

SAPONINAS TRITERPÊNICAS DAS RAÍZES DE *Guettarda pohliana* Müll. Arg. (RUBIACEAE)

Paulo Roberto Neves de Oliveira, Gláucio Testa, Simone Bortolotti de Sena, Willian Ferreira da Costa, Maria Helena Sarragiotto e Silvana Maria de Oliveira Santin*

Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

Maria Conceição de Souza

Departamento de Biologia, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

Recebido em 21/11/07, aceito em 17/3/08, publicado na web em 23/4/08

CHEMICAL CONSTITUENTS OF THE ROOTS OF *Guettarda pohliana* Müll. Arg. (RUBIACEAE). The phytochemical investigation of *Guettarda pohliana* roots led to the isolation of 28-*O*- β -D-glycopyranosyl-3-*O*- β -D-quinovopyranosyl quinovic acid, 28-*O*- β -D-glycopyranosyl-3-*O*- β -D-glycopyranosyl quinovic acid, 3-*O*- β -D-glycopyranosyl quinovic acid, 28-*O*- β -D-glycopyranosyl-3-*O*- β -D-glycopyranosyl cincholic acid along with quinovic acid, daucosterol and 4,5-*O*-dicaffeoyl quinic acid. The structures of the isolated compounds were assigned on the basis of spectroscopic data, including two-dimensional NMR methods. The antiradical activity of the crude methanolic extract and of its fractions was evaluated.

Keywords: *Guettarda pohliana*; triterpenoid saponins; antioxidant activity.

INTRODUÇÃO

O gênero *Guettarda* (Rubiaceae) compreende plantas extensamente distribuídas em áreas tropicais. Elas são popularmente utilizadas na América do Sul para tratamento de ferimentos e inflamações.¹ Em levantamento bibliográfico realizado no gênero, foi constatado o estudo de apenas nove espécies, dentre elas, as espécies brasileiras *G. platypoda* e *G. angelica*, encontradas nas regiões nordeste e centro-oeste e utilizadas popularmente como antifebril.^{2,3} Estes estudos constataram a presença de saponinas derivadas do ácido quinóvico, alcalóides indólicos e quinolínicos, ácidos clorogênicos, iridóides e secoiridóides¹⁻⁶ e, ainda, foi comprovada a atividade antiinflamatória de *Guettarda acreana*¹ e *Guettarda platypoda*² e o efeito hipoglicêmico em ratos para a *Guettarda angélica*.⁴

O estudo de *G. pohliana*, conhecida popularmente como angélica-do-mato, teve como objetivo dar continuidade à investigação do potencial químico das espécies pertencentes à subfamília Guettardoideae presentes na área de preservação ambiental de Porto Rico/PR. Em estudos anteriores das espécies *Machaonia brasiliensis* e *Chomelia obtusa* foram isolados o iridóide secologanosídeo,⁷ flavonóides,^{7,8} ácidos clorogênicos,^{7,8} ácidos ursólico e oleanóico, e saponinas derivadas dos ácidos quinóvico e cinchólico.⁸ O extrato bruto e frações de *C. obtusa* exibiram ainda atividades antiinflamatória e antioxidante.⁸

O presente trabalho descreve o isolamento e identificação de quatro saponinas triterpênicas, um triterpeno, um derivado do ácido clorogênico e de um esteróide glicosilado e os resultados dos ensaios de atividade antioxidante do extrato bruto e frações das raízes de *Guettarda pohliana*. As estruturas das substâncias isoladas foram definidas com base na análise de dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C e de experimentos HMQC, ¹H x ¹H COSY e NOESY e a comparação dos dados obtidos com os registrados na literatura.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de RMN (uni- e bidimensionais) foram obtidos em espectrômetro Varian, modelo Mercury plus BB, operando a 300 MHz para ¹H e 75,5 MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos foram dados em ppm, tendo como referência interna o tetrametilsilano TMS ($\delta = 0,0$ ppm) ou o próprio solvente. Os solventes utilizados foram D₂O, CD₃OD, C₅D₅N e CDCl₃. Para as cromatografias em coluna (CC) utilizou-se sílica gel 60 (0,063-0,200 mm, Merck) ou Sephadex LH-20, como fase estacionária. Para as cromatografias em camada delgada (CCD) e em camada delgada preparativa (CCDP) empregou-se sílica gel 60 G e 60 GF₂₅₄ (Merck). A visualização dos compostos em CCD foi realizada por irradiação com luz ultravioleta em 254 e 366 nm e/ou por pulverização com solução de H₂SO₄/MeOH (1:1), H₂SO₄/anisaldeído/ácido acético (1:0,5:50 mL) seguido de aquecimento.

Material vegetal

A planta *Guettarda pohliana*, foi coletada em abril de 2005, às margens da bacia de inundação do alto do Rio Paraná na região de Porto Rico/PR. A exsiccata do material vegetal encontra-se depositada no Herbário da Universidade Estadual de Maringá sob o registro n° HUNP 3563.

Isolamento dos constituintes químicos

As raízes de *Guettarda pohliana* (700,1 g) foram secas ao ar, pulverizadas e extraídas exaustivamente com metanol, à temperatura ambiente, fornecendo 39,1 g de extrato bruto. Parte deste extrato (32,1 g) foi solubilizado em MeOH/H₂O 1:1 e submetido à partição em hexano, clorofórmio, acetato de etila, o que resultou nas frações hexânica (2,6 g), clorofórmica (3,7 g) e acetato de etila (6,2 g). Parte da fração clorofórmica (2,5 g) foi fracionada em gel de sílica com misturas de hexano, acetato de etila e metanol em ordem crescente de polaridade. A purificação por recristalização

*e-mail: smoliveira@uem.br

(acetona) das sub-frações eluídas em hexano:AcOEt 30% e hexano:AcOEt 70% forneceu as substâncias **1** (15,1 mg) e **2** (5,1 mg). Parte da fração acetato de etila (4,2 g) foi fracionada em coluna de sílica gel, utilizando como eluentes hexano, AcOEt e MeOH em gradiente crescente de polaridade. A sub-fração eluída em AcOEt:MeOH 2% (2,4 g) foi parcialmente solubilizada em H₂O resultando na formação de um precipitado. A parte solúvel em H₂O foi submetida a uma filtração em Sephadex LH-20 utilizando como eluentes H₂O; H₂O:MeOH 25, 50 e 75%; MeOH; MeOH:acetona 1:1 e acetona, que resultou no isolamento de **3** (22,8 mg), **5** (14,0 mg) e **6** (11,0 mg). A parte insolúvel também foi submetida à filtração em Sephadex LH 20 utilizando como eluente MeOH resultando no isolamento de **4** (4,0 mg) e **7** (8,5 mg).

Ácido quinóvico (1)

Aspecto físico: cristais brancos. RMN de ¹H (300,06 MHz, C₅D₅N): δ_H (multiplicidade, *J* em Hz): 3,30 (*dd*, 10,8; 5,1, H-3); 1,39 (*m*, H-6); 2,74 (*d*, 5,4, H-9); 2,14 (*t*, 9,8, H-11); 6,04 (*d*, 2,7, H-12); 1,80 (*m*, H-15); 2,64 (*t*, 12,0, H-16); 2,82 (*d*, 11,4, H-18); 1,39 (*t*, 5,7, H-21); 2,01 (*m*, H-22); 1,15 (*s*, H-23); 1,08 (*s*, H-24); 1,00 (*s*, H-25); 0,94 (*s*, H-26); 1,24 (*d*, 6,0, H-29) e 0,82 (*d*, 6,3, H-30). RMN de ¹³C ver Tabela 1.

Ácido 28-O-b-glicopiranosilquinóvico (2)

Aspecto físico: sólido amorfo e higroscópico. RMN de ¹H (300,06 MHz, CD₃OD): δ_H (multiplicidade, *J* em Hz): 1,95 (*m*, H-11); 5,61 (*sl*, H-12); 2,28 (*d*, 9,9, H-18); 0,87 (*s*, H-23); 1,00 (*s*, H-24); 0,97 (*s*, H-25); 0,82 (*s*, H-26); 0,90 (*d*, 5,4, H-29 e H-30); 5,37 (*d*, 7,8, H-1') e 3,34 (*d*, 6,0, H-2'). RMN de ¹³C ver Tabela 1.

Ácido 3-O-b-D-glicopiranosil-28-O-b-glicopiranosilquinóvico (3)

Aspecto físico: sólido amorfo marrom e higroscópico. RMN de ¹H (300,06 MHz, CD₃OD): δ_H (multiplicidade, *J* em Hz): 3,19 (*dd*, 16,8; 8,4, H-3); 5,62 (*sl*, H-12); 2,28 (*d*, 9,9, H-18); 0,87 (*s*, H-23); 1,01 (*s*, H-24); 0,96 (*s*, H-25); 0,82 (*s*, H-26); 0,91 (*d*, 5,4, H-29 e H-30); 4,30 (*d*, 7,5, H-1') e 5,38 (*d*, 7,8, H-1''). RMN de ¹³C ver Tabela 1.

Ácido 3-O-b-D-quinovopiranosil-28-O-b-glicopiranosilquinóvico (4)

Aspecto físico: sólido amorfo e higroscópico. RMN de ¹H (300,06 MHz, CD₃OD): δ_H (multiplicidade, *J* em Hz): 3,13 (*dd*, 7,8; 4,5, H-3); 0,76 (*t*, 10,8, H-5); 1,94 (*m*, H-11); 5,61 (*sl*, H-12); 2,28 (*d*, 9,9, H-18); 1,48 (*t*, 15,3, H-21); 0,87 (*s*, H-23); 1,01 (*s*, H-24); 0,96 (*s*, H-25); 0,82 (*s*, H-26); 0,90 (*d*, 5,4, H-29 e H-30); 4,29 (*d*, 7,8, H-1'); 3,26 (*m*, H-2'); 1,24 (*m*, H-6'); 5,37 (*d*, 8,1, H-1'') e 3,34 (*m*, H-2''). RMN de ¹³C ver Tabela 1.

Ácido 3-O-b-D-glicopiranosil-28-O-b-glicopiranosilcinchólico (5)

Aspecto físico: sólido amorfo e higroscópico. RMN de ¹H (300,06 MHz, CD₃OD): δ_H (multiplicidade, *J* em Hz): 3,13 (*dd*, 11,7; 4,5, H-3); 5,64 (*sl*, H-12); 2,89 (*dd*, 9,9; 4,2, H-18); 1,01 (*s*, H-23); 0,95 (*s*, H-24); 0,82 (*s*, H-25); 0,86 (*s*, H-26 e H-29); 0,91 (*s*, H-30); 4,29 (*d*, 7,8, H-1') e 5,39 (*d*, 7,8, H-1''). RMN de ¹³C ver Tabela 1.

Avaliação da atividade antioxidante

Os testes de atividade antioxidante foram realizados para o extrato bruto metanólico e frações hexânica (FH), clorofórmica (FC), acetato de etila (FAE) e hidrometanólica (FHM). Os potenciais de atividade antioxidante foram determinados com base na atividade sequestradora de radical livre do 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH).⁹ As amostras foram adicionadas em diferentes concentrações à 2 mL de uma solução de DPPH em metanol (2,84.10⁻⁴ mol/L). Após 30 min a absorbância foi determinada em espectrofotômetro UV-VIS, a 515 nm, empregando metanol como branco. Os testes foram realizados em triplicata. Uma solução de DPPH sem adição das amostras foi utilizada como controle. O BHT foi utilizado como padrão. A capacidade sequestradora de radicais livres foi determinada utilizando a análise de regressão linear no intervalo de confiança de 95% (P<0,05). Os resultados foram expressos como IC₅₀, que corresponde à concentração da amostra necessária para sequestrar 50% de radicais livres.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo fitoquímico das raízes de *G. pohliana* resultou no isolamento dos ácidos quinóvico¹⁰ (**1**), 28-O-β-D-glicopiranosilquinóvico⁵ (**2**), 3-O-β-D-glicopiranosil-28-O-β-D-glicopiranosilquinóvico³ (**3**), 3-O-β-D-quinovopiranosil-28-O-β-D-glicopiranosilquinóvico¹¹ (**4**), 3-O-β-D-glicopiranosil-28-O-β-D-glicopiranosilcinchólico¹² (**5**), do 3-O-β-glicopiranosil-24α-etil-colesta-5-enol (daucosterol)¹³ (**6**) e do ácido 4,5-O-dicafeoilquinóvico⁷ (**7**). As estruturas das substâncias isoladas foram elucidadas com base nas análises dos dados espectroscópicos (RMN ¹H e ¹³C, DEPT 135°, COSY ¹H-¹H, HMQC, HMBC, NOESY) e por comparação com os dados disponíveis na literatura.

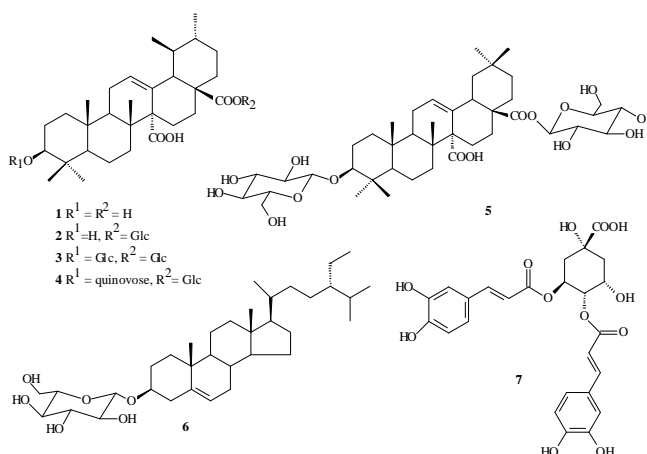


Figura 1

A substância **1** foi obtida da fração clorofórmica como cristais brancos. Através do espectro de RMN de ¹H foram observados sinais para hidrogênios de seis grupos metila [δ_H: 1,15 (*s*, H-23); 1,08 (*s*, H-24); 1,00 (*s*, H-25); 0,94 (*s*, H-26); 1,24 (*d*, *J* = 6,0 Hz, H-29) e 0,82 (*d*, *J* = 6,3 Hz, H-30)], um duplete em δ_H 6,04 (*d*, *J* = 2,7 Hz) correspondente ao hidrogênio vinílico (H-12), um duplo duplete em δ_H 3,30 (*dd*, *J* = 10,8 e 5,1 Hz) correspondente ao hidrogênio carbinólico (H-3) e um duplete em δ_H 2,82 (*d*, *J* = 11,4 Hz) correspondente a hidrogênio metínico (H-18). De acordo com estes dados pode-se constatar que a substância pertence à classe dos triterpenos da série ursano. Pelo espectro de RMN ¹³C de **1** foi observado sinal em δ_C 78,3 (C-3) referente ao carbono oximetínico, em δ_C 178,4 (C-27) e δ_C 180,5 (C-28) correspondentes aos carbonos das carboxilas de grupos ácido, e em δ_C 129,3

Tabela 1. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C de 1-5

	1	2	3	4	5
1	39,5	40,0	40,1	40,0	39,9
2	26,7	26,4	26,4	26,4	25,7
3	78,3	78,2	90,7	90,7	90,7
4	39,6	40,2	40,2	40,3	40,1
5	56,1	56,6	56,9	56,9	56,9
6	19,2	19,2	19,2	19,2	19,3
7	37,9	37,9	37,8	37,8	37,9
8	40,4	40,8	40,8	40,8	40,7
9	47,6	48,2	48,2	48,1	48,3
10	37,7	38,0	38,0	38,0	37,7
11	23,7	23,9	23,8	23,9	24,0
12	129,3	130,9	130,9	130,9	127,7
13	134,5	133,3	133,2	133,3	137,5
14	57,1	57,3	57,2	57,3	57,3
15	28,5	27,1	27,0	27,1	27,1
16	25,9	25,8	25,8	25,8	25,1
17	49,1	40,8	40,8	40,8	48,3
18	55,3	55,3	55,3	55,3	44,6
19	39,7	39,8	39,9	40,1	44,5
20	38,0	38,2	38,2	38,2	31,6
21	30,9	31,1	31,1	31,1	34,7
22	37,4	37,0	36,9	37,0	32,7
23	19,3	19,2	19,2	19,2	16,9
24	28,9	28,7	28,5	28,5	28,5
25	17,0	16,9	17,0	17,0	17,0
26	17,0	17,0	17,1	17,1	19,0
27	178,4	179,2	179,1	179,2	180,0
28	180,5	178,0	177,9	177,9	178,0
29	18,6	18,1	18,1	18,1	33,6
30	21,7	21,5	21,5	21,5	24,0
1'	-	-	106,6	106,7	106,7
2'	-	-	75,6	75,6	75,7
3'	-	-	77,9	77,7	78,7
4'	-	-	71,5	72,9	71,6
5'	-	-	77,6	77,0	78,7
6'	-	-	63,1	18,1	62,8
1''	-	95,6	95,5	95,6	95,6
2''	-	73,9	73,8	73,9	73,9
3''	-	78,6	78,6	78,6	78,6
4''	-	71,2	71,1	71,2	71,1
5''	-	78,2	78,2	78,2	78,2
6''	-	62,5	62,5	62,5	62,5

(C-12) e 134,5 (C-13) relacionados aos carbonos olefínicos (Tabela 1). Pelo mapa de contorno HMQC, foi possível atribuir inequivocamente todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos. Após análise dos espectros de RMN e comparação com os dados da literatura foi possível identificar a substância **1** como o ácido quinóvico.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para substâncias **2**, **3**, e **4** apresentaram sinais característicos de triterpenos contendo o ácido quinóvico como unidade aglicônica. As unidades glicosídicas presentes nas substâncias **2-4** foram identificadas principalmente através dos sinais correspondentes aos carbonos anoméricos nas regiões de δ_{C} 95,5 e δ_{C} 106,6. Os valores das constantes de acoplamento ($J = 7,5-7,8$ Hz) correspondentes aos hidrogênios anoméricos indicaram que estes se encontram em posição axial, evidenciando a configuração β . O posicionamento das unidades glicosídicas para as substâncias **2-4** foi determinado com base nas correlações observadas nos respectivos espectros de HMBC. Além disto, os valores do deslocamento químico do C-3 (δ_{C} 90,7) no

caso das substâncias **3** e **4**, e do C-28 (δ_{C} 177,9-178,0) para as três substâncias, corroboram com a presença de unidade glicosídica nestes carbonos, uma vez que estes sinais aparecem em δ_{C} 78,3 (C-3) e δ_{C} 180,5 para o ácido quinóvico (**1**).

A substância **5** foi isolada da fração acetato de etila como sólido amorfo após tratamento em CC de sílica gel e filtração em Sephadex LH-20. O espectro de RMN de ^1H apresentou cinco sinais correspondendo a hidrogênios de seis grupos metila em δ_{H} 0,95 (*s*, H-24); 0,86 (*s*, H-26 e H-29); 1,01 (*s*, H-23); 0,82 (*s*, H-25), e 0,91 (*s*, H-30), um sinal largo em δ_{H} 5,64 (H-12) referente a hidrogênio olefínico, um duplo duplete em δ_{H} 3,13 (H-3) característico de hidrogênio carbinólico e um duplo duplete em δ_{H} 2,89 (H-18) de hidrogênio metínico. Foram observados sinais em δ_{H} 4,29 (H-1') e δ_{H} 5,39 (H-1'') para os hidrogênios anoméricos. A análise de todos os dados de RMN (Tabela 1) indicou um esqueleto triterpênico para **5**, e a multiplicidade dos sinais correspondentes a H-18 e dos sinais dos C-29 e C-30 determinou um triterpeno da série oleanano, pois H-18 apresentou-se na forma de um duplo duplete. Os valores de deslocamento químico dos C-1' e C-1'' em δ_{C} 94,0 e δ_{C} 106,7 são observados quando as unidades glicosídicas estão ligadas aos C-28 e C-3, respectivamente. A análise dos dados de RMN 1D e 2D e comparação com os descritos na literatura permitiram identificar **5** como o ácido 3-O- β -D-glicopiranosil-28-O- β -glicopiranosídeo cinchólico. Este é o primeiro relato do isolamento ácido cinchólico glicosilado no gênero.

A substância **7** foi isolada da fração acetato de etila como sólido amorfo e caracterizada como ácido 4,5-O-dicafeoilquinico, através da comparação dos dados espectroscópicos de RMN com os descritos na literatura.⁷ O espectro de RMN de ^1H de **7** apresentou duas unidades cafeoila devido à presença de sinais para hidrogênios olefínicos em relação de acoplamento *trans* em δ_{H} 7,58 e 6,26 (*d*, $J = 15,9$ Hz, H-7' e H-8') e em δ_{H} 7,50 e 6,18 (*d*, $J = 15,9$ Hz, H-7'' e H-8''), de dois duplos dupletos em δ_{H} 6,89 e 6,93 ($J = 7,8$ e 2,1 Hz, H-6' e H-6'') e dos dupletos em δ_{H} 7,03 e 7,05 ($J = 2,1$ Hz, H-2' e H-2'') e em δ_{H} 6,77 e 6,74 ($J = 7,8$ Hz, H-5' e H-5''). Além destes sinais foram observados a presença de três hidrogênios metínicos em δ_{H} 5,10 (*dd*, $J = 2,7$ e 9,3 Hz, H-4), δ_{H} 5,67 (*m*, H-5) e δ_{H} 4,34 (*m*, H-3) e de sinais compreendidos na faixa de δ_{H} 2,00-2,30 ppm, característicos de hidrogênios metilênicos. A confirmação dos grupos cafeoila e do esqueleto do ácido quinóico foi baseado nos espectros de RMN de ^{13}C , especialmente, pelos sinais para dois grupos carbonilas das unidades cafeoila em δ_{C} 168,6 e 168,4, do grupo carboxila em δ_{C} 178,4, de dois carbonos metilênicos em δ_{C} 40,0 (C-2) e δ_{C} 38,6 (C-6); de um carbono não hidrogenado em δ_{C} 76,4 (C-1) e três carbonos metínicos em δ_{C} 70,0 (C-3), δ_{C} 75,8 (C-4) e δ_{C} 69,3 (C-5). As posições dos grupos cafeoilas foram determinadas com bases nos valores de deslocamento químicos para H-3, H-4 e H-5 e comparação desses com os dos possíveis isômeros dos ácidos 3,4-, 3,5- e 4,5-dicafeoilquinico encontrados na literatura.¹⁴ As posições 4,5 para os grupos cafeoila foram confirmadas com base no mapa de contornos NOESY. As correlações observadas entre os sinais δ_{H} 4,34 (H-3) e δ_{H} 5,10 (H-4) e a ausência de correlação desses hidrogênios com δ_{H} 5,67 (H-5) sugeriram que H-3 e H-4 estão situados em um mesmo lado do plano da molécula e H-5 em lado oposto, consolidando a estereoquímica proposta.

O extrato bruto metanólico e suas frações provenientes de partição foram avaliados como anti-radicalar pelo método do DPPH, muito empregado para medir a capacidade seqüestradora de radicais livres⁹ de produtos naturais. Os resultados deste ensaio (Tabela 2) mostraram que o extrato bruto e a fração acetato de etila (FAE) foram os que apresentaram maior potencial anti-radicalar quando comparados com o controle positivo BHT. Nesta fração estão presentes as saponinas e o ácido 4,5-O-dicafeoilquinico, sendo este último conhecido por apresentar esta propriedade.¹⁵

Tabela 2. Valores de IC₅₀ (µg/mL) para o extrato bruto e frações obtidas de *Guettarda pohliana*

Amostra	IC ₅₀ (intervalo de confiança de 95%)
Extrato bruto	55,51 (53,40 – 57,77)
FH	116,70 (108,47 – 126,54)
FC	66,93 (63,23 – 75,39)
FAE	33,31 (31,27 – 35,31)
FHM	90,32 (86,55 – 94,79)
BHT	16,90 (14,30 – 20,10)

AGRADECIMENTOS

À Fundação Araucária (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Paraná) e ao CNPq pelas bolsas concedidas (PIBIC/CNPq/UEM/FA) (G. Testa e S. B. de Sena).

REFERÊNCIAS

- Capasso, A.; Balderrama, L.; Sivila, S. C.; Tommasi, N. D.; Sorrentino, L.; Pizza, C.; *Planta Med.* **1998**, *64*, 348.
- Ferrari, F.; Messana, I.; Botta, B.; de Mello, J. F.; *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1150; Bhattacharyya, J.; de Almeida, M. Z.; *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 148.
- Sousa, M. P.; Matos, M. E. O.; Machado, M. I. L.; Vencato, I.; Mascarenhas, Y. P.; Braz Filho, R.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2589.
- Aquino, R.; Simone, F.; Pizza, C.; Cerri, R.; Mello, J. F.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2927.
- Aquino, R.; De Simone, F.; Pizza, C.; Mello, J.; *Phytochemistry* **1989**, *29*, 199.
- Sousa, M. P.; Matos, M. E. O.; Machado, M. I. L.; Braz Filho, R.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1419; Kan-Fan, C.; Brillanceau, M. H.; Husson, H. P.; *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1130; Montagnac, A.; Litaudon, M.; Pais, M.; *Phytochemistry* **1987**, *46*, 973; Senatore, F.; Aquino, R.; Simone, F.; Pizza, C.; *Pharm. Res. Commun.* **1988**, *20*, 105; Simone, F.; Aquino, R.; Pizza, C.; Mello, J. F.; *Phytochemistry* **1989**, *28*, 199.
- Santos, A. R.; Barros, M. P.; Santin, S. M. O.; Souza, M. C.; Eberlin, M. N.; Meurer, E. C.; Sarragiotto, M. H.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 525.
- Barros, M. P.; Santin, S. M. O.; Souza, M. C.; Costa, W. F.; Vidotti, G.J.; Souza, M. C.; Bersani-Amado, C. A.; Sarragiotto, M. H.; *Quim. Nova*, submetido.
- Borges, M. F. M.; Ferreira, M. A.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 94.
- Mahato, S. B.; Kundu, A. P.; *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1517.
- Arriaga, F. J.; Rumbero, E.; Vazquez, P.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 209.
- Zhao, W.; Xu, J.; Qin, G.; Xu, R.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 191.
- Lendl, A.; Werner, I.; Glasl, S.; Kletter, C.; Mucaji, P.; Presser, A.; Reznicek, J.; Taylor, D. W.; *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2381.
- Cheminat, A.; Zawatzky, R.; Becker, H.; Brouillard, R.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2787; Kwon, H. C.; Jung, C. M.; Shin, C. G.; Lee, J. K.; Choi, S. U.; Kim, S. Y.; Lee, K. R.; *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1796.
- Hung, T. M.; Na, M.; Thuong, P. T.; Su, N. D.; Sok, D.; Song, K. S.; Seong, Y. H.; Bae, K.; *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *108*, 188.