

FLAVONOIDES E SESQUITERPENOS DE *Croton pedicellatus* Kunth.[#]

Elton Luz Lopes, Manoel Andrade Neto, Edilberto Rocha Silveira e Otilia Deusdênia Loiola Pessoa*

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, CP 12200, 60971-270 Fortaleza – CE, Brasil

Raimundo Braz-Filho*

Departamento de Química, Universidade Estadual do Norte Fluminense, 28013-602 Campos dos Goytacazes – RJ, Brasil

Recebido em 25/4/12; aceito em 7/8/12; publicado na web em 5/10/12

FLAVONOIDS AND SESQUITERPENES OF *Croton pedicellatus* Kunth. The chemical investigation of the ethanolic extract from leaves of *Croton pedicellatus* yielded the bis-nor-sesquiterpenes blumenol A and blumenol A glucoside, along with the flavonoids: tiliroside, 6''-O-p-coumaroyl- β -galactopyranosyl- kaempferol, 6''-O-p-coumaroyl- β -glucopyranosyl-3''-methoxy- kaempferol, kaempferol, 3-glucopyranosyl-quercetin and alpinumisoflavone, as well as 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoic acid. The identification of all isolated compounds was performed by spectrometric methods, including HR-ESI-MS, 1D and 2D NMR experiments, and by comparison with previously-described physical and spectral data.

Keywords: *Croton pedicellatus*; blumenol A; tiliroside.

INTRODUÇÃO

A subfamília Crotonoideae, pertencente à família Euphorbiaceae, consiste de aproximadamente 2.400 espécies, agrupadas em 67 gêneros e 12 tribos.¹ O gênero *Croton*, o segundo maior e mais diverso desta família, é constituído por cerca de 1.200 espécies, com distribuição pantropical, porém, com significativa concentração nas Américas e África.²

Muitas espécies de *Croton* se desenvolvem em locais como margens de estradas, rios e clareiras de matas. Essas e outras características ecológicas, como a produção massiva de flores e frutos durante a maior parte do ano, fazem dos membros deste gênero candidatos ideais para a restauração de florestas degradadas. Neste contexto, pode-se citar o exemplo de *Croton urucurana* Spreng., o qual foi cultivado com a finalidade de reflorestamento de matas ciliares no Sul do Brasil e em outras regiões.³

Várias espécies de *Croton* são reconhecidas como medicinais, particularmente nas Américas, África e Ásia.⁴ Seus benefícios terapêuticos abrangem tanto doenças complexas como câncer, diabetes e malária, bem como constipação intestinal, diarreia, cicatrização de feridas externas, febre, inflamações, dores e úlceras.⁵ O grande leque de atividades descritas para plantas deste gênero é reflexo da alta diversidade química produzida por esse grupo, particularmente rico em metabólitos secundários, especialmente terpenoides, alcaloides e flavonoides.⁶ Os terpenoides são os metabólitos secundários predominantes no gênero *Croton*, com destaque para os diterpenos de esqueleto clerodano, que formam um grupo de substâncias extremamente diversificadas, contando com mais de 800 compostos já conhecidos.⁵ Embora em proporções menores, outros diterpenos, como cembranoide, halimano, pimarano, caurano, labdano e traquilobano, também foram encontrados.⁷ Triterpenos pentacíclicos e esteroides também são frequentemente relatados.⁸ As plantas deste gênero também são produtoras de diferentes classes de alcaloides, fato que aumenta consideravelmente a importância do gênero sob o ponto de vista farmacológico. Compostos fenólicos têm sido frequentemente relatados, predominando os flavonoides, lignoides e proantocianidinas. Óleos

voláteis, ricos em mono e sesquiterpenos, e algumas vezes compostos derivados do chiquimato são outra característica do gênero.⁴

Apesar do grande número de substâncias já isoladas e das atividades biológicas investigadas, ainda é muito pequeno o número de espécies de *Croton* estudadas, quer seja do ponto de vista químico ou farmacológico. Desta forma, a prospecção química aliada à farmacológica envolvendo plantas deste gênero é de extrema importância para um melhor conhecimento do potencial dessas plantas. Neste trabalho apresenta-se o resultado obtido com o estudo químico de *Croton pedicellatus*, o qual está sendo relatado pela primeira vez.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrômetro da Perkin-Elmer, Spectrum 100 FTIR equipado com acessório UATR. Os espectros de ressonância magnética nuclear (1D e 2D) foram obtidos em espectrômetro, modelo Avance DRX-500 (Bruker) equipado com sonda de 5 mm, operando nas frequências de 500 e 125 MHz para núcleos hidrogênio-1 e carbono-13, respectivamente. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em espectrômetro LCMS-IT-TOF (Shimadzu), equipado com fonte de ionização por eletrospray. As amostras foram analisadas por injeção direta (5 μ L) utilizando como fase móvel a mistura MeOH:H₂O 9:1. A separação dos compostos foi realizada em cromatógrafo líquido de alta eficiência da Shimadzu-UFLC com detector UV-Vis com arranjo de diodos modelo FTD-M20A empregando coluna semipreparativa Phenomenex (C-18, 250 x 10 mm), com partículas de 5 μ m. Nas cromatografias de adsorção em coluna (CC) utilizou-se gel de sílica 60 da Vetec (70-230 mesh) e Merck (40-63 mesh), enquanto as cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolha de alumínio (Merck) com indicador de fluorescência (F₂₅₄) e reveladas por aspersão de solução de vanilina/ácido perclórico/EtOH, seguida de aquecimento em estufa (\approx 100 °C).

Material vegetal

As folhas de *C. pedicellatus* foram coletadas no município de Natal – Rio Grande do Norte, em agosto de 2008 (06° 05' 19,7'' S

*e-mail: opessoa@ufc.br

[#]Artigo em homenagem ao Prof. Otto R. Gottlieb (31/8/1920-19/6/2011)

⁸Professor visitante emérito – FAPERJ/UENF/UFRRJ

e 35°07'33,0'' W). A autenticação do material vegetal foi realizada pelo Prof. E. de P. Nunes (Departamento de Biologia – UFC). Uma excisada representando a coleta da planta encontra-se depositada no Herbário Prisco Bezerra (EAC) da Universidade Federal do Ceará, sob o número 44459.

Extração e isolamento

As folhas (1 kg), após secas em estufa com ventilação e trituradas, foram submetidas à extração com 10 L de etanol (3 x), gerando 80 g de extrato bruto após destilação do solvente em evaporador rotativo sob pressão reduzida a 40 °C. Uma alíquota de 6 g do extrato foi fracionada sobre 56,5 g de gel de sílica 60 (63-200 µm) utilizando como fase móvel os eluentes hexano, CH₂Cl₂, AcOEt e MeOH, puros ou em misturas binárias na proporção de 1:1, seguindo ordem crescente de polaridade. A fração obtida com AcOEt apresentou um precipitado amarelo que, depois de separado por filtração (410 mg), foi submetido à cromatografia *flash* (40-63 µm), empregando como eluente AcOEt/MeOH (97:3), resultando no isolamento de um sólido amarelo caracterizado como canferol (**1**, 8,6 mg).⁹ Uma outra alíquota do extrato bruto (40 g) foi dissolvida em 200 mL da mistura metanol/água (1:1) e submetida à partição líquido-líquido (4 x 50 mL) com hexano, CH₂Cl₂, AcOEt e n-BuOH (2 x 30 mL), resultando nas frações CPFE-H, CPFE-D, CPFE-Ac e CPFE-Bu, respectivamente. A fração CPFE-D (6,52 g) foi submetida à CC sobre gel de sílica 60 (63-200 µm) resultando em 7 novas frações (CPFE-D 1 a 7). CPFE-D 2 (476 mg) foi submetida à cromatografia *flash* (43-60 µm) utilizando como fase móvel (hexano/AcOEt 7:3) dando origem a 70 frações que, após analisadas por CCD, foram reunidas em 6 frações (F1-F6). F2 (26,8 mg) foi resubmetida à cromatografia *flash* utilizando hexano/AcOEt (8,5:1,5), gerando cristais aciculares, e foi identificada como alpinumisoflavona (**2**, 15,8 mg).¹⁰ A fração CPFE-Ac (6,8 g) foi submetida à CC sobre gel de sílica desativada (sílica imersa em EtOH por 3 h, seguida por filtração a vácuo e lavagem com AcOEt) e como eluentes foram utilizados hexano e AcOEt puros ou em mistura binária seguindo ordem crescente de polaridade, seguido de MeOH, gerando 8 frações (CPFE-Ac 1 a 8), após monitoramento em CCD. A fração CPFE-Ac3 (60 mg) foi submetida à CLAE (fase móvel MeOH/H₂O 5,5:4,5; fluxo 4,72 mL/8 min) resultando no isolamento de dois compostos sólidos, um incolor e outro amarelo, caracterizados como blumenol A (**3**, T_R 6,2 min, 6,1 mg)¹¹ e ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoico (**4**, T_R 4,6 min, 12,1 mg),¹² respectivamente. Uma alíquota de CPFE-Ac 4 (400 mg) também foi fracionada por CLAE (fase móvel H₂O/ACN 7,3:2,7; fluxo 4,72 mL/20 min) resultando no isolamento dos compostos: 6''-*O-p*-cumaroil-β-galactopiranosilcanferol (**5**, T_R 14,9 min; 7,6 mg);¹³ 6''-*O-p*-cumaroil-β-glicopiranosilcanferol (tiliosídeo) (**6**, T_R 15,6 min; pf 218,1-219,4 °C, 102,3 mg)¹³ e 6''-*O-p*-cumaroil-β-glicopiranosil-3'-metoxicanferol (**7**, T_R 17,8 min; 15,8 mg).¹⁴ A fração CPFE-Ac 5 (1,2 g) após ser submetida à CC sobre gel de sílica desativada e eluída com hexano, AcOEt e MeOH, gerou 8 subfrações denominadas de CPFE-Ac 5 (1-8). 60 mg de CPFE-Ac5 (1) foi fracionada por CLAE (fase móvel H₂O/ACN 9,3:2,7; 4,72 mL/10 min) resultando no isolamento de 3-glicopiranosilquercetina (**8**, T_R 4,6 min; 5,8 mg).¹⁵ De forma semelhante, 120 mg de CPFE-Ac5 (5) também foram aplicadas à CLAE (fase móvel H₂O/ACN 8,5:1,5; 4,72 mL/10 min) fornecendo o composto roseosídeo (**9**, T_R 7,5 min; 14,8 mg).¹⁶

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prospecção química do extrato EtOH das folhas de *C. pedicellatus* resultou no isolamento de 9 metabólitos secundários, cujas estruturas foram determinadas utilizando dados de RMN ¹H e ¹³C, incluindo experimentos bidimensionais como COSY, HSQC e HMBC

e NOESY, além de IV e EMAR. As estruturas dos metabólitos canferol (**1**), alpinumisoflavona (**2**) e 3-glicopiranosilquercetina (**8**) e do ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoico (**4**) (Figura 1) foram facilmente determinadas, entretanto, as estruturas dos demais flavonoides, em virtude da semelhança estrutural, assim como dos dois sesquiterpenos exigiram maior atenção quanto à interpretação dos dados espectrais.

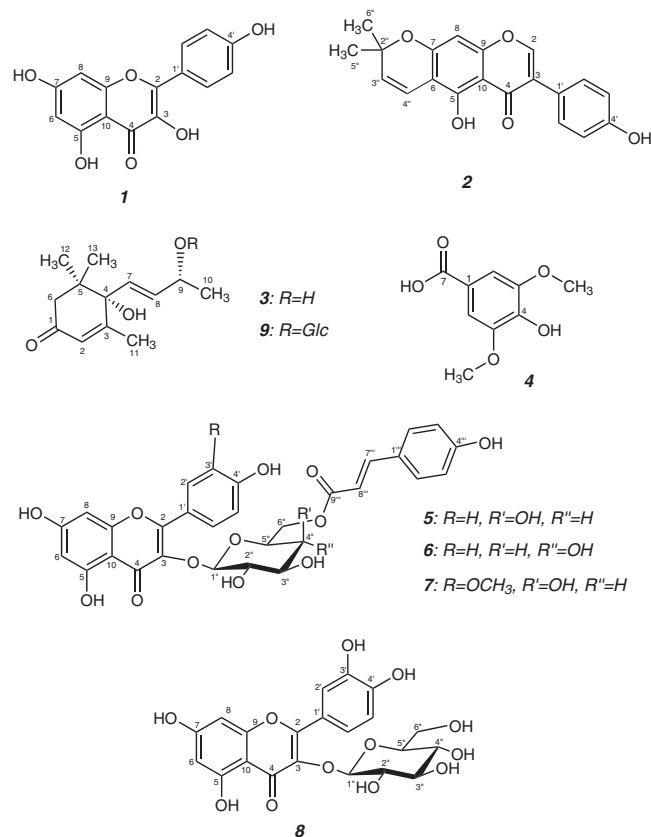


Figura 1. Estruturas das substâncias isoladas de *C. pedicellatus*

O composto **3**, um sólido branco com faixa de fusão de 110-112 °C, apresentou a fórmula molecular C₁₃H₂₀O₃, a qual foi deduzida por espectrometria de massa de alta resolução (*m/z* 223,1339, [M-H]⁻). No espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) foram observados três sinais de hidrogênios olefínicos em δ 5,90 (*sl*, H-2), 5,78 (*d*, *J* = 15,5 Hz, H-7) e 5,84 (*dd*, *J* = 15,5 e 5,5 Hz, H-8), quatro grupos metílicos em δ 1,28 (*d*, *J* = 6,5 Hz, Me-10), 1,89 (*s*, Me-11), 1,07 (*s*, Me-13) e 1,01 (*s*, Me-12), dois prótons metilênicos em δ 2,44 (H-6a) e 2,23 (H-6b) (*d*, *J* = 17,4 Hz) e um hidrogênio ligado a carbono oxigenado em δ 4,40 (*q*, *J* = 6,5 Hz, H-9). O espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) exibiu 13 linhas espectrais, corroborando os dados de hidrogênio e destacando, entre outros, a presença de uma carbonila de cetona conjugada (δ 198,4, C-1) e dos carbonos oxigenados com deslocamento químico em δ 79,2 (C-4) e 68,2 (C-9) (Tabela 1). A combinação da fórmula molecular com os dados de RMN sugere a estrutura de um bis-nor-sesquiterpeno. Uma análise detalhada dos dados de RMN e comparação com informações da literatura levaram à conclusão de que o composto se tratava do sesquiterpeno blumenol A,¹⁷ previamente isolado de *Croton tiglium*.¹¹

O composto **5**, sólido amorfo amarelo, pf 208,6-209,4 °C, teve sua fórmula molecular C₃₀H₂₆O₁₃ determinada através do espectro de massa de alta resolução obtido com ionização por eletrospray (*m/z* 617,1243, [M+Na]⁺). O espectro de absorção na região do infravermelho apresentou bandas características de deformação axial de grupos hidroxila (3400 cm⁻¹) e carbonila (1690 cm⁻¹), além

Tabela 1. Dados de RMN ¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) de **3** (CDCl₃) e **9** (MeOD)^a

	3 δ _C	3 δ _H	9 δ _C	9 δ _H
1	198,45	-	201,35	-
2	127,03	5,90 (<i>st</i>)	127,33	5,87 (<i>m</i>)
3	163,36	-	167,39	-
4	79,24	-	80,15	-
5	41,38	-	42,57	-
6	49,90	2,44 (<i>d</i> , 17,4) 2,23 (<i>d</i> , 17,4)	50,85	2,52 (<i>d</i> , 16,9) 2,15 (<i>d</i> , 16,9)
7	129,23	5,78 (<i>d</i> , 15,5)	131,69	5,86 (<i>m</i>)
8	135,94	5,84 (<i>dd</i> , 15,5; 5,5)	135,43	5,86 (<i>m</i>)
9	68,22	4,40 (<i>q</i> , 6,5)	77,43	4,42 (<i>quint</i> , 5,4)
10	23,92	1,28 (<i>d</i> , 6,5)	21,33	1,29 (<i>d</i> , 6,3)
11	19,14	1,89 (<i>s</i>)	19,70	1,92 (<i>s</i>)
12	24,23	1,01 (<i>s</i>)	24,83	1,03 (<i>s</i>)
13	23,11	1,07 (<i>s</i>)	23,57	1,04 (<i>s</i>)
1'			102,89	4,34 (<i>d</i> , 7,8)
2'			75,39	3,17 (<i>t</i> , 7,8)
3'			78,25	3,25 (<i>m</i>)
4'			71,80	3,24 (<i>m</i>)
5'			78,17	3,34 (<i>m</i>)
6'			62,98	3,85 (<i>dd</i> , 11,7 e 1,4) 3,63 (<i>dd</i> , 11,7 e 5,2)

^a Constantes de acoplamento (*J*) em Hz e deslocamentos químicos (δ) em ppm.

de bandas esqueléticas (1610 e 1540 cm⁻¹). O espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) apresentou sinais em δ 8,48 (2H, *d*, *J* = 8,6 Hz, H-2'/6') e 7,19 (2H, *d*, *J* = 8,6 Hz, H-3'/5') para hidrogênios em posição *orto* em um sistema aromático *p*-substituído e sinais em δ 6,73 (1H, *d*, *J* = 1,9 Hz, H-8) e 6,71 (1H, *d*, *J* = 1,9 Hz, H-6) para hidrogênios *meta* posicionados, conforme valores das constantes de acoplamentos. Estes dados foram compatíveis com uma estrutura flavonoídica substituída nas posições 5, 7 e 4'.¹⁰ Os sinais em δ 7,84 (1H, *d*, *J* = 15,8 Hz, H-7''') e 6,48 (1H, *d*, *J* = 15,8 Hz, H-8''') revelaram uma dupla ligação com configuração *trans*, que em conjunto com os sinais em δ 7,52 (1H, *d*, *J* = 8,9 Hz, H-2''/6''') e 7,16 (1H, *d*, *J* = 8,9 Hz, H-3''/5'''), indicaram uma unidade *p*-cumaroil.¹¹ Os sinais em δ 6,12 (1H, *d*, *J* = 7,7 Hz, H-1''), 4,94 (1H, *dd*, *J* = 11,0 e 7,6 Hz, H-6''a), 4,80 (1H, *t*, *J* = 9,2 Hz, H-2''), 4,82 (1H, *dd*, *J* = 11,0 e 4,5 Hz, H-6''b), 4,43 (1H, *m*, H-4'') e 4,32 (2H, *m*, H-3''/5'') mostraram a presença de uma unidade de açúcar. A combinação dos espectros de RMN ¹³C-PND e DEPT 135 indicou a presença de grupos carbonilas, anéis aromáticos e de uma unidade monossacarídica, corroborando com as informações obtidas do espectro de RMN ¹H. Os dados espectrais observados quando comparados àqueles disponíveis na literatura foram compatíveis com a galactose. Deste modo, a estrutura do composto **5** foi identificada como sendo o flavonoide 6''-*O*-*p*-cumaroil-β-galactopiranosilcanferol.⁹

O composto **6**, sólido amorfo amarelo, pf 218,1-219,4 °C, também teve sua fórmula molecular C₃₀H₂₆O₁₃ determinada através do espectro de massa de alta resolução (*m/z* 617,1223, [M+Na]⁺). O espectro de absorção na região do infravermelho apresentou bandas características de deformação axial de grupos hidroxila (3461 cm⁻¹), carbonila (1710 cm⁻¹) e bandas esqueléticas (1606 e 1500 cm⁻¹). Os espectros de RMN ¹H (500 MHz, MeOD) e ¹³C (125 MHz) revelaram

uma estreita semelhança com aqueles do composto **6**. As principais diferenças foram quanto aos dados referentes à unidade de açúcar que, após análise meticulosa e comparação com dados da literatura, foram compatíveis com uma unidade de glicose, cuja única diferença da galactose é quanto à posição da hidroxila em C-4''. Estes dados permitiram determinar a estrutura do composto **6** como 6''-*O*-*p*-cumaroil-β-glicopiranosilcanferol, conhecido como tilirosídeo¹³ e frequente no gênero *Croton*.¹⁸

O composto **7**, obtido como um sólido amarelo, pf 203,2-204,7 °C e fórmula molecular C₃₁H₂₈O₁₄ (*m/z* 647,1330, [M+Na]⁺) também mostrou, através de seus dados espectrais, ter uma estrutura semelhante a **5**. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C evidenciaram a presença de um grupo metoxila, em δ 3,90 e 56,8, respectivamente, cuja posição foi definida através do espectro HMBC, bem como diferença no padrão de substituição do anel B quando comparado ao de **5**. Para este anel foram observados sinais em δ 7,85 (*d*, *J* = 1,9 Hz, H-2'), 7,54 (*dd*, *J* = 1,9 e 8,4 Hz, H-6') e 6,82 (*d*, *J* = 8,4 Hz, H-5'), indicando um sistema de spins do tipo AMX. Com isto, a estrutura de **7** foi determinada como 6''-*O*-*p*-cumaroil-β-glicopiranosil-3'-metoxicanferol.¹⁴

O composto **9**, obtido como um sólido resinoso amarelo, apresentou a fórmula molecular C₁₈H₃₀O₈, deduzida através da combinação dos dados de RMN ¹H e ¹³C (Tabela 1) e espectrometria de massa de alta resolução (*m/z* 385,1868, [M-H]⁻). Exceto pelos sinais adicionais em δ_C 102,8-62,9/δ_H 4,34-3,63 correspondentes a uma unidade de glicose, todos os demais deslocamentos químicos para **9** mostraram-se semelhantes ao do composto **3** (Tabela 1). Através da correlação a longa distância entre o sinal em δ 4,34 (*d*, *J* = 7,8 Hz, H-1') com o carbono em δ 77,4 (C-9) no espectro HMBC, foi possível determinar com segurança a localização da unidade de glicose. Estes dados conduziram à estrutura de um derivado glicosilado do blumenol A, conhecido como roseosídeo, o qual foi previamente isolado de *Tapirira guianensis* (Anacardiaceae)¹¹ e *Macaranga tanarius* (Euphorbiaceae).¹⁹

CONCLUSÃO

O estudo fitoquímico de *C. pedicellatus* culminou no isolamento de metabólitos secundários de natureza terpênica e fenólica, comuns em espécies de *Croton*. No entanto, são relatados pela primeira vez na família Euphorbiaceae dois análogos do tilirosídeo, 6''-*O*-*p*-cumaroil-β-galactopiranosilcanferol e 6''-*O*-*p*-cumaroil-β-glicopiranosil-3'-metoxicanferol, além da alpinumisoflavona, 3-glicopiranosilqueretina e do ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoico.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Está disponível em <http://quimicanova.s bq.org.br>, em arquivo pdf, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

Às agências brasileiras de fomento à pesquisa CNPq/CAPES/PRONEX e FUNCAP pelas bolsas de estudo, bolsas de pesquisador e auxílios financeiros concedidos para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Webster, G. L.; *Missouri Bot. Gard.* **1994**, *81*, 33.
2. Maciel, M. A. M.; Cortez, J. K. P. C.; Gomes, F. E. S.; *Revista Fitos* **2006**, *2*, 54.
3. Carrenho, R.; Bononi, V. L. R.; Barbosa, L. M.; *Hoehnea* **1997**, *24*, 107.
4. Salatino, A.; Salatino, M. L. F.; Negri, G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 11.

5. Maciel, M. A. M.; Pinto, A. C.; Kaiser, C. R.; *Magn. Resson.Chem.* **2003**, *41*, 278.
6. Randau, K. P.; Florêncio, D. C.; Ferreira, C. P.; Xavier, H. S.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2004**, *14*, 89.
7. Palmeira Júnior, S. F.; Conserva, L. M.; Barbosa Filho, J. M.; *Nat. Prod. Comm. (Online)* **2006**, *1*, 319.
8. Brasil, D. S. B.; Muller, A. H.; Guilhon, G. M. S. P.; Alves, C. N.; Peris, G.; Llusar, R.; Moliner, V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 731.
9. Park, Y.; Moon, B.; Yang, H.; Lee, Y.; Lee, E.; Lim, Y.; *Magn. Resson. Chem.* **2007**, *45*, 1072; Vega, M. R. G.; Esteves-Souza, A.; Vieira, I. J. C.; Mathias, L.; Braz-Filho, B.; Echevarria, A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1554.
10. El-Masry, S.; Amer, M. E.; Abdel-Kader, M. S.; Zaatout, H. H.; *Phytochemistry* **2002**, *60*, 783.
11. Gonzalez, A. G.; Guillermo, J. A.; Ravelo, A. G.; Jimenez, I. A.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 400; Bu, W.; Shi, Y.; Yan, Y.; Lu, Q.; Liu, G.; Li, Y.; Cheng, Y.; *Nat. Prod. Bioprospect.* **2011**, *1*, 134.
12. Kanchanapoom, T.; *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 692.
13. Silva, D. A.; Costa, D. A.; Silva, D. F.; Souza, M. F. V.; Agra, M. F.; Medeiros, I. A.; Barbosa-Filho, J. M.; Braz-Filho, R.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2005**, *15*, 1.
14. Gobbo-Neto, L.; Lopes, N. P.; *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 1193.
15. Stark, T.; Bareuther, S.; Hofmann, T.; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 5407.
16. Correia, S. J.; David, J. M.; Silva, E. P.; David, J. P.; Lopes, L. M. X.; Guedes, M. L. S.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 2056.
17. Erosa-Rejón, G.; Peña-Rodríguez, L. M.; Sterner, O.; *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 44; Kato-Noguchi, H.; Tamura, K.; Sasaki, H.; Suenaga, K.; *J. Plant Physiol.* **2012**, *169*, 682.
18. Aderogba, M. A.; McGaw, L. J.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M.; *Nat. Prod. Res.* **2011**, *25*, 1224; Zou, G.; Su, Z.; Zhang, H.; Wang, Y.; Yang, J.; Zou, Z.; *Molecules* **2010**, *15*, 1097; Palmeira, S. F. J.; Alves, V. L.; Moura, F. S.; Vieira, L. F. A.; Conserva, L. M.; Lemos, R. P. L.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2006**, *16*, 397; Phan, M.; Lee, J.; Phan, T.; *Tap Chi Hoa Hoc.* **2004**, *42*, 125; Lencina, C.; Pires, V. S.; Gosmann, G.; Taketa, A. T. C.; Schenkel, E. P.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2001**, *11*, 89.
19. Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kondo, K.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, Y.; *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1277.