

CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Hyptidendron canum* (Pohl ex Benth.) R. Harley (LAMIACEAE)

Geralda de Fátima Lemes* e Pedro Henrique Ferri

Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, CP 131, 74001-970 Goiânia - GO, Brasil

Márcia Nasser Lopes

Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14800-900 Araraquara - SP, Brasil

Recebido em 14/12/09; aceito em 2/7/10; publicado na web em 16/11/10

CHEMICAL CONSTITUENTS OF *Hyptidendron canum* (Pohl ex Benth.) R. Harley (LAMIACEAE). Chemical investigation of *Hyptidendron canum* stems resulted in the isolation of betulinic, ursolic and euscaphic acids. From the leaves were isolated 3 β -O- β -galactopiranosilosterol, ursolic aldehyde, and mixtures of maslinic acid and 2 α -hydroxyursolic acid, α and β -amyrin, uvaol and erythrodiol, sitosterol and stigmasterol, spathulenol and globulol. Hexane and chloroform leave fractions as well as ursolic and betulinic acids showed antifungal activities against the yeast form of *Paracoccidioides brasiliensis*.

Keywords: *Hyptidendron canum*; triterpenes; antifungal activity.

INTRODUÇÃO

A família Lamiaceae possui aproximadamente 4000 espécies distribuídas em 220 gêneros, cujas espécies são representadas em geral por ervas, subarbustos ou arbustos e encontram-se distribuídas em quase todas as regiões do globo, especialmente na região do Mediterrâneo e Ásia central.¹ As espécies desta família acumulam substâncias com grande diversidade estrutural, tais como esteroides, flavonoides, iridoides e terpenoides, incluindo os triterpenos pentacíclicos.² Estes últimos são conhecidos por apresentarem atividades antitumoral, anti-HIV, anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana, antifúngica, entre outras.³

O gênero *Hyptidendron*, com aproximadamente 18 espécies, foi proposto juntamente com o gênero correlato *Hyptis* Jacq. Neste estudo, além dos critérios tradicionais, avaliaram-se também a morfologia do pólen e ramos, bem como o número de cromossomos.⁴ A espécie *Hyptidendron canum* (Pohl ex Benth.) R. Harley (sinonímia: *Hyptis cana* Pohl ex Benth.) é encontrada principalmente no Planalto Central, abrangendo os estados de Goiás, Mato Grosso e Minas Gerais, ocorrendo mais habitualmente em sítios abertos e nas encostas de serras.⁵ Essa espécie é utilizada na medicina popular na forma de sucos, infusões e decocções das folhas e raízes, devido às propriedades citotóxica, antifúngica, anti-reumática, anti-inflamatória, antimalárica e antiulcerativa.⁶

A micose sistêmica humana paracoccidioidomicose atua como doença pulmonar primária, frequentemente assintomática, disseminável, e que resulta da inalação de conídios do fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, encontrados no solo e em plantas nas regiões subtropicais da América Latina. Esta doença acomete principalmente trabalhadores do sexo masculino em fase produtiva, especialmente em zonas rurais da região centro-oeste, considerada um centro de endemia de paracoccidioidomicose.⁷ As opções farmacêuticas atuais são tóxicas e em tratamento prolongado as linhagens têm apresentado resistência.⁸ Dessa forma, a busca de alternativas para o tratamento dessa micose constitui um problema relevante em saúde ambiental, especialmente nesta região. Estudos prévios demonstraram que o extrato etanólico das folhas de *H. canum* apresentou inibição de crescimento de leveduras de *P. brasiliensis*, a forma infectante do

fungo.⁷ Neste contexto, o presente trabalho descreve o isolamento dos principais metabólitos secundários que ocorrem nas folhas e caule de *H. canum*, até o momento não investigadas, juntamente a avaliação de atividade antifúngica frente a leveduras de *P. brasiliensis*, visto que os trabalhos anteriores sobre *H. canum* descreveram a composição química do óleo essencial⁹ e a avaliação das atividades antimicrobiana e fungicida de extratos.¹⁰

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo químico do caule de *H. canum* permitiu o isolamento da mistura de sitosterol (**1**) e stigmasterol (**2**),¹¹ dos ácidos betulínico (**3**),^{12,13} ursólico (**4**) e do 2 $\alpha,3\alpha,19\alpha$ -tri-hidróxiurs-12-en-28-oico (ácido euscáfico) (**5**), além do 3 β -O- β -galactopiranosilosterol (**6**).¹⁴ Já a investigação fitoquímica das folhas conduziu ao isolamento da mistura dos triterpenos ácidos 2 $\alpha,3\beta$ -di-hidróxiurs-12-en-28-oico (**7**) e 2 $\alpha,3\beta$ -di-hidróxiolean-12-en-28-oico (ácido maslínico) (**8**), α -amirina (**10**) e β -amirina (**11**),¹² da flavona salvigenina (**9**), e na mistura de espatulenol (**12**) e globulol (**13**),^{15,16} do 3 β -hidróxiurs-12-en-28-al (aldeído ursólico) (**14**), assim como na mistura de uvaol (**15**) e eritrodiol (**16**), e dos esteroides identificados no caule (Figura 1).

Com exceção dos sesquiterpenos espatulenol e globulol, os quais foram previamente identificados no óleo essencial das folhas da referida espécie, todas as substâncias isoladas neste trabalho são descritas pela primeira vez na espécie. A identificação estrutural baseou-se a partir dos dados espectroscópicos, particularmente RMN ¹H e ¹³C, e por comparação com os dados disponíveis na literatura.

A substância **4** foi obtida da fração acetato de etila das folhas como um sólido branco com ponto de fusão de 274-275 °C. No espectro de RMN ¹H foram observados os sinais de hidrogênios metílicos em δ 0,78 (3H, s, H-25), 0,99 (3H, s, H-24), 1,08 (3H, s, H-26), 1,14 (3H, s, H-27), 1,26 (3H, s, H-23), 0,88 (3H, d, J = 6,8 Hz, H-29), e 0,97 (3H, d, J = 6,4 Hz, H-30). Foi observado também um duplo-dublete em δ 3,19 (1H, J = 10 e 5 Hz, H-3), característico de hidrogênio carbinólico em triterpenos 3 β -OH, um sinal em δ 5,24 (1H, t, J = 3,0 Hz, H-12) típico de hidrogênio olefínico e um sinal em δ 2,20 (1H, J = 12,0 Hz) referente ao hidrogênio alílico H-18, permitindo sugerir uma estrutura triterpênica com esqueleto ursano. Esses dados em conjunto com a análise do espectro de RMN ¹³C e DEPT 135° (Tabela 1), no qual foram identificados os sinais em δ

*e-mail: geralda@quimica.ufg.br

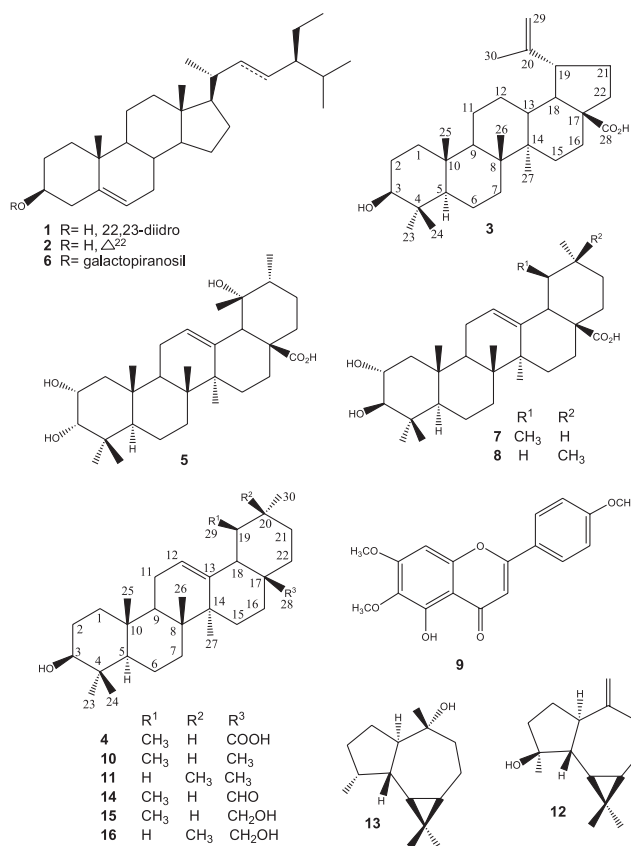


Figura 1. Estruturas das substâncias isoladas de *H. canum*

124,5 e 137,6 referentes aos carbonos olefínicos C-12 e C-13, além dos sinais em δ 77,6 e 179,2 atribuídos aos carbonos carbinólico (C-3) e carboxílico (C-28), respectivamente, e em adição aos dados espectroscópicos descritos na literatura, permitiram constatar que a substância majoritária na fração acetato de etila é o ácido ursólico.¹⁷

O espectro de RMN ¹H de **5** apresentou os sinais em δ 3,15 (1H, sl, H-3) e 3,95 (1H, m, H-3) referentes a hidrogênios carbinólicos e um singlete em δ 5,15 correspondente ao hidrogênio olefínico (H-12), além dos sinais em δ 0,70-1,28, referentes a hidrogênios metílicos, metilênicos e metínicos. A análise dos dados de RMN ¹³C (Tabela 1) permitiu definir o esqueleto triterpênico, tipo ursano, principalmente pela presença dos sinais em δ 128,3 e 138,3 relativos aos carbonos olefínicos C-12 e C-13, respectivamente. Observaram-se também sinais referentes a carbonos hidroximetínicos em δ 65,8 e 78,4, além do sinal em δ 72,7 correspondente a carbono carbinólico terciário. Ao se comparar os dados de RMN ¹³C de **5** com os do ácido ursólico foi possível observar efeito de desblindagem sobre os deslocamentos químicos dos carbonos C-12, C-17 e C-20 de aproximadamente 3,8; 0,5 e 2,6 ppm, respectivamente, além do efeito γ (blindagem) em C-21 e C-30, sugerindo a presença de uma hidroxila em C-19. A localização das outras duas hidroxilas em C-2 e C-3 e as estereoquímicas relativas das mesmas foram atribuídas com base nos trabalhos de Kojima e Ogura.¹⁸ A análise dos dados de RMN ¹H e ¹³C de **5** com os valores registrados na literatura levaram a concluir que a substância isolada é o ácido 2 α ,3 α ,19 α -tri-hidróxiurs-12-en-28-oico (ácido euscáfico).¹⁹

O espectro de RMN ¹H da mistura de **7** e **8** apresentou os sinais em δ 5,15 (1H, sl, H-12) e 5,30 (1H, sl, H-12), que correspondem a hidrogênios olefínicos, além dos sinais em δ 0,73-1,26 e 1,35 e 2,34, que foram atribuídos a prótons metílicos, metilênicos e metínicos, respectivamente. Os pares de sinais no espectro de RMN ¹³C (Tabela 1) em δ 124,4 e 137,9 e em 121,4 e 143,6, característicos de carbonos olefínicos, confirmam a mistura de triterpenos ursano e

Tabela 1. Dados de RMN ¹³C de **4**^a, **5**^a, **7**^a, **8**^a e **14-16**^b (δ , 50 MHz)

C	4	5	7	8	14	15	16
1	38,0	41,3	46,6	46,9	38,6	38,7	38,7
2	27,3	65,8	67,3	67,9	27,2	27,7	27,7
3	77,6	78,4	82,3	82,9	78,9	79,5	79,5
4	39,3	38,9	39,9	39,6	39,7	39,0	39,0
5	54,5	47,5	54,7	54,8	55,1	55,6	55,6
6	17,6	17,7	17,8	17,8	18,2	18,8	18,8
7	32,0	32,2	32,5	32,6	31,8	33,0	32,7
8	39,7	40,8	40,6	40,6	40,3	39,0	39,4
9	46,6	47,5	46,9	47,1	47,5	48,1	48,1
10	38,8	37,9	37,4	37,7	38,0	37,8	37,8
11	22,5	23,2	22,8	22,8	23,3	23,8	23,8
12	124,5	128,3	124,4	121,4	126,2	125,5	122,8
13	137,6	138,2	137,9	143,6	138,0	139,2	144,7
14	41,6	41,0	41,5	41,2	42,1	42,5	42,5
15	30,0	29,2	29,0	28,3	28,1	27,2	26,0
16	23,8	25,7	23,6	23,1	23,4	23,2	23,2
17	47,6	47,1	46,7	45,8	50,5	36,8	36,9
18	52,0	52,7	52,2	41,2	52,4	54,5	42,8
19	38,4	72,7	38,4	45,8	38,8	39,3	46,5
20	38,2	40,8	38,4	30,2	38,5	39,9	31,1
21	30,0	25,1	30,1	33,4	30,1	31,1	34,5
22	36,0	37,2	36,2	32,6	33,1	31,1	31,5
23	27,6	28,3	28,5	28,3	29,6	28,6	28,6
24	16,5	21,5	16,8	16,6	16,1	15,6	15,6
25	16,4	15,9	16,7	16,4	15,8	16,1	15,6
26	16,8	16,5	16,7	17,8	17,2	17,2	16,7
27	22,7	24,3	23,1	25,4	23,1	23,7	26,4
28	179,2	180,2	178,4	178,4	207,5	70,2	70,4
29	16,8	26,9	16,7	33,4	16,7	16,7	33,3
30	20,6	15,9	20,9	23,1	21,1	21,8	23,8

^aCDCl₃/DMSO-*d*₆, ^bCDCl₃

oleanano. Entre outros, os sinais em δ 67,3 e 82,3 e em 67,9 e 82,9 foram atribuídos a carbonos carbinólicos C-2 e C-3, respectivamente. Essas informações em conjunto com dados da literatura permitiram identificar os ácidos 2 α ,3 β -di-hidróxiurs-12-en-28-oico¹⁹ e o ácido 2 α ,3 β -di-hidróxiolean-12-en-28-oico (ácido maslínico).¹⁷

A estrutura da flavona **9** foi definida com base nos dados fornecidos pelos espectros de RMN ¹H e ¹³C, bem como através da comparação dos valores dos seus deslocamentos químicos com os descritos na literatura.²⁰ O espectro de RMN ¹H mostrou sinais em δ 7,02 (d, J = 8,8 Hz) e δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz), característicos de hidrogênios aromáticos, uma absorção em δ 12,77 indicando um próton hidroxílico envolvido em ligação de hidrogênio intramolecular, além dos singletos em δ 3,90; 3,93 e 3,97, indicando a presença de grupamento metoxílico aromático. A análise do espectro de RMN ¹³C evidenciou os sinais de absorção em δ 55,2; 55,5 e 59,3, referentes aos grupamentos metoxílicos, além dos sinais em δ 90,8; 104,1; 105,0; 114,5; 122,1; 127,9; 131,4; 152,5; 162,1 e 181,9 que confirmaram a estrutura da salvigenina para a substância **9**.

O espectro de RMN ¹H da substância **14** mostrou-se semelhante

ao do ácido ursólico. A principal diferença foi à presença de um singlete em δ 9,32 referente a um hidrogênio aldeídico. Observaram-se, ainda, sinais em δ 0,80-1,40 e 3,20 (m, H-3), atribuídos a hidrogênios metílicos e carbinólico, respectivamente, além de um multiplete em δ 5,29 (1H) referente ao hidrogênio olefínico H-12. No espectro de RMN ^{13}C (Tabela 1) foi observado o sinal do carbono aldeídico em δ 207,5. Essa função foi localizada em C-28 e foi observada uma desblindagem nos deslocamentos químicos em C-17 e C-28 em aproximadamente 2,9 e 28,3 ppm, e uma blindagem em C-22 em 2,9 ppm, em comparação aos do ácido ursólico. A comparação de dados espectroscópicos de **14** com dados da literatura conduziu ao 3β -hidróxiurs-12-en-28-al (aldeído ursólico).¹⁷

O espectro de RMN ^1H da mistura de **15** e **16** apresentou os sinais em δ 3,21 (2H, dd, $J = 10,5$ e $3,5$ Hz, H-3) referentes aos hidrogênios carbinólicos, além dos sinais em δ 5,13 (1H, t, $J = 3,0$ Hz, H-12) e 5,18 (1H, $J = 3,0$ Hz, H-12) atribuídos a hidrogênios olefínicos. A análise do espectro de RMN ^{13}C (Tabela 1) mostrou que se tratavam de triterpenos do tipo oleanano e ursano, pelos sinais em δ 125,5 e 139,2 e em δ 122,8 e 144,7 característicos de carbonos olefínicos. Essas informações em conjunto com dados espectroscópicos descritos na literatura conduziram à identificação das substâncias uvaol e eritrodíol.^{12,21}

As frações hexânica, clorofórmica e metanólica, oriundas do fracionamento do extrato etanólico das folhas, e a substância **4** foram avaliadas em ensaios antifúngicos frente a leveduras de *P. brasiliensis* (linhage Pb 01). As frações apresentaram uma porcentagem de inibição do crescimento (PIC) do fungo em 96,9; 100 e 37,5%, respectivamente, enquanto que o ácido ursólico (**4**) apresentou um PIC de 90,9% ($1000 \mu\text{g mL}^{-1}$). As frações clorofórmica e acetato de etila do extrato etanólico do caule de *H. canum* apresentaram uma moderada fungitoxicidade, com PIC de 50 e 43,7%, respectivamente, ambas na concentração de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$, enquanto que o ácido betulínico (**3**), principal constituinte da fração acetato de etila do caule de *H. canum*, apresentou um valor de PIC de 53%, na concentração de $300 \mu\text{g mL}^{-1}$. Esses resultados indicaram uma potencial fungitoxicidade das substâncias isoladas de *H. canum*, quando comparadas à opção terapêutica corrente, anfotericina B, utilizada como controle na concentração de $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ (PIC = 90%).

A investigação química das folhas e caules de *H. canum* evidenciou a predominância de triterpenos pentacíclicos. Os ácidos betulínico e ursólico foram os constituintes majoritários das frações acetato de etila do caule e das folhas, respectivamente. O ácido betulínico tem apresentado atividades anti-HIV-1,^{22,23} antibacteriana, antifúngica, antiplasmódica e anti-inflamatória,^{22,24} além de inibir o crescimento de células cancerígenas, sem afetar as células normais. Por sua vez, o ácido ursólico tem apresentado atividades antitumoral, antioxidante, hepatoprotetora, antialérgica, gastroprotetora,²⁵ além de ação anti-inflamatória.²⁶

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC-200F, operando na frequência de 200 MHz para hidrogênio (^1H) e 50 MHz para carbono-13 (^{13}C). Foi utilizado também um espectrômetro Inova-500, operando a 500 MHz. O TMS foi utilizado como padrão de referência em todas as aquisições de RMN, com os solventes CDCl_3 (Merck) e $\text{DMSO}-d_6$ (Aldrich). Para as separações cromatográficas em coluna de média pressão utilizou-se sílica gel (Merck, 230-400 mesh ASTM). Nas separações por cromatografia líquida sob vácuo (CLV) empregou-se sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh ASTM). Nas análises por CCDC e CCDP foram

utilizadas placas de sílica gel 60 G F₂₅₄. As placas foram observadas sob luz UV 254 e 366 nm (Chromatovus) e reveladas com vapores de iodo ressublimado e solução de anisaldeído, seguida de aquecimento.

Material botânico

H. canum foi coletado em Pirenópolis/GO, em agosto de 1996, e identificado pelo Prof. Dr. H. D. Ferreira, do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás. A exsiccata do material botânico encontra-se depositada no Herbário da UFG com o número de registro UFG18921.

Extração e isolamento dos constituintes químicos

O caule de *H. canum* (118 g) seco e moído foi submetido à extração exaustiva com etanol 96% à temperatura ambiente. Após filtração e evaporação sob pressão reduzida, em evaporador rotativo, obtiveram-se 6 g do extrato bruto do caule (EBC) seco. Parte deste extrato (5,5 g) foi submetida à cromatografia líquido sob vácuo (CLV) empregando sílica gel 60 (70-230 mesh ASTM), como fase estacionária e como solventes hexano, CHCl_3 , AcOEt e MeOH . Após as evaporações dos solventes em evaporador rotativo, obtiveram-se as frações clorofórmica (C: 0,2 g), acetato de etila (AC: 2,4 g) e metanólica (M: 3,0 g).

A fração AC (2,4 g) foi fracionada em uma coluna de sílica gel eluída com hexano: AcOEt e $\text{AcOEt}:\text{CH}_3\text{OH}$ em gradiente de polaridade, da qual foram coletadas 100 subfrações de 10 mL cada, e 30 subfrações de 50 mL, que após análise por CCDC foram agrupadas em 30 subfrações. A subfração 8, eluída com Hex: AcOEt 20%, forneceu uma mistura das substâncias **1** e **2** (27,5 mg). A substância **3** foi obtida da subfração 12-16 (1,6 g), após recristalização em metanol. A subfração 28 (78,1 mg) foi submetida à purificação por CCDP (sílica gel; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 10%), fornecendo a substância **6** (20,1 mg).

A subfração 18-24 (1,7 g) foi fracionada em coluna de sílica gel com um gradiente da mistura $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ fornecendo 10 subfrações, após análise por CCDC. A subfração 4-7, eluída com $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 10%, forneceu a substância **4** (80,5 mg). A subfração 8-10 (586,9 mg) foi refracionada em coluna de sílica gel empregando-se um gradiente de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$. Desta coluna foram obtidas 8 subfrações. A substância **5** (19 mg) foi isolada da subfração 3, eluída com $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 5%.

As folhas de *H. canum* (275 g) foram secas, pulverizadas e extraídas exaustivamente com etanol 96% à temperatura ambiente. Após filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, obtiveram-se 9,2 g do extrato bruto das folhas (EF). Desse total, 9 g foram fracionadas em uma coluna de sílica gel 60 (70-230 mesh ASTM) utilizando como eluentes hexano, clorofórmico, acetato de etila e metanol que, após a eliminação do solvente em evaporador rotativo, forneceram as frações hexânica (HF: 0,2 g), clorofórmica (CF: 1,9 g), acetato de etila (ACF: 6,3 g) e metanólica (MF: 0,5 g).

Parte da fração ACF (2,8 g) foi fracionada em coluna de sílica gel utilizando misturas de hexano: AcOEt e $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$, obtendo-se 30 subfrações. A subfração 4-17, eluída com hexano: AcOEt 50%, forneceu a substância **4** (490,8 mg). A subfração 18-20 (123,4 mg) foi refracionada em coluna de sílica gel com gradiente de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$. A mistura de **7** e **8** (16,2 mg) foi obtida da subfração 13 e, na subfração 19-21, isolou-se a substância **6** (6,2 mg). Posterior refracionamento do extrato bruto das folhas por CLV forneceu a fração $\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}$ 20% (3,9 g), a qual foi submetida a fracionamento em coluna de sílica gel, utilizando misturas de hexano: AcOEt e $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ em ordem crescente de polaridade. As 110 primeiras subfrações foram reagrupadas por similaridade, após análise por CCD, em 43 subfrações. A purificação das subfrações 26 (67 mg) e 30 (28 mg) por

CCDP (sílica gel; hexano:AcOEt 10%; com duas eluições) forneceu a substância **9** (9 mg) e a mistura de **10** e **11** (14,3 mg), respectivamente. A subfração 31-32 (56 mg) foi submetida à CCDP (sílica gel; hexano:AcOEt 10%) resultando na mistura de **12** e **13** (17,7 mg), enquanto que a subfração 34 (60 mg) forneceu a substância **14** (9,3 mg), após purificação por CCDP (sílica gel; hexano:AcOEt 20%). Finalmente, a subfração 40 (125 mg) após fracionamento em coluna de sílica gel empregando como eluente CHCl_3 :MeOH 2% conduziu a uma mistura das substâncias **15** e **16** (16,2 mg).

Micro-organismo

Para a avaliação da atividade antifúngica foram utilizadas leveduras de *P. brasiliensis* provenientes do isolado clínico de paciente com paracoccidiodomicose (Pb01), recentemente depositada na ATTC (MYA 826). As leveduras foram cultivadas em tubos de ensaio, em ágar Sabouraud acrescido de dextrose e cloranfenicol (2,7 mg mL⁻¹) e incubado a 37 °C por 10 dias.

Avaliação da susceptibilidade antifúngica

As frações e as substâncias teste foram previamente dispersas em DMSO (1 mL) e água destilada estéril (1 mL), incorporada ao meio Sabouraud, fornecendo concentrações de 300 e 1000 µg mL⁻¹. Colônias jovens (duas colônias; 3 mm de diâmetro) de *P. brasiliensis* foram transferidas para o centro do meio de cultura e incubadas durante 15 dias a 37 °C. A inibição do crescimento das leveduras foi avaliada pela medida (mm) do diâmetro das colônias, a cada 5 dias, e os resultados foram expressos como porcentagem de inibição de crescimento (PIC), obtidos pela expressão: $[(1 - \phi\text{Tratamento}/\phi\text{Controle})] \times 100$, onde ϕ é a variação do diâmetro em relação à colônia inicial.¹⁰ Todos os experimentos foram realizados em duplicata e comparados ao controle, anfotericina B (Bristol-Myers Squibb, USA), na concentração de 30 µg mL⁻¹, submetido ao mesmo procedimento das amostras.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. H. D. Ferreira (ICB/UFG) pela coleta e identificação botânica e à Profa. Dra. M. do R. R. Silva (IPTSP/UFG) pela realização dos bioensaios com *P. brasiliensis*. Ao IQ/UFG pela licença concedida a um dos autores (G. de F. Lemes).

REFERÊNCIAS

- Almeida, C. F. C. B. R.; Albuquerque, U. P.; *Braz. Arch. Biol. Technol.* **2002**, *45*, 343.
- Esequível, B.; Calderón, J. S.; Sánchez, A. A.; Ramamoorthy, T. P.; Flores, E. A.; Domínguez, R. M.; *Rev. Latinoam. Quím.* **1996**, *24*, 44.
- Connolly, J. D.; Hill, R. A.; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1321; Topçu, G.; *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 482; Chen, I. H.; Lu, M. C.; Du, Y. C.; Yen, M. H.; Wu, C. C.; Chen, Y. H.; Hung, C. S.; Chen, S. L.; Chang, F. R.; Wu, Y. C.; *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1231.
- Harley, R. M.; Reynolds, M.; *Bot. J. Linn. Soc.* **1988**, *98*, 87.
- Fernandes, C. O. S.; Lee, C. C.; *Resumos do VI Seminário Iniciação Científica na UFG, Goiânia, Brasil*, 1998.
- Fiuza, T. S.; Silva, P. C.; Paula, J. R.; Tresvenzol, L. M. F.; Saboia-Morais, S. M. T.; *Biol. Res.* **2009**, *42*, 153.
- Faria, E. A.; Campos, F. C.; Silva, D. A.; Lemes, G. F.; Azevedo, N. R.; Santos, S. C.; Ferri, P. H.; Pereira, M. M.; Soares, C. M. A.; Jesuino, R. S. A.; Ferreira, H. D.; *Anais da 44ª Jornada Farmacêutica da UNESP-Araraquara e I Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, Araraquara, Brasil*, 1997.
- Janssen, P. A.; Cauwenbergh, G. Em *Antifungal Drug Therapy*; Jacobs, P. H.; Nall, L., eds.; Marcel Dekker: New York, 1990, cap. 28.
- Batista, F. L.; Paula, J. R.; Silva, J. G.; Santos, S. C.; Ferri, P. H.; Ferreira, H. D.; *J. Essent. Oil Res.* **2003**, *15*, 88; Fiuza, T. S.; Saboia-Morais, S. M. T.; Paula, J. R.; Bara, M. T. F.; Tresvenzol, L. M. F.; Ferreira, H. D.; Ferri, P. H.; *J. Essent. Oil Res.* **2010**, *22*, 159.
- Fiuza, T. S.; Saboia-Morais, S. M. T.; Paula, J. R.; Tresvenzol, L. M. F.; Pimenta, F. C.; *Pharmaceut. Biol.* **2009**, *47*, 640; Souza, L. K. H.; Oliveira, C. M. A.; Ferri, P. H.; Santos, S. C.; Oliveira Júnior, J. G.; Miranda, A. T. B.; Lião, L. M.; Silva, M. R. R.; *Braz. J. Microbiol.* **2002**, *33*, 247.
- Nes, W. D.; Norton, R. A.; Benson, M.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 805.
- Mahato, S. B.; Kundu, A. P.; *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1517.
- Jiang, Z. H.; Tanaka, T. E.; Kouno, I.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1223; Nick, A.; Wright, A. D.; Rali, T.; Sticher, O.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1691.
- Matilde, A. K.; Rossi, M. H.; Blumenthal, E. E. A.; *Resumos da 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas*, 1996; Ahmad, V. U.; Aliya, R.; Perveen, S.; Sharheel, M.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1429.
- Inagaki, F.; Abe, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **1985**, 1773.
- Abraham, W.-R.; Kieslich, K.; Stumpf, B.; Ernst, L.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3749; Miyazawa, M.; Uemura, T.; Kameoka, H.; *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1027.
- Kim, D. H.; Han, K. M.; Chung, I. S.; Kim, D. K.; Kim, S. H.; Kwon, B. M.; Jeong, T. S.; Park, M. H.; Ahn, E. M.; Baek, N. I.; *Arch. Pharm. Res.* **2005**, *28*, 550.
- Kojima, H.; Ogura, H.; *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1703.
- Lontsi, D.; Sondengam, B. L.; Martin, M. T.; Bodo, B.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4285.
- Horie, T.; Ohtsuru, Y.; Shibata, K.; Yamashita, K.; Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; *Phytochemistry* **1998**, *47*, 865.
- Kagawa, M.; Minami, H.; Nakara, M.; Takahashi, H.; Takoaka, S.; Fukuyama, Y.; *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1337.
- Liu, W. K.; Ho, J. C. K.; Cheung, F. W. K.; Liu, B. P. L.; Ye, W. C.; Che, C. T.; *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *71*, 498.
- Domínguez-Carmona, D. B.; Escalante-Erosa, F.; García-Sosa, K.; Ruiz-Pinell, G.; Gutierrez-Yapu, D.; Chan-Bacab, M. J.; Giménez-Turba, A.; Pena-Rodríguez, L. M.; *Phytomedicine* **2010**, *17*, 379.
- Bringmann, G.; Saeb, W.; Assi, L. A.; Francois, G.; Sankaranarayanan, A. S.; Peters, K.; Peters, E. M.; *Planta Med.* **1997**, *63*, 255; Recio, M. C.; Giner, R. M.; Manez, S.; Gueho, J.; Julien, H. R.; Hostettmann, K.; Rios, J. L.; *Planta Med.* **1995**, *61*, 9.
- Lu, J.; Zheng, Y. L.; Wu, D. M.; Lan, L.; Sun, D. X.; Shan, Q.; *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 1078.
- Safayhi, H.; Sailer, E. R.; *Planta Med.* **1997**, *63*, 487.