

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 27/02/2020.

UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Química de Araraquara

Programa de Pósgraduação em Química

Estudo fitoquímico e atividades biológicas do extrato etanólico das
folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae)

DAYLIN GAMIOTECA TURRO

Tese apresentada ao Instituto de
Química, Universidade Estadual
Paulista, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em
Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Co-Orientador: Prof. Dr. Daniel Rinaldo

Araraquara

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

G192e Gamiotea Turro, Daylin
 Estudo fitoquímico e atividades biológicas do extrato
 etanólico das folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) /
 Daylin Gamiotea Turro. –
 Araraquara: [s.n.], 2018
 158 f.: il.

 Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
 Instituto de Química
 Orientador: Lourdes Campaner dos Santos
 Coorientador: Daniel Rinaldo

 1. Euforbiácea. 2. Flavonóides. 3. Diabetes mellitus.
 4. Citotoxicidade. 5. Cromatografia líquida de alta de eficiência.
 I. Título

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Estudo fitoquímico e atividades biológicas do extrato etanólico das folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae)"

AUTORA: DAYLIN GAMIOTEA TURRO

ORIENTADORA: LOURDES CAMPANER DOS SANTOS

COORIENTADOR: DANIEL RINALDO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:


Prof.^a Dr.^a LOURDES CAMPANER DOS SANTOS
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. ALBERTO JOSÉ CAVALHEIRO
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof.^a Dr.^a ANA HELENA JANUÁRIO
Departamento de Química / Universidade de Franca - UNIFRAN - Franca


Prof.^a Dr.^a MARY ANN FOGLIO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas


Prof.^a Dr.^a HOSANA MARIA DEBONSI
Departamento de Física e Química / Faculdade de Ciências Farmacêutica - USP - Ribeirão Preto

Araraquara, 27 de agosto de 2018

Dados curriculares

Dados pessoais

Nome: Daylin Gamiotea Turro

Filiação: Delfin Adalberto Gamiotea Spengler e Mirsa Turro Guilian

Naturalidade: La Habana/Cuba

E-mail: gamiotea.turro@unesp.br

daylingamioteaturro@gmail.com

Formação acadêmica

Graduação

Instituição: Universidad de La Habana, Facultad de Química.

Local: La Habana/Cuba.

Curso: Química Licenciatura.

Período: 1991 – 1996.

Pós-graduação:

Mestrado

Instituição: Universidad de La Habana, Facultad de Química.

Título da dissertação: Semisíntesis de derivados de Prostaglandina B₂ con borohidruro de sodio.

Orientador: Dr. José Antonio González Lavaut

Local: Universidad de La Habana, Facultad de Química

Período: 09/1998– 11/2000.

Doutorado

Instituição: Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Instituto de Química de Araraquara.

Título da Tese: Estudo fitoquímico e atividades biológicas do extrato etanólico das folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Co-Orientado: Prof. Dr. Daniel Rinaldo

Bolsista: CAPES (período 10/2014 – 07/2018)

Local: Araraquara/SP

Período: 08/2014 – 07/2018

Atuação profissional

Instituto de Investigaciones Fundamentales em Agricultura Tropical “Alejandro de Humboldt” (INIFAT).

Período: 2006-2014. Vínculo: Servidor público. Especialista em pesquisa e desenvolvimento. Carga horária: 44. Regime: Dedicção exclusiva.

Centro de Química Farmacéutica (CQF).

Período: 1996-2004, Vínculo: Servidor público. Pesquisador. Carga horária: 44, Regime: Dedicção exclusiva.

Artigos publicados em revistas científicas

1. **GAMIOTE A-TURRO, D.**; CAMAFORTE, N.A.P.; VALERINO-DIAZ, A.B.; ORTIZ-NÚÑEZ, Y.; RINALDO, D.; BOSQUEIRO, J.R.; DOKKEDAL, A.L. AND SANTOS, L.C. Qualitative and quantitative analysis of ethanolic extract and phenolic fraction of *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) leaves and their hypoglycemic potential. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 6, p. 1419–1427, 2018.
2. VALERINO-DIAZ, A.B.; **GAMIOTE A-TURRO, D.**; ZANATTA, C.; VILEGAS, W. GOMES MARTINS, C. H.; SOUZA SILVA, T.; RASTRELLI, L. AND SANTOS L.C. New polyhydroxylated steroidal saponins from *Solanum paniculatum* L. leaf alcohol tincture with antibacterial activity against oral pathogens. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 33, p. 8703–8713, 2018.
3. THAYNA HENRIQUES MARCONDES; DAYLIN GAMIOTE A TURRO; ANA CAROLINE ZANATTA SILVA; LOURDES CAMPANER DOS SANTOS. Avaliação do potencial antirradicalar e determinação do teor de flavonoides totais das frações acetato de etila e n-butanol das folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) coletadas em Havana, Cuba. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 37 Supl. 1, Agosto 2016.
4. YARELIS ORTIZ NÚÑEZ; JANET RODRÍGUEZ SÁNCHEZ; YULIET AGUADO RODRÍGUEZ; MARÍA E. RUENES FIGUEROA; MARÍA E. ÁLVAREZ VALDÉS; YANNIN LORENZO RODRÍGUEZ; LUZ DIVINA LIÑEIRO; **DAYLIN GAMIOTE A TURRO**; IVÁN SIXTO SAYAGO. Efecto de la aplicación combinada de extractos de paraíso y el bioproducto dimabac sobre la germinación de semillas de tomate (var. Inifat-28) en cepellón. **Agrotecnia de Cuba**, v. 37, n. 2, p. 39-51, 2013.
5. YARELIS ORTIZ NÚÑEZ; RAFAEL F. CASTAÑEDA RUIZ; MARÍA E. ÁLVAREZ VALDÉS; YANNIN LORENZO RODRÍGUEZ; BEATRIZ RAMOS GARCÍA; LIUBA PLANA PÉREZ; IRMA MARRERO GRANADO; DORIS GARCÍA VÁZQUEZ; YULIET AGUADO RODRÍGUEZ; MARÍA E. RUENES FIGUEROA; **DAYLIN GAMIOTE A TURRO**. Actividad fungicida de espécies de *Cladobotryum* sobre *Cladosporium*

colocasiae y *Cladosporium oxysporum*. **Agrotecnia de Cuba**, v. 36, n. 1, p. 80-84, 2012.

6. YARELIS ORTIZ NÚÑEZ; IRAIDA SPENGLER SALABARRÍA; RUBÉN AVILÉS PACHECO; YAMILET RODRÍGUEZ DÍAZ; MARÍA E. ÁLVAREZ VALDÉS; YANNIN LORENZO RODRÍGUEZ; **DAYLIN GAMIOTEA TURRO**; YOLANDA MARTÍNEZ; YULIET AGUADO RODRÍGUEZ. Agroquímicos naturales a partir de plantas cubanas. **Agrotecnia de Cuba**, v. 33, n. 1, p. 28-35, 2009.

7. IRAIDA SPENGLER SALABARRÍA; ALEXANDER B. VALERINO DÍAZ; TELCE GONZÁLEZ MORERA; **DAYLÍN GAMIOTEA TURRO**; TRINA H. GARCÍA PÉREZ. Estudio fitoquímico y de actividad alelopática del extracto de *n*-hexano del follaje de *Lantana trifolia* L. **Revista CENIC Ciencias Químicas**, v. 40, n. 1, p. 33-37, 2009.

8. **DAYLIN GAMIOTEA-TURRO**; OSMANY CUESTA-RUBIO; SYLVIA PRIETO-GONZÁLEZ; FRANCESCO DE SIMONE; SIRO PASSI; LUCA RASTRELLI. Antioxidative Constituents from the Leaves of *Hypericum styphelioides*. **Journal of Natural Product**, v. 67, n. 5, p. 869–871, 2004.

9. PRIETO-GONZÁLEZ, S.; GONZÁLEZ, J. A.; MOLINA, J., DIEGUEZ, R.; GARRIDO, G.; **GAMIOTEA-TURRO, D.**; HERRADA, D.; AGUERO, J. B.; MORA, G. A.; VELEZ, H.; RASTRELLI, L. Utilización de productos naturales en el tratamiento antiviral. **Revista Cubana de Química**, v. 13, p. 408-412, 2001.

10. **GAMIOTEA, D.**; RIVAS, Y.; RUIZ, R.; MARQUEZ, M.; GARCIA, N. AND GONZALEZ, J. A. *Pseudoplexaura porosa* y *Eunicea tourniforti*: Aplicación de dos nuevas gorgonias em la hidrolisis del éster metílico de Prostaglandina A₂. **Revista Cubana de Farmacia**, Supp. Esp., v. 34, p. 345–347, 2000.

Participação em congressos

1. **Gamiotea-Turro, D.**; Valerino-Díaz, A. B.; Ortiz-Nuñez, Y.; Rinaldo, D., Bosqueiro, J. R.; Camaforte, N. A. and Santos, L. C. Chemical characterization of antidiabetic active ethanolic extract from *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) leaves. **41ª Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química**, 2018.
2. Valerino-Díaz, A. B.; **Gamiotea-Turro, D.**; Zanatta, A. C.; Vilegas, W. and Santos, L. C. New steroidal saponins from *Solanum paniculatum* L. (Solanaceae) leaves. **41ª Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química**, 2018.
3. Rodriguez, J. E.; Rodriguez, Z. and **Gamiotea-Turro, D.** Characterization of *N,N,N*-trimethylchitosan chloride obtained on a bench scale. **VII Congresso Internacional de Biomateriais**, 2018.
4. Valerino-Díaz, A. B.; **Gamiotea-Turro, D.**; Martins, C. H. G.; Ambrosio, M. A.; Vilegas, W. and Santos, L. C. Antimicrobial activity of the ethanolic extract and the

- saponin fraction from *Solanum paniculatum* L. **6th BCNP Brazilian Conference on Natural Products/XXXII RESEM**, 2017.
5. **Gamiotea-Turro, D.**; Valerino-Diaz, A. B.; Marcondes, T. H. and Santos, L. C. Phenolic compounds from *Jatropha aethiopica* used in the folk Cuban medicin. **XIII Jornada Paulista de Plantas Medicinai**s, 2017.
 6. Marcondes, T. H.; **Gamiotea-Turro, D.** and Santos, L. C. Avaliação do potencial antirradicalar e determinação do teor de flavonoides totais das frações acetato de etila e n-butanol das folhas de *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) coletadas em Havana, Cuba. **VI Congresso Científico da UNESP e II Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia**, 2016.
 7. **Daylin Gamiotea-Turro** and Iván S. Sayago. Uso y abuso de los agroquímicos. Consecuencias. **Intercambio participativo sobre el sistema agroecológico de producción de hortalizas bajo condiciones de organoponia**, 2014.
 8. **Gamiotea-Turro, D.**; Ruenes-Figueroa, M. E.; Álvarez-Valdés, M. E.; Aguado-Rodriguez, Y.; Lorenzo-Rodriguez, Y.; Ortiz-Nuñez, Y.; Valerino-Diaz, A. B.; Spengler-Salabarría, I. Natural products: Bioregulators in the seed germination for obtaining innocuous foods. **III Congreso Internacional de Farmacología de productos Naturales (FAPRONATURA 2012)**, 2012.
 9. **Gamiotea-Turro, D.**; Aguado-Rodriguez, Y.; Ruenes-Figueroa, M. E.; Álvarez-Valdés, M. E.; Ortiz-Nuñez, Y.; Lorenzo-Rodriguez, Y. and Valerino-Diaz, A. B. Extratos vegetais como promotores da germinação de sementes de hortaliças. **IV Congresso de Agricultura Tropical - Tropico 2012**, 2012.
 10. **Gamiotea-Turro, D.**; Álvarez-Valdés, M. E.; Perera, W.; Aguado-Rodriguez, Y.; Ortiz-Nuñez, Y.; Valerino-Diaz, A. B.; Spengler-Salabarría, I.; Lorenzo-Rodriguez, Y. Propiedades anti-oxidantes de la *Jatropha aethiopica*. **IV Congreso Iberoamericano y del Caribe de Productos y Medicinas Naturales (ProdMedNatur 2010)**, 2010.
 11. **Gamiotea-Turro, D.**; Álvarez-Valdés, M. E.; Aguado-Rodriguez, Y.; Ortiz-Nuñez, Y.; Lorenzo-Rodriguez, Y. and Valerino-Diaz, A. B. Usos etnomédicos de las especies de *Jatrophas* presentes en el Arboretum del INIFAT. **Ier Congreso Internacional LABIOFAM 2010. Ier Simposio de Productos Naturales en la Terapia contra el Cáncer**, 2010.
 12. Ortiz-Nuñez, Y.; Castañeda, R. F.; Plana, L.; Álvarez-Valdés, M. E.; Lorenzo-Rodriguez, Y.; Ramos, B.; Gonzalez, N.; Aguado-Rodriguez, Y.; **Gamiotea-Turro, D.** and Ruenes-Figueroa, M. E. Actividad fungicida de hongos anamórficos sobre especies de *Cladosporium* spp. **XVII Congreso Científico Internacional del INCA**, 2010.
 13. **Gamiotea-Turro, D.**; Perera, W.; Álvarez-Valdés, M. E.; Lorenzo-Rodriguez, Y.; Ortiz-Nuñez, Y.; Aguado-Rodriguez, Y.; Valerino-Diaz, A. B.; Spengler-Salabarría, I. Determinación de la capacidad antioxidante y del contenido de fenoles totales de la especie *Jatropha aethiopica*. **XVIII Congreso Ítalo- Latino-americano de Etno medicina. "Juan Tomás Roig y Mesa". VIII Taller de los Productos Naturales**, 2009.

14. **Gamiotea-Turro, D.**; Álvarez-Valdés, M. E.; Lorenzo-Rodríguez, Y.; Ortiz-Nuñez, Y.; Aguado-Rodríguez, Y.; Valerino-Díaz, A. B.; Spengler-Salabarría, I. Propiedades etnomédicas de três espécies de *Jatropha* cultivadas em Cuba. **XVIII Congreso Ítalo- Latino-americano de Etno medicina. “Juan Tomás Roig y Mesa”**. VIII Taller de los Productos Naturales, 2009.
15. M. E. Álvarez Valdés, M. Alfonso, R. Avilés, Y. Ortiz-Nuñez, Y. Martínez, Y. Lorenzo, **D. Gamiotea-Turro**, Y. Aguado. Atividade inseticida e fungicida de *Thuja orientalis* L. **IV encuentro Internacional por el Desarrollo Forestal Sostenible**, 2009.
16. Y. Ortiz-Nuñez, I. Spengler Salabarría, Y. Rodríguez Díaz, M. E. Álvarez Valdés, Y. Lorenzo Rodríguez, **D. Gamiotea-Turro**, Y. Aguado. Actividad antimicrobiana de *Juniperus lucayana* B. **IV encuentro Internacional por el Desarrollo Forestal Sostenible**, 2009.
17. **Gamiotea-Turro, D.**; Álvarez-Valdés, M. E.; Lorenzo-Rodríguez, Y.; Sánchez, R.; Hernández, Y.; González, M; Ortiz-Nuñez, Y.; Valerino-Díaz, A. B. and Spengler-Salabarría, I. *Jatropha aethiopica*: Composición química y actividad alelopática. **19 Conference of Chemistry**, 2008.
18. Pérez, C. E.; Álvarez, M. E.; González, M.; Villasana, R.; Pérez, D.; **Gamiotea-Turro, D.** and Spengler, I. Composición química y actividad alelopática frente a malezas de las hojas de *Wedelia trilobata* L. **19 Conference of Chemistry**, 2008.
19. **Gamiotea-Turro, D.**; Álvarez-Valdés, M. E.; Lorenzo-Rodríguez, Y.; Sánchez, R.; Hernández, Y.; González, M; Ortiz-Nuñez, Y.; Valerino-Díaz, A. B. and Spengler-Salabarría, I. Estudio preliminar de germinación de semillas de interés económico utilizando extractos de plantas. **XVI Congreso Científico Internacional del INCA**, 2008.
20. **Gamiotea-Turro, D.**; González-Lavaut, J. A. and Ramirez, E. *Zanthoxylum Kellermanii*: Especie con potencial antimicrobiano. **4to Congreso Forestal de Cuba. III Encuentro Internacional de Jóvenes Investigadores**, 2007.
21. González, J. A.; Rivas, Y.; Fernández, O.; Orta, R.; Padilla, A.; Castro, M. and **Gamiotea-Turro, D.** Prostanoides bioactivos de una fuente natural. **II Encuentro Internacional de Farmacia y Nutrición**, 2003.
22. **Gamiotea, D.**; Prieto, S.; González, J. A.; Molina, J.; Agüero, J.; Marquez, L. and Rivas, Y. Modulación de la actividad antiviral por efecto de la luz en el género *Hypericum*. **FotoCiencias 2002**, 2002.
23. **Gamiotea, D.**; Prieto, S.; González, J. A.; Molina, J.; Agüero, J.; Marquez, L. and Rivas, Y. Evaluación Fitoquímica de la especie *Hypericum styphelioides*, A. Rich. **Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina “Félix Pifano”**, 2001.
24. González, J. A.; Rivas, Y.; Fernández, O.; Orrett, E.; Orta, R.; Padilla, A.; Castro, M. and **Gamiotea-Turro, D.** Potencialidades de un recurso natural. **IV Congreso Internacional de Química**, 2001.
25. **Gamiotea, D.**; Rivas, Y.; Ruiz, R.; Marquez, L.; Garcia, N. and González, J. A. *Pseudoplexaura porosa* y *Eunicea tourniforti*: Aplicación de dos nuevas gorgonias en la hidrólisis del éster metílico de Prostaglandina A₂. **IV Encuentro Iberoamericano de las Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias**, 2000.

26. **Gamiotea-Turro, D.**; García, N.; González, J. A. and Rivas, Y. Prostaglandina E1: Intermediarios para su obtención. **III Congreso Internacional de la Sociedad Cubana de Química**, 1998.
27. **Gamiotea-Turro, D.**; González, J. C.; Estévez-Rodríguez, Y. and Ramos-Cairo, R. Hidracinas aromáticas para el marcaje de anticuerpos monoclonales. **III Congreso Internacional de la Sociedad Cubana de Química**, 1998.

Organização de cursos

1. 1^ª Escola de Verão do Insitutto de Química de Araraquara (UNESP-SP) (Fevereiro 2018). Prof^a. Dr^a. Lourdes C. dos Santos, Prof^a. Dr^a. Isabele R. Nascimento, **Daylin Gamiotea-Turro**, Alexander B. Valerino Díaz, Ana C. Zanatta, Felipe Hilário, Marcelo Amorim, Mayra Fonseca, Weslei Botero.
2. Protecção de Plantas (2013): Dra. Yarelis Ortiz Nuñez, Dr. Rubén Avilés, **Daylin Gamiotea Turro** (Alelopatia).
3. Manejo Integrado de Pragas (2012; 2011): Dra. Yarelis Ortiz Nuñez, Dr. Rubén Avilés, **Daylin Gamiotea Turro**, Maria de los A. Sayas.

Bancas

Graduação

- 1 Spengler-Salabarría, I.; Nogueiras, C. e Gamiotea-Turro, D. Participação em banca de Lyanne Rodríguez Pérez. “**Triterpenos con potencial anti-inflamatório aislados de la corteza del tallo de *Maytenus elaeodendroides* (Griseb)**”, 2012, Universidade de Havana, Cuba.

Comissões julgadoras

- 1 Presidente de Sessão Avaliadora na Sociedade Cubana de Química (2009). **Daylin Gamiotea-Turro.**
- 2 Membro da Comissão do Forum Municipal de Ciência e Técnica (2007; 2006). **Daylin Gamiotea-Turro.**

Orientações

- 1 Supervisão do desenvolvimento do TTC da aluna Thayna Henrique Marcondes, estudante do curso de Bacharelado em Química do Instituto de Química de Araraquara; onde desenvolve o projeto intitulado “Estudo fitoquímico comparativo de metabólitos secundários produzidos pela espécie *Jatropha multifida* L. cultivada no Brasil e em Cuba” com bolsa CUCA.

*“Debes amar la arcilla que va en tus manos,
debes amar su arena hasta la locura;
y sí no, no la emprendas que será en vano,
Sólo el amor alumbra lo que perdura,
sólo el amor convierte en milagro el barro.
Debes amar la hora que nunca brilla
y sí no, no pretendas tocar lo cierto
Sólo el amor engendra la maravilla,
sólo el amor consigue encender lo muerto”*

(Silvio Rodríguez)

Dedicado a:

Delfin Adalberto Gamiotea Spengler

Meu Pai
In memoriam

AGRADECIMENTOS

À Deus, por permitir estarmos hoje reunidos defendendo uma parte muito importante da minha vida.

À professora Lourdes Campaner dos Santos, por ser mãe, amiga, colega. Muito obrigada professora por ser como você é, autêntica e única.

Ao Prof. Dr. Daniel Rinaldo, pela sua amizade e me aceitar como doutoranda compartilhando os seus conhecimentos.

Ao Brasil, pela oportunidade que brinda aos estrangeiros para sermos formados nas suas Instituições.

Às agências de fomento CAPES, FAPESP e CNPq, pelo apoio na realização das pesquisas.

Ao Instituto de Química e sua Seção Técnica de Pós-Graduação por abrirem as oportunidades a Cuba. Wennia, Célia, Cintia, obrigado.

Aos servidores públicos da Biblioteca, da STAEPE, da STI, dos Serviços de Manutenção e Serviços Gerais. Muito obrigada pela paciência e compreensão.

Ao departamento de Química Orgânica, seus Docentes, Graduando e Pós-Graduandos, por oferecer-me seus laboratórios e companheirismo. Por demonstrar-me que o conhecimento pode estar em qualquer um de nós e principalmente, aprendi valorizar à Fitoquímica como uma parte ainda importante no desenvolvimento da Química. Não posso deixar de mencionar ao Dr. Nivaldo Borallo, Lucineia Vizzotto Marconcini, Prof. Dr. Ian Castro Gamboa, Profa. Dra. Isabele Rodrigues Nascimento, Dra. Juliana Rodrigues, João Luiz Bronzel Junior, Camila Luiza Cunha, Mayra Fonseca Costas e Natália Vieira. Espero todos saibam o por que do meu agradecimento, meu profundo carinho e respeito por vocês.

Aos colegas do meu grupo de Fitoquímica, primeiro por recebermos como família e depois por ensinar-me a crescer e me valorizar como profissional e pessoa: ao Wesley Botero, Felipe Hilário, Maiara Borges, João Pedro, Henrique Veloso, Pedrinho, Marcelo. À Ana Carolina Zanatta Silva (Aninha) e Thayna H. Marcondes, meu carinho, admiração e respeito muito especial.

À comunidade de Cubanos em Araraquara sem os quais a nossa vida teria sido diferente. Alguns conhecia desde Cuba, outros conheci aqui, mas ficaram como família. As famílias podem ter os seus problemas. Porém, acredito que na hora certa eles estarão presentes. Uns já continuaram suas vidas em outras terras, outros continuam aqui, mas sempre seremos “Cubanos em Araraquara” Mayté Paredes, Celia M. Casado Martins, Jorge R. Chanfrau, Bárbara M. Reyes, Deivys Leandro, Ana Isa Pérez Cordoves, Yayma Veranes, Leonar D. Granela, Michael Pérez Rodríguez, Yani, Viviam Ruz, Antonio Fernández, Patricia Carreaga e Paulo Henrique quem é um cubano mais. Os médicos cubanos Jorge, Yadian e Erika, Yisel. *Con ellos mi tranquilidad, mi salud y de mi familia, siempre estuvieron seguros.*

Aos amigos de São Carlos: Dianne, Yuleidi, Humberto, Elsie e Marcus, Ínes.

Às Instituições e pessoas que chegaram à nossa vida não por acaso e sim para formar parte do nosso passado, presente e futuro: Aos professores da escola EE Antônio J. de Carvalho, EE Narciso da Silva César, Lar Nossa Sra. das Mercês que acolheram a minha filha com muito amor (Andreia, Dalva, Rosângela, Irmã Cida, Sueli, Joseane, etc). Os meus vizinhos que formam parte da minha família brasileira: Maria Cecília Onofrio, Dona Luzia, Daiana (francesa), Wolter Logatte, Christina. Aos amigos dos nossos amigos que já são os meus amigos: Marcelio Souza, Vanusa e Flia, Daiana, Osmar e Katia, etc.

Mis amigos de siempre: Araisia y Flia, Wilmer Perera y Flia, Abel Gómez y Flia, Moisés Terrero "del Valle" y Flia, Yaelis Rivas y Flia. Todos son y siempre serán importantes en nuestras vidas.

Maite Docampo y Flia, mi mejor e incondicional amiga. Sin ti, sabes que esta batalla hubiera sido más difícil.

Jorge L. Escobar, Dunia García y Flia: Gracias por el afecto y las muestras de amistad y cariño sincero sobre todo em esta última etapa.

Mis querid@s amig@s del INIFAT, Yarelis Ortiz, Maria Elena Álvarez, Yuliet Aguado, Evelyn Gueishman, Ivan Sayago, Zoraida, Yannin, Ruben, Pancho. Están siempre presentes en mi corazón.

Maria Eugenia Ruenes Figueroa, de amiga pasaste a hermana que sin darme cuenta. No tengo más que escribir porque todo te lo he dicho.

Mi familia: primos, tios, ahijados, comadres y compadres. No imaginan el tamaño de la alegría cuando sé de uds, cuando nos reunimos en nuestras vacaciones em Cuba, cuando nos vemos por IMO. Wilmer, Tomasito, Yahima, Dulce, Iraida, Carlos, Anita, Ritsie, Fernandito, Anneriesse, Annerys.

A Beatris Leander y Marlon Valerino por siempre estar presente como si estuvieramos em el mismo País. Los quiero mucho, mucho.

A mi suegra, cuñados y concuñas. Sin uds no existiera esse hombre maravilloso que siempre me acompaña. Uds. también son mi familia: Miriam, Reinier, Martín, Yaquelin, Yaneisy, Mercedes, etc.

Mi madre, Mirsa Turro Guillan, mi inspiración y mi fuerza. Dios te bendiga siempre y nos permita disfrutar de tu claridade, alegría y sabiduria por muchos años más. Mi hermano, Alberto L. Gamiotea Turro: Siempre en mis pensamientos. Cuídate y DtB.

A minha pequena princessa, Lauren Valerino Gamiotea. Meu todo, a minha razão de viver, a minha maior motivação para me aventurar nessa história e para quem eu quero continuar.

Alexander B. Valerino Díaz: Meu esposo, amigo, cúmplice, companheiro, colega de trabalho. Não tenho palavras para descrever o importante que você é na minha vida. Muito obrigada mesmo por aceitar os meus defeitos e sobre tudo, por essa caminhada que estamos fazendo juntos.

A todos, "Muchas gracias".

RESUMO

A espécie *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) é usada em Cuba como planta ornamental e medicinal, conhecida como "Chaya" ou "mata diabetes". As pessoas garantem que o chá feito das folhas é capaz não só controlar o diabetes, mas também curá-la. Este trabalho teve como objetivo o estudo químico através da identificação, isolamento e elucidação estrutural dos metabólitos presentes no extrato etanólico das folhas de *Jatropha aethiopica*, assim como avaliar a atividade hipoglicemiante e a citotoxicidade desse extrato. Técnicas cromatográficas de isolamento e purificação (Sephadex LH-20, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao Detector de Arranjo de Diosdos (CLAE-DAD), Cromatografia Líquida de Media Pressão (CLMP)), assim como a otimização desses métodos, possibilitaram o isolamento e caracterização química de 12 substâncias utilizando técnicas espectroscópicas e espectrométricas. Foram quantificados por CLAE-DAD tanto no extrato etanólico quanto na fração fenólica, os metabólitos secundários identificados majoritariamente no DAD. A metodologia analítica foi validada segundo as normas da ANVISA. A análise por Cromatografia Líquida acoplada a espectrometria de massas com interface de ionização por electrospray (LC-ESI-MS/MS), foi útil na confirmação da presença de vários isômeros de flavonoides e compostos nitrogenados, bem como, na determinação do possível mecanismo de fragmentação dessas substâncias. A atividade hipoglicemiante foi determinada usando um modelo de camundongo swiss, no entanto a atividade citotóxica foi determinada mediante os testes colorimétricos MTT (Brometo de 3-((4,5-dimetiltiazol)-2, il)-2,5-difeniltetrazólio) e XTT (Hidrato de benzenilsulfito 3'-[1-[(fenilamino]-carbonil-3,4-tetrazólio]-bis-(4-metoxi-6-nitro) de sódio) para linhagens tumorais e células normais, respectivamente. Das 27 substâncias identificadas a partir do extrato etanólico das folhas de *J. aethiopica*, foram isoladas e caracterizadas duas substâncias nitrogenadas, três ácidos fenólicos e sete flavonoides: 3-carboxiamida-1-metilpiridinium (**1**); *N*-(2-aminobutilamil)-*N*-(1-hidroxi-1-isopropil)-*N*-2-oxo-5-amino-5-pentanol (**2**); ácido protocatecuico (**3**); quercetina 3-*O*- β -D-galactopiranosídeo [α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→2^{''})]-[α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→6^{''})] (**4**); quercetina 3-*O*- β -D-glicopiranosídeo [α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→2^{''})]-[α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→6^{''})] (**5**); canferol 3-*O*- β -D-galactopiranosídeo [α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→4^{''})]-[α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→6^{''})], descrita pela primeira vez nesse trabalho (**6**); canferol 3-*O*- β -D-glicopiranosídeo [α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→2^{''})]-[α -L-ramnopiranosil-(1^{'''}→6^{''})] (**7**); rutina (**8**); canferol-3-*O*-rutinosídeo (**9**); ácido cafeico (**10**); ácido *p*-cumárico (**11**) e quercetina (**12**). Na quantificação demonstrou-se os altos conteúdos de flavonoides que apresenta o extrato etanólico (62,5 mg g⁻¹) e a fração fenólica (61,7 mg g⁻¹). As demais estruturas das substâncias identificadas por análises de LC-ESI-MS, correspondem aos isômeros dos flavonoides isolados e outras estruturas ainda não identificadas. O estudo de atividade hipoglicemiante mostrou a potencialidade das folhas de *J. aethiopica*. Tanto os testes antitumorais quanto os de viabilidade celular mostraram a baixa citotoxicidade dessa espécie pelo qual pode-se sugerir que a mesma possa ser utilizada em formulações de tintura. Portanto, os dados desse trabalho podem auxiliar no potencial uso de *J. aethiopica* pela população.

Palavras chaves: *Jatropha aethiopica*; atividade hipoglicemiante; quantificação; flavonoides triglicosídeos; substâncias nitrogenadas.

ABSTRACT

Jatropha aethiopica (Euphorbiaceae) leaves are used in Cuba both as ornamental and medicinal plant. This species is known as "Chaya" or "mata diabetes". People have hypothesized that consumption of the tea made from fresh leaves is capable of not only controlling diabetes but also curing it. The main of this work was to study the chemical composition through the identification, isolation and structural elucidation of the metabolites present in the ethanolic extract of the leaves of *J. aethiopica*, as well as to evaluate the antihyperglycemic activity and cytotoxicity of this extract. Isolation and purification chromatography techniques (Sephadex LH-20, High Performance Liquid Chromatography coupled to the Photodiode Array Detector (HPLC-PAD), Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)), as well as the optimization of these methods, allowed the isolation and chemical characterization of 12 substances using spectroscopic and spectrometric techniques. The secondary metabolites identified by DAD detection at the ethanolic extract and the phenolic fraction, were quantified. The analytical methodology was validated according to ANVISA standards. Liquid Chromatography coupled to mass spectrometry with electrospray ionization interface (HPLC-ESI-MS/MS) analysis, was useful in confirming the presence of several isomers of flavonoids and nitrogen compounds, in addition to determinate the probable fragmentation mechanism of these substances. Hypoglycemic activity was determined using a swiss mouse model; nevertheless, cytotoxic activity was determined by the MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) and XTT ((sodium 2,3-bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)-carbonyl]-2H-tetrazolium) colorimetric assays for tumor and normal cell lines, respectively. Of the 27 substances identified from the ethanolic extract of the *J. aethiopica* leaves, two nitrogenous substances, three phenolic acids and seven flavonoids were isolated and characterized: 3-carbamoyl-1-methylpyridinium (**1**); 3-amino-4-((5-amino-5-hydroxy-2-oxopentyl) (1-hydroxy-2-methylpropyl) amino) butanamide (**2**); protocatechuic acid (**3**); quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1^{'''}→2^{''})-[α -L-rhamnopyranosyl-(1^{''''}→6^{'''})]- β -D-galactopyranoside (**4**); quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1^{'''}→2^{''})-[α -L-rhamnopyranosyl-(1^{''''}→6^{'''})]- β -D-glucopyranoside (**5**); kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1^{'''}→4^{''})-[α -L-rhamnopyranosyl-(1^{''''}→6^{'''})]- β -D-galactopyranoside, descrita pela primeira vez nesse trabalho (**6**); kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranosyl- (1^{'''}→2^{''})- [α -L-rhamnopyranosyl- (1^{''''}→6^{'''})]- β -D-glucopyranoside (**7**); rutin (**8**); kaempferol-3-O-rutinoside (**9**); caffeic acid (**10**); *p*-cumaric acid (**11**) e quercetin (**12**). High content of the quantified flavonoids in the ethanolic extract (62.5 mg g⁻¹) and in the phenolic fraction (61.7 mg g⁻¹) were demonstrated. The remaining structures of the identified substances by the LC-ESI-MS analysis correspond to isomers of the isolated flavonoids and other structures not identified. The hypoglycemic activity study showed the potentiality of *J. aethiopica* leaves. Both antitumor and cell viability tests showed the low cytotoxicity of this species by which suggest it the use in tincture formulations. Therefore, the data of this work can help in the potential use of *J. aethiopica* by the population.

Key words: *Jatropha aethiopica*, hypoglycemic activity; quantification; triglycosilated flavonoids; nitrogens compounds.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| BPC | <i>Base Peak Chromatogram</i> |
| ^{13}C | Isótopo do carbono |
| CCD | Cromatografia em camada delgada |
| CLAE | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| CLMP | Cromatografia Líquida de Media Pressão |
| CLAE-DAD | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada com Detector de Arranjo de diodos |
| D ₂ O | Água deuterada |
| DAD | Detetor de arranjo de Diodos |
| DM | <i>Diabetes Mellitus</i> |
| DMSO-d ₆ | Dimetilsulfóxido deuterado |
| EM | Espectrometria de Massas |
| ESI | <i>Electrospray ionization</i> (Ionização por electrospray) |
| FCN | Fração de Compostos Nitrogenados |
| FF | Fração Fenólica |
| Frç | Fração |
| ^1H | Isótopo do hidrogênio |
| HMBC | <i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> |
| HPLC | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> |
| LC-ESI-MS/MS | <i>Liquid Chromatography- Electrospray ionization-Mass Spectrometer</i> |
| LC-ESI-QTOF-MS | <i>Liquid Chromatography- Electrospray ionization-Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometer</i> |
| LP07 | Linhagem celular: adenocarcinoma de pulmão murino |
| MCF-7 | Linhagem celular: adenocarcinoma de mama humano |
| MeOH | Metanol |
| MPLC | <i>Medium Pressure Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Media Pressão) |
| MS | <i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas) |
| MTT | Brometo de 3-((4,5-dimetiltiazol)-2, il)-2,5-difeniltetrazólio |
| m/z | Relação massa carga |
| ^{15}N | Isótopo do nitrogênio |
| n-BuOH | n-Butanol |
| NCDs | Noncommunicable diseases (doenças não transmissíveis) |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PAD | <i>Photodiode Array Detector</i> (Detector com Arranjo de Fotodiodos) |
| PFGSE | <i>Pulsed field-gradient spin echo</i> (Ecos de spin com gradientes de campo magnético pulsados) |
| ppm | Partes por milhão |
| PTFE | Politetrafluoroetileno |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| RP18 | <i>Reversed Phase octadecylsilan</i> (Fase reversa octadecilsilano) |
| RPMI | Meio de cultura para o crescimento de células (<i>Roswell Park Memorial</i> |

| | |
|----------|---|
| | <i>Institute medium</i>) |
| SPE | <i>Solid Fase Extraction</i> (Extração em fase sólida) |
| STZ | Estreptozotocina (<i>streptozotocin</i>) |
| TFA | Ácido Trifluoracético |
| TOCSY 1D | <i>Total Correlation Spectroscopy 1 Dimension</i> |
| UNESP-SP | Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – São Paulo |
| UV | Ultravioleta |
| XTT | Hidrato de benzenilsulfito 3'-[1-[(fenilamino)-carbonil-3,4-tetrazólio]-bis-(4-metoxi-6-nitro) de sódio |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 1. | Espécies de importância económica dentro da família Euphorbiaceae | 25 |
| Figura 2. | Espécies do género <i>Jatropha</i> . | 31 |
| Figura 3. | Espécie <i>Jatropha aethiopica</i> Muell Arg | 35 |
| Figura 4. | Fluxograma de preparo e fracionamento do EE das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 53 |
| Figura 5. | Perfil cromatográfico do extrato etanólico de folhas de <i>J. aethiopica</i> , com espectros no UV representativos | 55 |
| Figura 6. | Representação dos sistemas benzoil (II) e cinamoil (I) dos flavonoides. Bandas I e II em um espectro no UV de flavonoide glicosilado e outro não glicosilado na posição 3 | 56 |
| Figura 7. | Fluxograma de isolamento das substâncias nos extrato etanólico das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 58 |
| Figura 8. | Espectro RMN ¹ H de 3 | 59 |
| Figura 9. | Estrutura do ácido protocatecuico 3 | 60 |
| Figura 10. | Espectro RMN ¹ H de 10 | 61 |
| Figura 11. | Estrutura do ácido cafeico 10 | 61 |
| Figura 12. | Espectro RMN ¹ H de 11 | 62 |
| Figura 13. | Estrutura do ácido <i>p</i> -cumárico 11 | 63 |
| Figura 14. | Espectro RMN ¹ H de 4 | 65 |
| Figura 15. | Mapa de contorno gHSQC de 4 | 65 |
| Figura 16. | Mapa de contorno gHMBC de 4 | 66 |
| Figura 17. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,57 de 4 | 66 |
| Figura 18. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,05 de 4 | 67 |
| Figura 19. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 4,38 de 4 | 67 |
| Figura 20. | Mapa de contorno gHMBC de 4 | 68 |
| Figura 21. | LC-MS (modo negativo) do extrato de <i>J. aethiopica</i> . Íon extraído <i>m/z</i> 755 | 69 |
| Figura 22. | Espectros de massas obtidos do pico de <i>m/z</i> 755 substância 4 | 70 |
| Figura 23. | Espectro ESI-MS/MS (modo negativo) de 4 | 70 |
| Figura 24. | Diagrama de fragmentação de flavonóis | 71 |
| Figura 25. | Estrutura do flavonoide 4 | 72 |
| Figura 26. | Espectro RMN ¹ H de 5 | 73 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 27. | Mapa de contorno gHSQC de 5 | 74 |
| Figura 28. | Mapa de contorno gHMBC de 5 | 74 |
| Figura 29. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,53 de 5 | 75 |
| Figura 30. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,06 de 5 | 75 |
| Figura 31. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 4,33 de 5 | 76 |
| Figura 32. | Mapa de contorno gHMBC de 5 | 77 |
| Figura 33. | Estrutura do flavonoide 5 | 77 |
| Figura 34. | Espectro RMN 1H de 6 | 78 |
| Figura 35. | Mapa de contorno gHSQC de 6 | 79 |
| Figura 36. | Mapa de contorno gHMBC de 6 | 80 |
| Figura 37. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,55 de 6 | 81 |
| Figura 38. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,05 de 6 | 81 |
| Figura 39. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 0,80 de 6 | 82 |
| Figura 40. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 4,35 de 6 | 82 |
| Figura 41. | Mapa de contorno gHMBC de 6 | 83 |
| Figura 42. | LC-MS (modo negativo) do extrato de <i>J. aethiopica</i> . Íon extraído m/z 739 | 84 |
| Figura 43. | ESI-MS/MS (modo negativo) do extrato de <i>J. aethiopica</i> . Íon extraído m/z 739 | 84 |
| Figura 44. | Diagrama de fragmentação do íon m/z 739 com clivagem homolítica via radical na posição 3-O-Glicosídeo e formação do íon radical $[Y_0-H]^-$ | 85 |
| Figura 45. | Estrutura do flavonoide 6 | 85 |
| Figura 46. | Espectro RMN 1H de 7 | 86 |
| Figura 47. | Mapa de contorno gHSQC de 7 | 87 |
| Figura 48. | Mapa de contorno gHMBC de 7 | 87 |
| Figura 49. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,48 de 7 | 88 |
| Figura 50. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 5,04 de 7 | 88 |
| Figura 51. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 0,78 de 7 | 89 |
| Figura 52. | Espectro TOCSY 1D com irradiação em δ_H 4,31 de 7 | 89 |
| Figura 53. | Mapa de contorno gHMBC de 7 | 90 |
| Figura 54. | Estrutura do flavonoide 7 | 91 |
| Figura 55. | Espectro RMN 1H de 8 | 92 |
| Figura 56. | Mapa de contorno gHSQC de 8 | 92 |
| Figura 57. | Mapa de contorno gHMBC de 8 | 93 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Figura 58. | Estrutura do flavonoide 8 | 93 |
| Figura 59. | Espectro RMN ¹ H de 9 | 94 |
| Figura 60. | Mapa de contorno gHSQC de 9 | 95 |
| Figura 61. | Mapa de contorno gHMBC de 9 | 96 |
| Figura 62. | Estrutura do flavonoide 9 | 96 |
| Figura 63. | Espectro RMN ¹ H de 12 | 97 |
| Figura 64. | Estrutura do flavonoide 12 | 97 |
| Figura 65. | Espectro RMN ¹ H da fração G-160 | 102 |
| Figura 66. | Espectro DOSY da fração G-160 | 103 |
| Figura 67. | Mapa de contorno gHMBC- ¹⁵ N da mistura G-160 | 104 |
| Figura 68. | Mapa de contorno gHSQC mistura G-160 | 104 |
| Figura 69. | Mapa de contorno gHMBC da mistura G-160 | 105 |
| Figura 70. | Espectro TOCSY 1D da substância 1 | 106 |
| Figura 71. | Espectro de massas mistura G-160 | 107 |
| Figura 72. | Espectro de massas MSMS do íon <i>m/z</i> 137 | 107 |
| Figura 73. | Estrutura da substância 1 | 107 |
| Figura 74. | Espectro RMN ¹ H da substância 2 identificada da mistura de G-160 | 109 |
| Figura 75. | Mapa de contorno gHMBC- ¹⁵ N da substância 2 na mistura G-160 | 109 |
| Figura 76. | Mapa de contorno gHSQC da mistura G-160 | 110 |
| Figura 77. | Mapa de contorno gHMBC da mistura G-160 | 111 |
| Figura 78. | Espectro TOCSY 1D da substância 2 , irradiado em δ_H 4,24 | 111 |
| Figura 79. | Espectro TOCSY 1D da substância 2 , irradiado em δ_H 3,20 | 112 |
| Figura 80. | Espectro TOCSY 1D da substância 2 , irradiado em δ_H 0,90 | 112 |
| Figura 81. | Espectro de massas mistura G-160 | 113 |
| Figura 82. | Espectro de massas MSMS do íon <i>m/z</i> 137 | 113 |
| Figura 83. | Diagrama do padrão de fragmentação proposto para a substância 2 | 114 |
| Figura 84. | Estrutura da substância 2 | 114 |
| Figura 85. | Perfil por LC-ESI-MS do extrato etanólico das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 116 |
| Figura 86. | Espectros representativos de ESI-MS/MS para distinguir as classes de metabólitos por meio de identificação da aglicona | 118 |
| Figura 87. | Espectros ESI-MS/MS para os íons precursores <i>m/z</i> 757 (A – C) com diferente <i>t_R</i> | 124 |

| | | |
|--------------------|--|-----|
| Figura 88. | Espectros ESI-MS/MS para os íons precursores <i>m/z</i> 611 (A – B) com diferente <i>t_R</i> | 125 |
| Figura 89. | Espectros ESI-MS/MS para os íons precursores <i>m/z</i> 741 (A – B) e <i>m/z</i> 595 (C – D) com diferente <i>t_R</i> | 126 |
| Figura 90. | Espectros ESI-MS/MS para os íons precursores <i>m/z</i> 771 (A – B), <i>m/z</i> 625 (C – D) e <i>m/z</i> 479 (E – F) com diferente <i>t_R</i> | 127 |
| Figura 91. | Diagrama de fragmentação de flavonoides. Adaptado de VUCKICS; GUTTMAN, 2010 | 128 |
| Figura 92. | Perfil cromatográfico da fração fenólica (FF) das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 131 |
| Figura 93. | Curvas analíticas obtidas pelo método de calibração externa das soluções padrões | 132 |
| Figura 94. | Espectros de UV dos padrões comparados com os compostos isolados no laboratório | 133 |
| Figura 95. | Efeito do tratamento com EE de <i>J. aethiopica</i> a la concentração de 500 mg kg ⁻¹ | 138 |
| Figura 96. | Efeito da fração de compostos nitrogenados (FCN) do tratamento de <i>J. aethiopica</i> nas doses de 50, 100 e 200 mg kg ⁻¹ | 140 |
| Figura 97. | Efeito da fração fenólica (FF) do tratamento de <i>J. aethiopica</i> nas doses de 50, 100 e 200 mg kg ⁻¹ | 140 |
| Figura 98. | Efeito das frações de compostos nitrogenados e fenólica do tratamento de <i>J. aethiopica</i> nas doses de 50 e 200 mg kg ⁻¹ | 141 |
| Figura 99. | Reação de redução do MTT ao formazan | 144 |
| Figura 100. | Gráfico comparativo entre os valores de IC ₅₀ para as linhagens tumorais | 145 |
| Figura 101. | Reação de redução do XTT ao formazan | 146 |
| Figura 102. | Viabilidade celular de fibroblastos de pulmão de humano (GM07492A) tratadas com diferentes concentrações (µg mL ⁻¹) de extrato etanólico de <i>Jatropha aethiopica</i> | 147 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Tabela 1. | Exemplo de metabólitos obtidos de espécies do gênero <i>Jatropha</i> | 27 |
| Tabela 2. | Resumo de estudos de atividade hipoglicemiante (IC ₅₀) de algumas espécies de <i>Jatropha</i> | 33 |
| Tabela 3. | Colunas RP18 utilizadas no presente trabalho | 38 |
| Tabela 4. | Rendimento das frações obtidas da partição líquido-líquido | 57 |
| Tabela 5. | Deslocamentos de hidrogênio de compostos 3 (ácido protocatecuico), 10 (ácido cafeico) e 11 (ácido <i>p</i> -cumárico) isolados das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 63 |
| Tabela 6. | Dados de RMN ¹³ C dos flavonoides isolados 4, 5, 6, 8, 8, 9 e 12 | 99 |
| Tabela 7. | Dados de RMN ¹ H dos flavonoides isolados 4, 5, 6, 8, 8, 9 e 12 | 100 |
| Tabela 8. | Dados da RMN ¹ H e ¹³ C da substância 1 (C _d = 9,04) da fração G160 | 105 |
| Tabela 9. | Dados de RMN ¹ H e ¹³ C da substância 2 (C _d = 9,10) | 110 |
| Tabela 10. | Proposta de identificação dos compostos a partir do extrato etanólico das folhas de <i>J. aethiopica</i> por LC-MS e MS/MS | 119 |
| Tabela 11. | Estruturas propostas de flavonoides do extrato etanólico das folhas de <i>J. aethiopica</i> identificadas por CLAE-ESI-HRMS/MS | 122 |
| Tabela 12. | Parâmetros das curvas analíticas dos padrões | 132 |
| Tabela 13. | Precisão intra-dia e inter-dia para o método de determinação do Ácido protocatecuico (AcP) | 134 |
| Tabela 14. | Precisão intra-dia e inter-dia para o método de determinação da rutina (R) | 134 |
| Tabela 15. | Exatidão do método para o extrato etanólico (EE) e fração fenólica (FF) das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 135 |
| Tabela 16. | Teor dos compostos isolados no extrato etanólico (EE) e fração fenólica (FF) das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 136 |
| Tabela 17. | Efeito do extrato etanólico (EE) de <i>J. aethiopica</i> (500 mg kg ⁻¹ por peso) sobre os níveis de glicose em camundongos normoglicêmicos e diabéticos depois de 14 dias de tratamento | 137 |
| Tabela 18. | Efeito do tratamento de extrato bruto de <i>J. aethiopica</i> (500 mg kg ⁻¹ por via oral) em parâmetros de soro após 14 dias de tratamento | 139 |
| Tabela 19. | Efeito das frações de compostos nitrogenados (FCN) e fenólica (FF) nos níveis de glicose no sangue (mg dL ⁻¹) após 7 dias de tratamento | 141 |
| Tabela 20. | Efeito das frações dos compostos nitrogenados e fenólicas de <i>J. aethiopica</i> em parâmetros séricos após 7 dias de tratamento | 142 |
| Tabela 21. | Valores de citotoxicidade para o EE das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 144 |

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| 1 INTRODUÇÃO | 24 |
| 1.1. EUPHORBIACEAE | 24 |
| 1.2 JATROPHA..... | 26 |
| 1.2.1 Substâncias isoladas do gênero <i>Jatropha</i> | 26 |
| 1.2.2 Usos | 30 |
| 1.2.3 Atividade biológica de compostos fenólicos isolados do gênero <i>Jatropha</i> | 31 |
| 1.3 <i>Jatropha aethiopica</i> | 34 |
| 2. Objetivos | 36 |
| 2.1 Objetivo geral:..... | 36 |
| 2.2 Objetivos específicos: | 36 |
| 3. PARTE EXPERIMENTAL | 37 |
| 3.1 Materiais, Reagentes e Soluções..... | 37 |
| 3.2 Procedimentos gerais instrumentais..... | 37 |
| 3.3 Metodologia | 40 |
| 3.3.1 Etapa Botânica..... | 40 |
| 3.3.2 Preparação dos extratos..... | 40 |
| 3.3.3 Etapa Química..... | 41 |
| 3.3.3. Etapa cromatográfica..... | 42 |
| 3.3.4 Etapa de avaliação da atividade biológica..... | 45 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES | 53 |
| 4.1. Etapa química..... | 54 |
| 4.1.1 Obtenção dos extratos das folhas de espécies de <i>Jatropha aethiopica</i> por percolação..... | 54 |
| 4.1.2 Perfil cromatográfico..... | 54 |
| 4.1.3 Fracionamento em Sephadex® LH-20 e CLME..... | 57 |
| 4.2 Elucidação estrutural dos compostos isolados do extrato etanólico das folhas de <i>J. aethiopica</i> | 58 |
| 4.2.1 Identificação dos ácidos fenólicos | 59 |
| 4.3 Análises por LC–ESI–MS..... | 115 |
| 4.4 Quantificação no extrato etanólico (EE) e na fração fenólica (FF) das substâncias isoladas..... | 130 |
| 4.4.1 Linearidade e sensibilidade..... | 131 |
| 4.3.2 Seletividade..... | 133 |
| 4.3.3 Precisão..... | 134 |
| 4.3.4 Exatidão..... | 135 |
| 4.3.5 Quantificação dos compostos isolados..... | 135 |
| 4.4 Atividades biológicas..... | 136 |
| 4.4.1 Efeito hipoglicêmico e anti-hiperglicêmico do tratamento com <i>J. aethiopica</i> | 136 |
| 4.4.2 Determinação da citotoxicidade..... | 143 |
| 4.4.3 Determinação da citotoxicidade em células normais..... | 146 |
| 5. CONCLUSÕES | 148 |
| REFERÊNCIAS | 150 |

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade as pessoas procuravam drogas na natureza em busca de amenizar as doenças. O início do uso das plantas medicinais foi instintivo, como é o caso dos animais (HALBERSTEIN, 2005). De fato, a demanda por fontes naturais aumentou de 8% a 15% ao ano na Europa, América do Norte e Ásia nos últimos vinte anos (VERMA; SINGH, 2008). No entanto, pesquisadores pertencentes a diversas áreas do conhecimento como química, biologia e farmacologia, têm direcionado esforços para reunir informações e validar o conhecimento desta medicina tradicional (FABREGA Jr., 2012).

Pesquisadores de diferentes países têm reunido informações sobre a composição química de espécies vegetais, assim como sobre seu uso com interesse farmacológico e medicinal (INTA et al., 2013; PRABHU et al., 2014). Portanto, é importante que exista um interesse em pesquisas com espécies vegetais para o conhecimento de sua composição química e seu potencial farmacológico.

1.1. EUPHORBIACEAE

A família Euphorbiaceae (também conhecida como família Spurge), possui mais de 300 gêneros e cerca de 7.500 espécies segundo vários autores (GOVAERTS; FRODIN; RADCLIFFE-SMITH, 2000; WEBSTER, 1994). Essa família está dividida em cinco subfamílias devido, principalmente a critérios morfológicos (WEBSTER, 1994). Várias plantas da família Spurge são de considerável importância econômica. Entre as plantas proeminentes estão a mandioca (*Manihot esculenta*), uma das principais fontes de amido na alimentação humana; a mamona (*Ricinus communis*) e o pinhão-manso (*Jatropha curcas*) devido ao seu potencial para extração de óleo. Por outro lado, *Hevea brasiliensis* conhecida como borracha do Pará ou seringueira, é a principal fonte de borracha natural, além de plantas ornamentais, como a poinsettia (*Euphorbia pulcherrima*) (WEBSTER, 1994) (Figura 1, Pagina 25). No entanto, a espécie *Croton antisiphiliticus* (pé-de-perdiz) utilizado pelas suas propriedades medicinais no tratamento de eczemas, depurativo do sangue, úlceras e anti-sífilis (RODRIGUES; CARVALHO, 2001).

Figura 1 – Espécies de importância económica dentro da família Euphorbiaceae

Manihot esculenta
(Mandioca)



Euphorbia pulcherrima
(Poinsétia)



Hevea brasiliensis
(Seringueira)



Ricinus communis
(Mamona)



Croton antisiphiliticus
(pé-de-perdiz)



Euphorbiaceae apresenta-se como uma família com grande potencialidade medicinais devido as suas propriedades biológicas, assim como uma fonte importante de metabólitos pelo que podem contribuir para a descoberta de novas moléculas biologicamente ativas.

Na medicina algumas espécies de Euphorbiaceae são utilizadas pelas suas propriedades antissépticas e citotóxicas, (RAHMAN; AKTER, 2013). Estudos já publicados relatam vários grupos de substâncias isoladas a partir de espécies da família Euphorbiaceae. Entre elas podemos mencionar alcaloides, terpenos (monoterpenos, diterpenos, triterpenos e sesquiterpenos), flavonoides, lignanas, cumarinas, cumarinas-lignoides, outros compostos fenólicos, entre outros (AMINAH; KRISTANTI; TANJUNG, 2014; SABANDAR et al., 2013).

1.2 JATROPHA.

O gênero *Jatropha* é constituído por cerca de 170 espécies e pertence à família Euphorbiaceae, subfamília Crotonoideae e tribo Jatropeae (SUJATHA; BAHADUR; REDDY, 2013; BAHADUR; PULLAIAH; MURTHY, 2013). Por ser um gênero de crescimento rápido, fácil propagação e adaptação, apresenta uma vasta distribuição (DEHGAN, 1982). O gênero abrange espécies africanas, indianas, sulamericanas, antilhanas e das regiões meso- americanas. Algumas espécies de *Jatropha* foram naturalizadas na América do Sul e nas regiões meso-americanas, México, Cuba, Peru, Bolívia, Costa Rica, Paraguai, Jamaica, Brasil, El- Salvador, Guatemala, Argentina, Republica Dominicana, Colombia, Nicarágua e nos estados americanos de Arizona e Texas. (SABANDAR et al., 2013; HELLER, 1996). A distribuição dessas plantas encontra-se majoritariamente nas Américas (Central e Sul), de onde a maior parte é nativa.

Devido a esta distribuição, é um gênero morfológicamente diverso, composto por plantas herbáceas perenes, suculentas, facultativas anuais, geófitas, arbustos, subarbustos rizomatosos e árvores lenhosas, cada uma com uma região geográfica específica para o seu desenvolvimento (SUJATHA; BAHADUR; REDDY, 2013; SABANDAR et al., 2013; DEHGAN, 1982). Esta diversidade morfológica permitiu que várias espécies fossem cultivadas como plantas ornamentais devido a beleza das flores e folhas (SUJATHA; BAHADUR; REDDY, 2013).

1.2.1 Substâncias isoladas do gênero *Jatropha*.

Vários produtos naturais bioativos foram descritos a partir de extratos de espécies de *Jatropha*, e estes são recursos promissores para o desenvolvimento de fármacos potenciais e outros produtos. Nesta revisão resumimos o progresso fitoquímico e listamos alguns compostos isolados do gênero *Jatropha* (Tabela 1, Pagina 27).

Como observado, a diversidade de metabólitos do gênero *Jatropha* compreende substâncias fenólicas, terpenos, compostos nitrogenados, entre outros. Essa característica faz de *Jatropha* um gênero com espécies de alto valor na medicina tradicional e, portanto, justificando seu estudo químico e biológico (SABANDAR et al., 2013).

Tabela 1 – Exemplo de metabólitos obtidos de espécies do gênero *Jatropha*.

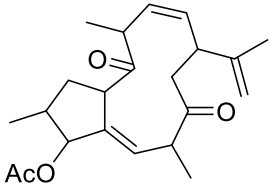
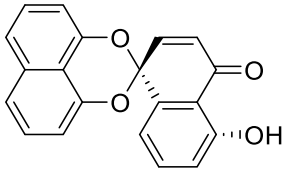
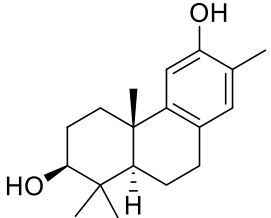
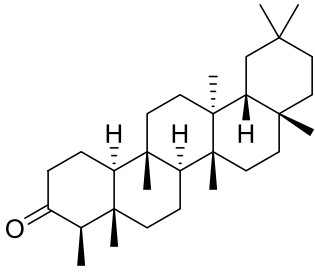
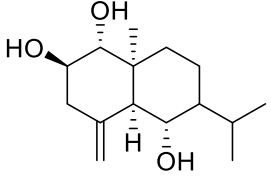
| N. | Nome comum | Nome IUPAC | Estrutura | Espécie/PP | Referência |
|----|---|---|---|-----------------------------------|----------------------------|
| 1 | Integerrimene | Acetato de 1,2,3,3a,4,5,8,9,10,11-decahidrociclopenta-anulen-1-il-(6Z, 12E)-2,5,11-trimetil-4,10-dioxo-8-(prop-1-en-2-il) |  | <i>J. integerrima</i> Caule | RAVINDRANATH et al., 2004a |
| 2 | Palmarumicina CP1 | 5-hidroxi-4H-espiro [naftaleno-1,2'-nafto [1,8-de] [1,3] dioxina] -4-ona |  | <i>J. integerrima</i> Caule | RAVINDRANATH et al., 2004a |
| 3 | 3β,12-diidroxi-13-metilpodocarpano-8,10,13-trieno | (2S, 4aS, 10aR) -1,1,4a,7-tetrametil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octa-hidrofenantreno-2,6-diol |  | <i>J. curcas</i> Partes aéreas | RAVINDRANATH et al., 2004b |
| 4 | Friedelina | (4R, 4aS, 6aS, 6bR, 8aR, 12aR, 12bS, 14aS, 14bS) -4,4a, 6b, 8a, 11,11,12b, 14a-octametilcosa-hidropiceno-3 (2H) -ona |  | <i>J. curcas</i> Partes aéreas | RAVINDRANATH et al., 2004b |
| 5 | - | (1R, 2R, 5S, 6S, 7S, 10S) -5-Epieudesm-4 (15) -eno-1R, 2α, 6R-triol |  | <i>J. neupauciflora</i> Casca | GARCIA et al., 2006 |

Tabela 1 – Continuação...

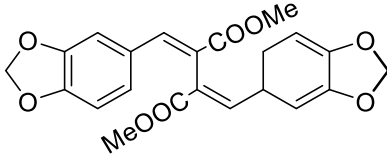
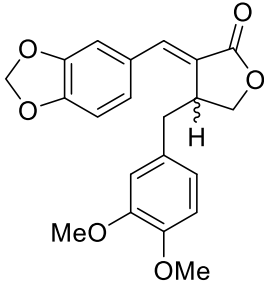
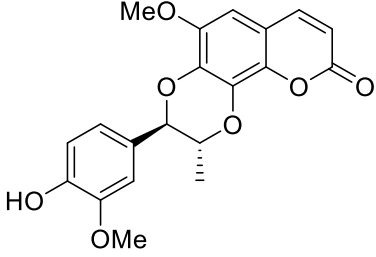
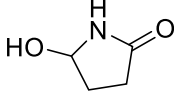
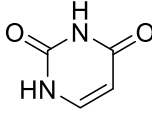
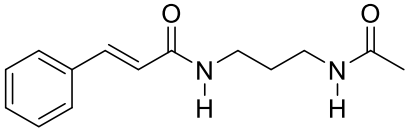
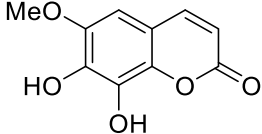
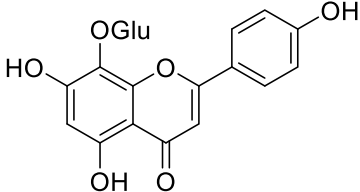
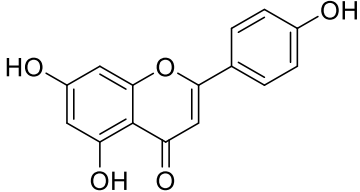
| N. | Nome comum | Nome IUPAC | Estrutura | Espécie/PP | Referência |
|----|---------------------------|---|---|--|------------------------|
| 6 | Gossipidieno | Succinato de dimetil (2E, 3E) -2- (benzo-[1,3]-dioxol-5-ilmetileno) -3 - ((5,6-di-hidrobenzo-[1,3]-dioxol-5-il) metileno) |  | <i>J. gossypifolia</i> Caule | DAS et al., 1999. |
| 7 | Jatrofan | (E) -3- (benzo-[1,3]-dioxol-5-ilmetileno) -4- (3,4-dimetoxibenzil)-di-hidrofuran-2 (3H) -ona |  | <i>J. gossypifolia</i> Caule, raízes e sementes | BANERJI et al., 1984 |
| 8 | Propacina | (2R, 3R) -3- (4-hidroxi-3-metoxifenil) -5-metoxi-2-metil-2,3- di-hidro-9H- [1,4] dioxino [2,3] cromen-9 -ona |  | <i>J. gossypifolia</i> Planta inteira | DAS et al., 2001 |
| 9 | 5-hidroxipirrolidin-2-ona | 5-hidroxipirrolidin-2-ona |  | <i>J. curcas</i> Folhas | STAUBMANN et al., 1999 |
| 10 | Pirimidina-2,4-diona | Pirimidina-2,4-(1H, 3H)-diona |  | <i>J. curcas</i> Folhas | STAUBMANN et al., 1999 |

Tabela 1 – Continuação...

| N. | Nome comum | Nome IUPAC | Estrutura | Espécie/PP | Referência |
|----|---|--|--|----------------------------------|--------------------------------|
| 11 | Curcumida | <i>N</i> -(3-acetamidopropil)-cinamamida |  | <i>J. curcas</i> Semente | YAO et al., 2012 |
| 12 | Fraxetina (7,8-di-hidroxi-6-metoxi-6-metoxicumarina) | 7,8-di-hidroxi-6-metoxi-2H-cromen-2-ona |  | <i>J. glandulifera</i> Raízes | PARTHASARAT HY et al., 1984 |
| 13 | Vitexina | Ácido (S)-4-(((5,7-di-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-il)-oxi)-amino)-5-oxopentanóico |  | <i>J. gossypifolia</i> Folhas | SANKARA et al., 1971 |
| 14 | Apigenina | 5,7-di-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona |  | <i>J. gossypifolia</i> Folhas | SANKARA et al., 1971 |

PP: Parte da Planta

1.2.2 Usos

O gênero *Jatropha* destacou-se nas últimas décadas, particularmente, pelo óleo proveniente das suas sementes, que é considerado uma potencial matéria-prima para a produção de biodiesel (da SILVA et al., 2014). A espécie *J. curcas* é a mais estudada do gênero pelas suas sementes serem ricas em óleo, o que levou nos últimos 20 anos ao aparecimento de vastas áreas de plantações dessa espécie em alguns países da Ásia, África e América do Sul (DEVAPPA; MAKKAR; BECKER, 2010; de OLIVEIRA et al., 2009). Após a extração do óleo da semente, a torta restante é usada na desintoxicação e alimentação do gado (MAKKAR; ADERIBIGBE; BECKER, 1998; DEVAPPA; SWAMYLINGAPPA, 2008).

O nome *Jatropha* é derivado das palavras gregas "*jatros*" (médico) e "*trophe*" (nutrição), o que justifica seu uso medicinal e na alimentação (KUMAR; SHARMA, 2008). Alguns de seus nomes populares são: óleo de noz selvagem, *jatropha*, pinhão, crioulo. (Fonte: Centro Mundial Agroflorestal [base de dados Agroforestree], <http://tinyurl.com/yfvod37>).

Este gênero é utilizado como planta medicinal por mais de 80% da população mundial, onde destacamos a Ásia, América Latina e a África (DEVAPPA; MAKKAR; BECKER, 2010; SABANDAR et al., 2013). Três espécies podem ser destacadas por serem as mais utilizadas como medicinais: *J. gossypiifolia*, *J. multifida* e *J. curcas*. (SABANDAR et al., 2013) (Figura 2, Pagina 31).

Este gênero é conhecido pelo efeito purgativo do óleo proveniente das suas sementes as quais são usadas para sintomas digestivos, diarreia, disenteria, vômitos, náusea e dor de estômago. Quanto às folhas de algumas das espécies, também apresentam semelhante efeito purgativo. Por outra parte, o óleo da semente, o látex, as folhas, a casca do caule ou da raiz trituradas, são aplicadas sobre a pele para tratar eczemas, coceiras, furúnculos, bolhas na boca, feridas e inchaços, assim como são igualmente aplicadas no tratamento de doenças venéreas e de trato urinário (DEVAPPA, MAKKAR e BECKER, 2010). As raízes das espécies *J. gossypiifolia* é usada no tratamento de lepra (FÉLIX-SILVA, 2014).

Figura 2 – Espécies do gênero *Jatropha*.



J. gossypifolia



J. multifida



J. curcas

Fotos: Fornecidas pelo autor

O látex das espécies *J. curcas* e *J. mollissima* é usado como antídoto do veneno de cobra, concentrado para o uso externo e diluído com água para uso interno (SABANDAR, et al., 2013; DEVAPPA; MAKKAR; BECKER, 2010). Os extratos aquosos e alcoólicos do caule e da casca da espécie *J. macarantha* são usados como estimulante sexual masculino. (DEVAPPA; MAKKAR; BECKER, 2011)

1.2.3 Atividade biológica de compostos fenólicos isolados do gênero *Jatropha*.

A maioria das atividades biológicas relacionadas ao gênero *Jatropha* na literatura, são atribuídas aos compostos fenólicos, incluindo flavonóis, dos quais uma grande variedade está presentes nessas espécies. Estas propriedades incluem efeitos anticoagulante (FÉLIX-SILVA et al., 2014), anti-inflamatório (OLIVEIRA et al., 2010), antimalárico (JANSEN et al., 2010), antimicrobiano (DHALE; BIRARI, 2010; GAIKWAD et al., 2012), cicatrizações de feridas cutâneas (SANTOS et al., 2006), citotóxica (MATOS, 2004; NAZEEMA; GIRIJA, 2013), antitumoral (MATOS, 2004; MARIZ et al., 2010; DEVAPPA; MAKKAR; BECKER, 2011; NAZEEMA; GIRIJA, 2013; SABANDAR et

al., 2013), antioxidante (NAZEEMA; GIRIJA, 2013), antiviral (MARIZ et al., 2010), antiúlcera (SABANDAR et al., 2013), entre outras.

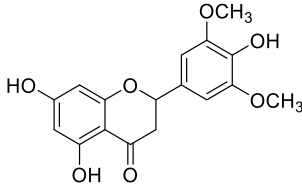
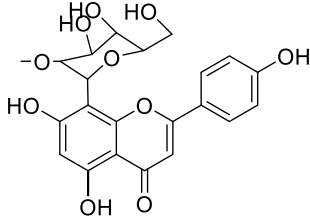
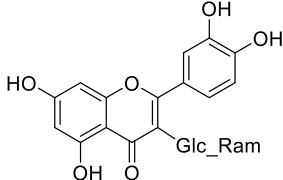
Os flavonoides têm sido avaliados pelas suas propriedades citotóxicas. Devido as características estruturais, as flavonas e pterocarpanos apresentam valores de CIM_{50} que podem ser reconhecidos pelo Instituto Nacional do Câncer, que requer um valor CIM_{50} menor que 30 $\mu\text{g/mL}$ para os extratos brutos ativos contra células cancerígenas (OSKOUETIAN et al., 2011; BOIK, 2001). Portanto, uma vez que um extrato apresente um valor de CIM_{50} inferior ou igual à exigida pelo Instituto Nacional do Câncer, este pode ser considerado uma fonte promissora de substâncias bioativas que podem, na sequência, serem purificadas para o desenvolvimento de drogas anticâncer, (OSKOUETIAN et al., 2011).

Segundo SONODA et al., (2004), flavonas hidroxiladas nas posições 2', 3', 5 e 7 nos anéis A e B, apresentam maior atividade citotóxica quando testada frente a células leucêmicas ($CIM_{50}=9,5 \mu\text{m}$), seguido de outras substâncias que não possuem substituintes na posição 3 do anel C (Tabela 2, Pagina 33). Por outro lado, SAK; KASEMAA; EVERAUS (2016), mostraram a atividade citotóxica da luteolina contra melanoma com $CIM_{50}=10 \text{ mg mL}^{-1}$. Com esses valores de CIM_{50} as substâncias podem ser avaliadas como muito ativas e portanto, estabelecem um padrão de comparação com os metabolitos isolados da espécie em estudo.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia/hipoglicemia crônica causada por defeitos na ação da insulina e/ou a secreção dela, que afeta o metabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos (BAVILONI et al., 2010). Além disso, DM é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das quatro principais doenças não transmissíveis (NCDs) e que afetam a muitas pessoas (WHO, 2016).

Diabetes Mellitus Tipo 1 é caracterizado pela deficiência absoluta de produção de insulina e representa 5-10 % de todos os casos de diabetes e resulta de uma destruição auto-imune de células β pancreáticas. No Diabetes Mellitus tipo 2, que representa 90 a 95% dos casos de diabetes, a resistência à insulina e a falência progressiva das células β (diminui a massa celular β , a sensibilidade à glicose e a capacidade secretória) são características e vários fármacos são usados para aumentar a sensibilidade à insulina configurações (WHO, 2016).

Tabela 2 – Resumo de estudos de atividade hipoglicemiante (IC_{50}) de algumas espécies de *Jatropha*.

| Espécie (Ref) | Extrato (parte da planta) /Substância testada | IC_{50} (mg mL ⁻¹) | Estrutura isolada |
|--|---|----------------------------------|--|
| <i>J. curcas</i> (KUMAR et al., 2016) | Hidroalcoólico (folhas) | 400 | - |
| <i>J.gossypifolia</i> * (SALEEM et al., 2016) | Metanol (raízes) | <400 | - |
| | Metanol (folhas) | <400 | - |
| | Diclorometano (folhas) | 392,41± 0,68 | - |
| | Acetato de etila (folhas) | 213,45± 0,12 | - |
| | <i>n</i> -butanol (folhas) | 218,47± 0,23 | - |
| <i>J. gossypifolia</i> ** (GRANADOS et al., 2015) | Metanol (folhas) | 135 | - |
| | Etil éter (folhas) | 57 | - |
| | Acetato de etila (folhas) 5,7,4'-tri-hidroxi-3',5'-dimetoxiflavanona | >200 |  |
| | Vitexina | >200 |  |
| <i>J. curcas</i> *** (EL-BAZ et al., 2014) | Metanol (folhas) Rutina | - |  |

 α -glicosidase

** absorção de glicose em miotubos resistentes à insulina

***mecanismo não determinado

A diabetes aumenta 2-3 vezes o risco de ataque cardíaco e derrame cerebral (SARWAR et al., 2010). Suas opções de tratamento incluem a aplicação de insulina exógena ou combinando-a com outras drogas como metformina, glibenclamida e inibidores de alfa-glucosidase (acarbose e miglitol), que agem diminuindo a glicemia no jejum através de muitas vias. No entanto, o uso prolongado desses medicamentos é

susceptível de produzir efeitos colaterais adversos e também pode levar a um declínio na sua eficácia (SARWAR et al., 2010).

A Tabela 2 (Pagina 33) apresenta estudos de extratos de diferentes polaridades, de várias partes de espécies de *Jatropha*, e a avaliação do potencial hipoglicemiante desses extratos. Como observado, extratos de várias polaridades tem sido avaliados pelas suas propriedades hipoglicemiantes, porém, poucos compostos foram testados. Por outro lado, a natureza das substâncias identificadas em extratos ativos é majoritariamente flavonóis.

Existem várias drogas utilizadas para induzir o diabetes no modelo de estudo estabelecido. Nesse caso, a estreptozotocina (STZ), uma glicosamina-nitrosureia, é comumente usada para produzir o diabetes. A STZ é um potente agente alquilante de DNA, altamente tóxico, carcinogênico e diabetogênico, devido à destruição seletiva das células beta produtoras de insulina provocando assim o diabetes (MARINI, 2014; SILVA, 2011).

1.3 *Jatropha aethiopica*.

Jatropha aethiopica Müell-Arg (Euphorbiaceae) foi introduzido em Cuba, de local e data não conhecidos (FUENTES-FIALLO et al., 2001). É uma árvore de até 4 m de altura e sua base possui mais do que 20 cm de diâmetro. A árvore tem também muitos ramos e produz uma seiva leitosa (ROIG Y MESA, 1974). Apesar da floração abundante que caracteriza a espécie, poucos frutos são produzidos, quase escassos (FUENTES-FIALLO et al., 2001) (Figura 3). A espécie *J. aethiopica* é usada em Cuba como planta ornamental e medicinal e em várias cidades é conhecida como "Chaya" ou "mata diabetes". As pessoas garantem que o chá feito das folhas não só controla o diabetes, mas também cura (ROIG Y MESA, 1974). Embora, as folhas de *J. aethiopica* sejam usadas na medicina popular, não há evidência experimental, provando suas propriedades hipoglicemiantes (ROIG Y MESA, 1974) e sua composição química ainda não foi definida.

Considerando todos estes dados apresentados e a grande importância da validação do uso de plantas usadas na medicina tradicional, o estudo da espécie *Jatropha aethiopica* contribuirá com o enriquecimento do gênero *Jatropha*, assim como da família Euphorbiaceae, visto que esta espécie ainda não possui estudos químicos e biológicos

citados na literatura até o momento.

Figura 3 – Espécie *Jatropha aethiopica* Muell Arg.



Foto: Fornecida pelo autor

5. CONCLUSÕES

O estudo químico e farmacológico da espécie *J. aethiopica* está sendo descrito pela primeira vez na literatura, assim, o estudo do extrato etanólico dessa espécie permitiu a identificação de metabólitos secundários, a quantificação de ácidos fenólicos e validação da atividade biológica pela qual a planta é utilizada.

Foram isoladas e identificadas doze substâncias das quais, uma está sendo descrita pela primeira vez na literatura (canferol 3-O-β-D-galactopiranosídeo (4"→1''')-α-L-ramnopiranosil-[(6"→1''')-α-L-ramnopiranosil] (**6**), assim como duas substâncias descritas pela primeira vez como produto natural: 3-carboxiamida-1-metilpiridinium (**1**) e N-(7-aminobutilamida)-N-(10-hidroxi-10-isopropil)-N-2-oxo-5-amino-5-pentanol (**2**). A caracterização foi possível com ajuda de experimentos de ressonância magnética nuclear como TOCSY 1D e DOSY e de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas acoplada (HPLC-ESI-IT-MS/MS).

A utilização da técnica HPLC-ESI-QTOF-MS/MS no modo positivo, possibilitou avaliar a composição química do extrato etanólico, com a identificação de vinte e cinco substâncias, além de outras ainda em fase de identificação.

Os teores no extrato etanólico das folhas de *J. aethiopica* de ácido protocatecuico (**3**), quercetina 3-O-β-D-galactopiranosídeo -(2"→1''')-α-L-ramnopiranosil-(6"→1''')-[α-L-ramnopiranosil] + quercetina 3-O-β-D- glicopiranosídeo-(2"→1''')-α-L-ramnopiranosil-(6"→1''')-[α-L-ramnopiranosil] (**4+5**), canferol 3-O-β-D-galactopiranosídeo -(4"→1''')-α-L-ramnopiranosil-(6"→1''')-[α-L-ramnopiranosil] + canferol 3-O-β-D- glicopiranosídeo-(2"→1''')-α-L-ramnopiranosil-(6"→1''')-[α-L-ramnopiranosil] (**6+7**) e rutina (**8**), foram 2,057; 19,94; 12,73 e 29,98 mg g⁻¹ de extrato etanólico, respectivamente. Esses teores na fração fenólica foram 10,05 (**5+6**), 9,79 (**7+8**) e 41,88 (**9**) mg g⁻¹ de fração.

O extrato etanólico apresentou uma atividade hipoglicemiante superior (380 mg kg⁻¹ b.w.) quando comparada com a metformina (566 mg kg⁻¹ b.w.) que é um dos remédios atualmente utilizado para o controle dos níveis de glicose em sangue. Tanto a fração de compostos nitrogenados quanto a fração fenólica, também mostraram atividade hipoglicemiante. As substâncias isoladas e/ou identificadas no extrato e nas frações

podem ser as responsáveis da atividade.

Tanto o teste com células tumorais quanto com células normais mostraram a baixa toxicidade do extrato etanólico das folhas de *J. aethiopica* o que sugere que o extrato não é citotóxico a concentrações menores de 690 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Esses resultados podem contribuir para a continuidade dos estudos a partir da infusão das folhas de *Jatropha aethiopica*.

REFERÊNCIAS

ABLAJAN, K.; ABLIZ, Z.; SHANG, X-Y.; HE, J-M.; ZHANG, R-P.; SHI, J-G. Structural characterization of flavonol 3,7-*di-O*-glycosides and determination of the glycosylation position by using negative ion electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 41, p. 352-360, 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução n. 899, de 29 de maio de. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/vm/vm1.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2017.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

AMINAH, N. S.; KRISTANTI, A. N.; TANJUNG, M. Antioxidant activity of flavonoid compounds from the leaves of *Macaranga gigantea*. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 6, p. 688- 692, 2014.

AN, L. J.; GUAN, S.; SHI, G. F.; BAO, Y. M.; DUAN, Y. L.; JIANG, B. Protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, p. 436 - 443, 2006.

ANDARY, C.; WYLDE, R.; LAFFITE, C.; PRIVAT, G.; WINTERNITZ, F. Structures of verbascoside and orobanchoside, caffeic acid sugar esters from *Orobanche rapumgenistae*. **Phytochemistry**, v. 21, n. 5, p. 1123-1127, 1982.

ANDRADE-CETTO, A.; CÁRDENAS, R. Gluconeogenesis inhibition and phytochemical composition of two *Cecropia* species. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 130, p. 93-97, 2010.

AO, C.; DEBA, F.; TAKO, M.; TAWATA, S. Biological activity and composition of extract from aerial root of *Ficus microcarpa* L. fil. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 44, p. 349 - 358, 2009.

ARANGO, D.; PARIHAR, A.; VILLAMENA, F. A.; WANG, L.; FREITAS, M. A.; GROTEWOLD, E.; DOSEFF, A. I. Apigenin induces DNA damage through the PKC δ -dependent activation of ATM and H2AX causing down-regulation of genes involved in cell cycle control and DNA repair. **Biochemical Pharmacology**, v. 84, p. 1571-1580, 2012.

BAHADUR, B.; PULLAIAH, T.; MURTHY, G. V. S. Systematics of Indian *Jatrophas*. In: **Jatropha, challenges for a new energy crop**. New York: Springer, 2013, v. 2, chap. 10, p. 153-186.

BANERJI, J.; DAS, B.; CHATTERJEE, A.; SCHOOLERY, J. N. Gadain, a lignin from *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 23, p. 2323 - 2327, 1984.

BAVILONI, P. D.; DOS SANTOS, M. P.; AIKO, G. M.; REIS, S. R. L.; LATORRACA, M. Q.; DA SILVA, V. C.; DALL'OGGIO, E. L.; DE SOUSA JR., P. T.; LOPES, C. F.; BAVIERA, A. M.; KAWASHITA, N. H. Mechanism of anti-hyperglycemic action of *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae): Investigation in peripheral tissues. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, p. 135–139, 2010.

BERRIDGE, M. V.; HERST, P. M.; TAN, A. S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: New insights into their cellular reduction. **Biotechnology Annual Review**, v. 11, p. 127 - 152, 2005.

BOIK, J. C. **Natural Compounds in Cancer Therapy**. Oregon Medical Press: Princeton, MN, USA; 2001, p. 149–190.

BOHM, B. A. **Introduction to Flavonoids**. Harwood Reading: Amsterdam, 1999. 212 p.

CHEN, C.; YU, Z.; LI, Y.; FICHNA, J.; STORR, M. Effects of Berberine in the Gastrointestinal Tract — A Review of Actions and Therapeutic Implications. **American Journal of Chinese Medicine**, v.42, no. 5, p. 1053-1070, 2014.

CUYCKENS, F.; CLAEYS, M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 39, p. 1-15, 2004.

DA SILVA F. D.; ARAÚJO, I. C.; COSTA, I. C.; RODARTE, C. V.; CHAVES, M. H.; ARAÚJO, E. C. Study of degumming process and evaluation of oxidative stability of methyl and ethyl biodiesel of *Jatropha curcas* L. oil from three different Brazilian states. **Renewable Energy**, v. 71, p. 495 - 501, 2014.

DAS, B. AND VENKATAIAH, B. A minor coumarino-lignoid from *Jatropha gossypifolia*, **Biochemical Systematics and Ecology**, 29 (2), 213–214, 2001.

DAS, B.; ANJANI, G. Gossypidien, a lignan from Stems of *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 51, p 115 - 117, 1999.

DHALE, D. A.; BIRARI, A. R. Preliminary screening of antimicrobial and phytochemical studies of *Jatropha gossypifolia* Linn. **Recent Research in Science and Technology**, v. 2, no. 7, p. 24-28, 2010.

DE OLIVEIRA, J. S.; LEITE, P. M.; SOUZA, L. B.; MELLO, V. M.; SILVA, E. C.; RUBIM, J. C.; MENEGHETTI, S. M. P.; SUAREZ, P. A. Z. Characteristics and composition of *Jatropha gossypifolia* and *Jatropha curcas* L. oils and application for biodiesel production. **Biomass and Bioenergy**, v. 33, p. 449–453, 2009.

DE RIJKE, E.; ZAPPEY, H.; ARIESE, F.; GOOIJER, C.; BRINKMAN, U. A. T. Liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization and electrospray ionization mass spectrometry of flavonoids with triplequadrupole and ion-trap instruments. **Journal of Chromatography A**, v. 984, p. 45–58, 2003.

DE SOUSA, E.; ZANATTA, L.; SEIFRIZ, I.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; PIZZOLATTI, M. G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F. R. Hypoglycemic effect and antioxidant potential of Kaempferol-3,7-O-(r)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 829–832, 2004.

DEHGAN, B. Novel *Jatrophas* for Florida Landscapes. **Proceeding of the Florida State Horticultural Society**, v. 95, p. 277-280, 1982.

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

DEVAPPA, R. K.; MAKKAR, H. P. S.; BECKER, K. *Jatropha* Toxicity—A Review. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews**, v. 13, no. 6, p. 476-507, 2010.

DEVAPPA, R. K.; SWAMYLINGAPPA, B. Biochemical and nutritional evaluation of *Jatropha* protein isolate prepared by steam injection heating for reduction of toxic and antinutritional factors. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 88, p. 911 - 919, 2008.

DONG, M.; SI, Y-Q.; SUN, S-Y.; PU, X-P.; YANG, Z-J.; ZHANG, L-R.; ZHANG, L-H.; LEUNG, F. P.; CHING-LAM, C. M.; KWONG, A. K. Y.; YUE, J.; ZHOU, Y.; KRIKSUNOV, I. A.; HAO, Q. LEE, H. C. Design, synthesis and biological characterization of novel inhibitors of CD38. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 3246 - 3257, 2011.

EL-BAZ, F. K.; ALY, H. F.; ABD-ALLA, H. I.; SAAD, S. A. Bioactive flavonoid glycosides and antidiabetic activity of *Jatropha curcas* on streptozotocin-induced diabetic rats. **International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research**, v. 29, no. 2, p. 143-156, 2014.

EL-GAMMAL, A. A.; MANSOUR, R. M. A. Antimicrobial Activities of some flavonoid compounds. **Zentralblatt für Mikrobiologie**, v. 141, p. 561 - 565, 1986.

ENGELS, C.; GRÄTER, D.; ESQUIVEL, P.; JIMÉNEZ, V. M.; GÄNZLE, M.G.; SCHIEBER, A. Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by Ultra High-Performance Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **Food Research International**, v. 46, p. 557-562, 2012.

FABREGA, H. JR. Ethnomedical implications of Wierzbicka's theory and method. **Emotion Review**, v. 4, p. 318-319, 2012.

FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; CAMARA, R. B. G.; CABRAL, B.; SILVA-JÚNIOR, A. A.; MORETTI REBECCHI, I. M.; ZUCOLOTO, S. M.; OLIVEIRA ROCHA, H. A. AND MATHEUS DE FREITAS FERNANDES-PEDROSA, M. F. *In vitro* anticoagulant and antioxidant activities of *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) leaves aiming therapeutical applications. **BioMed Central Complementary and Alternative Medicine**, 14, 405-418, 2014.

FERRERES, F.; GIL-IZQUIERDO, A.; ANDRADE, P. B.; VALENTAO, P.; TOMAS-BARBERAN, F. A. Characterization of C-glycosyl flavones O-glycosylated by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1161, p. 214-223, 2007.

FUENTES-FIALLO, V. R.; GRANDA, M. M.; LEMES-HERNÁNDEZ, C. M.; RODRÍGUEZ-FERRADÁ, C. A. Estudios fenológicos en plantas medicinales XII. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 3, p. 87-92, 2001.

GAIKWAD, S. B.; MOHAN, G. K.; RANI, M. S. Phytochemicals for Diabetes Management. **Pharmaceutical Crops**, v. 5, p. 11-28, 2014.

GAIKWAD, R. S.; KAKDE, R. B.; KULKARNI, A. U.; GAIKWAD, D. R.; PANCHAL, V. H. *In vitro* antimicrobial activity of crude extracts of *Jatropha* species. **Current Botany**, v. 3, no. 3, p. 9-15, 2012.

GAMIOTEJA-TURRO, D.; CAMAFORTE, N. A. P.; VALERINO-DIAZ, A. B.; ORTIZ-NUÑEZ, Y.; RINALDO, D.; DOKKEDAL, A. L.; BOSQUEIRO, J. R.; dos SANTOS, L. C. Qualitative and quantitative analysis of ethanolic extract and phenolic fraction of *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) leaves and their hypoglycemic potential. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, no. 6, p. 1419-1427, 2018.

GARCIA, A.; DELGADO, G. Cytotoxic *cis*-Fused Bicyclic Sesquiterpenoids from *Jatropha neopauciflora*. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 1618-1621, 2006.

GELDENHUYS, W. J.; ALLEN, D. D.; LOCKMAN, P. R. 3-D-QSAR and docking studies on the neuronal choline transporter. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 4870-4877, 2010.

GOVAERTS, R.; FRODIN, D. G.; RADCLIFFE-SMITH, A. **World checklist and bibliography of Euphorbiaceae and Pandaceae**. Kew, v. 2, 2000, Royal Botanic Gardens, 560 p.

GRANADOS, S.; BALCÁZAR, N.; GUILLÉN, A.; ECHEVERRI, F. Evaluation of the hypoglycemic effects of flavonoids and extracts from *Jatropha gossypifolia* L. **Molecules**, v. 20, p. 6181-6193, 2015.

GULCIN, I.; GUNGOR SAT, I.; BEYDEMIR, S.; ELMASTAS, M.; IRFAN KUFREVIOGLU, O. Comparison of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.). **Food Chemistry**, v. 87, p. 393-400, 2004.

HALBERSTEIN, R. A. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. **Annals of Epidemiology** v. 15, p. 686–699, 2005.

HARBORNE, J. B. **¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of flavonoids and their glycosides in hexadeuterodimethylsulfoxide**. In *The flavonoids: advances in research since 1996*. First edition; _____. Ed.; New York: Chapman and Hall Scientific Data Division. 1996, pp 441–497.

HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, p. 67-202, 2002.

HE, K.; KOU, S.; ZOU, Z.; HU, Y.; FENG, M.; HN, B.; LI, X.; YE, X. Hypolipidemic effects of alkaloids from *Rhizomacoptidis* in diet-induced hyperlipidemic hamsters. **Planta Medica**, v. 82, no. 8, 690-697, 2016.

HELLER, J. **Physic nut *Jatropha curcas* L.**: Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops. 1. Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research, Gatersleben/ International Plant Genetic Resources Institute, Rome, 1996, p. 13-15.

INADA, A.; MURATA, H.; TANAKA, K.; SOMEKAWA, M. Phytochemical studies of seeds of medicinal plants IV flavonoids and triterpenoids from *Patrinia villosa* (Thunb.) Juss. **Japanese Journal of Pharmacognosy**, v. 47, no. 3, p. 301-304. 1993.

INTA, A.; TRISONTHI, P.; TRISONTHI, C. Analysis of traditional knowledge in medicinal plants used by Yuan in Thailand. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 149, p. 344-351, 2013.

JANSEN, O.; ANGENOT, L.; TITS, M.; NICOLAS, J. P.; de MOL, P.; NIKIE'MA, J. B.; FREDERICH, M. Evaluation of 13 selected medicinal plants from Burkina Faso for their antiplasmodial properties. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 130, p. 143–150, 2010.

KAY, C. D.; MAZZA, G. J.; HOLUB, B. J. Anthocyanins exist in the circulation primarily as metabolites in adult men. **The Journal of Nutrition**, v. 135, no. 11, 2582-2588, 2005.

KAZUMA, K.; NODA, N.; SUZUKI, M. Malonylated flavonol glycoside from the petals of *Clitoria ternatea*. **Phytochemistry**, v. 62, p. 229-237, 2003.

KEBARLE, P.; VERKERK, U. H. Electrospray: from Ions in Solution to Ions in the Gas Phase, What We Know Now. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 28, p. 898-917, 2009.

KITE, G. C.; ROWE, E. R.; LEWIS, G. P.; VEITCH, N. C. Acylated flavonol tri- and tetraglycosides in the flavonoid metabolome of *Cladrastis kentukea* (Leguminosae). **Phytochemistry**, v. 72, p. 372-384, 2011.

KUMAR, J.; SINGH, S. P.; CHOUDHARY, G. K. Pharmacological evaluation of leaves of *Jatropha curcas* L. for anti-diabetic activity in alloxan induced diabetic rats. **Indian Journal of Animal Sciences**, v. 86, no. 4, p. 387-391, 2016.

KUMAR, A.; SHARMA, S. -An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): a review. **Industrial Crops and Products**, v. 28, no. 1, p. 1–10, 2008.

LEE, Y.J.; JEUNE, K.H. The effect of rutin on antioxidant and anti-inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. **Applied Microscopy** v. 43, no. 2, p. 54-64, 2013.

LIN, J.; YAN, F.; TANG, L.; CHEN, F. Antitumor effects of curcin from seeds of *Jatropha curcas*. **Acta Pharmacologica Sinuca**; v.24, no. 3, p. 241 -246, 2003.

MABRY, T. J.; MARKHAM, K. R.; THOMAS, M. B. **The ultraviolet spectra of flavones and flavonols**. In: The systematic identification of flavonoids. Berlin: Springer Verlag, 1970, p. 41-164.

MARCH, R. E; LI, H.; BELGACEM, O.; PAPANASTASIOU, D. High-energy and low energy collision-induced dissociation of protonated flavonoids generated by MALDI and by electrospray ionization. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 262, p. 51-66, 2007.

MARKHAM, K. R. **Techniques of flavonoid identification**. London: Academic Press, 1982, 113.

MAKKAR, H. P. S.; ADERIBIGBE, A. O.; BECKER, K. Comparative evaluation of nontoxic and toxic varieties of *Jatropha curcas* for chemical composition, digestibility, protein degradability and toxic factors. **Food Chemistry**, v. 62, p. 207-215, 1998.

MARCUCCI, M.C. Validação de princípios ativos de plantas medicinales e fitoterápicos. **Farmacognosia, Coletânea Científica**, p. 271-293, 2011.

MARINI, G. **Efeito do diabetes induzido por streptozotocin na matriz extracelular e no músculo estriado uretral em ratas prenhes**. 2014. Tese (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

MARIZ, S. R.; BORGES, A. C. R.; MELO-DINIZ, M. F. F.; MEDEIROS, I. A. Possibilidades terapêuticas e risco toxicológico de *Jatropha gossypifolia* L.: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, p. 346-357, 2010.

MARLES, R. J.; FARNSWORTH, N. R. Antidiabetic plants and their active constituents. **Phytomedicine**, v.2, no.2, p.137-189, 1995.

MARQUES-BECHO, J. R., MACHADO, H.; DE OLIVEIRA, M. G. Rutina–Estrutura, Metabolismo e Potencial Farmacológico. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, no. 1, p. 21-25, 2009.

MATOS, F. J. A. **Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza: Ed. UFC, 2004. 448 p.

MERKEN, H. M.; BEECHER, G. R. Measurement of food flavonoids by high performance liquid chromatography: a review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, no. 3, p. 577-599, 2000.

MORRIS, K. F.; JOHNSON, C. S. JR. Diffusion-ordered two-dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. **Journal of American Chemical Society**, v. 114, no. 8, p. 3139 - 3141, 1992.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, no. 1/2, p. 55-63, 1983.

NAZEEMA, T. H.; GIRIJA S. Characterisation of the active antiproliferative principles of *Jatropha curcas* and *Jatropha gossypifolia* on Hela cell lines. **International Journal of Pharmacy Science**, v. 5, p. 346-355, 2013.

NILE, S. H.; KO, E.Y.; KIM, D. H.; KEUM, Y. S. Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, p. 50-55, 2016.

OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F.; MOITANETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu**, v. 12, n. 3, p. 282-301, 2010.

OSKOUUEIAN, E.; ABDULLAH, N.; AHMAD, S.; SAAD, W. Z.; RAHMAN, O. A.; HO, Y. W. Bioactive Compounds and Biological Activities of *Jatropha curcas* L. Kernel Meal Extract **International Journal of Molecular Science**, v. 12, p. 5955-5970, 2011.

PARTHASARATHY, M. M.; SARADHIA, K. P. A coumarino-lignan from *Jatropha glandulifera*. **Phytochemistry**, v. 23, p. 867-869, 1984.

PARTRIDGE, J. E.; KEEN, N. T. Association of the phytoalexin kievitone with single-gene resistance of cowpeas to *Phytophthora vignae*. **Phytopathology**, v. 66, p. 426-429, 1976.

PATHAK, D.; PATHAK, K.; SINGLA, A. K. Flavonoids as medicinal agents: recent advances. **Fitoterapia**, v. 57, no.5, p. 371-389, 1991.

PRABHU, S.; VIJAYAKUMAR, S.; MORVIN, J. E.; RAVICHANDRAN, K.; SAKTHIVEL, B. Documentation and quantitative analysis of the local knowledge on medicinal plants in Kalrayan Hills of Villupuram District, Tamil Nadu, India. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 157, p. 7-20, 2014.

RAHMAN, A. H. M. M.; AKTER, M. Taxonomy and Medicinal Uses of Euphorbiaceae (Spurge) family of Rajshahi, Bangladesh. **Research in Plant Sciences**, v.1, no. 3, p. 74-80, 2013.

RAVINDRANATH, N.; REDDY, M. R.; MAHENDER, G.; RAMU, R.; KUMAR, K. R.; DAS, B. Deoxypreussomerins from *Jatropha curcas*: are they also plant metabolites? **Phytochemistry**, v. 65, p. 2387-2390, 2004a.

RAVINDRANATH, N.; REDDY, M. R.; RAMESH, C.; RAMU, R.; PRABHAKAR, A.; JAGADEESH, B.; DAS, B. New lathyranes and podocarpane diterpenoids from *J. curcas*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 52, no. 5, p. 608-611, 2004b.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, no.5, p. 771-780, 2004.

RICE-EVANS, C. A.; MILLER, N. J.; PAGANGA, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 20, p. 933-956, 1996.

RINALDO D.; BATISTA, J. M. JR.; RODRIGUES, J.; BENFATTI, A. C.; RODRIGUES, C. M.; dos SANTOS, L. C.; FURLAN, M.; VILEGAS, W. Determination of catechin diastereomers from the leaves of *Byrsonima* species using chiral HPLC-PAD-CD. **Chirality**, v. 22, no. 8, p. 726-733, 2010.

ROBARDS, K. Strategies for the determination of bioactive phenols in plants, fruits and vegetables. **Journal of Chromatography A**, 1000, p. 657-691, 2003.

ROEHM, N. W.; RODGERS, G. H.; HATFIELD, S. M.; GLASEBROOK, A. L. An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. **Journal of Immunological Methods**, v.142, p. 257-265, 1991.

RODRIGUEZ-ALLER, M.; GURNY, R.; VEUTHEY, J-L.; GUILLARME, D. Coupling ultra high-pressure liquid chromatography with mass spectrometry: Constraints and possible applications. **Journal of Chromatography A**. v. 1292, p. 2-18, 2012.

RODRIGUES, C. M.; RINALDO, D.; SANNOMIYA, M.; dos SANTOS, L. C.; MONTORO, P.; PIACENTE, S.; PIZZA, C.; VILEGAS, W. High-performance liquid chromatographic separation and identification of polyphenolic compounds from the infusion of *Davilla elliptica* St. Hill. **Phytochemical Analysis**, v. 19, p. 17-24, 2008.

ROIG Y MESA, J. T. **Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba**, 2a ed., La Habana: Ed. Científico-Técnico, 1974. p 554.

SALEEM, H.; AHMAD, I.; ASHRAF, M.; GILL, M. S. A.; NADEEM, M. F.; SHAHID, M. N.; BARKAT, K. In vitro studies on anti-diabetic and anti-ulcer potentials of *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae). **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, no. 1, p. 121-125, 2016.

SANKARA, S. S.; NAGARAJAN, S.; SULOCHANA, N. Flavonoids of the leaves of *Jatropha gossypifolia*. **Phytochemistry**, v. 10, p. 1690, 1971.

SABANDAR, C. W.; AHMAT, N.; JAAFAR, F. M.; SAHIDIN, I. Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): A review. **Phytochemistry**, v. 85, p. 7-29, 2013.

SAK, K.; KASEMAA, K.; EVERAUS, H. Potentiation of luteolin cytotoxicity by flavonols fisetin and quercetin in human chronic lymphocytic leukemia cell lines. **Food Function**, v. 7, no. 9, p. 3815-3824, 2016.

SAKUSHIMA, A.; HISADA, S.; OGIHARA, Y.; NISHIBE, S. Studies on the constituents of Apocynaceae Plants. Gas chromatography-Mass Spectrometric determination of new flavonoid triglycosides from the leaves of *Cerbera manghas* L. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, no. 4, p. 1219-1223, 1980.

SANTOS, M. F.; CZECZKO, N. G.; NASSIF, P. A. N.; RIBAS-FILHO, J. M.; ALENCAR, B. F. L.; MALAFAIA, O.; RIBAS, C. A. P. M.; TRAUTWEIN, V. M.; HENRIQUES, G. S.; MAIA, J. M. E. A.; BITTENCOURT, R. C. A. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, no. 3, p. 2-7, 2006.

SARWAR, N.; GAO, P.; SESHASAI, S. R.; GOBIN, R.; KAPTOGE, S.; DI ANGELANTONIO, E.; INGELSSON, E.; LAWLOR, D. A.; SELVIN, E.; STAMPFER, M.; STEHOUWER, C. D.; LEWINGTON, S.; PENNELLS, L.; THOMPSON, A.; SATTAR, N.; WHITE, I. R.; RAY, K. K.; DANESH, J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **Lancet**, v. 375, p. 2215--2222, 2010.

SEMAMING, Y.; KUMFU, S.; PANNANGPETCH, P.; CHATTIPAKORN, S. C.; CHATTIPAKORN, N. Protocatechuic acid exerts cardioprotective effect in type-1 diabetic rats. **Journal of Endocrinology**, v. 223, no. 1, p. 13-23, 2014.

SILVA, M.; LIMA, W. G.; SILVA, M. E.; PEDROSA, M. L. Efeito da estreptozotocina sobre os perfis glicêmico e lipídico e o estresse oxidativo em hamsters. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 1, p. 46-53, 2011.

SONODA, M.; NISHIYAMA, T.; MATSUKAWA, Y.; MORIYASU, M. Cytotoxic activities from two *Scutellaria* plants in Chinese medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, p. 65-68, 2004.

STAUBMANN, R.; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M.; HIERMANN, A.; KARTNIG, T. A complex of 5-hydroxypyrrolidin-2-one and pyrimidine-2,4-dione isolated from *Jatropha curcas*. **Phytochemistry**, v. 50, p. 337-338, 1999.

SOUZA, A. A.; LAVERDE, A. JR. Aplicação da espectroscopia de ressonância magnética nuclear para estudo de difusão molecular em líquidos: a técnica DOSY. **Química Nova**, v. 25, no. 6, p. 1022-1026, 2002.

SUJATHA, M., BAHADUR, B.; REDDY, T. P. Interspecific Hybridization in the Genus *Jatropha*. Em: **Jatropha, Challenges for a New Energy Crop: genetic improvement and biotechnology**. New York: Springer, 2013, pp. 423-443.

SWISŁOCKA, R.; KOWCZYK-SADOWY, M.; KALINOWSKA, M.; LEWANDOWSKI, W. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, ¹H and ¹³C NMR) and theoretical studies of p-coumaric acid and alkali metal p-coumarates. **Spectroscopy**, v. 27, p. 35-48, 2012.

THEODULOZ, C.; RODRÍGUEZ, J. A.; PERTINO, M.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., Antiproliferative activity of jatrophone and jatropholone derivatives. **Planta Medica**, v. 75, p.1520- 1522, 2009.

THOMAS, S. Pharmacognostic and phytochemical constituents of leaves of *Jatropha multifida* Linn. and *Jatropha podagrica* Hook. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 5, no. 2, p. 243-246, 2016.

TUORKEY, M. J. Effects of *Moringa oleifera* aqueous leaf extract in alloxan induced diabetic mice. **Interventional Medicine and Applied Science**, v. 8, no.3, p. 109-117, 2016.

VAREDA, P. M. P.; SALDANHA, L. L.; CAMAFORTE, N. A. P.; VIOLATO, N. M.; DOKKEDAL, A. L.; BOSQUEIRO, J. R. *Myrcia bella* leaf extract presents hypoglycemic activity via PI3k / Akt insulin signaling pathway. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative. Medicine**, 2014, 1-11, 2014.

VEITCH, N. C.; GRAYER, R. J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins. **Natural Product Reports**, v. 25, p. 555-611, 2008.

VERMA, S.; GUPTA, A.; KUSHWAHA, P.; KHARE, V.; SRIVASTAVA, S.; RAWAT, A.K.S. Phytochemical evaluation and antioxidant study of *Jatropha curcas* seeds. **Pharmacosy Journal**, v. 4, no. 29, p. 50-54, 2012.

VERMA, S.; SINGH, S.P. Current and future status of herbal medicines. **Veterinary World**, v. 1, no. 11, p. 347-350, 2008.

VITAGLIONE, P.; DONNARUMMA, G.; NAPOLITANO, A.; GALVANO, F.; GALLO, A.; SCALFI, L.; FOGLIANO, V. Protocatechuic acid is the major human metabolite of cyanidin-glucosides. **Journal of Nutrition**, v. 137, p. 2043-2048, 2007.

VUKICS, V.; GUTTMAN, A. Structural characterization of flavonoid glycosides by multi-stage mass spectrometry. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 29, no. 1, p. 1-16, 2010.

WANG, J-N.; HOU, C-Y.; LIU, Y-L. Swertifrancheside, an HIV-Reverse Transcriptase inhibitor and the first flavone-xanthone dimer, from *Swertia franchetiana*. **Journal of Natural Products**, v. 57, no. 2, p. 211-217, 1994.

WARIDEL, P.; WOLFENDER, J-L.; NDJOKO, K.; HOBBY, K. R.; MAJOR, H. J.; HOSTETTMANN, K. Evaluation of quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and ion-trap multiple-stage mass spectrometry for the differentiation of C-glycosidic flavonoid isomers. **Journal of Chromatography A**, v. 926, p. 29-41, 2001.

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

WILLIAMS, C. A. **Flavone and flavonol O-glycosides**. In: Andersen OM, Markham KR, editors. *Flavonoids, chemistry, biochemistry and applications*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2006, pp. 749–856.

WOLFENDER, J-L.; MARTI, G.; THOMAS, A.; BERTRAND, S. Current approaches and challenges for the metabolites profiling of complex natural extracts. **Journal of Chromatography A**, v. 1382, p. 136-164, 2015.

WOLFENDER, J-L.; TERREAUX, C.; HOSTETTMANN, K. The importance of LC-MS and LC-NMR in the discovery of new lead compounds from plants. **Pharmaceutical Biology**, v. 38, p. 41-54, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): World Health Statistics 2016. Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. URL (http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en) (Access August 24th /2017).

YAO, I.; HAN, C.; CHEN, G.; SONG, X.; CHANG, Y.; ZANG, W. A new asymmetric diamide from the see cake of *Jatropha curcas* L. **Fitoterapia**, v. 83, p. 1318-321, 2012.

YASUKAWA, K.; SEKINE, H.; TAKIDO, M. Two flavonol glycosides from *Lysimachia fortunei*. **Phytochemistry**, v. 28, p. 2215-2216, 1989.

ZALLOCCI, E. M.; POMILIO, A. B. Evolution of flavonoids in the Phaseolinae. **Phytochemistry**, v. 37, no. 2, p. 449-453, 1994.