

## COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE UMA POPULAÇÃO DE *Croton gratissimus* BURCH (EUPHORBIACEAE)

Laura I. N. Canelo<sup>a</sup>, Isabel Mafuca<sup>b</sup>, Rosalina S. Mata<sup>b</sup> e Dina I. Mendonça<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Materiais fibrosos e tecnologias ambientais, Universidade da Beira Interior, Rua Marquês d'Ávila e Bolama, 6200-001 Covilhã, Portugal

<sup>b</sup>Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola

Recebido em 12/04/2017; aceito em 08/06/2017; publicado na web em 03/08/2017

CHEMICAL CONSTITUENTS OF A POPULATION OF *Croton gratissimus* (EUPHORBIACEAE). Chemical investigation of *Croton gratissimus* led to the isolation of fourteen compounds, and their structures were identified to be caryophyllene oxide (**1**), 1 $\beta$ -methoxycaryolan-9 $\beta$ -ol (**2**), kaur-16-en-19-oic acid (**3**), *cis*-ozic acid (**4**), spathulenol (**5**), lupeol (**6**), 7 $\delta$ -methoxyopposit-4(15)-en-1 $\beta$ -ol (**7**), germacra-4(15),5,10(14)-trien-1 $\beta$ -ol (**8**),  $\beta$ -sitosterol (**9**), *ent*-kaur-16-en-18-ol (**10**), 15-methoxy-*neo*-clerodan-3,13-dien-16,15-olide-18-oic acid (**11**), 6 $\alpha$ -methoxyeudesm-4(15)-en-1 $\beta$ -ol (**12**), sucrose (**13**) and N-methyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline (**14**) on the basis of 1D and 2D-NMR spectra. This is the first report on the occurrence of compounds (**2**), (**4**), (**7**), (**9-12**), (**14**) in the genus *Croton*.

Keywords: Euphorbiaceae; *Croton gratissimus*; diterpenes; sesquiterpenes.

### INTRODUÇÃO

O género *Croton* (Euphorbiaceae) compreende aproximadamente 1300 espécies que se distribuem pelas regiões tropical e subtropical nos dois hemisférios. Estas espécies são importantes na medicina tradicional da África, Ásia e América do Sul.<sup>1</sup> A *Croton gratissimus* Burch. (*C. zambesicus* Müll. Arg.; *C. microbotryus* Pax.) encontra-se na África subsariana, crescendo em encostas rochosas das regiões quentes e secas do noroeste da África do Sul até ao Corno de África.<sup>2,3</sup>

Todas as partes da *C. gratissimus* são usadas para fins medicinais. As folhas são aromáticas e frequentemente utilizadas como infusões para tratar a tosse e a febre. As raízes são usadas para tratar problemas no peito, tosse, febre e doenças sexualmente transmissíveis, como sífilis. A casca da raiz é frequentemente usada para tratar sangramentos gengivais, distúrbios abdominais, inflamações da pele, dores de ouvidos e doenças no peito. As combinações da raiz e da casca são usadas para tratar distúrbios respiratórios.<sup>2,4</sup>

Estudos anteriores sobre a composição química da *C. gratissimus* revelaram a presença de cembranolidas, lupeol,  $\alpha$ -glutanol e 4(15)-eudesmeno-1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol na casca do caule,<sup>2</sup> e cembranolidas, lupeol,  $\alpha$ -glutanol e 24-etilcolesta-4,22-dien-3-ona,<sup>3</sup> kaempferol-3-*O*- $\beta$ -6''(p-coumaroil) glucopiranosídeo (tilirosida), apigenina-6-*C*-glucosídeo (isovitexina) e kaempferol<sup>5</sup> nas folhas. Estudos prévios sobre a *C. gratissimus* focaram-se sobre as folhas,<sup>3-7</sup> a partir das quais foram identificados principalmente cembranolidas,<sup>2,3</sup> trachilobanos e isopimaranos.<sup>5</sup> A partir da casca do caule foram isolados clerodanos e trachilobanos.<sup>6</sup>

A Medicina Tradicional (MT) foi, pela primeira vez, reconhecida na Declaração de Alma Ata em 1978, indicando a importância dos terapeutas tradicionais na prestação de cuidados primários de saúde.<sup>8</sup> A importância da MT foi reafirmada na Declaração de Beijing,<sup>9</sup> que na sua alínea III reconhece o progresso de muitos governos na integração da MT nos seus serviços nacionais de saúde. No entanto, afirma no seu parágrafo IV que a MT deve ser desenvolvida através da investigação e inovação, a qual foi definida na 16<sup>a</sup> Assembleia Mundial de Saúde na resolução WHA 61.21 em 2008.<sup>10</sup> Uma das vias que tem sido estudada é a validação dos usos das diferentes plantas

através de estudos da composição química, atividade biológica e determinação dos compostos ativos.

Nesta linha, o nosso grupo tem avaliado plantas medicinais angolanas,<sup>11-13</sup> como é o caso da *C. gratissimus* angolana, que foi estudada para estabelecer a sua composição química e determinar a semelhança ou dissemelhança com outras plantas recolhidas na África do Sul e Benin.

### PARTE EXPERIMENTAL

#### Procedimentos experimentais

Os espectros de RMN foram obtidos no Bruker Avance III de 400 MHz (400 MHz <sup>1</sup>H e 100,6 MHz <sup>13</sup>C). Os deslocamentos químicos foram registrados em  $\delta$  (ppm), tomando-se como padrões de referência interna o CHCl<sub>3</sub> residual ( $\delta$  7,26 ppm para o <sup>1</sup>H e 77,00 ppm para o <sup>13</sup>C) ou o MeOH ( $\delta$  3,31 ppm para o <sup>1</sup>H e 49,00 ppm para o <sup>13</sup>C). Os solventes deuterados utilizados nas análises foram o clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e o metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD). As constantes de acoplamento (*J*) foram citadas em Hertz (Hz). Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos num Termo Scientific Nicolet iS10 FTIR como filme capilar em células de NaCl ou ATR usando um cristal de diamante. Para a cromatografia em coluna utilizou-se como adsorvente sílica gel Schalau G-60, 70-230 mesh (ref. 1.07734). A razão entre a substância a cromatografar e o adsorvente foi de 1:100. As cromatografias flash foram realizadas em colunas sob pressão usando como adsorvente sílica gel para cromatografia flash Schalau G-60, 230-400 mesh (ref. Ge 0048). As cromatografias em camada fina foram executadas em placas de sílica gel DC- Fertigfolien Alugram® Xtra Sil G/UV pré-preparadas em suporte de alumínio (Ref. 818.333). As placas foram previamente analisadas por irradiação com luz U.V. de  $\lambda = 366$  nm, para visualizar as substâncias fluorescentes. A sua revelação deu-se através da pulverização da placa com uma solução de ácido fosfomolibdico em etanol a 5%, seguida de aquecimento a 120 °C durante alguns minutos. Os solventes utilizados foram: hexano comercial da firma Valente e Ribeiro destilado num aparelho de destilação piloto Winkler TST-II, clorofórmio Carlo Erba Ref.

\*e-mail: disabel@ubi.pt

438603, metanol Carlo Erba Ref. 524102, acetato de etilo Fisher Chemical Ref E/0900/17.

## Material vegetal

A parte aérea de *C. gratissimus* foi colhida em julho de 2011 na Quiita, Lubango, Angola e identificado pelo Dr. Francisco Maiato. Um espécime foi depositado no Herbário do Lubango com o n° 7538.

## Extração e isolamento

As partes aéreas de *C. gratissimus* (folhas, flores e caules; 797,7 g) foram secas ao ar, trituradas e maceradas por seis vezes em metanol, numa razão de 25 g de material vegetal para 100 mL de metanol, à temperatura ambiente, durante uma semana. Depois de concentrado num evaporador rotatório até à secura, o extrato (101,9 g) foi solubilizado em MeOH-H<sub>2</sub>O (5:1, 300 mL) e submetido à partição com hexano (6x1L) e concentrado até a secura, obtendo-se a fração de hexano (27,9 g). O extrato metanol-água foi evaporado a vácuo, água foi adicionada e de seguida foi realizada a partição com clorofórmio (6 x 1 L), o clorofórmio foi evaporado quase até a secura e lavado com uma solução de NaCl a 1% (3 vezes) e seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro de forma a eliminar qualquer vestígio de água presente na fração, e em seguida o clorofórmio foi evaporado, obtendo-se, assim, a fração de clorofórmio (19,8 g). Finalmente a fase aquosa foi extraída com AcOEt, obtendo uma fração de AcOEt com uma massa de 22,6 g. A restante fase aquosa foi evaporada, num evaporador rotatório, obtendo-se 27,8 g de fração aquosa.

Uma amostra da fração de hexano (10 g) foi fracionada por cromatografia em coluna (CC, 100 g; ±100 mL) usando sílica gel, e com um gradiente Hex-AcOEt (1:0, 98:2, 95:5, 9:1, 7:3, 1:1, 0:1) seguido de um gradiente de AcOEt-MeOH (95:5 → 9:1) e metanol, obtendo-se 105 frações agrupadas em 5 frações (A-J). A fração A, resultante das frações 1-17 eluídas com hexano, foi cromatografada em sílica gel com um gradiente [CHCl<sub>3</sub>→CHCl<sub>3</sub>; MeOH 98:2 → 8:2; ± 100 mL, 35 frações], a fração 1-3 obtida da eluição com CHCl<sub>3</sub> foi sujeita a CC com um gradiente de Hex-AcOEt 9:1; 8:2; 7:3 resultando 36 frações (± 100 mL), a fração 8 foi cromatografada em sílica gel com um gradiente (Hex/CHCl<sub>3</sub>; 95:5, 9:1; ± 100 mL), na fração 12-16 obtida da eluição com Hex/CHCl<sub>3</sub> 9:1 foi isolado o composto **1** (32 mg), o composto **2** (8 mg) foi obtido como uma mistura com um gradiente de Hex-AcOEt 9:1; 8:2; 7:3 resultando 36 frações (± 100 mL), as frações 10-15 (Hex/AcOEt 8:2) foram cromatografadas em CC com Hex/AcOEt 9:1 e 8:2 (± 100 mL), na fração 8 (Hex/AcOEt 8:2).

A fração B, resultante das frações 18-30 obtida na fração de Hex-AcOEt 98:2, foi cromatografada sob sílica gel (Hex-AcOEt, 1:0 → 1:1; ± 100 mL; 26 frações); na fração III foi identificado o composto **3**, na fração VI identificou-se o **4** e na VIII-XII os compostos **5** e **6**. A fração III eluída em hexano foi novamente cromatografada com hexano e Hex/AcOEt 99:1 obtendo-se o composto **3** (15 mg; Hex/AcOEt 99:1; ± 100 mL; frações 16/18). A fração VI foi sujeita a CF com hexano e Hex/AcOEt 99:1 → 7:3 (± 100 mL; 40 frações) na fração 37-38 foi isolado o composto **4** (5 mg; Hex/AcOEt 8:2). A fração VIII-XII foi cromatografada com um gradiente Hex/ACOEt 1:0 a 7:3 (± 100 mL, 58 frações) obtendo-se **5** (fração 26-30, Hex/AcOEt 98:2) e **6** (fração 42-46, Hex/AcOEt 9:1) impuros. A fração 26-30 foi submetida a CF com um gradiente Hex AcOEt 1:0 → 7:3 (± 50 mL; 32 frações) o **5** (6 mg) foi obtido à polaridade Hex/AcOEt 95:5 na fração 26; para obter **6** (13 mg) a fração 42-46 foi cromatografada usando um gradiente Hexano/AcOEt 1:0→7:3 (± 50 mL; 38 frações) e o mesmo isolado na fração 18 (Hex-AcOEt 9:1).

A fração C, constituída pelas frações 31-36, foi cromatografada sob sílica gel (Hex-AcOEt, 1:0 → 8:2; 100 mL; 56 frações), na fração

16-17 eluída com Hex-AcOEt 99:1 obteve-se **7** impuro, na fração 19-23 foram identificados **8** e **9** como misturas. A fração 16-17 foi subsequentemente purificada por CF com sílica gel (Hex/AcOEt 1:0→9:1; ±100 mL; 82 frações) obtendo-se o composto **7** (10 mg; Hex/AcOEt 99:1; fração 30-31). A fração 19-23 foi purificada por CF (Hex-AcOEt, 1:0 → 7:3; 100 mL; 80 frações) na fração 38-42 (Hex/AcOEt 98:2) foi isolado o **8** (13 mg) e o composto **9** (31 mg) foi isolado na fração 46-52 (Hex/AcOEt 98:2).

A fração D, formada pelas frações 37-42, foi cromatografada sob sílica gel (Hex-AcOEt, 1:0 → 1:1; ±100 mL; 66 frações) a fração 19-22 (Hex/AcOEt 95:5) foi purificada por CF com sílica gel (Hex-AcOEt 8:2 a 6:4; ±100 mL; 69 frações) obtendo-se o composto **10** (2 mg; Hex-AcOEt 8:2; frações 31-35). Finalmente, a fração E, frações 43-59, foi cromatografada sob sílica gel (Hex-AcOEt, 1:0 → 0:1; ±100 mL; 103 frações) e as frações 29-30 foram purificadas por CF com sílica gel (Hex-AcOEt 1:0→0:1; ±100 mL; 60 frações), obtendo-se o composto **11** (12 mg; Hex-AcOEt 9:1; frações 17-19).

Parte da fração de clorofórmio (10 g) foi fracionada por cromatografia em coluna (CC, 100 g; ±100 mL; 134 frações), usando sílica gel, com um gradiente CHCl<sub>3</sub>-MeOH (1:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 0:1; ± 100 mL;) seguido de um gradiente de AcOEt-metanol (95:5 → 9:1) e metanol obtendo-se as frações (K-S). A fração N (Hex/AcOEt 7:3) foi cromatografada em sílica gel (Hex-AcOEt, 95:5 → 1:1; ± 100 mL; 76 frações] obtendo-se o composto **12** (0,8 mg; Hex-AcOEt 95:5; frações 10-12).

Uma amostra da fração de AcOEt (10 g) foi fracionada por cromatografia em coluna (CC), usando sílica gel e eluída com um gradiente CHCl<sub>3</sub>-MeOH (1:0, 98:2, 9:1, 7:3, 1:1; 0:1) obtendo-se 157 frações que foram agrupadas (T-Y, ± 100 mL; 157 frações). A fração X foi cromatografada em sílica gel (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 7:3 → 1:1; ±100 mL; 37 frações), as frações 14 a 22 foram purificadas por CF com sílica gel (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 7:3→1:1; ±100 mL; 23 frações) obtendo-se o composto **13** (30 mg; CHCl<sub>3</sub>-MeOH 7:3; frações 5-7) e **14** (71 mg; fração 4) foi obtido a partir das frações 26 a 36 da fração X por eluição com um gradiente CHCl<sub>3</sub>-MeOH 6:4→0:1 (± 100 mL; 23 frações).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estruturas dos compostos isolados foram elucidadas usando espectroscopia de IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e ainda estudos bidimensionais de RMN. Estes dados foram comparados com os dados da literatura de cada um dos compostos identificando o óxido de cariofileno (**1**),<sup>6</sup> 1β-metoxicariolan-9β-ol (**2**),<sup>14,15</sup> ácido kaur-16-en-19-oico (**3**),<sup>16</sup> ácido *cis*-ozoico (**4**),<sup>17,18</sup> espatulenol (**5**),<sup>19,21</sup> lupeol (**6**),<sup>22</sup> 7δ-metoxi-oppoist-4(15)-en-1β-ol (**7**),<sup>23,24</sup> germacra-4(15),5,10(14)-trien-1β-ol (**8**),<sup>25,26</sup> β-sitosterol (**9**),<sup>27</sup> *ent*-kaur-16-en-18-ol (**10**),<sup>16</sup> ácido 15-metoxi-*neo*-clerodan-3,13-dien-16,15-olid-18-oico (**11**),<sup>28-30</sup> 6α-metoxieudesm-4(15)-en-1β-ol (**12**),<sup>31</sup> sacarose (**13**)<sup>32</sup> e a N-metil-trans-4-hidroxi-L-prolina (**14**) (Figura 1).<sup>33</sup>

Estudos prévios sobre a *Croton gratissimus* focaram-se sobre as folhas.<sup>3,7</sup> Foram identificadas principalmente cembranolidas,<sup>2,3</sup> trachilobanos e isopimaranos,<sup>6,7</sup> e na casca do caule, da qual foram isolados clerodanos e trachilobanos.<sup>2,6</sup>

Este é o primeiro estudo sobre a composição química de flores, caules e folhas da *Croton gratissimus*. Pela primeira vez foram isolados, no género *Croton*, os seguintes compostos: **2**, **4**, **7**, **8**, **11**, **12** e **14**. Foram isolados outros compostos como o **1**, **3** e **5**, que já tinham sido isolados no género *Croton*, e **6** e **9**, isolados, anteriormente, nas folhas da *C. gratissimus*.

A partir de estudos prévios sobre as folhas da *C. gratissimus* foram identificadas duas populações: uma de Durban, África do Sul, em que a sua composição química consiste de, principalmente,

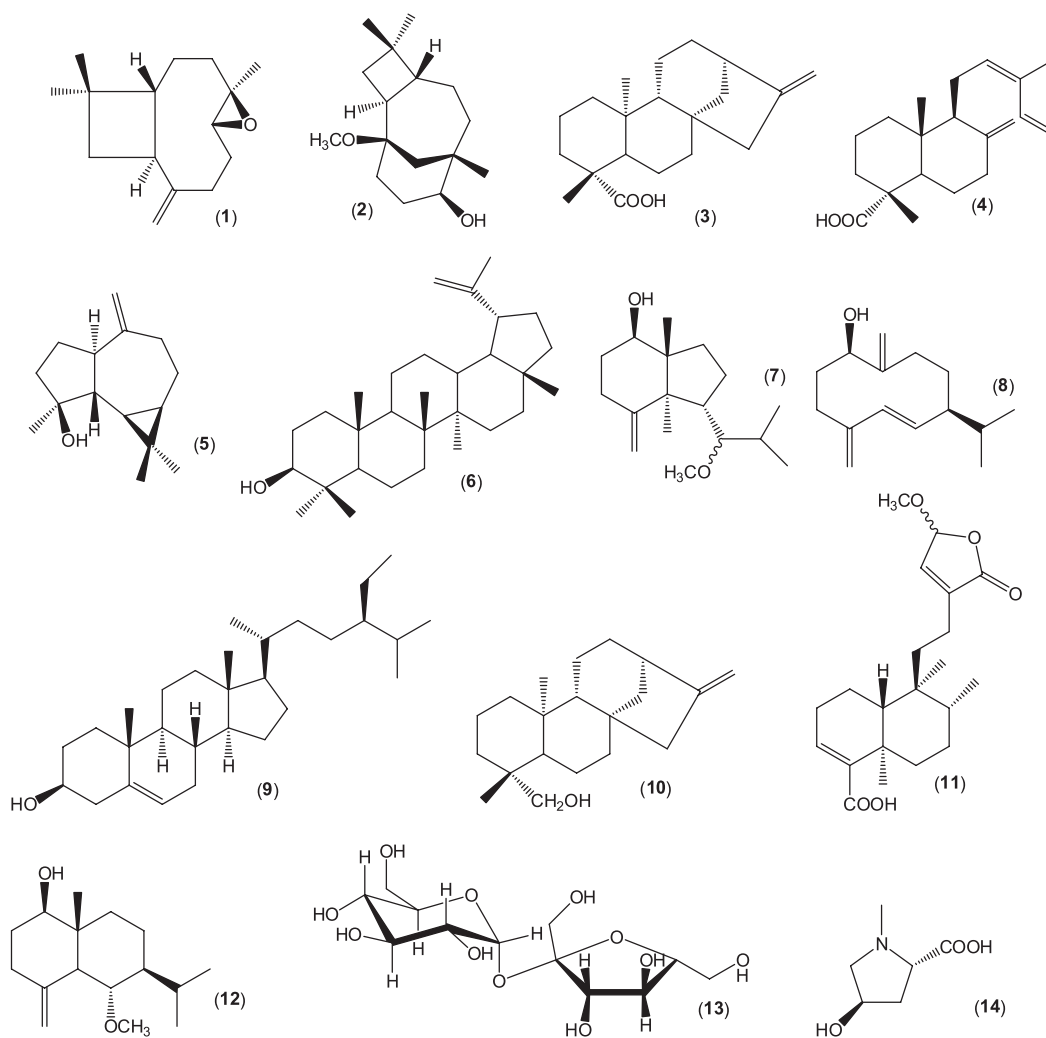


Figura 1. Estruturas dos compostos isolados na *Croton gratissimus*

cembranolidas<sup>3</sup> e a da *C. zambesicus*, recolhida em Cotonou, Benin, que apresenta uma composição de trachilobanos e isopimaranos.<sup>7</sup> Apesar de o nosso estudo se focar na parte aérea e não as folhas, se a população de Quiita fosse equivalente à população de Durban ou Cotonou teriam de ser isoladas cembranolidas ou trachilobanos e pimaranos, respetivamente. Assim poderemos estar perante uma nova população de *C. gratissimus*.

Esta diferença de composição deverá comprometer o uso tradicional desta planta, motivo pelo qual mais estudos devem ser efetuados em termos de atividades biológicas para determinar essas diferenças.

## CONCLUSÕES

Da avaliação da composição da *C. gratissimus* permitiu-se concluir que pela primeira vez foram isolados, no género *Croton*, os seguintes compostos: **2**, **4**, **7**, **8**, **11**, **12** e **14**. Foram isolados outros compostos **1**, **3** e **5**, que já tinham sido isolados no género *Croton*, e o **6** e **9**, isolados anteriormente nas folhas da *C. gratissimus*.

Comparando a composição química da *C. gratissimus* recolhida na África do Sul e no Benin com a recolhida na Quiita em Angola verifica-se que ela é diferente entre estes três países pelo que será importante um estudo mais completo para determinar se efetivamente existem três populações diferentes desta planta. Assim, o presente trabalho abriu uma nova linha de investigação para a confirmação das atividades biológicas destas três populações que à partida devem ser diferentes.

As atividades biológicas desta planta podem ser inferidas pelas atividades próprias dos compostos isolados, assim o composto **1** é acaricida,<sup>34</sup> antimicrobiano,<sup>35,36</sup> anti-inflamatório e analgésico,<sup>37</sup> antimalárico<sup>38</sup> e tripanocida,<sup>39</sup> o **3** é antimicrobiano,<sup>40</sup> citotóxico,<sup>41,42</sup> analgésico e anti-inflamatório,<sup>43</sup> anti-HIV,<sup>44</sup> tripanocida,<sup>45</sup> entre outras; o composto **5** tem atividade citotóxica;<sup>46</sup> o composto **6** é antimicrobiano,<sup>47</sup> citotóxico,<sup>48,49</sup> entre outras; o composto **8** é citotóxico;<sup>50</sup> o **9** é antimicrobiano,<sup>51</sup> antidiabético e antioxidante.<sup>52</sup>

Comparando os usos, pela medicina tradicional, das várias partes da *C. gratissimus* com as atividades dos compostos isolados verifica-se que a maior parte dos usos são compatíveis com os resultados deste estudo. Pode afirmar-se que a existência de compostos analgésicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos justificam os usos tradicionais desta planta.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

Os espetros de RNN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e os bidimensionais <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HSQC e HMBC dos compostos isolados estão disponíveis em <http://quimicanova.sbg.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

## AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Investigação Materiais Fibrosos e Tecnologias Ambientais – FibEnTech da Universidade da Beira Interior por todo o seu apoio.

## REFERÊNCIAS

1. Salatino, A.; Salatino, M. L. F.; Negri, G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 11.
2. Mulholland, D. A.; Langat, M. K.; Crouch, N. R.; Coley, H. M.; Mutambi, E. M.; Nuzillard, J. M.; *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1381.
3. Langat, M. K.; Crouch, N. R.; Smith, P. J.; Mulholland, D. A.; *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2349.
4. Van Vuuren, S. F.; Viljoen, A. M.; *J. Ethol.* **2008**, *119*, 700.
5. Ndhkala, A. R.; Aderogba, M. A.; Ncube, B.; Staden, J. V.; *Molecules* **2013**, *18*, 1916.
6. Ngadjui, B. T.; Abegaz, B. M.; Keumedjio, F.; Keumedjio, G. N.; Foleefoc, G. N.; Kapche, G. W.; *Phytochemistry* **2002**, *60*, 345.
7. Block, S.; Baccelli, C.; Tinant, B.; Van Meervelt, L.; Rozenberg, R.; Habib, J. J. L.; Liabrès, G.; De Pauw-Gillet, M. C.; Quetin-Lectercg, J.; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1165.
8. [http://www.who.int/publications/almaata\\_declaracion\\_en.pdf](http://www.who.int/publications/almaata_declaracion_en.pdf) acessado em julho de 2017.
9. [http://www.who.int/medicines/areas/traditional/TRM\\_BeijingDeclarationEN.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/traditional/TRM_BeijingDeclarationEN.pdf?ua=1) acessada em julho de 2017.
10. [http://www.wpro.who.int/health\\_research/policy\\_documents/global\\_strategy\\_may2008.pdf](http://www.wpro.who.int/health_research/policy_documents/global_strategy_may2008.pdf) acessada em julho de 2017.
11. dos Santos, A. F.; Lopes, L. A.; Mata, R. C. S.; de Mendonça, D. I. M. D.; Sant'Ana, A. E. G.; *Bioresour. Technol.* **2007**, *98*, 135.
12. Borges, C. M. P.; Diakanawma, C.; de Mendonça D. I. M. D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1121.
13. Sebastião, N'S. N.; Cordeiro, I. J. S.; dos Santos, A. F.; Gaspar, J. F.; Martins, C.; Rueff, J.; Diakanamwa, C.; Sant'Ana, A. E. G.; de Mendonça, D. I. M. D.; *Phytochemistry* **2010**, *71*, 798.
14. Huang, H.; Gao, X. J.; Liu, J.; Li, S.; Han, Y. F.; Zhou, B. C.; Xia, M.; *Nat. Prod. Res.* **2013**, *27*, 350.
15. Zhu, Y.; Zhao, Y.; Huang, G. D.; Wu, W. S.; *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1894.
16. Vieira, H. S.; Takahashi, J.A.; Oliveira, A.B.; Chiari, E.; Boaventura, M.A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 151.
17. Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Artenga, P.; Artenga, J. F.; Artenga, A. F.; *Molecules* **2012**, *17*, 1448.
18. Stipanovic, R. D.; O'Brien, D. H.; Rogers, C. E.; Thompson, T. E.; *J. Agric. Food. Chem.* **1979**, *27*, 458.
19. Ragasa, C. Y.; Ganzon, J.; Hofileña, J.; Tamboong, B.; Rideout, J. A.; *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1208.
20. Meira, M.; David, J. M.; David, J. P.; Araújo, S. V.; Regis, T. I.; Giuliatti, A. M.; Queiróz, L. P.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 751.
21. Moreira, I. C.; Lago, J. H. G.; Young, M. C. M.; Roque, N. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 828.
22. Souza, A. D. L.; Rocha, A. F. I.; Pinheiro, M. L. B.; Andrade, C. H. S.; Galotta, A. L. A. Q.; Santos, M. P. S. S.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 439.
23. Yang, M. C.; Lee, K. H.; Kim, K. H.; Choi, S. U.; Lee, K. R.; *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 1067.
24. Al-Rehaily, A. J.; Ahmad, M. S.; Mossa, J. S.; Muhammad, I.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1374.
25. Brown, G. D.; Liang, G. Y.; Sy, L. K.; *Phytochemistry* **2003**, *65*, 1165.
26. Kwon, H. C.; Choi, S. U.; Lee, K. R.; *Arch. Pharm. Res.* **2001**, *24*, 312.
27. Rajput, A. P.; Rajput, T. A.; *Int. J. Biol. Chem.* **2012**, *6*, 130.
28. Singh, P.; Jain, S.; Jakupovic, J.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1537.
29. Omosa, L. K.; Midiwo, J. O.; Derese, S.; Yenesew, A.; Peter, M. G.; Heydenreich, M.; *Phytochemistry Lett.* **2010**, *3*, 217.
30. Krishna, V.; Singh, P.; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1341.
31. Itokawa, H.; Matsumoto, H.; Mihashi, S.; *Chem. Lett.* **1983**, 1253.
32. Nakano, K.; Murakami, K.; Takaishi, Y.; Tomimatsu, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5005.
33. Moustapha, B.; Gutiérrez-Avella, D. M.; Fuentes-Ordaz, R.; Castañeda-Moreno, R.; Martínez, M.; *Molecules* **2011**, *16*, 9397.
34. Oh, M-S.; Yang, J.-Y.; Kim, M.-G.; Lee, H.-S.; *Pest Manage. Sci.* **2014**, *70*, 757.
35. Johann, S.; Oliveira, F. B.; Siqueira, E. P.; Cisalpino, P. S.; Rosa, C. A.; Alves, T. M. A.; Zani, C. L.; *Med. Micol.* **2012**, *50*, 843.
36. da Silva, C. M.; Bolzan, A. A.; Mallmann, C. A.; Pozzatti, P.; Alves, S. H.; Heizman, B. M.; *Braz. J. Pharmacogn.* **2010**, *20*, 87.
37. Chavan, M. J.; Wakte, P. S.; Shinde, D. B.; *Phytomedicine* **2010**, *17*, 149.
38. Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y.; Wanauppathamkul, S.; Yuthavong, Y.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 125.
39. Polanco-Hernández, G.; Escalante-Erosa, F.; García-Sosa, K.; Chan-Bacab, M. J.; Sagua-Franco, H.; González, J.; Osorio-Rodríguez, L.; Peña-Rodríguez, L. M.; *Parasitol. Res.* **2012**, *111*, 451.
40. Zgoda-Pols, J. R.; Freyerb, A. J.; Killmerb, L. B.; Porter, J. R.; *Fitoterapia* **2002**, *73*, 434.
41. Mongelli, E.; Pomilio, A. B.; Sánchez, J. B.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M.; *Phytother. Res.* **2002**, *16*, 387.
42. Neto, F. S. L.; Tirapelli, D. P. C.; Ambrosio, S. R.; Tirapelli, C. R.; Oliveira, F. M.; Novais, P. C.; Peria, F. M.; Oliveira, H. F.; Carlotti Junior, C. G.; Tirapelli, L.F.; *Braz. J. Med. Res.* **2013**, *46*, 71.
43. Chavan, M. J.; Kolhe, D. R.; Wakte, P. S.; *Phytother. Res.* **2012**, *26*, 273.
44. Saepou, S.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Yoosook, C.; Kasisit, J.; Napaswad, C.; Tuchinda, P.; *Planta Med.* **2010**, *76*, 721.
45. Batista, R.; Chiari, E.; de Oliveira, A. B.; *Planta Med.* **2009**, *65*, 283.
46. Prawat, U.; Chairerk, O.; Lenthass, R.; Salae, A-W.; Tuntiwachwuttikul, P.; *Phytochem. Lett.* **2013**, *6*, 286.
47. El Sayed, E.; Abeer, M.; Ezzat, S. M.; Sabry, Omar, M.; *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 2813.
48. Bednarczyk-Cwynar, B.; Wiececzek, T.; Ruszkowski, P.; *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 1237.
49. Rauf, A.; Uddin, G.; Khan, H.; *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 1205.
50. Choi, S. Z.; Choi, S. U.; Lee, K. R.; *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 124.
51. Grace, D.; Khan, M. S.; Friesen, K.; *Chem. Biodivers.* **2016**, *13*, 913.
52. Gupta, R.; Sharma, A. K.; Dobhal, M. P.; Sharma, M. C.; Gupta, R. S.; *J. Diabetes* **2011**, *3*, 29.