

# Produção e Controle de Produtos Naturais

Natiéli Piovesan  
Vanessa Bordin Viera  
(Organizadoras)

some

 **Atena**  
Editora

Ano 2018

**NATIÉLI PIOVESAN**  
**VANESSA BORDIN VIERA**  
(Organizadores)

# **Produção e Controle de Produtos Naturais**

Atena Editora  
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Geraldo Alves e Natália Sandrini

**Revisão:** Os autores

#### **Conselho Editorial**

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
P964	Produção e controle de produtos naturais [recurso eletrônico] / Organizadoras Natiéli Piovesan, Vanessa Bordin Viera. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-85107-59-8 DOI 10.22533/at.ed.598181510  1. Biodiversidade. 2. Plantas – Cultivo e manejo. I. Piovesan, Natiéli. II. Viera, Vanessa Bordin.  CDD 577.27
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

O conteúdo do livro e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

O Brasil possui uma das floras mais ricas e diversificadas do mundo – quase 19% da flora mundial. Nosso conhecimento sobre a diversidade, o cultivo e os benefícios que as plantas, frutos e sementes podem proporcionar ainda são incompletos. Dessa forma ressaltamos a importância de se continuar a explorar e conhecer o potencial que a flora brasileira possui.

Nesse intuito o e –book Produção e Controle de Produtos Naturais é composto por 13 artigos científicos que abordam assuntos de extrema importância relacionados à flora brasileira. O leitor irá encontrar assuntos que abordam temas como a atividade toxicológica de fungos, a composição química, biológica, atividade antioxidante, alelopática, citotóxica, anticitotóxica, teor de fenólicos totais e teor de flavonoides totais de plantas, além de fatores que podem ter influência sobre esses aspectos.

O e-book Produção e Controle de Produtos Naturais também apresenta artigos com intuito de orientação e incentivo ao uso, cultivo e manejo de plantas medicinais, além de temas relacionados à Gestão Ambiental e Sustentabilidade.

Diante da importância de discutir a biodiversidade, os artigos relacionados neste e-book, visam disseminar o conhecimento acerca da constituição da flora brasileira e promover reflexões sobre os temas. Por fim, desejamos a todos uma excelente leitura!

Natiéli Piovesan e Vanessa Bordin Viera

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ANIDROCOCHLIOQUINONA A E ATIVIDADE ANTAGONISTA DO FUNGO ENDOFÍTICO <i>BIPOLARIS</i> SP. ASSOCIADO A <i>CYMBOPOGON NARDUS</i>	
<i>Vanessa Mara Chapla</i> <i>Sara Bruna Sousa Dantas</i> <i>Gabriel Leda de Arruda</i> <i>Aloísio Freitas Chagas Junior</i>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>12</b>
A PODA DO SISTEMA RADICULAR MELHORA A QUALIDADE DAS PLANTAS DE CACAU ( <i>THEOBROMA CACAO</i> L.; MALVACEAE)	
<i>Luana Linhares Negreiro</i> <i>Dheyson Prates da Silva</i> <i>Iselino Nogueira Jardim</i>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>15</b>
ATIVIDADE ALELOPÁTICA E ANTIOXIDANTE DAS FOLHAS DE <i>METRODorea nigra</i> A. ST. HILL	
<i>Rodrigo de Souza Miranda</i> <i>Roberto Carlos Campos Martins</i> <i>Naomi Kato Simas</i> <i>Anne Caroline Candido Gomes</i>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>29</b>
AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO DE COPAÍBA ( <i>COPAIFERA</i> SP.) COMERCIALIZADO NO MUNICÍPIO DE MARABÁ-PARÁ POR GC-MS	
<i>Danielle Rodrigues Monteiro da Costa</i> <i>Simone Yasue Simote Silva</i> <i>Sebastião da Cruz Silva</i> <i>João Marcos Dichtl Oliveira</i> <i>Ianara Viana Vieira</i> <i>Mayra Ellen dos Santos Neres</i>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>42</b>
<i>BAUHINIA</i> SP. SOB DIFERENTES CONDIÇÕES DE SAZONALIDADE INDUZ ATIVIDADE ANTICÂNCER EM SARCOMA-180 <i>IN VITRO</i>	
<i>Judá Ben-Hur de Oliveira</i> <i>Jean Carlos Vencioneck Dutra</i> <i>Suiany Vitorino Gervásio</i> <i>Mirielí Bernardes Xavier</i> <i>Paula Roberta Costalonga Pereira</i> <i>Mainã Mantovanelli da Mota</i> <i>Maria do Carmo Pimentel Batitucci</i>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>60</b>
CHEMICAL PROFILE OF CRUDE EXTRACTS OF <i>ARTHROSPIRA PLATENSIS</i> BIOMASSES CULTIVATED IN DIFFERENT CULTURE MEDIA	
<i>Laura Patrício de Almeida Nunes Cavalcanti</i> <i>Cláudia Maria Luz Lapa Teixeira</i> <i>Roberto Carlos Campos Martins</i>	
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>69</b>
<i>CORIANDRUM SATIVUM</i> EM ESTÁDIO VEGETATIVO E FLORAÇÃO INDUZ ATIVIDADE ANTICÂNCER <i>IN VITRO</i>	
<i>Vanessa Silva dos Santos</i> <i>Jean Carlos Vencioneck Dutra</i>	

*Suíany Vitorino Gervásio*  
*Paula Roberta Costalonga Pereira*  
*Mainã Mantovanelli da Mota*  
*Patrícia Carara dos Santos*  
*Maria do Carmo Pimentel Batitucci*

**CAPÍTULO 8 ..... 83**

CULTIVO E USO DAS PLANTAS MEDICINAIS TRADICIONAIS NA COMUNIDADE IPAMERINA, GOIÁS

*Marcos Vinícios Faleiro*  
*Wesley Costa Silva*  
*Mateus de Sousa Mendes Alves do Nascimento*  
*Alcione da Silva Arruda*  
*Nivaldo Estrela Marques*

**CAPÍTULO 9 ..... 97**

FUNGOS DE SEDIMENTOS MARINHOS DA ANTÁRTICA: PRODUÇÃO DE EXTRATOS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CONTRA XANTHOMONAS AXONOPODIS PV. PASSIFLORAE

*Daiane Cristina Sass*  
*Gabrielle Vieira*  
*Jelena Puríc*  
*Vítor Rodrigues Marin*

**CAPÍTULO 10 ..... 106**

IRIDOIDES E CUMARINAS DO CAULE DE TOCOYENA HISPIDULA

*Elcilene Alves de Sousa*  
*Mariana Helena Chaves*  
*Luanda Ferreira Floro da Silva*  
*Gerardo Magela Vieira Júnior*  
*Buana Carvalho de Almeida*  
*Ruth Raquel Soares de Farias*

**CAPÍTULO 11 ..... 120**

O GÊNERO VIROLA NO BRASIL: NEOLIGNANAS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

*Luana Carvalho Batista*  
*Maria Raquel Garcia Vega*

**CAPÍTULO 12 ..... 137**

PADRONIZAÇÃO DO EXTRATO EM N-HEXANO DE FOLHAS DE *PIPER SOLMSIANUM* C.DC. E AVALIAÇÃO CONTRA LARVAS DE *AEDES AEGYPTI*

*Arthur Ladeira Macedo*  
*Rodrigo Coutinho Duprat*  
*Larissa Ramos Guimarães da Silva*  
*Davyson de Lima Moreira*  
*Maria Auxiliadora Coelho Kaplan*  
*Thatyana Rocha Alves Vasconcelos*  
*Laine Celestino Pinto*  
*Raquel Carvalho Montenegro*  
*Norman Arthur Ratcliffe*  
*Cícero Brasileiro Mello*  
*Alessandra Leda Valverde*

**CAPÍTULO 13 ..... 153**

UMA INTER-RELAÇÃO POSSÍVEL: PLANTAS MEDICINAIS, GESTÃO AMBIENTAL, DESENVOLVIMENTO E SUSTENTABILIDADE

*Viviane Mallmann*  
*Lucas Wagner Ribeiro Aragão*  
*Roberta Fernanda Ribeiro Aragão*

*Edineia Messias Martins Bartieres*  
*Valdeci José Pestana*  
*Shaline Séfara Lopes Fernandes*  
*Rogério César de Lara da Silva*

**SOBRE AS ORGANIZADORAS..... 169**

## IRIDOIDES E CUMARINAS DO CAULE DE *TOCOYENA HISPIDULA*

### Elcilene Alves de Sousa

Universidade Federal do Piauí – UFPI  
Teresina – Piauí

### Mariana Helena Chaves

Universidade Federal do Piauí – UFPI  
Teresina – Piauí

### Luanda Ferreira Floro da Silva

Universidade Federal do Piauí – UFPI  
Teresina – Piauí

### Gerardo Magela Vieira Júnior

Universidade Federal do Piauí – UFPI  
Teresina – Piauí

### Buana Carvalho de Almeida

Instituto Federal do Piauí – IFPI  
Parnaíba - Piauí

### Ruth Raquel Soares de Farias

Programa de Biodiversidade do Trópico Ecotonal  
do Nordeste – UFPI  
Teresina - Piauí

**RESUMO:** O estudo fitoquímico das frações  $\text{CHCl}_3$  e  $\text{AcOEt}$  do caule de *Tocoyena hispidula*, resultou no isolamento e identificação das cumarinas escopoletina (**1**) e isofraxidina (**2**), do noriridoide morindolídeo (**3**) e de três misturas estereoisoméricas de iridoides:  $\alpha$ - e  $\beta$ -gardiol (**4a+4b**), 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\alpha$ -ato de metila e 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\beta$ -ato de metila (**5a+5b**),  $\alpha$ -genipina e genipina (**6a+6b**). As estruturas dos compostos foram identificadas

pela análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  uni e bidimensionais e comparação com a literatura. Todos os compostos estão sendo relatados pela primeira vez na espécie.

**PALAVRAS-CHAVE:** Iridoides, cumarinas, *T. hispidula*, Rubiaceae

**ABSTRACT:** The phytochemical study of the  $\text{CHCl}_3$  and  $\text{EtOAc}$  fractions from stem of *Tocoyena hispidula* resulted in the isolation and identification of the coumarins scopoletin (**1**) and isofraxidin (**2**), noriridoid morindolide (**3**) and three stereoisomeric mixtures of iridoids:  $\alpha$ - and  $\beta$ -gardiol (**4a+4b**), 10-hydroxy-1-oxo-7-iriden-11 $\alpha$ -oic methyl ester and 10-hydroxy-1-oxo-7-iriden-11 $\beta$ -oic methyl ester (**5a+5b**),  $\alpha$ -genipin and genipin (**6a+6b**). The structures of the compounds were assigned by the basis of spectroscopic data, including two-dimensional NMR methods and comparison with the literature. All compounds are being reported for the first time in the species.

**KEYWORDS:** Iridoids, coumarins, *T. hispidula*, Rubiaceae

## 1 | INTRODUÇÃO

A família Rubiaceae é caracterizada como uma das mais importantes da flora brasileira, com cerca de 126 gêneros e 1411 espécies



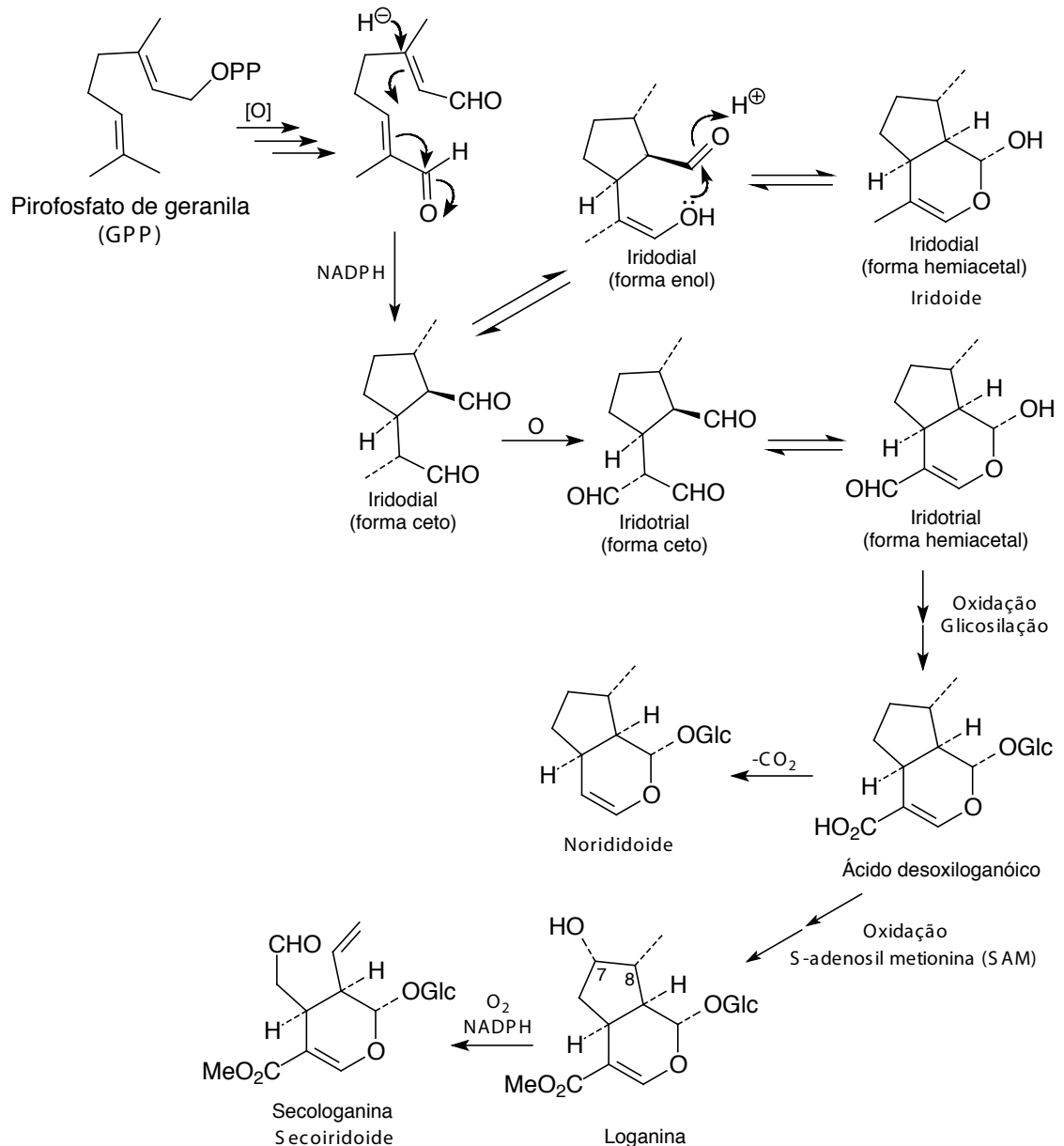
(BARBOSA et al., 2015; BOLZANI et al., 2001). Mundialmente é considerada a quarta maior família em número de espécies entre as Angiospermas, com cerca de 650 gêneros e 13000 espécies (DELPRETE e JARDIM, 2012). É constituída pelas subfamílias Rubioideae, Ixoroideae e Cinchonoideae, as quais possuem como marcadores quimiotaxonômicos antraquinonas, iridoides e alcaloides indólicos, respectivamente (MARTINS e NUNEZ, 2015). Plantas da família são também conhecidas por metabolizar cumarinas, flavonoides, derivados fenólicos, esteroides, triterpenos, diterpenos, lignanas, saponinas e taninos (MARTINS e NUNEZ, 2015; BOLZANI et al, 2001).

O gênero *Tocoyena* (Rubiaceae) é típico do Cerrado, ocorre nas regiões pan e neotropical, sendo constituído por 30 espécies de hábito arbustivo ou árvores de pequeno porte. No Brasil há registro de 12 espécies, sendo cinco endêmicas, distribuídas nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (OLIVEIRA, 2015). Este gênero pertence à subfamília Ixoroideae e tribo Gardenieae-Gardenineae (DELPRETE E JARDIM, 2012; POSER e SEIBT, 1998). Somente quatro espécies do gênero *Tocoyena* possuem estudo químico (*T. formosa*, *T. bullata*, *T. brasiliensis* e *T. sellowiana*, sinonímia *T. selloana*), para as quais são relatadas a presença de iridoides, flavonoides, esteroides, cumarinas, derivados fenólicos, triterpenos e saponinas triterpênicas (SANTOS et al., 2011; ROCHA, 2009; HAMERSKI et al., 2005; POSER e SEIBT, 1998; BOLZANI, et al., 1997; BOLZANI, et al., 1996).

*Tocoyena hispidula* Standl é conhecida popularmente por flor-do-cerrado/angelca e jenipapinho. É encontrada no Brasil nas regiões Norte (Pará) e Nordeste (Maranhão e Piauí) na forma de arbustos ou subarbustos. Popularmente suas raízes são utilizadas no combate a dor de barriga e inflamação do útero (SILVA, 2010; OLIVEIRA et al., 2007).

As cumarinas são amplamente distribuídas em plantas, na forma livre ou glicosilada, e comumente encontradas nas famílias Umbellifereae e Rutaceae (LI, YAO e LI, 2017; DEWICK, 2009). Estruturalmente, são benzo- $\alpha$ -pironas, biossintetizadas pela rota do chiquimato, tendo como precursor ácidos cinâmicos (Figura 1). Apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas, tais como, anti-inflamatória, citotóxica, antibacteriana, antioxidante, anticâncer, anti-HIV e anti-Alzheimer (DETSI et al., 2017).





**Figura 2.** Biossíntese de iridoídeos (Adaptado de Dewick, 2009)

O presente trabalho relata o isolamento e identificação estrutural dos iridoídeos e cumarinas obtidos das frações  $CHCl_3$  e AcOEt do extrato etanólico do caule de *T. hispidula*.

## 2 | METODOLOGIA

O caule de *Tocoyena hispidula* Standl foi coletado na fazenda Lourdes (S 04° 51' 32,4" e W 42° 03' 42,9", altitude: 154 m), no município de Jatobá do Piauí-PI, em 31 de maio de 2015. O material vegetal foi identificado pela botânica Dra. Ruth Raquel Soares de Farias e uma exsicata encontra-se depositada no Herbário Graziela Barroso da UFPI com o número TEPB 30.572.

O caule seco e moído (1,36 kg) foi submetido à maceração exaustiva com etanol (95%). O material obtido foi concentrado em evaporador rotativo e liofilizado, rendendo

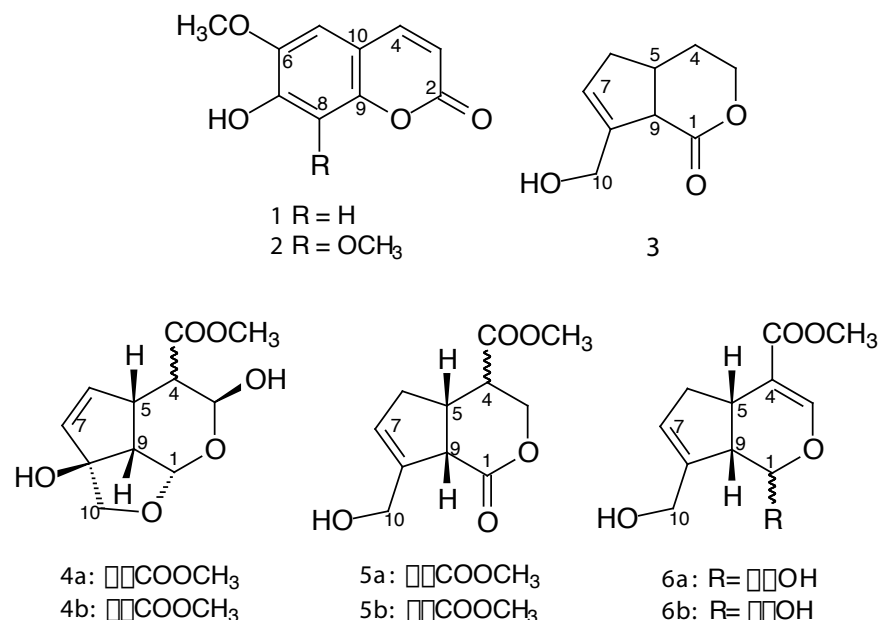
48 g (3,5%) de extrato EtOH do caule. Uma alíquota de 41 g do extrato foi solubilizada em MeOH, e a parte solúvel (36,5 g) foi submetida à cromatografia em coluna filtrante de gel de sílica, utilizando hexano, CHCl<sub>3</sub>, AcOEt e MeOH como eluentes. A fração CHCl<sub>3</sub> (2,8 g) foi submetida à cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com hexano/AcOEt em ordem crescente de polaridade, rendendo 82 frações, que foram analisadas por cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) e reunidas em 16 grupos. Os grupos CC65 (125,5 mg), CC82 (202,4 mg) e CC72 (100,7 mg) foram submetidos à cromatografia em coluna de Sephadex LH-20, utilizando Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:4) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetona (3:2) como eluentes, levando ao isolamento dos compostos **1** (17,8 mg), **2** (2,0 mg) e **3** (46,0 mg) respectivamente.

A fração AcOEt (2,5 g) foi aplicada em cartucho Stracta (C18, 10 g), rendendo as frações MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1, MeOH e CHCl<sub>3</sub>. A fração MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (1,35 g) foi submetida a cromatografia em coluna de Sephadex LH-20, utilizando MeOH como eluente, fornecendo 4 subfrações. A subfração A7 (683 mg) foi purificada em HPLC semipreparativo, utilizando coluna Phenomenex Luna (C-18, 5 μ, 250x10 mm), no modo isocrático (20% de MeOH/ACN 1:1 e 80% de H<sub>2</sub>O, λ=240 nm), fornecendo a mistura dos compostos **4a+4b** (9,2 mg), **5a+5b** (19,7 mg) e **6a+6b** (3,6 mg). A subfração A10 (285 mg) foi submetida a cromatografia em coluna de Sephadex LH-20 e de gel de sílica, resultando também no isolamento de **4a+4b** (47,6 mg) e **6b** (21,0 mg).

As análises por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) dos compostos foram realizadas em espectrômetros Bruker-modelo Avance III, operando a 400 MHz (<sup>1</sup>H) e 100 MHz (<sup>13</sup>C) e Bruker Ascend-modelo 600, operando a 600 MHz (<sup>1</sup>H) e 150 MHz (<sup>13</sup>C). Foram utilizados CDCl<sub>3</sub> ou CD<sub>3</sub>OD como solventes e TMS como referência interna.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A filtração em coluna de gel de sílica do extrato EtOH do caule de *T. hispidula*, forneceu as frações hexânica (50 mg; 0,15%), CHCl<sub>3</sub> (2,8 g; 7,7%), AcOEt (3,6 g; 9,9%) e MeOH (26,6 g; 72,9%). A fração CHCl<sub>3</sub> depois de submetida a procedimentos cromatográficos clássicos, resultou no isolamento e identificação das cumarinas **1** e **2** e do noriridoide **3**. A fração AcOEt após ser submetida a fracionamento em cartucho C-18, coluna de Sephadex LH-20 e HPLC possibilitou isolar três misturas estereoisoméricas de iridoides: **4a+4b**, **5a+5b** e **6a+6b**. A identificação estrutural dos compostos isolados foi realizada pela análise dos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C uni e bidimensionais (*g*HSQC, *g*COSY e *g*HMBC) e comparação com dados da literatura. A Figura 3 mostra as estruturas dos compostos identificados.



**Figura 3.** Compostos isolados do caule de *T. hispidula*.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **1** e **2** (Tabela 1) apresentaram o mesmo padrão de sinais na região de hidrogênios em carbonos sp<sup>2</sup>, sendo dois dupletos entre δ 6,22-6,28 (*J*=9,4/9,5 Hz, H-3) e 7,87-7,59 (*J*=9,4/9,5 Hz, H-4). Adicionalmente, mostraram simpletos entre δ 6,65-7,12 e 3,92-4,08, com integração para um e três hidrogênios, respectivamente, indicativos de hidrogênios em anel aromático e de metoxilas nas posições C-6 e C-8 do esqueleto cumarínico. Os espectros de RMN <sup>13</sup>C (Tabela 2) apresentaram todos os sinais na região de δ 103-164, característicos do esqueleto cumarínico, e adicionalmente sinais de metoxilas entre δ 56-61. A comparação dos dados obtidos com os relatados na literatura, permitiram identificar as cumarinas escopoletina (**1**) e isofraxidina (**2**) (LIN, YANG e CHOU, 2002; PANICHAYUPAKARANANT et al., 1995).

O espectro de RMN <sup>1</sup>H dos iridoides (Tabelas 1 e 3) apresentaram sinais entre δ 2,63-3,90, geralmente multipletos, característicos dos hidrogênios H-5β/H-9β do sistema de anéis ciclopentanopirano com fusão β-*cis*. Os compostos **3**, **5a+5b** e **6a+6b** apresentaram simpletos entre δ 5,77-5,89 (H-7) e dupletos em δ 4,26-4,41 (H-10), com integração para um e dois hidrogênios respectivamente, característicos de iridoides com ligação dupla em C-7 e hidroxilação em C-10, enquanto **4a+4b** apresentaram duplos dupletos entre δ 5,57-5,95 (*J*~5,5 e 2,0 Hz; H-6 e H-7) indicativo de ligação dupla em C-6, bem como dupletos entre δ 3,57-3,95 (*J*~9,5 Hz) com integração para dois hidrogênios, atribuídos a H-10 para os dois epímeros.

Foi possível verificar uma variação nos deslocamentos químicos dos sinais de H-3 do anel pirano, tais como: multipletos entre δ 4,26-4,52 com integração para dois hidrogênios, indicando a ausência de substituição na posição C-3 nos compostos **3** e **5a+5b**; simpletos entre δ 7,48-7,52 característicos de hidrogênios olefínicos em C-3 na estrutura de **6a+6b** e dupletos entre δ 5,22-5,41 indicativos de hidroxilação em C-3 nos

compostos **4a+4b**. As misturas **4a+4b** e **6a+6b** apresentaram sinais adicionais entre  $\delta$  4,80-5,58 (d;  $J=8,6/5,8$  Hz) e 5,30 (sl) respectivamente, referentes aos hidrogênios oximetínicos H-1 do núcleo iridoídico, enquanto **3** e **5a+5b** não apresentaram sinais característicos de H-1, sugerindo que houve uma substituição nessa posição. Foram observados ainda, simpletos com integração para três hidrogênios entre  $\delta$  3,71-3,78, característicos da presença de grupos metoxila.

A análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT  $90^\circ$  e  $135^\circ$  dos iridoídes (Tabela 2), mostraram sinais em comum na região de  $\delta$  34,8-40,6 e 48,3-52,5 característicos dos carbonos metínicos C-5 e C-9 do esqueleto iridano. Na região de carbonos olefínicos observou-se os pares de sinais de olefinas trissubstituídas entre  $\delta$  129,3-132,9 (CH) e 140,0-142,1 (C) atribuídos a C-7 e C-8 respectivamente, dos compostos **3**, **5a+5b** e **6a+6b**. Os compostos **6a+6b** apresentaram um par de sinais adicional na região olefínica, entre  $\delta$  152,6-153,4 (CH) e 110,9 (C), confirmando a ligação dupla em C-3 e C-4. Para a mistura **4a+4b**, o par de sinais encontra-se entre  $\delta$  136,6-138,0 (CH) e 135,2-135,6 (CH), atribuídos à ligação dupla em C-6 e C-7. Pela análise do DEPT  $135^\circ$ , foi possível observar a presença de sinais entre  $\delta$  60,2-76,8 de carbonos oximetilênicos, atribuídos a C-10. Todos os compostos apresentaram pelo menos um sinal na região de  $\delta$  168,1-173,3, referentes à carbonila de lactona ou de éster, nas posições C-1 ou C-11, ou ambos. Com exceção do composto **3**, todos os outros apresentaram sinais entre  $\delta$  51,4-52,7, confirmando a presença de metoxila em C-12.

O composto **3**, diferentemente dos demais iridoídes, apresentou somente 9 sinais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , caracterizando-se como um noriridoíde, pela perda de C-11. Os derivados de 11-noriridoíde-1,3-olídeo são raramente encontrados de fontes naturais (BAN et al., 2013). Após análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e comparação com dados da literatura, o composto **3** foi identificado como o noriridoíde morindolídeo (YOSHIKAWA, 1995).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4a-6b** apresentaram réplicas de menor intensidade de praticamente todos os sinais do espectro, caracterizando a presença de isômeros configuracionais. A análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em comparação aos dados da literatura permitiu identificar as misturas estereoisoméricas dos iridoídes:  $\alpha$ - e  $\beta$ -gardiol (**4a+4b**), uma mistura epimérica de difícil separação, sendo o  $\beta$ -gardiol o constituinte majoritário (DREWES et al., 1996 e 1999); 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\alpha$ -ato de metila e 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\beta$ -ato de metila (**5a+5b**), tendo **5a** como constituinte majoritário (DREWES et al., 1996);  $\alpha$ -genipina e genipina (**6a+6b**), com o isômero **6a** como constituinte minoritário na mistura (RAGASA, PIMENTA, e RIDEOUT 2007). Velásquez et al. (2014) e Tommaso et al. (2013) sugeriram que o composto **6a** pode ser formado por uma reação de mutarrotação parcial, durante o processo de dissolução em  $\text{CDCl}_3$ , catalisada por traços de HCl neste solvente.

Deslocamento químico d (ppm)			
H	1 <sup>§</sup>	2 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
3	6,22 (d; 9,4)	6,28 (d; 9,5)	4,26 e 4,37 (m)
4	7,87 (d; 9,4)	7,59 (d; 9,5)	1,68 e 2,08 (m)
5	7,12 (s)	6,65 (s)	2,89 (m)
6	-	-	2,15 (dl; 17,0 6 $\alpha$ -H)
7	-	-	2,75 (dd; 17,0 e 8,8 6 $\beta$ -H)
8	6,78 (s)	-	5,77 (sl)
9	-	-	-
10	-	-	3,74 (m)
11	-	-	4,26 (m)
11	3,92 (s)	4,08 (s)	-
12	-	3,93 (s)	-

**Tabela 1.** Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **1-3** (*J* em Hz)

<sup>†</sup>CDCl<sub>3</sub> (600 e 150 MHz); <sup>§</sup>CD<sub>3</sub>OD (400 e 100 MHz)

C	1 <sup>§</sup>	2 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>	4a <sup>§</sup>	4b <sup>§</sup>	5a <sup>†</sup>	5b <sup>†</sup>	6a <sup>†</sup>	6b <sup>†</sup>
1	-	-	173,3	102,5	101,3	172,4	171,0	95,3	96,5
2	164,1	160,8	-	-	-	-	-	-	-
3	112,5	113,7	67,8	91,0	90,5	67,6	65,0	153,4	152,6
4	146,1	144,0	29,3	48,9	48,9	45,4	42,3	110,9	110,9
5	109,9	103,3	34,8	40,6	40,6	37,7	35,7	35,7	36,8
6	147,1	144,7	38,9	136,6	138,0	38,4	34,5	38,5	39,1
7	153,0	143,2	129,3	135,2	135,6	129,3	129,2	132,9	131,1
8	104,0	134,6	140,0	93,5	94,0	140,2	140,2	142,1	142,1
9	151,5	142,6	50,6	52,5	49,5	49,4	50,7	49,9	48,3
10	112,6	111,4	60,7	76,8	74,8	60,7	60,2	61,6	61,5
11	56,8	61,9	-	173,0	173,0	171,5	170,6	168,1	168,1
12	-	56,4	-	52,2	52,5	52,7	52,3	51,4	51,5

**Tabela 2.** Dados de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **1-6b** ( $\delta$  em ppm)

<sup>†</sup>CDCl<sub>3</sub> (600 e 150 MHz); <sup>‡</sup>CDCl<sub>3</sub> (400 e 100 MHz); <sup>§</sup>CD<sub>3</sub>OD (400 e 100 MHz)

H	Deslocamento químico d (ppm)					
	4a <sup>§</sup>	4b <sup>§</sup>	5a <sup>‡</sup>	5b <sup>‡</sup>	6a <sup>†</sup>	6b <sup>†</sup>
1	5,58 (d; 5,6)	5,53 (d; 5,8)	-	-	5,30 (sl)	4,80 (d; 8,65)
3	5,22 (d; 8,7)	5,41 (d; 2,5)	4,49 m (H3a) 4,52 m (H3b)	4,52 (m; H3b) 4,49 (m; H3a)	7,48 (s)	7,52 (s)
4	2,73 (sobreposto)	2,73 (dd; 6,8 e 2,5)	2,73 (dt; 8,5 e 3,4)	3,16 (m)	-	-
5	3,54 (m)	3,57 (m)	3,16 (m)	3,30 (m)	3,34 (td; 8,2 e 3,6)	3,20 (q; 8,6 e 17,3) 2,88 (ddd; 16,5; 8,6 e 1,3) 2,06 (dd; 16,7 e 9,5)
6	5,81 (dd; 6,4 e 2,0)	5,95 (dd; 5,5 e 2,1)	2,80 (m; H6a) 2,26 (m; H6b)	2,66 (m; H6a) 2,30 (m; H6b)	2,73 (m) 2,29 (m)	2,06 (dd; 16,7 e 9,5)
7	5,83 (sl)	5,77 (dd; 5,5 e 1,9)	5,79 (s)	5,79 (s)	5,80 (s)	5,87 (s)
9	2,63 (dd; 9,3 e 8,0)	2,69 (sobreposto)	3,81	3,90 (m)	3,24 (m)	2,53 (t; 8,1)
10	3,69 (d; 9,5) 3,93 (d; 9,5)	3,57 (d; 9,4) 3,82 (d; 9,4)	4,30	4,26 (sl)	4,41 (d; 13) 4,20 (d; 12,7)	4,34 (d; 13) 4,28 (d; 13)
12	3,78 (s)	3,76 (s)	3,76 sl	3,73 (sl)	3,71 (s)	3,72 (s)

**Tabela 3.** Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **4-6** (J em Hz)

<sup>†</sup>CDCl<sub>3</sub> (600 e 150 MHz); <sup>‡</sup>CDCl<sub>3</sub> (400 e 100 MHz); <sup>§</sup>CD<sub>3</sub>OD (400 e 100 MHz)

Todos os compostos isolados estão sendo relatados pela primeira vez na espécie *T. hispidula*. Com exceção da escopoletina (**1**) e da mistura de  $\alpha$ - e  $\beta$ -gardiol (**4a+4b**), todos os outros compostos estão sendo descritos pela primeira vez no gênero *Tocoyena*.

Todos os compostos já foram descritos em espécies da família Rubiaceae, como mostra o Quadro 1, que apresenta os resultados de um revisão bibliográfica da ocorrência destas substâncias em espécies de Rubiaceae, bem como descreve as atividades biológicas desses compostos, relatadas nos últimos 10 anos, incluindo artigos de revisão.

A escopoletina apresentou o maior número de ocorrências em espécies de Rubiaceae e também o maior número de atividades biológicas. Para a mistura estereoisomérica **5a+5b**, só foi encontrado um registro de isolamento e identificação a partir da espécie *Gardenia jasminoides*. Entretanto, Kinuthia et al. (2012) relata a ocorrência somente de **5b** no extrato diclorometano das sementes secas de *Gardenia volkensii*. Não foram encontrados na literatura relatos de testes de atividades biológicas para a mistura **5a+5b**. Destaca-se também que o iridoide genipina, além de possuir várias atividades biológicas, é conhecido por produzir uma série de pigmentos azuis utilizados na indústria alimentícia, bem como aplicações em biomateriais (NERI-NUMA et al., 2017).



Substâncias	Atividades	Ocorrência	Referência
Isofraxidina (1)	antibacteriana <sup>1</sup> , anti-oxidante <sup>1</sup> , anti-inflamatória <sup>1</sup> , antitumoral <sup>1</sup> , antialérgica <sup>1</sup> , anticancerígena <sup>2</sup> , anties-tresse <sup>2</sup> , colagógica <sup>2</sup> , antifadiga <sup>2</sup>	<i>Morinda citrifolia</i> <sup>3</sup> <i>Simira grazielae</i> <sup>4</sup>	<sup>1</sup> NIU et al., 2012 <sup>2</sup> XIAO et al., 2009 <sup>3</sup> WANG et al., 2016 <sup>4</sup> SANCHES et al., 2017
Escopoletina (2)	Citotóxica <sup>1</sup> , anti-hipertensiva <sup>2</sup> , analgésica <sup>2</sup> , antileishmania <sup>3</sup> , antibacteriana, antifúngica <sup>4</sup> , anticancerígena <sup>5</sup> , anti-hiperglicêmica, anti-hiperlipidêmica <sup>6</sup> ; espasmolítica, anti-inflamatória, antioxidante, antiproliferativa, anticolinesterásica, anti-hipouricêmico, antitumoral <sup>7</sup> , antiangiogênica <sup>8</sup> ; antiviral <sup>9</sup> ; inseticida, alelopática, hepatoprotetora <sup>10</sup>	<i>Rennellia elliptica</i> <sup>11</sup> <i>Anthospermum emirnense</i> <sup>12</sup> <i>Anthospermum hispidulum</i> <sup>12</sup> <i>Psychotria vellosiana</i> <sup>13</sup> <i>Morinda citrifolia</i> <sup>14</sup> <i>Galianthe thalictroides</i> <sup>15</sup> <i>Fadogia homblei</i> <sup>16</sup> <i>Sabicea brasiliensis</i> <sup>17</sup> <i>Hymenodictyon floribundum</i> , <i>Alibertia myrciifolia</i> , <i>Sabicea brasiliensis</i> , <i>Sabicea grisea</i> var. <i>grisea</i> , <i>Fadogia homblei</i> , <i>Augusta longifolia</i> , <i>Ophiorrhiza liukuensis</i> , <i>Psychotria vellosiana</i> , <i>Plocama pendula</i> , <i>Galianthe thalictroides</i> , <i>Saprosma ternatum</i> <sup>18</sup> <i>Tocoyena selloana</i> <sup>19</sup>	<sup>1</sup> HE et al, 2017 <sup>2</sup> TSUKAMOTO, HISADA E NISHIBE, 1985 <sup>3</sup> IVERSON et al., 2010 <sup>4</sup> GNONLONFIN, SANNI E BRIMER 2012 <sup>5</sup> TANG et al., 2012 <sup>6</sup> VERMA et al., 2013 <sup>7</sup> SIATKA E KASPAROVÁ, 2008 <sup>8</sup> SHI et al., 2017 <sup>9</sup> KHUNNAWUTMANOTHAM et al., 2016 <sup>10</sup> LUO et al., 2018 <sup>11</sup> OSMAN et al., 2016 <sup>12</sup> RASOARIVELO et al., 2017 <sup>13</sup> MORENO et al., 2014 <sup>14</sup> MAHATTANADUL et al., 2011 <sup>15</sup> FIGUEIREDO et al., 2014 <sup>16</sup> MOHAMMED et al., 2013 <sup>17</sup> BATISTA et al., 2014 <sup>18</sup> MARTINS e NUNEZ, 2015 <sup>19</sup> ROCHA, 2009
Morindolídeo (3)	anti-inflamatória, antimicrobiana <sup>1</sup> , antimalárica, citotóxica <sup>2</sup>	<i>Morinda officinalis</i> <sup>3</sup> <i>Villaria odorata</i> <sup>4</sup>	<sup>1</sup> TAN et al., 2014 <sup>2</sup> BAPELA, 2016 <sup>3</sup> ZHANG et al., 2018 <sup>4</sup> MARTINS e NUNEZ, 2015
$\alpha$ -gardiol (4a) + $\beta$ -gardiol (4b)	citotóxica <sup>1</sup> , antifúngica <sup>4</sup>	<i>Rothmannia wittii</i> <sup>1</sup> <i>Gardenia jasminoides</i> <sup>2</sup> <i>Xeromphis nilotica</i> <sup>3</sup> <i>Tocoyena formosa</i> <sup>4</sup> <i>Burchellia bubalina</i> <sup>4</sup> <i>Alibertia sessilis</i> <sup>5</sup> <i>Burchellia bubalina</i> <sup>5</sup> <i>Tocoyena selloana</i> <sup>6</sup>	<sup>1</sup> CHAIPIKDEE et al., 2016 <sup>2</sup> SONG et al., 2014 <sup>3</sup> FARID et al., 2002 <sup>4</sup> DREWES et al., 1999 <sup>5</sup> MARTINS e NUNEZ, 2015 <sup>6</sup> ROCHA, 2009
10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\alpha$ -ato de metila (5a) 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\beta$ -ato de metila (5b)	-	<i>Gardenia jasminoides</i>	RAGASA, PIMENTA e RIDEOUT 2007
Genipina (6b)	anti-inflamatória, anticancerígena, antiproliferativa, hepatoprotetora <sup>1</sup> , antioxidativa, antidiabética <sup>3</sup> , antiviral <sup>4</sup> , antibacteriana, antitrombótica, neuroprotetiva, antidepressiva <sup>5</sup>	<i>Gardenia jasminoides</i> <sup>1</sup> <i>Gardenia fructus</i> <sup>2</sup> <i>Genipa americana</i> <sup>2</sup> <i>Rothmannia urcelliformis</i> <sup>2</sup> <i>Rothmannia wittii</i> <sup>6</sup>	<sup>1</sup> KIM, JEONG e MOON, 2012 <sup>2</sup> MARTINS e NUNEZ, 2015 <sup>3</sup> SHANMUGAM et al., 2018 <sup>4</sup> SON et al., 2015 <sup>5</sup> RAMOS et al., 2016 <sup>6</sup> CHAIPIKDEE et al., 2016

**Quadro 1.** Atividades biológicas e ocorrência dos compostos 1-6 na família Rubiaceae

## 4 | CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico do extrato EtOH do caule de *T. hispidula* conduziu ao isolamento e identificação das cumarinas escopoletina (1) e isofraxidina (2), do noriridoide morindolídeo (3) e de três misturas estereoisoméricas de iridoides:  $\alpha$ - e  $\beta$ -gardiol (4a+4b), 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\alpha$ -ato de metila e 10-hidroxi-1-oxo-7-irideno-11 $\beta$ -ato de metila (5a+5b),  $\alpha$ -genipina e genipina (6a+6b). Com exceção da escopoletina e do  $\alpha$ - e  $\beta$ -gardiol, os demais compostos estão sendo relatados pela primeira vez no gênero. As substâncias isoladas estão em concordância com os dados quimiotaxonômicos, uma vez que os iridoides são marcadores da subfamília Ixoroideae. Dentre os compostos obtidos, a escopoletina apresentou o maior número de ocorrências em espécies de Rubiaceae, bem como mostrou o maior número de atividades biológicas descritas.

## 5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES e CNPq pelo apoio financeiro e pelas bolsas de E. A. Sousa, L. F. F. Silva e M. H. Chaves (302639/2015-2) e ao INCTBioNat.

## REFERÊNCIAS

- AMARAL, A. C. F. et al. **A general description of Apocynaceae iridoids chromatography**. In: Martin, D. F.; Martin, B. B. (Eds.), *Column Chromatography*, InTech, Rijeka, 2013.
- BAN, N. K. et al. Two new 11-noriridoids from the aerial parts of *Morinda umbellata*. **Phytochemistry Letters**, v. 6, p. 267-269, 2013.
- BARBOSA, M. R. et al. 2015. **Rubiaceae in lista de espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB210>. Acesso em: 20 de junho de 2018.
- BAPELA, M. J. **NMR-based metabolomic study of medicinal plants used malária and the isolation of bioactive alkaloids**. Faculty of Natural & Agricultural Sciences, University of Pretoria, Tese-2016.
- BOLZANI, V. S. et al. Antifungal iridoids from the stems of *Tocoyena formosa*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 7, p. 157-160, 1996.
- BOLZANI, V. S. et al. Iridoids from *Tocoyena formosa*. **Phytochemistry**, v. 46, p. 305-308, 1997.
- BOLZANI, V. S. et al. Secondary metabolites from brazilian Rubiaceae plant species: chemotaxonomical and biological significance. **Recent Research Developments in Phytochemistry**, v. 5, p. 19-31, 2001.
- CHAIPUKDEE, N. et al. Two new bioactive iridoid s from *Rothmannia wittii*. **Fitoterapia**, v. 113, p. 97-101, 2016
- BATISTA, J. C. et al. Constituintes químicos e avaliação das atividades antioxidante e anti-inflamatória das raízes de *Sabicea brasiliensis* Wernh (Rubiaceae). **Química Nova**, v. 37, p. 638-642, 2014.
- CARRILLO-OCAMPO, D. et al. Anti-inflammatory activity of iridoids and Verbascoside Isolated from

*Castilleja tenuiflora*. **Molecules**, v. 18, p. 12109-12118, 2013.

DELPRETE, P. G.; JARDIM, J. G. Systematics, taxonomy and floristics of Brazilian Rubiaceae: an overview about the current status and future challenges. **Rodriguésia**, v. 63, p. 101-128, 2012.

DETSI, A.; KONTOGIORGIS, C.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Coumarin derivatives: an updated patent review (2015-2016). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 27, p. 1201-1226, 2017.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach**. 3 ed., New York: John Wiley & Sons, 2009.

DINDA, B.; DEBNATH, S.; BANIK, R. Naturally occurring iridoids and secoiridoids. An Updated Review, Part 4. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, p. 803-833, 2011.

DINDA, B.; DEBNATH, S.; HARIGAYA, Y. Naturally occurring iridoids. A Review, Part 1. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, p. 159-222, 2007.

DREWES, S. E. et al. Stereostructure, conformation and reactivity of  $\beta$ - and  $\alpha$ -gardiol from *Burchellia bubalina*. **Phytochemistry**, v. 50, p. 387-394, 1999.

DREWES, S. E.; KAYONGA, L. Iridoid molluscicidal compounds from *Apodytes dimidiata*. **Journal Natural Products**, v. 59, p. 1169-1170, 1996.

FARID, H. A. R. et al. Isolation and structure elucidation of iridoide and coumarin derivatives from *Xeromphis nilotica* (Rubiaceae). **Monatshefte für Chemie**, v. 133, p. 1453-1458, 2002.

FIGUEIREDO, P. O. et al. Further constituents of *Galianthe thalictroides* (Rubiaceae) and inhibition of DNA topoisomerases I and II $\alpha$  by its cytotoxic  $\beta$ -carboline alkaloids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 1358-1361, 2014.

GNONLONFIN, G. J. B.; SANNI, A.; BRIMER, L. Review scopoletin-A Coumarin Phytoalexin with Medicinal Properties. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 31, p. 47-56, 2012.

HE, R. et al. Benzofuran glycosides and coumarins from the bark of *Streblus indicus* (Bur.) Corner. **Phytochemistry**, v. 138, p. 170-177, 2017.

HAMERSKI, L. et al. Saponinas triterpênicas de *Tocoyena brasiliensis* Mart. (Rubiaceae), **Química Nova**, v. 28, p. 601-604, 2005.

IVERSON, C. D. et al. Glutathione S-transferase inhibitory, free radical scavenging, and anti-leishmanial activities of chemical constituents of *Artocarpus nobilis* and *Matricaria chamomilla*. **Phytochemistry Letters**, v. 3, p. 207-211, 2010.

KIM, E.; JEONG, C.; MOON, A. Genipin, a constituent of *Gardenia jasminoides* Ellis, induces apoptosis and inhibits invasion in MDA-MB-231 breast cancer cells. **Oncology Reports**, v. 27, p. 567-572, 2012.

KINUTHIA, E. W. et al. Constituents of Kenyan *Gardenia volkensii*. **Natural Product Reserch**, v. 7, p. 4-13, 2012.

KHUNNAWUTMANOTHAM, N. et al. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of scopoletin derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 65, p. 137-145, 2016.

LI, H.; YAO, Y.; LI, L. Coumarins as potential antidiabetic agentes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, p. 1253-1264, 2017.

LIN, L. C.; YANG, L. L.; CHOU, C. J. Constituents from the stems of *Ecdysanthera rosea*. **The Journal of Chinese Medicine**, v. 13, p. 191-195, 2002.

LUO, J. et al. Photodegradation of scopoletin in organic solvents and aqueous solutions: kinetics and degradation pathways. **Water Air Soil Pollution**, v. 229, p. 50, 2018.

MAHATTANADUL, S. et al. Effects of *Morinda citrifolia* aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, p.

243–250, 2011.

MARTINS, D.; NUNEZ, C. V. Secondary metabolites from Rubiaceae species. **Molecules**, v. 20, p. 13422-13495, 2015.

MOHAMMED, A. M. A. et al. Chemical constituents from *Fadogia homblei* de Wild (Rubiaceae). **International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy**, v. 9, p. 116-124, 2013.

MORENO, B. P. et al. Terpenoids and a coumarin from aerial parts of *Psychotria vellosiana* Benth. (Rubiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 56, p. 80-82, 2014.

NERI-NUMA, I. A. et al. Genipin: a natural blue pigment for food and health purposes. **Trends in Food Science & Technology**, v. 67, p. 271-279, 2017.

NIU, X. et al. Isofraxidin exhibited anti-inflammatory effects *in vivo* and inhibited TNF- $\alpha$  production in LPS-induced mouse peritoneal macrophages *in vitro* via the MAPK pathway. **International Immunopharmacology**, v. 14, p. 164-171, 2012.

OLIVEIRA, J. A. 2015. *Tocoyena* in **Lista de espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB14335>>. Acesso em: 20 de junho de 2018.

OLIVEIRA, L. S. D. et al. Levantamento florístico do Parque Ambiental Paquetá, Batalha, Piauí. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, supl. 2., p. 372-374, 2007.

OSMAN, C. P. et al. Two new pyranoanthraquinones from the root of *Rennellia elliptica* Korth. (Rubiaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 16, p. 225-229, 2016.

Panichayupakaranant, P. et al. Naphthoquinones and coumarins from *Impatiens balsamina* root cultures. **Phytochemistry**, v. 40, p. 1141-1143, 1995.

POSER, G. L. V.; SEIBT, L. T. Gardenoside from *Tocoyena bullata*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 26, p. 669-670, 1998.

RAGASA, C. Y.; PIMENTA, L. E.; RIDEOUT, J. A. Iridoids from *Gardenia jasminoides*. **Natural Product Research**, v. 21, p. 1078–1084, 2007.

RASOARIVELO, T. S. R. et al. Chemical study of *Anthospermum emirnense* (Rubiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 70, p. 186-191, 2017.

RAMOS-DE-LA-PENÑA, A. M. et al. A review through recovery, purification and identification of genipin. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, p. 37-49, 2016.

ROCHA, M. O. **Estudo fitoquímico e avaliação das atividades moluscicida e larvicida de *Tocoyena selloana* k. schum. (Rubiaceae)**. Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas, 2009.

SAMPAIO-SANTOS, M. I.; KAPLAN, A. C. Biosynthesis significance of iridoids in chemosystematics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 144-153, 2001.

SANCHES, M. N. G. et al. Chemical compounds isolated from *Simira grazielae*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 53, p. 543-544, 2017.

SANTOS, W. P. et al. Constituintes químicos de *Tocoyena sellowiana* Schum (Rubiaceae), 2011. **34º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Florianópolis-SC.

SIATKA T. KASPAROVÁ, M. Effects of auxins on growth and scopoletin accumulation in cell suspension cultures of *Angelica archangelica* L. **Ceska a Slovenska Farmacie**, v. 57, p. 17-20, 2008.

SHANMUGAM, M. K. et al. Potential role of genipin in cancer therapy. **Pharmacological Research**, v. 133, p. 195-200, 2018.

SHIN, W. et al. Design, synthesis and cytotoxic activities of scopoletin-isoxazole and scopoletin-pyrazole hybrids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 147-151, 2017.

- SILVA, M. P. **Etnobotânica de comunidades rurais da serra de Campo Maior – Piauí, Brasil**. 2010. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2010.
- SONG, J. et al. Iridoids from the flowers of *Gardenia jasminoides* Ellis and their chemotaxonomic significance. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 56, p. 267-270, 2014.
- SON, M. et al. Genipin as a novel chemical activator of EBV lytic cycle, **Journal of Microbiology**, v. 53, p. 155–165, 2015.
- TAN, M. A. et al. Anti-inflammatory and antimicrobial constituents from the leaves of *Villaria odorata*. **Acta Manilana**, v. 64, p. 47-52, 2014.
- TANG, W.-M. et al. A review of the anticancer and immunomodulatory effects of *Lycium barbarum* fruit. **Inflammopharmacology**, v. 20, p. 307–314, 2012.
- TOMMASO, S. D. et al. Structure of genipin in solution: a combined experimental and theoretical study. **RSC Advances**, v. 3, p. 13764–13771, 2013.
- TSUKAMOTO, H.; HISADA, S.; NISHIBE, S.; Coumarins from bark of *Fraxinus japonica* and *F. mandshurica* var. *japonica*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, p. 4069-4073, 1985.
- TUNDIS, R. et al. Biological pharmacological activities of iridoids: recent developments. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 8, 399-420, 2008.
- VELÁSQUEZ, C. L. et al. Obtención de Genipina a partir de frutos de caruto (*Genipa americana* L.) del llano venezolano. **Avances en Química**, v. 9, p. 75-86, 2014.
- VERMA, A. et al. Hypoglycemic and hypolipidemic activity of scopoletin (coumarin derivative) in streptozotocin induced diabetic rats. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 22, p. 79-83, 2013.
- WANG, J. et al. Two new anthraquinones with antiviral activities from the barks of *Morinda citrifolia* (Noni). **Phytochemistry Letters**, v. 15, p. 13-15, 2016.
- XIAO, X.; GUO, J.; LI, G. Separation and purification of isofraxidin from *Sarcandra glabra* by microwave-assisted extraction coupled with high-speed counter-current chromatography. **Separation and Purification Technology**, v. 68, p. 250–254, 2009.
- YOSHIKAWA, M. et al. Chemical constituents of chinese natural medicine, *Morindae Radix*, the dried roots of *Morinda officinalis* How.: structures of morindolide and morofficaloside. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, p. 1462-1465, 1995.
- ZHANG, J. et al. *Morinda officinalis* How - A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 213, p. 230–255, 2018.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-85107-59-8

