

## Artigo

## A Diversidade dos Constituintes Químicos da Flora de Mato Grosso do Sul e sua Relevância como Fonte de Substâncias Bioativas

Garcez, F. R.;\* Garcez, W. S.; Yoshida, N. C.; Figueiredo, P. O.

Rev. Virtual Quim., 2016, 8 (1), 97-129. Data de publicação na Web: 3 de janeiro de 2016

<http://rvq.sbg.org.br>

### The Chemical Diversity from the Vegetation of Mato Grosso do Sul and its Relevance as a Source of Bioactive Molecules

**Abstract:** Plant species that occur in the major biomes of Mato Grosso do Sul state (Pantanal and Cerrado) have been chemically investigated by the research group on Natural Products Chemistry (PRONABio) at the Institute of Chemistry of the Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil. Extracts from approximately 120 species have been evaluated for their biological activities and many of them have been chemically studied. Several of these works were inspired by the medicinal use of these plants by the local population. The studies also involved investigation of plants with implications in one of the main economic activities of Mato Grosso do Sul, namely livestock - including investigation of toxic species for cattle and with acaricidal activity. Dengue, one of the major public health problems in Brazil, was also the subject of chemical investigation of active species against its vector, the mosquito *Aedes aegypti*. In this context, some of the results obtained from studies performed with members from the families Apocynaceae, Combretaceae, Cucurbitaceae, Erythroxylaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Malpighiaceae, Meliaceae and Rubiaceae, among others, are highlighted in the present article. Promising results were obtained for extracts, fractions and secondary metabolites isolated from members of these families with cytotoxic, genotoxic, recombinogenic, antimicrobial, and leishmanicidal properties, in addition to larvicidal activities against *Aedes aegypti* and toxicity against the cattle tick. Therefore, this review about the work performed by PRONABio, emphasizes the potential of the biomes of Mato Grosso do Sul as sources of substances of medicinal and veterinary interest, and also relevant to public health.

**Keywords:** Bioactive natural products; natural products chemistry; cerrado; pantanal.

### Resumo

O grupo de pesquisas de Química de Produtos Naturais do Instituto de Química da UFMS (PRONABio) vem estudando a composição química de espécies de plantas que ocorrem nos principais biomas de Mato Grosso do Sul - Pantanal e Cerrado. Extratos de cerca de 120 espécies já foram avaliados quanto às suas atividades biológicas e muitos deles foram quimicamente investigados. Vários destes trabalhos foram inspirados no uso das plantas para o tratamento de doenças pela população que vive na região. Os trabalhos também envolveram estudos de plantas com implicações numa das principais atividades econômicas do Estado, a pecuária, abrangendo a investigação de espécies tóxicas para o gado e com atividade carrapaticida. A dengue, um dos principais problemas de saúde pública no Brasil, também foi tema da investigação química de espécies ativas contra seu vetor, o mosquito *Aedes aegypti*. Neste contexto, são destacados no artigo alguns dos estudos realizados com representantes, particularmente das famílias Apocynaceae, Combretaceae, Cucurbitaceae, Erythroxylaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Malpighiaceae, Meliaceae e Rubiaceae. Resultados promissores foram obtidos para extratos, frações e metabólitos secundários isolados de representantes destas famílias com atividades citotóxica, genotóxica, recombinogênica, antimicrobiana, leishmanicida, larvicida contra *Aedes aegypti* e tóxica para o carrapato bovino. Assim, este artigo de revisão sobre os trabalhos realizados pelo PRONABio ressalta o potencial dos biomas de Mato Grosso do Sul como fonte de substâncias de interesse medicinal, veterinário e também para a saúde pública.

**Palavras-chave:** Produtos naturais bioativos; química de produtos naturais; Cerrado; Pantanal.

\* Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto de Química, Av. Senador Filinto Müller, 1555, CEP 79074-460, Campo Grande-MS, Brasil.

 [fernandargarcez@gmail.com](mailto:fernandargarcez@gmail.com)

DOI: [10.5935/1984-6835.20160008](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160008)

## A Diversidade dos Constituintes Químicos da Flora de Mato Grosso do Sul e sua Relevância como Fonte de Substâncias Bioativas

Fernanda R. Garcez,\* Walmir S. Garcez, Nídia Cristiane Yoshida, Patrícia O. Figueiredo

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto de Química, Av. Senador Filinto Müller, 1555, CEP 79074-460, Campo Grande-MS, Brasil.

\* [fernanda.garcez@ufms.br](mailto:fernanda.garcez@ufms.br)

Recebido em 3 de janeiro de 2016. Aceito para publicação em 3 de janeiro de 2016

### 1. Introdução

### 2. Atividades biológicas e constituintes químicos das espécies estudadas

- 2.1. Plantas com potencial atividade anticâncer (atividades antiproliferativa, genotóxica, inibitória de topoisomerasas e toxicidade para *Artemia salina*)
- 2.2. Plantas com atividades antimicrobiana e leishmanicida
- 2.3. Plantas com atividade larvicida contra o vetor da dengue
- 2.4. Plantas com atividade acaricida

### 3. Estudos da composição química de espécies que ocorrem em Mato Grosso do Sul não vinculados à avaliação de atividade biológica

- 3.1. *Guarea guidonia* (L.) Sleumer (Meliaceae) e *G. kunthiana* A. Juss. (Meliaceae)
- 3.2. *Trichilia catigua* A. Juss. e *T. silvatica* C. DC. (Meliaceae)
- 3.3. *Nectandra cissiflora* Nees e *N. cuspidata* Nees & Mart. (Lauraceae)
- 3.4. *Ocotea minarum* (Meissn.) Mez. (Lauraceae)
- 3.5. *Terminalia glabrescens* Mart. e *T. argentea* Mart. (Combretaceae)
- 3.6. *Tabebuia heptaphylla* (Vell.) Toledo (Bignoniaceae)
- 3.7. *Indigofera suffruticosa* Mill. (Fabaceae)
- 3.8. *Mascagnia pubiflora* (A. Juss.) Griseb. (Malpighiaceae)
- 3.9. *Riedeliella graciliflora* Harms (Fabaceae)

### 4. Conclusão

#### 1. Introdução

O Brasil é um país de proporções continentais que ocupa aproximadamente a

metade da América do Sul e comporta em seu território cerca de 20% da biodiversidade vegetal mundial.<sup>1</sup> Esta vasta extensão do território brasileiro abrange uma flora heterogênea, resultando em seis biomas

diferenciados. Em Mato Grosso do Sul predominam dois biomas: o Cerrado, que ocupa 61% da área, e o Pantanal, que atinge outros 25%.<sup>2</sup>

O bioma Pantanal, restrito a apenas dois estados brasileiros, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, abrange uma área de cerca de 40.000 m<sup>2</sup>. Nas últimas décadas, os impactos ambientais causados na região pela ausência de um planejamento voltado à sustentabilidade dos seus recursos naturais têm se agravado.<sup>3</sup> A vegetação do Pantanal não é uniforme, apresentando cerradões, campos úmidos e alagados, florestas estacionais semidecíduas, cordilheiras, lagoas salinas e de água doce, etc... Nele ocorrem aproximadamente 2.000 espécies de plantas, as quais são adaptadas ao regime hidrológico sazonal desta região e apresentam extrema diversificação, que varia de plantas hidrófilas (aquáticas) a xerófilas (adaptáveis a solos com pouca umidade).<sup>4,5</sup>

Embora o bioma Cerrado, segundo maior do país, seja reconhecido, com relação à sua diversidade biológica, como a savana tropical mais rica do mundo, abrigando uma flora com mais de 11.600 espécies distribuída em uma grande variedade de *habitats*, é atualmente o bioma brasileiro mais ameaçado de extinção. Até 2010, devido à expansão de atividades agropecuárias na região, aliada à exploração predatória de seu material lenhoso, cerca de 50% de sua área original de aproximadamente 203 milhões de hectares foi desmatada e, por estes motivos, encontra-se há alguns anos na lista de *hot spots*, onde são relacionados os 34 biomas do planeta mais ameaçados de extinção.<sup>6,7</sup>

O grupo de pesquisa de Química de Produtos Naturais do Instituto de Química da UFMS (PRONABio) vem estudando a composição química de espécies de plantas que ocorrem nestes dois principais biomas de Mato Grosso do Sul. Extratos de cerca de 120 espécies já foram avaliados quanto às suas atividades biológicas, e muitas delas foram quimicamente estudadas. Vários destes trabalhos foram inspirados no uso das plantas para o tratamento de doenças pela população que vive na região. Os trabalhos

também envolveram estudos de plantas com implicações numa das principais atividades econômicas do Estado, a pecuária, abrangendo a investigação de espécies tóxicas para o gado e com atividade carrapaticida. Um dos principais problemas de saúde pública no Estado, a dengue, também foi tema de investigação, através do estudo de espécies ativas contra seu vetor, o mosquito *Aedes aegypti*.

Neste contexto, são destacados neste trabalho resultados de alguns dos estudos realizados com plantas de Mato Grosso do Sul pelo PRONABio, abordando principalmente as atividades biológicas de seus constituintes, enfatizando o potencial dos biomas de Mato Grosso do Sul como fonte de substâncias de interesse medicinal, veterinário e para a saúde pública. Entre as famílias a que pertencem estas plantas, destacam-se Apocynaceae, Combretaceae, Cucurbitaceae, Erythroxylaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Malpighiaceae, Meliaceae e Rubiaceae.

## 2. Atividades biológicas e constituintes químicos das espécies estudadas

### 2.1. Plantas com potencial atividade anticâncer (atividades antiproliferativa, genotóxica, inibitória de topoisomerases e toxicidade para *Artemia salina*)

O câncer é a principal causa de morte da população mundial por doenças.<sup>8</sup> Embora existam medicamentos eficientes no tratamento quimioterápico do câncer, o desenvolvimento de resistência, bem como seus indesejáveis efeitos colaterais, tornam imprescindível a busca de novas opções de fármacos anticâncer. Considerando que cerca de 80% dos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer são derivados ou inspirados em produtos naturais,<sup>9</sup> as plantas destacam-se como uma fonte importante de potenciais fármacos para o combate desta

doença, sendo que várias espécies do Cerrado e Pantanal sul-mato-grossenses estudadas pelo PRONABio mostraram-se promissoras neste sentido.

A espécie *Galianthe thalictroides* (K. Schum.) E. L. Cabral, uma planta arbustiva do cerrado sul-mato-grossense usada pela população para a prevenção e tratamento do câncer, tem se destacado como fonte de potenciais agentes anticâncer. Das raízes desta rubiácea foram obtidos dois alcaloides de esqueleto  $\beta$ -carbólico (**1-2**), que apresentaram potentes atividades antiproliferativas no ensaio com sulforrodamina B frente a linhagens de células tumorais humanas (MCF-7 - mama, 786-0 - rim, UACC-62 - melanoma), com valores de  $IC_{50}$  na faixa de 0,22 a 3,00  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .<sup>10,11</sup> O composto **2** também foi testado frente a uma linhagem de célula neoplásica murina (B16-F10 - melanoma), com valores de  $IC_{50}$  = 19,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  (Tabela 1). Além dos alcaloides, foram também obtidos desta planta substâncias pertencentes a outras classes de metabólitos especiais (Tabela 1): as antraquinonas 1-metilizarina (**3**) e morindaparvina-A (**4**), a cumarina escopoletina (**5**), o álcool homovanílico (**6**), (-)-epicatequina (**7**) e os esteroides estigmast-4-en-3-ona (**8**), estigmast-4,22-dien-3-ona (**9**), campest-4-en-3-ona (**10**), estigmast-4-en-3,6-diona (**11**), 6- $\beta$ -hidróxi-estigmast-4-en-3-ona (**12**), estigmasterol, campesterol,  $\beta$ -sitosterol e sitosteril-3-O- $\beta$ -D-glucopiranosídeo (**13**). A avaliação da atividade genotóxica e recombinogênica da fração clorofórmica do extrato etanólico desta espécie por meio do teste SMART (*Somatic Mutation and Recombination Test*) em células de asas de *Drosophila melanogaster* revelou sua atividade mutagênica e recombinogênica.<sup>12</sup> Estas atividades estão relacionadas à presença de substâncias com atividade intercalante no DNA e inibidoras de topoisomerases, mecanismos de ação de vários fármacos utilizados no tratamento do câncer. Os alcaloides  $\beta$ -carbólicos **1** e **2**, obtidos desta fração clorofórmica, apresentaram atividade inibitória das enzimas topoisomerases I e II $\alpha$ ,

mesmo modo de ação dos fármacos anticâncer irinotecam (inibidor de topo I) e etoposídeo (inibidor de topo II $\alpha$ ), os quais foram utilizados como controles positivos nos ensaios realizados.<sup>11</sup> Além disso, estes alcaloides apresentaram atividade mutagênica e não recombinogênica no ensaio SMART.<sup>12</sup>

As plantas da família Lauraceae estudadas pelo grupo do PRONABio também têm se revelado como fontes promissoras de micromoléculas com potencial antitumoral, podendo-se destacar *Nectandra gardneri* Meisn., *Aiouea trinervis* Meisn. e *Ocotea acutifolia* (Nees) Mez. Na busca destas substâncias nos extratos vegetais estudados, foi utilizado na avaliação preliminar da bioatividade destes extratos o ensaio de toxicidade frente ao microcrustáceo *Artemia salina* (BST - *brine shrimp toxicity*). O ensaio BST é um teste rápido e de fácil execução, que tem apresentado uma boa correlação com atividade citotóxica em algumas linhagens de tumores sólidos, tendo sido citado em centenas de artigos relacionados a estudos químicos biomonitorados de extratos vegetais, visando à obtenção de compostos citotóxicos frente a linhagens de células tumorais humanas, como candidatos promissores a se tornarem agentes antitumorais. É considerado, portanto, uma das ferramentas mais utilizadas para avaliação preliminar de toxicidade, sendo considerados ativos os extratos que apresentam valores de  $DL_{50}$  inferiores a 1000  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .<sup>13,14</sup>

O extrato etanólico dos frutos de *Nectandra gardneri* apresentou toxicidade para larvas de *A. salina*, enquanto que o das folhas foi inativo. Assim, o estudo químico dos frutos biomonitorado por este ensaio levou ao isolamento da lactona isolancifolídeo (**14**) como sendo o composto bioativo (Tabela 1). As cumarinas fraxidina (**15**), fraxidina-8-O- $\beta$ -D-glucopiranosídeo (**16**) e escopoletina (**5**) e triglicérides com alto teor de ácidos palmítico, oleico e linoleico também foram obtidos, mas nenhum se mostrou ativo. Do extrato inativo das folhas

foram isolados quercetina (**17**), quercitrina (**18**) e kaempferol-3-O- $\alpha$ -L-ramnopiranosídeo (**19**).<sup>15</sup>

*Aiouea trinervis* Meisn., um arbusto encontrado no Cerrado, é considerada uma espécie com risco de extinção. Os extratos etanólicos das raízes e tronco subterrâneo desta planta foram fortemente ativos no teste de letalidade para *A. salina* (DL<sub>50</sub>= 1,93 e 0,92  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente), enquanto que o extrato das folhas apresentou atividade moderada (DL<sub>50</sub>= 262,1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). O fracionamento dos extratos das raízes e caule subterrâneo resultou no isolamento dos butanolídeos (-)-epilitsenolídeos C-1 (**20**) e C-2 (**21**), isoobtusilactona A (**22**) e obtusilactona A (**23**). Das folhas, além de **22**, foram isoladas as lignanas (+)-sesamina (**24**) e (+)-metilpiperitol (**25**), juntamente com poliprenol-12 (**26**). Poliprenóis vegetais são polímeros de unidades isoprênicas de cadeia linear, formados a partir de precursores sesqui- e diterpênicos acíclicos e encontrados em folhas de diversas espécies. Apresentam grande diversidade em tamanho da cadeia e os encontrados em Angiospermas possuem, em geral, de oito a quinze unidades isoprênicas, sendo os mais comuns com resíduos de dez a doze destas unidades.<sup>16</sup> Os compostos **20-22** e **24-25** foram avaliados quanto às atividades citotóxicas frente à linhagem de célula neoplásica Hep-2 (carcinoma de laringe), utilizando-se o ensaio MTT (*methylthiazolyldiphenyltetrazolium bromide*), sendo **20** e **22** os mais ativos (IC<sub>50</sub> = 5,96 e 4,95  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectivamente), enquanto **21**, **24** e **25** apresentaram citotoxicidade moderada. Neste mesmo estudo, foi detectada a atividade genotóxica dos extratos etanólicos pelo ensaio do cometa nas linhagens CHO K1 (ovário de hamster) e HTC (hepatoma de rato) e das substâncias **22** e **24**.<sup>17</sup> Em estudo posterior, a avaliação da atividade mutagênica e recombinogênica do extrato etanólico das folhas, utilizando como modelo biológico o ensaio SMART em asas de *Drosophila melanogaster*, mostrou que o extrato não é genotóxico nas concentrações testadas, porém os butanolídeos isoobtusilactona A (**22**) e obtusilactona A (**23**) são capazes de

interferir com o DNA, levando a mutações ou recombinações mitóticas e, portanto, apresentando genotoxicidade.<sup>18</sup>

Em outro estudo, foi avaliada a atividade genotóxica de extratos etanólicos de plantas do gênero *Ocotea*.<sup>19</sup> Plantas deste gênero são utilizadas pela população como medicamento para o tratamento de diversas doenças e, apesar de seu extenso uso popular, são escassas as pesquisas sobre a atividade genotóxica de extratos e compostos químicos obtidos de plantas desse gênero, o que representa um risco à saúde de quem consome estas plantas com fins medicinais. A avaliação do potencial genotóxico (mutagênico e recombinogênico) de extratos etanólicos obtidos das folhas de *Ocotea acutifolia* (Nees) Mez., *O. lancifolia* (Schott) Mez. e *O. minarum* (Nees & Mart.) Mez. foi efetuada por meio do ensaio SMART. Nas concentrações testadas, os extratos de *O. lancifolia* e de *O. minarum* não apresentaram atividade genotóxica, entretanto o extrato de *O. acutifolia* demonstrou elevado potencial genotóxico, induzindo altas frequências de recombinação mitótica.

O estudo da composição química das folhas e cascas do caule de *Ocotea acutifolia* resultou no isolamento de quinze alcaloides aporfínicos (**27-41**) e de um alcaloide morfinânico (**42**), além do flavonoide **19** (Tabela 1).<sup>20</sup> Oito destes alcaloides (**27**, **29**, **30**, **33**, **35**, **37**, **40** e **41**) tiveram suas atividades citotóxicas avaliadas frente a quatro linhagens de células tumorais humanas (Hep-2 - carcinoma de laringe, MCF-7 - carcinoma de mama, B16-F10 - melanoma e 786-0 - carcinoma de rim). (+)-Ocoteína (**27**), (+)-dicentrina (**33**), (+)-neolitsina (**40**) e thalicminina (**41**) foram significativamente ativos frente a pelo menos uma das linhagens celulares, com valores de IC<sub>50</sub> entre 8,1 e 12,9  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Os resultados obtidos para (+)-6S-N-óxido-ocoteína (**30**) e **27** revelaram que a função N-óxido em **30** reduz sua atividade citotóxica em relação à apresentada por **27**. Do mesmo modo, o grupo hidroxila em C-8 reduz a citotoxicidade de (+)-leucoxina (**37**) em comparação com a de **33**. Já a presença do grupo metilenodióxi nas posições 1 e 2 de

**40**, no lugar dos grupos hidroxila e metoxila, como em (+)-isodomecicina (**37**), aumenta a atividade daquele alcaloide. De maneira semelhante, a introdução de um grupo metoxila em C-3 torna **27** mais ativo em relação a **33**, no que se refere às linhagens Hep-2, MCF-7 e 786-0. Outro estudo avaliou a atividade genotóxica por meio do ensaio SMART dos alcaloides previamente isolados **27**, **30**, **33**, **41** e **35**, onde os quatro primeiros apresentaram atividade genotóxica dose-dependente e também recombinogênica, sendo que (+)-dicentrina (**33**) e thalicminina (**41**) foram os mais ativos, apresentando resultados comparáveis aos do controle positivo, o agente altamente genotóxico doxorubicina. Estes quatro alcaloides, particularmente **33** e **41**, induziram preferencialmente eventos de recombinação ao invés de outros eventos mutagênicos, o que sugere sua ação como agentes intercalantes do DNA, interferindo com a atividade catalítica das enzimas topoisomerases.<sup>21</sup> Estes resultados também estão associados às atividades citotóxicas observadas para estes alcaloides e também à atividade genotóxica e recombinogênica do extrato etanólico das folhas de *Ocotea acutifolia*.

Os resultados obtidos nos estudos realizados com os extratos e substâncias isoladas de *Galianthe thalictroides* e *Ocotea acutifolia* sugerem cuidados quanto ao uso indiscriminado destas espécies pela população. Portanto, são imprescindíveis estudos farmacológicos e outros adicionais sobre a toxicologia destes alcaloides, não apenas para esclarecer seus mecanismos de ação, como também para que sejam avaliados os seus possíveis efeitos adversos, contribuindo para a segurança do uso medicinal destas plantas.

Da madeira e das cascas do caule de *Terminalia fagifolia*, árvore da família Combretaceae ocorrente no Cerrado de Mato Grosso do Sul, conhecida como “capitão do seco” e usada na medicina popular para o tratamento de tumores, foram obtidos doze flavonoides (**43-54**) e

nove triterpenoides com esqueletos dos tipos oleanano (**55-64**), lupano (**65**) e ursano (**66**), juntamente com ácido gálico (**67**) e  $\beta$ -sitosterol.<sup>22</sup> Quinze dos compostos obtidos, incluindo três flavanonas (**44**, **45** e **48**), uma flavana (**50**), duas chalconas (**51** e **52**), dois diarilpropanos (**53** e **54**) e sete triterpenos (**55-61**) e os derivados mono-, di- e tri-*O*-metilados **62** a **64** (isolados após reação do triterpeno **61** com diazometano), foram avaliados quanto às suas atividades antiproliferativas frente a células Hep-2 (carcinoma de laringe) e H-292 (carcinoma mucoepidermoide humano), empregando-se o ensaio com MTT. Dentre os compostos testados, 2',4'-di-hidróxi-4'-metoxichalcona (**51**), 2',4'-di-hidróxi-4'-metoxichalcona (**52**), 1-(2'-hidróxi-4',6'-dimetoxifenil)-3-(3''-metóxi-4''-hidroxifenil)-propano (**54**) e os derivados 23-(3'',4''-di-*O*-metil)-galoilarjunglucosídeo II (**63**) e 23-(3'',4'',5''-tri-*O*-metil)-galoilarjunglucosídeo II (**64**) apresentaram citotoxicidade significativa, com valores de IC<sub>50</sub> de 9,7 a 23,2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , enquanto 1-(4'-hidróxi-2'-metoxifenil)-3-(3''-metóxi-4''-hidroxifenil)-propano (**53**) e ácido arjúnico (**55**) foram moderadamente ativos (IC<sub>50</sub> entre 30,7 e 41,4  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) [Tabela 1].

O estudo químico guiado pelo ensaio de letalidade para *A. salina* do extrato etanólico dos galhos de *Erythroxylum suberosum* A. St.-Hil., espécie da família Erythroxylaceae encontrada no Cerrado, resultou no isolamento de três diterpenos abietânicos (**68-70**) e dois de esqueleto do tipo ent-caurano (**71** e **72**), presentes na fração ativa (Tabela 1). Quatro dos cinco diterpenos, 7-oxo-16-hidróxi-abiet-15(17)-en-19-al (**68**), 7-oxo-abiet-15(17)-en-16-ol (**69**), 7 $\alpha$ ,16-dihidróxi-abiet-15(17)-en-19-al (**70**) e ent-7 $\alpha$ ,15 $\beta$ -di-hidróxi-caur-16-en-19-oato de metila (**72**), foram avaliados quanto às suas toxicidades frente a *Artemia salina*, sendo que todos foram consideravelmente ativos (valores de DL<sub>50</sub> compreendidos entre 34,6 e 53,5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) e, portanto, potenciais agentes citotóxicos.<sup>23</sup> Os flavonoides ombuína-3-rutinosídeo (**73**) e rutina (**74**) foram isolados de uma fração inativa do extrato dos galhos e do extrato inativo das folhas,

respectivamente. Apesar de espécies do gênero *Erythroxylum* serem bem conhecidas pela ocorrência de alcaloides tropânicos,<sup>24</sup> esta classe de substâncias não foi detectada nos extratos das folhas e dos galhos de *E. suberosum*.

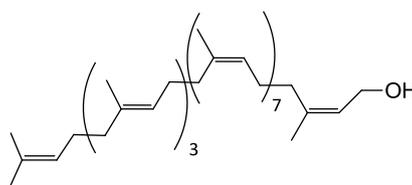
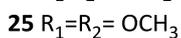
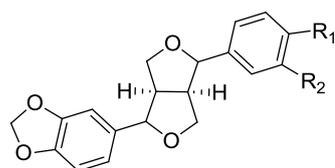
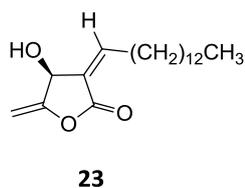
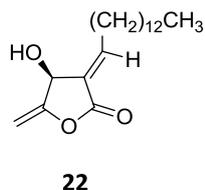
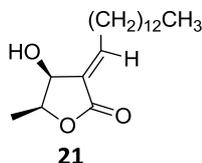
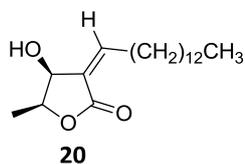
Empregando-se a mesma abordagem de busca de potenciais agentes antitumorais, com base nos resultados obtidos no teste de toxicidade para *A. salina* com os extratos vegetais, o estudo químico guiado por este ensaio do extrato etanólico bioativo dos frutos de uma Euphorbiaceae do Cerrado, *Mabea fistulifera* subsp. *robusta* Emmerich, forneceu o flavonoide naringenina 7-*O*-β-(3'',6''-di-*p*-cumaroil)-glucosídeo (**75**) como o composto bioativo (DL<sub>50</sub> = 2,0 μg.mL<sup>-1</sup>).<sup>25</sup> Naringenina 7-*O*-β-(3''-*p*-cumaroil)-glucosídeo (**76**), naringenina 7-*O*-β-(6''-*p*-cumaroil)-glucosídeo (**77**) e o éster etílico do ácido gálico (**78**) também foram isolados, porém não apresentaram atividade, assim como os extratos das folhas e dos galhos (Tabela 1).

*Macrosiphonia petraea* (A. St.-Hil.) Kuntze

(Apocynaceae) é uma planta conhecida popularmente como "velame", sendo a infusão das suas raízes usada na medicina popular de Mato Grosso do Sul para o tratamento de doenças inflamatórias. O extrato das raízes desta espécie apresentou toxicidade para *A. salina*.<sup>26</sup> A investigação da composição química das raízes conduziu à identificação de 17 compostos pertencentes a quatro classes diferentes: dois pregnanos, 12β-hidroxipregna-4,6,16-trien-3,20-diona (neridienona A, **79**) e 12β-hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona (cybisterol, **80**), um ácido graxo hidroxilado (ácido 5-hidroxi-octadeca-6(*E*)-8(*Z*)-dienoico, **81**) dois lignoides, pinosinol (**82**) e 8α-hidroxipinosinol (**83**) e dez triterpenos pentacíclicos (**59**, **66**, **84-91**), além dos esteroides β-sitosterol e estigmasterol.<sup>27</sup> Neridienona A (**79**) apresenta atividade anti-inflamatória e é citotóxica para células humanas,<sup>28</sup> sendo, provavelmente, responsável pela atividade atribuída ao uso popular e pelas atividades tóxicas para *A. salina*<sup>26,27</sup> e genotóxica (dados não publicados) demonstradas pelo extrato etanólico das raízes de *M. petraea*.

**Tabela 1.** Fórmulas estruturais e atividades das substâncias isoladas das plantas estudadas com potencial atividade antitumoral e genotóxica/ antigenotóxica

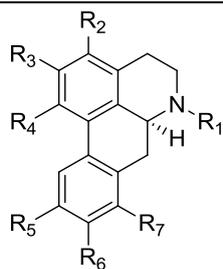
<p>1 R= CH<sub>2</sub>OH 2 R= CH<sub>3</sub></p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p> <p>7</p> <p>8</p> <p>9</p> <p>10</p> <p>11</p> <p>12</p> <p>13</p>	<p><b>Galianthe thalictroides</b>,<sup>10,11,12</sup> raízes. Compostos <b>1</b> e <b>2</b> possuem atividade citotóxica contra células humanas 786-0 (carcinoma de rim), MCF-7 (adenocarcinoma de mama), UACC-62 (melanoma) e contra células murinas B16-F10 (melanoma).</p>
<p>14</p> <p>15 R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= OH 16 R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= O-β-D-Glc</p> <p>17 R<sub>1</sub>= OH, R<sub>2</sub>= H 18 R<sub>1</sub>= OH, R<sub>2</sub>= α-L-Rham 19 R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= α-L-Rham</p>	<p><b>Nectandra gardneri</b>,<sup>15</sup> frutos. Isolancifolídeo (<b>14</b>) demonstrou ser a substância tóxica frente a <i>Artemia salina</i>. As substâncias <b>15</b>, <b>16</b> e <b>5</b> foram inativas, da mesma forma que <b>17</b> e <b>18</b>, obtidas das folhas.</p>



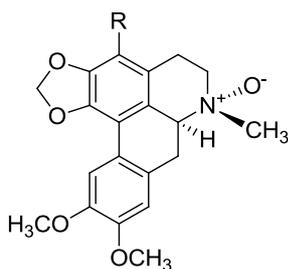
*Aiouea trinervis*,<sup>17</sup>  
raízes e caule  
subterrâneo.

Foram isolados o epilitsenolideo C-1 (**20**), epilitsenolideo C-2 (**21**), iso-obtusilactona (**22**) e obtusilactona (**23**). Os compostos **20** e **22** foram os mais ativos contra células humanas Hep<sub>2</sub> (carcinoma de laringe), enquanto **20** e **24** apresentaram efeito genotóxico (ensaio do cometa). Das folhas, além de **20**, foram isolados **24** e **25**.

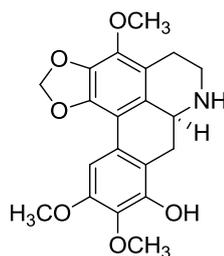
Em trabalho posterior,<sup>18</sup> demonstrou-se que **23** e **24** apresentaram efeito genotóxico (ensaio SMART).



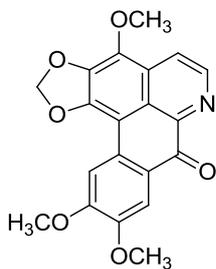
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>
<b>27</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>28</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH
<b>29</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>33</b>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>34</b>	H	H	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>35</b>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH
<b>36</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>37</b>	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O		H
<b>38</b>	CH <sub>3</sub>	H	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>39</b>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	H
<b>40</b>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> O		OCH <sub>2</sub> O		H



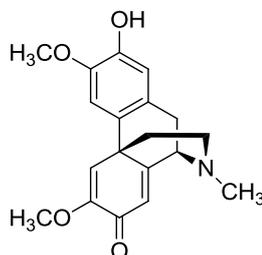
**30** R = H  
**31** R = OH



**32**



**41**



**42**

***Ocotea acutifolia***,<sup>20</sup>

folhas e cascas do caule.

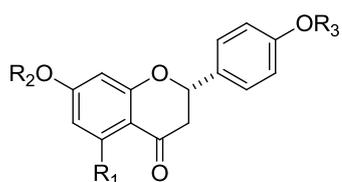
Foram isolados quinze alcaloides aporfínicos e o flavonoide **19**.

(+)-Ocoteína (**27**), (+)-dicentrina (**33**), (+)-neolitsina (**40**) e thalicminina (**41**)

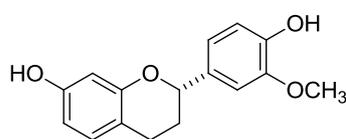
foram significativamente ativos frente a pelo menos uma das linhagens celulares testadas.

A ocoteína (**27**) demonstrou elevada atividade contra células Hep-2, e neolitsina foi o alcaloide mais citotóxico contra as linhagens de células MCF-7 e B16-F10.

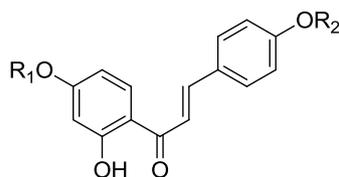
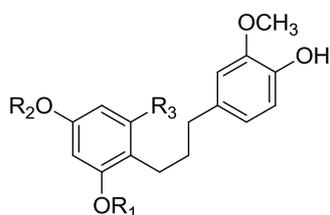
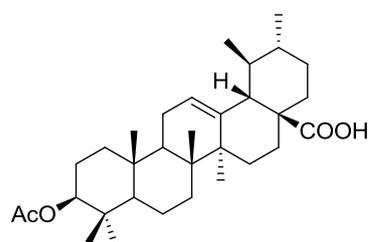
Thalicminina (**41**) foi o composto mais ativo contra a células 786-0.



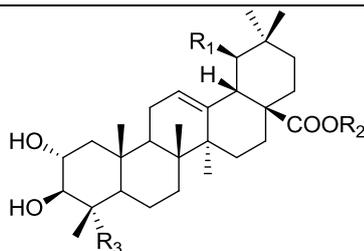
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
43	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
44	OH	H	CH <sub>3</sub>
45	OH	H	H
46	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
47	H	H	CH <sub>3</sub>
48	H	CH <sub>3</sub>	H
49	OH	CH <sub>3</sub>	H



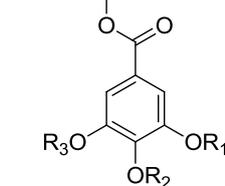
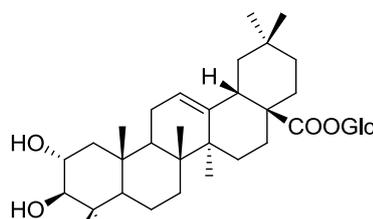
50

51 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>52 R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=H53 R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H54 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>

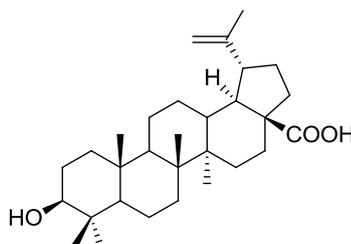
66



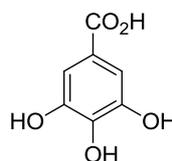
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
55	OH	H	CH <sub>3</sub>
56	OH	β-D-Glc	CH <sub>3</sub>
57	OH	H	CH <sub>2</sub> OH
58	OH	β-D-Glc	CH <sub>2</sub> OH
59	H	H	CH <sub>2</sub> OH
60	H	β-D-Glc	CH <sub>2</sub> OH



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
61	H	H	H
62	H	CH <sub>3</sub>	H
63	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
64	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>



65

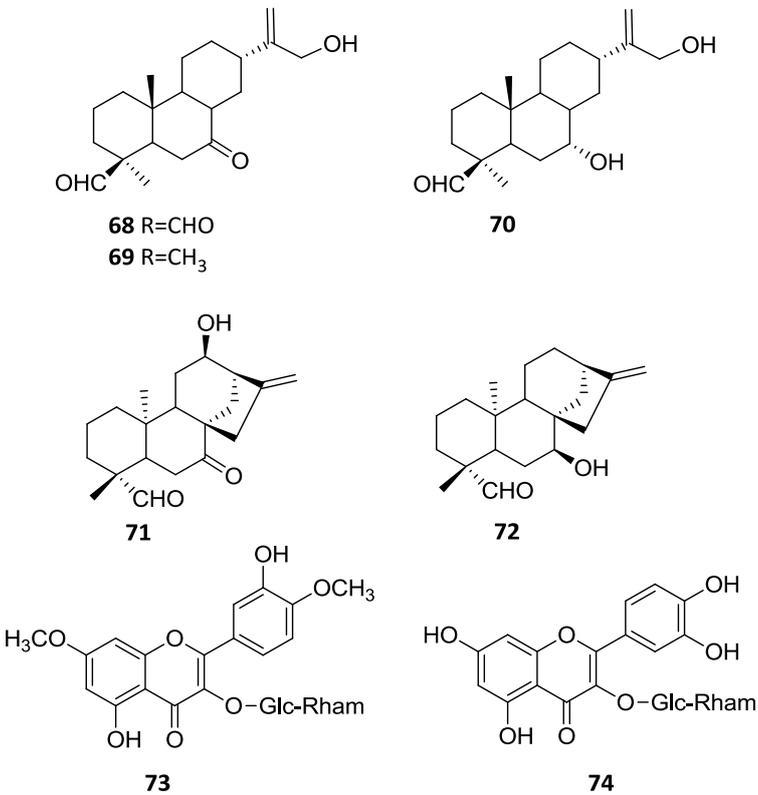
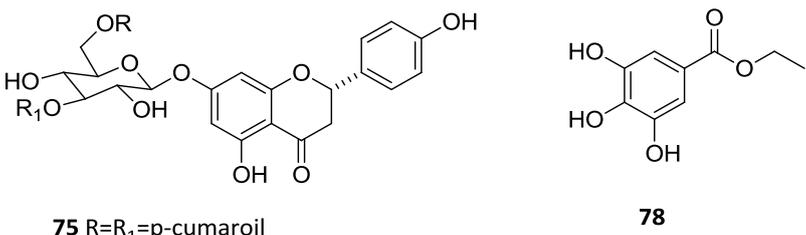


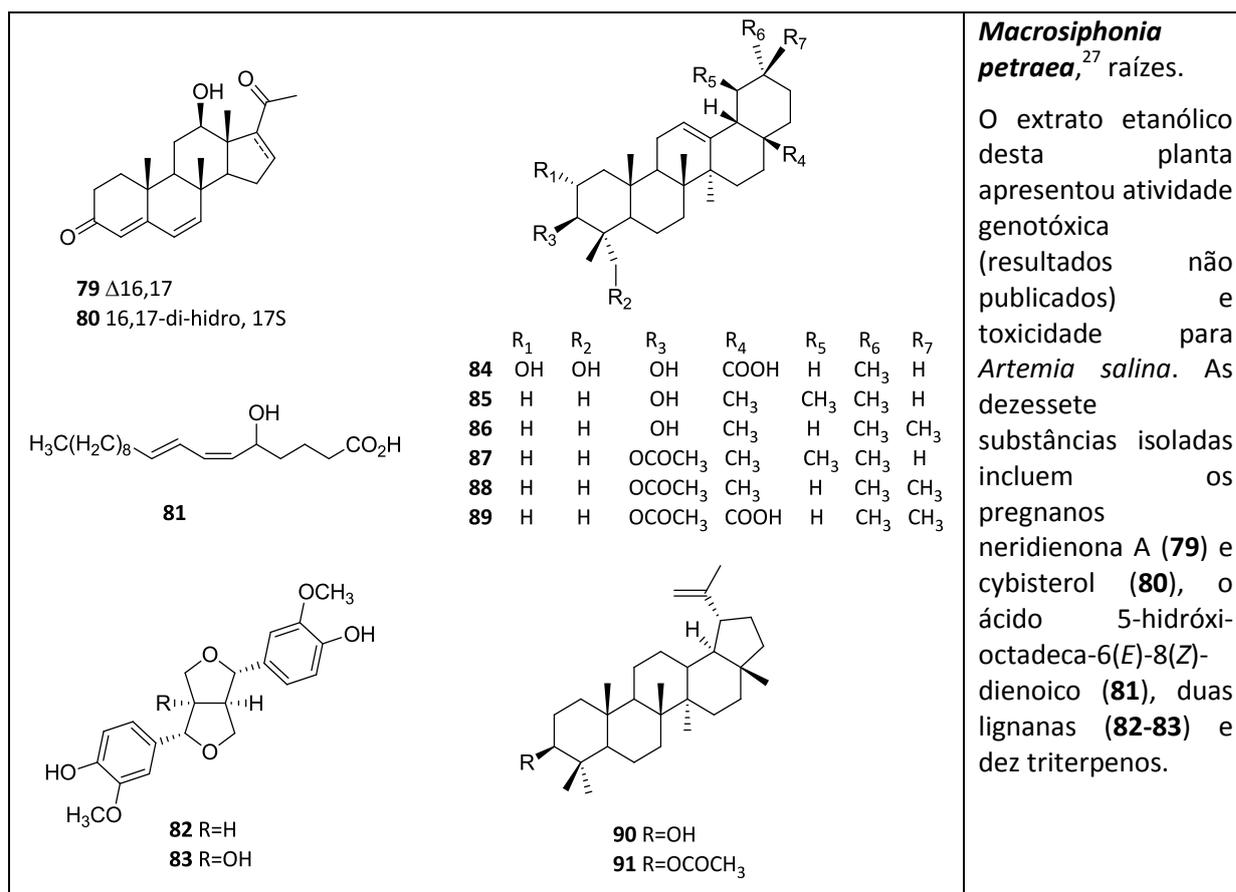
67

### *Terminalia fagifolia*,<sup>22</sup> cerne.

As chalconas isoméricas 2',4'-di-hidróxi-4-metoxichalcona (51) e 2',4'-di-hidróxi-4'-metoxichalcona (52) e o diarilpropano 1-(2'-hidróxi-4',6'-dimetoxifenil)-3-(3''-metóxi-4''-hidroxifenil)-propano (54) demonstraram atividade sobre linhagens de células Hep<sub>2</sub> e H<sub>292</sub>.

Os triterpenos pentacíclicos 23-(3'',4''-di-O-metil)-galoilarjun-glucosídeo II (63) e 23-(3'',4'',5''-tri-O-metil)-galoilarjun-glucosídeo (64) também foram ativos sobre células Hep<sub>2</sub> e H<sub>292</sub>.

 <p> <b>68</b> R=CHO  <b>69</b> R=CH<sub>3</sub> </p> <p> <b>71</b>  <b>72</b> </p> <p> <b>73</b>  <b>74</b> </p>	<p><b>Erythroxylum suberosum</b>,<sup>23</sup> galhos.</p> <p>Os diterpenos <b>68</b>, <b>69</b>, <b>70</b> e <b>72</b> apresentaram moderada atividade frente a <i>Artemia salina</i> e, portanto, são potenciais agentes citotóxicos.</p>
 <p> <b>75</b> R=R<sub>1</sub>=p-cumaroil  <b>76</b> R= p-cumaroil, R<sub>1</sub>=H  <b>77</b> R=H, R<sub>1</sub>= p-cumaroil         </p> <p> <b>78</b> </p>	<p><b>Mabea fistulifera</b>,<sup>25</sup> frutos.</p> <p>O composto bioativo foi caracterizado como sendo a naringenina 7-O-β-(3'',6''-di-p-cumaroil)-glucosídeo (<b>75</b>), através do estudo biomonitorado por ensaio de toxicidade sobre <i>Artemia salina</i> (BST). Também foram isolados da planta os compostos <b>76-78</b>.</p>



## 2.2. Plantas com atividades antimicrobiana e leishmanicida

A espécie *Nectandra megapotamica* (Spreng.) Mez, uma laurácea conhecida popularmente por “canela-preta” ou “canelado-mato”, ocorre desde o sul de Minas Gerais até o Rio Grande do Sul e também na região Centro-Oeste. Em Mato Grosso do Sul é encontrada nas regiões central e sul do estado, sendo distribuída em diversas localidades, porém sempre ocorrendo em matas ciliares. O estudo químico das cascas do caule de um espécime de *N. megapotamica* coletado na região do Cerrado de Mato Grosso do Sul resultou no isolamento e identificação de quatro fenilpropanóides, elemicina (**92**), isoelemicina (**93**), ( $\pm$ )-eritro-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2-propanodiol (**94**) e ( $\pm$ )-treo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2-propanodiol (**95**), um derivado do ácido gálico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico (**96**), uma flavana, (-)-epicatequina (**7**) e um sesquiterpeno,

*trans*-1(10)-epóxi-4(15)-cariofileno (**97**) [Tabela 2].<sup>29</sup> As seis substâncias aromáticas isoladas foram ativas frente às cepas dos gêneros *Candida* (*C. albicans* ATCC 90028, *C. krusei* ATCC 6258, *C. tropicalis* ATCC 760) e *Cryptococcus* (*C. neoformans* ATCC 32045), avaliadas pelo método da microdiluição, apresentando valores de CIM entre 50 e 100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

Dos galhos de *Combretum laxum* Jacq. (Combretaceae), uma liana ocorrente no Pantanal e conhecida como “pombeiro branco”, foram isolados seis triterpenos com esqueleto oleanano, sendo cinco glicosilados (**99-103**), três com esqueleto ursano, dos quais dois glicosilados (**105** e **106**) e dois com esqueleto lupano, um deles glicosilado (**65** e **107**) [Tabela 2].<sup>30</sup> As propriedades antifúngicas de **99** (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-tri-hidróxi-olean-12-en-28-oato de  $\beta$ -D-glucopiranosila), **98** (ácido arjunólico), **102** (chebulosídeo II), **103** (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,6 $\beta$ -tri-hidróxi-olean-12-en-28-oato de  $\beta$ -D-glucopiranosila), **65** (ácido betulínico), **107** (quadransídeo I) e das

misturas de **98** (ácido arjunólico) e **104** (ácido asiático), **100** (arjunglucosídeo II) e **105** (quadranosídeo IV) e **101** (bellericosídeo) e **106** ( $2\alpha,3\beta,23,24$ -tetra-hidroxiurs-12-en-28-oato de  $\beta$ -D-glucopiranosila) foram avaliadas frente a cepas de *Candida krusei* ATCC 6258, *C. albicans* ATCC 90028 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32045, utilizando-se a técnica de microdiluição. Todos os compostos apresentaram atividade antifúngica contra as cepas testadas. O triterpeno **98** foi ativo contra as três cepas de fungos, com CIM =  $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , enquanto **65** foi mais ativo contra *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (CIM =  $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) e **102** contra *C. neoformans* (CIM =  $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ).

Das raízes de *Andira humilis* Mart. ex Benth. (Fabaceae) foram isolados oito isoflavonoides, compreendendo três isoflavonas (**108-110**), quatro isoflavonas glicosiladas (**111-114**) e uma isoflavanona (**115**), além de um flavonol e seu derivado glicosilado (**116** e **117**) [Tabela 2].<sup>31</sup> A isoflavona biochanina A (**108**) e seus derivados glicosilados **111-114** foram avaliados com relação às suas atividades antifúngicas frente a cepas de *Candida albicans* ATCC 90028, *C. glabrata* ATCC 9030, *C. krusei* ATCC 6258, *C. parapsilosis* ATCC 22019 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32045, pelo método da microdiluição, e de toxicidade para *A. salina*. As isoflavonas glicosiladas **111** a **114** apresentaram fraca atividade contra as cinco cepas fúngicas testadas (CIM  $\leq 200 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) e a biochanina A (**108**) foi inativa. Por outro lado, **108** foi tóxica para larvas de *A. salina* (DL<sub>50</sub> =  $26,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ), enquanto **111** e **112** foram consideradas inativas (DL<sub>50</sub> >  $1000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). Os resultados sugerem que os resíduos de açúcar ligados ao esqueleto da aglicona (isoflavona) são responsáveis pelas propriedades antifúngicas apresentadas por **111-114**, enquanto que, ao mesmo tempo, tornam estes compostos não tóxicos frente a *A. salina*.

Na busca de novas espécies do Cerrado sul-mato-grossense como fontes de

substâncias com propriedades antimicrobianas e leishmanicida, foi realizada uma triagem com 23 extratos de 14 espécies de plantas medicinais ocorrentes neste bioma. Estes extratos foram avaliados quanto às atividades antibacteriana (frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) e antifúngica (frente a *Candida albicans* ATCC 90028, *C. krusei* ATCC 6258 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264), além de leishmanicida frente a *Leishmania amazonensis* e tóxica para *Artemia salina*.<sup>26</sup> A avaliação da atividade antifúngica mostrou que nove dos extratos etanólicos testados foram ativos frente a pelo menos uma cepa fúngica. A espécie *Maprounea guianensis* Aubl. (Euphorbiaceae) foi a que mais se destacou neste ensaio, inibindo o crescimento de todas as cepas testadas, com valores de CIM variando entre  $15,6$  a  $125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , enquanto a espécie *Bowdichia virgilioides* Kunth (Leguminosae/Faboideae) apresentou potente atividade inibitória frente a *Cryptococcus neoformans* (CIM =  $31,25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). Com relação à atividade antibacteriana, quatro espécies inibiram o crescimento de *S. aureus*, com valores de CIM inferiores a  $1000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ : *Bowdichia virgilioides*, *Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne (Leguminosae/ Caesalpinioideae), *Luehea paniculata* Mart. (Tiliaceae) e *Maprounea guianensis*. Seis extratos de cinco espécies avaliadas, *Bowdichia virgilioides* - sementes, *Centratherum punctatum* Cass. (Asteraceae), *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) e *Melancium campestre* Naudin (Cucurbitaceae) – partes aéreas e *Vernonia ferruginea* Less. (Asteraceae) – ramos e folhas, apresentaram atividade tóxica frente a formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, com valores de IC<sub>50</sub> na faixa de  $6,25$  a  $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , sendo que a atividade leishmanicida mais potente foi observada para o extrato de *M. charantia* (IC<sub>50</sub> =  $6,25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). A avaliação da atividade tóxica frente a *Artemia salina* revelou seis plantas ativas (DL<sub>50</sub> <  $1000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), dos quais os extratos das sementes de *B. virgilioides* e das raízes de *Macrosiphonia petraea*

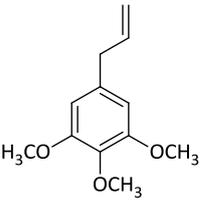
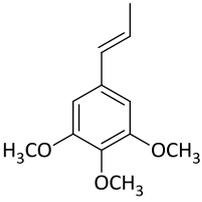
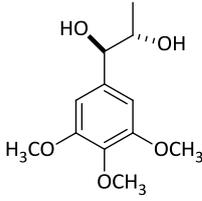
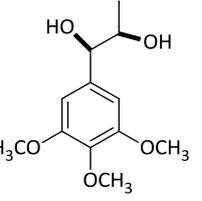
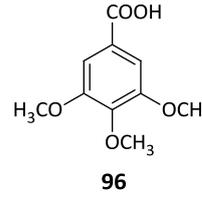
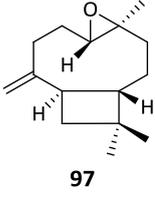
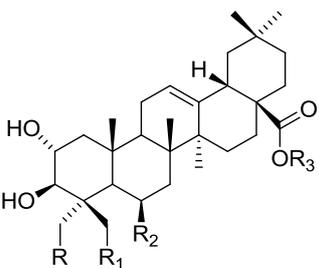
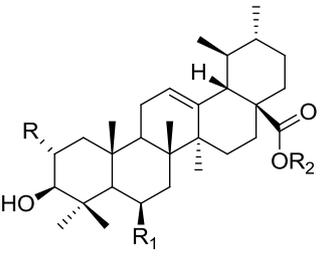
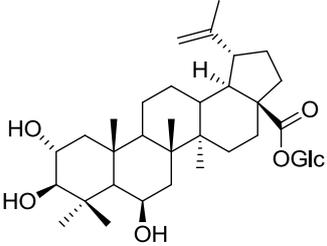
(Apocynaceae) foram os mais ativos, com  $DL_{50} = 3,53$  e  $16,62 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente.

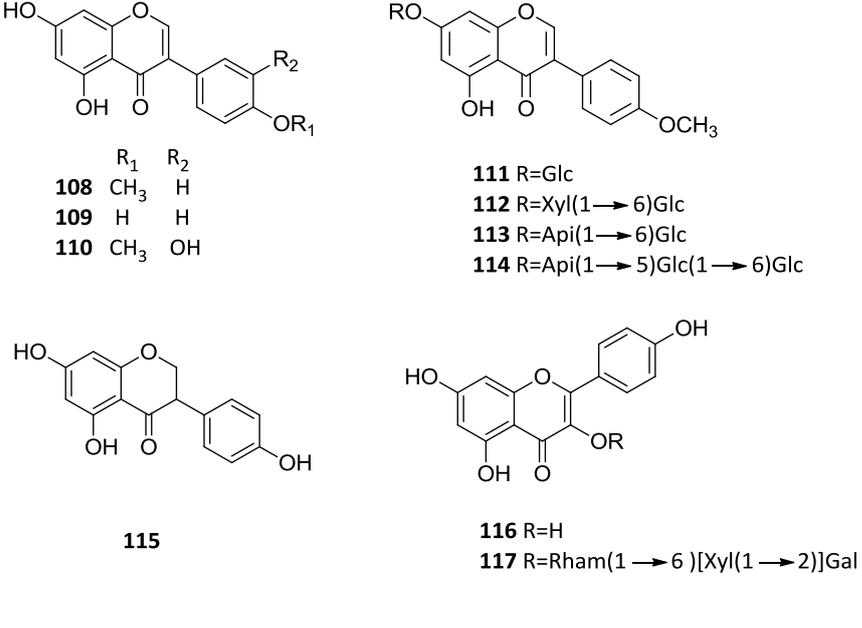
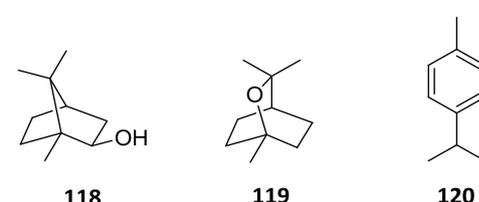
Outras seis espécies do Cerrado que são usadas na medicina tradicional para o tratamento de doenças infecciosas e outras enfermidades também foram investigadas quanto às suas propriedades antifúngicas e antibacterianas. Foram testados os extratos (além de fases provenientes de suas partições) de *Erythroxylum suberosum* St. Hil. (Erythroxylaceae), *Hyptis crenata* Pohl. ex Benth. (Lamiaceae), *Roupala brasiliensis* Klotz. (Proteaceae), *Simarouba versicolor* St. Hil. (Simaroubaceae), *Guazuma ulmifolia* Lam. (Sterculiaceae) e *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. (Burseraceae).<sup>32</sup> As atividades antimicrobianas foram avaliadas pelo ensaio de microdiluição em caldo contra seis cepas fúngicas, *Candida albicans* ATCC 90028, *C. glabrata* ATCC 9030, *C. krusei* ATCC 6258, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. tropicalis* ATCC 760 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32045, e cinco cepas bacterianas (Gram-positivas e negativas), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Todas as plantas investigadas apresentaram propriedades antimicrobianas contra pelo menos um tipo de microrganismo. O maior espectro de ação foi demonstrado pelo extrato das cascas dos galhos de *R. brasiliensis*, o qual inibiu o crescimento de todas as cepas fúngicas testadas, com as maiores atividades frente a *C. glabrata* (CIM =  $15,6 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) e *C. krusei* (CIM =  $31,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ). Com relação às bactérias, o crescimento de *S. aureus* foi inibido por todos os extratos testados (valores de CIM  $\leq 125 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ). Resultados

significativos frente às cepas fúngicas ou bacterianas (MIC  $\leq 62,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) foram também encontrados para as fases da partição dos extratos. Os resultados apontam uma correlação com a indicação de uso tradicional destas plantas para o tratamento de doenças respiratórias e gastrointestinais e/ou doenças de pele, tornando-as fonte potencial de novos agentes antimicrobianos, particularmente *Hyptis crenata*, *Erythroxylum suberosum* e *Roupala brasiliensis*.<sup>32</sup>

Num trabalho posterior, o óleo essencial das partes aéreas de *Hyptis crenata*, ocorrente no Cerrado, cujos constituintes principais foram caracterizados como borneol (17,8%, **118**), 1,8-cineol (15,6%, **119**) e *p*-cimeno (7,9%, **120**), foi avaliado quanto às suas propriedades antimicrobianas frente a seis cepas fúngicas (*Candida albicans* ATCC 90028, *C. glabrata* ATCC 9030, *C. krusei* ATCC 6258, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. tropicalis* ATCC 760 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32045) e cinco bacterianas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29218, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603), utilizando-se a técnica de microdiluição (Tabela 2). As atividades fungicidas e bactericidas apresentadas foram confirmadas pelos respectivos valores de CFM (concentração fungicida mínima) e CBM (concentração bactericida mínima).<sup>33</sup> O óleo mostrou-se ativo contra nove dos onze microorganismos testados. As maiores atividades foram observadas contra *Cryptococcus neoformans* (CIM =  $62,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) e contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* (CIM =  $62,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ).

**Tabela 2.** Fórmulas estruturais e atividades antimicrobianas das substâncias isoladas das plantas estudadas

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>92</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>93</b></p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>94</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>95</b></p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>96</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>97</b></p> </div> </div>	<p><b><i>Nectandra megapotamica</i></b>,<sup>29</sup> cascas do caule.</p> <p>As substâncias <b>7</b> e <b>92</b> a <b>96</b> foram ativas frente às cepas de fungos dos gêneros <i>Candida</i> e <i>Cryptococcus</i> testadas.</p>																																																			
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <table style="margin-top: 10px; width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> <th>R<sub>3</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>98</b></td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td><b>99</b></td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> <tr> <td><b>100</b></td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> <tr> <td><b>101</b></td> <td>OH</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> <tr> <td><b>102</b></td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> <tr> <td><b>103</b></td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> </tbody> </table> <table style="margin-top: 10px; width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>R</th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>104</b></td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td><b>105</b></td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> <tr> <td><b>106</b></td> <td>OH</td> <td>OH</td> <td>β-D-Glc</td> </tr> </tbody> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p><b>107</b></p> </div>		R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	<b>98</b>	OH	H	H	H	<b>99</b>	H	OH	H	β-D-Glc	<b>100</b>	OH	H	H	β-D-Glc	<b>101</b>	OH	OH	H	β-D-Glc	<b>102</b>	OH	H	OH	β-D-Glc	<b>103</b>	H	H	OH	β-D-Glc		R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<b>104</b>	OH	H	H	<b>105</b>	OH	H	β-D-Glc	<b>106</b>	OH	OH	β-D-Glc	<p><b><i>Combretum laxum</i></b>,<sup>30</sup> caule.</p> <p>Foram isolados onze triterpenos, sendo cinco glicosilados. Todos apresentaram atividade antifúngica contra as cepas testadas. O ácido arjunólico (<b>98</b>) foi o mais ativo contra as três cepas de fungos, enquanto o ácido betulínico (<b>65</b>) demonstrou maior atividade contra <i>Candida albicans</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i> e o chebulosídeo II (<b>102</b>) contra <i>C. neoformans</i>.</p>
	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>																																																
<b>98</b>	OH	H	H	H																																																
<b>99</b>	H	OH	H	β-D-Glc																																																
<b>100</b>	OH	H	H	β-D-Glc																																																
<b>101</b>	OH	OH	H	β-D-Glc																																																
<b>102</b>	OH	H	OH	β-D-Glc																																																
<b>103</b>	H	H	OH	β-D-Glc																																																
	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>																																																	
<b>104</b>	OH	H	H																																																	
<b>105</b>	OH	H	β-D-Glc																																																	
<b>106</b>	OH	OH	β-D-Glc																																																	

 <p> <math>R_1</math>   <math>R_2</math>  <b>108</b> CH<sub>3</sub>   H  <b>109</b> H   H  <b>110</b> CH<sub>3</sub>   OH         </p> <p> <b>111</b> R=Glc  <b>112</b> R=Xyl(1→6)Glc  <b>113</b> R=Api(1→6)Glc  <b>114</b> R=Api(1→5)Glc(1→6)Glc         </p> <p> <b>115</b>  <b>116</b> R=H  <b>117</b> R=Rham(1→6)[Xyl(1→2)]Gal         </p>	<p><b>Andira humilis</b>,<sup>31</sup> raízes.</p> <p>As isoflavonas <b>111</b> a <b>114</b> apresentaram fraca atividade antifúngica e <b>108</b> foi inativa.</p>
 <p> <b>118</b>   <b>119</b>   <b>120</b> </p>	<p><b>Hyptis crenata</b>,<sup>33</sup> partes aéreas.</p> <p>O óleo essencial mostrou-se ativo contra nove dos onze microorganismos testados, sendo seis cepas fúngicas e cinco bacterianas. Foram caracterizados por CG-EM 23 componentes do óleo essencial, sendo borneol (<b>118</b>), 1,8-cineol (<b>119</b>) e <i>p</i>-cimeno (<b>120</b>) os constituintes majoritários.</p>

### 2.3. Plantas com atividade larvicida contra o vetor da dengue

A partir de 30 espécies de plantas nativas do Pantanal e Cerrado de Mato Grosso do Sul foram obtidos 42 extratos, os quais foram avaliados quanto à atividade larvicida contra

*Aedes aegypti* (cepa Rockefeller), vetor da Dengue, Dengue hemorrágica e Chicungunya.<sup>34</sup> Dentre os extratos testados, o obtido da casca do tronco de *Ocotea velloziana* (Meisn.) Mez (Lauraceae) foi o mais ativo. Através de um fracionamento biomonitorado deste extrato, o componente ativo foi isolado e caracterizado como sendo

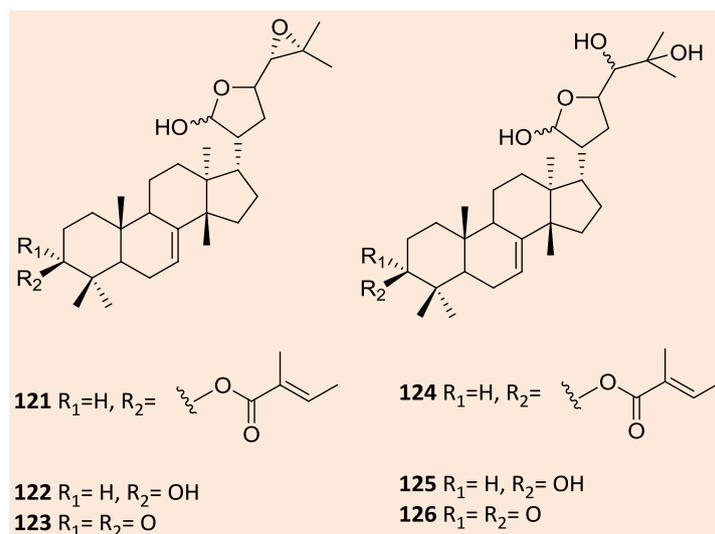
o alcalóide aporfínico (+)-dicentrina (**33**). Em relação ao inseticida organofosforado comercial temephos ( $CL_{50} = 2,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ), a (+)-dicentrina apresentou um efeito larvicida baixo ( $CL_{50} = 30,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ), porém há que se destacar a seletividade deste composto, visto que a planta contém vários outros alcaloides, todos inativos.

#### 2.4. Plantas com atividade acaricida

Mato Grosso do Sul é considerado um dos maiores produtores de gado de corte do país. Dentre as doenças que acometem os bovinos *Bos taurus* e seus cruzamentos, destaca-se a Tristeza Parasitária Bovina (causada pelos hemoparasitas *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e pela rickettsia *Anaplasma marginale*), cujo principal transmissor é o carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. No Brasil, os prejuízos gerados por este ectoparasita para a pecuária são da ordem de US\$ 3,24 bilhões anuais.<sup>35</sup> Os métodos tradicionais para o controle deste ácaro têm sido o emprego indiscriminado de acaricidas sintéticos, que além de causarem o surgimento de espécies resistentes, têm provocado sérios problemas ambientais. Consequentemente, estratégias alternativas para o controle do carrapato bovino, envolvendo a busca de novos agentes acaricidas de fontes naturais, têm atraído o interesse do meio científico.<sup>36,37</sup>

Num estudo realizado pelo PRONABio, um total de 73 extratos de diferentes partes anatômicas de 44 espécies de plantas pertencentes a 24 famílias, nativas do Cerrado e Pantanal de Mato Grosso do Sul, foi avaliado *in vitro* quanto ao seu efeito sobre o ciclo reprodutivo de fêmeas ingurgitadas do carrapato bovino *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, utilizando o teste de imersão de adultos.<sup>38</sup> Dos extratos testados, o obtido a partir dos

frutos de *Guarea kunthiana* A. Juss. (Meliaceae) apresentou 99,1% de eficácia na inibição da postura dos ovos. Extratos de outras três espécies mostraram-se moderadamente ativos: dos caules de *Nymphaea amazonum* Mart. & Zucc. (Nymphaeaceae) [51,7%], do caule de *Strychnos pseudoquina* A. St.-Hil. (Loganiaceae) [48,0%] e das folhas de *Ocotea lancifolia* (Schott) Mez (Lauraceae) [34,5%], enquanto que os demais extratos mostraram ser fracamente ativos ou inativos. Este trabalho se constituiu no primeiro relato sobre a bioatividade dos extratos dessas espécies sobre a oviposição de fêmeas de *R. microplus*. Com base nos resultados significativos obtidos com os extratos supracitados, em especial, o obtido dos frutos de *Guarea kunthiana*, estas espécies foram consideradas potenciais candidatas para utilização em programas integrados de controle do carrapato, aumentando a possibilidade da utilização de produtos naturais como alternativas aos pesticidas sintéticos. Assim, num trabalho posterior, foi realizado o estudo químico do extrato etanólico dos frutos de *G. kunthiana* biomonitorado pelo seu efeito sobre o ciclo reprodutivo de fêmeas ingurgitadas de *R. microplus*, o qual resultou no isolamento de um protolimonoide inédito, 3 $\beta$ -O-tigloilmelianol (**121**), como sendo o composto ativo.<sup>39</sup> Este protolimonoide foi obtido da fase hexânica ativa, resultante da partição do extrato etanólico bruto, e apresentou 99,2% de eficiência numa concentração de 0,01%. Melianona (**123**), outro protolimonoide isolado da fase hexânica, não apresentou, no entanto, atividade significativa. Da fase diclorometânica foram obtidos mais quatro protolimonoides: melianol (**122**), melianodiol (**126**), melianotriol (**125**) e 3 $\beta$ -O-tigloilmelianotriol (**124**), este último também inédito. Estes compostos, assim como melianona, apresentaram resultados inexpressivos nos ensaios realizados.



**Figura 1.** – Estruturas químicas das substâncias **121-126**

Da mesma forma, o óleo essencial de *Hyptis crenata*, composto majoritariamente por borneol, 1,8-cineol e *p*-cimeno (conforme já mencionado no item 2.2), foi avaliado quanto à sua atividade inibitória sobre a postura e eclosão dos ovos de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.<sup>33</sup> Embora não tenha apresentado atividade inibitória satisfatória com relação à eclodibilidade dos ovos nas concentrações testadas, o óleo inibiu significativamente a oviposição na concentração de 2,5%, resultando numa eficiência de 94,4%.

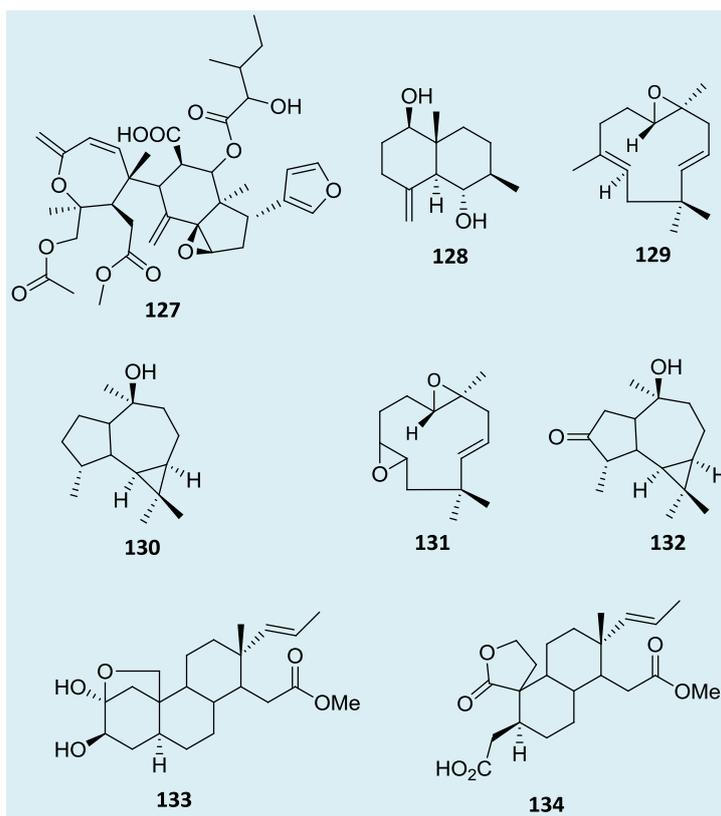
### 3. Estudos da composição química de espécies que ocorrem em Mato Grosso do Sul não vinculados à avaliação de atividade biológica

Os resultados apresentados neste item dizem respeito à investigação química de plantas pertencentes a famílias de interesse do grupo de pesquisa, em razão da riqueza de metabólitos especiais ou por lhes serem atribuídas propriedades biológicas. Estes estudos contribuíram para o conhecimento da composição química de espécies do Cerrado e Pantanal sul-matogrossenses. A seguir, são mostrados os resultados obtidos

dos estudos fitoquímicos realizados com algumas destas espécies, pertencentes às famílias Meliaceae, Lauraceae, Combretaceae, Malpighiaceae, Leguminosae e Bignoniaceae, e as fórmulas estruturais dos compostos isolados.

#### 3.1. *Guarea guidonia* (L.) Sleumer e *G. kunthiana* A. Juss. (Meliaceae)

A família Meliaceae é caracterizada principalmente pela produção de tetranortriterpenos altamente oxidados, conhecidos como limonoides. O gênero *Guarea*, além de limonoides, tem como uma de suas características a presença de diterpenos e triterpenos. Um espécime de *Guarea guidonia* (árvore de grande porte) localizado nas proximidades de Campo Grande-MS teve suas diversas partes estudadas por nosso grupo. Um estudo preliminar das cascas levou ao isolamento do limonoide mombasol (**127**), da cumarina escopoletina (**5**) e dos sequiterpenos eudesm-4(15)-eno-1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol (**128**), *trans*-1-(10)-epóxi-4(15)-cariofileno (**97**), 1(10)-epóxi-4,7-humuladieno (**129**), viridiflorol (**130**), 1(10),4-diepóxi-7-humuleno (**131**) e 3-oxo-10-alloaromadendranol (**132**).<sup>40</sup>



**Figura 2.** Estruturas químicas das substâncias **127-134**

Um novo estudo das cascas do caule de *G. guidonia* resultou no isolamento do D-*seco*-pregnano 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -di-hidróxi-2 $\beta$ ,19-hemicetal-16,17-*seco*-pregn-17-en-16-oato de metila (**133**) e do A-D-di-*seco*-pregnano ácido 2,3:16,17-di-*seco*-pregn-17-en-3-oico-16-oato de metila-19-hidróxi-2-carboxílico-2,19-lactona (**134**).<sup>41</sup>

Dos frutos foram isolados sete sesquiterpenos, sendo cinco com esqueleto eudesmano (**135-139**), 6 $\alpha$ -etoxieudesm-4(15)-eno-1 $\beta$ -ol (**135**), eudesm-4(15)-eno-1 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol (**136**), 5-*epi*-eudesm-4(15)-eno-1 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol (**137**), eudesm-4(15)-eno-1 $\beta$ ,5 $\alpha$ -diol (**138**) e eudesm-4(15),7- dien-1 $\beta$ -ol (**139**), e dois com esqueleto opositano (7*R*<sup>\*</sup>)-oposit-4(15)-eno-1 $\beta$ ,7-diol (**140**) e (7*R*<sup>\*</sup>)-5-*epi*-oposit-4(15)-eno-1 $\beta$ ,7-diol (**141**).<sup>42</sup>

Nas folhas de um espécime de *Guarea kunthiana* ocorrente no Cerrado, árvore da

família Meliaceae que produz belos frutos com sementes vermelhas quando maduros, não foram detectados limonoides. O estudo das folhas forneceu, no entanto, quatro diterpenos do tipo *ent*-caurano (**142-145**), três do tipo *ent*-clerodano (**146-148**), um cembranoide, (-)-neftenol (**149**), isolado anteriormente apenas de organismos marinhos e *ent*-13-*epi*-óxido de manoíla (**150**). Quatro sesquiterpenos também foram isolados [espatulenol (**151**), alismol (**152**), alismóxido (**153**) e (-)-4 $\beta$ ,10 $\alpha$ -aromadendranodiol (**154**)], além de poliprenol-12 (**26**) e  $\alpha$ - e  $\delta$ -tocoferóis. A presença de diterpenos do tipo *ent*-caurano não é característica de plantas da família Meliaceae e quanto a diterpenos do tipo cembrano, trata-se do primeiro relato da ocorrência desta classe de compostos nesta família.<sup>43</sup>

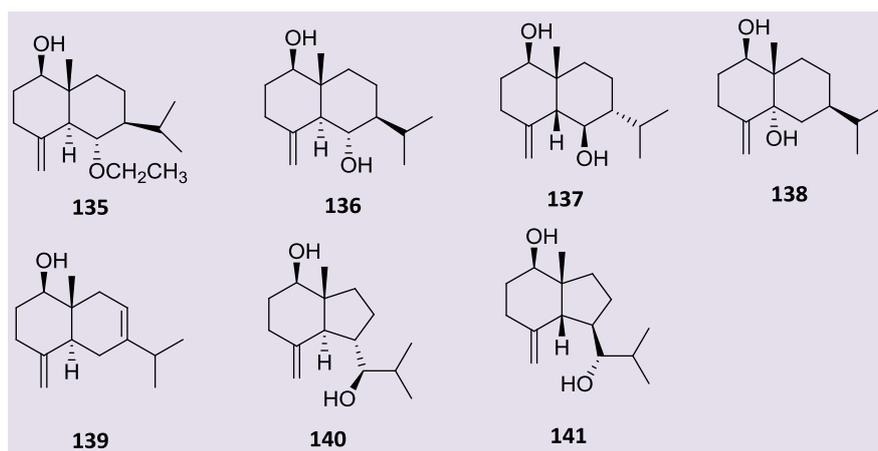


Figura 3. Estruturas químicas das substâncias **135-141**

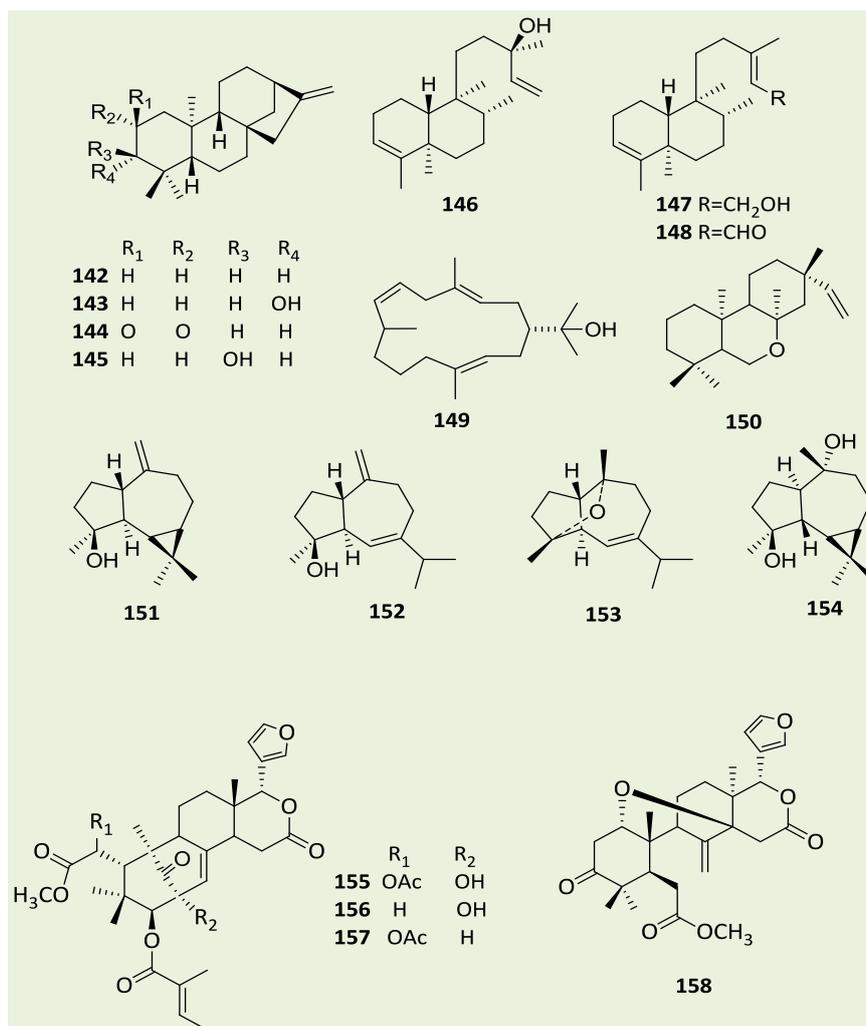
Limonoides, no entanto, foram detectados nos frutos desta espécie e seu estudo levou à obtenção de representantes desta classe de micromoléculas com esqueletos do tipo mexicanolídeo, humilínolídeo E (**155**), 2-hidróxi-3 $\beta$ -tigloilóxi-1-oxomeliac-8(30)-enato de metila (**156**) e acetato de swietenina (**157**) e do tipo andirobina, angolensato de metila (**158**).<sup>44</sup> Vale mencionar que protolimonoides também foram obtidos dos frutos desta espécie, porém como resultado de um estudo químico guiado pelo ensaio de inibição do ciclo reprodutivo de fêmeas do carrapato bovino, conforme já descrito no item 2.4.

### 3.2. *Trichilia silvatica* C. DC. e *T. catigua* A. Juss. (Meliaceae)

Das folhas de *T. silvatica* foram isolados oito compostos: dois pregnanos, 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ -trihidroxipregnan-16-ona (**159**) e 2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ -trihidroxipregnan-16-ona (**160**), três diterpenos, cneurubina X (**161**), kolavelool (**162**) e kolavenol (**163**), além do  $\gamma$ -tocoferol e

estigmasteril- $\beta$ -D-glucopiranosídeo (**164**).<sup>45</sup> A investigação de atividade inseticida sobre larvas de *Spodoptera frugiperda* (lagarta do cartucho do milho) demonstrou que extratos etanólicos de folhas e galhos de *T. silvatica* foram ativos e que estas atividades se concentraram nas fases hexânicas obtidas por partição.<sup>46</sup> Diterpenos com esqueleto clerodano são considerados potencialmente inseticidas e, portanto, as substâncias **162** e **163**, juntamente com os compostos **159** e **160**, obtidos da fase hexânica das folhas de *T. silvatica*, são candidatos a responsáveis pela ação inseticida.

*Trichilia catigua* é uma árvore de pequeno porte que ocorre no Cerrado e Pantanal sul-mato-grossenses, mais frequentemente em matas ciliares. Inúmeras propriedades são atribuídas a esta planta, destacando-se as ações tônica e afrodisíaca. Das cascas do caule de um espécime de *T. catigua* coletado no Pantanal foram isolados um nor-sesquiterpeno, 7-hidróxi-1-oxo-14-norcalameneno (**165**) e um sesquiterpeno, 7,14-di-hidroxiccalameneno (**166**), além de estigmasteril- $\beta$ -D-glucopiranosídeo (**164**).<sup>47</sup>



**Figura 4.** Estruturas químicas das substâncias **142-158**

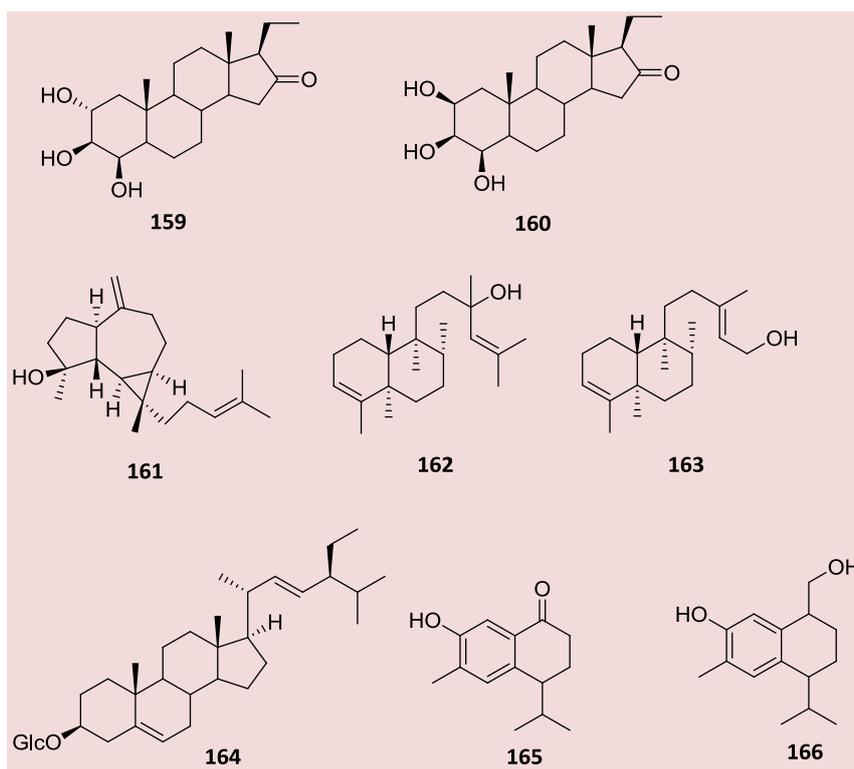


Figura 5. Estruturas químicas das substâncias 159-166

### 3.3. *Nectandra cissiflora* Nees e *N. cuspidata* Nees & Mart. (Lauraceae)

As lauráceas de Mato Grosso do Sul sempre foram motivo de interesse do PRONABio, o que é atestado pelo estudo das espécies mencionadas anteriormente.

Das cascas do caule de *Nectandra cissiflora*, uma árvore de grande porte que ocorre principalmente nas matas ciliares do Cerrado, foram isolados quatro sesquiterpenos de esqueleto eudesmano, ácido cóstico (167), 12-carboxieudesmano-3,11(13)-dieno (168), ácido viscico (169), ácido 3-oxo-g-cóstico (170) e dois derivados eudesmano rearranjados, ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-isoiphion-11(13)-en-12-oico (171) e ácido 5- $\beta$ -hidroxi-4-oxo-11(13)-desidroiphionan-12-oico (172), além de (-)-epicatequina (7).<sup>48</sup> Embora alcaloides aporfínicos, lignanas e neolignanas, que representam as principais classes de micromoléculas isoladas de

espécies de *Nectandra*, não tenham sido detectados no espécime de *N. cissiflora* estudado, deve-se destacar o isolamento desta espécie de ácidos sesquiterpênicos com esqueleto eudesmano rearranjado dos tipos iphionano e isoiphionano, de ocorrência escassa em plantas.

Do extrato alcaloídico das folhas de *N. cuspidata* foram obtidos o megastigmano 7-megastigmen-3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,9 $\xi$ -trioi (173), os alcalóides glaziovina (174) e apoglaziovina (175), o poliprenol-12 (26) e seu derivado aldeídico (177), além do  $\alpha$ -tocoferol, fitol e  $\beta$ -sitosterol. Do extrato etanólico das cascas do caule de *N. cuspidata* foi obtido o sesquiterpeno ácido cóstico (176), que apresentou atividade antifúngica no ensaio de bioautografia.<sup>49</sup> O alcaloide glaziovina (174), comercialmente utilizado como ansiolítico sob o nome de Suavedol®, foi obtido como componente majoritário das folhas, em concentração de 0,2% (m/m, folhas secas).

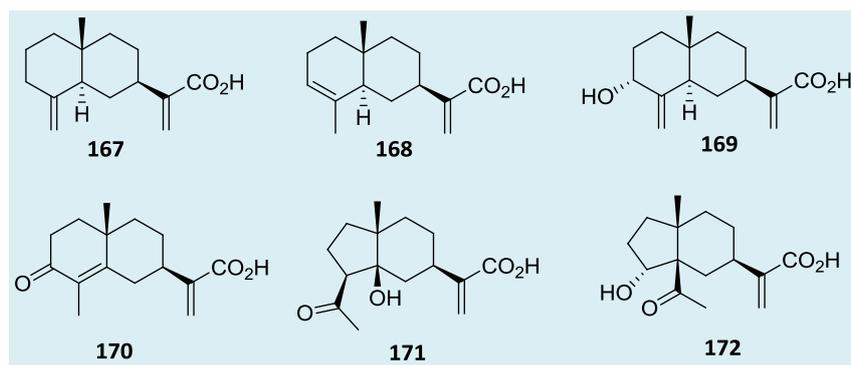


Figura 6. Estruturas químicas das substâncias 167-172

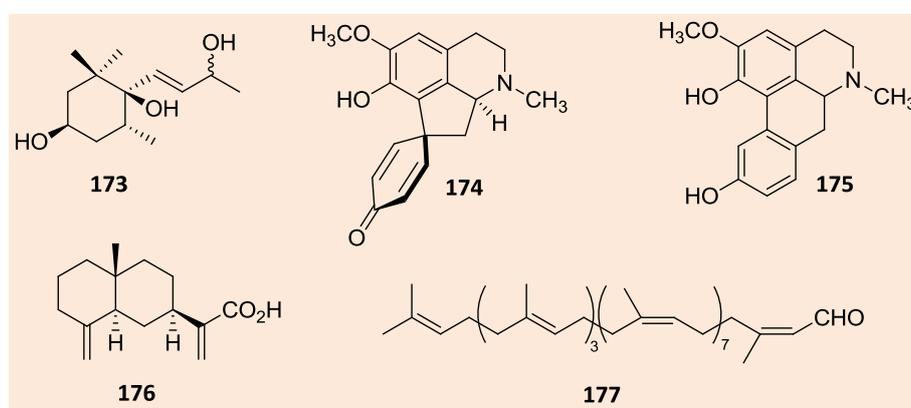
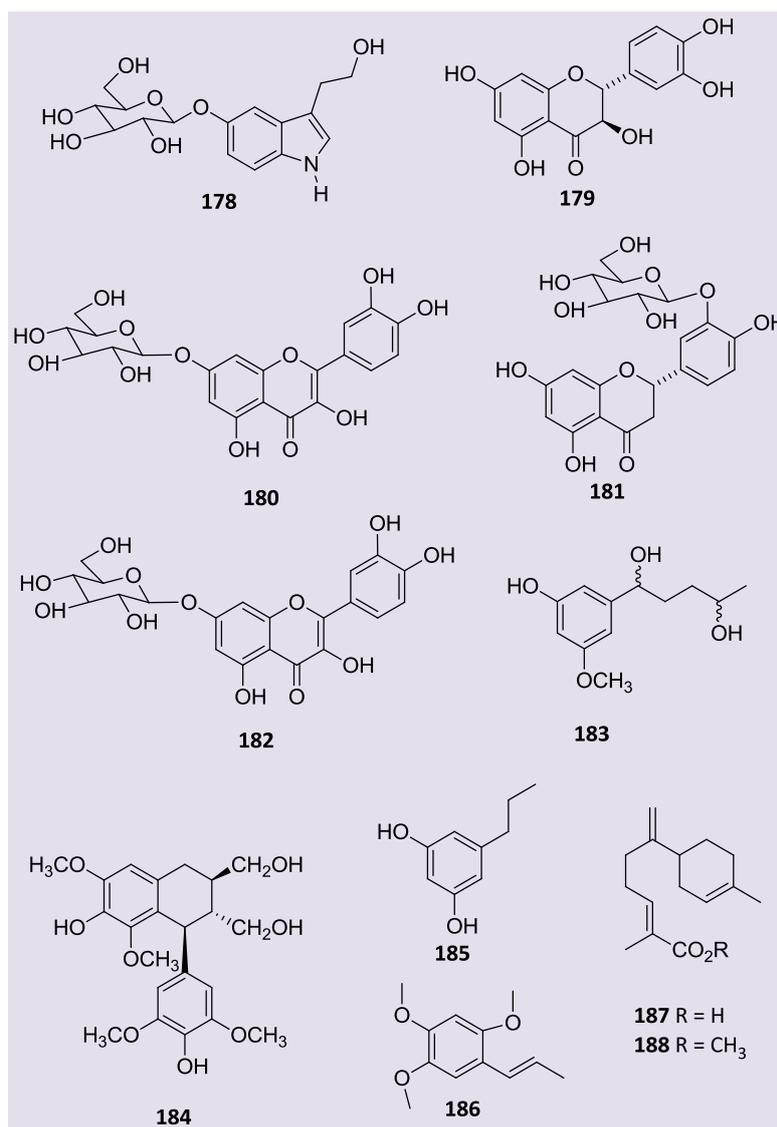


Figura 7. Estruturas químicas das substâncias 173-177

### 3.4. *Ocotea minarum* (Meissn.) Mez. (Lauraceae)

Embora o gênero *Ocotea* seja conhecido como fonte de alcaloides aporfínicos (item 2.1), não foram detectados alcaloides nas folhas de um espécime de *O. minarum* coletado no Cerrado de Mato Grosso do Sul e investigado pelo PRONABio. O estudo realizado com os frutos levou, por outro lado, ao isolamento de um alcaloide inédito de esqueleto indólico, triptofol-5-O-β-D-glicopiranosídeo (178). Substâncias pertencentes a outras classes de metabólitos especiais, como a cumarina escopoletina (5) e os flavonoides taxifolina (179), quercetina-7-O-β-D-glicopiranosídeo (180), eriodictiol-3'-O-β-D-glicopiranosídeo (181) e naringenina-7-O-β-D-glicopiranosídeo (182) também

foram isoladas dos frutos. O estudo desenvolvido com a madeira forneceu o 3-(1,4-di-hidroxipentil)-5-metoxifenol (183), a lignana lioniresinol (184), 5-propilresorcinol (185), α-asarona (186), 3-O-β-D-glicopiranosil-estigmasterol (164) e estigmasta-4,22-dien-3-ona (9). Da casca do caule foram obtidos o sesquiterpeno ácido lanceólico (187) (como seu derivado éster metílico- 188, após metilação com diazometano) e β-sitosterol. Foi destacada também neste trabalho a compartimentalização dos metabólitos especiais obtidos de *O. minarum*, uma vez que o alcaloide, os flavonoides e a cumarina foram acumulados nos frutos, os alquilfenóis, o derivado de arilpropeno e a lignana na madeira e o sesquiterpeno nas cascas do caule.<sup>50</sup>



**Figura 8.** Estruturas químicas das substâncias **178-188**

### 3.5. *Terminalia glabrescens* Mart. e *T. argentea* Mart. et Zucc. (Combretaceae)

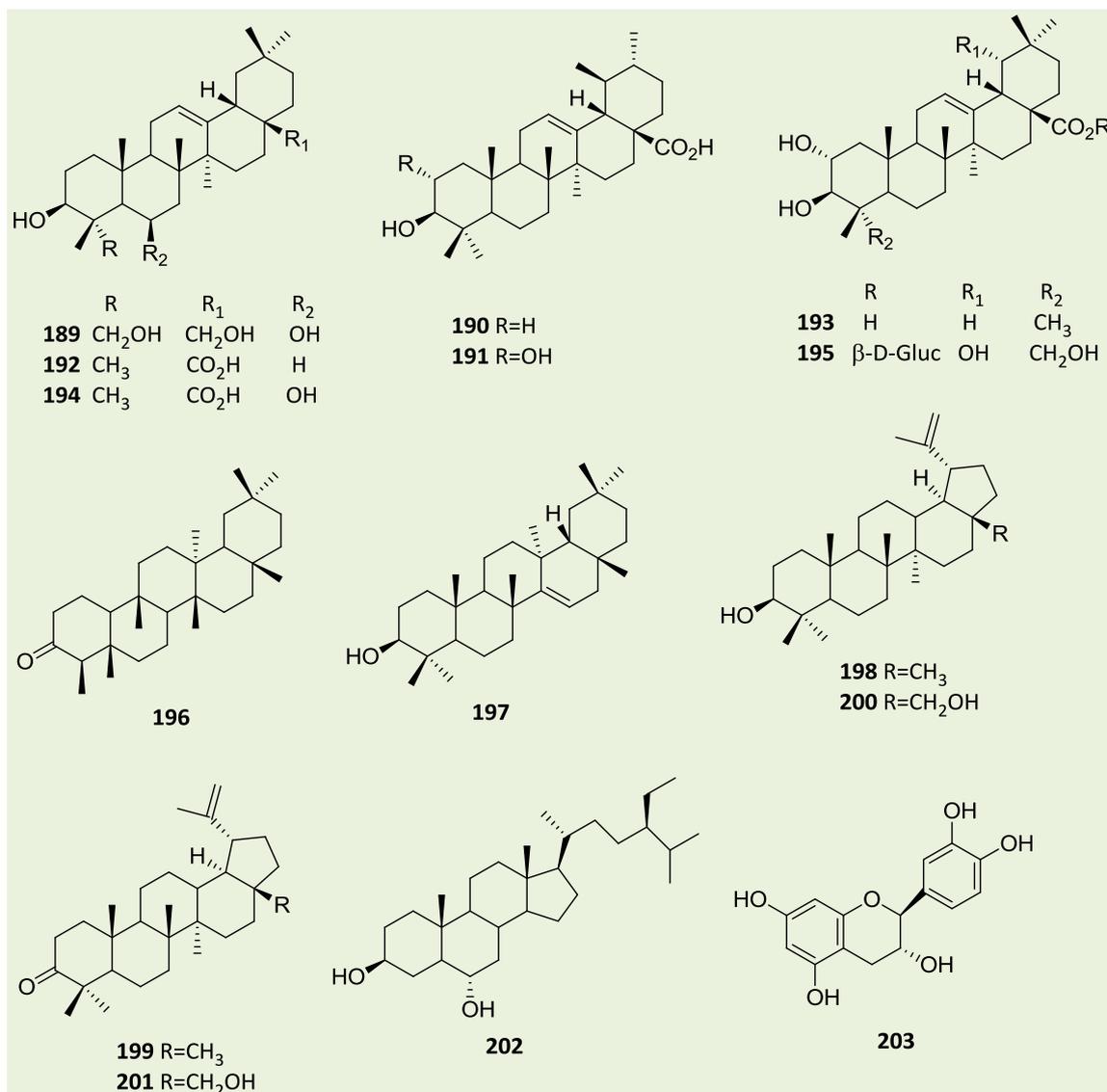
As combretáceas constituem um grupo de plantas que vem merecendo nossa atenção, em virtude de apresentarem substâncias bioativas, como *Terminalia fagifolia* e *Combretum laxum* (item 2.1). Outras espécies desta família também foram investigadas no PRONABio quanto à sua composição química, destacando-se os resultados obtidos para *T. glabrescens* e *T. argentea*. Plantas deste gênero são conhecidas pela ocorrência de triterpenos pentacíclicos e seus derivados

glicosilados, flavonoides, taninos e outros compostos aromáticos.

Das folhas de *T. glabrescens* foram isolados vários triterpenos, destacando-se o triterpeno pentacíclico inédito 3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,23,28-tetraidroiolean-12-eno (**189**), além dos ácidos ursólico (**190**), 2 $\alpha$ -hidroxiursólico (**191**), oleanólico (**192**), maslínico (**193**), arjunólico (**98**), sumaresinólico (**194**) e asiático (**104**). Da casca do caule foram obtidos arjunglucosídeo I (**195**), friedelina (**196**), taraxerol (**197**), lupeol (**198**), lupenona (**199**), betulina (**200**), betulona (**201**), ácido betulínico (**65**) e o esteroide estigmastano-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol (**202**), além de  $\beta$ -sitosterol, (-) catequina (**203**),  $\beta$ -D-piranotagatose,  $\beta$ -D-

furanofrutose e  $\alpha$ -D-furanofrutose.<sup>51</sup> Embora alguns destes triterpenos sejam amplamente distribuídos em outros gêneros, há poucos relatos sobre a presença de triterpenoides com esqueletos dos tipos friedelano e lupano em *Terminalia*, onde são mais abundantes os

tipos oleanano e ursano (item 2.1). O isolamento de taraxerol representou o primeiro relato da ocorrência de um triterpeno com esqueleto taraxerano no gênero.



**Figura 9.** Estruturas químicas das substâncias **189-203**

Da casca do caule de *T. argentea* também foram isolados dois triterpenoides, sendo um com esqueleto oleanano (**204**) e o outro com esqueleto ursano (**205**), além de duas flavanas (**206** e **207**) e a lignana (-)-

isoguiacina (**208**).<sup>52</sup> A presença de flavanas em uma espécie de *Terminalia* pode ser considerada de interesse quimiotaxonômico, pois a ocorrência de flavanas simples é restrita a poucas famílias.

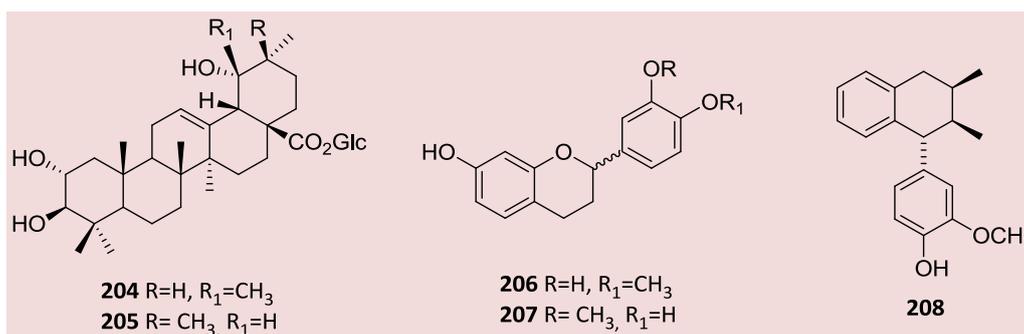


Figura 10. Estruturas químicas das substâncias 204-208

### 3.6. *Tabebuia heptaphylla* (Vell.) Toledo (Bignoniaceae)

Espécies da família Bignoniaceae pertencentes ao gênero *Tabebuia* são conhecidas popularmente como ipês. Plantas deste gênero produzem uma grande diversidade de metabólitos especiais, destacando-se os pertencentes às classes das naftoquinonas, antraquinonas e iridoides.<sup>53,54</sup> *T. heptaphylla* é conhecida também por várias denominações populares, incluindo

“ipê-roxo-de-sete-folhas” e “piúva”. Num trabalho realizado com as cascas de um espécime de *T. heptaphylla* coletado no Pantanal foram isolados um triterpeno inédito, 3β,6β,21β-trihidroiolean-12-eno (**209**), cinco iridoides (**210-214**), sendo um deles inédito (**216**), um dialdeído ciclopentênico (**215**) e um glicosídeo feniletanoide relatado pela primeira vez em *Tabebuia* (verbascosídeo [**216**]), além dos ácidos *para*-hidroxibenzoico, *para*-metoxibenzoico e 3,4-dimetoxibenzoico, esqualeno, β-sitosterol e sitostenona.<sup>55</sup>

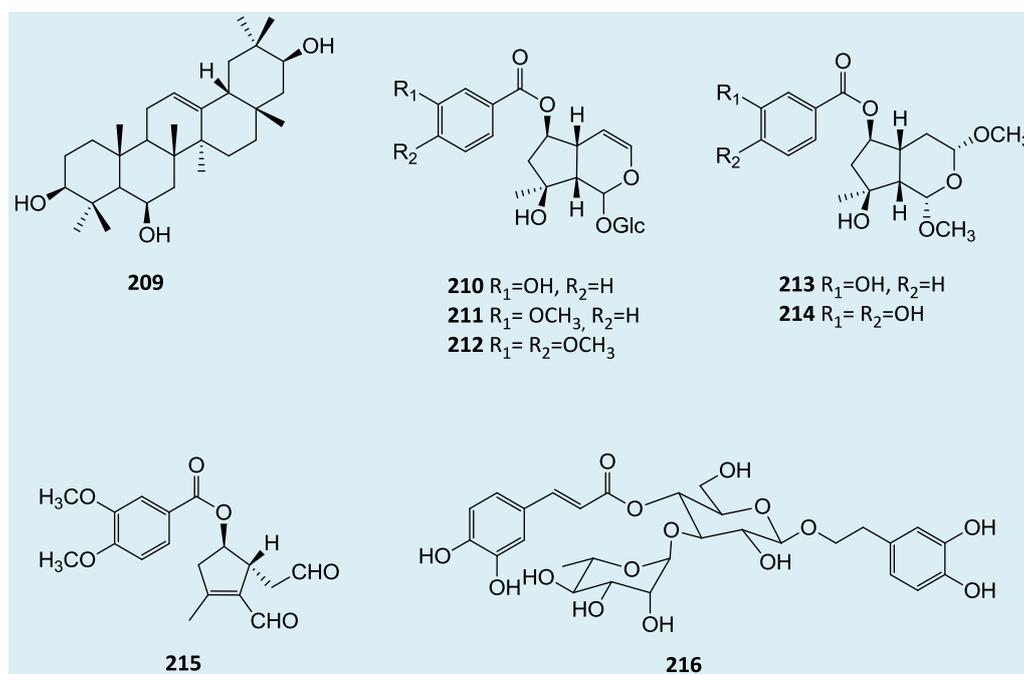


Figura 11. Estruturas químicas das substâncias 209-216

### 3.7. *Indigofera suffruticosa* Mill. (Fabaceae)

*Indigofera suffruticosa* (conhecida como anil, anileira) é uma planta herbácea que foi introduzida no Brasil e hoje se encontra amplamente distribuída. Historicamente, é conhecida como uma das fontes do corante índigo a partir de suas folhas e é considerada

uma planta tóxica para o gado. O estudo das raízes de *I. suffruticosa* levou ao isolamento de ésteres de glicose com ácido 3-nitropropanoico, 2,3,4,6-tetra-*O*-(3-nitropropanoil)- $\alpha$ -D-glucopiranoose (**217**), 2,3,4,6-tetra-*O*-(3-nitropropanoil)- $\beta$ -D-glucopiranoose (**218**), 6-*O*-(3-nitropropanoil)- $\beta$ -D-glucopiranoose (**219**), coronarian [2,6-di-*O*-(nitropropanoil)- $\alpha$ -D-glucopiranoose] (**220**), além do ácido 3-nitropropanoico (**221**).<sup>56,57</sup>

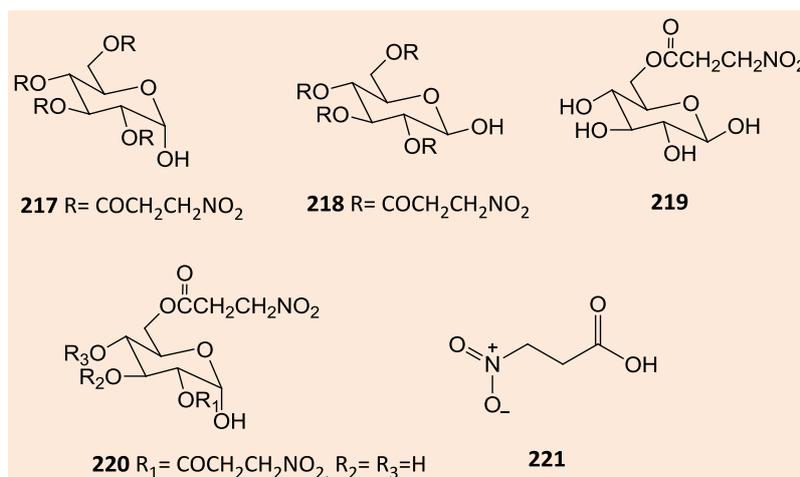
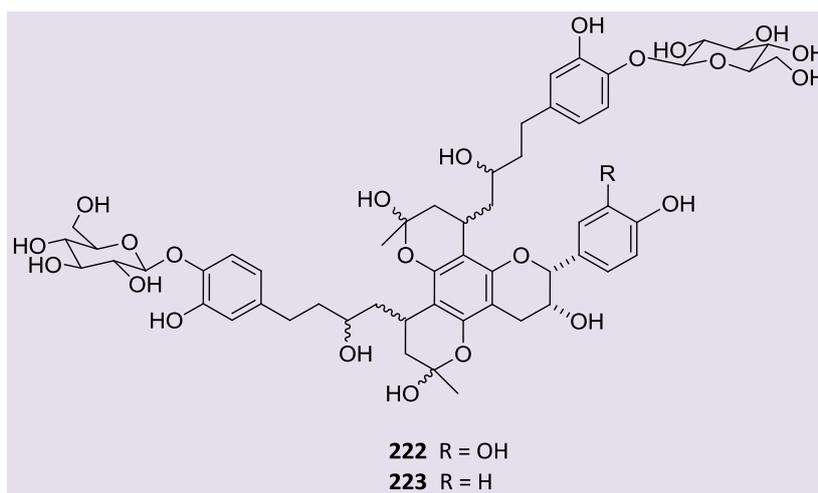


Figura 12. Estruturas químicas das substâncias **217-221**

### 3.8. *Mascagnia pubiflora* (A. Juss.) Griseb. (Malpighiaceae)

As partes aéreas de *Mascagnia pubiflora* (Malpighiaceae), conhecida como “corona” e “cipó-prata”, são consideradas tóxicas para o gado. Um espécime coletado em Aquidauna-MS foi estudado, conduzindo ao isolamento

de dois derivados glicosilados da epicatequina (mascagnina A – **222**) e da epiafzelequina (mascagnina B – **223**), contendo unidades feniloctanoides, juntamente com a rutina (**74**).<sup>58</sup> Estes compostos possuem fórmulas estruturais incomuns, que permanecem com alguns desafios, incluindo a configuração dos centros estereogênicos e a biossíntese.

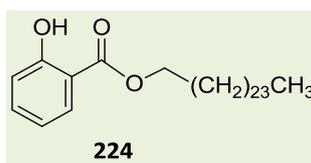


**Figura 13.** Estruturas químicas das substâncias **222-223**

### 3.9. *Riedeliella graciliflora* Harms (Leguminosae)

*Riedeliella graciliflora*, planta da família Leguminosae e conhecida como “falsaciganinha”, encontra-se também na relação de plantas tóxicas para o gado. O estudo químico de suas folhas levou ao isolamento de diversos compostos, incluindo flavonoides, e destacando-se entre eles um derivado do ácido salicílico, salicilato de pentacosanila (**224**) e o

digalactosildiacylglicerol (DGDG) 1,2-di-O- $\alpha$ -linolenoil-3-O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopiranosil-glicerol.<sup>59</sup> Ésteres de ácido salicílico com cadeias alquílicas de até seis carbonos são descritos como componentes de óleos essenciais, no entanto ésteres de cadeias maiores, tais como salicilato de tridecila e salicilato de 2-butiloctila são considerados tóxicos, podendo levar a danos nos rins e fígado.<sup>60</sup> Assim, a toxicidade das folhas de *R. graciliflora* para ruminantes pode estar relacionada à presença do salicilato de pentacosanila.



**Figura 14.** Estrutura química da substância **224**

## 4. Conclusão

Neste número especial da RVq, nos unimos à justa homenagem ao grande pesquisador brasileiro, Dr. Raimundo Braz Filho, exemplo de ser humano e cientista.

O PRONABio vem estudando a flora do Cerrado e do Pantanal de Mato Grosso do Sul, tendo caracterizado um grande número de metabólitos secundários, muitos deles

bioativos. Plantas de diversas famílias foram investigadas, destacando-se as pertencentes à Meliaceae, Combretaceae e Lauraceae. Muitos estudos foram direcionados em função de informações de uso popular, da indicação de alguma atividade biológica ou resultado de triagem. A diversidade de substâncias caracterizadas é significativa, abrangendo desde compostos mais frequentemente encontrados em plantas a outros de fórmulas moleculares extremamente particulares. Estes dados

revelam a grandiosidade e a riqueza destes biomas e a necessidade de que estudos químicos das plantas neles presentes sejam continuados.

### Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Sítio do Ministério do Meio Ambiente. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira>>. Acesso em: 24 outubro 2014.
- <sup>2</sup> Sítio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/21052004biomashtml.shtm>>. Acesso em: 24 outubro 2014.
- <sup>3</sup> Vieira, L. C. Pantanal: Um bioma ameaçado. Disponível em: <<http://www.cpap.embrapa.br/publicacoes/online/ADM010.pdf>>. Acesso em: 24 outubro 2014.
- <sup>4</sup> Pott, A.; Pott, V. J.; *Plantas do Pantanal*, Embrapa: Corumbá, 1994.
- <sup>5</sup> Pott, V.; Pott, A.; *Plantas Aquáticas do Pantanal*, Embrapa: Corumbá, 2000.
- <sup>6</sup> Sítio do Ministério do Meio Ambiente. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/biomas/cerrado>>. Acesso em: 24 outubro 2014.
- <sup>7</sup> Sítio do *Conservation International* Brasil. Disponível em: <[www.conservation.org.br/como/index.php?id=8](http://www.conservation.org.br/como/index.php?id=8)>. Acesso em: 24 outubro 2014.
- <sup>8</sup> Sítio do *American Cancer Society*. Disponível em: <<http://www.cancer.org/aboutus/globalhealth/>>. Acesso em: 24 outubro 2014.
- <sup>9</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products* **2012**, *75*, 311. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>10</sup> Figueiredo, P. O.; Garcez, F. R.; Matos, M. F. C.; Perdomo, R. T.; Queiroz, L. M.; Pott, A.; Garcez, A. J.; Garcez, W. S. A new cytotoxic  $\beta$ -carboline alkaloid from *Galianthe thalictroides*. *Planta Medica* **2011**, *77*, 1852. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>11</sup> Figueiredo, P. O.; Perdomo, R. T.; Garcez, F. R.; Matos, M. F. C.; Carvalho, J. E.; Garcez, W. S. Further constituents of *Galianthe thalictroides* (Rubiaceae) and inhibition of DNA topoisomerases I and II $\alpha$  by its cytotoxic  $\beta$ -carboline alkaloids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24*, 1358. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>12</sup> Fernandes, L. M.; Garcez, W. S.; Mantovani, M. S.; Figueiredo, P. O.; Fernandes, C. A.; Garcez, F. R.; Guterres, Z. R. Assessment of the in vitro and in vivo genotoxicity of extracts and indole monoterpene alkaloid from the roots of *Galianthe thalictroides* (Rubiaceae). *Food and Chemical Toxicology* **2013**, *59*, 405. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>13</sup> Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnam, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L. Brine shrimp - a convenient general bioassay for active-plant constituents. *Planta Medica*, **1982**, *45*, 31. [CrossRef]
- <sup>14</sup> McLaughlin, J. Paw Paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to commercial products. *Journal of Natural Products* **2008**, *71*, 1311. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>15</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Martins, M.; Cruz, A. C. A bioactive lactone from *Nectandra gardneri*. *Planta Medica* **1999**, *65*, 775. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>16</sup> Swiezewska E.; Sasak, W.; Mankowski, T.; Jankowski, W.; Vogtman, T.; Krajewska, I.; Hertel, J.; Skoczylas, E.; Chojnacki, T. The search for plant polyprenols. *Acta Biochimica Polonica* **1994**, *41*, 221. [PubMed]
- <sup>17</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Martins, M.; Matos, M. F. C.; Guterres, Z. R.; Mantovani, M. S.; Misu, C. K.; Nakashita, S. T. Cytotoxic and genotoxic butanolides and lignans from *Aiouea trinervis*. *Planta Medica* **2005**, *71*, 923. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>18</sup> Guterres, Z. R.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Silva, L. M. G. E.; Silva, A. F. G.; Duarte, C. U. N. B. D.; Batista-Silva, V. F. Evaluation of the genotoxic activity of ethanol extract and secondary metabolites isolated from *Aiouea trinervis* Meisn. (Lauraceae). *Genetics and Molecular Research* **2014**, *13*, 972. [CrossRef] [PubMed]

- <sup>19</sup> Guterres, Z. R.; da Silva, A. F. G.; Camargo, M. J.; Nogueira, C. R.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Spano, M. A. Atividade genotóxica de extratos etanólicos de plantas do gênero *Ocotea*. *Revista Brasileira de Biociências* **2012**, *10*, 157. [[Link](#)]
- <sup>20</sup> Garcez, F. R.; da Silva, A. G. F.; Garcez, W. S.; Linck, G.; Matos, M. F. C.; Santos, E. C. S.; Queiroz, L. M. M. Cytotoxic Aporphine alkaloids from *Ocotea acutifolia*. *Planta Medica* **2011**, *77*, 383. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>21</sup> Guterres, Z. R.; da Silva, A. F. G.; Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Fernandes, C. A.; Garcez, F. R. Mutagenicity and recombinogenicity of *Ocotea acutifolia* (Lauraceae) aporphinoid alkaloids. *Mutation Research, Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2013**, *757*, 91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>22</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Santana, A. L. B. D.; Alves, M. M.; Matos, M. F. C.; Scaliante, A. M. Bioactive flavonoids and triterpenes from *Terminalia fagifolia* (Combretaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2006**, *17*, 1223. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Nascimento, C. J.; Violante, I. M. P.; Garcez, W. S.; Pott, A.; Garcez, F. R. Biologically active abietane and *ent*-kaurane diterpenoids and other constituents from *Erythroxylum suberosum*. *Phytochemistry Letters* **2012**, *5*, 401. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> de Simone, R.; Margarucci, L.; de Feo, V. Tropane alkaloids: an overview. *Pharmacologyonline* **2008**, *1*, 70. [[Link](#)]
- <sup>25</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Pellicciari, S. M.; Hara, S. M.; Ferreira, F. C.; Nakasse, L. Y.; Siqueira, J. M. A bioactive naringerin coumaroyl glucoside from *Mabea fistulifera* subsp. *robusta*. *Planta Medica* **1997**, *63*, 386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Marques, M. C. S.; Hamerski, L.; Garcez, F. R.; Tieppo, C.; Vasconcelos, M.; Torres-Santos, E. C.; Chang, M.; Garcez, W. S. In vitro biological screening and evaluation of free radical scavenging activities of medicinal plants from the Brazilian Cerrado. *Journal of Medicinal Plants Research* **2013**, *7*, 957. [[Link](#)]
- <sup>27</sup> Assis Junior, L. R.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Guterres, Z. R. Pregnanos e outros constituintes das raízes de *Macrosiphonia petraea* (A. St.-Hil.) Kuntze (Apocynaceae). *Química Nova* **2013**, *36*, 519. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Bai, L.; Wang, L.; Zhao, M.; Toki, A.; Hasegawa, T.; Ogura, H.; Kataoka, T.; Hirose, K.; Sakai, J.; Bai, J.; Ando, M. Bioactive pregnanes from *Nerium oleander*. *Journal of Natural Products* **2006**, *70*, 14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Hamerski, L.; Miguita, C. H. Fenilpropanóides e outros constituintes bioativos de *Nectandra megapotamica*. *Química Nova* **2009**, *32*, 407. [[CrossRef](#)]
- <sup>30</sup> Bisoli, E.; Garcez, W. S.; Hamerski, L.; Tieppo, C.; Garcez, F. R. Bioactive pentacyclic triterpenes from the stems of *Combretum laxum*. *Molecules* **2008**, *13*, 2717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Tieppo, C.; de Freitas, O. N.; Hamerski, L. Isoflavones and flavonols from *Andira humilis*. *Biochemical Systematics and Ecology* **2010**, *38*, 1242. [[CrossRef](#)]
- <sup>32</sup> Violante, I. M. P.; Hamerski, L.; Garcez, W. S.; Batista, A. L.; Chang, M. R.; Pott, V. J.; Garcez, F. R. Antimicrobial activity of some medicinal plants from the cerrado of the central-western region of Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* **2012**, *43*, 1302. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>33</sup> Violante, I. M. P.; Garcez, W. S.; Barbosa, C. S.; Garcez, F. R. Chemical composition and biological activities of essential oil from *Hyptis crenata* growing in the Brazilian Cerrado. *Natural Product Communications* **2012**, *7*, 1387. [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; da Silva, L. M. G. E.; Hamerski, L. Larvicidal activity against *Aedes aegypti* of some plants native to the West-Central region of Brazil. *Bioresource Technology* **2009b**, *100*, 6647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>35</sup> Grisi, L.; Leite, R. C.; Martins, J. R. S.; Barros, A. T. M.; Andreotti, R.; Cançado, P. H. D.; León, A. A. P.; Pereira, J. P.; Villela, H. S. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology* **2014**, *23*, 150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> Semmler, M.; Abdel-Ghaffar, F.; Al-Rasheid, K.; Mehlhorn, H. Nature helps:

- from research to products against blood-sucking arthropods. *Parasitology Research* **2009**, *105*, 1483. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>37</sup> Borges, L. F. M.; Sousa, L. A. D.; Barbosa, C. S. Perspectives for the use of plant extracts to control the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária* **2011**, *20*, 89. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>38</sup> Barbosa, C. S.; Borges, L.; Nicácio, J.; Alves, R.; Miguita, C. H.; Violante, I.; Hamerski, L.; Garcez, W. S.; Garcez, F. R. In vitro activities of plant extracts from the Brazilian Cerrado and Pantanal against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). *Experimental and Applied Acarology* **2013**, *60*, 421. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>39</sup> Miguita, C. H.; Barbosa, C. S.; Hamerski, L.; Sarmiento, U. C.; Nascimento, J. N.; Garcez, W. S.; Garcez, F. R. 3 $\beta$ -O-Tigloylmelianol from *Guarea kunthiana*: a new potential agent to control *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, a cattle tick of veterinary significance. *Molecules* **2015**, *20*, 111. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>40</sup> Garcez, F. R.; Núñez, C. V.; Garcez, W. S.; Almeida R. M.; Roque, N. F. Sesquiterpenes, limonoid and coumarin from the wood bark of *Guarea guidonia*. *Planta Medica* **1998**, *64*, 79. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>41</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Soares, L. R. 16,17-Seco- and 2,3:16,17-di-Seco-pregnanes from *Guarea guidonia*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2008**, *19*, 1073. [CrossRef]
- <sup>42</sup> Soares, L. R.; Silva, A.C. Q.; Freire, T. V.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S. Sesquiterpenes de sementes de *Guarea guidonia* (Meliaceae). *Química Nova* **2012**, *35*, 323. [CrossRef]
- <sup>43</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Silva, A. F. G.; Bazzo, R. C.; Resende, U. M. Terpenoid constituents from leaves of *Guarea kunthiana*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2004**, *15*, 767. [CrossRef]
- <sup>44</sup> Miguita, C. H.; Sarmiento, U. C.; Hamerski, L.; Garcez, W. S.; Garcez, F. R. Mexicanolide- and andirobine-type limonoids from the fruits of *Guarea kunthiana*. *Records of Natural Products* **2014**, *8*, 290. [Link]
- <sup>45</sup> Soares, A. O.; Ferreira, A. G. L.; Soares, L. R.; Corsino, J.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S. Estudo químico das folhas de *Trichilia silvatica* (Meliaceae) *Química Nova* **2014**, *37*, 1487. [CrossRef]
- <sup>46</sup> Teixeira, F. F.; Rodrigues, S. R.; Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Soares, A. O. Efeito de extratos de folhas e ramos de *Trichilia silvatica* sobre *Spodoptera frugiperda*. *Revista de Agricultura Neotropical* **2014**, *1*, 17. [Link]
- <sup>47</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Ramos, L.; Camargo, M. J. Sesquiterpenes from *Trichilia catigua*. *Fitoterapia* **1997**, *68*, 87.
- <sup>48</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Hamerski, L.; Miranda, A. C. M. Eudesmane and rearranged eudesmane sesquiterpenes from *Nectandra cissiflora*. *Química Nova* **2010**, *33*, 1739. [CrossRef]
- <sup>49</sup> Batista, A. L.; Yoshida, N. C.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S. 2015. Chemical constituents from *Nectandra cuspidata* Nees – Lauraceae. *Biochemical Systematics and Ecology* **2015**, *61*, 229. [CrossRef]
- <sup>50</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Silva, L. M. G. E.; Shimabukuro, A. A. Indole alkaloid and other constituents from *Ocotea minarum*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16B*, 1382. [CrossRef]
- <sup>51</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Miguel, D. L. S.; Serea, A. A. T.; Prado, F. C. Chemical constituents from *Terminalia glabrescens*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2003**, *14*, 461. [CrossRef]
- <sup>52</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Martins, M.; Lopes, F. A. Triterpenoids, lignan and flavans from *Terminalia argentea*. *Biochemical Systematics and Ecology* **2003**, *31*, 229. [CrossRef]
- <sup>53</sup> de Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Miraglia, M. C. M.; Mesquita, A. A. L.; Zani, C. L.; Ferreira, D. T.; Maia, J. G. S. Estrutura química e atividade biológica de naftoquinonas de Bignoniáceas Brasileiras. *Química Nova* **1990**, *13*, 302. [Link]
- <sup>54</sup> von Poser, GL, Schripsema, J, Henriques, AT, Jensen, SR. 2000, The distribution of iridoids in Bignoniaceae. *Biochemical*

- Systematic and Ecology* **2000**, *28*, 351. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>55</sup> Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Mahmoud, T. S.; Figueiredo, P. O.; Resende, U. M. Novos constituintes químicos das cascas do caule de *Tabebuia heptaphylla*. *Química Nova* **2007**, *30*, 1887. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>56</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R., Honda, N. K.; Da Silva, A. J. R. A nitropropanoyl-glucopyranoside from *Indigofera suffruticosa*. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1251. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>57</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Barison, Additional 3-nitropropanoyl esters of glucose from *Indigofera suffruticosa* (Leguminosae). *Biochemical Systematics and Ecology* **2003**, *31*, 207. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>58</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Zanella, D. F. P.; Hamerski, L.; Ferreira, A. G.; Barison, A.; Abot, A. R. Two unusual epicatechin and epiafzelechin derivatives from *Mascagnia pubiflora*, a plant toxic to cattle. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 674. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>59</sup> Miranda, M .L. D.; Souza, A. F.; Rodrigues, E. D.; Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Abot, A. Constituintes químicos das folhas de *Riedeliella graciliflora* Harms (Leguminosae). *Química Nova* **2012**, *35*, 1306. [\[CrossRef\]](#)
- <sup>60</sup> Moronkola, D. O.; Ogunwande, I. A.; Oyewole, I. O.; Baser, K. H. C.; Ozek, T. L.; Ozek, G.; J. Studies on the volatile oils of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) and *Phyllanthus amarus* Sch. et Thonn (Euphorbiaceae). *Essential Oil Research* **2009**, *21*, 393. [\[CrossRef\]](#)