

TRITERPENOS E ALCALÓIDE TIPO CANTINONA DOS GALHOS DE *Simaba polyphylla* (CAVALCANTE) W.W. THOMAS (SIMAROUACEAE)

Rita de Cássia Guedes Saraiva* e Angelo C. Pinto

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ

Sergio Massayoshi Nunomura e Adrian Martin Pohlit

Coordenação de Pesquisas em Produtos Naturais, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Av. André Araújo, 2936, 69083-000 Manaus – AM

Recebido em 28/3/05; aceito em 2/8/05; publicado na web em 13/1/06

TRITERPENES AND A CANTHINONE ALKALOID FROM THE STEMS OF *Simaba polyphylla* (CAVALCANTE) W.W. THOMAS (SIMAROUACEAE). *Simaba polyphylla* is a small tree found in the Amazon region, known by the common names “marupazinho” or “serve para tudo”. It is used in traditional medicine for the treatment of fevers. This work describes the phytochemical study of the hexane extract and chloroform fraction obtained by partitioning the methanol extract of stems, which led to isolation and identification of the triterpenes niloticin, dyhidroniloticin, taraxerone and of the cytotoxic alkaloid 9-methoxy-canthin-6-one. These compounds are described for the first time in *S. polyphylla*.

Keywords: tirucallane; taraxerone; 9-methoxy-canthin-6-one.

INTRODUÇÃO

A espécie *Simaba polyphylla*, da família Simaroubaceae, caracteriza-se como um arbusto de 3-4 m ou uma arvoreta de 5-10 m de altura e é nativa da região amazônica, onde ocorre normalmente em mata de terra-firme¹. As espécies da família Simaroubaceae são conhecidas por suas propriedades medicinais utilizadas tradicionalmente para tratamento da malária, e também como anti-helmínticos, antitumorais, entre outros². Os constituintes químicos comuns encontrados em espécies do gênero *Simaba* são quassinóides³⁻⁵ e alcalóides do tipo cantinona^{6,7}. A espécie *S. polyphylla* é conhecida popularmente na Amazônia como “serve para tudo” ou “marupazinho” e é usada para tratamento de diversos tipos de febre¹. Além disso, o extrato metanólico dos galhos dessa espécie revelou-se muito ativo contra larvas de *Aedes aegypti*⁸. Estudos anteriores dessa espécie resultaram no isolamento de um único alcalóide do tipo cantinona identificado como cantin-2,6-diona⁹ (1). O presente trabalho descreve o isolamento de um outro alcalóide, a 9-metoxi-cantín-6-ona (2), bem como os triterpenos niloticina (3), diidroniloticina (4) e taraxerona (5).

PARTE EXPERIMENTAL

Para obtenção de pontos de fusão foi utilizado aparelho Mel-Temp II (Laboratory Devices Inc., EUA), com amostras acondicionadas em capilares de vidro. Os valores não foram corrigidos.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelho Nicolet Magna IR 760, com pastilhas comprimidas em KBr anidro. Os valores para as absorções foram referidos em números de ondas (cm⁻¹) e os espectros foram calibrados com filmes de poliestireno de 0,05 mm de espessura nas frequências de absorção: 3030; 2925; 1601; 1493; 757 e 698 cm⁻¹.

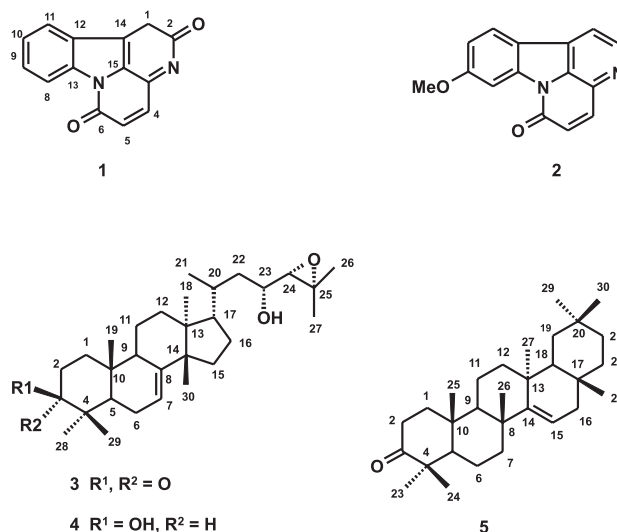


Figura 1. Substâncias isoladas de *Simaba polyphylla*

Os espectros de RMN foram obtidos em aparelho Bruker, modelo DRX-200, operando a 200 MHz para RMN ¹H e a 50 MHz para RMN ¹³C.

Para obtenção dos espectros de massas foi usado cromatógrafo a gás de alta resolução Hewlett-Packard 6890 Series GC System acoplado ao espectrômetro de massas do tipo Hewlett-Packard HP 5973 Mass Selective Detector, controlados por computador através do software Standard ChemStation G1701AA versão A03 (1996). Foi utilizada a coluna DB5, com 25 m x 0,2 mm x 0,11 μm de espessura de filme. Temperatura do injetor: 270 °C com divisor de fluxo (1/20); gás de arraste: He. Temperatura inicial do forno 80 °C, rampa de aquecimento a 8 °C/min até 290 °C, permanecendo nessa temperatura por 5 min. O espectro de massas foi obtido por impacto de elétrons a 70 eV, cujos fragmentos foram descritos como relação entre unidade

*e-mail: ritasaraiva@uol.com.br

de massa atômica (*uma*) e a carga dos mesmos (*m/z*). A abundância relativa de cada fragmento foi expressa em percentagem relativa ao pico base.

Material vegetal

A espécie *Simaba polyphylla* foi coletada na Reserva Ducke do INPA no Amazonas, em fevereiro de 2002. Foram coletadas as partes aéreas da planta, separadas em folhas e galhos. 2,0 kg dos galhos foram secados e posteriormente moídos para extração. As exsiccatas dos espécimes coletados encontram-se no herbário do INPA identificadas com os números 3003 e 3209.

Extração e fracionamento

Os galhos secos e moídos (2,0 kg) foram macerados durante sete dias em hexano à temperatura ambiente. O processo foi repetido por mais duas vezes e os extratos concentrados foram reunidos, totalizando 22,1 g de extrato. Após a extração em hexano, o material vegetal foi submetido a três macerações sucessivas com metanol, à temperatura ambiente, durante sete dias que resultou em 71,2 g de extrato. Parte desse extrato (66,68 g) foi particionado com CHCl_3 , que após concentração rendeu 33,7 g e posteriormente com AcOEt , rendendo em 11,8 g. O extrato hexânico (17,9 g) foi fracionado em coluna de gel de sílica 60, utilizando como eluente gradiente de hexano e acetato de etila (AcOEt). A separação cromatográfica forneceu, após análise em CCD, 18 frações, das quais as frações 9 e 10, eluídas em hexano/ AcOEt (8:2) e (7:3), foram recristalizadas em AcOEt , resultando no isolamento de 201,7 e 177,8 mg, dos triterpenos niloticina (**3**) e diidroniloticina (**4**), respectivamente. A fração clorofórmica (28,5 g) foi separada em coluna filtrante utilizando como eluente hexano (100%) seguido de CHCl_3 (100%), gradiente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ e MeOH (100%). Dessa separação resultaram 15 frações. As frações 5 e 6, eluídas em 100% de CHCl_3 foram recristalizadas em metanol, resultando no isolamento de 18 mg do triterpeno taraxerona (**5**).

A fração 8, eluída em $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (99:1), foi submetida a um novo fracionamento cromatográfico utilizando como eluente o sistema gradiente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, rendendo 41 frações. As frações de 17 a 19, eluídas em $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2), foram reunidas e submetidas à separação cromatográfica em coluna de sílica flash usando sistema de eluição gradiente hexano/ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Dessa separação, as frações de 30 a 33, eluídas em Hex/ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (55:44:1), foram reunidas e recristalizadas em MeOH a quente que resultou em 11,0 mg do alcalóide 9-metoxi-cantin-6-ona (**2**).

Caracterização da 9-metoxi-cantin-6-ona (**2**)

Cristais amarelos, PF. 175-176 °C (lit.⁷ 175-176 °C), IV(KBr) ν_{max} cm^{-1} : 1667, 1633, 1608, 1493, 1275, 1223, 1152, 1030, 844, 815, 619, 547. EM-IE (*m/z*): 250 [M^+] (100), 235 (1,3), 221 (21,3), 207 (32,0), 192 (4,0), 179 (17,3), 153 (9,3), 126 (6,6), 125 (8,0). RMN ^1H e ^{13}C : Tabela 3.

Caracterização da niloticina (**3**)

Cristais incolores, PF 145-147 °C (lit.¹⁰ 147 °C), IV (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3468, 2969, 1705, 1664, 1460, 1381, 1366, 1291, 1061, 972, 908, 813. EM-IE (*m/z*): 384 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$] (18), 369 (100), 351 (38), 325 (54), 271 (17), 213 (10), 147 (22), 133 (26) e 55 (51). RMN ^1H e ^{13}C : Tabela 1.

Caracterização da diidroniloticina (**4**)

Cristais incolores, PF 173-174 °C (lit.¹⁰ 174 °C), IV (KBr)

ν_{max} cm^{-1} : 3458, 2951, 2880, 1651, 1462, 1443, 1380, 1035, 990. EM-IE (*m/z*): 429 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$] (4), 386 (26), 371 (100), 353 (83), 335 (22), 309 (18), 281 (26), 253 (15), 207 (74), 147 (46), 135 (47), 121 (63), 105 (68), 55 (77). RMN ^1H e ^{13}C : Tabela 2.

Caracterização da taraxerona (**5**)

Cristais incolores, PF 220-221 °C (lit.¹¹ 218-221 °C), IV (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3048, 2938, 1709, 1640, 1376, 995 e 816. EM-IE (*m/z*): 424 [M^+] (33), 409 (22), 300 (99), 285 (74), 272 (15), 257 (12), 204 (100), 189 (34), 133 (65). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,90 (m, H-1); 2,58 (ddd; $J = 7,1$; 12,0 e 15,8 Hz, H-2); 2,33 (ddd; $J = 3,4$; 6,1 e 15,8 Hz, H-2); 1,31 (m, H-5); 5,56 (dd; $J = 3,0$ e 8,1 Hz, H-15); 1,08 (s, Me-23); 1,07 (s, Me-24); 1,08 (s, Me-25); 0,83 (s, Me-26); 1,14 (s, Me-27); 0,91 (s, Me-28); 0,95 (s, Me-29); 0,91 (s, Me-30); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 38,5 (C-1); 34,2 (C-2); 217,7 (C-3); 48,8 (C-4); 55,9 (C-5); 20,1 (C-6); 35,2 (C-7); 37,9 (C-8); 48,9 (C-9); 35,8 (C-10); 17,5 (C-11); 36,8 (C-12); 37,7 (C-13); 157,3 (C-14); 117,3 (C-15); 37,8 (C-16); 37,7 (C-17); 48,9 (C-18); 40,8 (C-19); 28,9 (C-20); 33,7 (C-21); 33,2 (C-22); 26,2 (C-23); 21,6 (C-24); 14,9 (C-25); 30,0 (C-26); 25,7 (C-27); 30,1 (C-28); 33,5 (C-29); 21,5 (C-30).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espectro de IV do triterpeno niloticina (**3**) apresentou uma banda em 3468 e 1705 cm^{-1} , consistente com a presença de grupos hidroxila e carbonila, respectivamente. O espectro de massas não exibiu o íon molecular M^+ (456 *m/z*), porém as fragmentações são compatíveis com o espectro de massas da niloticina (*m/z* 384, 369, 351 indicando a perda sucessiva dos grupamentos 2,2-dimetiloxirano, metil e água da cadeia lateral do triterpeno). A estrutura de **3** foi confirmada por análise de RMN ^1H e ^{13}C . A Tabela 1 descreve os deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C atribuídos após análise dos espectros mono e bidimensionais HOMOCOSY, HMBC e HMQC, além de comparação com dados publicados anteriormente^{10,12}.

Comparando-se com os dados da literatura¹⁰, foram realizadas algumas reatribuições de deslocamentos químicos. Os sinais em δ 21,7 e 12,9 foram atribuídos aos carbonos metílicos 18 e 19, respectivamente. Esses puderam ser confirmados através das correlações C-H à longa distância observada para a Me-18 com os carbonos C-13 e C-14. Também foi observada a correlação à longa distância do carbono C-5 com a metila C-19.

O triterpeno diidroniloticina (**4**) apresentou no espectro de IV uma banda intensa e larga em 3458 cm^{-1} referente aos grupos hidroxílicos na molécula. Uma banda fraca em 1651 cm^{-1} foi atribuída à presença de ligação dupla entre carbonos. Do mesmo modo que a substância **3**, a substância **4** não apresentou o íon molecular M^+ (458 *m/z*), no espectro de massas. Entretanto, as fragmentações observadas são compatíveis com os dados da literatura¹⁰. A estrutura foi confirmada por análise dos deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C (Tabela 2) e das correlações observadas nos espectros bidimensionais de HOMOCOSY, HMQC e HMBC. Alguns deslocamentos químicos de carbono tais como o C-5 (δ 53,4) e C-17 (δ 50,8) apresentam uma significativa diferença dos dados apresentados pela literatura. O deslocamento químico de C-5 foi confirmado através das correlações à longa distância observadas em HMBC do C-5 com a metila C-28 e C-19. O carbono C-17 apresenta correlação no HMQC com o hidrogênio em δ 1,38. Este apresenta correlação no HMBC ($^3J_{\text{CH}}$) com a metila C-21. As metilas C-18 e C-19 também foram reatribuídas, com base nas correlações à longa distância observadas. Os hidrogênios da metila Me-19 apresen-

Tabela 1. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C (CDCl_3) observados para a substância **3** e dados da literatura para a niloticina

C/H	δC (50 MHz)	δH (200 MHz)	HMBC ($^2,^3\text{J}_{\text{CH}}$)	Lit. ¹⁰ (δC) ^a	Lit. ¹⁰ (δH) ^a
1	38,6	1,40 (m) 1,96 (m)	2,76	38,1	1,40 (m) 2,02 (m)
2	35,0	2,24 (t; 3,5; 3,5; 3,5) 2,76 (dt; 14,2; 5,2)	1,96	34,4	2,27 (m) 2,75 (td; 14,5; 5,5)
3	217,0	-	2,76; 1,12	215,1	ND
4	48,0	-	1,05; 2,08	47,4	ND
5	52,4	1,72 (m)	1,12; 5,31; 1,05	52,0	ND
6	24,6	2,08 (m)	-	24,0	2,27 (m) 2,08 (m)
7	118,1	5,31 (d; 3,0)	-	117,6	5,27 (td; 3,5; 3,0)
8	145,9	-	-	145,3	ND
9	48,6	2,28 (m)	1,72; 1,65; 1,89	48,3	2,02 (m)
10	35,1	-	2,24	34,6	ND
11	19,1	1,60 (m)	-	17,9	ND
12	33,8	1,65 (m) 1,89 (m)	-	33,3	ND
13	43,7	-	0,82	43,2	ND
14	51,3	-	0,82	50,8	ND
15	34,1	1,46 (m)	-	33,7	ND
16	29,0	1,64 (m) 2,00 (m)	-	28,3	ND
17	53,4	1,57 (m)	-	52,9	ND
18	21,7	0,82 (s)	-	12,4	0,94 (s)
19	12,9	1,00 (s)	1,72	19,4	0,75 (s)
20	33,6	1,86 (m)	-	33,2	1,20 (m)
21	20,0	0,95 (s)	-	19,6	0,89 (s)
22	41,0	1,43 (m) 1,67 (m)	-	40,4	1,40 (m)1,55 (m)
23	69,3	3,58 (ddd; 5,0; 8,5; 8,0)	-	68,8	3,49 (dtd; 8,4; 5,2; 2,7)
24	68,6	2,66 (d; 8,0)	-	68,2	2,64 (d; 8,4)
25	60,3	-	-	59,4	ND
26	19,9	1,33 (s)	-	21,2	1,25 (s)
27	24,6	1,32 (s)	-	24,2	1,26 (s)
28	25,0	1,05 (s)	1,12; 1,72	24,5	1,05 (s)
29	21,9	1,12 (s)	1,05; 1,72	21,4	0,95 (s)
30	27,5	1,02 (s)	1,46; 2,00	27,0	0,95 (s)

^a Campo magnético 362,2 MHz para ^1H e 90,5 MHz para ^{13}C . As amostras foram analisadas em CDCl_3 ; ND = valores não determinados na literatura¹⁰.

tam correlação à longa distância com o C-10 ($^2\text{J}_{\text{CH}}$), C-9 ($^3\text{J}_{\text{CH}}$), C-1 ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) e C-5 ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) e os hidrogênios da metila C-18 apresentam correlação no HMBC com os carbonos C-12 ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) e C-13 ($^2\text{J}_{\text{CH}}$).

Os dados de RMN ^{13}C e ^1H do triterpeno taraxerona (**5**), isolado da fração clorofórmica dos galhos de *S. polyphylla*, foram atribuídos inicialmente por comparação com dados publicados¹¹⁻¹³. A atribuição dos deslocamentos químicos de (**5**) foi confirmada através das correlações observadas em espectros de HOMOCOSY, HMQC e HMBC. No espectro de IV, as bandas em 3048 e 1640 cm^{-1} são referentes à deformação axial e angular da ligação dupla em C-14. A frequência de absorção em 1709 cm^{-1} corresponde à deformação axial da carbonila presente na posição C-3.

O alcalóide 9-metoxi-cantinona (**2**) apresentou-se como cristais amarelos com PF e espectro de massas compatíveis com dados descritos na literatura⁷. Através da análise do espectro de RMN de ^1H sugere-se que a metoxila esteja ligada à posição 9, através das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H-8 e H-10 (2,4 Hz), com acoplamento entre hidrogênios com relação *meta*. Além disso, o hidrogênio H-10 apresenta constante de acoplamento adici-

onal de 8,5 Hz corroborada pela constante de 8,5 Hz observada para o hidrogênio H-11. A estrutura foi confirmada através da análise dos espectros bidimensionais HOMOCOSY, HMQC e HMBC. As correlações à longa distância entre C-9 e os hidrogênios da metoxila e o hidrogênio H-10 com os carbonos C-12 e C-8, no espectro de HMBC, confirmam a estrutura como 9-metoxi-cantinona. Os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C são descritos na Tabela 3.

O alcalóide 9-metoxi-cantinona foi isolado anteriormente de *Eurycoma longifolia* e apresentou forte atividade citotóxica em ensaios *in vitro* com células tumorais tipo MCF-7 (câncer de mama) e A-549 (câncer de pulmão)¹⁴.

CONCLUSÃO

O isolamento de triterpenos tetracíclicos do tipo tirucalano com insaturação na posição C-7, como registrado nesse trabalho, é comum em espécies da família Simaroubaceae^{15,16}, visto que triterpenos dessa classe são precursores de quassinóides¹⁷, os principais marcadores quimiotaxonômicos dessa família. A presença

Tabela 2. Deslocamentos químicos observados de RMN ¹H e ¹³C para a substância **4** em CDCl₃

C/H	δC (50 MHz)	δH (200 MHz)	HMBC (^{2,3} J _{CH})	Lit. ¹⁰ (δC) ^b	Lit. ¹⁰ (δH) ^b
1	37,3	1,73 (m) 1,66 (m)	0,74	37,3	ND
2	27,8	1,55 (m) 1,64 (m)	-	28,8	ND
3	79,3	3,24 (dd; 4,4; 11,0)	0,86	79,3	3,25 (dd; 10,0; 5,0)
4	39,0	-	0,86	39,0	ND
5	53,4	1,56 (m)	0,81; 0,74	59,7	ND
6	24,0	1,96 (m) 2,19 (m)	5,26	24,0	2,00(m) 2,30 (m)
7	118,2	5,26 (dd; 3,0; 6,6)	1,45; 2,19	118,1	5,27 (td; 3,2; 3,0)
8	145,7	-	2,19; 0,98	145,6	ND
9	49,1	2,19 (m)	5,26; 0,74	49,1	2,00 (m) 2,30 (m)
10	35,0	-	2,19; 1,66; 1,73; 0,74	35,0	ND
11	18,2	1,51 (m) 1,56 (m)	-	18,2	ND
12	33,8	1,53 (m)	0,94	34,1	ND
13	43,7	-	2,10; 0,94	43,7	ND
14	51,3	-	0,98; 5,26	51,2	ND
15	34,1	1,45 (m)	2,10	34,1	ND
16	28,9	2,04 (m) 2,10 (m)	-	27,7	ND
17	50,8	1,38 (m)	-	53,3	ND
18	19,9	0,94 (s)	-	13,1	0,81 (s)
19	13,2	0,74 (s)	-	19,8	0,75
20	33,7	1,76 (m)	-	33,7	ND
21	20,1	0,97 (s)	1,38	20,0	ND
22	40,9	1,40 (m)	-	40,9	ND
23	69,4	3,57 (ddd; 5,2; 8,1; 8,3)	2,66	69,4	ND
24	68,7	2,66 (d; 8,3)	3,57	68,5	2,66 (d; 8,2)
25	60,4	-	-	60,2	ND
26	25,0	1,33 (s)	-	21,7	1,34 (s)
27	27,8	1,32 (s)	-	24,9	1,32 (s)
28	21,9	0,81 (s)	-	27,3	0,99 (s)
29	14,9	0,86 (s)	-	14,8	0,86 (s)
30	27,3	0,98 (s)	-	27,9	0,97 (s)

^b Campo magnético de 250 MHz para ¹H e 62,5 MHz para ¹³C. Amostras analisadas em CDCl₃; ND = valores não determinados na literatura¹⁰.

Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C observados para a 9-metoxi-cantin-6-ona (**2**)

C/H	δC (50 MHz)	δH (200 MHz)	HMBC (^{2,3} J _{CH})	δH (100 MHz)/ (Lit. ⁷)
1	115,7	7,83 (d; 5,2)	8,75	7,76 (d; 5,0)
2	146,1	8,75 (d; 5,2)	7,83	8,72 (d; 5,0)
4	140,0	8,00 (d; 10,0)	-	7,96 (d; 10,0)
5	128,7	6,94 (d; 10,0)	-	6,90 (d; 10,0)
6	159,9	-	8,00	-
8	101,5	8,18 (d; 2,4)	7,06	8,13 (d; 2,0)
9	162,7	-	8,18; 3,98; 7,93	-
10	114,3	7,06 (dd; 2,4; 8,5)	-	7,01 (dd; 7,0; 2,0)
11	123,5	7,93 (d; 8,5)	-	7,85 (d; 7,0)
12	117,3	-	7,06; 7,83	-
13	141,4	-	8,18; 7,93	-
14	130,7	-	-	-
15	132,5	-	8,00	-
16	135,8	-	8,75	-
OMe	56,1	3,98 (s)	-	-

*Espectro analisado em solução de CDCl₃ e constantes de acoplamento J em Hz.

de alcalóides do tipo cantinona também é comum em espécies da família em estudo¹⁸. Os triterpenos niloticina (**3**), diidroniloticina (**4**), taraxerona (**5**) e o alcalóide 9-metoxi-cantin-6-ona (**2**) são descritos pela primeira vez na espécie *Simaba polyphylla*.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, pela concessão de bolsas e auxílio à pesquisa pelo programa PNOPG/CNPq (Proc. N. 55026/01-3).

REFERÊNCIAS

1. Cavalcante, P. B.; *Revisão taxonômica do gênero Simaba Aubl. (Simaroubaceae) na América do Sul*, Museu Paraense Emílio Goeldi: Belém, 1983, p. 85.
2. Saraiva, R. C. G.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Amazonas, Brasil, 2001.
3. Vieira, I. J. C.; Braz Filho, R.; Rodrigues Filho, E.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. G. F.; Fernandes, J. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 76.
4. Ozeki, A.; Hitotsuyanagi, Y.; Hashimoto, E.; Itokawa, H.; Takeya, K.; Alves, S. M.; *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 776.
5. Muhammad, H.; Bedir, E.; Khan, S. I.; Tekwani, B. L.; Khan, I. A.; Takamatsu, S.; Pelletier, J.; Walker, L. A.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 772.
6. Arisawa, M.; Fujita, A.; Morita, N.; Kinghorn, A. D.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R.; *Planta Med.* **1985**, *4*, 348.
7. Giesbrecht, A. M.; Gottlieb, H. E.; Gottlieb, O. R.; Goulart, M. O. F.; de Lima, R. A.; Sant'ana, A. E. G.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 313.
8. Pohlit, A. M.; Quignard, E. L. J.; Nunomura, S. M.; Tadei, W. P.; Hidalgo, A. F.; Pinto A. C. S.; Santos, E. V. M.; Morais, S. K. R.; Saraiva, R. C. G.; Ming, L. C.; Alecrim, A. M.; Ferraz, A. B.; Pedrosa, A. C. S.; Diniz, E. V.; Finney, E. K.; Gomes, E. O.; Dias, H. B.; Souza, K. S.; Oliveira, L. C. P.; Don, L. C.; Queiroz M. M. A.; Henrique, M. C.; Santos, M.; Lacerda Jr, O.; Pinto, P. S.; Silva, S. G.; Graça, Y. R.; *Acta Amazonica* **2004**, *34*, 97.
9. Mesquita-Saad, L. S. B.; Cabral, J. A.; *Acta Amazonica* **1997**, *27*, 269.
10. Gray, A. I.; Bhandari, P.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1808.
11. Souza, A. F.; Rocha, A. F.; Pinheiro, M. L. B.; Andrade, C. H. S.; Galotta, A. L. A.; Santos, M. P. S.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 439.
12. Tinto, W. F.; Jagessar, P. K.; Ketwaru, P.; Reynolds, W. F.; McLean, S.; *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 972.
13. Sakurai, N.; Yaguchi, Y.; Inoue, T.; *Phytochemistry* **1986**, *26*, 217.
14. Kuo, P.; Shi, L.; Amooru, G. D.; Su, C.; Huang, C., Q., C.; Wu, J.; Lin, A.; Bastow, K. F.; Lee, K.; Wu, T.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1324.
15. McChesney, J. D.; Dou, J. H.; Sindelar, R. D.; Goins, D. K.; Walker, L. A.; Rogers, R. D.; *J. Chem. Crystallogr.* **1997**, *27*, 283.
16. Itokawa, H.; Kishi, E.; Morita H.; Takeya, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1053.
17. Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products (A Biosynthetic Approach)*, John Wiley & Sons Ltd Ed.: Baffins Lane, Chichester, West Sussex, England, 1997, p. 195, 199, 207.
18. Ohmoto, T.; Koike, K.; *The Alkaloids*, Arnold Brom Ed.: New York, 1989, p. 135.