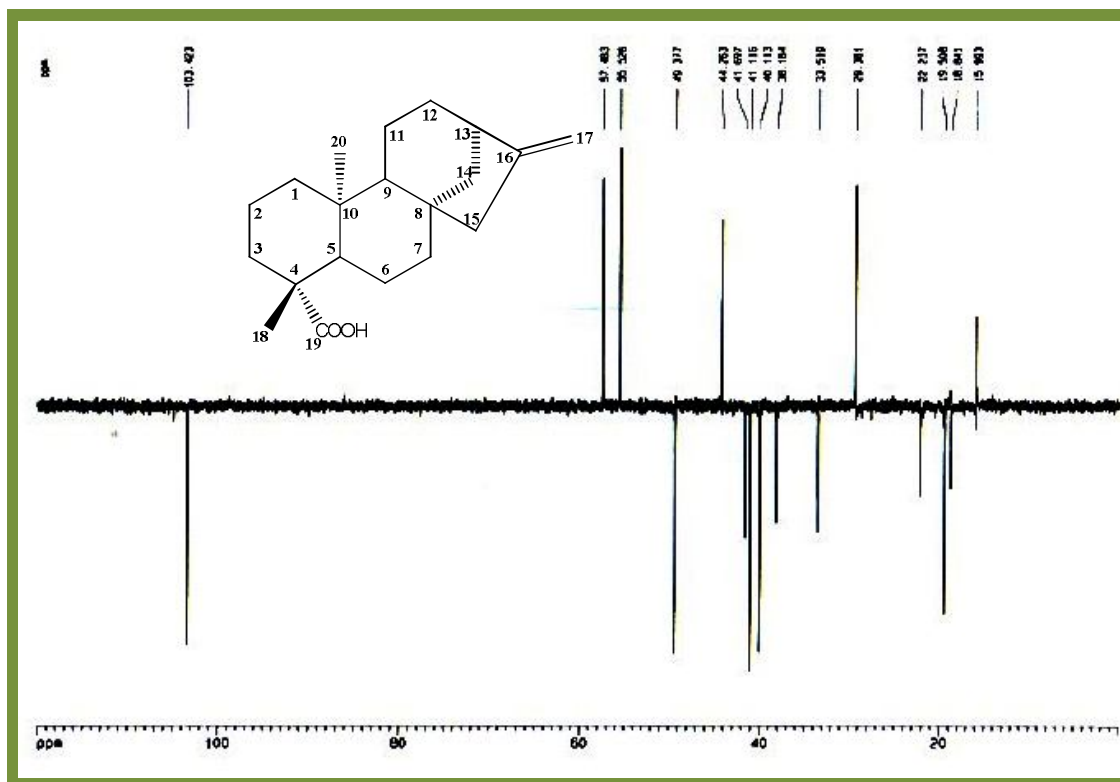


Figura 120- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-7** na região de 100,0–20,0 ppm.

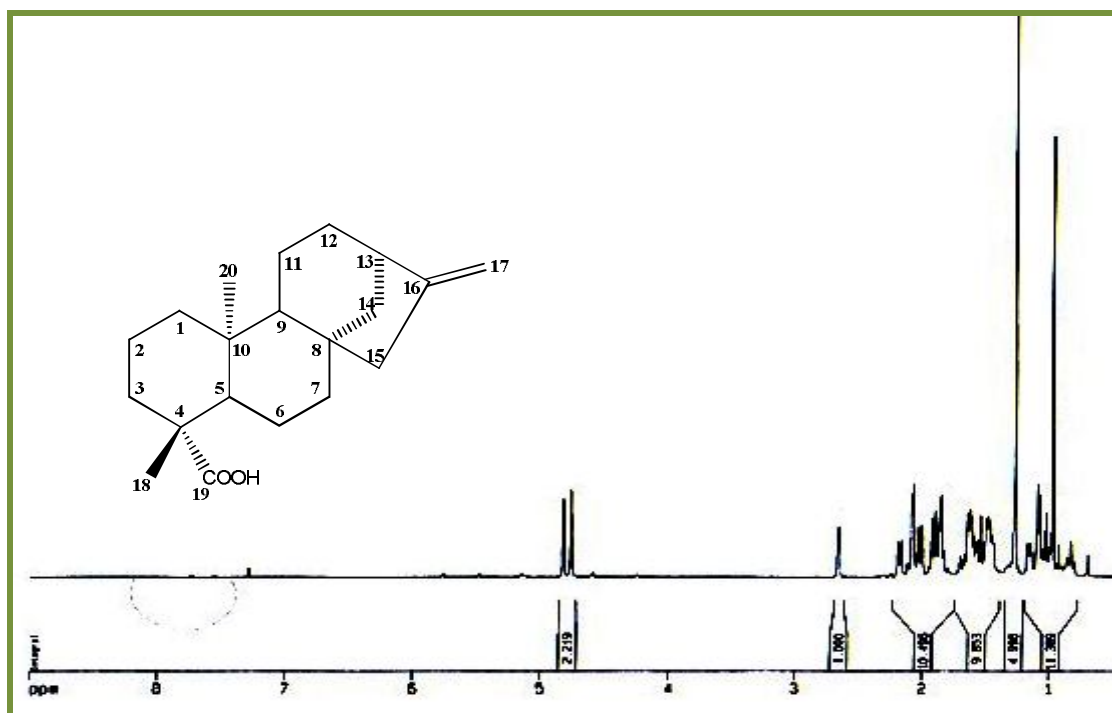


Figura 121- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-7**

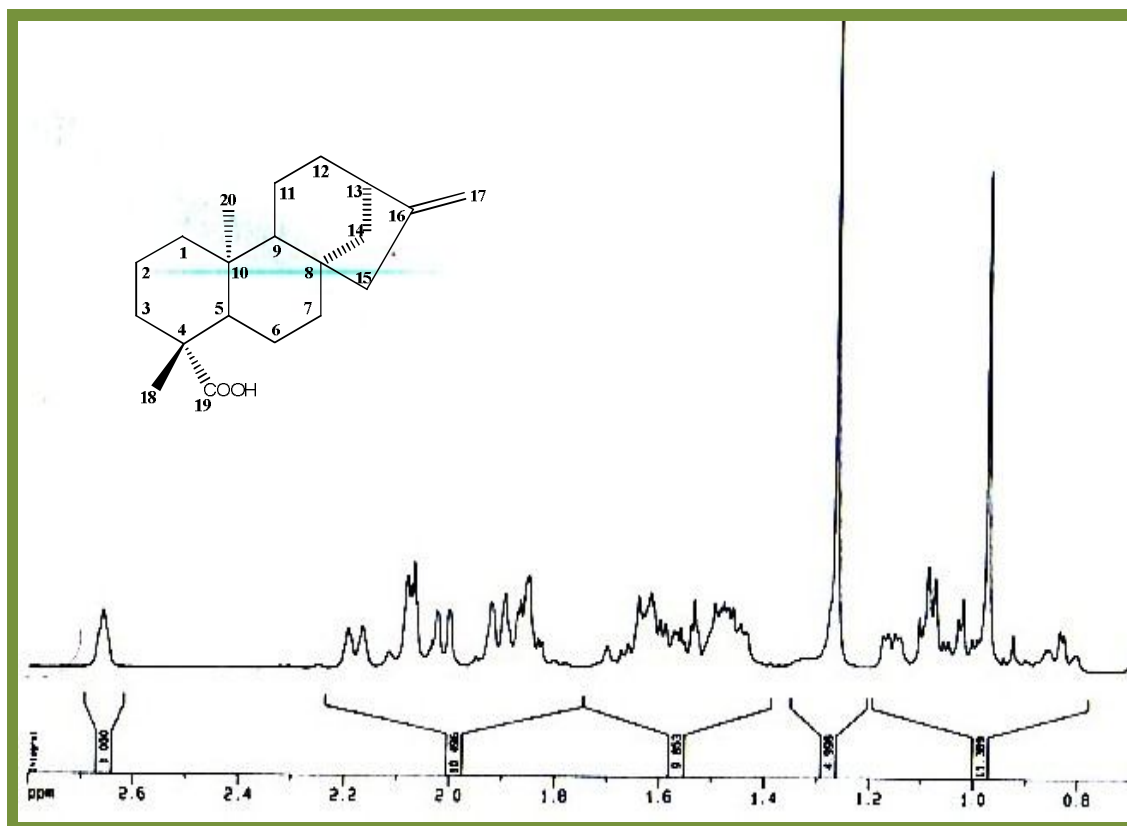


**Figura 122-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-7** na região de 2,6-0,8 ppm.

### 5.2.8. Elucidação Estrutural de Cg-8

A substância codificada como **Cg-8** (81,3 mg) foi obtida na forma de cristais, com rendimento de 0,036% e ponto de fusão 233°-242°C. Na análise polarimétrica apresentou rotação específica de  $[\alpha^D]_{20}$ : +1,1° ( $c$  0,001,  $\text{CHCl}_3$ ).

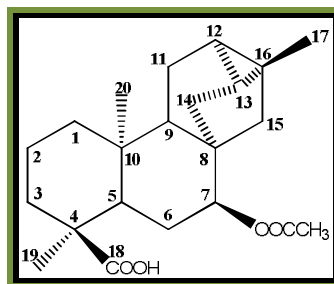
O espectro de IV obtido em KBr (Figura 124, p. 233) mostrou absorção em  $3294\text{ cm}^{-1}$  característico de OH de ácido carboxílico, uma absorção na região de  $1718\text{ cm}^{-1}$  característico de carbonila de ácido carboxílico, além de uma absorção em  $1734\text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento de carbonila de éster (PAVIA et al., 2010).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figuras 125-127, p. 233 e 234) observou-se a presença de 21 sinais, correspondentes a 22 átomos de carbono. Destes, seis foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, cinco a carbonos metínicos, sete a carbonos metilênicos e quatro a carbonos metílicos. Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  20,3, 23,7 e 22,8, são típicos de anel ciclo propano, atribui a **Cg-8** esqueleto de diterpenos do tipo traquilobano.

Na expansão do espectro, podemos observar a presença do sinal em  $\delta_{\text{C}}$  170,7 atribuído a grupo  $\text{OOCCH}_3$ , que pode ser confirmado pelo sinal desblindado em  $\delta_{\text{H}}$  1,99 típico de  $\text{CH}_3$  pertencente a este grupo. O efeito de desblindagem sofrido por C-6 ( $\delta_{\text{C}}$  27,8), juntamente com levantamento bibliográfico (TAVARES et al, 2006), permite propor que o grupo  $\text{OOCCH}_3$  encontra-se ligado ao C-7 ( $\delta_{\text{C}}$  78,1).

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figuras 128-130, p. 235 e 236) verificou-se um envelope de sinais na região de  $\delta_{\text{H}}$  0,85 a 2,13 com multiplicidade resolvida e não resolvida. Observou-se também, a presença de quatro simpletos em  $\delta_{\text{H}}$  1,99; 1,10; 1,08 e 0,94, atribuídos a  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ -17,  $\text{CH}_3$ -18 e  $\text{CH}_3$ -20, respectivamente, além de dois multipletos em  $\delta_{\text{H}}$  0,64 e 0,90 atribuídos a CH-12 e CH-13 do ciclo propano.

Após análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 11, p. 232) de **Cg-8**, e em comparação com os dados da literatura (TAVARES et al, 2006) identificou-se **Cg-8** como sendo o ácido *ent*-7 $\alpha$ -acetoxutraquiloban-18-óico (Figura 123, p. 232), isolado pela primeira vez no gênero *Croton*.

**Figura 123-** Estrutura química do ácido *ent*-7 $\alpha$ -acetoxetraquiloban-18-óico**Tabela 11-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da substância **Cg-8** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (TAVARES et al., 2006)

| Cg-8<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                  |                        |                             |            | ácido <i>ent</i> -7 $\beta$ -<br>acetoxetraquiloban-18-óico,<br>em $\text{CDCl}_3$<br>(TAVARES et al., 2006) |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | C                | $\delta ^{13}\text{C}$ | $\delta ^1\text{H}$         |            | $\delta ^{13}\text{C}$                                                                                       |
| 1                                                  | $\text{CH}_2$    | 38,1                   | 0,90 e 1,57                 | <i>m</i>   | 38,6                                                                                                         |
| 2                                                  | $\text{CH}_2$    | 17,1                   | 1,39 e 1,52                 | <i>m</i>   | 17,6                                                                                                         |
| 3                                                  | $\text{CH}_2$    | 36,8                   | 1,61 e 1,70                 |            | 37,2                                                                                                         |
| 4                                                  | C                | 46,5                   | -                           | -          | 46,9                                                                                                         |
| 5                                                  | CH               | 42,4                   | 2,13 e 2,10 (2,0 e 12,5 Hz) | <i>dd</i>  | 42,8                                                                                                         |
| 6                                                  | $\text{CH}_2$    | 27,4                   | 1,37 e 1,60                 | <i>m</i>   | 27,8                                                                                                         |
| 7                                                  | CH               | 78,1                   | 4,58 (3,0 Hz)               | <i>t</i>   | 78,9                                                                                                         |
| 8                                                  | C                | 44,0                   | -                           | -          | 44,5                                                                                                         |
| 9                                                  | CH               | 48,5                   | 1,60                        | <i>m</i>   | 48,9                                                                                                         |
| 10                                                 | C                | 37,6                   | -                           | -          | 37,9                                                                                                         |
| 11                                                 | $\text{CH}_2$    | 19,0                   | 1,70 e 1,95 (11,5 Hz)       | <i>m/d</i> | 19,5                                                                                                         |
| 12                                                 | CH               | 20,3                   | 0,57                        | <i>m</i>   | 20,7                                                                                                         |
| 13                                                 | CH               | 23,7                   | 0,86                        | <i>m</i>   | 24,2                                                                                                         |
| 14                                                 | $\text{CH}_2$    | 32,3                   | 1,47 (11,5 Hz) e 1,95       | <i>d/m</i> | 32,8                                                                                                         |
| 15                                                 | $\text{CH}_2$    | 45,1                   | 1,30 e 1,52                 | <i>m</i>   | 45,5                                                                                                         |
| 16                                                 | C                | 22,8                   | -                           | -          | 23,3                                                                                                         |
| 17                                                 | $\text{CH}_3$    | 20,3                   | 1,10                        | <i>s</i>   | 20,7                                                                                                         |
| 18                                                 | C                | 184,1                  | -                           | -          | 185,1                                                                                                        |
| 19                                                 | $\text{CH}_3$    | 15,9                   | 1,08                        | <i>s</i>   | 16,4                                                                                                         |
| 20                                                 | $\text{CH}_3$    | 14,8                   | 0,94                        | <i>s</i>   | 15,2                                                                                                         |
| 21                                                 | $\text{OCOCH}_3$ | 170,6                  | -                           | -          | 171,4                                                                                                        |
| 22                                                 | $\text{OCOCH}_3$ | 21,1                   | 1,99                        | <i>s</i>   | 21,6                                                                                                         |

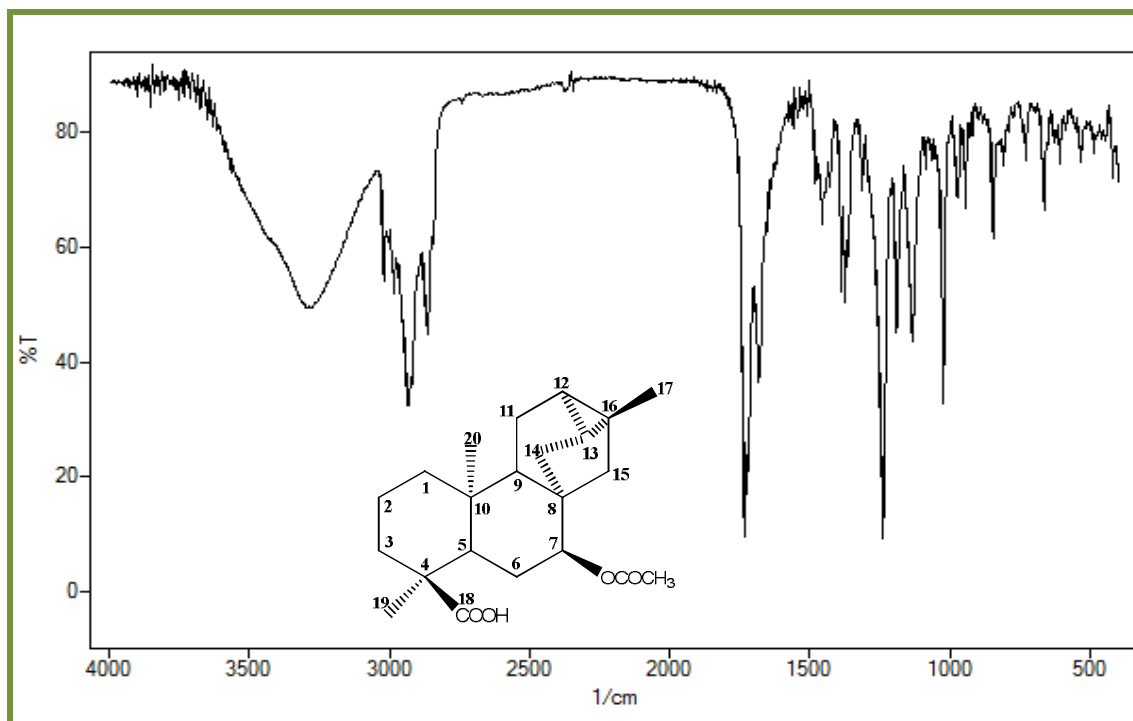


Figura 124- Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-8**

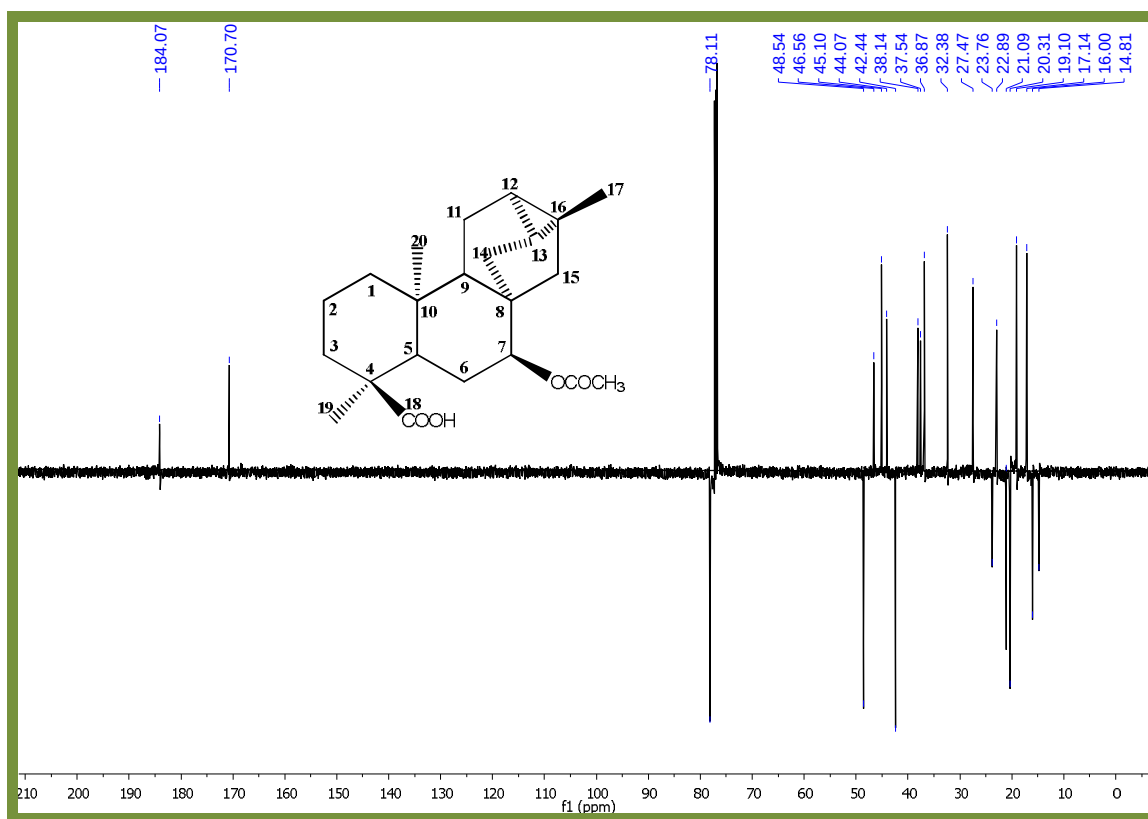


Figura 125- Espectro de RMN <sup>13</sup>C - APT (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de **Cg-8**

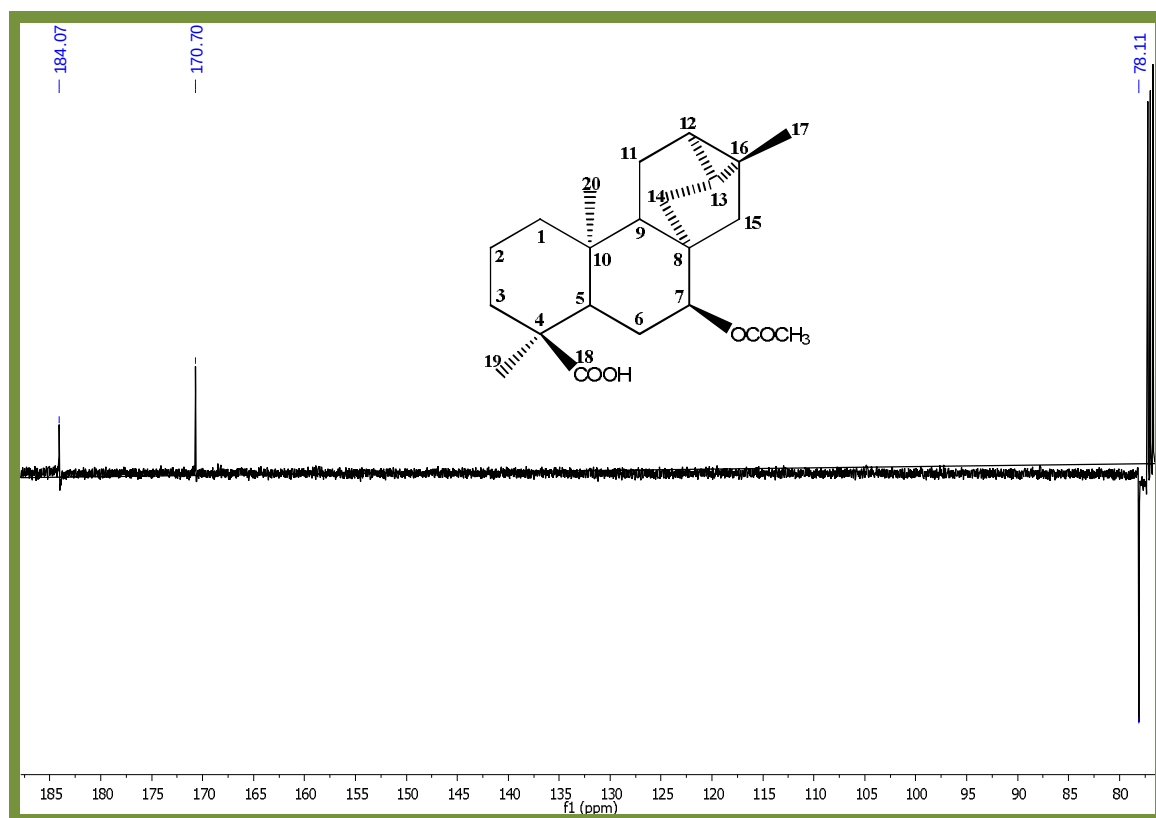


**Figura 126-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-8** na região de 185,0–80,0 ppm.

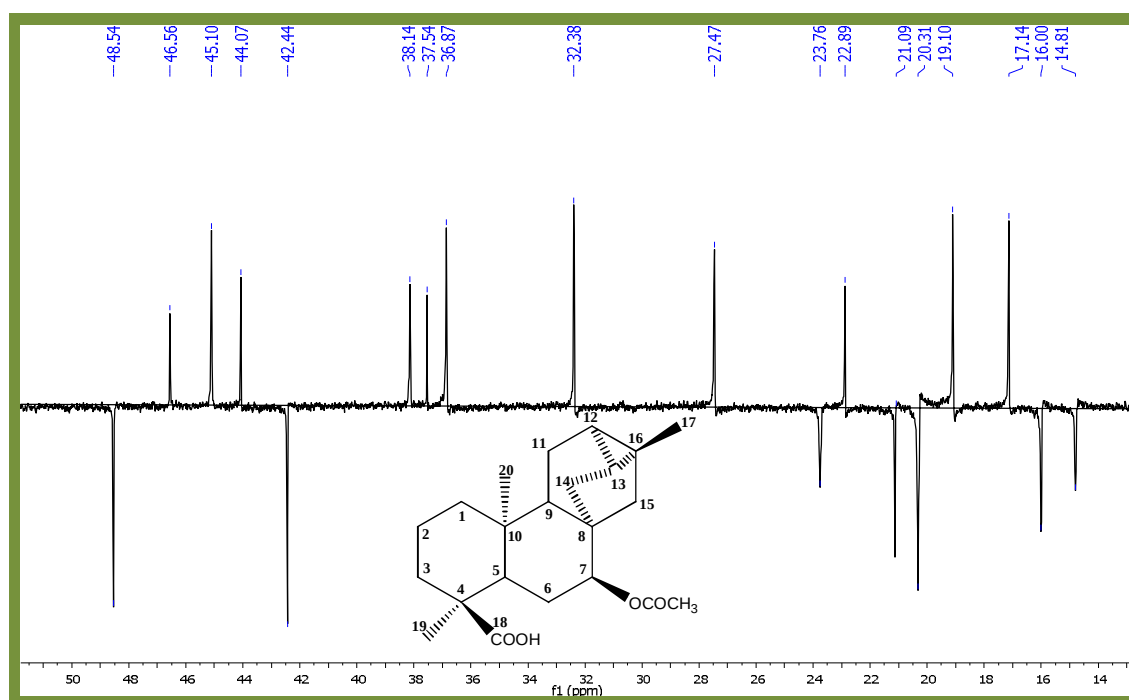


**Figura 127-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-8** na região de 50,0–14,0 ppm.

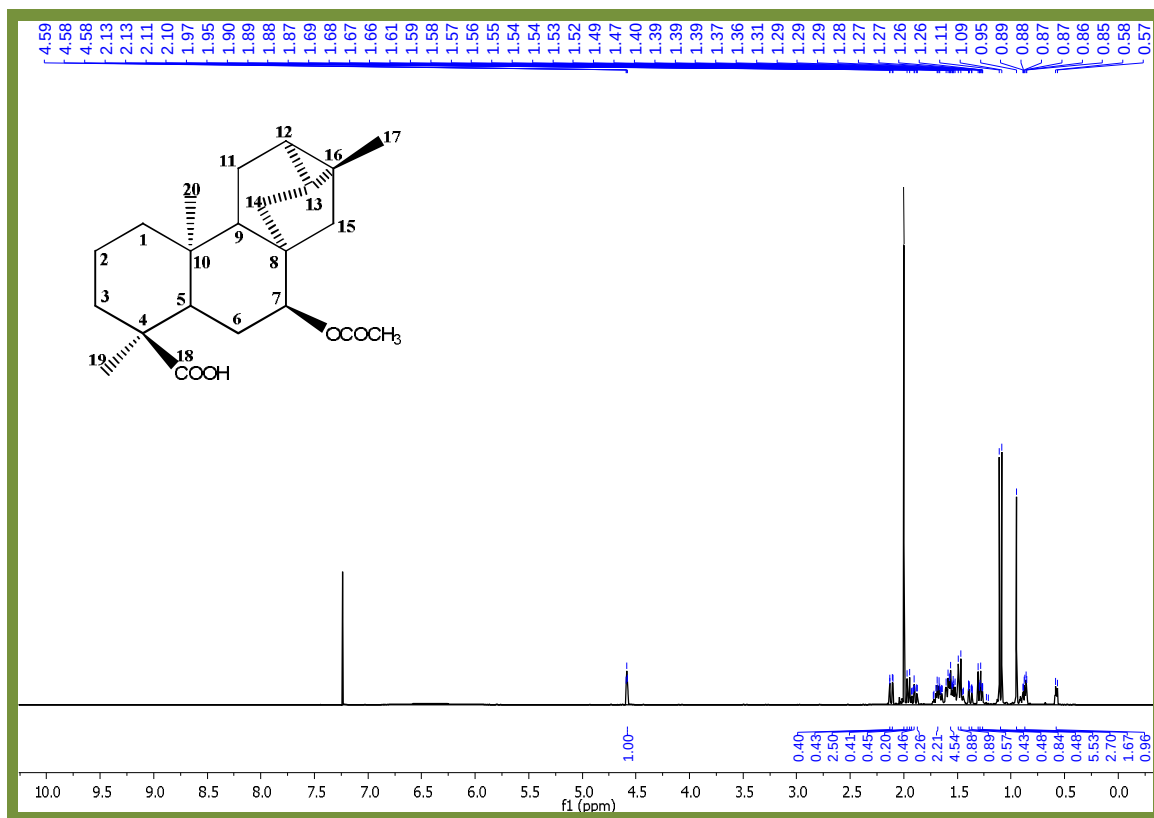


Figura 128- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-8**

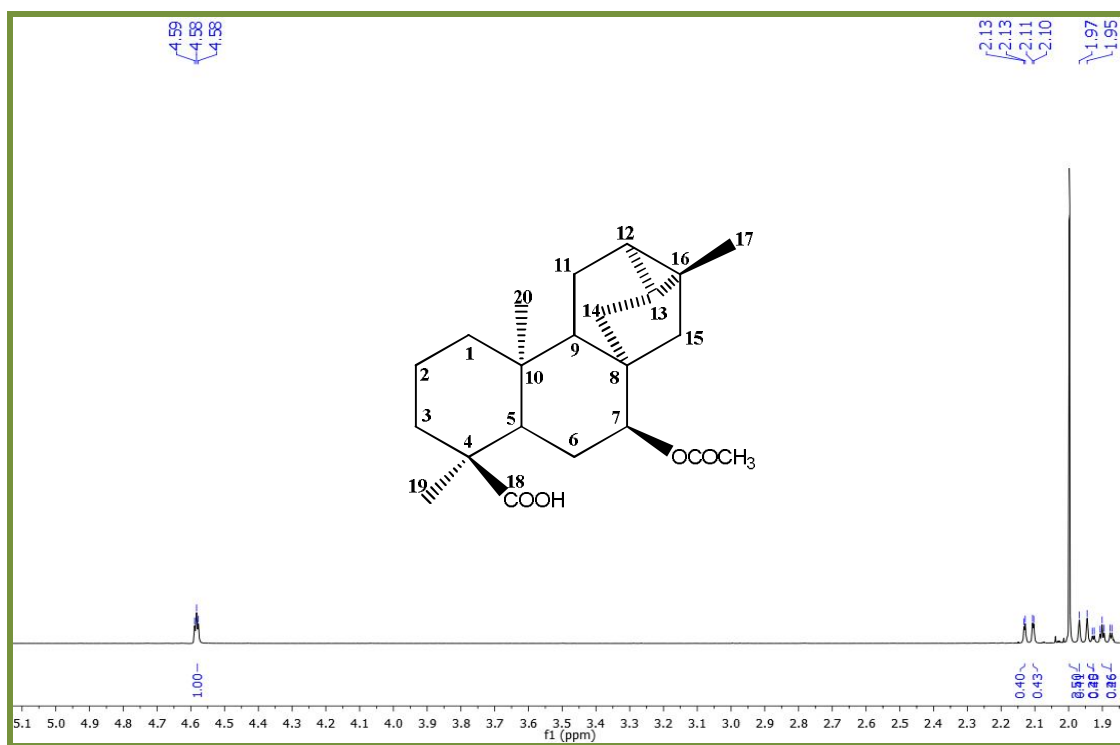


Figura 129- Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-8** na região de 5,1-1,9 ppm.

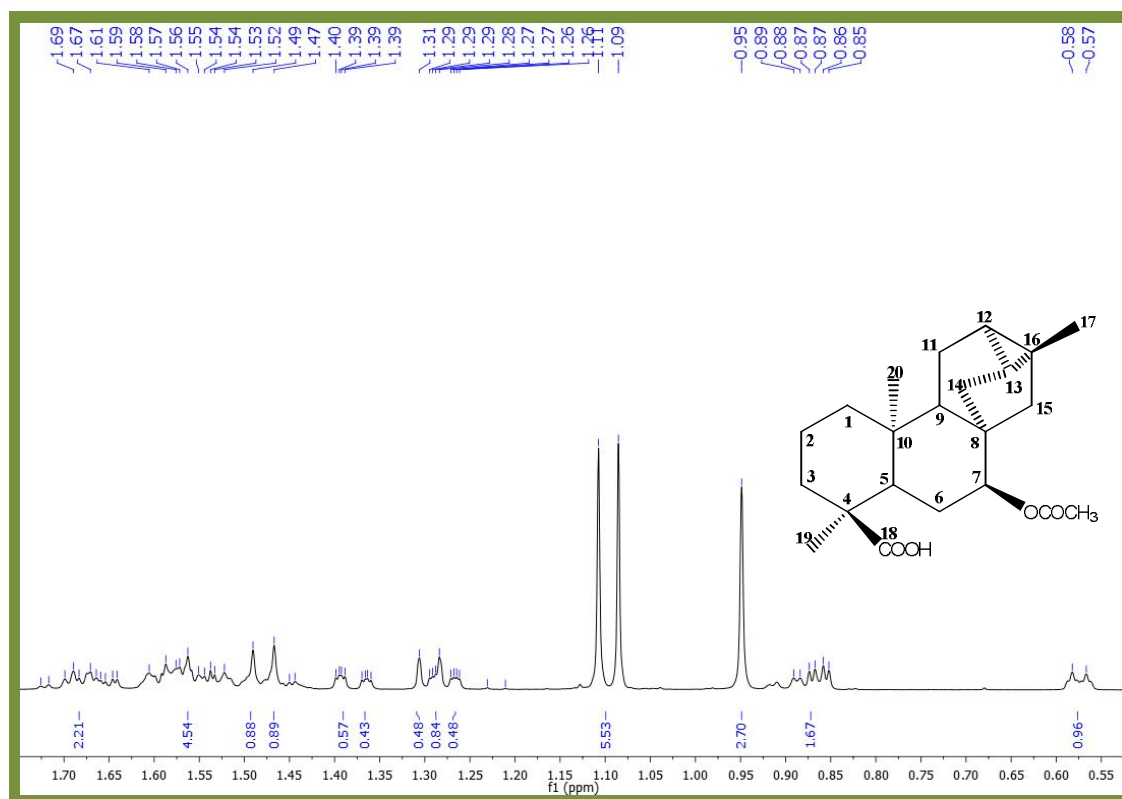


**Figura 130-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-8** na região de 1,7-0,55 ppm.

### 5.3. Grupos Fenólicos

#### 5.3.1. Elucidação Estrutural de Cg-9

A substância codificada como **Cg-9** (77,7 mg) foi isolada na forma de pó branco amorfo, com rendimento 0,031% e ponto de fusão 58,3° - 67,7 °C.

O espectro de IV obtido em pastilhas de KBr (Figura 133, p. 240) mostrou uma faixa de absorção próxima de 3610 cm<sup>-1</sup> característico de estiramento de OH. Absorções nas regiões de 1250 e 1040 cm<sup>-1</sup> característico de C-O de fenóis. Banda de absorção em 1735 cm<sup>-1</sup> compatível com ésteres alifáticos, além de absorção na região de 1653 cm<sup>-1</sup> característico de estiramento C=C de alcenos *trans*-di-substituídos, o que foi corroborada pela presença de uma banda em 970 cm<sup>-1</sup>. Ainda observou-se absorção na região de 1618 cm<sup>-1</sup> característico de estiramento C=C de anel aromático e faixas de absorções entre 3000 – 2840 cm<sup>-1</sup> sugestivo de estiramento C-H de grupos metílicos e metilênicos alifáticos (PAVIA et al.,2010).

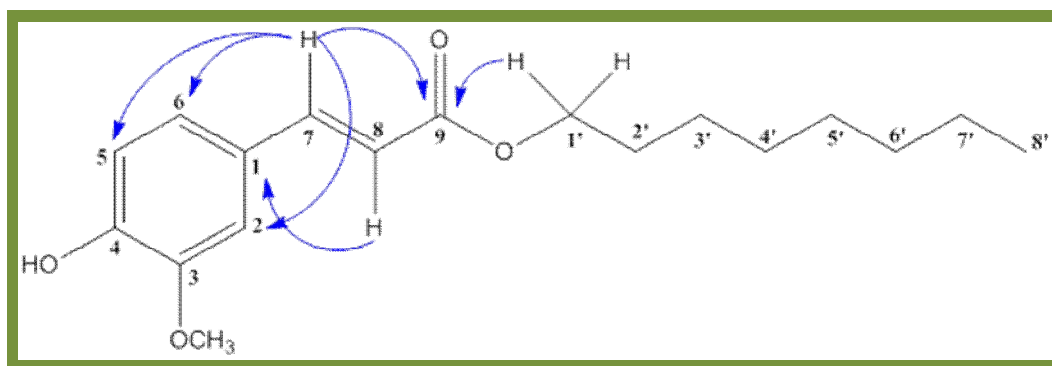
No espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 134, p. 240) e suas expansões (Figuras 135 e 136, p. 241) observou-se a presença dois dupletos em  $\delta_H$  6,89 ( $J = 8,0$  Hz) e  $\delta_H$  7,01 ( $J = 1,5$  Hz), além de um duplo duplete em  $\delta_H$  7,05 ( $J = 8,5$  e 2,0 Hz) condizentes com o sistema AMX de anel aromático. Dois dupletos em  $\delta_H$  6,26 ( $J = 16,0$  Hz) e 7,58 ( $J = 16,0$  Hz) sugeriram a presença de acoplamento *trans* entre prótons olefínicos, além de um substituinte metoxilado com deslocamento em  $\delta_H$  3,91 (s). A presença desses sinais nos permitiu sugerir a existência de uma porção *E*-feruloil na estrutura química da substância.

O espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 137, p. 242) e suas expansões (Figuras 138 e 139, p. 242 e 243) permitiu observar a presença de sinais, correspondentes a carbonos não hydrogenados, metínicos, metilênicos e metílicos. A presença do sinal em  $\delta_C$  167,3, atribuído a uma carbonila de éster insaturado, corroborou com o espectro de IV. Os deslocamentos químicos em  $\delta_C$  127,0, 146,6 e 147,9 condizentes com carbonos não hydrogenados, além de sinais em  $\delta_C$  109,1, 123,0 e 114,6 atribuídos à carbonos metínicos, confirmaram a presença de um anel benzênico tri-substituído. O deslocamento em  $\delta_C$  55,9 sugeriu a presença de um substituinte metoxilado para este anel. As absorções em 144,5 ppm e 115,8 ppm caracterizou a presença de uma dupla ligação olefínica na estrutura, além dos sinais entre 22,6-31,9 ppm condizentes com cadeias alifáticas saturadas.

No espectro heteronuclear HMBC (RMN <sup>1</sup>H x <sup>13</sup>C, 500 e 125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 143, p. 245) e suas expansões (Figuras 144 e 145, p. 245 e 246) foram vistas correlações entre  $\delta_H$  7,05 e  $\delta_C$  114,6 ( $^2J_{HxC}$ ), 109,1, 144,5 e 146,6 ( $^3J_{HxC}$ ), entre  $\delta_H$  7,01 e  $\delta_C$  127,0 e 147,9 ( $^2J_{HxC}$ ), 123,0, 144,5 e 146,6 ( $^3J_{HxC}$ ) e entre  $\delta_H$  6,89 e  $\delta_C$  123,0 e 146,6 ( $^2J_{HxC}$ ), e 127,0 e 147,9

( $^3J_{\text{HxC}}$ ), confirmando um sistema ABX de anel aromático, além da correlação entre  $\delta_{\text{H}}$  3,91 e o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  146,6 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), confirmando a posição de  $\text{OCH}_3$  no C-3 do anel aromático e desta maneira indicando a posição da hidroxila no C-4. Outras correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  7,58 e  $\delta_{\text{C}}$  115,8 e 127,0 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ), 167,3, 109,1 e 123,0 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ), entre  $\delta_{\text{H}}$  6,26 e  $\delta_{\text{C}}$  127,0 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ) e entre  $\delta_{\text{H}}$  4,16 e  $\delta_{\text{C}}$  167,3 ( $^3J_{\text{HxC}}$ ) confirmam a presença de carbonila de éster insaturada, dupla ligação e cadeias alifáticas saturadas na estrutura, conforme a figura 131 (p. 238), abaixo:

**Figura 131-** Correlações heteronucleares de HMBC de **Cg-9**



No espectro homonuclear de RMN  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 146, p. 246) e suas expansões (Figuras 147 e 148, p. 247) observou-se acoplamento entre  $\delta_{\text{H}}$  6,26 e 7,58 o que confirmou a dupla ligação entre C-7 e C-8.

A análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 12, p. 239) em comparação com os da literatura (LIU et al., 2010) permitiu identificar **Cg-9** como sendo o ferulato de octila (Figura 132, p. 238). Essa substância foi relatada anteriormente na espécie *Croton megalocarpus*, sendo, no entanto, relatada pela primeira vez na espécie em estudo.

**Figura 132-** Estrutura química do ferulato de octila.

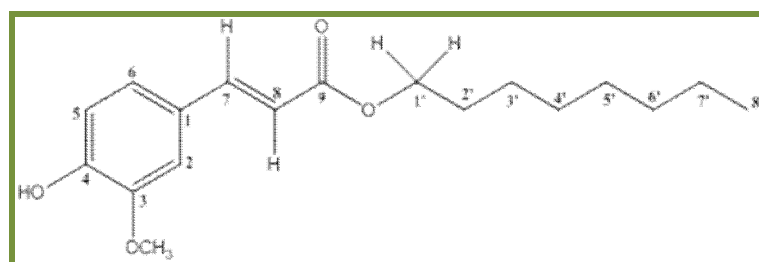


**Tabela 12-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) com valores da literatura (LIU et al., 2010) e dados espectrais de correlações heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) e homonuclear COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) da substância **Cg-9** em  $\text{CDCl}_3$

| Cg-9<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                  |                        |                     |           | Octil ferulato, em<br>$\text{CDCl}_3$ (LIU et al., 2010) |                     |           | HMBC<br>( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                     | COSY<br>( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------|-----------|----------------------------------------------------------|---------------------|-----------|-----------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|
|                                                    |                  | $\delta ^{13}\text{C}$ | $\delta ^1\text{H}$ |           | $\delta ^{13}\text{C}$                                   | $\delta ^1\text{H}$ |           | $^2J_{\text{HxC}}$                            | $^3J_{\text{HxC}}$  |                                            |
| 1                                                  | C                | 127,0                  | -                   | -         | 127,0                                                    | -                   | -         |                                               |                     |                                            |
| 2                                                  | CH               | 109,1                  | 7,01 (1,5 Hz)       | <i>d</i>  | 109,2                                                    | 7,04 (1,8 Hz)       | <i>d</i>  | C-1,<br>C-3                                   | C-4,<br>C-6,<br>C-7 |                                            |
| 3                                                  | C                | 147,9                  | -                   | -         | 147,9                                                    | -                   | -         |                                               |                     |                                            |
| 4                                                  | C                | 146,6                  | -                   | -         | 146,7                                                    | -                   | -         |                                               |                     |                                            |
| 5                                                  | CH               | 114,6                  | 6,89 (8,0 Hz)       | <i>d</i>  | 123,0                                                    | 6,92 (8,0 Hz)       | <i>d</i>  | C-4,<br>C-6                                   | C-1,<br>C-3         | H-6                                        |
| 6                                                  | CH               | 123,0                  | 7,05 (8,5 e 2,0 Hz) | <i>dd</i> | 115,6                                                    | 7,08 (8,0 e 1,8 Hz) | <i>dd</i> | C-5                                           | C-2,<br>C-4,<br>C-7 | H-5                                        |
| 7                                                  | CH               | 144,5                  | 7,58 (16,0 Hz)      | <i>d</i>  | 144,6                                                    | 7,62 (16,0 Hz)      | <i>d</i>  | C-1,<br>C-8                                   | C-2,<br>C-6,<br>C-9 | H-8                                        |
| 8                                                  | CH               | 115,8                  | 6,26 (16,0 Hz)      | <i>d</i>  | 114,7                                                    | 6,30 (16,0 Hz)      | <i>d</i>  |                                               | C-1                 | H-7                                        |
| 9                                                  | $\text{OCOCH}_2$ | 167,3                  | -                   | -         | 167,4                                                    | -                   | -         |                                               |                     |                                            |
| 1'                                                 | $\text{OCOCH}_2$ | 64,6                   | 4,16 (7,0 Hz)       | <i>t</i>  | 64,6                                                     | 4,20 (6,6 Hz)       | <i>t</i>  |                                               | C-9                 | H-2'                                       |
| 2'                                                 | $\text{CH}_2$    | 22,6-31,9              | 1,71                | <i>m</i>  | 22,7-31,9                                                | 1,71 (6,6 Hz)       | <i>d</i>  |                                               |                     | H-1', H-3'-H10'                            |
| 3'-10'                                             | $\text{CH}_2$    |                        | 1,24-1,50           |           |                                                          | 1,20-1,50           |           |                                               |                     | H-2', H-11'                                |
| 11'                                                | $\text{CH}_3$    | 14,1                   | 0,86 (7,0 Hz)       | <i>t</i>  | 14,1                                                     | 0,89 (6,0 Hz)       | <i>t</i>  |                                               |                     | H-3'-H-10'                                 |
|                                                    | OMe-3            | 55,9                   | 3,91                | <i>s</i>  | 55,9                                                     | 3,93                | <i>s</i>  | C-3                                           | C-4                 |                                            |

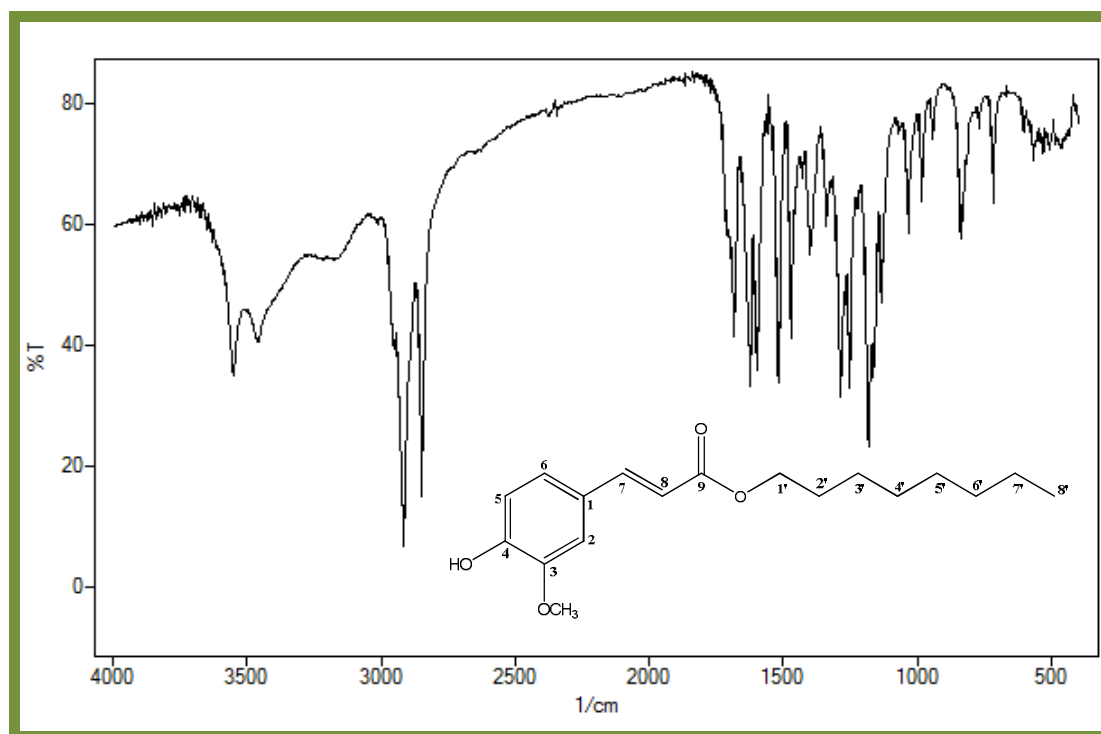


Figura 133- Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-9**

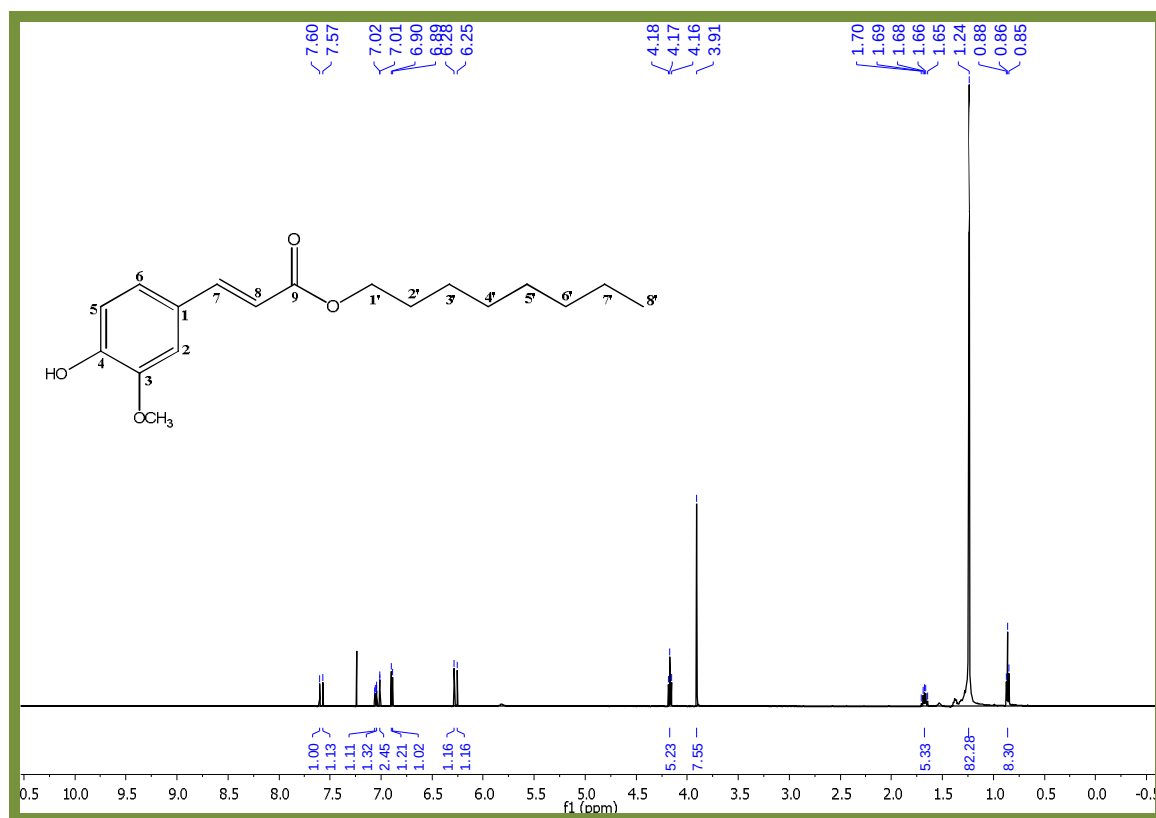


Figura 134- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-9**

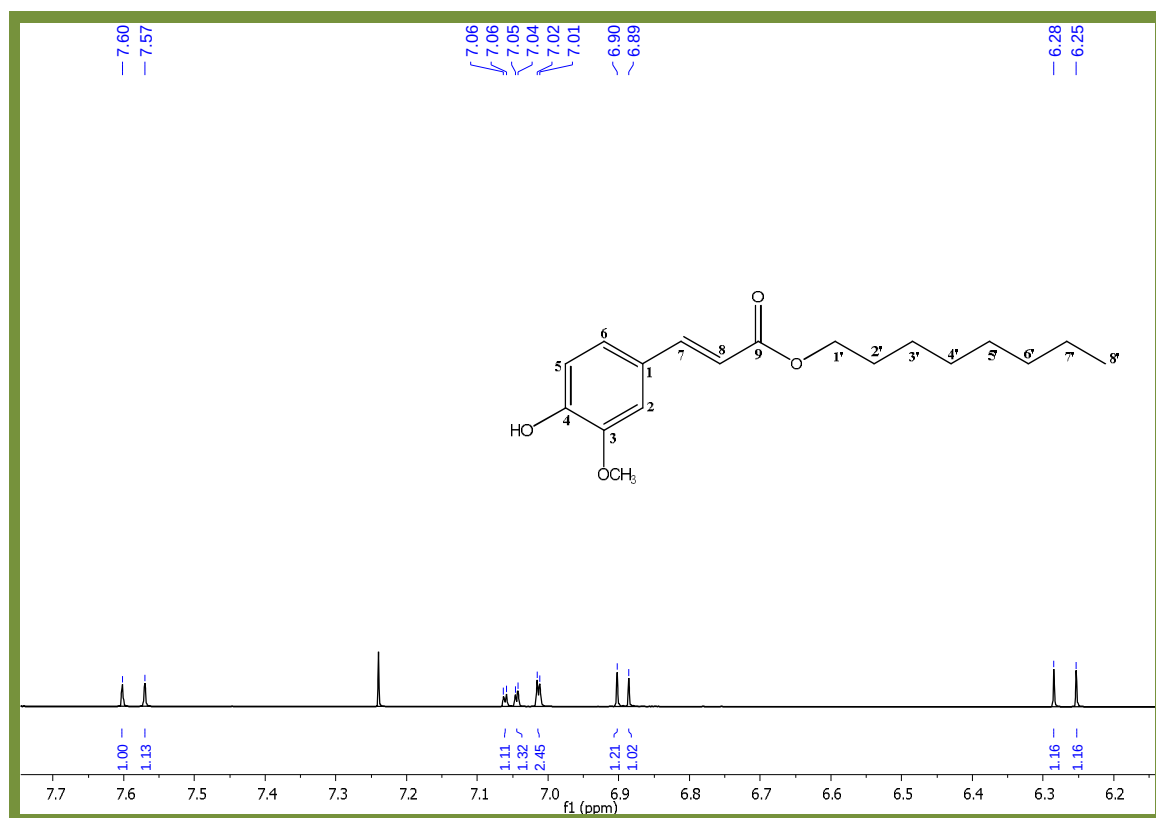


**Figura 135-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-9** na região de 7,7-6,2 ppm.

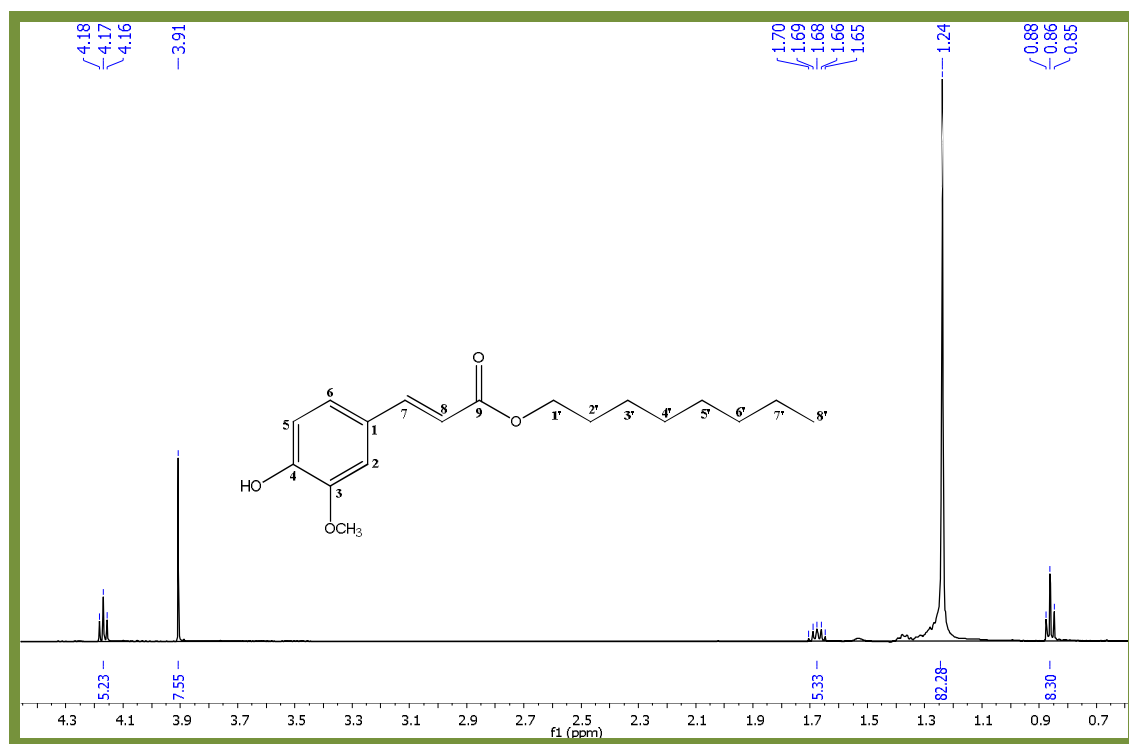


**Figura 136-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-9** na região de 4,3-0,7 ppm.

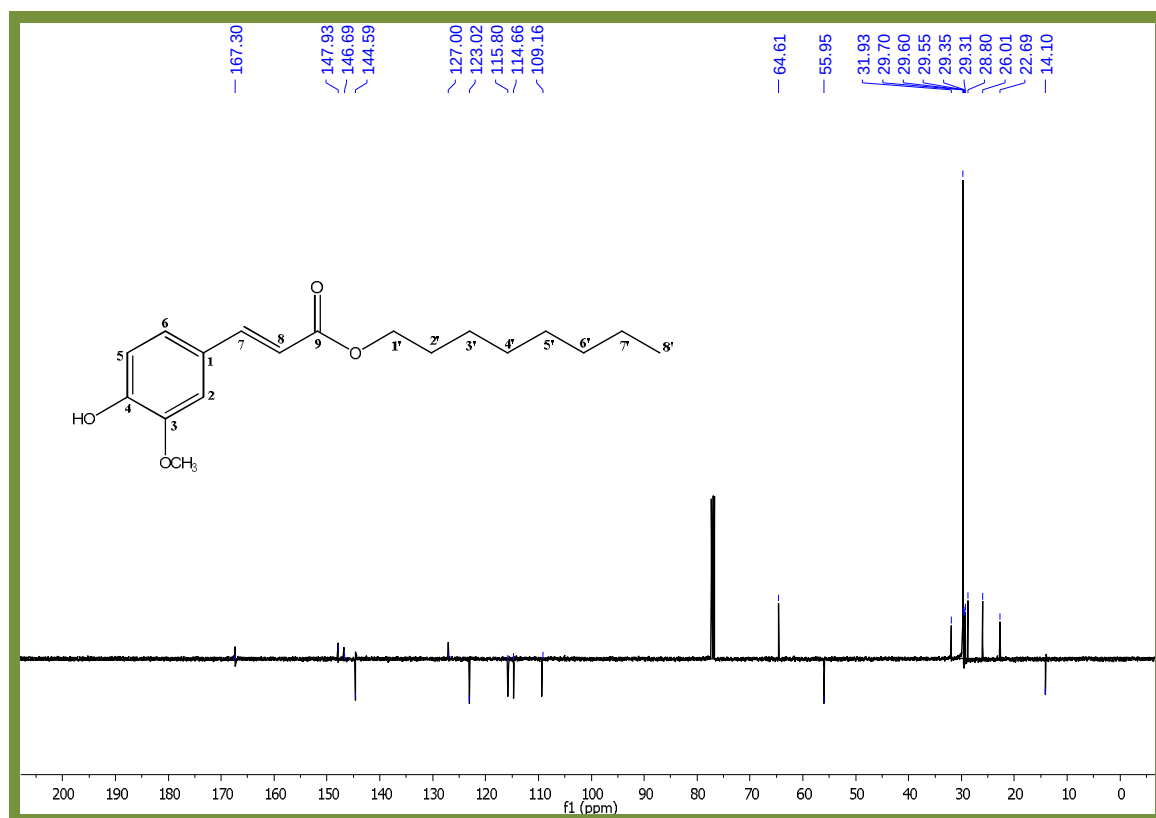


Figura 137- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-9**

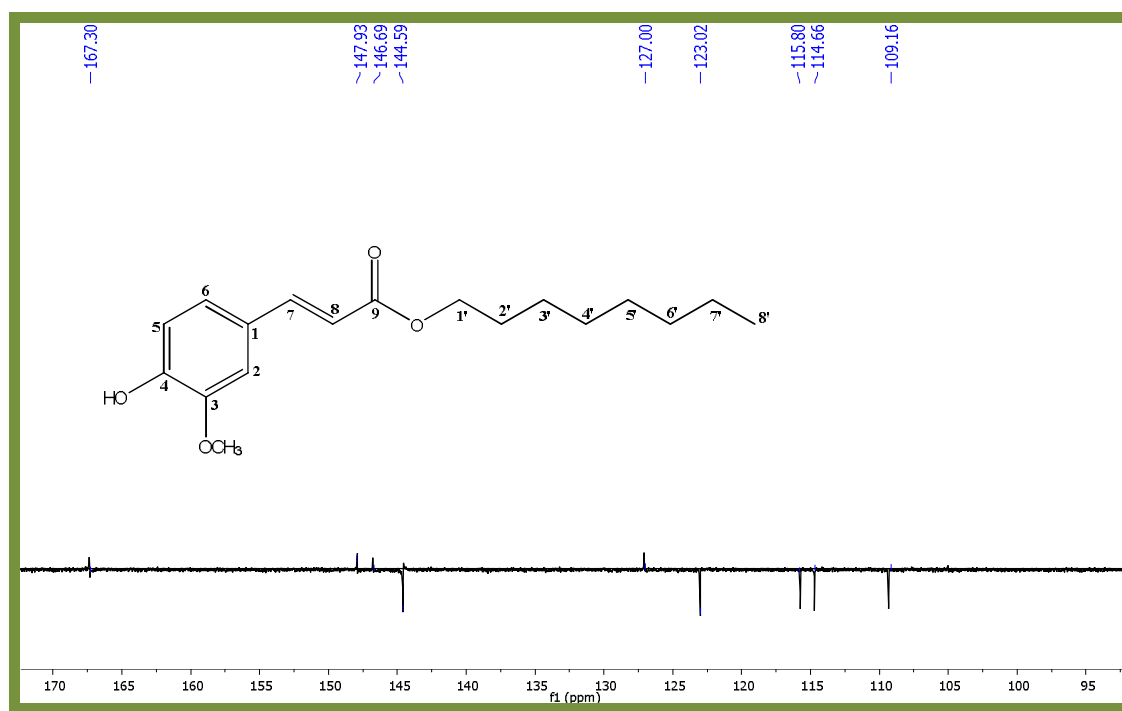


Figura 138- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-9** na região de 170,0–95,0 ppm.

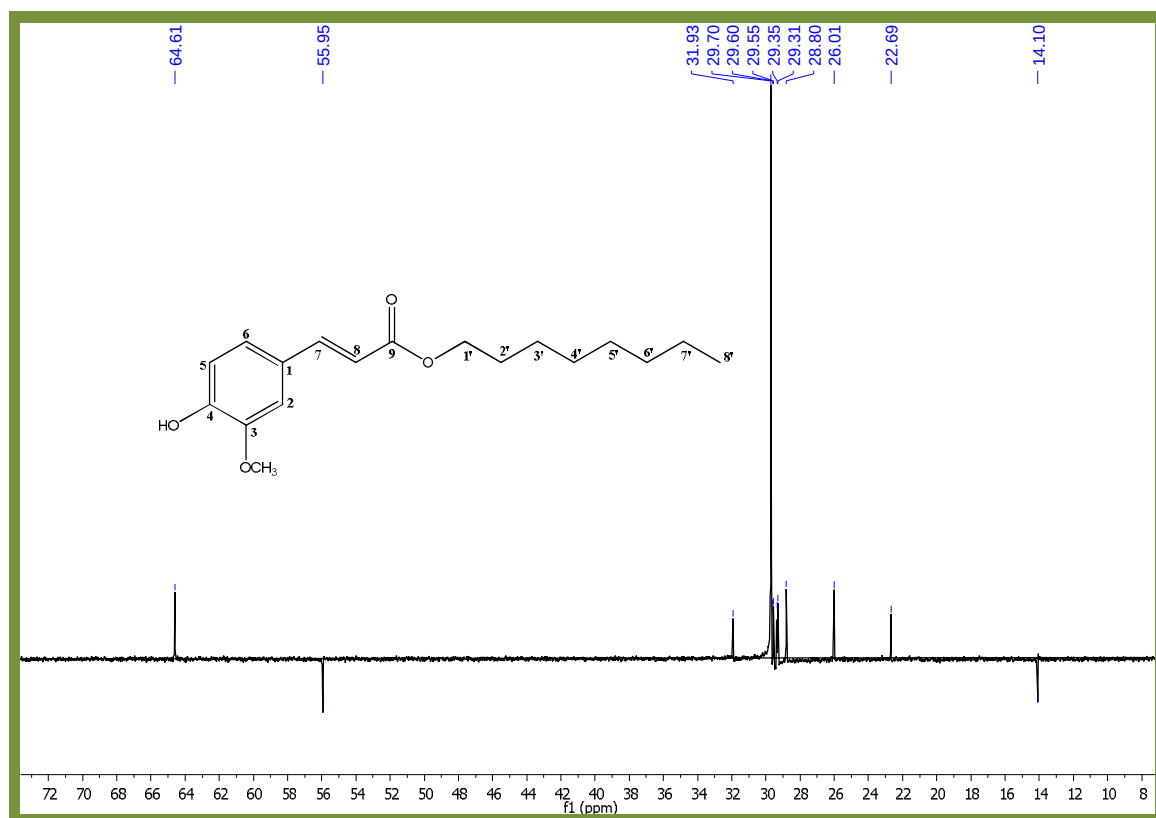


**Figura 139-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-9** na região de 70,0–8,0 ppm.

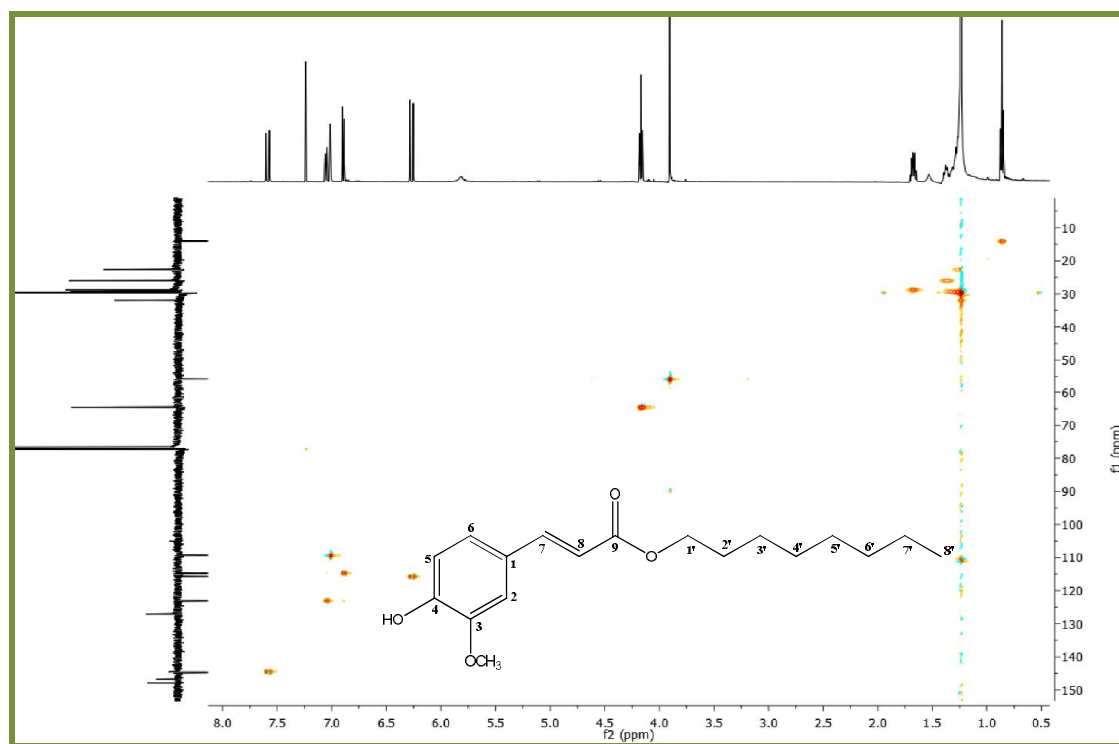


**Figura 140-** Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-9**

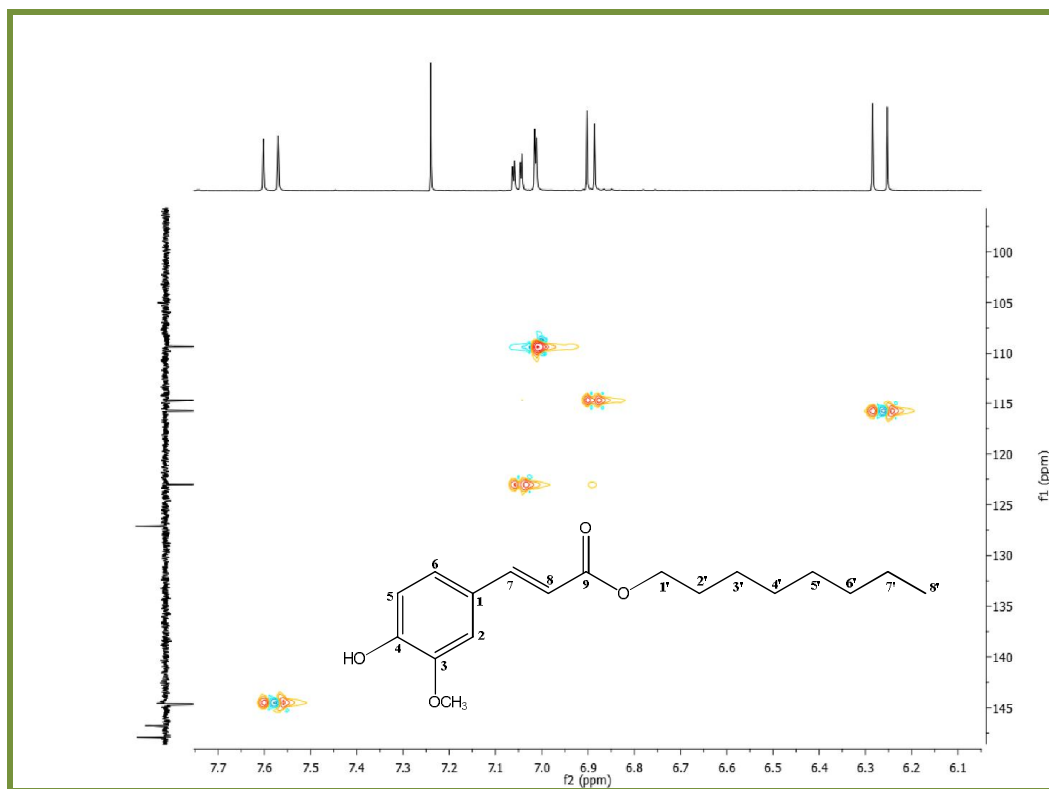


**Figura 141-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-9** na região de (145-100 ppm) x (7,7-6,1 ppm).

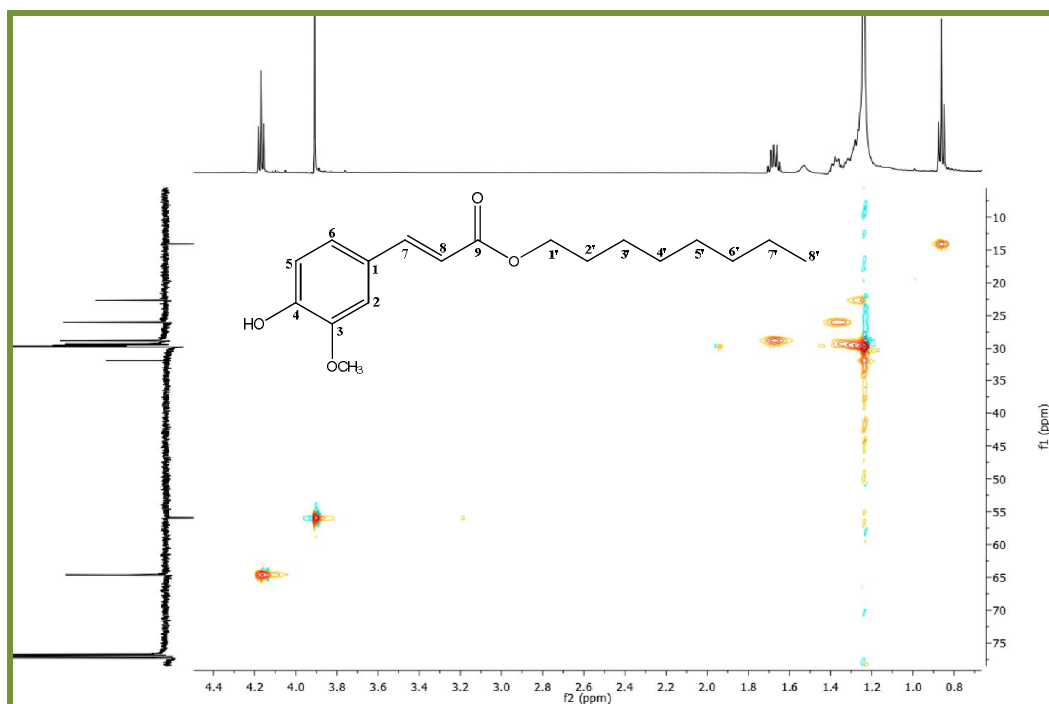


**Figura 142-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-9** na região de (75-10 ppm) x (4,4-0,8 ppm).

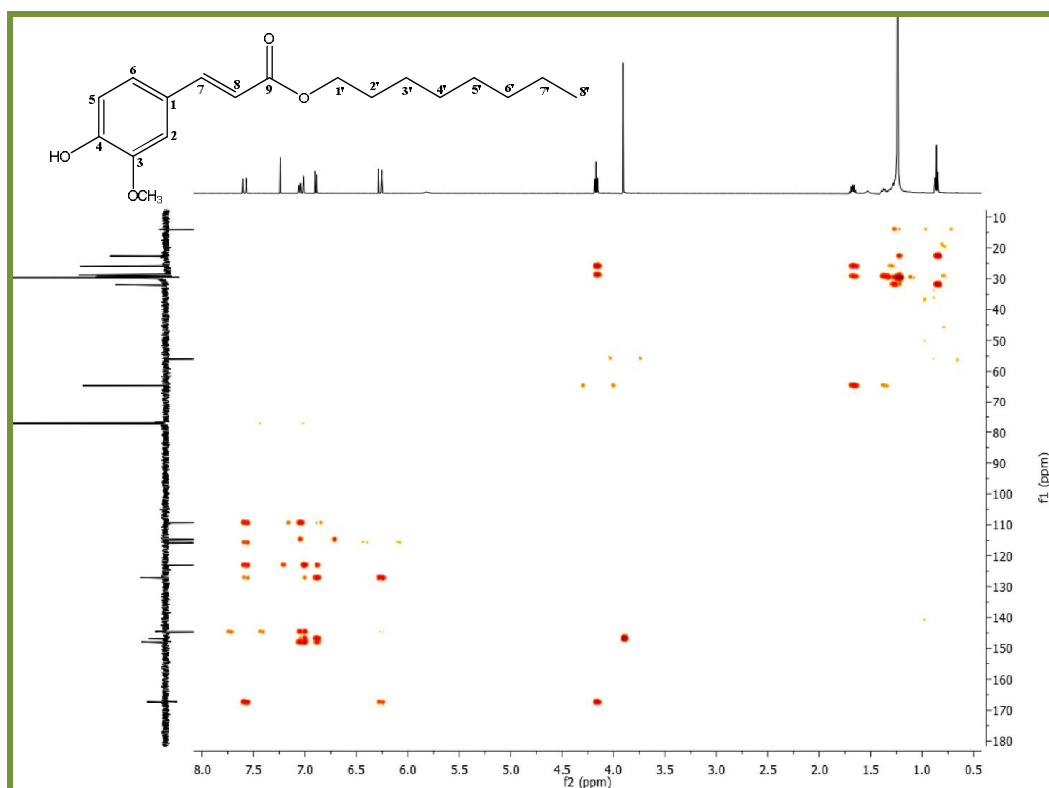


Figura 143- Espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz) de **Cg-9**

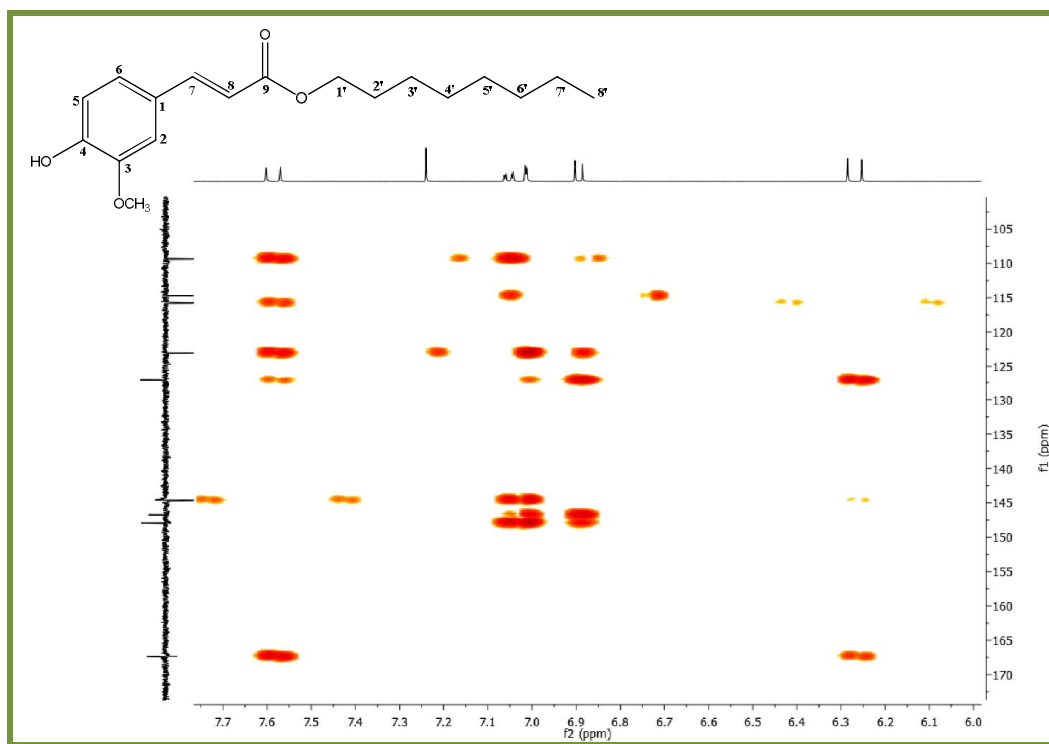


Figura 144- Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-9** na região de (170-105 ppm) x (7,7-6,0 ppm).

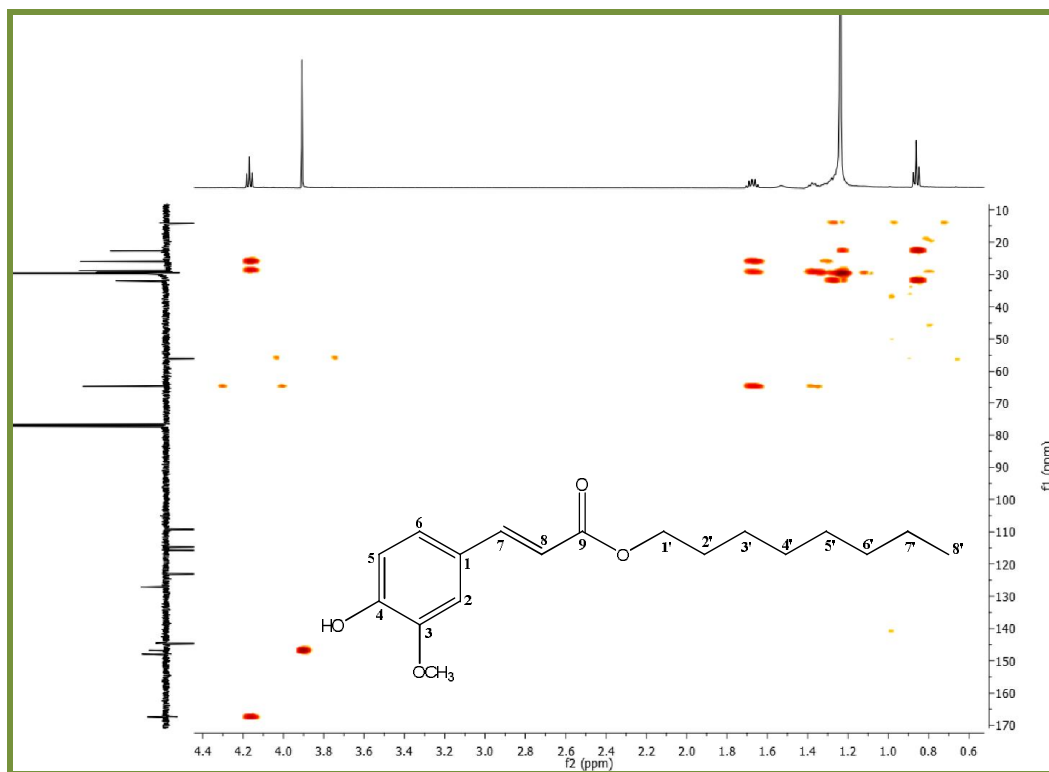


**Figura 145-** Expansão do espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-9** na região de (170-10 ppm) x (4,4-0,6 ppm).

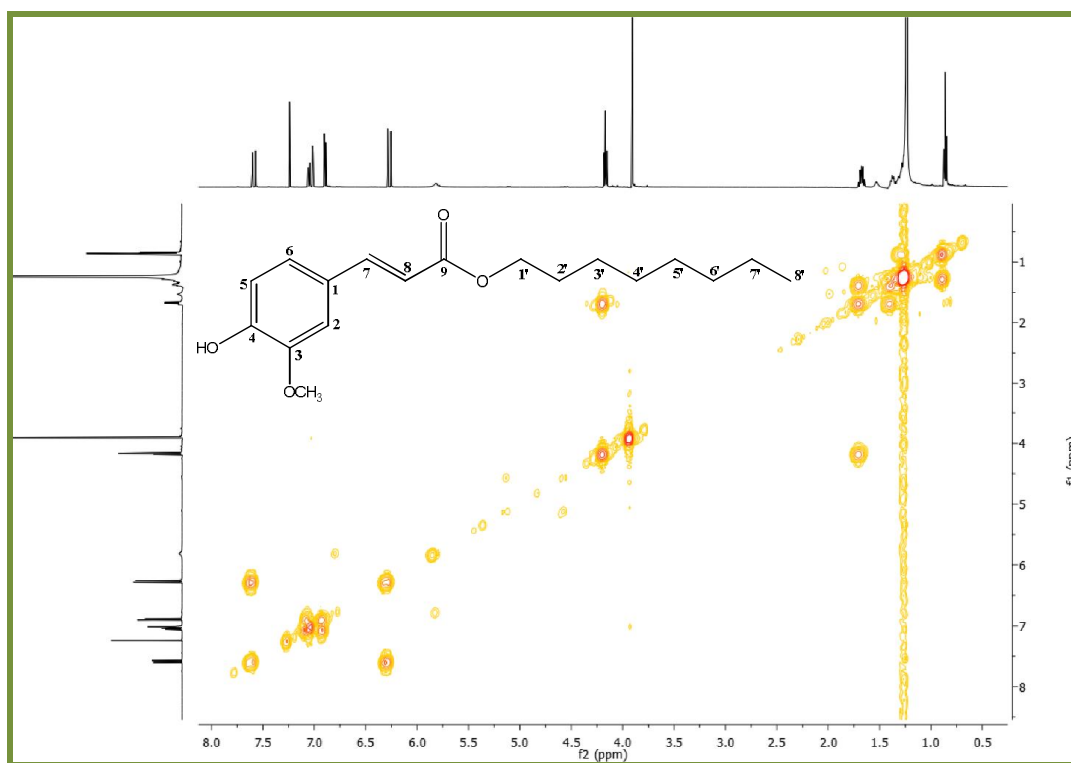


**Figura 146-** Espectro COSY ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-9**

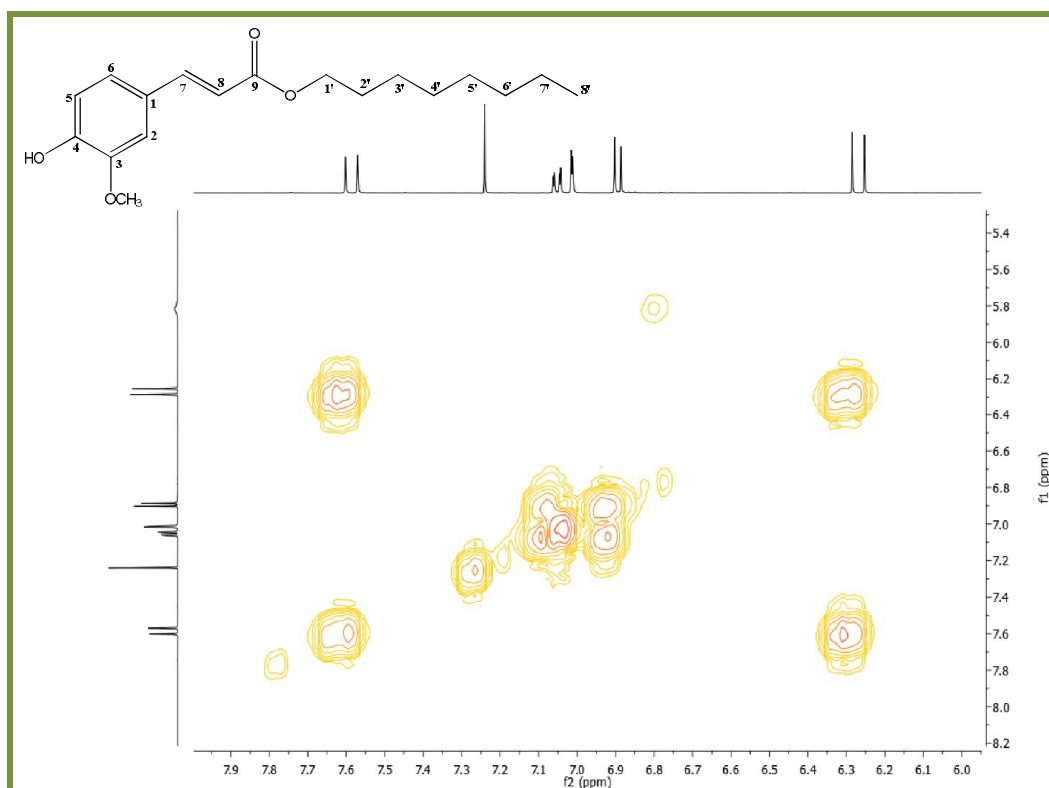


**Figura 147-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-9** na região de (8,2-5,4 ppm) x (7,9-6,0 ppm).

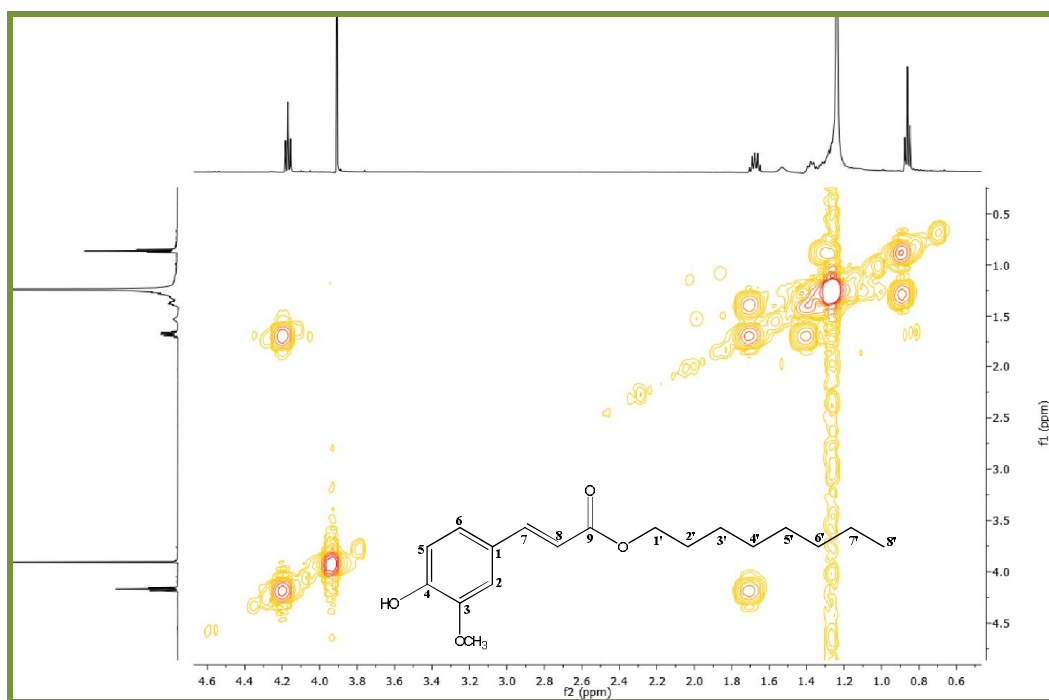


**Figura 148-** Expansão do espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-9** na região de (4,5-0,5 ppm) x (4,6-0,6 ppm).

### 5.3.2. Elucidação Estrutural de Cg-10

A substância codificada como **Cg-10** (105,1 mg) foi isolada na forma de cristais, com rendimento 0,042% e ponto de fusão 72,0° - 74,0 °C.

O espectro de IV obtido em pastilhas de KBr (Figura 151, p. 251) mostrou absorção em 3454 cm<sup>-1</sup> característico de OH. Absorção na região de 1618 cm<sup>-1</sup> característico de estiramento C=C de anel aromático, além de bandas de absorção em 1273 e 1082 cm<sup>-1</sup> atribuídos a estiramento de C-O de fenol. Banda de absorção em 1222 cm<sup>-1</sup> indicativo de dobramento de C-CO-C de cetonas aromáticas, assim como faixas de absorção entre 3099 – 2848 cm<sup>-1</sup> sugestivo de estiramento C-H de grupos metílicos, metínicos e metilênicos (PAVIA et al., 2010).

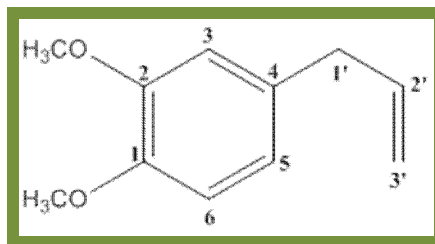
O espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figura 152, p. 252) e suas expansões (Figuras 153-155, p. 252 e 253) demonstrou a presença de dois dupletos em δ<sub>H</sub> 6,71 (*J* = 2,0 Hz) e 6,78 (*J* = 8,0 Hz) e um tripleto (*J* = 2,0 Hz) condizentes com um anel aromático tri-substituído, além dos sinais em δ<sub>H</sub> 5,93 (*dddd*, *J* = 3,5, 7,0 3 10,0 Hz), 5,04 (*m*) e 5,02 (*m*) atribuídos a hidrogênios metínico e metilênicos de dupla terminal. Verificou-se ainda a existência de um duplete em δ<sub>H</sub> 3,31 (*J* = 6,5 Hz) e dois simpletos em 3,83 e 3,84 característicos de hidrogênio metilênico e hidrogênios oximetílicos, respectivamente.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT e <sup>13</sup>C-BB (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Figuras 156 e 159, p. 254-255) e suas expansões (Figuras 156-157 e 160-161, p. 254-256) foi possível observar a presença de 20 sinais. Destes, sete foram atribuídos a carbonos não hydrogenados, sete a carbonos metínicos, dois a carbonos metilênicos e quatro a carbonos metílicos, dos quais a absorção em δ<sub>C</sub> 55,7 foi atribuído a dois carbonos equivalentes. Assim como **Cg-9** foram vistos deslocamentos químicos em δ<sub>C</sub> 132,6, 147,4 e 148,9 referentes a carbonos não hydrogenados, além de sinais em δ<sub>C</sub> 111,9, 111,3 e 120,3 condizentes com carbonos metínicos, sugeriram a presença de um anel benzênico tri-substituído. O deslocamento mencionado anteriormente, indicativo de dois carbonos equivalentes (δ<sub>C</sub> 55,7), sugeriu a presença de dois substituintes metoxilados para este anel. Os sinais em δ<sub>C</sub> 137,6 e 115,5 indicaram a existência de uma dupla terminal na estrutura, reforçando os dados obtidos no espectro de hidrogênio, além de um deslocamento em δ<sub>C</sub> 39,7 atribuído a um carbono metilênico.

A análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 13, p. 250) em comparação com a literatura (MARQUES et al., 2009) permitiu identificar a substância como sendo o 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno (Figura 149, p. 249) (**Cg-10a**), vulgarmente chamado de metil eugenol. Essa

substância já foi isolado em outras espécies de *Croton*, sendo relatada pela primeira vez na espécie em estudo.

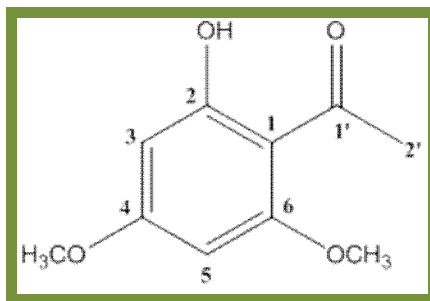
**Figura 149-** Estrutura química do 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno



Analizando o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT e  $^{13}\text{C}$ -BB (Figuras 156-161, p. 254-256) detalhadamente percebeu-se a existência de sinais a mais, sendo eles em  $\delta_{\text{C}}$  203,0, 167,5, 166,0, 162,8, 106,0, 93,5, 90,7, 55,9, 55,4 e 32,8 sugerindo que **Cg-10** poderia tratar-se de uma mistura de fenilpropanóides. A presença do sinal em  $\delta_{\text{C}}$  203,0 foi atribuído a uma carbonila de cetona, corroborando com o espectro de IV. Os deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{C}}$  106,0, 166,0, 167,5 e 162,8 condizentes com carbonos não hidrogenados, além de sinais em  $\delta_{\text{C}}$  90,7 e 93,5 referentes a carbonos metínicos, sugeriram a presença de um anel benzênico tetra-substituído. As absorções em  $\delta_{\text{C}}$  55,9 e 55,4, indicaram a presença de dois substituintes metoxilados, bem como o sinal em  $\delta_{\text{C}}$  32,8, característico de metila acoplada a carbonila.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 152, p. 252) e suas expansões (Figuras 153-155, p. 252 e 253) demonstrou a presença de dois dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  6,03 ( $J = 2,5$  Hz) e 5,89 ( $J = 2,0$  Hz) condizentes com um anel aromático tetra-substituído, além da presença dos simpletos  $\delta_{\text{H}}$  2,58, 3,79 e 3,82 atribuídos a hidrogênios metílicos ligados a carbonila e hidrogênios oximetílicos, respectivamente.

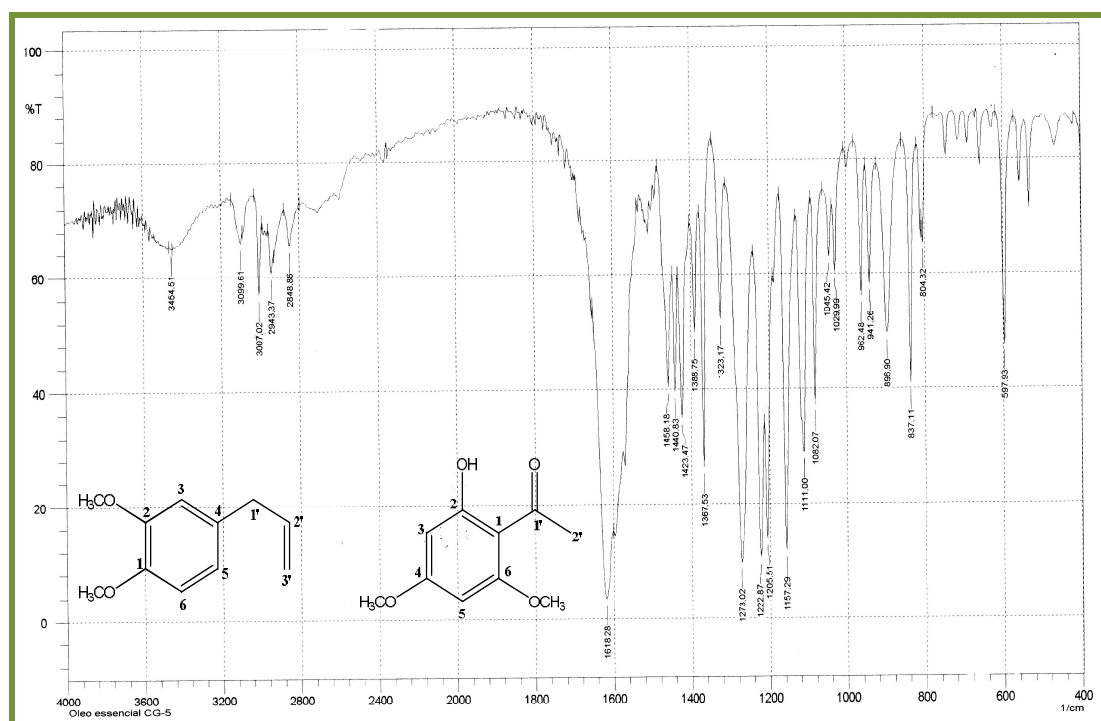
Deste modo a análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 14, p. 251) em comparação com a literatura (SOARES et al., 2006) permitiu identificar a substância como sendo 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona (Figuras 150, p. 250) (**Cg-10b**), popularmente chamada de acetofenona. Substância esta isolada em outras espécies de *Croton* e sendo relatada pela primeira vez na espécie em estudo.

**Figura 150-** Estrutura química do 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona**Tabela 13-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da substância **Cg-10a** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (MARQUES et al., 2009)

| Cg-10a    |                   |                       |                           |           | Metil eugenol, em $\text{CDCl}_3$ (MARQUES et al., 2009) |                            |            |
|-----------|-------------------|-----------------------|---------------------------|-----------|----------------------------------------------------------|----------------------------|------------|
|           |                   | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$        |           | $\delta^{13}\text{C}$                                    | $\delta^1\text{H}$         |            |
| <b>1</b>  | C                 | 147,4                 | -                         | -         | 147,3                                                    | -                          | -          |
|           | C                 | 148,9                 | -                         | -         | 148,9                                                    | -                          | -          |
| <b>3</b>  | CH                | 111,9                 | 6,71 (2,0 Hz)             | <i>d</i>  | 111,8                                                    | 6,6-6,9                    | <i>m</i>   |
| <b>4</b>  | C                 | 132,6                 | -                         | -         | 132,6                                                    | -                          | -          |
| <b>5</b>  | CH                | 120,3                 | 6,69 (2,0 Hz)             | <i>t</i>  | 120,4                                                    | 6,6-6,9                    | <i>m</i>   |
| <b>6</b>  | CH                | 111,3                 | 6,78 (8,0 Hz)             | <i>d</i>  | 111,2                                                    | 6,6-6,9                    | <i>m</i>   |
| <b>1'</b> | $\text{CH}_2$     | 39,7                  | 3,31 (6,5 Hz)             | <i>d</i>  | 39,8                                                     | 3,33 (6,6 e 1,56 Hz)       | <i>dt</i>  |
| <b>2'</b> | CH                | 137,6                 | 5,93 (3,5, 7,0 e 10,0 Hz) | <i>qd</i> | 137,7                                                    | 5,96 (16,2, 10,3 e 6,6 Hz) | <i>ddt</i> |
| <b>3'</b> | $\text{CH}_2$     | 115,5                 | 5,04                      | <i>m</i>  | 115,6                                                    | 5,10 (16,2 e 1,5 Hz)       | <i>dt</i>  |
|           |                   |                       | 5,02                      |           |                                                          | 5,06 (10,3 e 1,5 Hz)       | <i>dt</i>  |
|           | $\text{OCH}_3$ -3 | 55,7                  | 3,83                      | <i>s</i>  | 55,7                                                     | 3,86                       | <i>s</i>   |
|           | $\text{OCH}_3$ -4 | 55,7                  | 3,84                      | <i>s</i>  | 55,7                                                     | 3,87                       | <i>s</i>   |

**Tabela 14-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) da substância **Cg-10b** em  $\text{CDCl}_3$  com valores da literatura (SOARES et al., 2006)

| Cg-10b |                     |                       |                    |          | acetofenona, em $\text{CDCl}_3$ (SOARES et al., 2006) |                    |          |
|--------|---------------------|-----------------------|--------------------|----------|-------------------------------------------------------|--------------------|----------|
|        |                     | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |          | $\delta^{13}\text{C}$                                 | $\delta^1\text{H}$ |          |
| 1      | C                   | 106,0                 | -                  | -        | 105,8                                                 | -                  | -        |
| 2      | C                   | 166,0                 | -                  | -        | 166,0                                                 | -                  | -        |
| 3      | CH                  | 90,7                  | 6,03 (2,5 Hz)      | <i>d</i> | 90,6                                                  | 6,02 (2,4 Hz)      | <i>d</i> |
| 4      | C                   | 167,5                 | -                  | -        | 167,5                                                 | -                  | -        |
| 5      | CH                  | 93,5                  | 5,89 (2,0 Hz)      | <i>d</i> | 93,0                                                  | 5,89 (2,4 Hz)      | <i>d</i> |
| 6      | C                   | 162,8                 | -                  | -        | 162,7                                                 | -                  | -        |
| 1'     | C=O                 | 203,0                 | -                  | -        | 203,5                                                 | -                  | -        |
| 2'     | CH <sub>3</sub>     | 32,8                  | 2,58               | <i>s</i> | 32,7                                                  | 2,57               | <i>s</i> |
|        | OCH <sub>3</sub> -4 | 55,4                  | 3,79               | <i>s</i> | 55,4                                                  | 3,77               | <i>s</i> |
|        | OCH <sub>3</sub> -6 | 55,9                  | 3,82               | <i>s</i> | 55,4                                                  | 3,82               | <i>s</i> |

**Figura 151-** Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-10**

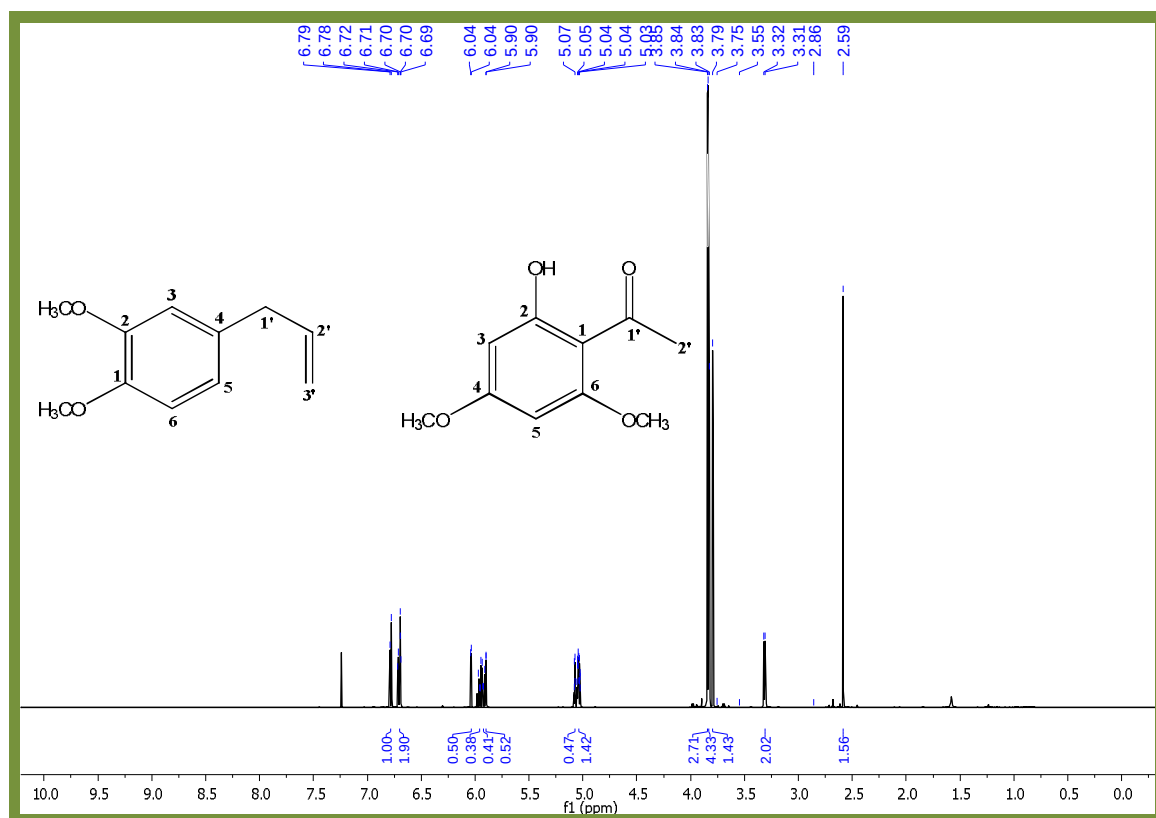


**Figura 152-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-10**

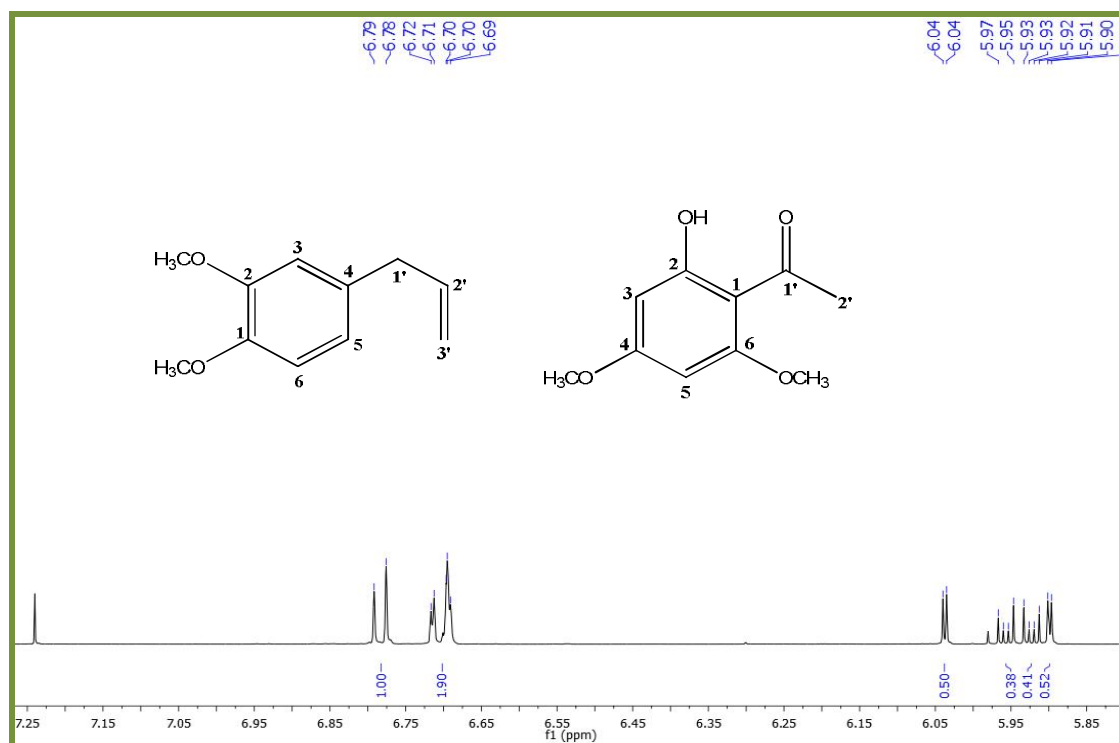


**Figura 153-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-10** na região de 7,25–5,85 ppm.

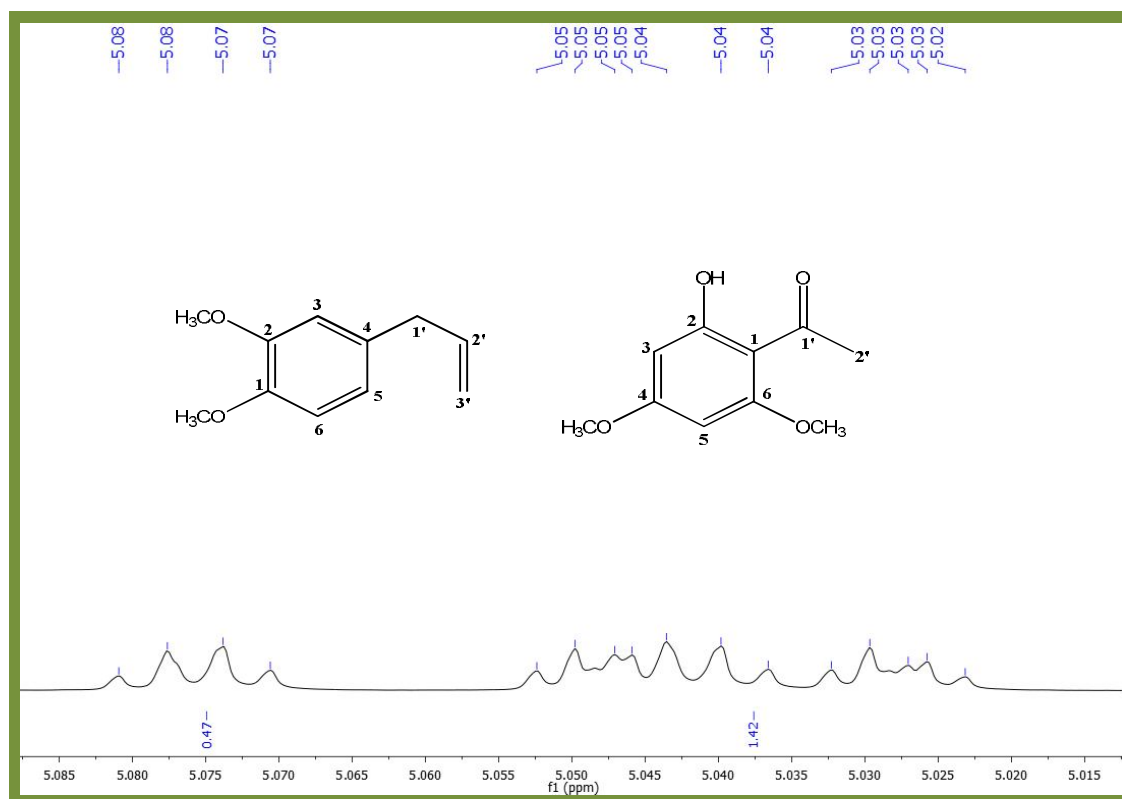


**Figura 154-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-10** na região de 5,085-5,015 ppm.

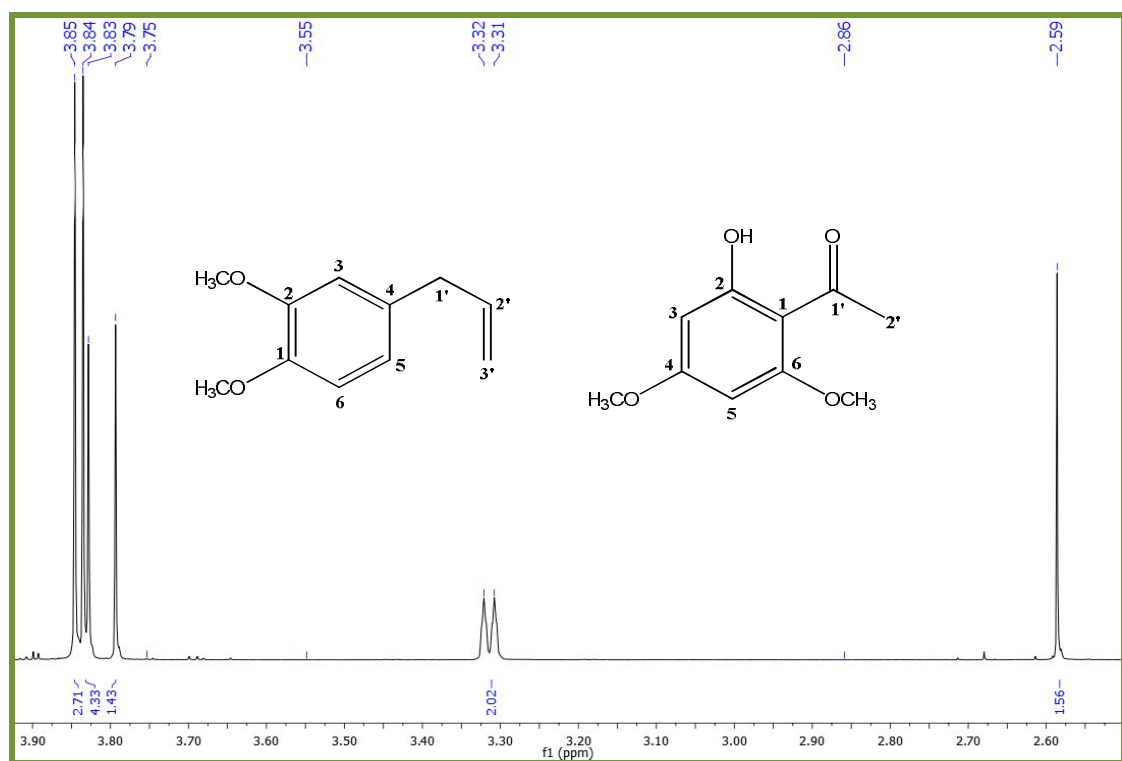


**Figura 155-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-10** na região de 3,90–2,55 ppm.

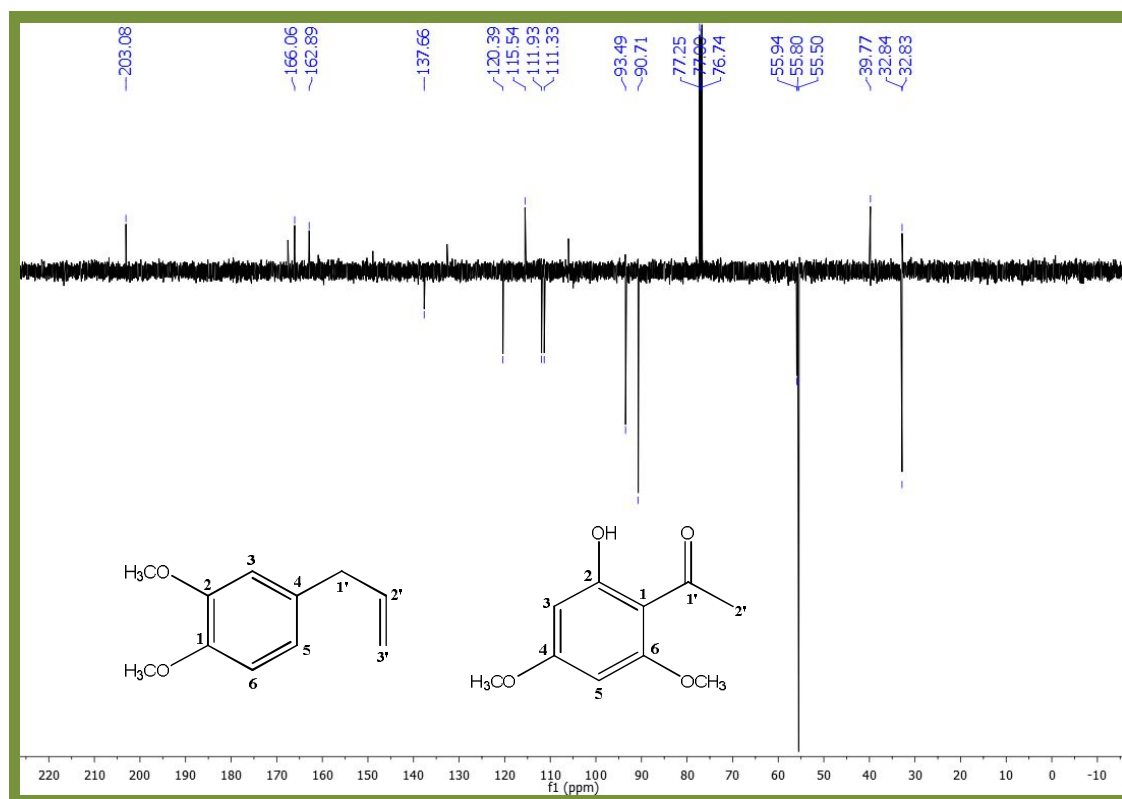


Figura 156- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-10**

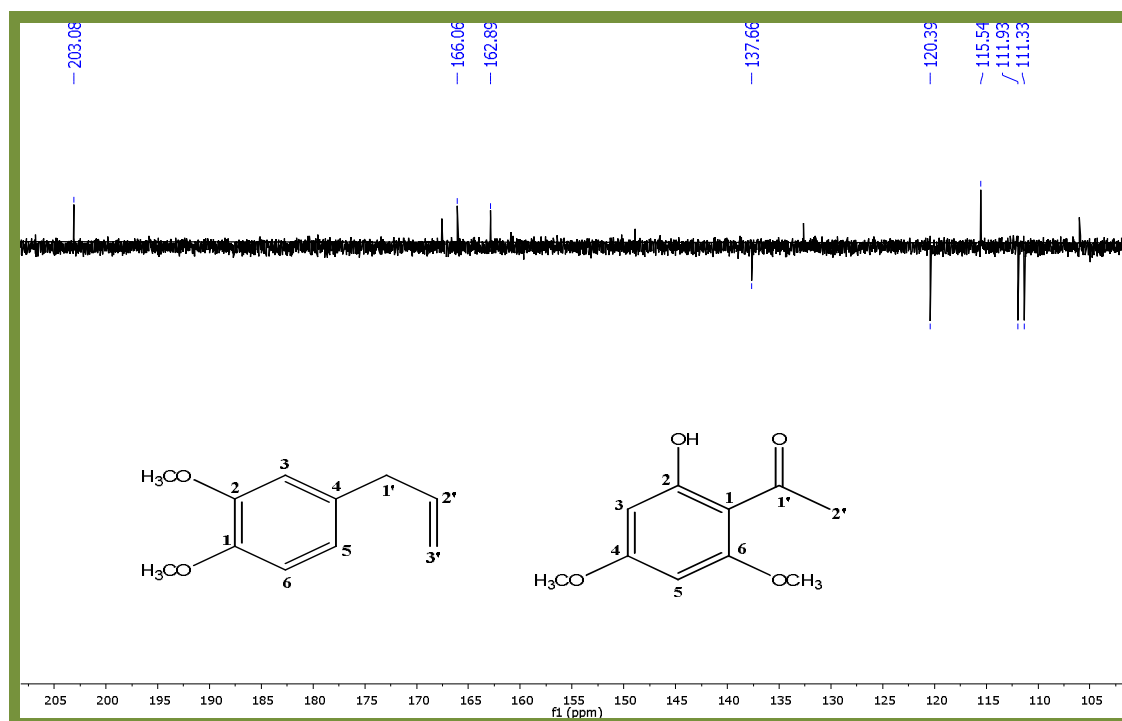


Figura 157- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-10** na região de 205,0-105,0 ppm.

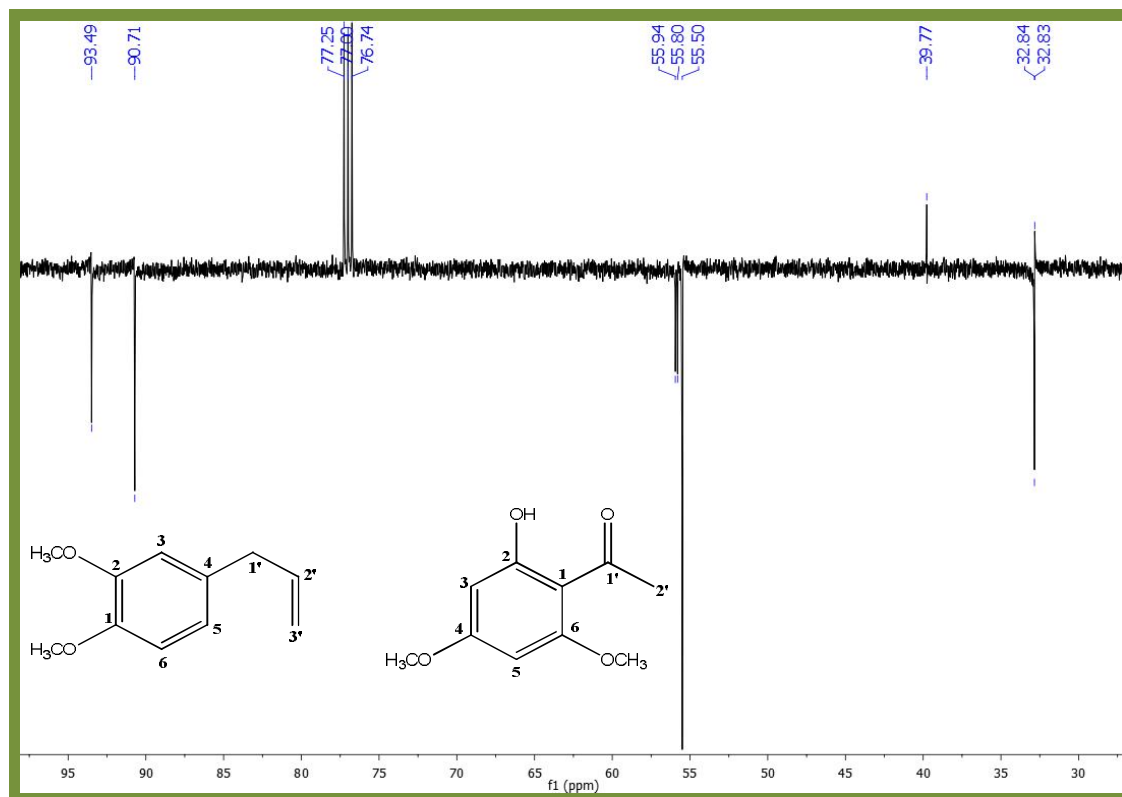


**Figura 158-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-10** na região de 95,0-30,0 ppm.

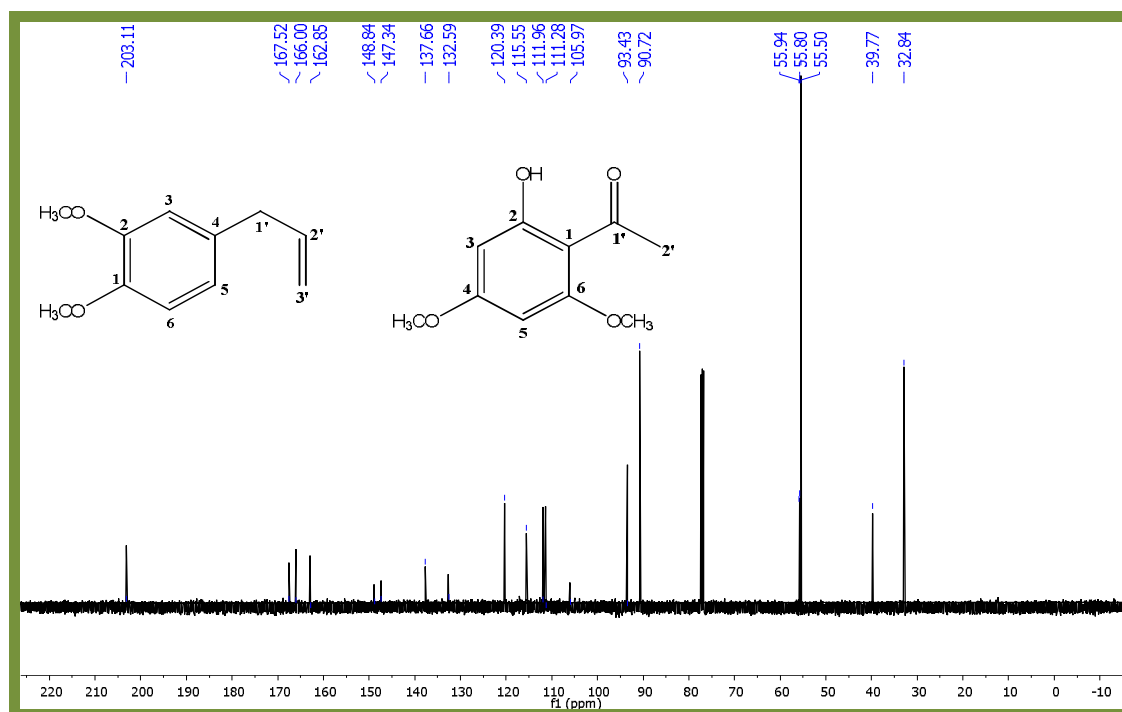


**Figura 159-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -BB ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-10** na região de 200,0-10,0 ppm.

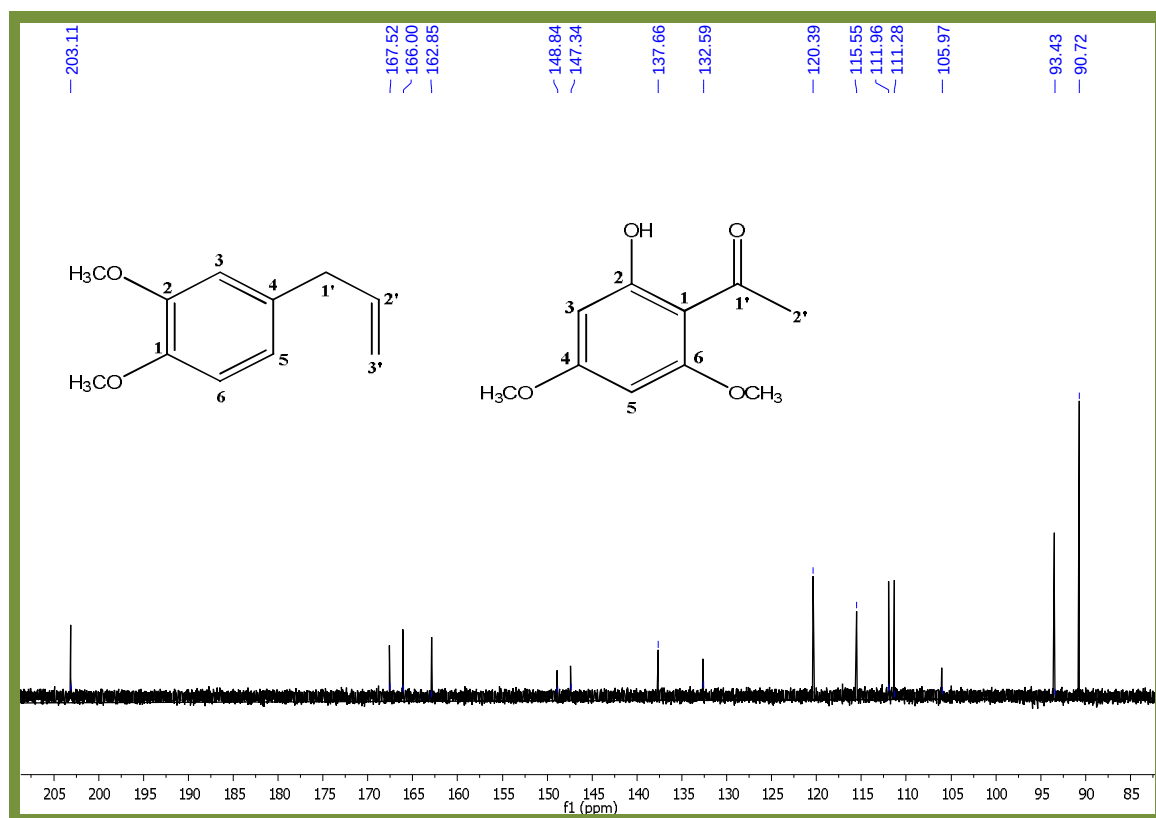


Figura 160- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -BB ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-10** na região de 205,0-85,0 ppm.

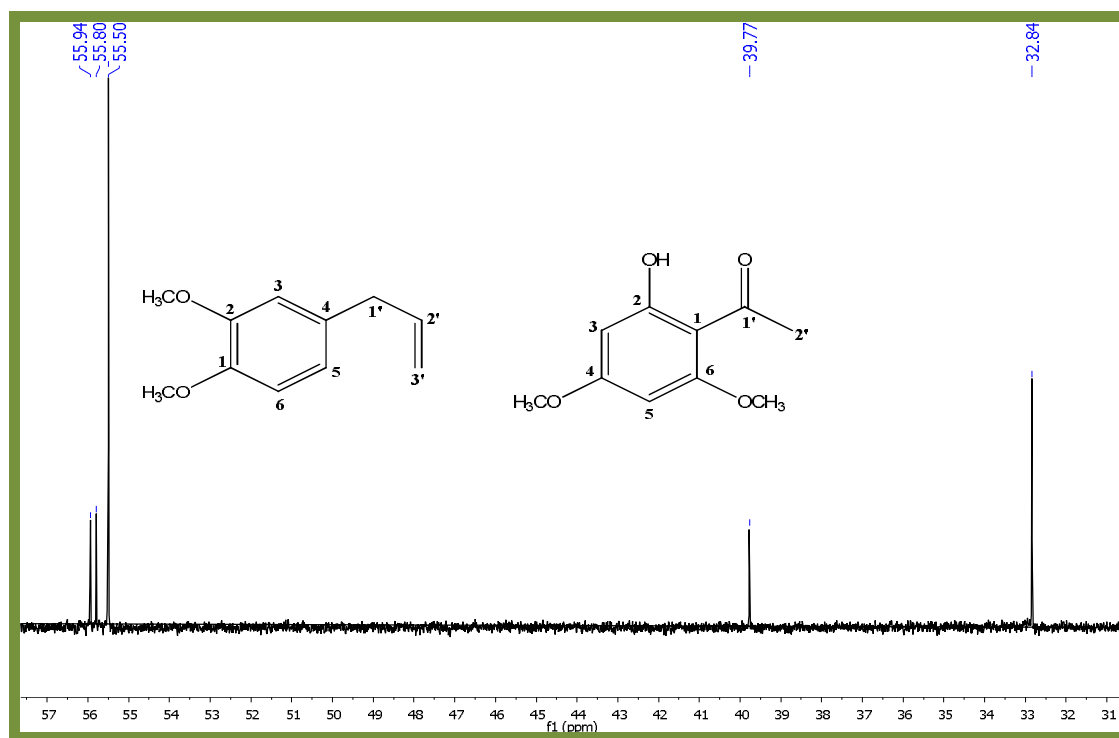


Figura 161- Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -BB ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-10** na região de 57,0-31,0 ppm.

## 5.4. Esteróide

### 5.4.1. Elucidação Estrutural de Cg-11

A substância codificada como **Cg-11** (40,6 mg) foi isolada na forma de pó branco amorfo, com rendimento de 0,016% e ponto de fusão 83°-88°C.

O espectro de IV obtido em pastilhas de KBr (Figura 163, p. 260) mostrou absorção em 1647  $\text{cm}^{-1}$  característico de carbonila de cetona conjugada, além de bandas de absorção entre 3000 – 2848  $\text{cm}^{-1}$  sugestivo de estiramento C-H de grupos metílicos, metínicos e metilênicos (PAVIA et al.,2010).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 164, p. 260) e suas expansões (Figuras 165-167, p. 261 e 262) foi possível observar a presença de 29 sinais, correspondentes a quatro carbonos não hidrogenados, oito metínicos, onze metilênicos e seis metílicos. Absorção de carbono não hidrogenado em  $\delta_{\text{C}}$  199,4, indicou a presença de grupo carbonila e sugeriu a fórmula molecular  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$ . Deslocamentos químicos de carbono metínico em  $\delta_{\text{C}}$  123,7 e carbono não hidrogenado em  $\delta_{\text{C}}$  171,4 indicaram a presença de dupla ligação conjugada à carbonila. Absorção de carbono metínico em  $\delta_{\text{C}}$  29,1 sugeriu ligação com grupos metílicos de isopropila. Sinais de carbonos não hidrogenados em  $\delta_{\text{C}}$  38,6 e 42,3, além de carbonos metínicos em  $\delta_{\text{C}}$  35,6, 53,7, 55,8 e 56,0 foram compatíveis com os de esqueleto esteroidal.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 168, p. 262) e suas expansões (Figura 169 , p. 263), observou-se simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  5,69, relativo ao hidrogênio metínico da dupla ligação. Sinais de dupletos foram observados em  $\delta_{\text{H}}$  0,80 e 0,89 ( $J = 6,5$  Hz), e simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  0,78 correspondendo às metilas 26, 21 e 27, respectivamente, além de triplete em  $\delta_{\text{H}}$  0,83 ( $J = 7,5$  Hz) atribuído à metila 29. Outras metilas também foram observadas através de simpletos em  $\delta_{\text{H}}$  1,16 ( $\text{CH}_3$ -19) e 0,68 ( $\text{CH}_3$ -18).

O assinalamento para os carbonos e hidrogênios de **Cg-11** foi obtido no espectro heteronuclear HMQC (RMN  $^1\text{H}$  x  $^{13}\text{C}$ , 500 e 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). Assim, foram evidenciadas na expansão da Figuras 170 e 171 (p. 263 e 264), entre outras, as correlações em  $\delta_{\text{C}}$  28,1 ( $\text{CH}_2$ -16) com  $\delta_{\text{H}}$  1,85 (H-16) e 1,19 (H-16),  $\delta_{\text{C}}$  24,1 ( $\text{CH}_2$ -15) com  $\delta_{\text{H}}$  1,67 (H-15) e 1,01 (H-15), e  $\delta_{\text{C}}$  21,0 ( $\text{CH}_2$ -11) com  $\delta_{\text{H}}$  1,56 (H-11) e 1,46 (H-11).

De maneira análoga, o experimento HMBC (RMN  $^1\text{H}$  x  $^{13}\text{C}$ , 500 e 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) confirmou esses assinalamentos (Figuras 172-176, p. 264-266). As correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  2,39, 2,26 e  $\delta_{\text{C}}$  199,4, 35,7 ( $^2J_{\text{HxC}}$ ) e 123,7 e 38,6 ( $^3J_{\text{H6xC}}$ ), além das correlações entre  $\delta_{\text{H}}$  5,69 e  $\delta_{\text{C}}$

32,9, 33,9 e 38,6 ( $^3J_{\text{HXC}}$ ) confirmaram a presença da carbonila na posição C-3 e da dupla ligação entre C-4 e C-5 do esteroide, respectivamente.

A análise dos dados espectrais obtidos (Tabela 15, p. 259) em comparação com os da literatura (WEHRLI e NISHIDA, 1978) permitiu identificar **Cg-11** como sendo o estigmast-4-en-3-ona (Figura 162, p. 258), vulgarmente chamada de estigmastenona. Essa substância foi relatada na espécie *Croton hieronymi*, sendo, portanto, relatada pela primeira vez na espécie em estudo.

**Figura 162-** Estrutura química do estigmast-4-en-3-ona

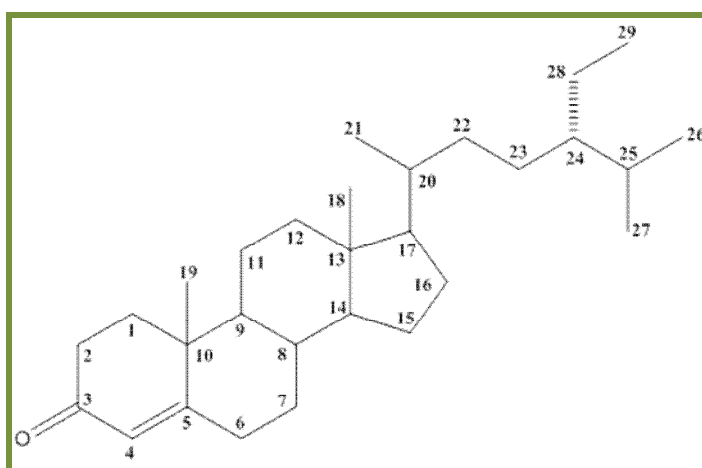


**Tabela 15-** Comparação dos dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) com valores da literatura (WEHRLI E NISHIDA, 1998) e dados espectrais de correlação heteronuclear HMBC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) da substância **Cg-11** em  $\text{CDCl}_3$

| Cg-11<br>HMQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |               |                       |                    | Estimast-4en-3-ona, em $\text{CDCl}_3$<br>(WEHRLI E NISHIDA, 1998) |                       |                    | HMBC<br>( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) |                    |
|-----------------------------------------------------|---------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
|                                                     | C             | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |                                                                    | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $^2J_{\text{HxC}}$                            | $^3J_{\text{HxC}}$ |
| 1                                                   | $\text{CH}_2$ | 35,7                  | 1,81 e 1,98        | <i>m</i>                                                           | 35,6                  | 1,74 e 1,95        | <i>m</i>                                      | C-19               |
| 2                                                   | $\text{CH}_2$ | 33,9                  | 2,26 e 2,39        | <i>m</i>                                                           | 33,9                  | 2,26 e 2,38        | <i>m</i>                                      | C-4                |
| 3                                                   | $\text{C=O}$  | 199,4                 | -                  | -                                                                  | 199,7                 | -                  | -                                             |                    |
| 4                                                   | $\text{CH}$   | 123,7                 | 5,69               | <i>s</i>                                                           | 123,7                 | 5,69               | <i>s</i>                                      | C-2, C-6           |
| 5                                                   | C             | 171,4                 | -                  | -                                                                  | 171,8                 | -                  | -                                             |                    |
| 6                                                   | $\text{CH}_2$ | 32,9                  | 2,22 e 2,33        | <i>m</i>                                                           | 32,9                  | 2,25 e 2,36        | <i>m</i>                                      | C-4                |
| 7                                                   | $\text{CH}_2$ | 32,0                  | 1,01 e 1,85        | <i>m</i>                                                           | 32,0                  | 1,02 e 1,78        | <i>m</i>                                      |                    |
| 8                                                   | $\text{CH}$   | 35,6                  | 1,50               | <i>m</i>                                                           | 35,6                  | 1,50               | <i>m</i>                                      |                    |
| 9                                                   | $\text{CH}$   | 53,7                  | 0,86               | <i>m</i>                                                           | 53,7                  | 0,86               | <i>m</i>                                      |                    |
| 10                                                  | C             | 38,6                  | -                  | -                                                                  | 38,6                  | -                  | -                                             |                    |
| 11                                                  | $\text{CH}_2$ | 21,0                  | 1,46 e 1,56        | <i>m</i>                                                           | 21,0                  | 1,35 e 1,52        | <i>m</i>                                      |                    |
| 12                                                  | $\text{CH}_2$ | 39,6                  | 1,08 e 2,01        | <i>m</i>                                                           | 39,5                  | 1,08 e 1,98        | <i>m</i>                                      | Me-18              |
| 13                                                  | C             | 42,3                  | -                  | -                                                                  | 42,3                  | -                  | -                                             |                    |
| 14                                                  | $\text{CH}$   | 55,8                  | 0,98               | <i>m</i>                                                           | 55,8                  | 0,96               | <i>m</i>                                      | Me-18              |
| 15                                                  | $\text{CH}_2$ | 24,1                  | 1,01 e 1,67        | <i>m</i>                                                           | 24,1                  | 1,02 e 1,60        | <i>m</i>                                      |                    |
| 16                                                  | $\text{CH}_2$ | 28,1                  | 1,19 e 1,85        |                                                                    | 28,1                  | 1,20 e 1,78        | <i>m</i>                                      |                    |
| 17                                                  | $\text{CH}$   | 56,0                  | 1,05               | <i>m</i>                                                           | 55,9                  | 1,05               | <i>m</i>                                      | Me-18              |
| 18                                                  | $\text{CH}_3$ | 11,9                  | 0,68               | <i>s</i>                                                           | 11,9                  | 0,68               | <i>s</i>                                      |                    |
| 19                                                  | $\text{CH}_3$ | 17,3                  | 1,16               | <i>s</i>                                                           | 17,3                  | 1,15               | <i>s</i>                                      | C-1                |
| 20                                                  | $\text{CH}$   | 36,1                  | 1,39               | <i>m</i>                                                           | 36,1                  | 1,34               | <i>m</i>                                      |                    |
| 21                                                  | $\text{CH}_3$ | 18,7                  | 0,89 (6,5 Hz)      | <i>d</i>                                                           | 18,7                  | 0,86 (6,6 Hz)      | <i>d</i>                                      |                    |
| 22                                                  | $\text{CH}_2$ | 33,8                  | 1,06 e 1,22        | <i>m</i>                                                           | 33,9                  | 1,06 e 1,22        | <i>m</i>                                      |                    |
| 23                                                  | $\text{CH}_2$ | 26,1                  | 1,12               | <i>m</i>                                                           | 26,0                  | 1,12               | <i>m</i>                                      |                    |
| 24                                                  | $\text{CH}$   | 45,8                  | 0,91               | <i>m</i>                                                           | 45,7                  | 0,88               | <i>m</i>                                      | Me-26, Me-27       |
| 25                                                  | $\text{CH}$   | 29,1                  | 1,62               | <i>m</i>                                                           | 29,1                  | 1,60               | <i>m</i>                                      | Me-26, Me-27       |
| 26                                                  | $\text{CH}_3$ | 19,8                  | 0,80               | <i>d</i>                                                           | 19,8                  | 0,80 (6,6 Hz)      | <i>d</i>                                      | Me-24, Me-27       |
| 27                                                  | $\text{CH}_3$ | 19,0                  | 0,78               | <i>sl</i>                                                          | 19,0                  | 0,78               | <i>d</i>                                      |                    |
| 28                                                  | $\text{CH}_2$ | 23,0                  | 1,22               | <i>t</i>                                                           | 23,0                  | 1,22               | <i>m</i>                                      |                    |
| 29                                                  | $\text{CH}_3$ | 11,9                  | 0,83 (7,5 Hz)      |                                                                    | 11,9                  | 0,83               | <i>t</i>                                      |                    |

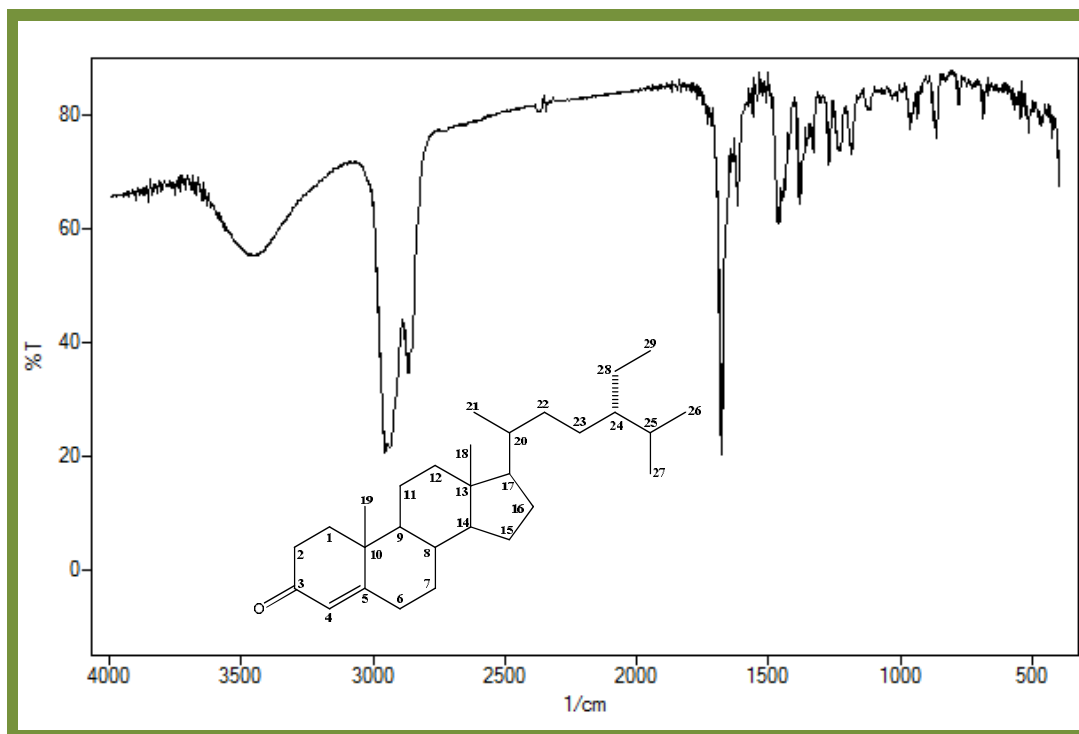


Figura 163- Espectro de Infravermelho em pastilhas de KBr de **Cg-11**

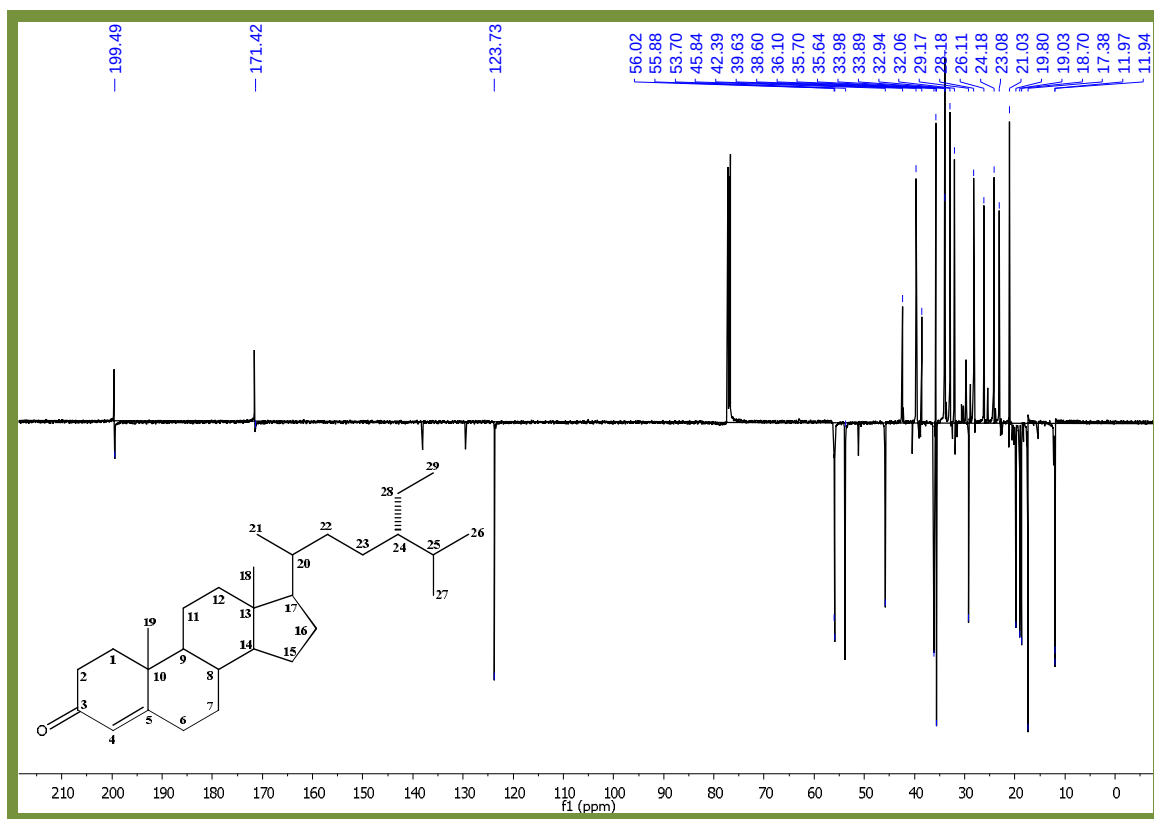


Figura 164- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-11**

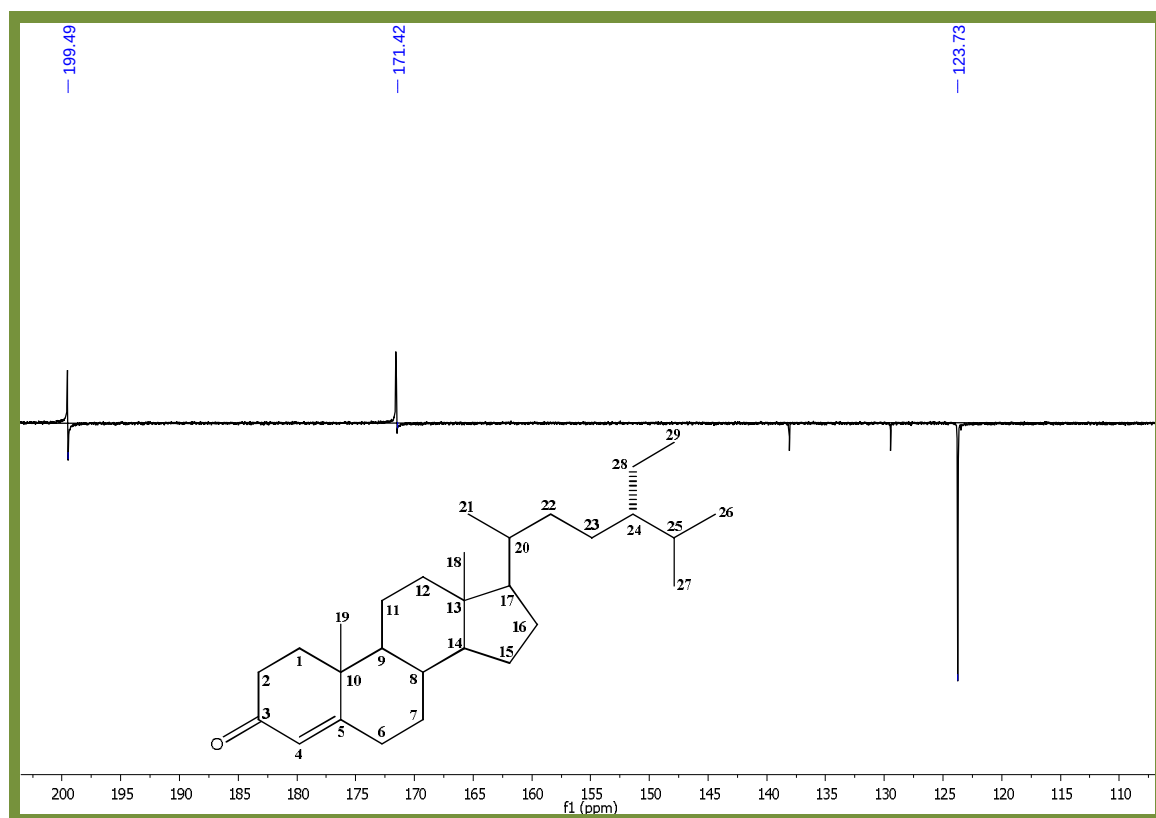


**Figura 165-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-11** na região de 200,0–110,0 ppm.

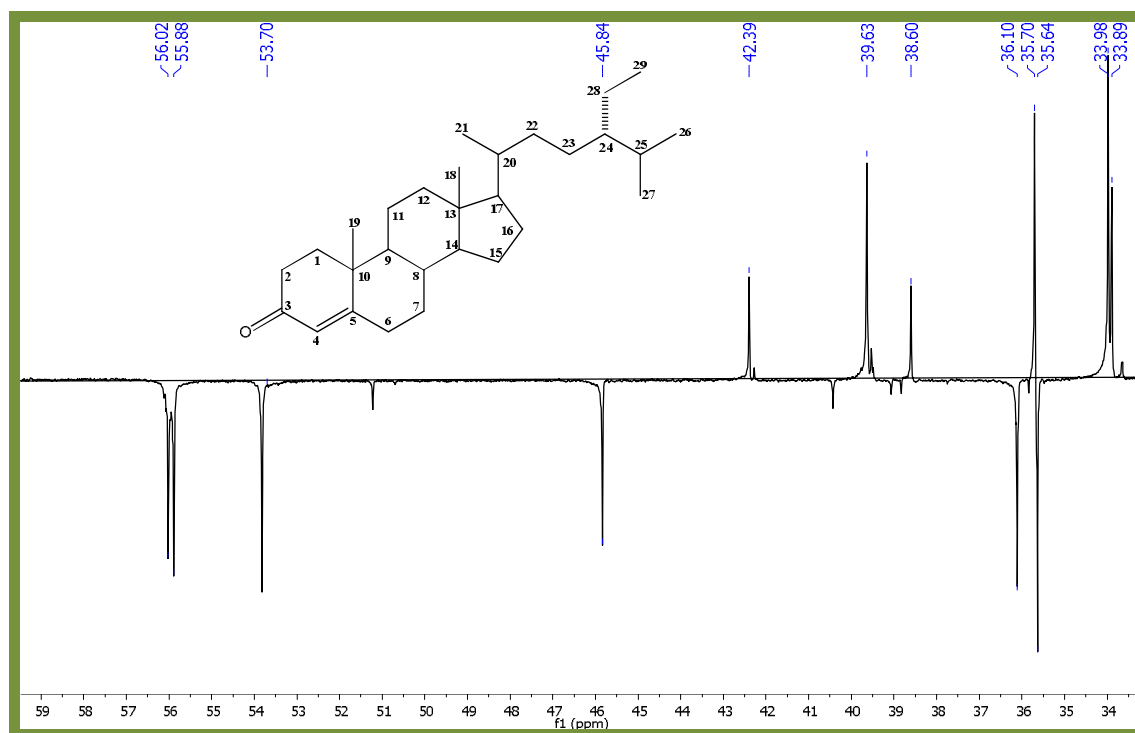


**Figura 166-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-11** na região de 59,0–34,0 ppm.

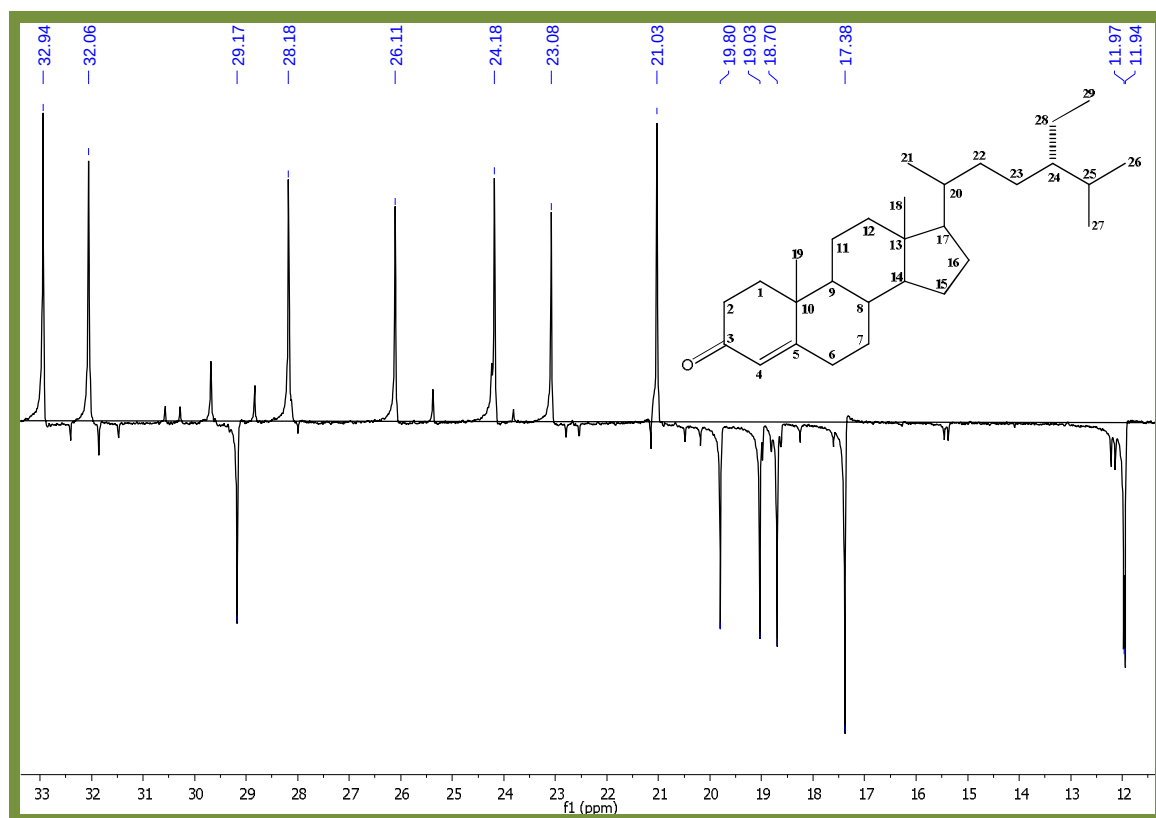


**Figura 167-** Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **Cg-11** na região de 33,0–12,0 ppm.

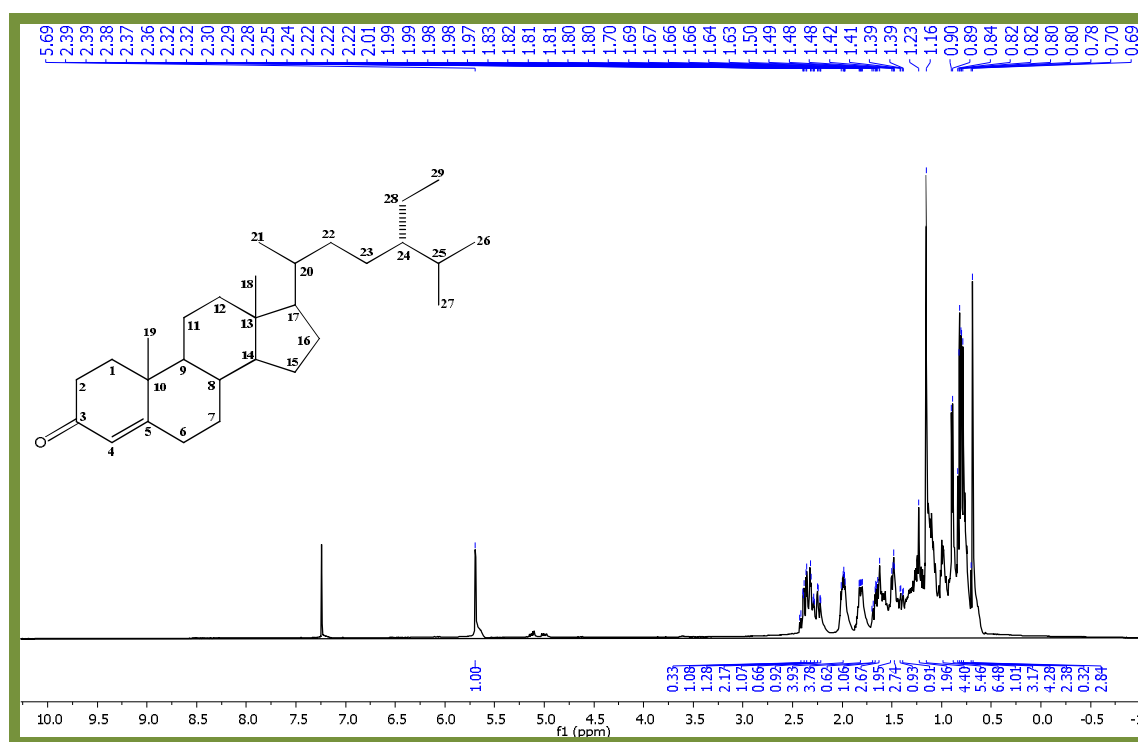


**Figura 168-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-11**

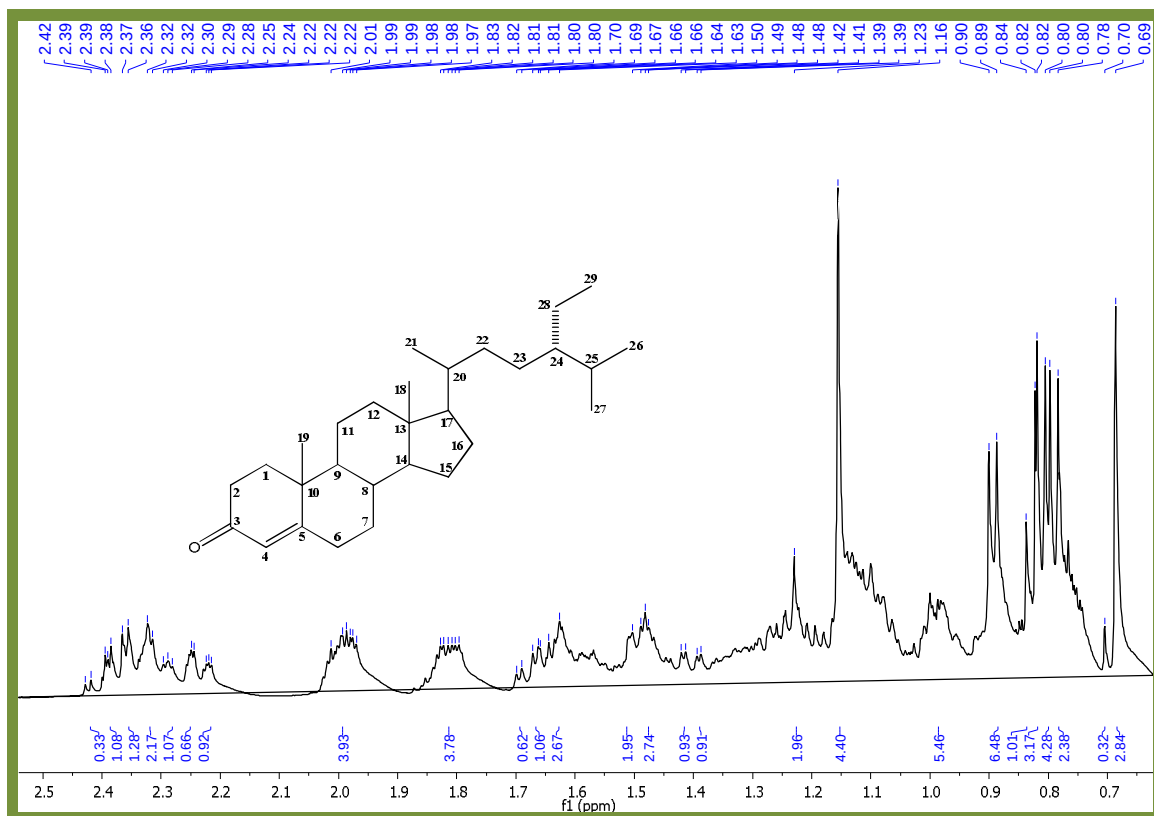


**Figura 169-** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **Cg-11** na região de 2,5-0,7 ppm.

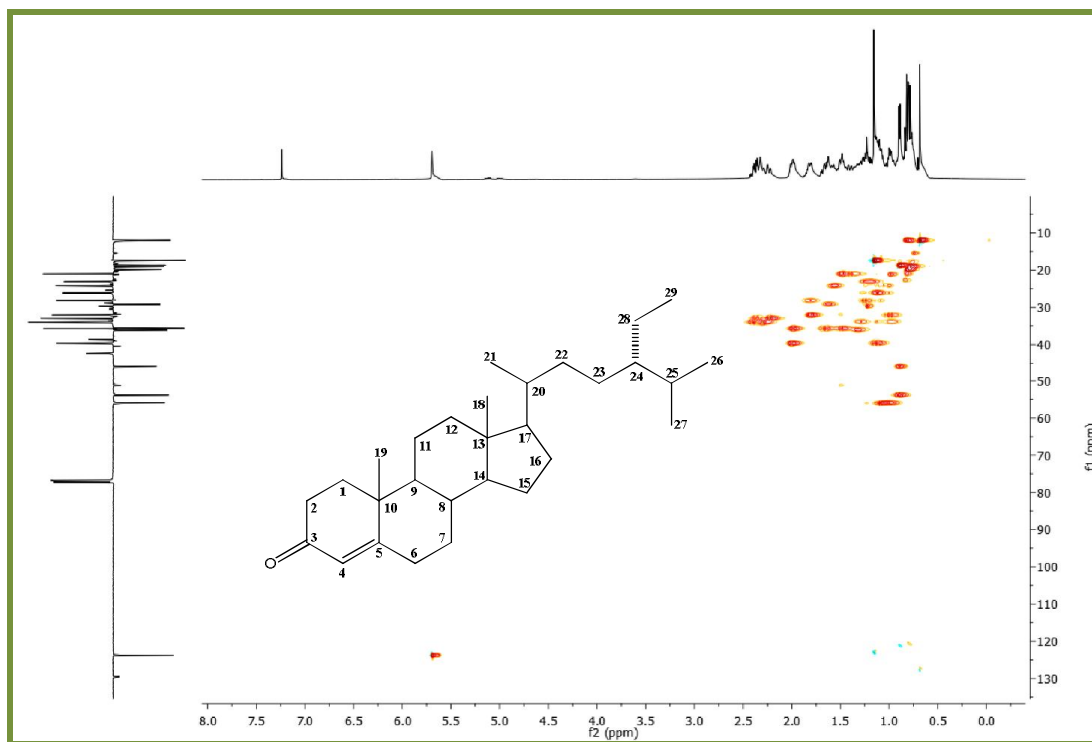


**Figura 170-** Espectro HMQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) de **Cg-11**

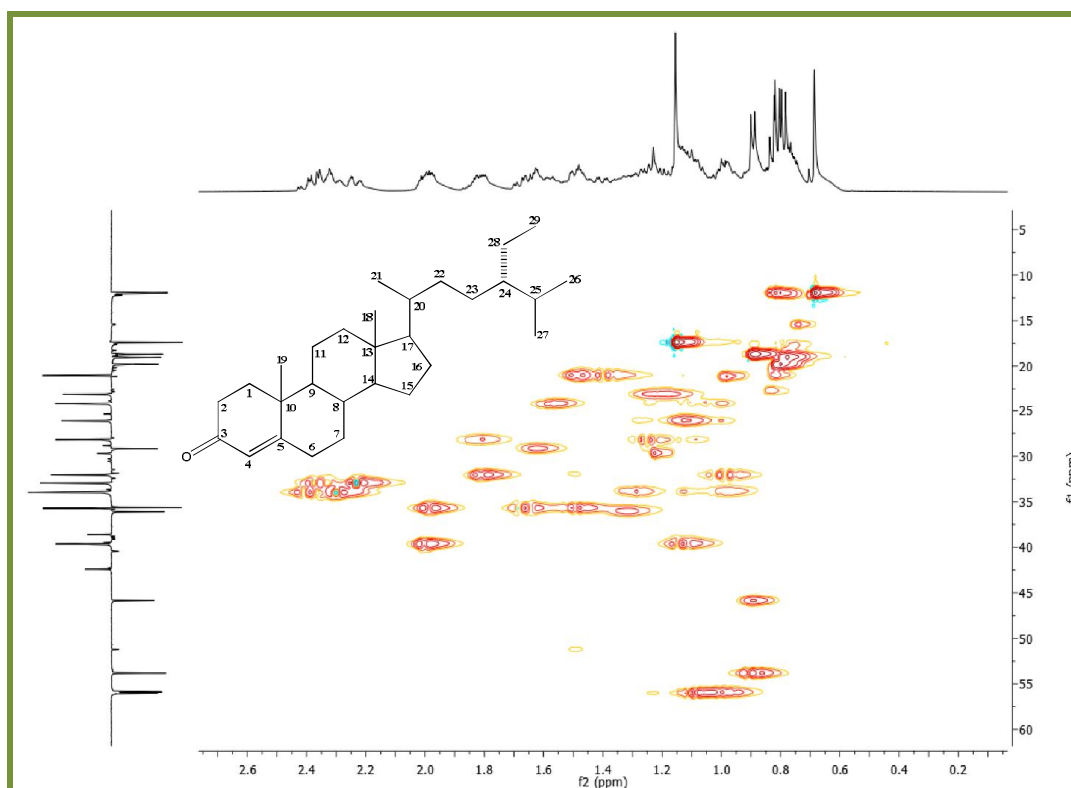


**Figura 171-** Expansão do espectro HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-11** na região de (60-5 ppm) x (2,6-0,2 ppm).

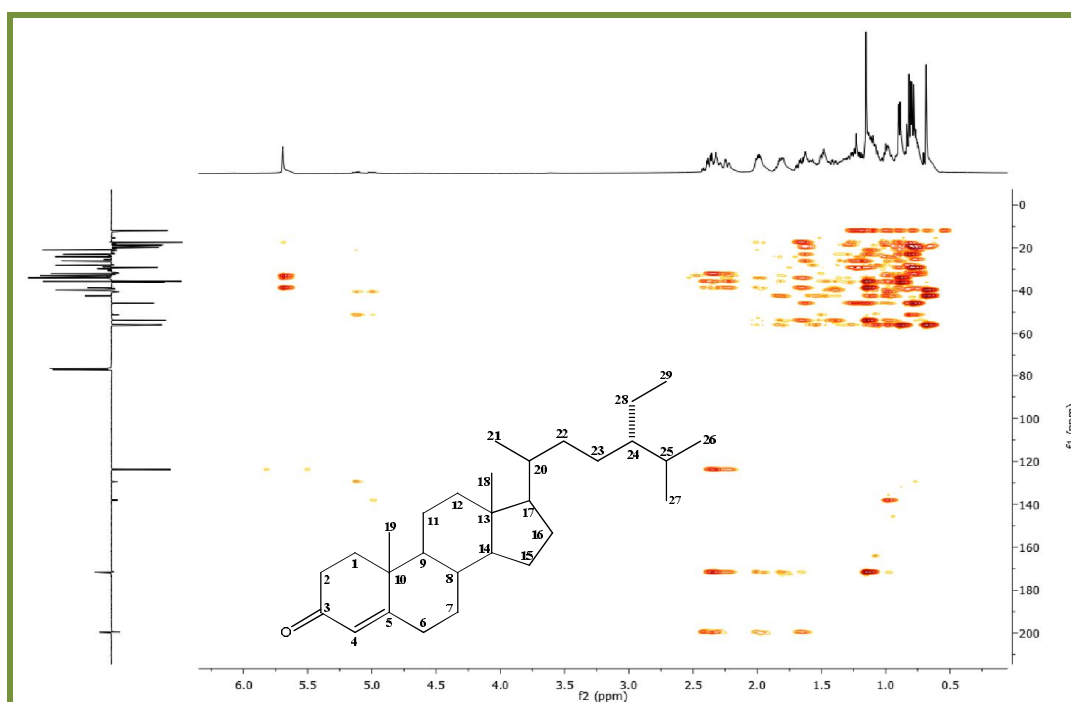


**Figura 172-** Espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz) de **Cg-11**

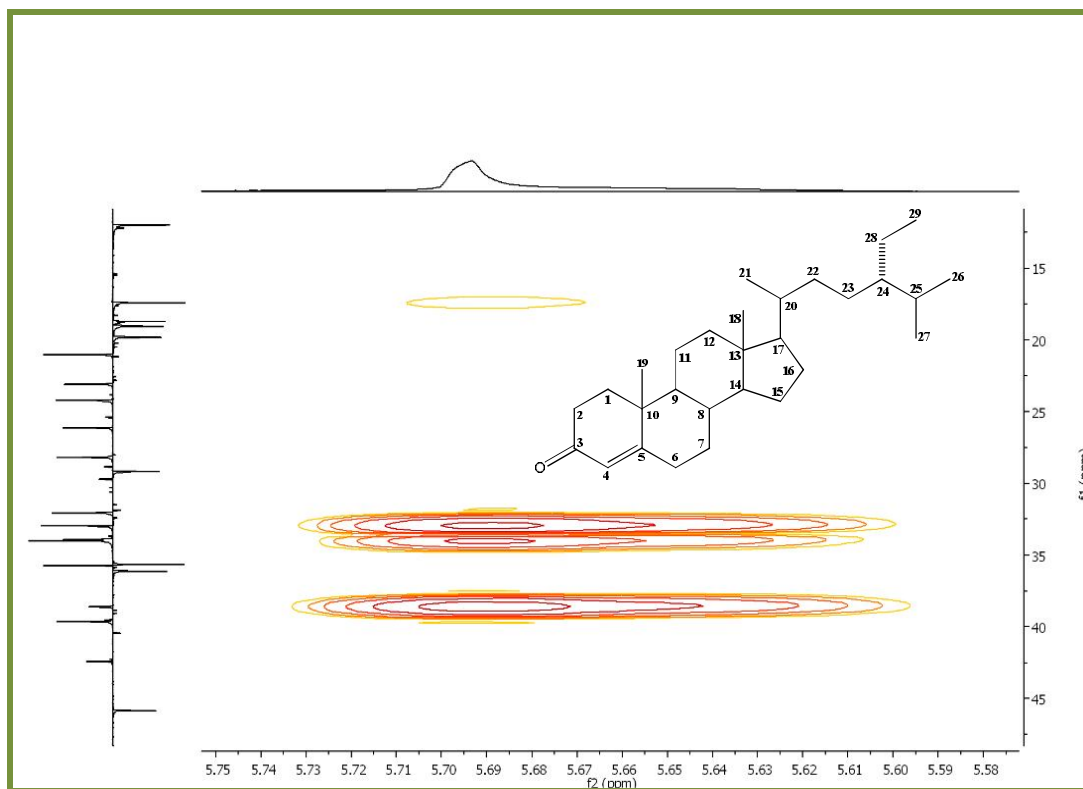


**Figura 173-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-11** na região de (45-15 ppm) x (5,75-5,58 ppm).

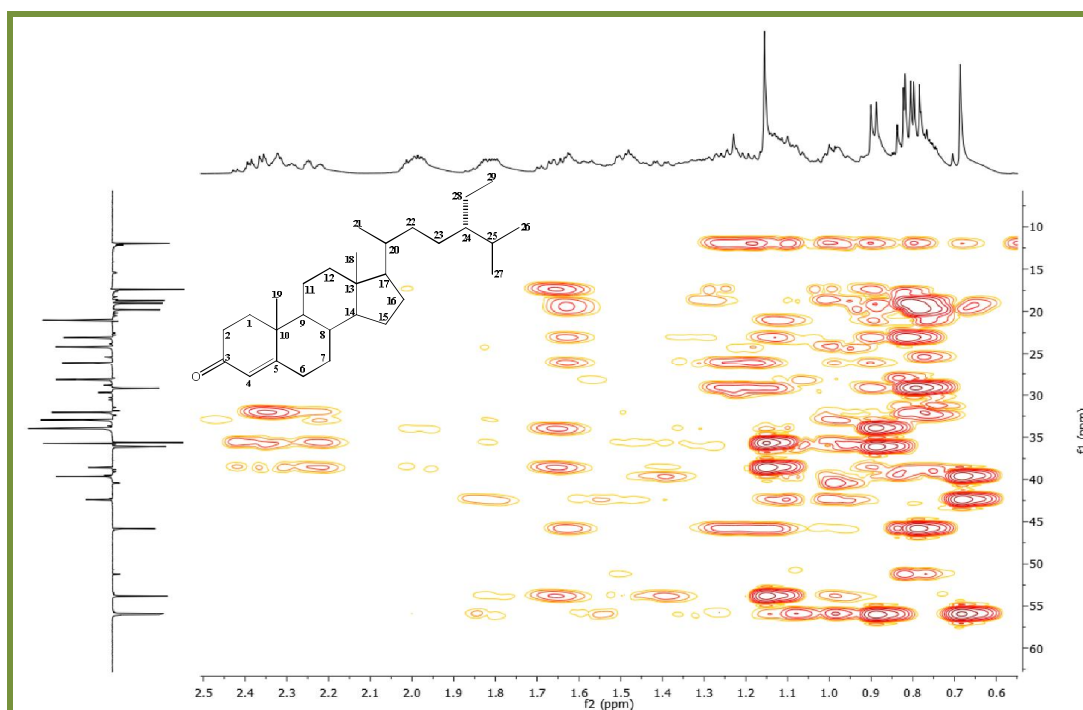


**Figura 174-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-11** na região de (60-10 ppm) x (2,5-0,6 ppm).

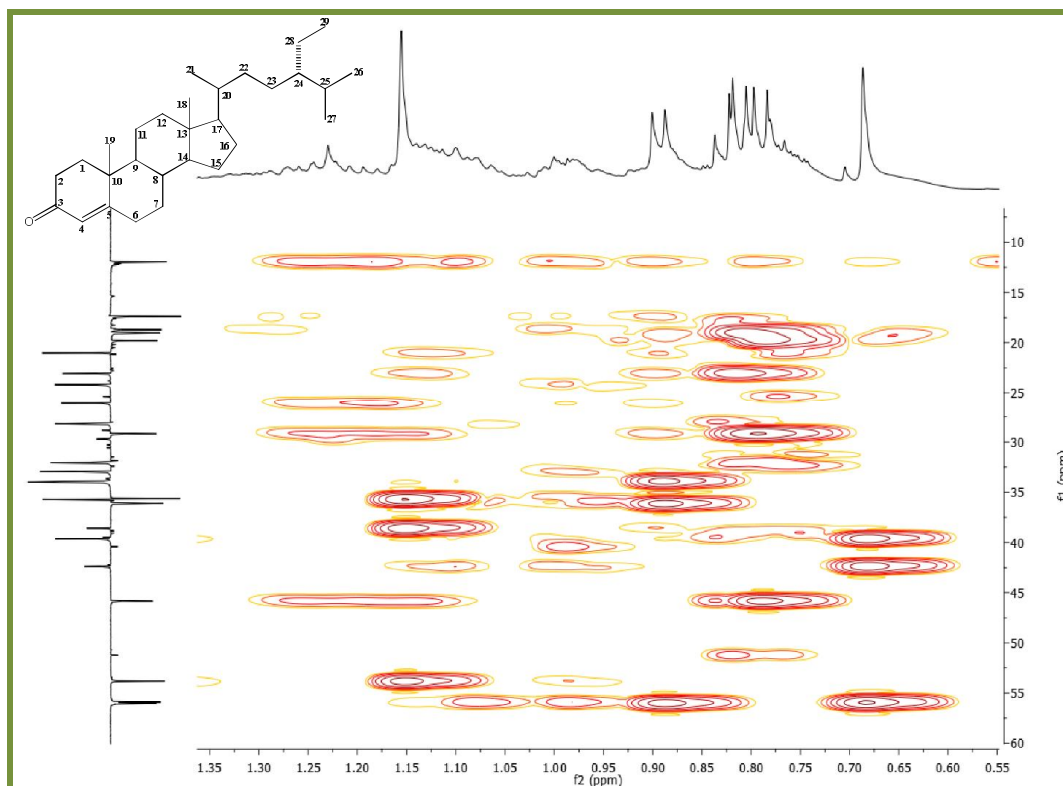


**Figura 175-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-11** na região de (60-10 ppm) x (1,35-0,55 ppm).

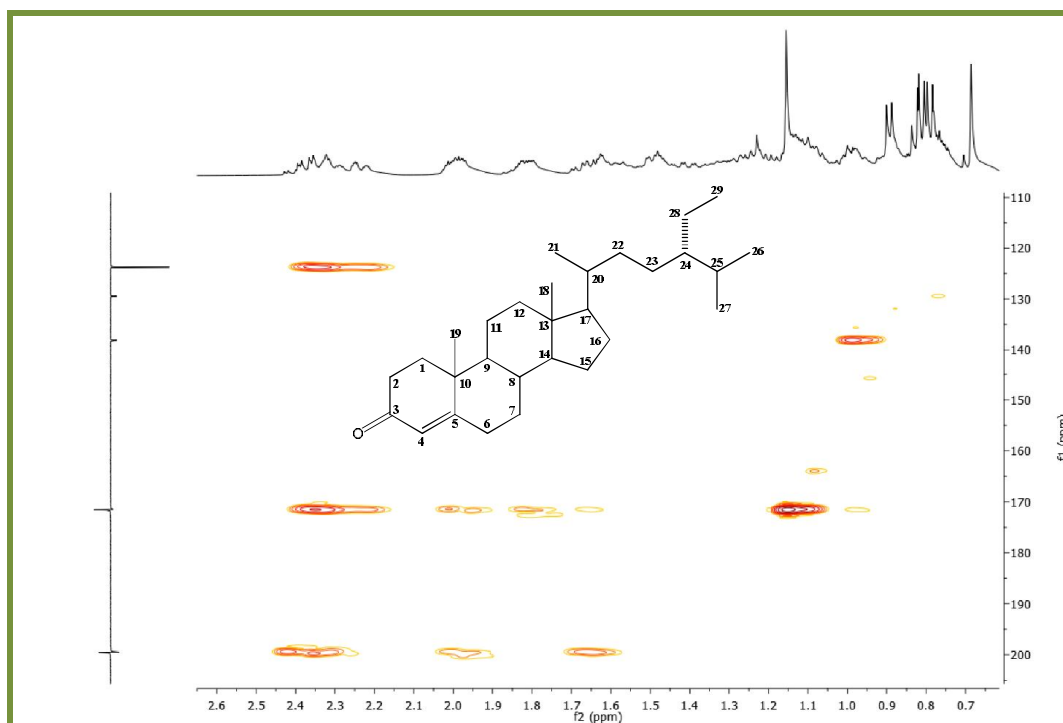


**Figura 176-** Expansão do espectro HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **Cg-11** na região de (200-110 ppm) x (2,6-0,7 ppm).

### 5.5. Composição química do óleo essencial das folhas de *Croton grewoides*

O óleo foi obtido por hidrodestilação das folhas da *Croton grewoides* com rendimento de 0,1% em relação ao peso de material fresco utilizado. A porcentagem de identificação dos componentes voláteis do óleo foi de 97,40%, com um total de 18 componentes identificados. A análise qualitativa e quantitativa do óleo essencial foi realizada por CG-EM. A identificação de substâncias foi realizada comparando os seus espectros de massa com o banco de dados de CG-EM (62 Nist. lib.) e o índice de retenção de Kovats foi obtido por co-injeção do óleo essencial com uma mistura de hidrocarbonetos padrão (C9-C24), aplicando a equação de “Van den Dool & Kratz” (18). Monoterpeno (55,56%) e sesquiterpenos (44,44%) foram os principais grupos de constituintes químicos isolados, sendo os compostos majoritários:  $\alpha$ -pineno (47,43%), sabineno (12,09%), limoneno (7,98%), biciclogermacreno (5,96%), *trans*-cariofileno (5,51%), germacreno D (4,96%) (Tabela 16, p. 267). Esta composição química é consistente com os dados da literatura para constituintes voláteis da espécie *Croton* (MORAIS et al., 2006).

**Tabela 16-** Composição química do óleo essencial *Croton grewoides*

| <b>SUBSTÂNCIAS</b>        | <b>(% RELATIVA)</b> | <b>IK EXP.</b> | <b>IK LIT.*</b> |
|---------------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| $\alpha$ -pineno          | 47,43               | 931            | 939             |
| Sabineno                  | 12,09               | 968            | 976             |
| $\beta$ -pineno           | 1,91                | 972            | 980             |
| Mirceno                   | 0,70                | 986            | 991             |
| $\alpha$ -felandreno      | 0,61                | 1001           | 1005            |
| limoneno                  | 7,98                | 1023           | 1031            |
| 1,8 cineol                | 2,21                | 1025           | 1033            |
| $\gamma$ -terpineno       | 0,61                | 1052           | 1062            |
| 4-tujanol                 | 0,55                | 1093           | 1097            |
| 4-terpeneol               | 0,75                | 1169           | 1177            |
| $\alpha$ -copaeno         | 1,29                | 1368           | 1376            |
| <i>trans</i> -cariofileno | 5,51                | 1411           | 1418            |
| $\alpha$ -humuleno        | 0,61                | 1444           | 1454            |
| germacreno D              | 4,96                | 1471           | 1481            |
| Biciclogermacreno         | 5,96                | 1487           | 1494            |
| $\beta$ -bisaboleno       | 2,99                | 1499           | 1509            |
| $\Delta$ -cadineno        | 0,46                | 1513           | 1524            |
| espatulenol               | 0,78                | 1564           | 1576            |
| <b>Total identificado</b> | <b>97,40</b>        |                |                 |

Componentes identificados baseados no IR e GC-MS listados de acordo com a ordem de eluição na coluna DB-5 (30 m).

### 5.6. Atividade moduladora da resistência bactéria à drogas do óleo essencial de *Croton grewoides*

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) do norfloxacino e da tetraciclina foram observadas em 64µg/mL e 32µg/mL, respectivamente. Embora o EOC<sub>g</sub> e o α-pineno não apresentaram atividade antibacteriana relevante (CIM = 0,5%), quando eles foram incorporados no meio de cultura a uma concentração subinibitória (CIM ¼), observou-se uma modulação da resistência.

Na presença do EOC<sub>g</sub>, o CIM do norfloxacino e da tetraciclina foi de 16µg/mL (redução 4X) e 0.5µg/mL (redução 64x), respectivamente. O α-pineno não age como um modulador da atividade antibiótica para o norfloxacino, mas a atividade moduladora da resistência à tetraciclina, foi reduzida à 32x a CIM da proteína de efluxo da tetraciclina (1 µg /mL) (Tabela 17, p. 268).

**Tabela 17.** Concentração inibitória mínima (µg/mL) do antibiotico na ausência e presença do óleo essencial de *Croton grewoides* e do α-pineno na concentração subinibitória.

| Substância                                       | MIC de antibiótico (µg/mL) |              |
|--------------------------------------------------|----------------------------|--------------|
|                                                  | Norfloxacino               | Tetraciclina |
| <b>Ausência</b>                                  | 64                         | 32           |
| <b>óleo essencial de <i>Croton grewoides</i></b> | 16 (4x)*                   | 0,5 (64x)    |
| <b>α-pineno (47.43%)</b>                         | 64                         | 1 (32x)      |

\* parênteses os fatores de redução da MIC.

É uma ideia provocativa e legítima que outros componentes importantes do EOC<sub>g</sub> também ajam como moduladores da resistência. Experimentos estão planejados para avaliar esse idéia.

Alguns estudos relatam o efeito potencializador de óleos essenciais quando combinados com drogas antimicrobianas convencionais (FILOCHE et al., 2005; SHAHVERDI et al., 2007; ROSATO et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2007), mas é o fato digno de nota que encontramos na literatura apenas poucos trabalhos avaliando óleos essenciais como moduladores da resistência à drogas pela inibição da bomba

de efluxo (CÉGIÉLA-CARLIOZ et al., 2005; COSTA et al., 2008), sendo importante mencionar que o EOC<sub>g</sub> apresentou melhor modulação.

Portanto, os resultados aqui apresentados sugerem que o óleo essencial de *Croton grewoides* e os componentes principais  $\alpha$ -pineno são uma fonte de potencial adjuvantes de antibióticos, ou seja, como possíveis inibidores da bomba de efluxo em bactérias, modulação ou mesmo inversão da resistência bacteriana aos antibióticos.

## CONCLUSÕES



## 6. Conclusão

O estudo farmacológico das partes aéreas de *Croton grewioides* Baill. levou a identificação de nove diterpenos, três derivados fenólicos e um esteroide, sendo três inéditos na literatura, dois isolados pela primeira vez no gênero e oito descritos pela primeira vez na espécie em estudo.

Doze destas substâncias foram isoladas da fase hexânica e uma da fase acetato de etila, sendo identificadas através de análise espectroscópicas de Infravermelho, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais e análise espectrométrica de Massas e cromatografia gasosa em comparação com a literatura.

Estas substâncias foram identificadas como sendo:

- ☛ *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\alpha$ ,16-olide-21-ate (*grewiona* A) e *ent*-2-oxo-cleroda-3,13-dien-15 $\beta$ ,16-olide-21-ate (*grewiona* B), sendo descrita pela primeira vez na literatura.
- ☛ *ent*-15,16-epoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno (*velamona*), anteriormente isolada de *Croton campestris*, entretanto sendo descrita pela primeira vez em *Croton grewioides*.
- ☛ *ent*-15,16-epoxi-20-acetoxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrieno, isolada de *Croton campestris*, todavia descrita pela primeira vez em *Croton grewioides*.
- ☛ ácido *ent*-15,16-epóxi-2-oxo-3,13(16),14-clerodatrien-20-óico (ácido *grewiólico*), relatada pela primeira vez na literatura.
- ☛ 2-oxo-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -cleroda-3,13-dien-15,16-olideo, isolada pela primeira vez no gênero *Croton*.
- ☛ ácido cleroda-3,13-dien-15,16-olideo-8-óico (ácido *patagônico*), isolado anteriormente de outras espécies, no entanto sendo descrita pela primeira vez em *Croton grewioides*.
- ☛ ácido *ent*-caur-16-en-19-óico (ácido *caurenólico*), relatado anteriormente em *Croton argyrophylloides*, porém descrito pela primeira vez em *Croton grewioides*.
- ☛ *ent*-7 $\alpha$ -acetoxitraquiloban-18-óico, isolado pela primeira vez no gênero *Croton*.
- ☛ ferulato de octila, descrito em *Croton megalocarpus*, todavia relatado pela primeira vez em *Croton grewioides*.
- ☛ 4-alil-1,2-dimetoxibenzeno (metil eugenol) e 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona (acetofenona), isoladas de outras espécies de *Croton*, entretanto descritas pela primeira vez em *Croton grewioides*.
- ☛ estigmast-4-en-3-ona (estigmastenona), anteriormente relatada em *Croton hieronymi*, no entanto descrita pela primeira vez em *Croton grewioides*.

A composição química do óleo essencial de *Croton grewioides* obtido por hidrodestilação de suas folhas frescas foi determinado após análise em cromatografia gasosa acoplada a

espectrometria de massas, tendo sido identificados dezoito componentes, dentre os quais,  $\alpha$ -pineno (47,43%) é o composto majoritário seguido de sabineno (12,09%), limoneno (7,98%), biciclogermacreno (5,96%), *trans*-cariofileno (5,51%), germacreno D (4,96%), respectivamente.

O óleo essencial e o  $\alpha$ -pineno não apresentaram atividade antibacteriana significativa frente às linhagens de *Staphylococcus aureus* usadas, mas atuaram como moduladoras da resistência bacteriana aos antibióticos.

## REFERÊNCIAS



## Referências

- ADAMS, R. P. Identification of essential oil components by chromatography/mass spectroscopy. **Allured Publ. Corp. Carol Stream**, 1995.
- AHMAD, V. U.; KHAN, A.; FAROOQ, U.; KOUSAR, F.; KHAN, S. S.; NAWAZ, S. A.; ABBASI, M. A.; CHOUDHARY, M. I. Three New Cholinesterase-Inhibiting *cis*-Clerodane Diterpenoids from *Ostostegia limbata*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 4, p. 378-381, 2005.
- AHMED, B.; ALAM, T.; VARSHNEY, M.; KHAN, S. A. Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family. **Journal of Ethnopharmacology**, v.79, n.3, p.313-316, 2002.
- ALBUQUERQUE, U. P.; ANDRADE, L. H. C. Conhecimento botânico tradicional e conservação em uma área de Caatinga no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v. 1, p. 273-285, 2002.
- ALLEM, A. C. & IRGANG, B. E. Flora Ilustrada do Rio Grande do Sul: Euphorbiaceae. **Boletim do Instituto Central de Biociências**, Série Botânica, v. 34, n. 4, p. 1-97, 1975.
- ANDRADE, N.C.; BARBOSA-FILHO, J.M.; SILVA, M.S.; CUNHA, E.V.L. Diterpenes and volatile constituents from the leaves of *Xylopia caynnensis* Mass. **Biochemical Systematics and Ecology**, v.32, p.1055-1058, 2004.
- ARAÚJO-JÚNIOR, V. T.; SILVA, M. S.; DA-CUNHA, E. V. L.; AGRA, M. F.; SILVA-FILHO, R. N.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BRAZ-FILHO, R. Alkaloids and diterpenes from *Croton moritibensis*, **Pharmaceutical Biology**, v.42, p.62-67, 2004.
- ARAUJO-JUNIOR, V. T.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; AGRA, M. F.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; VIEIRA, I. J. C.; BRAZ-FILHO, R.; BARBOSA-FILHO, J. M. Muscicapines, a new class of guaiane-type sesquiterpene alkaloids from *Croton muscicapa*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 3B, p. 553-557, 2005.
- ARAUJO-JÚNIOR, V. T. Perfil fitoquímico do gênero *Croton* e análise de *Croton polyandrus* Spreng, *Croton moritibensis* Baill. e *Croton muscicapa* Mull. Arg.

(Euphorbiaceae), p. 131. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), UFPB, João Pessoa, 2003.

ASUZU, I. U.; SHETTY, S. N.; ANIKA, S. M. Effects of chronic oral administration in mice of the gut-stimulating crystals of *Croton penduliflorus* seed oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 30, n. 2, p. 135-143, 1990.

BARROSO, G. M.; PEIXOTO, A. L.; ICHASO, C. L. F.; COSTA, C. G.; GUIMARÃES, E. F.; LIMA, A. C. **Sistemática de Angiospermas do Brasil**. Viçosa: Imprensa Universitária, v. 2, 1991.

BARROSO, G. M.; MORIM, M. P.; PEIXOTO, A. L. & ICHASO, C. L. F. **Frutos e sementes. Morfologia aplicada à sistemática de Dicotiledôneas**. Viçosa: Editora UFV, 1999.

BERNARDI, M. M.; DE SOUZA-SPINOSA, H.; BATATINHA, M. J. M.; GIORGI, R. *Croton zehntneri*: possible central nervous system effects in rodents. **Journal Ethnopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 285-287, 1991.

BEZERRA, J. L.; COSTA, G. C.; LOPES, T. C.; CARVALHO, I. C. D. S.; PATRÍCIO, F. J.; SOUSA, S. M.; AMARAL, F. M. M.; RABELO, J. M. M.; GUERRA, R. N. M.; RIBEIRO, M. N. S.; NASCIMENTO, F. R. F. Avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 631-637, 2006.

BHAKUNI, D. S.; DHAR, M. L.; DHAR, M. M.; DHAWAN, B. N.; GUPTA, B.; SRIMALI, R. C. Screening of indian plants for biological activity - Part III. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 9, p. 91, 1971.

BIGHETTI, E. J. B.; HIRUM-LIMA, C. A.; GRACIOSO, J. S.; BRITO, A. R. M. S. Anti-inflamamtory and antinociceptive effects in rodents of the essential oil of *Croton cajucara* Benth. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 12, p. 1447-1453, 1999.

BRAGA, R. **Plantas do nordeste: especialmente do Ceará**. Natal: Fundação Guimarães Duque, 509p, 1976. (Coleção Mossoroense, 42).

BRAZ-FILHO, R. Brazilian phytochemical diversity: bioorganic compounds produced by secondary metabolism as a source of new scientific development, varied industrial

applications and to enhance human health and the quality of life. **Pure and Applied Chemistry**, v. 71, n.9, p. 1663-1672, 1999.

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

CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A.; NETO, A. S. O; VALLE, R. M. R.; ERA, G. A. Antispasmodic effects of an alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 17, p. 313-321, 1984.

CAMPOS, A. R.; ALBUQUERQUE, F. A. A.; RAO, V. S. N.; MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C. Investigations on the antinociceptive activity of crude extracts from *Croton cajucara* leaves in mice. **Fitoterapia**, v. 73, n. 2, p. 116-120, 2002.

CAPASSO, A.; PIACENTE, S.; DE TOMMASI, N.; RAGUCCI, M.; PIZZA, C. Constituents of *Croton menthodor* and their effects of eletrically induced contractions of the guinea-pig isolated ileum. **Phytotherapy Research**, v. 14, n. 3, p. 156-159, 2000.

CHEN, Z. P.; CAI, Y.; PHILLIPSON, J. D.; Studies on the anti-tumour, anti-bacterial, and wound-healing properties of dragon's blood. **Planta Médica**, v. 60, n. 6, p. 541-545, 1994.

COELHO-DE SOUZA, A. N.; CRIDDLE, D. N.; LEAL-CARDOSO, J. H. Selective modulatory effects of the essential oil of *Croton zehntneri* on isolated smooth muscle preparations of the guinea-pig. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 3, p. 189-194, 1998.

COSTA, M.; DI STASI, L. C.; KIRIZAWA, M.; MENAÇOLLI, S. L. J.; GOMES, L.; TROLIN, G. Screening im mice of some medicinal plants used for analgesic purpose in the state of São Paulo. Part II. **Journal of Etnopharmacology**, v. 27, p. 25-33, 1989.

CRAVEIRO, A. A.; ANDRADE, C. H. S.; ABBREU MATOS, F. J.; WILSON DE ALENCAR, J. Anise-like flavor of *Croton aff zehntneri*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 26, n.23, p.772-773, 1978.

CRAVEIRO, A. A.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W. Essential and fatty oils of *Croton sonderianus*. **Revista Latinoamericana de Química**, v.9, p.95-97, 1978.

- CRAVEIRO, A. A.; AFRÂNIO, G. A.; ANDRADE, H. S.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W.; MACHADO, M. I. L. **Óleos Essenciais de Plantas do Nordeste**. Fortaleza: Edições UFC, 1981.
- CRONQUIST, A. **An integrated System of Classification of Flowering Plants**. New York: Columbia University Press, v. 55, 1981.
- CRONQUIST, A. **The evolution and classification of flowering plants**. 2.ed. New York: Botanical Garden Press, p. 555. 1988.
- CRUZ, G. L. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. 2 ed. Ed. EDEL: Rio de Janeiro, 1982.
- CUNHA, P. A., 2005. **Aspectos Históricos Sobre Plantas Medicinais, Seus Constituintes Activos e Fitoterapia**. Disponível em: <<http://www.antoniopcunha.com.sapo.pt/>> Acessado em 26 de agosto de 2011.
- EL BABILI, F.; MOULIS, C.; BON, M.; RESPAUD, M. J.; FOURASTI, I. Three furanoditerpenes from the bark of *Croton campestris*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 1, p. 165-169, 1998.
- FARNSWORTH, N. R.; BLOMSTER, R. N.; MESSMER, W. M.; KING, J. C. PERSINOS, G. J.; WILKES, J. D. A phytochemical and biological review of the genus *Croton*. **Lloydia**, v. 32, n. 1, p. 1-28, 1969.
- FENG, P. C.; HAYNES, L. J.; MAGNUS, K. E.; PLIMMER, J. R.; SHERRAT, H. S. A. Pharmacological Screening of some west Indian medicinal plants. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 14, p. 556-561, 1962.
- FERNANDES, A. & GOMES, M. A. F. Plantas de cerrado no litoral cearense. **Anais do XXVI Congresso Nacional de Botânica**. Rio de Janeiro. 1975.
- FOGLIO, M. A.; QUEIROGA, C. L.; SOUSA, I. M. O.; RODRIGUES, R. A. F. Plantas Medicinais como fontes de Recursos Terapêuticos: Um modelo multidisciplinar. **Revista Multiciência**, n. 7, 2006.
- FORERO, E.; CHAVEZ, R.; BERNAL, H. Y. Agrotecnologia para el cultivo de sangre de grado o sangregado. In: MARTINEZ, J. V.; BERNAL, H. J.; CACERES, A. Fundamentos de

agrotecnologia para el cultivo de plantas medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello, Santafé de Bogotá: **Ciencia y Tecnología para el Desarrollo**, p. 157-190, 2000.

GIBBONS, S.; UDO, E. E. **Phytotherapy Research**, v. 14, p. 139-140, 2000.

GUERRA, M. P.; NODARI, R. O. **Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos**. In: SIMÕES, C.M.O. *et al.* Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed., Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/UFSC, p. 13-28, 2004.

GUPTA, R.; GABRIELSEN, B.; FERGUSON, S. M. Nature's medicines: Traditional knowledge and intellectual property management. Case studies from the National Institutes of Health (NIH) USA, **Current Drug Discovery Technologies**, v. 2, p. 203, 2005;

GURGEL, L. A.; SILVA, R. M.; SANTOS, F. A.; MARTINS, T. O.; MATTOS, P. O.; RAO, V. S. N. Studies on the antidiarrhoeal effects of dragons blood from *Croton urucurana*. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 4, p. 319-322, 2001.

HECKER, E.; LUTZ, D.; WEBER, J.; GOERTTLER, K.; MORTON, J. F. Multistage tumor development in the esophagus-the first complete experimental analysis of an etiologic model situation involving co-carcinogens as environmental risk factors of cancer in man. **Abstract 13th International Cancer Congress**, 1982.

HIRUMA-LIMA, C. A.; GRACIOSO, J. S.; NUNNES, D. S.; SOUZA BRITO, A. R. M. Effects of an essential oil from the bark of *Croton cajucara* Benth. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 51, n. 3, p. 341-346, 1993.

HIRUMA-LIMA, C. A.; SPADARI-BRATIFISCH, R. C.; GRASSI-KASSISSE, D. M.; BRITO, A. R. M. S. Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. **Plant Medicine**, v. 65, n. 4, p. 325-330, 1999.

HORGEN, F. D.; EDRADA, R. A.; DE LOS REYES, G.; AGCAOILI, F.; MADULID, D. A.; WONGPANICH, V.; ANGERHOFER, C. K.; PEZZUTO, J. M.; SOEJARTO, D. D.; FARNSWORTH, N. R. Biological screening of rain forest plot trees from Palawan Island (Philippines). **Phytomedicine**, v. 8, n. 1, p. 71-81, 2001.

- ICHIBARA, Y.; TAKEYA, K.; HITOTSUYANAGI, Y.; MORITA, H.; OKUYAMA, S.; SUGANUMA, M.; FUJIKI, H.; MOTIDOME, M.; ITOKAWA, H. Cajucarinolide and isocajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from *Croton cajucara*. **Planta Medica**, v.58, n.6, p.549-551, 1992.
- KAATZ, G. W.; SEO, S. M. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 39, p. 2650-2655, 1995.
- LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H.; MAGALHÃES, P. J. Essential oil of *Croton nepataefolius* decrease blood pressure through na action upon vascular smooth muscle: studies in DOCA-salt hypertensive rats. **Planta Medica**, v.66, n.2, p.138-143, 2000.
- LEE, H. K.; KIM, Y. K.; KIM, Y. H.; ROH, J. K. Effect of bacterial growth-inhibiting ingredients on the ames mutagenicity of medicinal herbs. **Mutation Research**, v. 192, p. 99-104, 1987.
- LEWIS, W. H.; ELVIN-LEWIS, P. F. **Medical Botany: plants addecting man's health**. John Wiley, New York, p. 515, 1977.
- LI, J. W.-H.; VEDERAS, J. C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an EndlessFrontier? **Science**, v. 325, n. 161, p. 161-165, 2009.
- LIUAB, H.; JINA, Y. S.; SONGA, Y.; YANGA, X. N.; YANGA, X. W.; GENGB, D. S.; CHENA, H. S. Three new compounds from *Arnebia euchroma*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 12, n. 4, p. 286–292, 2010.
- LOPES, D.; BIZZO, H. R.; SOBRINHO, A. F. S.; PEREIRA, M. V. G. **Journal Essential Oil Research**, v. 15, p. 48, 2003.
- LOPES E LOPES, M. I.; SAFFI, J.; ECHEVERRIGARAY, S.; HENRIQUES, J. A. P.; SALVADOR, M. Mutagenic and antioxidant activities of *Croton lechleri* sap in biological systems. **Journal of Ethnopharmacology**, v.95, p.437–445, 2004.
- LOPES, W. B; MORONI, F. T.; BRANDEBURGO, M. I. H.; HAMAGUCHI, A. Desenvolvimento de um método alternativo ao uso de animais de laboratório para avaliação da toxicidade de extratos vegetais. **Horizonte Científico**. Uberlândia. v. 1, n. 1, 2002.

LUCIANO, J. H. S.; MORAIS, S. M. Estudo químico dos óleos essenciais do *Croton zehntneri* de Viçosa (CE) e do *Zanthoxylum syncarpum* de Fortaleza (CE). In: 23ª Reunião Anual da SBQ, 2000, Poços de Caldas. **Resumos..., Anais da 23ª Reunião Anual da SBQ**. 2000.

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

MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; ARRUDA, A. C.; PAMPLONA, S. G.; VANDERLINDE, F. A.; LAPA, A. J.; ECHEVARRIA, A.; GRYNBERG, N. F.; COLUS, I. M.; FARIAS, R. A.; LUNA COSTA, A. M.; RAO, V. S. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of *Croton cajucara*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.70, n.1, p.41-55, 2000.

MAGALHÃES, P. J. C.; CRIDELE, D. N.; TAVARES, R. A.; MELO, E. M. MOTA, T. L.; LEAL-CARDOSO, J. H. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effect of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 3, p. 172-177, 1998.

MAHIDOL, C.; RUCHIRAWAT, S.; PRAWAT, H.; PISUTJAROENPONG, S.; ENGPRASERT, S.; PHANNIPHA, C.; TENGCHASRI, T.; SIRISINHA, S.; PICHAS, P. Biodiversity and natural product drug discovery. **Pure and Applied Chemistry**, v. 70, n. 11, p. 2065-2072, 1998.

MARQUES, F. A.; WENDLER, E. P.; MACEDO, A.; WOSCH, C. L.; MAIA, B. H. S.; MIKAMI, A. Y.; ARRUDA-GATTI, I. C.; PISSINATI, A.; MINGOTTE, F. L. C.; ALVES, A.; VENTURA, M. U. Response of *Diabrotica speciosa* (Coleoptera: Chrysomelidae) to 1,4-Dimethoxybenzene and Analogs in Common Bean Crop. **Brazilian archives of biology and technology an international journal**, v. 52, n. 6, p.1333-1340, 2009.

MATOS, F. J. A. **Introdução à fitoquímica experimental**. 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997.

MAY, G.; WILLUHN, G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. **Arzneim-forsch**, v. 28, n. 1, p. 1-7, 1978.

- MEZA, E. N.; PARIONA, M. **Nombres aborígenes peruanos de los espécies de *Croton* que producen el látex denominado sangre de grado**. Lima: Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos, p. 44, 1999.
- MISHRA, A. K.; DUBEY, N. K.; MISHRA, L. A fungitoxic principle from the leaves of *Prunus persica*. **Pharmaceutical and Pharmacological Letters**, v. 2, n. 6, p. 203-206, 1993.
- MONTE, F.J.Q.; DANTAS, E.M.G. & BRAZ-FILHO, R. New diterpenoids from *Croton argyrophylloides*. **Phytochemistry**, v.27, n.10, p.3209-3212, 1988.
- MORAES, G. J. DE & J. A. MCMURTRY. Biology of *Amblyseius citrifolius* (Denmark and Muma) (Acarina - Phytoseiidae). Riverside: **Hilgardia**, v. 49, n. 1, p. 1-29, 1981.
- MÜELLER, J. *Croton*. **Flora Brasiliensis Von Martius**, v.11, n.2, p.81-274, 1873.
- NASCIMENTO-JÚNIOR, J. M.; COSTA, K. S.; TORRES, K. R.; ALVES, R. M. S. Política nacional de medicamentos desafios e perspectivas. **Revista de Administração e Inovação em Saúde**, v. 1, n. 4, p. 42-49, 2010.
- NEWMAN, D. J. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery?. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 51, p. 2589–2599, 2008.
- OLIVEIRA, A. C.; LEAL-CARDOSO, J. H.; SANTOS, C. F.; MORAIS, S. M.; COELHO-DE-SOUZA, A. N. Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton zehntneri* in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 11, p. 1471-1474, 2001.
- OHNO, N.; MABRY, T.J.; ZABEL, V.; WATSON, W.H. Tetrachyrin, a new rearranged kaurenoid lactone, and diterpene acids from *Tetrachyron orizabaensis* and *Helianthus ebulis*. **Phytochemistry**, v.18, n.10, p.1687-1689, 1979.
- PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Editora Cengage Learning: São Paulo, 2010.
- PERES, M. T. L. P.; MONACHE, F. D.; PIZZOLATTI, M. G.; SONTOS, A. R. S.; BEIRITH, A.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A.; Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmacological criteria used in their isolation. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 3, p. 209-211, 1998.

PERSINO-PURDUE, G. P.; BLOMSTER, R. N.; BLAKE, D. A.; FARNSWORTH, N. R. South American plants II: taspine isolation and anti-inflammatory activity. **Journal of Pharmaceutical Science**, v.68, n.1, p.124-126, 1979.

PIETERS, L.; DE BRUYNE, T.; CLAEYS, M.; VLIETINCK, A.; CALOMME, M.; VAN DEN BERGHE, D. Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (*Croton* spp.) as an inhibitor of cell proliferation. **Journal of Natural Products**, v.56, n.6, p.899-906, 1993.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 45-61, 2002.

POLLITO, P. A. Z. Dendrologia, anatomia do lenho e “status” de conservação das espécies lenhosas dos gêneros *Cinchona*, *Croton* e *Uncaria* no estado do Acre, Brasil. Tese de doutorado, Programa de Pós-Graduação em Recursos Florestais, Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, SP, 2004. 200f.

PUEBLA, P.; CORREA, S. X.; GUERRERO, M.; CARRON, R.; SAN FELICIANO, A. New *cis*-Clerodane Diterpenoids from *Croton schiedeana*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 3, p. 328-329, 2005.

RANDAU, K. P.; FLORÊNCIO, D. C.; FERREIRA, C. D.; XAVIER, H. S. Avaliação preliminar da atividade farmacológica (antiespasmódica e antiulcerogênica) do extrato aquoso bruto de *Croton rhamnifolius* H. B. K. e *Croton rhamnifolioides* Pax e Hoffm (Euphorbiaceae). **Revista Icta**, v. 20, n.1, p. 61-68, 2002.

RIVERA, A. P.; FAINI, F.; CASTILLO, M. 15  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amyrin and patagonic acid from *Baccharis magellanica* and *Baccharis patagonica*. **Journal of Natural Products**, v. 51, n. 1, p.155-157, 1988.

ROUQUAYROL, M. Z.; FONTELES, M. C.; ALENCAR, J. E.; JOSE DE ABREU MATOS, F.; CRAVEIRO, A. A. Molluscicidal activity of essential oils from northeastern brazilian plants. **Revista Brasil de Pesquisa Médica Biológica**, v. 13, p. 135-143, 1980.

SAMPAIO, E. V. S. B. **Fitossociologia**. In: SAMPAIO, E. V. S. B.; MAYO S. J.; BARBOSA, M. R. V. (eds.) Pesquisa botânica nordestina: progresso e perspectivas. Recife: Sociedade Botânica do Brasil/Seção Regional de Pernambuco, p. 203-230, 1996.

SANTOS, A. G.; PEREZ, C. C.; TININIS, A. G.; BOLZANI, V. S.; CAVALHEIRO, A. J. Clerodane diterpenes from leaves of *Casearia sylvestris* Swartz. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1100-1103, 2007.

SHETTY, S. N.; ANIKA, S. M.; ASUZU, U. I. Investigations on *Croton penduliflorus* hutch: I. Observations on pharmacognostic, physicochemical and pharmacological characteristics. **International Journal of Crude Drug Research**, v. 21, n. 2, p. 49-58. 1983.

SILVA, C. G. V. **Bioatividade de extratos etanólicos de *Croton* sobre *Plutella xylostella*(L.) e ação fumigante e composição química de óleos essenciais de *Croton grewoides* (Baill.) sobre *Zabrotes subfasciatus* (Boheman)**. 2007. Dissertação (Mestrado), Programa de pós-graduação em Entomologia Agrícola, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Pernambuco, 2007.

SILVA, J. S.; SALES, M. F.; TORRES, D. S. C. O gênero *Croton* (Euphorbiaceae) na microrregião do Vale do Ipanema, Pernambuco, Brasil. **Rodriguésia**, v. 60, n. 4, p. 879-901. 2009.

SILVA, R. M.; OLIVEIRA, F. A.; CUNHA, K. M. A.; MAIA, J. L.; MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; NASCIMENTO, N. R. F.; SANTOS, F. A.; RAO, V. S. N. Cardiovascular effects of transdehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. In press: **Vascular Pharmacology**, 2005.

SOARES, M. G.; DE FELIPPE, A. P. V.; GUIMARÃES, E. F.; KATO, M. J.; ELLENAB, J.; DORIGUETTO, A. C. 2-Hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone from Leaves of *Peperomia glabella*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 7, p. 1205-1210, 2006.

SOUSA JR., P. T.; DALL'OGGIO, L. E.; SILVA, L. E.; FIGUEIREDO, U. S.; VIEIRA, P. C.; MACHADO, H. V.; SANTOS, L. G. Gênero *Acosmium*: composição química e potencial farmacológico. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1, p. 150-157, 2009.

- TAVARES, J. F.; QUEIROGA, K. F.; SILVA, M. V. B.; DINIZ, M. F. F. M.; BARBOSA FILHO, J. M.; da CUNHA, E. V. L.; SIMONE, C. A.; ARAÚJO JÚNIOR, J. X.; MELO, P.S.; HAUN, M.; SILVA, M. S. *ent-trachylobane* diterpenoids from *Xylopia langsdorffiana*. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 960-962, 2006.
- VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, P. D. **Journal of Chromatography**, v. 11, 463-471, 1963.
- VAISBERG, A. J.; MILLA, M.; PLANAS, M. C.; CORDOVA, J. L.; AGUSTI, E. R.; FERREYRA, R.; MUSTIGA, M. C.; CARLIN, L.; HAMMOND, G. B. Taspine is the cicatrizant principle in sangre de grado extracted from *Croton lachleri*. **Planta Medica**, v.55, n.2, p.140-143, 1989.
- VIEGAS JR., C.; NICASTRO, P. C.; FOSSALUZZA, P. C.; GOMES, C. P.; SANTOS, L. A.; BOLZANI, V. S.; PIVATTO, M.; SILVA, D. J. C.; MELO, G. M. A.; SILVA, Y .K .C.; MOREIRA, M. S. A.; COSTA, R. S.; AREAS, T. F. M. A.; CASTRO, N. G. Modificações estruturais na (-)-cassina e LASSBio-767: estratégias para a descoberta e otimização de novos candidatos a fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 2, p. 117-127, 2009.
- YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.
- WANG, X.; ZHANG, F. M.; LIU, Z. X.; FENG, H.; YU, Z. B.; LU, Y.; ZHAI, H.; BAI, F.; SHI, Y.; LAN, M.; JIN, J.; FAN, D. Effects of the essential oil from *Croton tiglium* L. on intestinal transit in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 117, p. 102-107, 2008.
- WEBSTER, G. L. A provisional synopsis of the sections of the genus *Croton* (Euphorbiaceae). **Taxon**, v.42, p.793-823, 1993.
- WEBSTER, G. L. Classification of the Euphorbiaceae. **Annales Missouri Botanical Garden**. v.81, p.3-32, 1994.
- WEBSTER, G. L.; DEL-ARCO-AGUILAR, M. J.; SMITH, B. A. Systematic distribution of foliar trichome types in *Croton* (Euphorbiaceae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v.121, p.41-57, 1996.

WEHRLI, F. W.; NISHIDA, T. The use of Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Natural Products Chemistry. **Varian AG**, p. 230, 1978.

WILLIAMS, J. E. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on una de gato and sangre de grado. **Alternative Medicine Review**, v.6, n.6, p.567-79, 2001.