

LIMONOIDES ISOLADOS DOS FRUTOS DE *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae)

Sunia Gomes Silva* e Rita de Cássia Saraiva Nunomura

Departamento de Química, Universidade Federal do Amazonas, Av. Gal. Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 3000, Campus Universitário, 69077-000 Manaus – AM, Brasil

Sergio Massayoshi Nunomura

Coordenação de Pesquisas em Tecnologia e Inovação, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Av. André Araújo, 2936, 69060-001 Manaus – AM, Brasil

Recebido em 16/1/12; aceito em 16/6/12; publicado na web em 31/8/12

LIMONIDS ISOLATED FROM FRUITS OF *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae). Six limonoids were isolated in hexane extract obtained from the seeds and pericarps of *Carapa guianensis*. The structures of the limonoids were determined based on the analysis of High Resolution Mass Spectroscopy and Nuclear Magnetic Resonance (uni- and bi-dimensional experiments) data. This is the first report of isolation of the limonoid 6 α -acetoxi-7-deacetylgedunin from the seeds of the *C. guianensis* species. The limonoid 6-hydroxy-methyl angolensate was also described for the first time in this species.

Keywords: Meliaceae; *Carapa guianensis*, limonoids.

INTRODUÇÃO

A família Meliaceae é caracterizada pela presença de substâncias conhecidas como limonoides, metabólitos que apresentam uma gama de atividades biológicas, principalmente inseticidas.¹ Duas espécies dessa família que apresentam grande acúmulo de limonoides são a *Carapa guianensis* Aublet e a *Carapa procera* D. C. No Brasil, essas espécies ocorrem em várzeas e terra firme na Floresta Amazônica e são conhecidas popularmente como “andiroba”.¹⁻³

Das sementes de ambas as espécies, *Carapa guianensis* e *C. procera*, é extraído o conhecido óleo de andiroba, frequentemente sem se certificar de qual espécie de *Carapa* o óleo foi extraído. O óleo de andiroba é amplamente utilizado na medicina popular, principalmente como analgésico e anti-inflamatório.^{1,2} Em estudos científicos, o óleo de andiroba apresentou atividade inseticida frente ao *Aedes aegypti*,⁴ propriedades repelentes,^{5,6} baixo potencial teratogênico,⁷ atividade acaricida,⁸ atividade antimalárica frente ao *Plasmodium falciparum*,⁹ atividade vermífuga,¹⁰ efeitos antiedematogênicos,¹¹ atividade anti-álérgica, analgésica e anti-inflamatória.¹²

Esse óleo pode ser obtido da maneira tradicional, cozinhando as sementes inteiras, separando as amêndoas das cascas e extraído o óleo das amêndoas ou, através da prensagem mecânica das amêndoas e cascas trituradas juntas.^{3,13} O óleo de andiroba é constituído principalmente de material saponificável, onde se destacam derivados dos ácidos graxos palmítico, oleico, esteárico e linoleico. Contudo, o óleo de andiroba contém normalmente cerca de 5% de material insaponificável, no qual se destacam os limonoides 17 β -hidroxiazadiradiona, xilocesina k, gedunina, 6- α -acetoxigedunina, 7-desacetoxi-7-oxogedunina, 1,2-di-hidro-3- β -hidroxi-7-desacetoxi-7-oxogedunina e angolensato de metila.^{1,11} Das sementes, dos galhos e do tronco da espécie *C. guianensis* foram isolados limonoides, flavonoides, flavanas, cumarinas, triterpenos, triacilglicerídeos, monoacilglicerídeos, metilbenzoatos e ácidos graxos saturados.^{11,14-16} Das sementes da *C. procera* também foram isolados alguns limonoides.¹⁷⁻²¹

Neste trabalho, o estudo químico de *C. guianensis* levou ao isolamento de limonoides presentes nas amêndoas e pericarpos da

espécie, sendo que o estudo do pericarpo é inédito. Foram isolados e identificados os limonoides 6 α -acetoxigedunina (**1**), 7-desacetoxi-7-oxogedunina (**2**), 7-desacetilgedunina (**5**) e 6 α -acetoxi-7-desacetilgedunina (**6**) (ácido 16, 17-seco-24-nor-5 α , 13 α , 14 β , 17 α -chola-1, 20, 22-trien-16-oico, 14, 15 β :21, 23-diepoxi-6 α , 7 α , 17-tri-hidroxi-4, 4, 8-trimetil-3-oxo-, 16, 17-lactona, 6-acetato) do óleo extraído das amêndoas e os limonoides angolensato de metila (**3**) e 6-hidroxi-angolensato de metila (**4**) isolados do extrato hexânico do pericarpo. O limonoide **6** está sendo descrito pela primeira vez nas amêndoas da espécie *C. guianensis* e o limonoide **4** foi isolado pela primeira vez nessa espécie.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C, uni e bidimensionais foram obtidos em um espectrômetro modelo Unity Inova da marca Varian Inc., operando na frequência de 500 MHz para hidrogênio (¹H) e 125 MHz para carbono-13 (¹³C). O CDCl₃ (Cambridge Isotope Laboratories Inc.) foi utilizado como solvente em todas as aquisições de RMN. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em espectrômetro da marca Bruker GmbH, modelo MicrOTOF II com fonte ESI e analisador de alta resolução TOF, no modo positivo. As análises em CLAE foram efetuadas em cromatógrafo líquido semipreparativo da marca Shimadzu, equipado com duas bombas LC-6AD, um degaseificador DGU-14A, um detector de UV-visível com dois canais SPD-10Avp, um controlador SCL-10Avp e um injetor manual Rheodyne, modelo 7725i. A aquisição dos dados foi feita utilizando o programa CLASS-VP versão 6.13 SP2. Uma coluna semipreparativa da Shimadzu Inc. SHIM-PACK PREP-ODS H (250 mm x 20 mm de 5 μ m) foi utilizada. Para as separações cromatográficas empregando coluna *flash* utilizou-se sílica gel 60 (Merck, 230-400 mesh ASTM) e para cromatografia em coluna (CC) utilizou-se sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh ASTM). Nas análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de sílica gel 60 PF₂₅₄. As placas de CCD foram observadas sob luz UV 254 e 366 nm e reveladas com vapores de iodo ressublimado e solução de anisaldeído, seguida de aquecimento. As placas preparativas (CCDP) foram preparadas

*e-mail: sunisilva@ibest.com.br

usando sílica gel 60 PF₂₅₄ em placas de vidro de 20 x 20 cm e com 1 mm de espessura de sílica. As placas foram secas à temperatura ambiente e ativadas em uma estufa à 100 °C por 3 h.

Material botânico

Os frutos de *C. guianensis* Aublet. foram coletados em março de 2008, na Reserva Florestal Adolpho Ducke, que pertence ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), situada no km 26 da rodovia AM-010, que liga Manaus a Itacoatiara, Amazonas. As exsiccatas dos indivíduos coletados encontram-se depositadas no Herbário do INPA (Manaus, AM), sob catálogo números 178.658 e 192.616.

Extração e isolamento

As amêndoas descascadas (505 g) e os pericarpos (114 g) retirados e separados cuidadosamente dos frutos foram secos em estufa a 60 °C e posteriormente triturados. Em seguida, os materiais foram submetidos separadamente para a extração em aparelho de Soxhlet (3 vezes por 8 h), sucessivamente, com hexano, CHCl₃, AcOEt e MeOH. Após as extrações com hexano, as soluções hexânicas das amêndoas e do pericarpo, à temperatura ambiente, apresentaram precipitados (sólidos amorfos brancos). Esses precipitados foram submetidos separadamente à filtração e, posteriormente, recristalizados em MeOH a frio. Os cristais formados da solução metanólica dos precipitados da extração hexânica das amêndoas e os cristais formados da solução metanólica dos precipitados da extração hexânica do pericarpo foram separados por filtração e solubilizados em CHCl₃. Após a evaporação dos solventes sob pressão reduzida, obtiveram-se 1,9 g de precipitado (P1), 223 mg de cristais (C1) (extração hexânica das amêndoas) e 1,0 g de precipitado (P2), 73 mg de cristais (C2) (extração hexânica do pericarpo).

Os cristais C1 (extrato hexânico das amêndoas) foram fracionados em CC de sílica gel 60 empregando misturas de CHCl₃/AcOEt (97:3; 95:5; 90:10 e 85:15), CHCl₃/i-PrOH (90:10) e com MeOH puro, gerando 65 frações, que após analisadas por CCD foram reunidas em 7 frações (C1-A a C1-G). Da reunião C1-D foi isolada uma mistura das substâncias **1** e **2** (127 mg), após purificação por CCDP com o eluente CHCl₃/AcOEt (85:15). Os cristais C2 (extrato hexânico do pericarpo) foram purificados através de CCDP com o eluente CHCl₃/AcOEt (80:20) fornecendo as substâncias **3** (16 mg) e **4** (17 mg). Fracionou-se 1,5 g do precipitado P1 (oriundo do extrato hexânico das amêndoas) em CC de sílica gel 60 empregando as misturas CHCl₃/Me₂CO (95:5; 90:10 e 85:15), CHCl₃/MeOH (95:5) e com MeOH puro, gerando 26 frações, que após analisadas por CCD foram reunidas em 8 frações (P1-A a P1-H). A reunião P1-D foi submetida a um fracionamento em CC de sílica gel 60 empregando o eluente DCM/Me₂CO/MeOH (90:10:6 gotas) e com MeOH puro, gerando 51 frações, que foram reunidas em 8 frações (P1-D1 a P1-D8) após serem analisadas em CCD. A reunião P1-D2 foi submetida a um fracionamento por cromatografia em coluna *flash* de sílica gel 60 empregando misturas de Hex/CHCl₃ (80:20; 70:30; 60:40 e 50:50) e finalizando com MeOH puro, gerando 85 frações, que após analisadas em CCD foram reunidas em 10 frações (P1-D2A a P1-D2J). A reunião P1-D2E foi fracionada através de CCDP com o eluente CHCl₃/Me₂CO (95:5) fornecendo a fração P1-D2E1, contendo a mistura das substâncias **5** e **6** (10 mg). Posteriormente, a fração P1-D2E1 foi purificada em CLAE semipreparativo, utilizando como fase móvel a mistura dos solventes MeOH/H₂O (68:32), em condição isocrática, com fluxo de 15 mL/min. Para a detecção dos picos de interesse foi utilizado o comprimento de onda de 210 nm para as substâncias **5** (*tr* = 19,6 min; 1,3 mg) e **6** (*tr* = 26,8 min; 1,0 mg).

Mistura das substâncias 6 α -acetoxigedunina (**1**) e 7-desacetoxi-7-oxogedunina (**2**)

Cristais incolores. HR-ESI-MS *m/z* 563,22535 [valor calculado para C₃₀H₃₆O₉Na [M+Na]⁺ foi de 563,22515 para a 6 α -acetoxigedunina (**1**)]. HR-ESI-MS *m/z* 461,19347 [valor calculado para C₂₆H₃₀O₆Na [M+Na]⁺ foi de 461,19345 para a 7-desacetoxi-7-oxogedunina (**2**)]. Os dados de RMN ¹³C e ¹H (CDCl₃) foram comparados e estão de acordo com os da literatura.²²

Angolensato de metila (**3**)

Sólido amorfo amarelo. HR-ESI-MS *m/z* 493,21973 (o valor calculado para C₂₇H₃₄O₇Na [M+Na]⁺ foi de 493,21967). Os dados de RMN ¹³C e ¹H (CDCl₃) foram comparados e estão de acordo com os da literatura.²²

6-hidroxi-angolensato de metila (**4**)

Cristais incolores. HR-ESI-MS *m/z* 509,21502 (o valor calculado para C₂₇H₃₄O₈Na [M+Na]⁺ foi de 509,21458). Os dados de RMN ¹³C e ¹H (CDCl₃) são apresentados nas Tabelas 1 e 2, foram comparados e estão de acordo com os da literatura.²³

Tabela 1. Deslocamentos químicos de RMN ¹³C (CDCl₃) dos limonoides **4**–**6**

C	4	5	6
1	78,5	158,1	157,0
2	39,4	126,1	126,8
3	212,3	204,0	204,2
4	48,9	44,1	45,2
5	47,8	45,0	46,9
6	72,6	27,6	72,4
7	176,8	70,0	72,2
8	146,2	44,0	43,8
9	51,1	38,3	37,1
10	44,9	40,5	41,0
11	24,3	15,3	15,6
12	28,8	26,7	27,0
13	41,6	38,6	39,0
14	80,6	70,2	69,2
15	33,9	58,1	59,3
16	170,2	168,7	168,5
17	79,6	78,8	78,9
18	14,0	18,1	17,9
19	23,6	20,1	21,8
20	121,0	119,0	121,0
21	141,0	141,1	141,5
22	110,6	110,1	110,3
23	142,9	143,0	143,5
28	24,9	21,8	31,5
29	23,9	27,5	21,0
30	111,8	18,9	17,9
6-O ₂ COCH ₃	-	-	22,0
6-O ₂ COCH ₃	-	-	170,1
OCH ₃	53,7	-	-

7-desacetilgedunina (**5**)

Sólido amorfo branco. HR-ESI-MS *m/z* 463,20765 (o valor calculado para C₂₆H₃₂O₆Na [M+Na]⁺ foi de 463,20910). Os dados de RMN ¹³C e ¹H (CDCl₃) foram comparados e estão de acordo com os da literatura.¹

Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN ¹H (CDCl₃) dos limonoides 4–6

No.	4	5	6
1	3,56(dd, 5,5; 2,0)	7,11(d, 10,5)	7,06(d, 10,0)
2	α 2,34(dd, 14,0; 2,0) β 3,11(dd, 14,0; 5,5)	5,85(d, 10,5)	5,92(d, 10,0)
5	2,73(sl)	2,48(dd, 13,0; 2,0)	2,73(d, 12,0)
6	4,41(sl)	α 1, 88(m) β 1,84(m)	5,31(dd, 12,0; 2,0)
7	-	3,58(sl)	3,46(sl)
9	2,31(dd, 5,0; 2,0)	2,52(dd, 12,5; 6,0)	2,59(dd, 12,5; 6,0)
11	1,56(ddd, 14,0; 9,0; 5,0) 2,12(m)	1,96(m) 1,74(m)	1,95(m) 1,90(m)
12	1,01(dd, 5,0; 1,5) 1,72(ddd, 14,0; 14,0; 5,0)	1,64(m) 1,88(m)	1,53(m) 1,72(m)
15	2,58(d, 18,0) 2,90(d, 18,0)	3,92(s)	3,87(s)
17	5,62(s)	5,61(s)	5,61(s)
18	0,87(s)	1,24(s)	1,26(s)
19	1,39(s)	1,20(s)	1,18(s)
21	7,46(dl, 0,5)	7,41(m)	7,41(m)
22	6,36(dl, 1,5)	6,36(m)	6,35(m)
23	7,37(t, 1,5)	7,41(m)	7,41(m)
28	1,05(s)	1,10(s)	1,27(s)
29	1,45(s)	1,15(s)	1,17(s)
30	4,91(s); 5,19(s)	1,09(s)	1,19(s)
6-OCOCH ₃	-	-	2,17(s)
OCH ₃	3,83(s)	-	-

6α-acetoxi-7-desacetilgedunina (**6**) (ácido 16, 17-seco-24-nor-5α, 13α, 14β, 17α-chola-1, 20, 22-trien-16-oico, 14, 15β:21, 23-diepoxi-6α, 7α, 17-trihidroxi-4, 4, 8-trimetil-3-oxo-, 16, 17-lactona, 6-acetato)

Sólido amorfo branco. HR-ESI-MS *m/z* 521,21471 (o valor calculado para C₂₈H₃₄O₈Na [M+Na]⁺ foi de 521,21458). Os dados de RMN ¹³C e ¹H (CDCl₃) estão descritos nas Tabelas 1 e 2, foram comparados e estão de acordo com os da literatura.^{24,25}

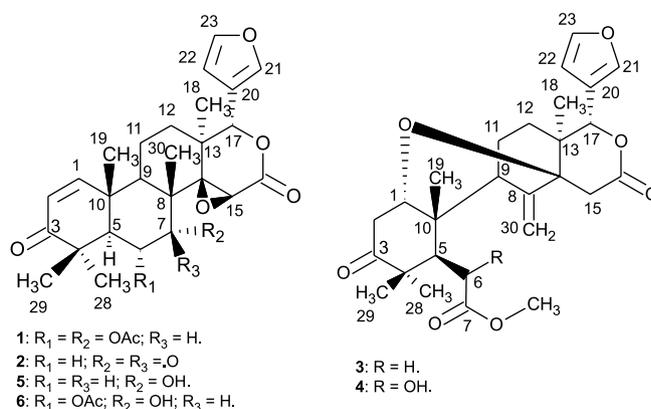
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo químico das amêndoas (descascadas) dos frutos de *Carapa guianensis* permitiu o isolamento de uma mistura dos limonoides 6α-acetoxigedunina (**1**) e 7-desacetoxi-7-oxogedunina (**2**) e dos limonoides 7-desacetilgedunina (**5**) e 6α-acetoxi-7-desacetilgedunina (**6**). A investigação fitoquímica inédita do pericarpo dos frutos conduziu ao isolamento dos limonoides angolensato de metila (**3**) e 6-hidroxi-angolensato de metila (**4**) (Figura 1).

O limonoide **6** é descrito pela primeira vez nas amêndoas da espécie *C. guianensis* e o limonoide 6-hidroxi-angolensato de metila (**4**) é descrito pela primeira vez nessa espécie. As estruturas de **1** a **6** foram determinadas por RMN ¹H e ¹³C, incluindo experimentos bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC). Os experimentos realizados com espectros de massas de alta resolução (HR-ESI-MS) permitiram confirmar as fórmulas moleculares propostas por RMN para todas as substâncias.

Os limonoides **1**, **2** e **3** foram identificados com base na comparação dos dados espectrais de RMN obtidos com os dados descritos na literatura.²²

As fórmulas moleculares C₂₆H₃₂O₆ e C₂₈H₃₄O₈ da mistura dos limonoides **5** e **6**, respectivamente, foram determinadas com base na análise do HR-ESI-MS [M+Na]⁺ *m/z* 463,20765, calculado *m/z*

**Figura 1.** Estruturas dos limonoides isolados de *C. guianensis*

463,20910 para **5** e *m/z* 521,21471, calculado *m/z* 521,21458 para **6**. O espectro de RMN ¹H da mistura de **5** e **6** mostrou sinais característicos de ligação dupla de anéis ciclohexenonas do tipo α,β-insaturada [δ 7,11 (d), 7,06 (d), 5,92 (d) e 5,85 (d)], sinais de hidrogênios típicos de sistemas D-lactônicos [δ 3,92 (s) e 3,87 (s)], sinais de grupos metilas ligados a carbonos sp³ [δ 1,27 (s), 1,26 (s), 1,24 (s), 1,20 (s), 1,19 (s), 1,18 (s), 1,17 (s), 1,15 (s), 1,10 (s) e 1,09 (s)], um sinal equivalente a hidrogênios de metila característicos de grupo acetoxi [δ 2,17 (s)], além de sinais típicos de hidrogênios carbinólicos [δ 5,31 (dd), 3,58 (dd) e 3,46 (dl)]. Em adição, verifica-se no espectro de RMN ¹³C a presença de sinais característicos de carbonos de carbonílas cetônicas e lactônicas [δ 204,2, 204,0, 168,7 e 168,5, respectivamente], de sinais de carbonos característicos de dois grupos epóxidos [δ 70,2, 69,2, 59,3 e 58,1], de sinais de carbonos carbinólicos [δ 72,4, 72,2 e 70,0] e de um sinal de carbono típico de carboníla de éster [δ 170,1]. No espectro de HSQC foi atribuída a correlação do sinal do hidrogênio carbinólico em δ 5,31 com o carbono C-6 (δ 72,4) e do sinal do hidrogênio carbinólico em δ 3,46 com o carbono C-7 (δ 72,2) para o limonoide **6**, assim como a correlação do sinal do hidrogênio carbinólico em δ 3,58 com o carbono C-7 (δ 70,0) para o limonoide **5**.

Após a separação da mistura dos limonoides **5** e **6** em CLAE semipreparativo, a estrutura de **5** foi identificada pela análise dos espectros de RMN uni- e bidimensionais e a comparação com os dados da literatura.¹ Na análise do espectro de HSQC de **6** foi confirmada a correlação do sinal do hidrogênio carbinólico em δ 5,31 com o carbono C-6 (δ 72,4) e do sinal do hidrogênio carbinólico em δ 3,46 com o carbono C-7 (δ 72,2). As correlações observadas no espectro de HMBC entre o sinal em δ 2,73 (H-5) e o sinal em δ 72,4 (C-6), entre o sinal em δ 1,19 (H-30) e o sinal em δ 72,2 (C-7) e entre o sinal em δ 2,16 (hidrogênios da metila do grupo acetoxi) e o sinal em δ 170,1 (carbono carbonílico do grupo acetoxi) permitiram definir suas posições no limonoide **6**. Em adição, o sinal em δ 5,31 (H-6) acopla com os sinais em δ 3,46 (H-7) e em δ 2,73 (H-5) no espectro de COSY, reforçando as atribuições das posições desses hidrogênios e carbonos nesse limonoide. As constantes de acoplamento calculadas para os sinais dos hidrogênios H-5 (d, 12,0 Hz) e H-6 (dd, 12,0 e 2,0 Hz) e o sinal observado para o hidrogênio H-7 (sl), observados na Tabela 2, estão de acordo com os valores de constantes de acoplamento apresentados na literatura para os acoplamentos axial-axial (*J* 12 e 13 Hz), axial-equatorial e equatorial-equatorial (*J* 1,5 a 3,5 Hz).^{24,25} Assim, esses dados permitem apresentar a estrutura mostrando a estereoquímica dos centros quirais C-5, C-6 e C-7 em como descrito em **6**. Desse modo, o grupo hidroxila ligado em C-7 seria α (axial), o grupo acetoxi ligado em C-6 seria α (equatorial) e o hidrogênio H-5 seria α (axial, como esperado para uma junção dos anéis A/B *trans*). A análise dos demais dados de RMN ¹H e ¹³C (Tabelas 1 e 2), bidimensionais, resultados obtidos em HR-ESI-MS e a comparação

com os dados da literatura permitiram a identificação do limonoide **6** como 6 α -acetoxi-7-desacetilgedunina.²⁵ Este é o primeiro relato do isolamento de **6** nas amêndoas da espécie *C. guianensis*.

A análise dos espectros de RMN ¹H e de ¹³C do limonoide **4** mostrou grande similaridade estrutural com o limonoide **3**. A principal diferença está na presença de um sinal em δ 4,41 no espectro de RMN ¹H de **4**, atribuído a um hidrogênio carbinólico, claramente correlacionado com o carbono em δ 72,6 no espectro de HSQC. No experimento de HMBC, a correlação observada entre o sinal em δ 2,73 (H-5) e o sinal em δ 72,6 (carbono sp³ oxigenado C-6) permitiu correlacionar este sinal ao carbono C-6 contendo um grupo hidroxila. Em adição, o sinal em δ 2,73 (H-5) acopla com o sinal em δ 4,41 no espectro de COSY, permitindo correlacionar este último ao hidrogênio H-6. Outras correlações foram observadas, com destaque para aquelas entre os sinais em δ 51,1 (C-9) e o sinal de hidrogênio em δ 2,31 (H-9) no espectro de HSQC e entre os sinais em δ 51,1 (C-9) e em δ 5,19 e δ 4,91 (dois hidrogênios metilênicos sp² na posição 30) no espectro de HMBC. Essas observações feitas nos experimentos de HMBC e COSY indicam a posição do carbono carbinólico na posição 6 (Figura 1). A análise dos dados de RMN ¹H e ¹³C (Tabelas 1 e 2), bidimensionais, os resultados obtidos em HR-ESI-MS e a comparação com a literatura permitiram a identificação do limonoide **4** como 6-hidroxi-angolensato de metila.²³ Este é o primeiro relato da ocorrência dessa substância nos frutos de andiroba.

CONCLUSÕES

O óleo de andiroba é um dos principais produtos extrativistas da biodiversidade amazônica. O seu interesse deve-se em grande parte ao acúmulo de limonoides nos frutos, de onde se extrai o óleo. A descrição de dois limonoides isolados pela primeira vez dos frutos da espécie *Carapa guianensis* (6-hidroxi-angolensato de metila e 6-acetoxi-7-desacetilgedunina) é um importante acréscimo ao conhecimento da fitoquímica da espécie.

MATERIAL SUPLEMENTAR

As Tabelas com os dados de RMN ¹H e ¹³C para os limonoides **1** – **3**, os espectros uni e bidimensionais das substâncias isoladas, a foto dos frutos da espécie *C. guianensis* e o cromatograma para o isolamento dos limonoides **5** e **6** encontram-se disponíveis em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

Ao CT-Amazônia/CNPq pelo auxílio financeiro, à FAPEAM pela bolsa concedida e ao Prof. N. P. Lopes (FCF/USP-RP) pela aquisição dos espectros de massas de alta resolução.

REFERÊNCIAS

- Ambrozini, A. R. P.; Leite, A. C.; Bueno, F. C.; Vieira, P. C.; Fernandes, J. B.; Bueno, O. C.; Silva, M. F. G. F.; Pagnocca, F. C.; Hebling, M. J. A.; Bacci Jr., M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 542.

- Tappin, M. R. R.; Nakamura, M. J.; Siani, A. C.; Lucchetti, L.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *48*, 1090.
- Ferraz, I. D. K.; Camargo, J. L. C.; Sampaio, P. T. B. S.; *Acta Amazonica* **2002**, *32*, 647.
- Mendonça, F. A. C.; Silva, K. F. S.; Santos, K. K.; Ribeiro Júnior, K. A. L.; Sant'Ana, A. E. G.; *Fitoterapia* **2005**, *76*, 629.
- Miot, H. A.; Batistella, R. F.; Batista, K. A.; Volparto, D. E. C.; Augusto, L. S. T.; Madeira, N. G.; Haddad Jr., V.; Miot, L. D. B.; *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **2004**, *46*, 253.
- Freire, D. da C. B.; Brito-Filha, C. R. da C.; Carvalho-Zilse, G. S.; *Acta Amazonica* **2006**, *36*, 365.
- Costa-Silva, J. H.; Lyra, M. M. A.; Lima, C. R.; Arruda, V. M.; Araújo, A. V.; Ribeiro e Ribeiro, A.; Arruda, A. C.; Fraga, M. C. C. A.; Lafayette, S. S. L.; Wanderley, A. G.; *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112*, 122.
- Farias, M. P. O.; Sousa, D. P.; Arruda, A. C.; Wanderley, A. G.; Teixeira, W. C.; Alves, L. C.; Faustino, M. A. G.; *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* **2009**, *61*, 877.
- Miranda Júnior, R. N. C.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Pará, Brasil, 2010.
- Farias, M. P. O.; Wanderley, A. G.; Teixeira, W. C.; Alves, L. C.; Faustino, M. A. G.; *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu* **2010**, *12*, 220.
- Penido, C.; Costa, K. A.; Pennaforte, R. J.; Costa, M. F. S.; Pereira, J. F. G.; Siani, A. C.; Henriques, M. G. M. O.; *Inflammation Res.* **2005**, *54*, 295.
- Henriques, M. G. M. O.; Monteiro, C. P.; Siani, A. C.; Guilhermino, J. F.; Ramos, M. F. S.; Sampaio, A. L. F.; Rosas, E. C.; De Lima, L. A.; Pennaforte, R. J.; *PCT Int. Appl. WO 2006007680 A1 2006026*, **2006**.
- da Silva, C. L. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2005.
- Qi, S.; Wu, D.; Zhang, S.; Luo, X.; *Pharmazie* **2004**, *59*, 488.
- Qi, S. H.; Wu, D. G.; Ma, Y. B.; Luo, X. D.; *Acta Bot. Sin.* **2003**, *45*, 1129.
- Connolly, J. D.; McCrindle, R.; Overton, K. H.; Feeney, J.; *Tetrahedron* **1966**, *22*, 891.
- Mikolajczak, K. L.; Weisleder, D.; *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 606.
- Sondengam, B. L.; Kamba, C. S.; Kimbu, S. F.; Connolly, J. D.; *Phytochemistry* **1981**, *20*, 173.
- Sondengam, B. L.; Kamba, C. S.; Connolly, J. D.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2488.
- Sondengam, B. L.; Kamba, C. S.; Connolly, J. D.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *15*, 1357.
- Kimbu, S. F.; Ayalor, J. F.; Sondengam, B. L.; Connolly, J. D.; Rycroft, D. S. C.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1613.
- Kadota, S.; Marpaung, L.; Kikuchi, T.; Ekimoto, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 639.
- Abdelgaleil, S. A. M.; Okamura, H.; Iwagawa, T.; Sato, A.; Miyahara, I.; Doe, M.; Nakatani, M.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 119.
- Ohochuku, N. S.; Taylor, D. A. H.; *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, *3*, 421.
- Tanaka, Y.; Sakamoto, A.; Inoue, T.; Yamada, T.; Kikuchi, T.; Kajimoto, T.; Muraoka, O.; Sato, A.; Wataya, Y.; Kim, H.-S.; Tanaka, R.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3669.