

## PRODUTOS NATURAIS DE ALGAS MARINHAS

Valéria L. Teixeira, Alphonse Kelecom

Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Caixa Postal 100.183, Niterói, RJ, CEP 24.000.

Otto R. Gottlieb

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 20.780 – São Paulo – SP – CEP 01498

Recebido em 07/01/91

The major classes of secondary metabolites found in marine algae are reviewed. Thus alkaloids, polyethers, terpenes, carotenoids, steroids and acetogenins have been isolated from blue-green algae (Cyanophyceae), red algae (Rhodophyceae), brown algae (Phaeophyceae), green algae (Chlorophyceae) and dinoflagellates (Dinophyceae). Some commentaries are made on their use as chemotaxonomic markers and on their ecological role.

## 1. INTRODUÇÃO

Nós últimos vinte anos, tem sido isolado e caracterizado um grande número de metabólitos secundários de algas, com ampla variedade estrutural, obtidos de vários representantes, cuja maioria tem exibido as mais diversas atividades biológicas. Nos últimos cinco anos, entretanto, o interesse tem se voltado para o papel destes metabólitos frente à predação por herbívoros e sua utilidade como marcadores taxonômicos.

Determinadas substâncias podem caracterizar estas classes de algas, sendo o seu entendimento de grande importância para os fitoquímicos, taxonomistas e ecologistas.

Dentre todos os grupos de algas, os representantes das Cyanophyta (algas verde-azuladas ou cianobactérias), Dinophyceae (dinoflagelados), Phaeophyceae (algas pardas) Chlorophyceae (algas verdes), e Rhodophyta (algas vermelhas) têm despertado maior interesse dos fitoquímicos, particularmente as espécies marinhas, reconhecidas por um vasto histórico de toxicidade.

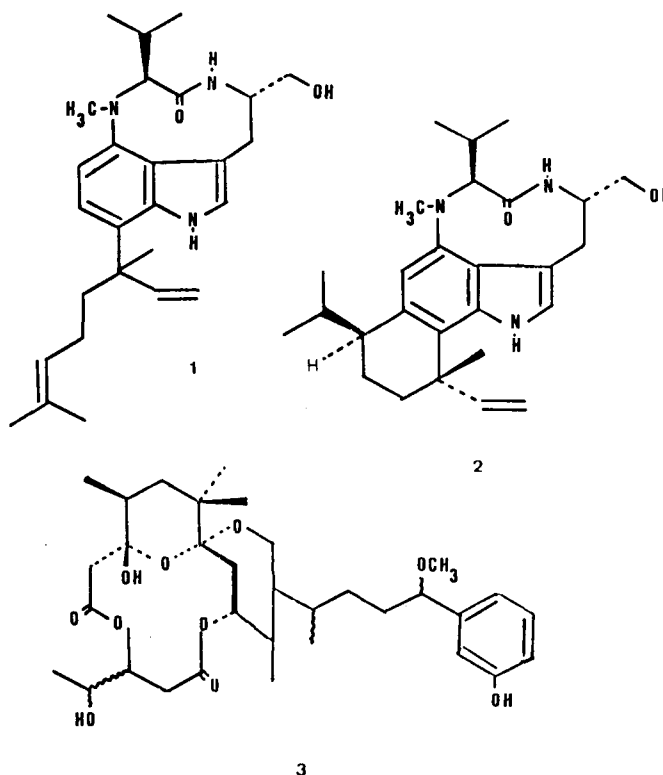
A seguir, apresentaremos os principais grupos de substâncias que caracterizam as classes de algas fitoquimicamente estudadas, mostrando as possibilidades do seu uso como marcadores quimiotaxonômicos.

## 2. A DIVISÃO CYANOPHYTA (ALGAS VERDE-AZULADAS)

As cianofíceas ou cianobactérias têm apresentado, particularmente nos representantes de águas quentes, alcalóides indólicos, como a lyngbyatoxina A (1). Sua estrutura está intimamente relacionada à de teleocidina B (2), observada no fungo *Streptomyces*, que também causa uma severa irritação e vesiculação eruptiva na pele humana<sup>1</sup>. Além disso, ambas são icthiotóxicas<sup>2</sup> e induzem o aparecimento de tumores<sup>3</sup>. A semelhança entre substâncias isoladas de cianofíceas e do fungo *Streptomyces* pode ser constatada com outros exemplos<sup>4</sup>, mas a eventual presença de um fungo associado às cianofíceas ainda não pode ser afirmada. Por outro lado, foram isolados alcalóides indólicos bromados em grandes quantidades de outras cianofíceas, indicando que estes organismos podem ser os responsáveis pela sua síntese<sup>4</sup>.

Dos extratos de cianofíceas tem sido isolada uma extensa série de lactonas macrocíclicas, como a debromo-physiatoxi-

na (3), isolada das glândulas digestivas do molusco herbívoro *Stylocheilus longicauda* e de populações de águas profundas da cianofíceas *Lyngbya majuscula*<sup>5</sup>, revelando que o molusco se alimenta desta alga. A grande quantidade destas toxinas marinhas (em 50 kg de moluscos foram observados 12 g de toxinas<sup>6</sup>), suas propriedades anti-leucêmicas (P-388) e sua ação tóxica (0,3 mg/kg LD min. em camundongos)<sup>5</sup> trouxeram um interesse particular por este grupo de metabólitos. Na espécie humana, estas lactonas provocam, à semelhança da lyngbyatoxina A (1), uma grave dermatite de contato<sup>1</sup>. O número destas lactonas descobertas em cianofíceas da família Oscillatoriaceae tem aumentado nos últimos anos, revelando que estes produtos podem caracterizar os representantes de águas quentes desta família.



### 3. A DIVISÃO CHROMOPHYTA

#### 3.1. A Classe Dinophyceae (dinoflagelados)

Desde a antiguidade, é bem conhecida em todo o mundo a ocorrência de "blooms" tóxicos de dinoflagelados ("maré vermelha"). Em 1928, na cidade de São Francisco (Califórnia), uma epidemia por toxinas paralisantes ("paralytic shellfish poison", PSP), causada pela ingestão do molusco bivalvo *Mytilus californianus* (mexilhão), atingiu mais de cem pessoas, acarretando a morte por envenenamento de seis pacientes<sup>7</sup>. O produtor da substância responsável pela intoxicação foi, posteriormente, identificado ao dinoflagelado *Gonyaulax tamarensis*, e a toxina é acumulada nas glândulas digestivas do molusco, via cadeia alimentar<sup>8-11</sup>.

No Brasil, em 1980, duas mortes foram detectadas em Aracati (Ceará) devido à ingestão de "moluscos bêbados", ou seja, mexilhões contaminados por dinoflagelados tóxicos, após períodos de chuvas intensas, onde estes organismos proliferam pelo acúmulo de substâncias nutritivas no mar<sup>7</sup>.

As toxinas paralisantes do molusco (PSP) ou saxitoxinas são, em geral, de natureza não cristalina, altamente polares, não voláteis e muito resistentes, em meio ácido, a temperaturas elevadas. As saxitoxinas (e.g., 4), nome derivado do molusco *Saxidomus giganteus*, de onde foram isoladas, causam ardor e sensação de dormência no corpo, descoordenação motora, sensação de leveza e finalmente, debilidade motora e paralisia muscular, acarretando a morte de uma pessoa adulta por parada respiratória, geralmente após 12 horas da ingestão. Não há antídoto, porém soluções alcalinas que provocam a degradação da molécula e respiração artificial podem salvar o paciente<sup>7</sup>. Apesar de serem neurotoxinas, que revelaram uma

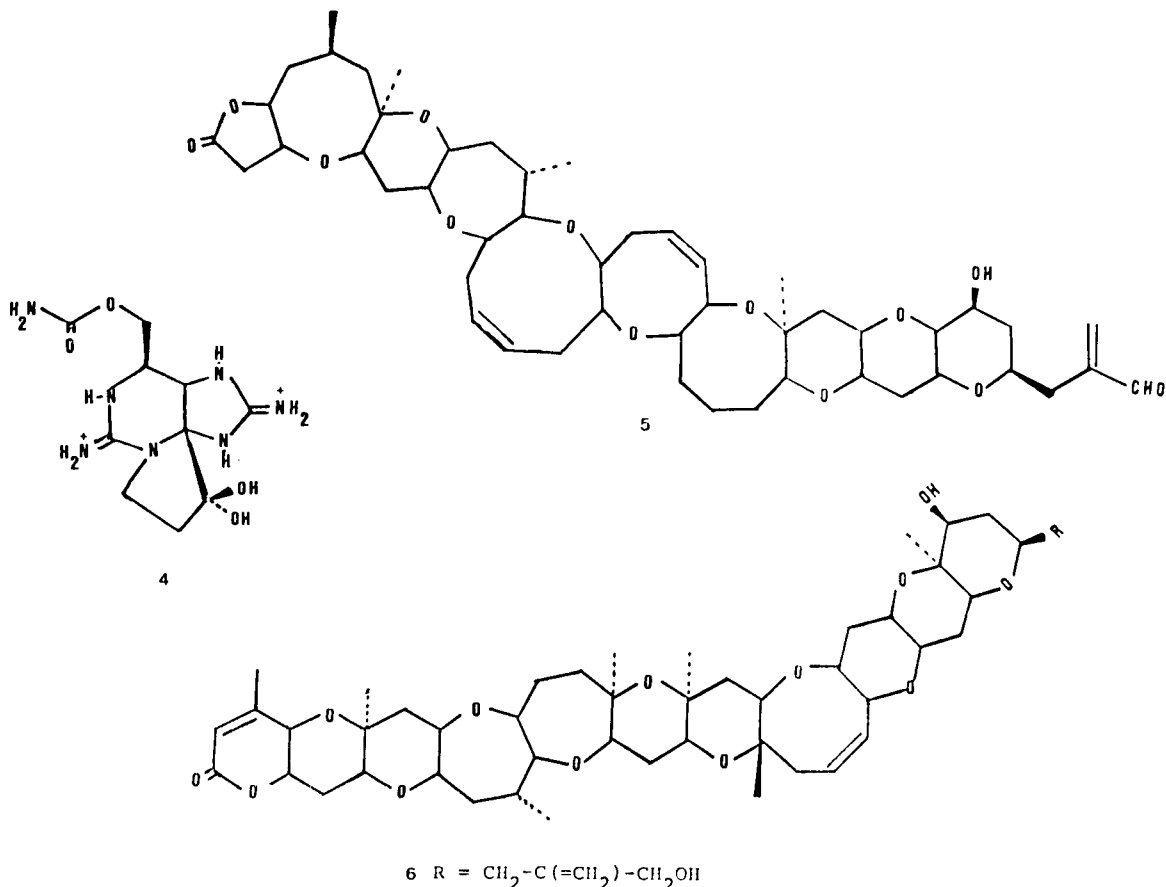
potência de cerca de 100.000 vezes maior que a cocaína, seu mecanismo de ação difere desta. Atuam contra a transmissão normal das sinapses neuromusculares, pois bloqueiam os canais de sódio nas membranas excitáveis<sup>7</sup>.

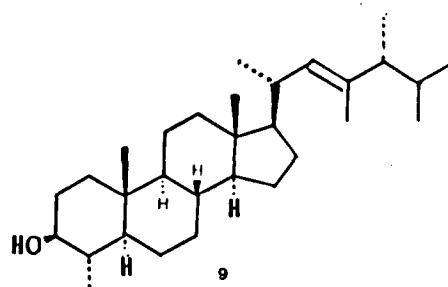
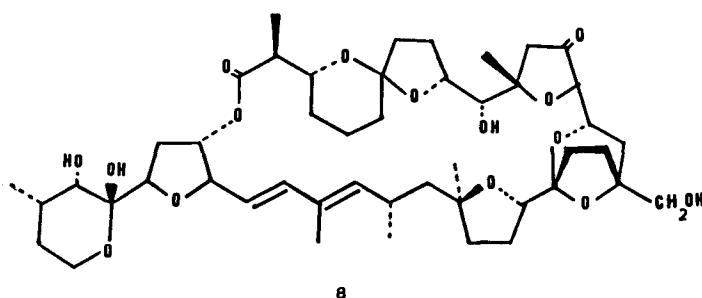
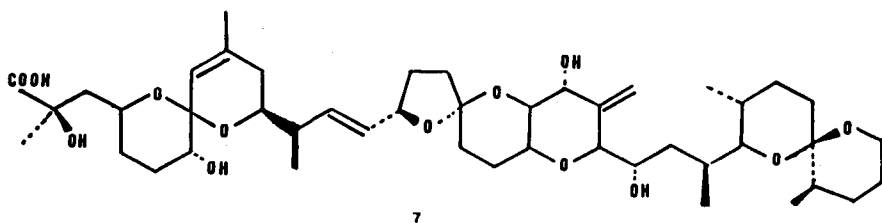
Várias espécies estão envolvidas na síntese destas toxinas, sendo conhecidas, por exemplo, em *Gonyaulax catenella*, *G. monolita* e *G. tamarensis*<sup>7-12</sup>.

Os dinoflagelados também podem causar a morte de vertebrados marinhos. *Gymnodinium breve*, por exemplo, tem sido responsável pela morte de toneladas de peixes na Flórida durante o fenômeno de "marés vermelhas"<sup>12</sup>. A fração ictiotóxica do extrato bruto destes dinoflagelados é apenas parcialmente conhecida e revelou a presença, entre outras, das brevetoxinas A-C (e.g.5) e da toxina G-3(6)<sup>11</sup>. O extrato bruto, no entanto, revela-se muito mais tóxico que as referidas substâncias. Estudos farmacológicos indicam que as toxinas destes dinoflagelados são neurotoxinas<sup>12</sup>, cujo mecanismo de ação assemelha-se ao das saxitoxinas<sup>11</sup>.

Outras toxinas de dinoflagelados, observadas em moluscos comestíveis, provocam no homem gastroenterites agudas<sup>13</sup>. São as dinophysistoxinas (e.g.7) e as pectinotoxinas macrocíclicas (e.g.8)<sup>11</sup>, cujo mecanismo de ação ainda é desconhecido.

Um grupo de substâncias que pode caracterizar os dinoflagelados são os esteróis, os quais têm sido propostos como marcadores taxonômicos destas algas<sup>14</sup>. O dinosterol (9), apresentando uma metila no carbono 4 do anel saturado A e uma cadeia lateral contendo 2 metilas extras (em C-23 e C-24) é um dos esteróis mais característicos e abundantes nos dinoflagelados.





### 3.2. A Classe Phaeophyceae (algas pardas)

As algas pardas têm sido estudadas com diferentes objetivos, resultando no isolamento de substâncias de grupos químicos e funções distintas para o organismo.

Substâncias voláteis servindo como feromônios sexuais têm sido obtidas de várias espécies, como o dictyptereo C' (10)<sup>15</sup>, confirmando a complexidade das feofíceas diante dos processos de reprodução sexuada. A utilização destes feromônios como marcadores taxonômicos não têm sido feita, embora trabalhos recentes propõem o seu uso como marcadores filogenéticos<sup>16</sup>.

As algas pardas, de todas as ordens, parecem se caracterizar, também, pela síntese de florotaninos, isto é, substâncias fenólicas derivadas do floriglucinol, que parecem atuar como redutores de digestibilidade nos herbívoros marinhos<sup>17</sup>. Como exemplo, temos o fucol isolado de *Dictyota dichotoma* (11)<sup>18</sup>. Recente revisão tem sido realizada sobre o papel destes fenóis, sua biogênese e distribuição nas espécies. Seu uso como marcadores taxonômicos das feofíceas começa a ser proposto<sup>19</sup>.

Outras substâncias, de origem terpenoídica, parecem ser restritas a determinadas ordens ou grupos de feofíceas. Na ordem Fucales foram obtidos meroditerpenos (isto é, de origem biossintética mista), como o  $\gamma$ -tocotrienol (12)<sup>20</sup>.

Diterpenos acíclicos e substâncias derivadas de suas degradações foram também isoladas de Fucales, como, por exemplo, o crinitol (13), isolado de *Cystoseira crinita* e *Sargassum tortile*<sup>21</sup>.

A ordem Dictyotales, a mais bem estudada dentre as pardas<sup>22</sup>, apresenta uma química tipicamente terpenoídica, podendo ser dividida em três grupos de gêneros (grupos "Dictyopteris", "Dictyota" e "Taonia"), segundo proposta anterior<sup>23</sup>.

Diterpenos cíclicos podem ser isolados de espécies dos gêneros *Dictyota*, *Glossophora*, *Pachydictyon*, *Spatoglossum* e *Stoechospermum* (grupo "Dictyota").

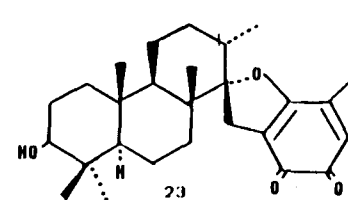
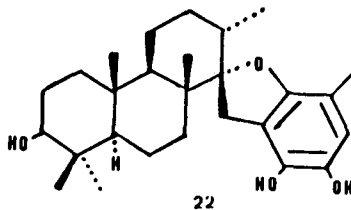
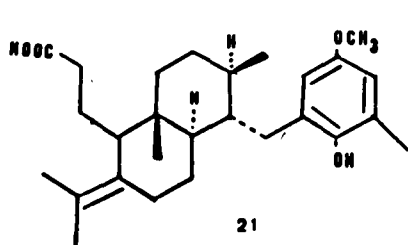
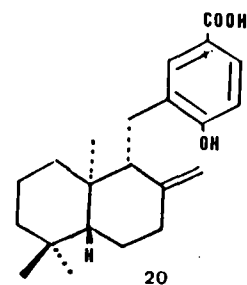
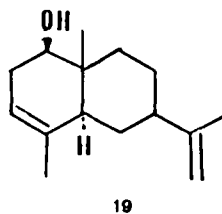
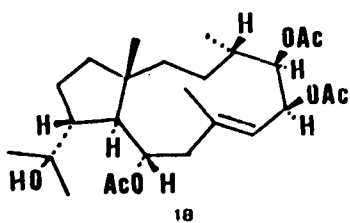
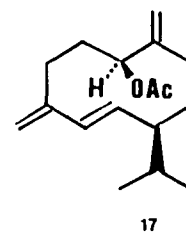
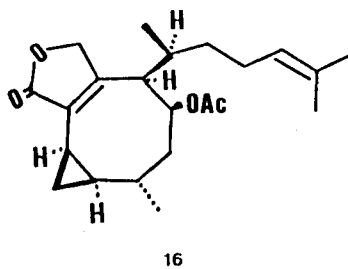
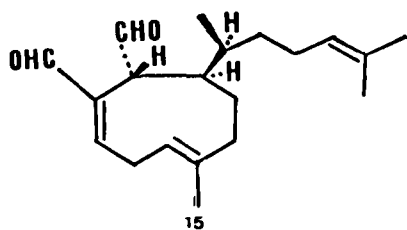
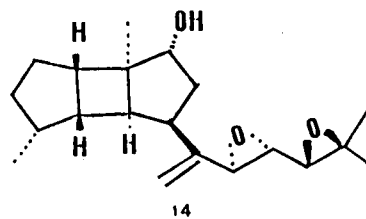
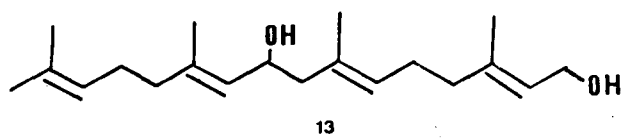
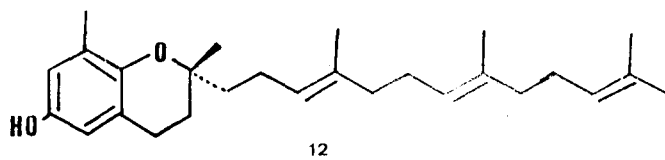
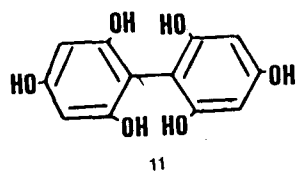
Foram observados, até o momento, mais de 180 diterpenos nestes representantes, sendo alguns importantes por suas ações biológicas. Assim, o spatol (14), potente inibidor da replicação celular<sup>24</sup>, foi observado em *Spatoglossum schmittii*, enquanto dictyodial (15), isolado de várias espécies deste grupo e no molusco herbívoro *Aplysia depilans* tem revelado propriedades fagorepelente, anti-bacteriana e anti-fungos<sup>25</sup>. Outro interessante exemplo é a acetoxicrenulina (16), substância icotóxica observada em *Dictyota crenulata*<sup>26</sup>, *Pachydictyon coriaceum*<sup>27</sup> e no herbívoro *Aplysia vaccaria*<sup>28</sup>. Este diterpeno parece ser utilizado pelo molusco para minimizar a pressão de predação sobre os componentes de sua população<sup>29</sup>. Os diterpenos do grupo "Dictyota" têm sido objeto de estudo em Sistemática. Revelaram-se bons marcadores taxonômicos para o gênero *Dictyota*<sup>30</sup> e para o grupo "Dictyota"<sup>31</sup>.

*Dilophus*, gênero morfológicamente semelhante às algas do grupo "Dictyota", tem apresentado um quadro heterogêneo. Enquanto a maioria das espécies produz diterpenos, *D. fasciola* tem exibido sesqui-(e.g.17) e diterpenos (e.g.18). Uma discussão sobre a taxonomia desta alga em função de sua constituição química é encontrada em recente revisão<sup>31</sup>.

Sesquiterpenos cíclicos (e.g.19)<sup>32</sup> ou de origem biossintética mista (e.g.20) caracterizam o grupo "Dictyopteris"<sup>33</sup>.

O terceiro grupo ("Taonia"), compreende as espécies dos gêneros *Stypopodium* e *Taonia* e caracterizam-se pela produção de diterpenos de origem biossintética mista<sup>33</sup>. O ácido atomárico (21), isolado de *Taonia atomaria*<sup>34</sup> e de *Stypopodium zonale*<sup>35</sup>, o stypotriol (22) e a stypoldiona (23), isolados de *Stypopodium zonale*<sup>36</sup> são exemplos desta classe. Stypotriol (22) é um potente icotóxico e stypoldiona (23), além de icotóxico, apresentou atividade anti-tumor<sup>37</sup>.

Os terpenos de origem biossintética mista observados nas algas da ordem Dictyotales (grupos "Dictyopteris" e "Taonia") foram objeto de uma recente revisão sobre sua biossíntese e distribuição nas espécies<sup>33</sup>.



#### 4. A DIVISÃO RHODOPHYTA (ALGAS VERMELHAS)

As algas vermelhas são as principais produtoras de metabólitos secundários biologicamente ativos, cuja principal característica é a síntese de substâncias halogenadas. Todas as ordens contêm numerosas espécies que concentram ativamente íons Cl e Br e os incorporam em metabólitos orgânicos halogenados. A variedade estrutural é muito grande de halometanos a triterpenóides.

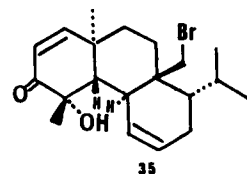
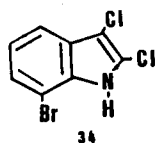
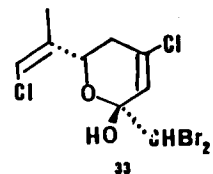
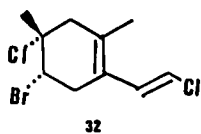
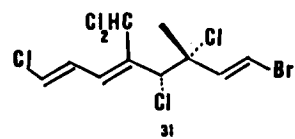
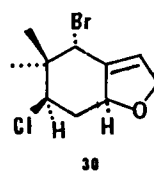
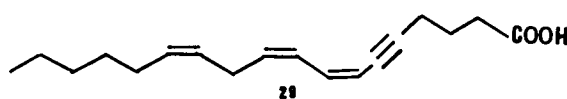
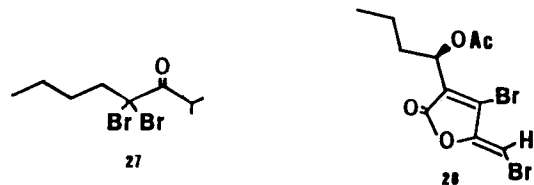
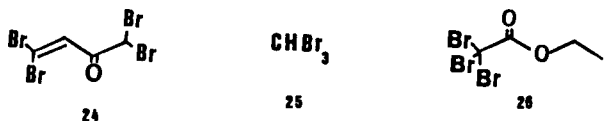
A ordem Nematinales, família Bonnemaisoniaceae, apresenta espécies produtoras de substâncias halogenadas. *Asparogopsis taxiformis* (o "limu kohu"), por exemplo, com forte aroma e muito apreciado pelos "gourmets"<sup>23</sup>, fornece hidrocarbonetos, cetonas, aldeídos, etc., halogenados, sempre com 1 a 4 carbonos. Os produtos 24-26 exemplificam os metabólitos desta espécie<sup>38-39</sup>. Apesar de utilizada como alimento humano, os produtos sintetizados por esta alga são bastante tóxicos ao homem<sup>40</sup>. Nos gêneros *Bonnemaisonia* e *Delisea* da mesma família, observamos metabólitos muito semelhantes, exceto pela produção de substâncias halogenadas com 7 a 9 carbonos. Os produtos 27 e 28 isolados, respectivamente, de *Bonnemaisonia hamifera* e *Delisea fimbriata* constituem exemplos de toxinas de algas de águas frias<sup>41</sup>. Da família Helminthocladiaceae, pouco estudada, foram obtidos de *Lia-gora farinosa*, ácidos graxos não halogenados contendo o grupo acetilênico. O ácido graxo 29 é tóxico ao ouriço-do-mar *Eupomacentrus leucostictus*<sup>42</sup>.

A ordem Cryptonemiales tem exibido a presença de potentes toxinas. Os gêneros *Chondrococcus* e *Octhodes* têm apresentado monoterpenos poli-halogenados, potentes ictiotóxicos que provavelmente atuam como agentes bio-alkuilantes. O chondrocol A (30) é um exemplo de monoterpeno isolado de *Chondrococcus hornemanni*<sup>43</sup>.

A ordem Gigartinales apresenta três famílias quimicamente ativas, cujas substâncias produzidas não são estruturalmente relacionadas. A família Plocamiaceae, a mais bem estudada, caracteriza-se pela produção de monoterpenos halogenados, semelhantes aos da ordem Cryptonemiales. O conteúdo em halogênios é cerca de 20 a 60% do peso seco de alga. Como exemplos, citaremos os terpenos 31-33 isolados, respectivamente, de *Plocamium violaceum*, *P. costatum* e *P. cartilagineum*<sup>41</sup>. A família Rhodophyllidaceae caracteriza-se pela produção de alcalóides indólicos halogenados, de biogênese pouco conhecida e de ação fungitóxica potente. O alcalóide 34, isolado de *Rhodophyllis membranacea* ilustra estes produtos<sup>44</sup>. A família Sphaerococcaceae apresenta diterpenos bromados como componentes principais. O sphaerococcenol A (35) é um exemplo típico<sup>45</sup>.

A ordem Ceramiales, de vasta ocorrência na costa brasileira, tem se caracterizado pela produção de bromo-fenóis, que parecem ser provenientes da tirosina. Estes metabólitos apresentam grande atividade herbicida e anti-bacteriana. Como exemplo, temos o lanosol (36), isolado de *Odonthalia floccosa*<sup>46,47</sup>. O gênero *Chondria* apresenta, no entanto, diversas substâncias contendo enxôfre (e.g. 37), com forte poder antibiótico<sup>41</sup>.

Entre as algas, o gênero *Laurencia* consiste no maior produtor de metabólitos secundários. Os principais produtos consistem de sesquiterpenos, com mais de 25 tipos diferentes de esqueletos. O laurinterol (38), isolado de várias espécies, a aplysisatina (39), isolada de *L. palisada* e do molusco *Aplysia*

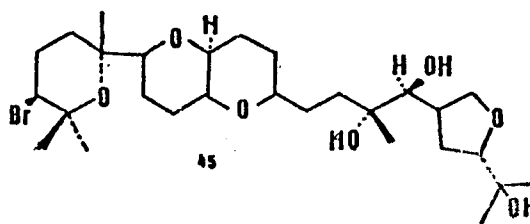
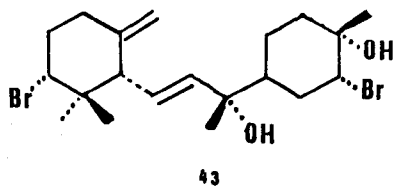
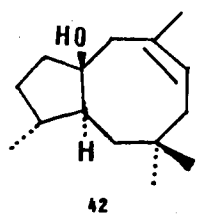
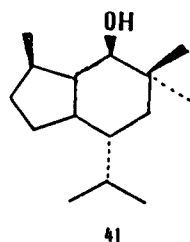
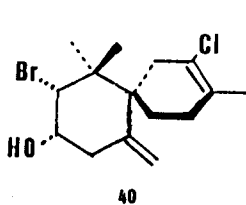
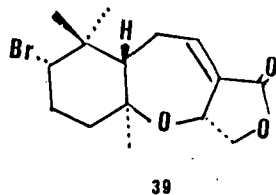
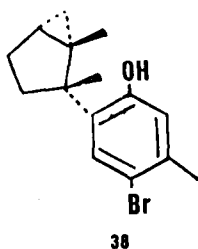
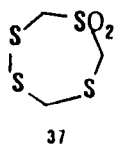
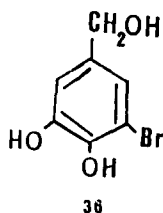


*angasi* e o elatol (40), isolado de *L. elata*, *L. obtusa* e de *Aplysia dactylomela*, consistem em exemplos de sesquiterpenos derivados de intermediários com anel de 6 membros<sup>48</sup>. Sesquiterpenos derivados de intermediários com anel de 10 membros são também conhecidos, como o brasilenol (41), isolado de *L. obtusa* e de *Aplysia brasiliiana* e o dactylol (42), isolado de *L. poitei* e *Aplysia dactylomela*. Torna-se evidente que os moluscos do gênero *Aplysia* alimentam-se de algas da ordem Dictyotales (Phaeophyta) e/ou de *Laurencia* spp. (Rhodophyta)<sup>29</sup>.

Diterpenos de mais de 10 tipos de esqueletos e triterpenos (mais raramente) também foram encontrados em *Laurencia*. Como exemplo temos o obtusadiol (43), isolado de *L. obtusa*, o irieol (44), obtido de *L. iriei* e o triterpeno thyransferol (45), isolado de *L. thyransfer*<sup>48</sup>.

Acetogeninas também foram observadas em numerosas espécies de *Laurencia*, como é o caso de laurencina (46), isolado de *L. glandulifera* e *L. nipponica*<sup>48</sup>.

Dentro das algas vermelhas, certamente *Laurencia* é a que mais necessita de estudos quimiotaxonômicos, uma vez que critérios morfológicos têm sido insuficientes para a delimitação dos limites de separação entre as espécies. No entanto, nenhuma proposta tem sido feita para este gênero, ou mesmo, para a divisão Rhodophyta.



## 5. A DIVISÃO CHLOROPHYTA (ALGAS VERDES)

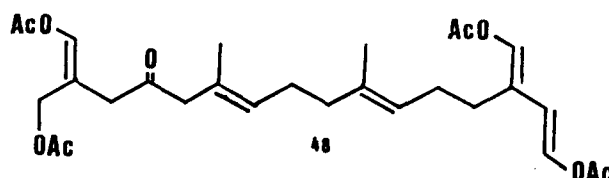
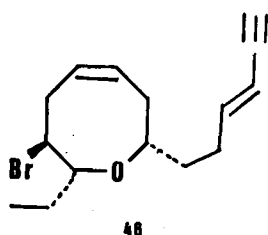
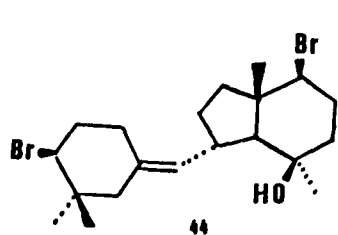
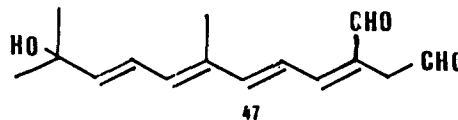
As algas verdes têm sido pouco estudadas em relação aos produtos do metabolismo secundário. No entanto, as espécies macroscópicas marinhas de águas quentes têm revelado a presença de interessantes terpenos. Tais substâncias têm sido isoladas, com dificuldades, devido à sua baixa estabilidade em solventes orgânicos utilizando-se as técnicas convencionais de isolamento e purificação<sup>49</sup>.

A nova ordem Caulerpales tem apresentado um quadro mais homogêneo que o esperado, exibindo sesqui- e diterpenos bastante relacionados. Dentre os sesquiterpenos conhecidos, temos o rhipocephanal (47), com propriedades citotóxicas, isolado de *Rhipocephalus phoenix*<sup>49</sup>.

O gênero *Caulerpa*, atribuído como tipo da nova ordem Caulerpales, apresenta diterpenos como a chlorodesmina (48), isolada de *C. fastigiata*, relacionada com os sesquiterpenos mencionados acima e com diterpenos observados em *Halimeda*, como o halimedatrial (49)<sup>49</sup>.

Um alcalóide indólico, derivado do triptofano, foi isolado de espécies "tóxicas" de *Caulerpa*<sup>50-52</sup>. No entanto, recentemente, a ação tóxica foi atribuída à presença do dinoflagelato<sup>53</sup>, *Gambierdiscus toxicus*, que vive em associação com a alga verde. O alcalóide caulerpina (50) não revelou nenhuma ação tóxica. Além disso, os extratos destas algas também têm revelado a presença de hidroxi-amidas (e.g. 51 e 52), cuja mistura é denominada de caulerpicina<sup>53</sup>.

Outra ordem de águas quentes, a Dasycladales, tem exibido a presença de hidroquinonas monoterpênicas, como o cymopol (53), potente antibiótico, isolado da alga calcárea *Cymopolia barbata*<sup>54</sup>.



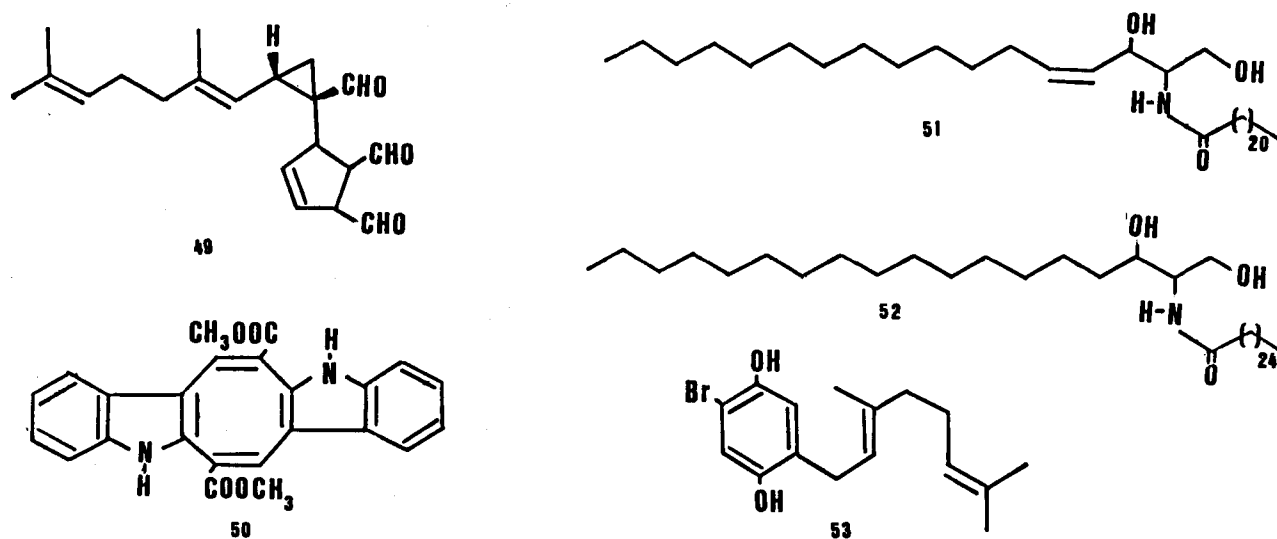


TABELA 1. Possíveis marcadores taxonômicos para classes, ordens e famílias de algas.

Classes	Ordens	Famílias	Potenciais marcadores	
Cyanophyceae <sup>1</sup>	Nostocales	Oscillatoriaceae	lactonas macrocíclicas	
Dinophyceae <sup>1</sup>	Peridinales	Gonyaulacaceae	esteróis saxitoxinas	
Phaeophyceae	Dictyotales <sup>2</sup>	“Dictyotaceae” “Dictyopteridaceae” “Taoniaceae”	hidrocarbonetos voláteis florotaninos  diterpenos sesqui- e mero-sesquiterpenos mero-diterpenos	
	Fucales		di- e meroditerpenos	
	Rhodophyceae	Nemalionales	Bonnemaisoniaceae Helminthocaldiaceae	substâncias halogenadas com 1-4 ou 7-9 carbonos ácidos graxos acetilênicos
		Cryptonemiales		monoterpenos halogenados
Chlorophyceae	Gigartinales	Plocamiaceae Rhodophyllidaceae Sphaerococcaceae	monoterpenos halogenados alcalóides indólicos halogenados diterpenos balogenados	
	Ceramiales <sup>3</sup>		bromo-fenóis, diterpenos e sesquiterpenos	
	Caulerpales		diterpenos e sesquiterpenos	
	Codiales		diterpenos e sesquiterpenos	
	Dasycladales	Dasycladaceae	hidroquinonas monoterpênicas	

<sup>1</sup> Faltam dados sobre os representantes de outras ordens.

<sup>2</sup> As famílias apresentadas correspondem aos grupos “Dictyota”, “Dictyopteris” e “Taonia”.

<sup>3</sup> A ordem é pouco conhecida. Os sesqui- e diterpenos podem ser marcadores do gênero *Laurencia*, em particular.

## 6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As algas sintetizam produtos com um amplo espectro de atividades biológicas, principalmente os representantes de mares tropicais e subtropicais, como é o caso da costa brasileira, sendo, portanto, muito relevante o seu estudo fitoquímico. Podem fornecer importantes subsídios para a compreensão dos sistemas naturais, como por exemplo, a ação dos feromônios sexuais, o estabelecimento de cadeias alimentares específicas e a análise de estratégias evolutivas responsáveis pelo sucesso de uma dada espécie.

Do ponto de vista químico podemos observar que a grande maioria dos metabólitos isolados, principalmente os terpenóides, possuem esqueletos originais indicando novas rotas biogênicas e/ou funções originais, como o grupo 1,4-diacetoxi-butadieno em algas verdes. Enfim, a presença de halogênios nas algas vermelhas (e com menor frequência, nas algas verdes) indica a alta eficiência de halo-peroxidases nestes organismos<sup>55</sup>.

Finalmente, os produtos naturais de algas apresentam uma grande diversidade estrutural, porém exibem uma relativa homogeneidade entre os componentes de um determinado táxon. Torna-se, portanto, possível o uso de tais produtos como marcadores taxonômicos de níveis hierárquicos baixos. A Tabela 1 apresenta as classes, ordens e famílias de algas com os possíveis marcadores taxonômicos.

## REFERÊNCIAS

1. Gorham, P. R.; Carmichael, W.W.; *Pure Appl Chem.*, (1979) **52**, 165.
2. Cardellina II, J. H.; Marnier, F.J.; Moore R.E.; *Science* (1979), **204**, 193.
3. Scheuer, P.J.; *Med. J. Rev.*, (1989), **9**, 535.
4. Christophersen, C.; in *Marine Natural Products: biological and chemical perspectives* (Scheuer, P. J., ed.) vol. V, chap. 5, Academic Press, New York. (1983).
5. Mynderse, J.S.; Moore, R.E.; Kashiwagi, M.; Norton, T.R.; *Science* (1977), **196**, 538.
6. Kato, Y.; Scheuer, P. J.; *Pure Appl. Chem.* (1975), **41**, 1.
7. Vieira, H.F.; *Arq. Ciên. Mar.*, (1986) **25**, 87.
8. Wong, J. L.; Oesterlin, R.; Rapoport, H.; *J. Am Chem. Soc.*, (1971), **93**, 7344.
9. Schantz, E.J.; Gharazossian, V.E.; Schnoes, H.K.; Strong, F.M.; Springer, J.P.; Pizzanite, J.O.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1975), **97**, 1238.
10. Bordner, J.; Thierssen, W.E.; Bates, H.A.; Rapoport, H.; *J. Am Chem. Soc.* (1975), **97**, 6008.
11. Kelecom, A.; *Rev. Bras. Farm.* (1986), **67**, 77.
12. Schantz, E.J.; *Pure Appl. Chem.* (1979), **52**, 183.
13. Yasumoto, T.; Oshima, Y.; Sugawara, W.; Fukuyo, Y.; Oguri, H.; Igarashi, T.; Fujita, N.; *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, (1980) **46**, 1405.
14. Withers, N.; in *Marine Natural Products: biological and chemical perspectives* (Scheuer, P.J. ed.), vol. V, chap. 3, Academic Press, New York. (1983)
15. Muller, D.G.; Jaenicke, L. Donike, M.; Akintobi, J.; *Science*, (1971), **171**, 815.
16. Pitombo, L.; Teixeira, V.L.; Kelecom, A.; *Insula*, no prelo.
17. Steinberg, P. D.; *Ecological Monographs*, (1985) **55**, 333.
18. Glombitza, K.W.; Gusler, C.; Eckhardt, G.; *Phytochemistry* (1977) **16**, 2035.
19. Pereira, R.C.; Valentin, Y.Y.; Texeira, V.L.; Kelecom, A.; *Insula*, no prelo.
20. Kato, Y.; Kumanireng, A.S.; Ichinose, I.; Kitahara, Y.; Kakinuma, Y.; Nishihira, M.; Kato, M.; *Experientia* (1975), **31**, 433.
21. Fattorusso, E.; Magno, S.; Santacroce, C.; Sica, D.; Blasio, B.; Pedone, C.; *Gazz. Chim. Ital.*, (1976) **106**, 779.
22. Teixeira, V.L.; Tomassini, T.; Kelecom, A.; *Química Nova*, (1985), **8**, 302.
23. Fenical, W.; in *Pacific Seaweed Aquaculture* (Abott, I.A., Foster, M.S. and Ecklund, L.F., ed.), p. 144. California Sea Grant College Program, La Jolla, (1980).
24. Gerwick, W. H.; Fenical, W.; Van Engen, D.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), **102**, 7991.
25. Finer, J.; Clardy, J.; Fenical, W.; Minale, L.; Riccio, R.; Battaile, J.; Kirkup, M.; Moore, R.E.; *J. Org. Chem.* (1979) **44**, 2044.
26. Sun, H.H.; McEnroe, F.J.; Fenical W.; *J. Org. Chem* (1983), **48**, 1903.
27. Ishitsuka, M.; Kusumi, T.; Kakisawa, H.; Kawakami, Y.; Nagai, Y.; Sato, T.; *Tetrahedron Lett.*, (1983), **24**, 5117.
28. Midland, S.L.; Wing, R.M.; Sims, J.J.; *J. Org. Chem.*, (1983), **48**, 1906.
29. Kelecom, A.; Texeira, V.L.; *Sci. Tot. Environ.*, (1986), **58**, 109.
30. Teixeira, V.L.; Kelecom, A.; *Sci. Tot. Environ.*, (1988) **75**, 271.
31. Teixeira, V. L.; Kelecom, A.; *Insula*, no prelo.
32. Suzuki, M.; Kowata, N.; Kurosawa, E.; *Bull. Chem. Soc. Jap.* (1981), **54**, 2366.
33. Fleury, B. G.; Texeira, V.L.; Kelecom, A.; *Insula*, no prelo.
34. Gonzalez, A.G.; Darias, J.; Martin J.D.; Norte, M.; *Tetrahedron Lett.*, (1974), 3951.
35. Gerwick, W. H.; Fenical, W.; Norris, J.; N., *Phytochemistry* (1985), **24**, 1279.
36. Gerwick, W. H.; Fenical, W.; Fritsch, N.; Clardy, J.; *Tetrahedron Lett.* (1979), 145.
37. O'Brien, E.T.; White, S.; Jacobs, R.S.; Boder, G.B.; Wilson, L.; *Hydrobiologia*, (1984), **116**, 141.
38. Burreson, B. J.; Moore, R.E.; Roller, P.P.; *Tetrahedron Lett* (1975), 473.
39. Mc. Connell, O. J.; Fenical, W.; *Phytochemistry*, (1976) **16**, 367.
40. Norris, J. N.; Fenical, W.; *Smithsonian Contributions to the Marine Sciences* (1982), **12**, 147.
41. Faulkner, D.J.; *Tetrahedron* (1977), **33**, 1421.
42. Paul, V. J.; Fenical, W.; *Tetrahedron Lett.*, (1980) **21**, 3327.
43. Burreson, B. J.; Woolard, F. X.; Moore, R.E.; *Chem. Lett.* (1975), 1111.
44. Brennan, M. R.; Erickson, K.L.; *Tetrahedron Lett.*, (1978), 1637.
45. Fenical, W.; Finer, J.; Clardy, J.; *Tetrahedron Lett.*, (1976), 731.
46. Weinstein, B.; Rold, T.L.; Harrell, C.E.; Burns, M.W.; Waaland, J. R.; *Phytochemistry*, (1975) **14**, 2667.
47. Weinstein, B.; Rold, T.L.; Waaland, J.R.; *Phytochemistry*, (1976), **15**, 2025.
48. Erickson, K.L. in *Marine Natural Products: biological and chemical perspectives* (Scheuer, P.J., ed), vol. V. chap. 4 Academic Press, New York. (1983).
49. Fenical, W.; Paul, V.; *Hydrobiologia*, (1984), **116**, 135.
50. Aguillar-Santos, G.; *J. Chem. Soc., (C)*, (1970), 842.
51. Aguillar-Santos, G.; Doty, M.S.; *Lloydia* (1971), **34**, 88.
52. Maiti, B.C.; Thomson, R.H. in *Marine Natural Products Chemistry* (Faulkner, D.J. and Fenical, W., ed), p. 159, Plenum Press, New York, 1977.
53. Vidal, J.P.; Laurent, D.; Kabore, S.A.; Rechencq, E.; Boucard, M.; Girard, J.P.; Escalé, R.; Rossi, J.C.; *Bot. Mar.*, (1984), **27**, 533.
54. Naylor, S., Hanke, F.J.; Manes, V.; Crews, P.; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* (1983), **44**, 189.
55. Barrow, K.D., in *Marine Natural Products: biological and chemical perspectives* (Scheuer, P.J., ed), vol. V, chap. 2, Academic Press, New York. (1983).