

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Benzofenonas em Guttiferae e perfil fitoquímico dos extratos lipofílicos de
Clusia criuva, Clusia fluminensis e Hypericum carinatum

Flávia Corvello da Silva

Porto Alegre, junho de 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Benzofenonas em Guttiferae e perfil fitoquímico dos extratos lipofílicos de
Clusia criuva, *Clusia fluminensis* e *Hypericum carinatum*.**

Flávia Corvello da Silva

**Trabalho de Conclusão
da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia**

Prof.^a Dr.^a Gilsane Lino von Poser
Orientadora

Ms. Francisco Maikon Côrrea de Barros
Co-orientador

Porto Alegre, junho de 2010.

“Não desanimes.

Persiste mais um tanto.

Não cultives pessimismo.

Centraliza-te no bem a fazer.

Trabalha constantemente.

Edifica sempre.

Não te impressione a dificuldade.”

Emmanuel (Chico Xavier)

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder o maior de todos os presentes: a vida. Ele, que dentre tantas outras graças, possibilitou a convivência com pessoas maravilhosas, como minha família, meus amigos e professores imprescindíveis a minha formação e evolução como ser humano.

Aos meus pais: minha base, minhas referências, minha proteção, enfim, o porto seguro com o qual sempre pude contar. Pelo seu amor, apoio e incentivo incondicional. Obrigada por acreditarem no meu potencial, mesmo quando eu achava que não era capaz. Ao meu irmão, que completa esta família, pelo companheirismo e por me ensinar o que significa amizade. Sem vocês não chegaria a lugar algum. Amo vocês! Ao Mateus, meu namorado, pelo carinho, paciência e atenção. Obrigada por dividir comigo esse sonho e estar sempre ao meu lado nos dias bons e ruins. Te amo!

A minha querida e estimada orientadora Prof.^a Dr.^a Gilsane L. von Poser, a conhecida Gil, pela oportunidade, confiança, competência, dedicação e seriedade. Professora que tive o prazer de conhecer ainda no 4º semestre e com quem desde então pude aprender muito. Ao Ms. Maikon, meu co-orientador, pela disponibilidade, orientação e atenção despendida. Obrigada por acreditarem no meu trabalho e, acima tudo, pela amizade. Conviver com vocês tem sido um enorme prazer, e a cada dia, admiro-os mais como profissional e pessoa.

Aos colegas do laboratório de Farmacognosia, Simone, Jéssica, Sati, Gabi, Paula, Dami, Ismael, Jaque... pelo coleguismo e amizade. É muito bom trabalhar com pessoas especiais como vocês, obrigada pelas dicas e ajuda. Vocês tornam meus dias mais divertidos!

Enfim, a todos que de uma forma ou outra, contribuíram para a realização deste trabalho e assim, para que a concretização deste meu sonho e obtenção desta graduação. E por fim, a esta Universidade e aos professores, pelo ensino de ótima qualidade.

RESUMO

O uso de plantas para o tratamento e alívio de sintomas é prática comum e crescente, sendo tão antigo quanto a espécie humana. A família Guttiferae, composta por 1200 espécies distribuídas em 50 gêneros e 6 subfamílias, apresenta grande variedade de constituintes bioativos, dentro os quais estão as benzofenonas. O gênero *Hypericum* possui 20 nativas do Brasil, como *H. carinatum* Griseb, que apresenta relatos na literatura da presença de benzofenonas. O gênero *Clusia* possui 67 espécies nativas no país. Dentre as classes de substâncias descritas para o gênero estão as benzofenonas, sendo encontradas em *C. fluminensis* Planch. & Triana. Para *C. criuva* Cambess, há na literatura apenas um estudo descendo a presença de flavonóides glicosilados. Objetivou-se neste trabalho relatar as benzofenonas que ocorrem em Guttiferae, realizar a análise qualitativa dos extratos hexânicos *H. carinatum*, *C. criuva* e de *C. fluminensis* e investigar a presença de benzofenonas em *C. criuva*. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados Scopus e, para a realização do perfil fitoquímico, efetuou-se a maceração das plantas para a obtenção dos extratos e se procedeu a análise cromatográfica em CCD e CLAE. Foram relatados na literatura 107 benzofenonas distribuídas em 64 espécies e 3 subfamílias, sendo encontrada majoritariamente em *Garcinia* e *Clusia* e pouco distribuída nos 6 gêneros restantes. Assim sendo, foi possível evidenciar uma correlação quimiotaxonômica, sendo reforçada pela ampla distribuição das benzofenonas polipreniladas tipo A; pelo fato de o segundo grupo químico mais distribuído, as benzofenonas simples polipreniladas, seguido das polipreniladas tipo B, ocorrerem em apenas 3 gêneros; e, além disso, pela restrita distribuição das benzofenonas simples e das benzofenonas polipreniladas tipo C. As análises cromatográficas indicaram a presença predominante de compostos fenólicos, diferentes de *Clusia* para *Hypericum* e similares entre *Clusia*. Além disso, há evidência da presença de benzofenonas em *C. criuva*, provavelmente similares às de ocorrência em *C. fluminensis*.

PALAVRAS-CHAVE: benzofenona, Guttiferae, *Clusia criuva*, *Clusia fluminensis*, *Hypericum carinatum*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Família Guttiferae	6
1.1.1 Produtos naturais como fonte de novos fármacos	6
1.1.2 Gênero <i>Hypericum</i>	8
1.1.3 Gênero <i>Clusia</i>	9
1.2 Classificação química e biossíntese das benzofenonas	10
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1 Revisão Bibliográfica.....	13
3.2 Material vegetal.....	13
3.3 Obtenção dos extratos	13
3.4 Análise cromatográfica dos extratos	14
3.4.1 Cromatografia em camada delgada analítica.....	14
3.4.2 Cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5 CONCLUSÕES	46
6 PERSPECTIVAS	47
7 REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

1.1 Família Guttiferae

1.1.1 Produtos naturais como fonte de novos fármacos

O uso de plantas para o tratamento e alívio de sintomas é prática comum e crescente na medicina popular [1], sendo tão antigo quanto a espécie humana. Entendidos como “remédios mais naturais e suaves” [2], formulações a base de plantas adquirem espaço e ocupam posição importante quando comparadas aos medicamentos de origem sintética [3]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que de 60 % da população mundial utilizava práticas da medicina tradicional, como plantas medicinais, para o tratamento de doenças [4]. O comércio de produtos naturais e seus derivados de uso clínico atingem vários bilhões de dólares mundialmente, especulando-se que 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica tenham sido desenvolvidos a partir de fontes naturais: 25% de plantas, 13% de microrganismos e 3% de animais [5]. Nos Estados Unidos, as preparações à base de plantas são responsáveis por movimentar cerca de 5 bilhões de dólares [6]. No Brasil, esta situação não é diferente, já que 80% da população é adepta a terapias de origem natural, especialmente as que se utilizam de fonte vegetal [3].

Os produtos naturais constituem fonte de moléculas potencialmente terapêuticas, tendo em vista sua ampla diversidade química e biológica. Os recentes avanços e o desenvolvimento de novas técnicas de identificação e de avaliação farmacológica, unidos ao crescente número de trabalhos na área, têm comprovado o potencial terapêutico de classes de metabólitos vegetais comuns a diferentes plantas [7]. Exemplos destas substâncias e das suas aplicabilidades no tratamento e cura de doenças são o emprego consolidado de diversos compostos isolados de plantas, obtidos diretamente da matéria prima vegetal ou a partir de síntese e semi-síntese de estruturas precursoras por elas produzidas. Os glicosídeos cardiotônicos, presentes em espécies do gênero *Digitalis*, são utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca [8]. O taxol, produto isolado de *Taxus brevifolia*, é um dos antineoplásicos mais empregados na terapia contra o câncer [9]. Ainda, *Hypericum perforatum* é uma planta largamente utilizada para o tratamento de depressão leve a moderada, provavelmente por ação dos compostos fenólicos hipericina, *pseudo*-hipericina e

hiperforina [10]. Além disso, pode-se citar a galantamina, alcalóide obtido de vários gêneros da família Amaryllidaceae, empregada na postergação do desenvolvimento dos sintomas da doença de Alzheimer [11], os ginkgolídeos, como agentes neuroprotetores produzidos por espécies do gênero *Panax* [12] e a artemisinina, de *Artemisia annua*, composto alvo de recentes inovações na tecnologia de fármacos antimaláricos [13].

A pesquisa de novos agentes terapêuticos tem se desenvolvido através da análise fitoquímica e farmacológica de extratos e produtos isolados de origem natural. A atividade antiviral de espécies da família Guttiferae contendo diferentes derivados de compostos fenólicos, especialmente os derivados de floroglucinol e benzofenonas, vem se mostrando promissora, a exemplo das atividades antivirais relatadas para *Hypericum connatum* [14]. *Vismia macrophylla* e *Symphonia globulifera* [15].

A família Guttiferae é composta por 25 gêneros, representados por cerca de 1000 espécies distribuídas em 6 subfamílias (Kielmeyeroideae, Calophytiloideae, Clusioideae, Moronoboideae, Lorostemonoideae e Hypericoideae), todas com representantes no Brasil [16]. A maioria das espécies pertence a apenas 3 gêneros: *Clusia*, *Garcinia* e *Hypericum* (Tabela 1). As plantas da família Guttiferae apresentam uma ampla gama de constituintes, com destaque para os derivados de floroglucinol e benzofenonas, e seus representantes são encontrados principalmente em regiões tropicais úmidas, exceto aqueles do gênero *Hypericum* que se desenvolvem nas zonas temperadas [17].

Tabela 1. Divisões e subdivisões da família Guttiferae (Fonte: BENNET & LEE, 1989).

Subfamília	Tribo	Gênero	Número de espécies
Kielmeyeroideae	Kielmeyereae	Kielmeyara	20
		Mahuera	8
	Caraipeae	Caraipa	20
		Haploclathra	4
	Bonnetiaceae	Bonnetia	18
		Archytaeae	2
Calophytiloideae	Calophylleae	Calophyllum	110
		Mesua	40
		Manea	50
Clusioideae	Clusieae	Clusia	145
		Tovomita	60
	Garcinieae	Allanblackia	8
		Garcinia	200
		Penphalanium	7

		Rheedia	45
Moronoboideae		Moronobea	7
		Pentadesma	4
		Platonia	2
		Symphonia	20
Lorostemonoideae		Lorostemon	3
Hypericoideae	Cratoxyleae	Cratoxylum	6
	Hypericaceae	Hypericum	400
	Vismieae	Harungana	1
		Psorospermum	40
		Vismia	35

1.1.2 Gênero *Hypericum*

O gênero *Hypericum* compreende cerca de 400 espécies amplamente distribuídas. Aproximadamente 20 espécies são nativas do Brasil, pertencentes às seções *Brathys* e *Trigynobrathys*, concentrando-se principalmente na região sul do país [18].

Muitas das espécies do gênero são utilizadas popularmente como antisépticas, diuréticas, digestivas, agentes de cicatrização e no tratamento de algumas doenças microbianas [19], sendo comprovadas cientificamente as atividades antiviral [20], antimicrobiana [21], antidepressiva [22], antioxidante [23], analgésica, antiinflamatória [24] e antitumoral [25]. Os principais grupos de metabólitos já descritos para o gênero são quinonas policíclicas (hipericina e *pseudo*-hipericina), derivados floroglucinol (hiperforina e *ad*-hiperforina), xantonas (mangiferina e isomangiferina), flavonóides, ácidos fenólicos, taninos e óleos essenciais [26, 27, 28].

Hypericum perforatum, conhecida popularmente como “erva-de-São-João”, é a espécie mais estudada, visto que seus extratos padronizados são amplamente utilizados para o tratamento de depressão leve a moderada [30], mostrando-se equivalente a fluoxetina e imipramina, com incidência de efeitos adversos 10 vezes menores que estes antidepressivos sintéticos [31]. Outras atividades descritas para *H. perforatum* são antiinflamatória [32], antitumoral [33], antiviral [34] e antibacteriana [35].

Dentre as espécies nativas, *H. carinatum* Griseb apresenta relatos na literatura da presença de benzofenonas, carifenona A e carifenona B (Tabela 2). Para estas benzofenonas, encontradas apenas nesta fonte vegetal, é descrita somente a atividade antioxidante [36].

1.1.3 Gênero *Clusia*

O gênero *Clusia* compreende cerca de 150 espécies [17] conhecidas popularmente como “cebolas-das-matas” [37]. Distribuem-se do México a América do Sul, sendo as classes de substâncias descritas xantonas, benzofenonas polipreniladas, flavonóides, terpenóides, entre outros. A maioria das espécies é dióica e produz grande quantidade de látex e resinas florais ricos em benzofenonas polipreniladas [38]. Estas resinas florais são oferecidas como recompensa para os polinizadores, como as abelhas, que podem utilizá-las para construção de seus ninhos devido a característica de polimerização das benzofenonas polipreniladas. O uso popular de plantas deste gênero está relacionado à presença deste látex e resinas, sendo utilizadas popularmente como febrífugas, anti-reumáticas, purgativas e para problemas estomacais [39]. Em relação às atividades das benzofenonas isoladas foi observado em testes *in vitro* que esses compostos inibem o desenvolvimento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) [40], bem como apresentam atividade antitumoral [41].

No Brasil, ocorrem 67 espécies de *Clusia* [39]. *Clusia criuva* Cambess (Figura 2) é conhecida popularmente como “mangue-do-mato”, “mangue-de-formiga”, “criúva” e “mangue-brabo”. É encontrada geralmente no litoral, ocorrendo desde o Rio de Janeiro até o litoral norte do Rio Grande do Sul [42]. Na literatura há apenas um estudo fitoquímico no qual é descrito a presença de flavonóides glicosilados [43].



Figura 2. Flor de *Clusia criuva* Cambess. (FONTE: Flora Digital do Rio Grande do Sul [42]).

Clusia fluminensis Planch. & Triana (Figura 3), conhecida popularmente como “abaneiro”, [44] e “mangue-de-praia” [45]. Nativa do litoral brasileiro, especialmente no Rio de Janeiro e São Paulo, apresenta resinas florais [46]. Ao contrário do que se observa para *C.*

criuva, mais estudos fitoquímicos com esta planta foram realizados, sendo descrito o isolamento das benzofenonas poliisopreniladas clusianona, vedelianona A e lanceolatona [47].



Figura 3. Flor de *Clusia fluminensis* Planch. & Triana (FONTE: Wikimedia [48]).

1.2 Classificação química e biossíntese das benzofenonas

As benzofenonas são compostos fenólicos de origem natural e de distribuição restrita, ocorrendo principalmente nas famílias Guttiferae e Gentianaceae. A família Guttiferae se destaca pelas suas benzofenonas geralmente substituídas por isoprenóides ou geranóides, que podem estar ciclizados ou não. Esse tipo de substituição, entretanto, não é encontrado na família Gentianaceae [49].

As benzofenonas podem ser agrupadas de acordo com a estrutura do seu núcleo e classificadas como: simples, simples polipreniladas e polipreniladas. As benzofenonas polipreniladas são caracterizadas por um núcleo biciclo[3.3.1]nonano-2,4,9-triona ou biciclo[3.2.1]octano-2,4,8-triona oxigenado e substituído ao qual estão ligados grupos benzoil, em C-1 ou C-3, e cadeias laterais C_5H_9 ou $C_{10}H_{17}$ (prenil, geranil, etc.), podendo ser divididas em três tipos: tipo A (grupo acil em C-1 e um centro quaternário adjacente em C-8), B (grupo acil em C-3) e C (grupo acil em C-1 e um distante centro quaternário em C-6) [50] (Figura 4). Os compostos representantes do tipo C, mais raros e complexos estruturalmente, são exemplificados pelas sampsonionas, que possuem um esqueleto triciclo[4.3.1.13,8]undecano [51,52].

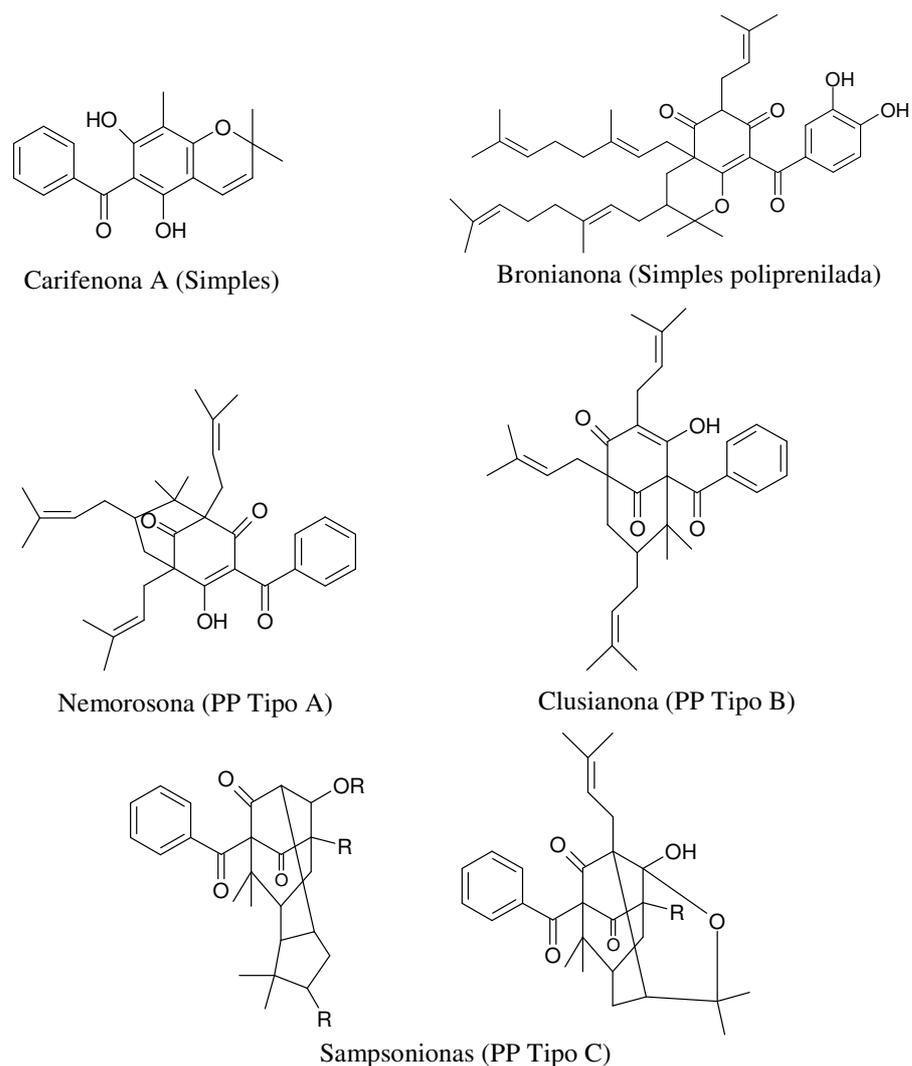


Figura 4. Classificação das benzofenonas.

As benzofenonas são produzidas nas plantas superiores pela benzofenona sintase (BPS), uma enzima policetideo sintase (PKS), que cicliza o produto formado pela condensação de benzoil-CoA e três unidades de malonil-CoA. Assim há a formação do esqueleto C_{13} das benzofenonas. O produto da reação da BPS e seus derivados hidroxilados podem sofrer prenilações utilizando unidades C_5 e C_{10} de isoprenóides como doadores de prenilas. As benzofenonas podem também sofrer ciclização intramoleculcar e dar origem às xantonas (Figura 5) [50,53].

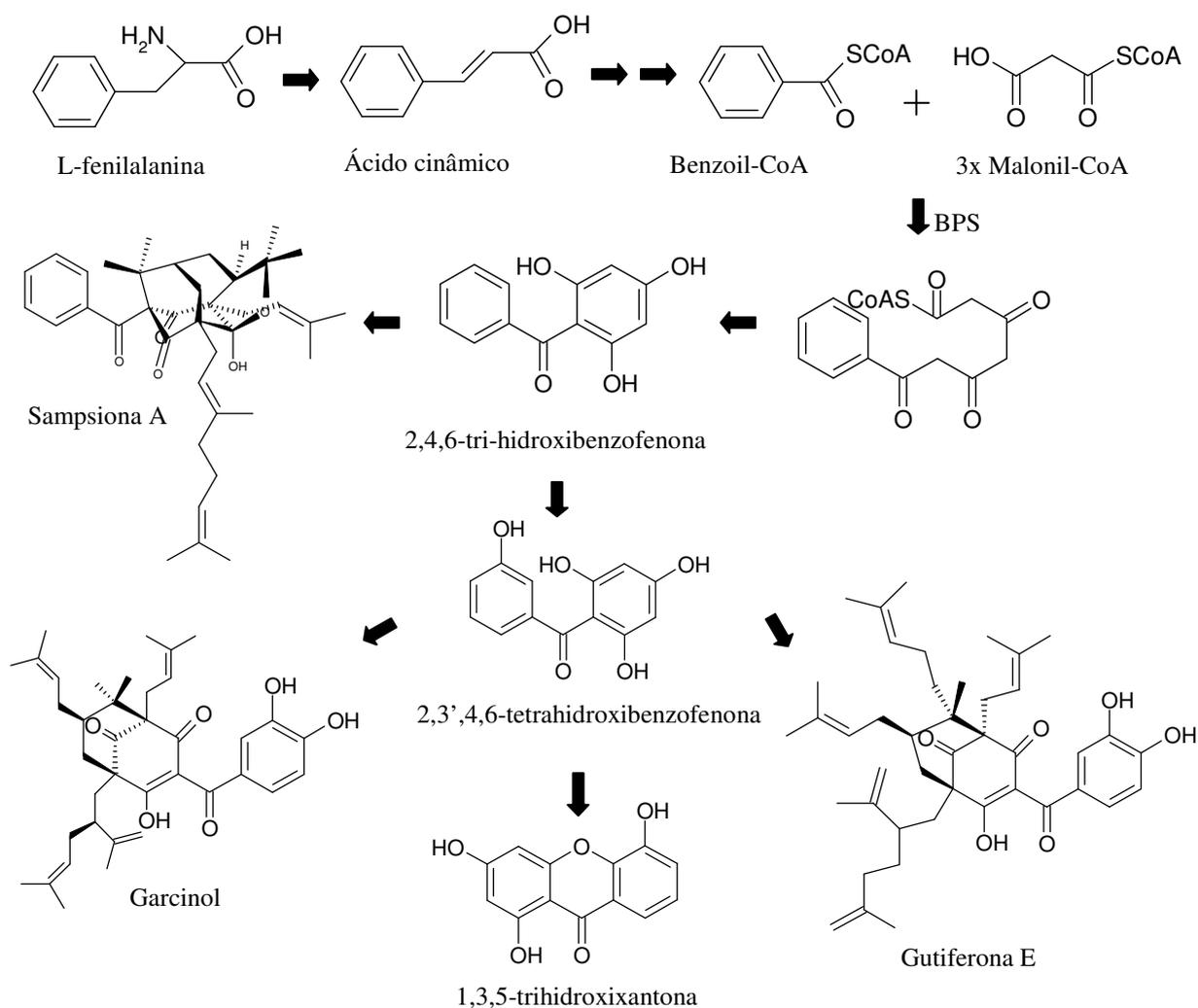


Figura 5. Síntese de benzofenona a partir de L-fenilalanina e alguns dos seus derivados bioativos (Adaptada de HAMED *et al.*, 2006; BEERHUES *et al.*, 2009).

2. OBJETIVOS

- Relatar as benzofenonas mais comuns em Guttiferae;
- Realizar a análise qualitativa dos extratos hexânicos de partes aéreas de *Hypericum carinatum* e flores, folhas e caule de *Clusia criuva* e de *Clusia fluminensis*;
- Investigar a presença de benzofenonas em *Clusia criuva*.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Revisão Bibliográfica

O levantamento bibliográfico das benzofenonas relatadas para Guttiferae e suas características químicas e farmacológicas foi realizado na base de dados Scopus com as palavras chaves “benzophenones” e “Guttiferae”, utilizando a opção “All years” durante o período de março à junho de 2010.

3.2 Material vegetal

As partes aéreas de *H. carinatum* Griseb foram coletadas em janeiro de 2008, período de floração, no município de Glorinha, Rio Grande do Sul. A exsicata ICN Bordignon 1520 foi depositada no Herbário do Departamento de Botânica da UFRGS, Instituto de Biociências, para identificação e registro do material vegetal. Após o procedimento de secagem à temperatura ambiente e ao abrigo da luz, as partes aéreas foram moídas em moinho de facas e submetidas à extração.

As partes aéreas de *C. criuva* e *C. fluminensis* foram coletas também no período de floração, em Imbituba, Santa Catarina, em dezembro de 2009. As exsicatas foram depositadas no Herbário do Departamento de Botânica da UFRGS, Instituto de Biociências. Caules, folhas e flores foram separadas, secas, moídas em moinho de facas e então submetidas à extração.

3.3 Obtenção dos extratos

Os extratos foram obtidos por maceração estática com *n*-hexano. Após filtração, os mesmos foram concentrados em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Esse procedimento foi repetido até o esgotamento da capacidade de extração, ou seja, até que não houvesse mais ganho de massa do extrato. Após, os extratos concentrados foram submetidos à extração sólido-líquido com acetona para remoção dos compostos graxos epicuticulares (ceras) indesejáveis [54].

3.4 Análise cromatográfica dos extratos

3.4.1 Cromatografia em camada delgada analítica

Para a triagem fitoquímica, os extratos *n*-hexano preparados foram aplicados em cromatofolhas de alumínio de gel de sílica GF₂₅₄ (Merck[®]) e eluídos com a mistura de solventes *n*-hexano:diclorometano (1:1). Após eluição, os cromatogramas foram analisados sob luz visível, em seguida sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm) e após revelação com o reagente cromogênico anisaldeído sulfúrico seguido de aquecimento a 100 °C. As análises foram realizadas comparando-se os fatores de retenção (distância percorrida da amostra dividida pela distância percorrida pela fase estacionária), absorções no ultravioleta e colorações desenvolvidas após tratamento com o agente revelador.

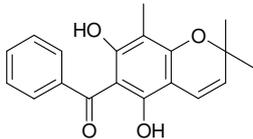
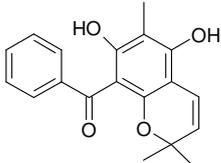
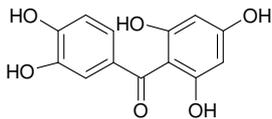
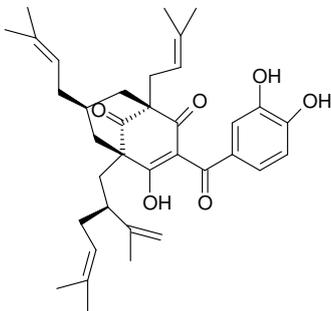
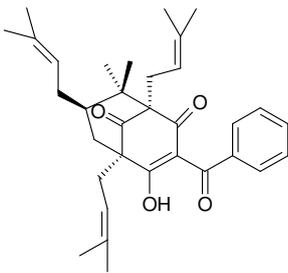
3.4.2 Cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE

Para a análise do perfil cromatográfico, os extratos foram dissolvidos em metanol grau CLAE e filtrados em membrana hidrofóbica de acetato de celulose com tamanho de poro de 0,22 µm (Merck[®]). Utilizou-se coluna C18 Waters Nova-Pack[®] (4 µm, 3,9 x 150 mm) acoplada a pré-coluna Waters Nova-Pack[®] C18 60A (3,9 X 20 mm), bomba Shimadzu[®], detector ultravioleta Shimadzu[®] em 220 nm e 270 nm, fase móvel isocrática e fluxo de 1 mL/min. Para a análise das espécies de *Clusia*, a fase móvel utilizada era composta por acetonitrila:água (95:5) com 0,01 % de TFA e para a análise de *H. carinatum*, a fase móvel era composta de acetonitrila:água (60:40).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais benzofenonas encontradas na família Guttiferae estão representadas na Tabela 2. Também são apresentadas na tabela as plantas das quais foram isoladas e as principais atividades biológicas.

Tabela 2. Benzofenonas descritas para a família Guttiferae: fontes e atividades biológicas.

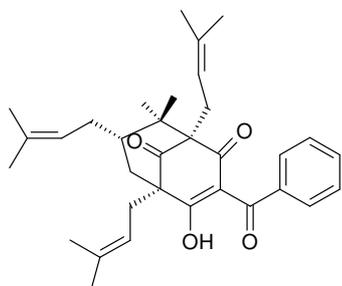
Substância	Fonte	Atividades relatadas
(1) Carifenona A		
	<i>Hypericum carinatum</i> [36]	- Antioxidante [36]
(2) Carifenona B		
	<i>Hypericum carinatum</i> [36]	- Antioxidante [36]
(3) Macurina		
	<i>Garcinia assigu</i> [41] <i>Garcinia lancilimba</i> [55]	- Não há relatos
(4) Garcinol/Camboginol		
	<i>Garcinia oblongifolia</i> [53]	- Antibacteriana e gastroprotetora [56]
	<i>Garcinia indica</i> [56]	- Antitumoral [56,61]
	<i>Garcinia cambogia</i> [56]	- Antiinflamatória [61]
	<i>Allanblackia monticola</i> [57]	- Antitumoral [62]
	<i>Moronobea coccinea</i> [58]	- Plasmodicida [58]
	<i>Garcinia assigu</i> [41]	- Antioxidante [41,63]
	<i>Garcinia purpurea</i> [59]	
<i>Garcinia kola</i> [60]		
(5) 7-<i>epi</i>-clusianona		
	<i>Garcinia brasiliensis</i> [64,65]	- Vasodilatador [62]
	<i>Rheddia gardneriana</i> [62]	- Inibidor da liberação de histamina induzida por alérgeno [62]
	<i>Clusia sandinensis</i> [40]	
	<i>Clusia torresii</i> [40]	- Antibacteriana e antibiofilme [66,68]
	<i>Hypericum sampsonii</i> [66]	- Anti-HIV [40]

Hypericum scabrum [67]

- Plasmodicida [64]

- Inibidor da tripsina, papaína e catepsina B e G [69]

(6) Clusianona



Clusia fluminensis [47]

- Anti-HIV [40]

Clusia burchellii [47]

- Antioxidante [41]

Clusia lanceolata [47]

Clusia pana-panari [47]

Clusia pernambucensis [47]

Clusia paralicola [47]

Clusia weddelliana [47]

Clusia congestiflora [47]

Clusia torresii [47]

Garcinia assigu [41]

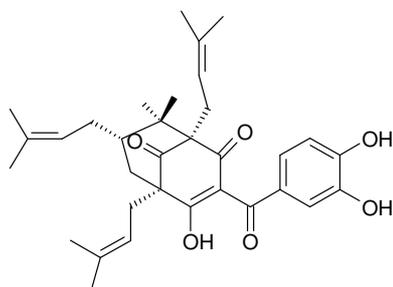
Clusia sandinensis [59]

Clusia spiritu-santensis [59]

Garcinia kola [60]

Hypericum sampsonii [70]

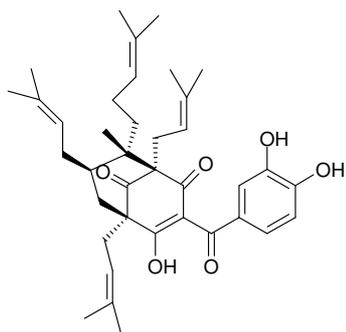
(7) 18,19-di-hidroxi-clusianona



Clusia torresii [40]

- Anti-HIV [40]

(8) Gutiferona A



Garcinia brasiliensis [64,65] - Anticolinesterásica [57]

Garcinia livingstonei [71] - Leishmanicida [57]

Symphonia globulifera [57,71,72] - Inibidor da tripsina, papaína e catepsina B e G [69]

Garcinia humulis [73] - Plasmodicida [64]

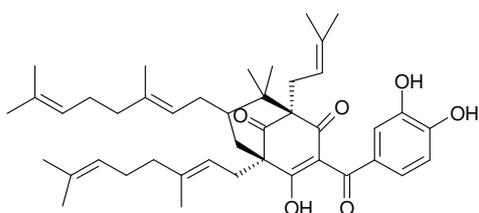
Garcinia intermedia [74] - Antibacteriana [65]

- Anti-HIV [71]

- Tripanomicida [74]

- Antioxidante [72]

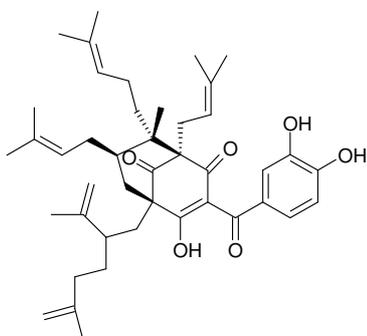
(9) Gutiferona B



Garcinia oblongifolia [53] - Anti-HIV [71]

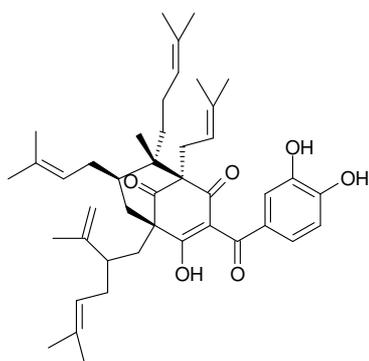
Symphonia globulifera [71]

(10) Gutiferona C



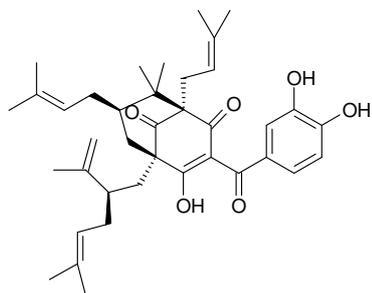
Symphonia globulifera [71] - Anti-HIV [71]

(11) Gutiferona D



Symphonia globulifera [71] - Anti-HIV [71]

(12) Gutiferona E



Clusia rosea [71]

- Anti-HIV [71]

Garcinia ovafolia [71]

- Antitumoral [79,80]

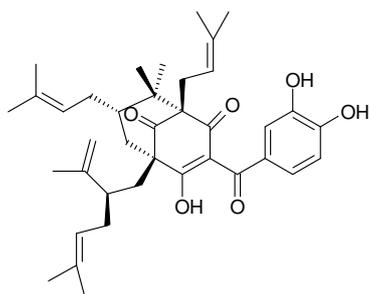
Garcinia pyrifera [75, 76]

- Antiproliferativa [81]

Garcinia virgata [77]

Garcinia xanthochymus [78]

(13) Gutiferona F



Allanblackia monticola [57]

- Anti-HIV [56]

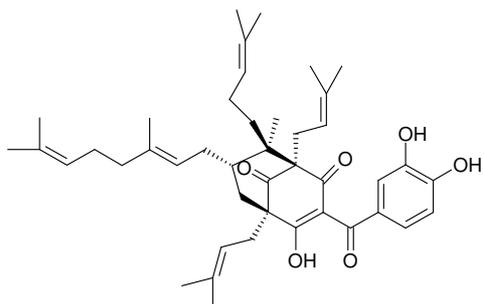
Allanblackia stuhlmanni [82]

- Anticolinesterásica [57]

Allanblackia gabonensis [83]

- Leishmanicida [57]

(14) Gutiferona G



Garcinia humilis [73]

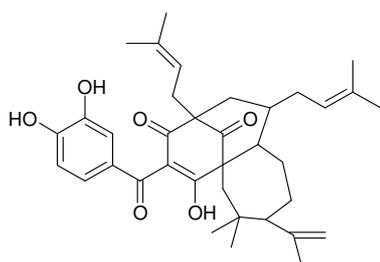
- Antitumoral [79]

Garcinia cochinchinensis [84]

- Citotóxica [86]

Garcinia macrophylla [85]

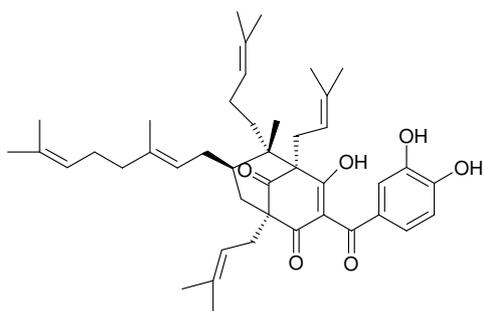
(15) Gutiferona H



Garcinia xanthochymus [81]

- Antitumoral [81]

(16) Gutiferona I



Garcinia griffithii [62]

- Inibe a ligação do receptor X do fígado (LXR α) [63,86]

Garcinia cambogia [56]

- Antitumoral [87]

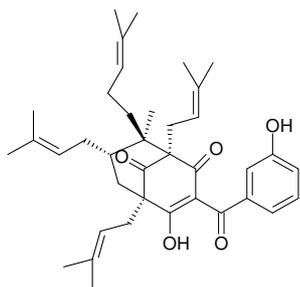
Garcinia humilis [85]

- Antibacteriana [88]

Garcinia virgata [87]

Garcinia smeathmannii [88]

(17) Gutiferona J

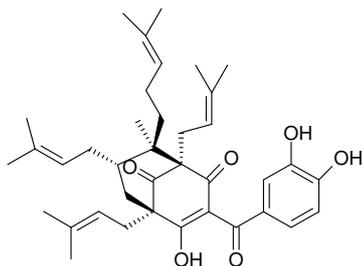


Garcinia cambogia [56]

- Antitumoral [87]

Garcinia virgata [87]

(18) Gutiferona K



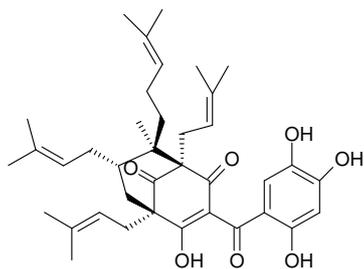
Garcinia cambogia [63]

- Antioxidante [63]

Rheedia calcicola [86]

Garcinia yunnanensis [89]

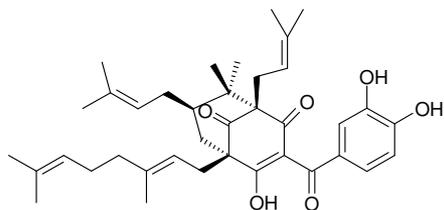
(19) Gutiferona L



Rheedia calcicola [86]

- Não há relatos

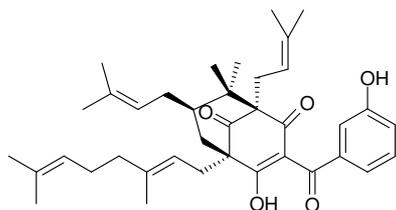
(20) Gutiferona M



Garcinia cambogia [56]

- Não há relatos

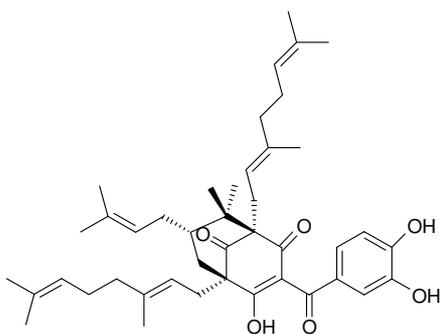
(21) Gutiferona N



Garcinia cambogia [56]

- Não há relatos

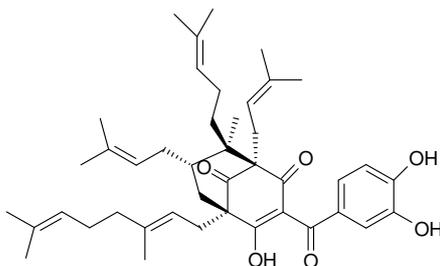
(22) Gutiferona O



Garcinia solomonensis [75]

- Antitumoral [75]

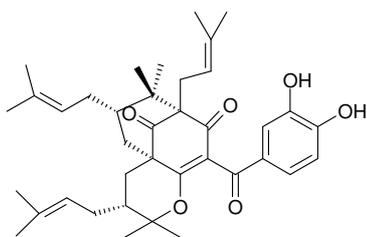
(23) Gutiferona P



Garcinia solomonensis [75]

- Antitumoral [75]

**(24) Cambogina/Isogarcinol/
Isoxantoquimol**



Garcinia assigu [41]

- Antioxidante [41]

Allanblackia monticola [57]

- Plasmodicida [58,76]

Moronobea coccinea [58]

- Tripanossomida e
leishmanicida [76]

Garcinia subelliptica [73]

- Antibacteriana [88]

Garcinia ovafolia [73]

Garcinia xanthochymus [73]

Garcinia indica [80]

Garcinia pyrifera [73,80]

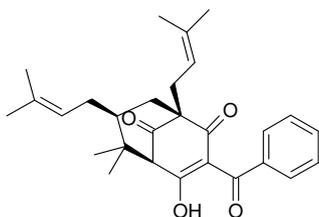
Garcinia griffithii [77]

Clusia rosea [81]

Garcinia smeathmannii [89]

Garcinia purpurea [90]

(25) Garciniafenona

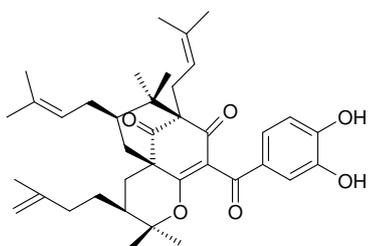


Garcinia brasiliensis [64]

- Plasmodicida [64]

- Inibidor da tripsina, papaína e catepsina B e G [69]

(26) Cicloxantoquimol



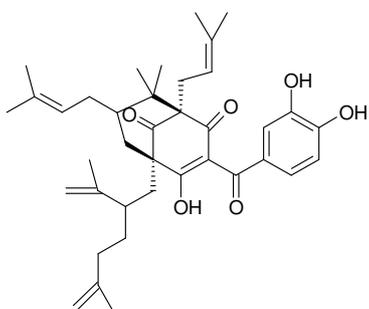
Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

Garcinia pyrifera [73]

Garcinia subelliptica [73]

(27) Xantoquimol



Garcinia oblongifolia [53]

- Antitumoral [53]

Garcinia xanthochymus [81]

- Anti-HIV [86]

Garcinia virgata [87]

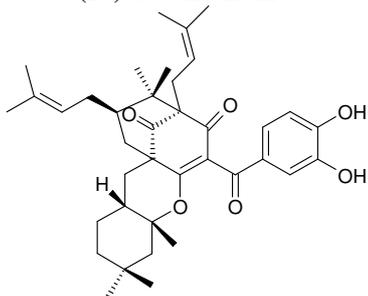
Garcinia subelliptica [90]

Garcinia kola [60]

Garcinia ovalifolia [60]

Garcinia manii [60]

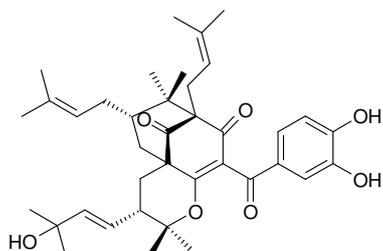
(28) Coccinona A



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

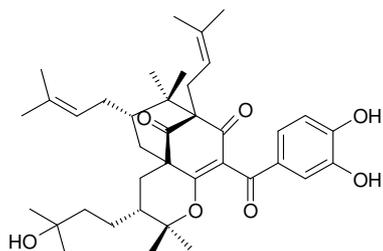
(29) Coccinona B



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

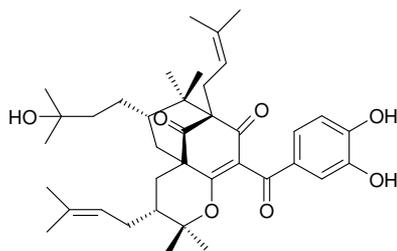
(30) Coccinona C



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

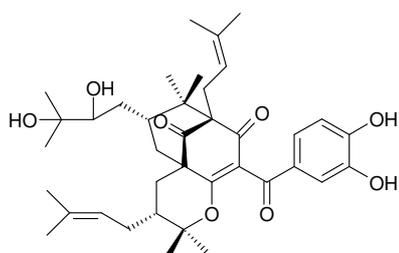
(31) Coccinona D



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

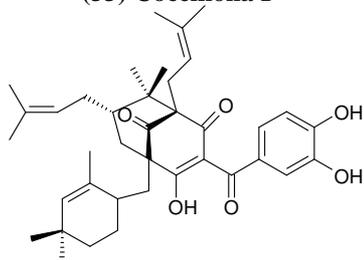
(32) Coccinona E



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

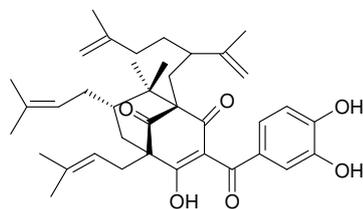
(33) Coccinona F



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

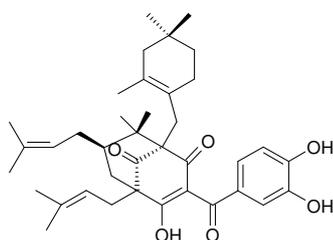
(34) Coccinona G



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

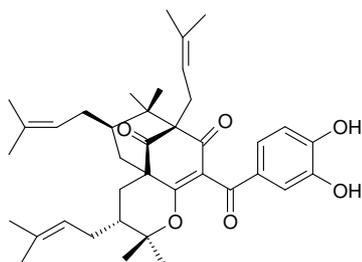
(35) Coccinona H



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

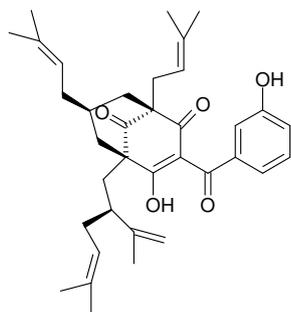
(36) 7-*epi*-isogarcinol



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

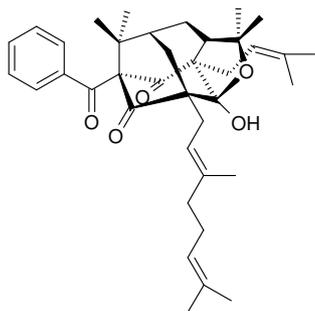
(37) 14-desoxi-garcinol



Moronobea coccinea [58]

- Plasmodicida [58]

(38) Sampsoniona A



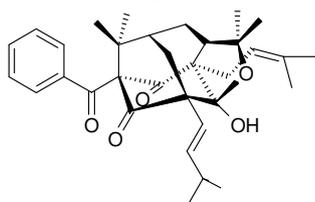
Hypericum sampsonii [70]

- Antitumoral [70]

Clusia plukenetii [73]

Clusia havetiodes [74]

(39) Sampsoniona B

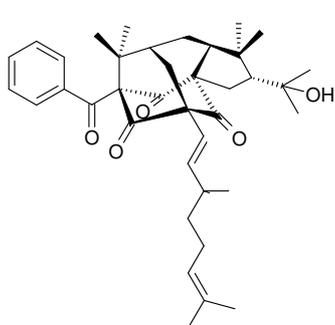


Clusia obdeltifolia [51]

- Não há relato

Hypericum sampsonii [70]

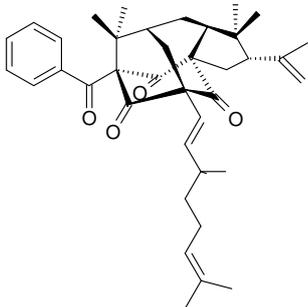
(40) Sampsoniona C



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

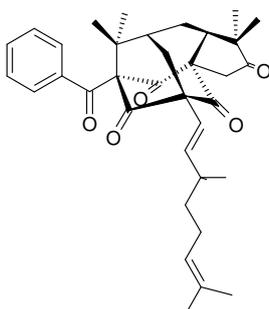
(41) Sampsoniona D



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

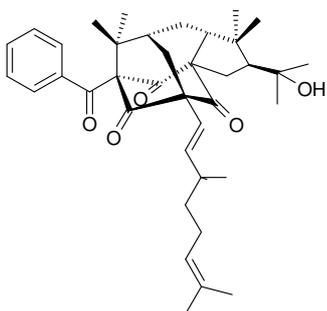
(42) Sampsoniona E



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

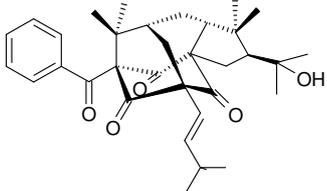
(43) Sampsoniona F



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

(44) Sampsoniona G



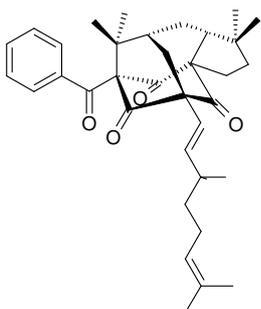
Clusia obdeltifolia [51]

- Não há relato

Hypericum sampsonii [70]

Clusia havetiodes [77]

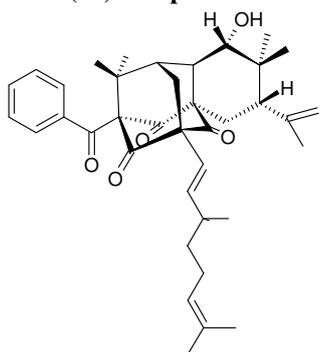
(45) Sampsoniona H



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

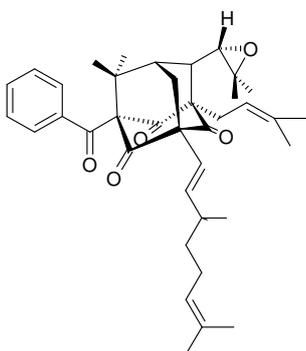
(46) Sampsoniona I



Hypericum sampsonii [70]

- Antitumoral [70,78]

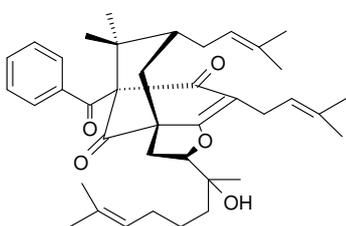
(47) Sampsoniona J



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

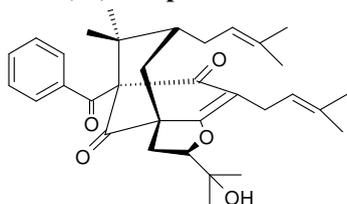
(48) Sampsoniona K



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

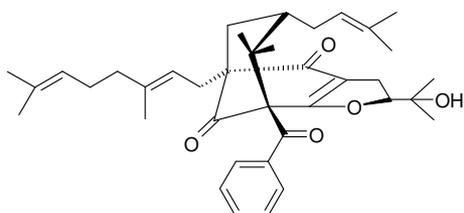
(49) Sampsoniona L



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

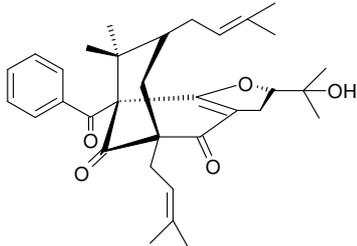
(50) Sampsoniona M



Hypericum sampsonii [70]

- Não há relato

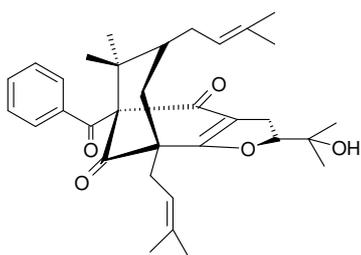
(51) Sampsoniona N



Hypericum sampsonii [66]

- Não há relato

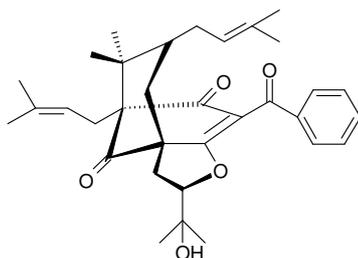
(52) Sampsoniona O



Hypericum sampsonii [66]

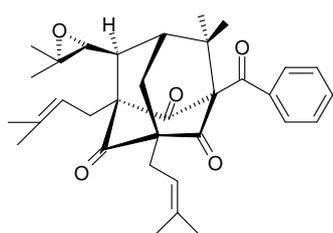
- Não há relato

(53) Sampsoniona P



Hypericum sampsonii [66]

- Não há relato

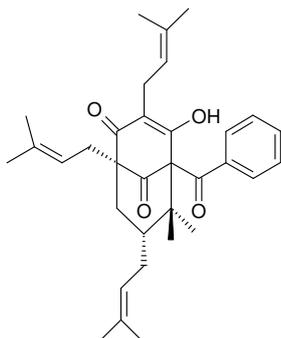


Hypericum sampsonii [66]

- Não há relato

(54) Sampsoniona Q

(55) Nemorosona



Clusia torresii [40]

- Anti-HIV [40]

Clusia rosea [73]

- Antitumoral [91]

Clusia grandiflora [73]

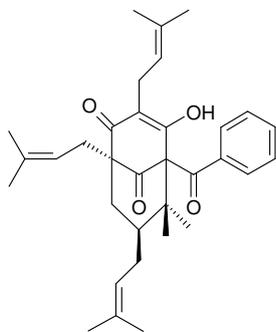
- Antimicrobiana [91]

Clusia insignis [73]

- Antioxidante [91]

Clusia nemorosa [73]

(56) 7-*epi*-nemorosona



Clusia nemorosa [78]

- Não há relatos

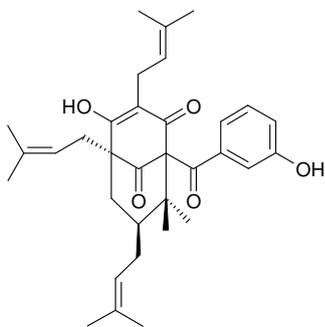
Clusia grandiflora [78]

Clusia insignis [78]

Clusia rosea [78]

Clusia renggerioides [78]

(57) Nemorosona II



Clusia nemorosa [78]

- Não há relatos

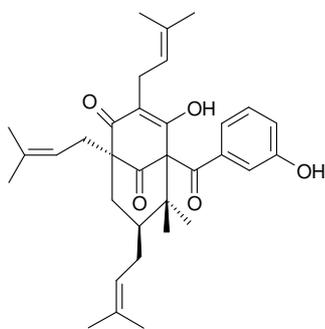
Clusia grandiflora [78]

Clusia rosea [78]

Clusia renggerioides [78]

Clusia insignis [79]

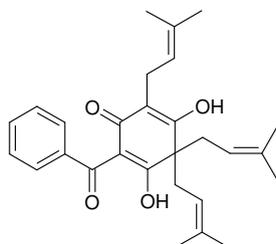
(58) Hidroxi-nemorosona



Clusia nemorosa [59]

- Não há relatos

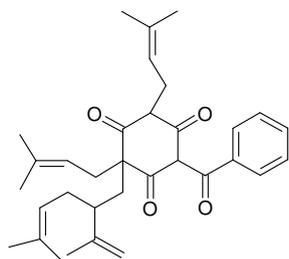
(59) Grandona



Clusia grandiflora [59]

- Não há relatos

(60) Vedelianona A



Clusia weddelliana [47] - Não há relatos

Clusia lanceolata [47]

Clusia fluminensis [47]

Clusia burchelli [47]

Clusia hilariana [47]

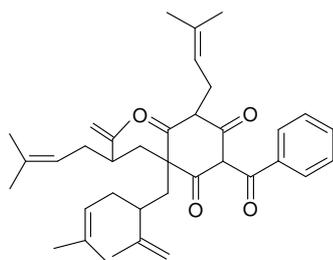
Clusia lanceolata [47]

Clusia pana-panari [47]

Clusia paraticola [47]

Clusia pernambucensis [47]

(61) Vedelianona B



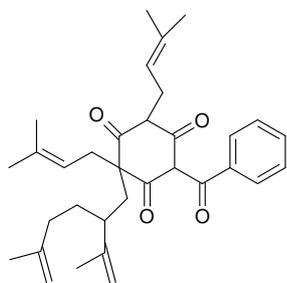
Clusia weddelliana [47] - Não há relatos

Clusia lanceolata [47]

Clusia pana-panari [47]

Clusia paraticola [47]

(62) Lanceolatona



Clusia weddelliana [47] - Não há relatos

Clusia lanceolata [47]

Clusia fluminensis [47]

Clusia burchellii [47]

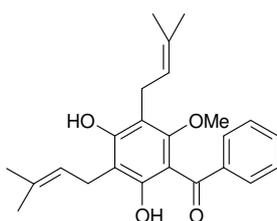
Clusia hilariana [47]

Clusia pana-panari [47]

Clusia paraticola [47]

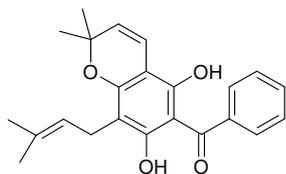
Clusia pernambucensis [47]

**(63)
Vismi
afenona A**



Vismia decipiens [92] - Não há relatos

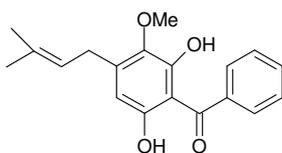
Vismia guaramirangae [93]

(64) Vismiafenona B

Vismia decipiens [92]

- Não há relatos

Clusia ellipticifolia [94]

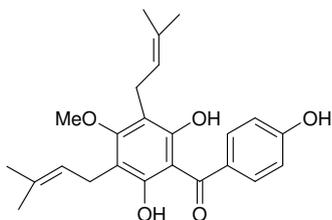
(65) Vismiafenona C

Vismia guaramirangae [93]

- Não há relatos

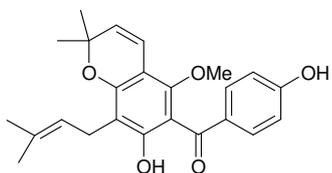
Garcinia murtifolia [95]

Garcinia pseudoguttifera
[95]

(66) Vismiafenona D

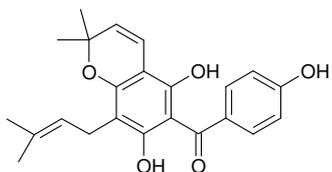
Vismia cayennensis [96]

- Anti-HIV [96]

(67) Vismiafenona E

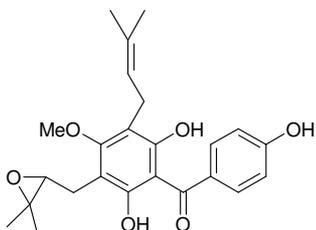
Vismia cayennensis [93]

- Não há relatos

(68) Vismiafenona F

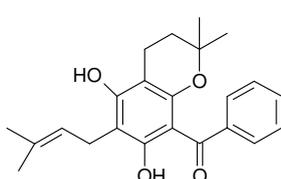
Vismia cayennensis [96]

- Não há relatos

(69) Vismiafenona G

Vismia cayennensis [96]

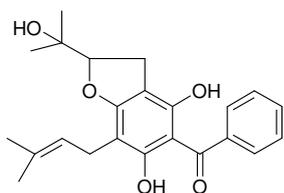
- Não há relatos

(70) Vismiaguianona A

Vismia guianensis [96]

- Citotóxica [97]

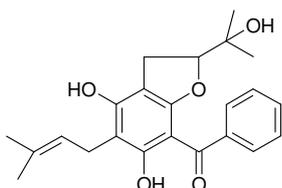
(71) Vismiaguianona B



Vismia guianensis [97]

- Antitumoral [96]

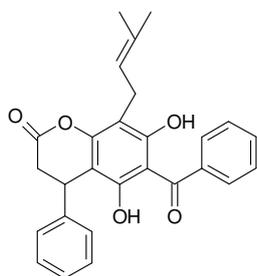
(72) Vismiaguianona C



Vismia guianensis [97]

- Não há relatos

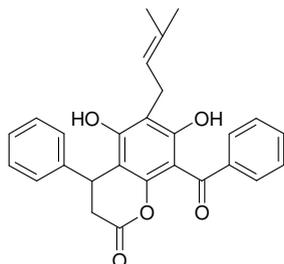
(73) Vismiaguianona D



Vismia guianensis [97]

- Antitumoral [97]

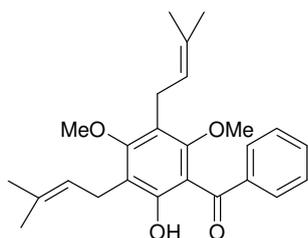
(74) Vismiaguianona E



Vismia guianensis [97]

- Antitumoral [97]

(75) Mirtiafenona A

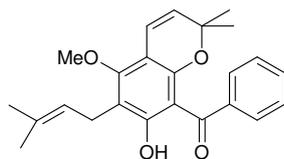


Garcinia murtifolia [95]

- Não há relatos

Garcinia pseudoguttifera
[95]

(76) Mirtiafenona B

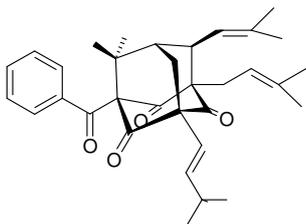


Garcinia murtifolia [95]

- Não há relatos

Garcinia pseudoguttifera
[95]

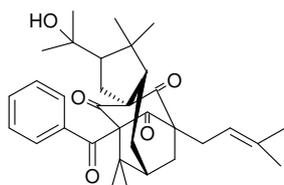
(77) Plucenetiona A



Clusia plukenetii [98]

- Não há relatos

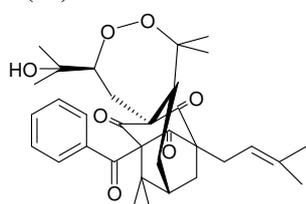
(78) Plucenetiona B



Clusia plukenetii [98]

- Não há relatos

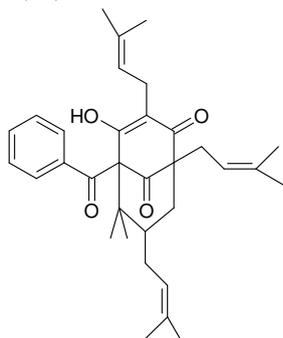
(79) Plucenetiona C



Clusia plukenetii [98]

- Não há relatos

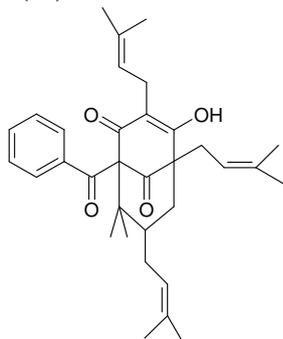
(80) Plucenetiona D



Clusia plukenetii [98]

- Não há relatos

(81) Plucenetiona E

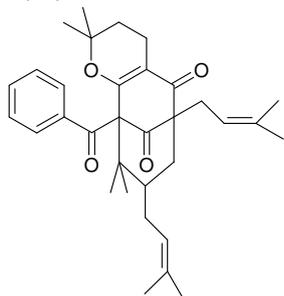


Clusia havetiodes [77]

- Não há relatos

Clusia plukenetii [98]

(82) Plucenetiona F

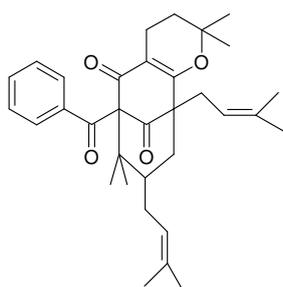


Clusia havetiodes [77]

- Não há relatos

Clusia plukenetii [98]

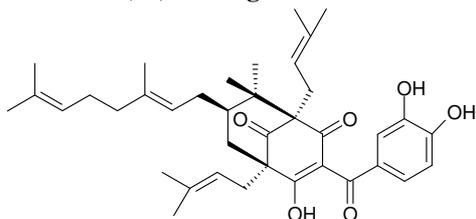
(83) Plucenetiona G



Clusia plukenetii [98]

- Não há relatos

(84) Oblongifolina A

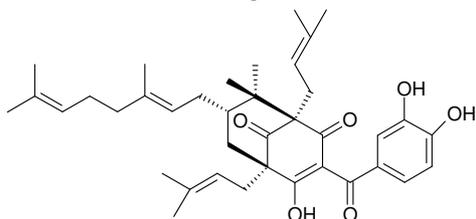


Garcinia oblongifolia [53]

- Não há relatos

Garcinia yunnanensis [82]

(85) Oblongifolina B

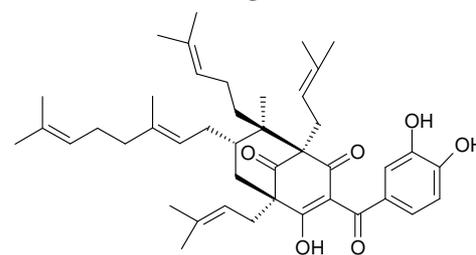


Garcinia oblongifolia [53]

- Antitumoral [99]

Garcinia yunnanensis [89]

(86) Oblongifolina C

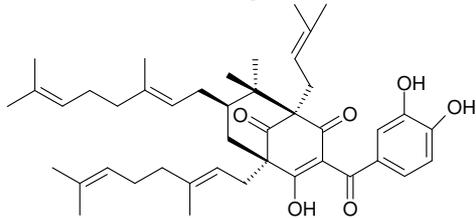


Garcinia oblongifolia [53]

- Antitumoral [99]

Garcinia yunnanensis [89]

(87) Oblongifolina D

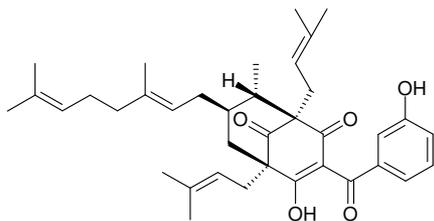


Garcinia oblongifolia [53]

- Não há relatos

Garcinia yunnanensis [89]

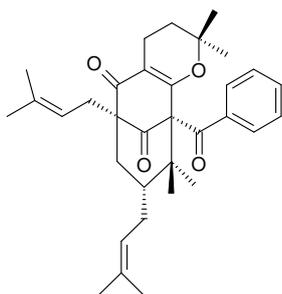
(88) Oblongifolina E



Garcinia oblongifolia [62]

- Não há relatos

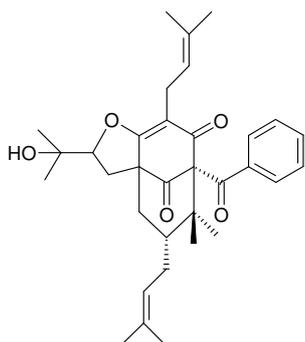
(89) Propolona A



Clusia torresii [40]

- Anti-HIV [40]

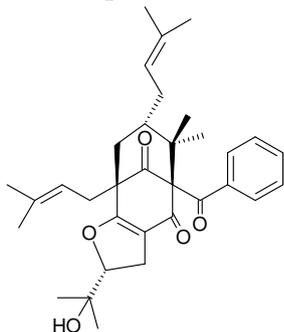
(90) Propolona D



Clusia minor [100]

- Não há relatos

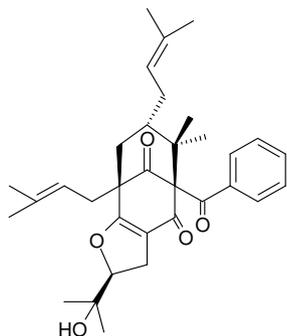
(91) Hiperibona A



Hypericum scabrum [101]

- Antibacteriana [101]

(92) Hiperibona B

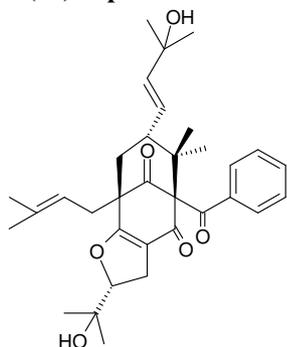


Clusia minor [100]

- Antibacteriana [101]

Hypericum scabrum [101]

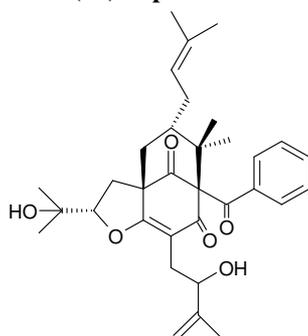
(93) Hiperibona C



Hypericum scabrum [101]

- Não há relatos

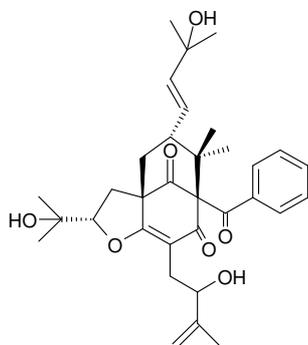
(94) Hiperibona D



Hypericum scabrum [101]

- Antibacteriana [101]

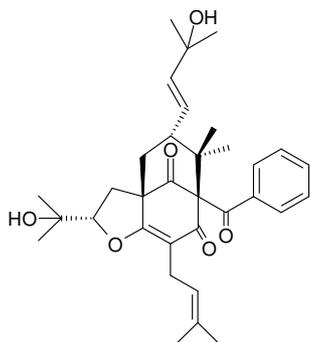
(95) Hiperibona E



Hypericum scabrum [101]

- Não há relatos

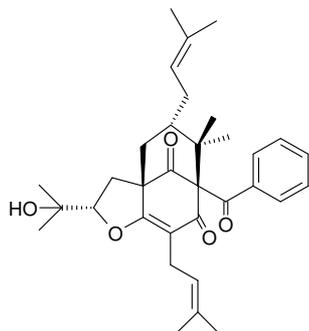
(96) Hiperibona F



Hypericum scabrum [101]

- Não há relatos

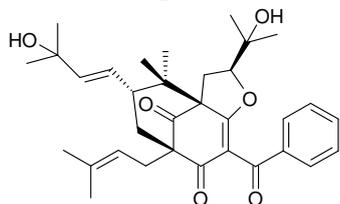
(97) Hiperibona G



Hypericum scabrum [101]

- Não há relatos

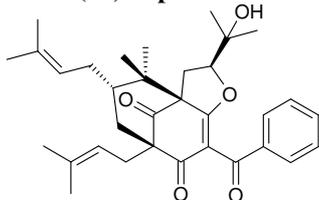
(98) Hiperibona H



Hypericum scabrum [101]

- Não há relatos

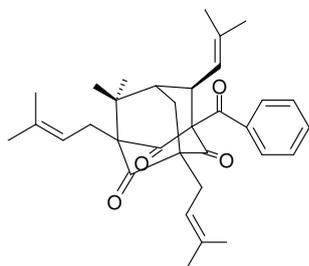
(99) Hiperibona I



Hypericum scabrum [101]

- Não há relatos

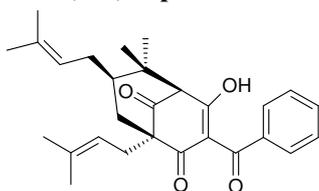
(100) Hiperibona K



Hypericum scabrum [67]

- Antitumoral [67]

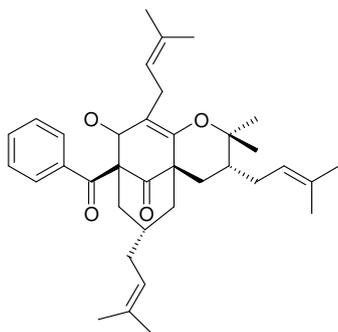
(101) Hiperibona L



Hypericum scabrum [67]

- Antitumoral [67]

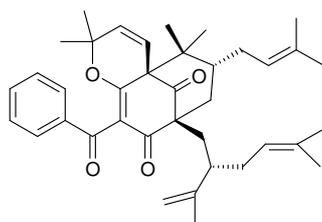
(102) Garcimultiflorona A



Garcinia multiflora [102]

- Antiinflamatória [102]

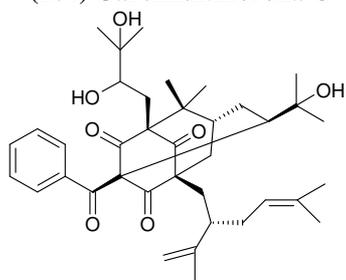
(103) Garcimultiflorona B



Garcinia multiflora [102]

- Antiinflamatória [102]

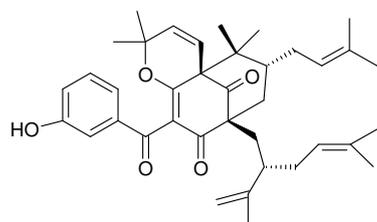
(104) Garcimultiflorona C



Garcinia multiflora [102]

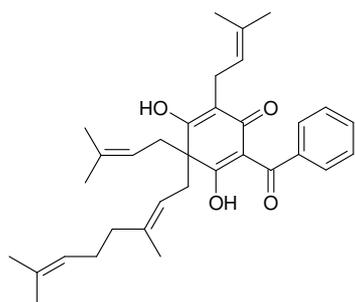
- Não há relatos

(105) 13-hidroxi-garcimultiflorona B



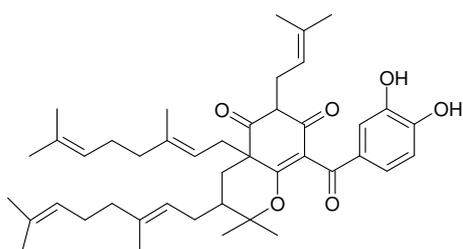
Garcinia multiflora [102]

- Antiinflamatória [102]

(106) Colanona

Garcinia kola [60]

- Antimicrobiana [60]

(107) Bronianona

Garcinia kola [60]

- Não há relatos

Foram relatados no presente trabalho 107 compostos pertencentes à classe das benzofenonas encontrados na família Guttiferae, distribuídos nas 64 espécies dos gêneros *Allanblackia*, *Clusia*, *Garcinia*, *Rheedia*, *Hypericum*, *Moronobea*, *Symphonia* e *Vismia*. Dessa forma, pode-se dizer que há evidência de uma relação quimiotaixonômica nesta distribuição, pois estes oito gêneros pertencem a apenas três das seis subfamílias da Guttiferae: Clusioideae, Moronoboideae e Hypericoideae. Além disso, é possível observar que as benzofenonas se mostram presentes principalmente em *Garcinia* (27 espécies) e *Clusia* (23 espécies), sendo, por outro lado, descritas para apenas 4 espécies de *Vismia*, 3 de *Hypericum* e *Allanblackia*, 2 de *Rheedia*, 1 de *Symphonia* e 1 de *Moronobea*. Nota-se também que o tipo químico mais encontrado de benzofenonas são as polipreniladas tipo A (Tabela 3). O segundo grupo mais encontrado é o tipo C, seguido das simples polipreniladas, tipo B e benzofenonas simples.

Tabela 3. Classificação das 107 benzofenonas descritas no presente trabalho.

Simples	Simples PP	PP Tipo A	PP Tipo B	PP Tipo C
Carifenona A	Colanona	13-hidroxi-garcimultiflorona	7-epi-nemorosona	Hiperibona K
Carifenona B	Bronianona	14-desoxi-garcinol	Garcimultiflorona A	Sampsoniona A-Q
Macurina	Grandona	18,19-di-hidroxi-clusianona	Hidroxi-nemorosona	
	Lanceolatona	7-epi-clusianona	Hiperibona A-G	
	Mirtiafenona A-B	7-epi-isogarcinol	Nemorosona	
	Vedelianona A-B	Camboginol	Nemorosona II	
	Vismiafenona A -G	Cicloxantoquimol	Plucenetiona D-G	
	Vismiaguianona A-E	Clusianona	Propolona A e D	
		Coccinona A -H		
		Garcimultiflorona B e C		
		Garciniafenona		
		Gutiferona A -P		
	Hiperibona H, I e L			
	Isoxantoquimol			
	Oblongifolina A-E			
	Xantoquimol			

Dos 107 compostos relatados no presente trabalho, somente garcinol, clusianona, 7-epi-clusianona e cambogina ocorrem em três ou mais gêneros, o restante é restrito a apenas um gênero, como as coccinonas em *Moronobea*, as oblongifolinas em *Garcinia* e as plucenetionas em *Clusia*, ou ocorre no máximo em dois gêneros, como as sampsononas e hiperibonas em *Hypericum* e *Clusia* e as vismiafenonas em *Vismia* e *Garcinia*. De uma forma mais sucinta, a distribuição das benzofenonas é ilustrada pela Figura 6.

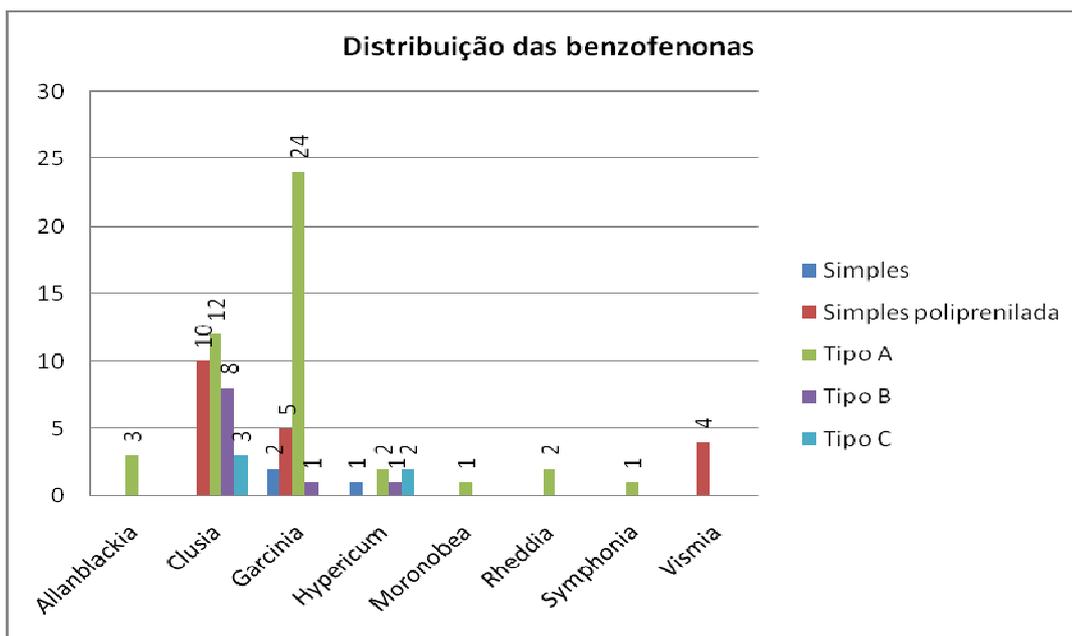


Figura 6. Ocorrência das benzofenonas nas diferentes espécies.

A análise do gráfico (Figura 6) reforça a possível relação quimiotaxonômica na distribuição destes compostos. As benzofenonas polipreniladas tipo A ocorrem principalmente em *Garcinia* e, além de apresentarem o maior número de compostos, são as que se distribuem mais amplamente, sendo encontradas em 7 gêneros dos 8 pesquisados e 44 do total de 64 espécies. O segundo grupo químico de maior distribuição são as benzofenonas simples polipreniladas (3 gêneros e 19 espécies, principalmente *Clusia*), seguido das polipreniladas tipo B (3 gêneros e 10 espécies, majoritariamente *Clusia*). Os grupos químicos mais raros são as benzofenonas simples, presentes em apenas 3 espécies (*Garcinia* e *Hypericum*), e as polipreniladas tipo C, encontradas em 5 espécies (*Clusia* e *Hypericum*).

Em relação às atividades biológicas, a grande parte das benzofenonas isoladas de plantas da família Guttiferae ainda não foi avaliada quanto ao seu potencial farmacológico. Das atividades descritas, as principais foram antibacteriana, plasmodicida, antitumoral e anti-HIV.

Os compostos garcinol (4), 7-*epi*-clusianona (5), gutiferona A (8), gutiferona I (16), isogarcinol (24), nemorosona (55), oblongifolina C (86), propolona A (89), hiperobona A (91), hiperobona B (92), hiperobona D (94) e colanona (107) foram avaliados quanto à atividade antibacteriana. Os compostos (5) (MIC = 2,4 µg/mL) e (8) (MIC = 1,2 µg/mL) mostraram-se ativos contra a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus*, não sendo ativos

contra bactérias Gram-negativas (*Candida albicans* e *Escherichia coli*) [65]. O garcinol (MIC = 3 µg/mL contra *S. aureus*) e o isogarcinol (MIC = 9,76 e 4,88 µg/mL contra *B. cereus* e *B. stearothermophilus*, respectivamente) também apresentaram o mesmo perfil antibacteriano [73,88]. O composto (**16**) foi a única benzofenona relatada que inibiu o crescimento de bactérias Gram-negativas (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* e *Proteus vulgaris*, com MIC = 1,22 µg/mL) e de bactérias Gram-positivas (*Bacillus megaterium* e *Streptococcus faecalis* com MIC = 0,61 µg/mL) [88]. As substâncias (**91**), (**92**) e (**94**) apresentaram moderada atividade [101]. Já o composto (**86**) não apresentou atividade antibacteriana significativa (MIC = 300 µg/mL) [65]. Segundo NALDONI *et al.* (2009) [65], este espectro de atividade antibacteriana leva a crer que as benzofenonas agem na parede celular das bactérias, em função da lipossolubilidade dos grupos prenilas. Apesar da característica lipofilia das benzofenonas, os compostos que apresentaram mais baixo MIC (**4**, **8** e **16**) na análise da atividade foram os mais hidrofílicos, ou seja, com um maior número de hidroxilas em relação aos outros compostos.

A atividade plasmodicida foi avaliada para os compostos garcinol (**4**), 7-*epi*-clusianona (**5**), gutiferona A-B (**8-9**), isogarcinol (**24**), cicloxantoquimol (**26**), coccinona A – E (**28-32**) e 7-*epi*-garcinol (**36**). Destes, os que apresentaram melhor atividade foram as benzofenonas com um anel tetra-hidro-pirano (**24**, **26**, **28-32** e **36**). Analisando a atividade do garcinol (IC₅₀ = 12 µM) e do 14-desoxi-garcinol (IC₅₀ = 37,2 µM) foi verificado que a posição hidroxil nos grupos benzoil desempenha um papel importante para a atividade plasmodicida. Somado a isso, análises em linhagens celulares demonstraram que compostos que possuem uma cadeia lateral hidroxilada exibiram baixa citotoxicidade (**29-30**) [58].

Apresentaram atividade antiviral contra o HIV os compostos 7-*epi*-clusianona (**5**), clusianona (**6**), 18,19-di-hidroxi-clusianona (**7**), gutiferona A-F (**8-13**), xantoquimol (**27**), nemorosona (**55**), vismiafenona D (**66**) e propolona A (**89**). As gutiferonas (**8-13**) mostraram atividade inibitória contra HIV (com IC₅₀ entre 1 e 10 µg/mL) [68,71]. Das vismiafenonas, somente a D exibiu atividade (EC₅₀ = 11 µg/mL) [96]. PICCINELLI *et al.* (2005) [40] avaliou a atividade dos compostos (**5**), (**6**), (**7**), (**55**) e (**89**), concluindo que o composto mais promissor é a propolona A por apresentar um baixo IC₅₀ (IC₅₀ = 0,32 µM) e um bom índice terapêutico (15,6), ou seja, uma potente atividade com baixa toxicidade, assim como nemorosona e 7-*epi*-clusianona (IC₅₀ = 0,8 e 2,0 µM respectivamente). Clusianona foi ativa em

uma concentração muito baixa ($IC_{50} = 0,02 \mu M$), entretanto apresentou toxicidade elevada com redução do índice terapêutico (5,0), sendo que 18,19-di-hidroxi-clusianona apresentou o menor índice terapêutico (2,25) e a mais baixa potência de atividade ($IC_{50} = 7,1 \mu M$). Outro resultado muito interessante foi a diferença entre os valores de EC_{50} (concentração que reduziu 50 % da produção de gp-120 em células infectadas) e o TC_{50} (concentração que causa 50 % de toxicidade em células não infectadas) dos epímeros clusianona (0,02 e 0,1 μM) e 7-*epi*-clusianona (2 e 20 μM), indicando que a configuração em C-7 pode desempenhar um importante papel na potência da ação. O estudo do mecanismo de ação destes compostos revelou que as benzofenonas que possuem o grupo benzoil em C-3 (**5-7**) inibiram a interação vírus-célula gp120-sCD4, sugerindo que eles interferem na ligação viral ao receptor celular CD4 e previnem a infecção. Por outro lado, as benzofenonas que apresentam o grupo benzoil em C-1 (**55 e 89**) não demonstraram efeito na interação gp120-sCD4 [40].

As benzofenonas garcinol (**4**), gutiferona E (**12**), gutiferona G-J (**14-17**), xantoquimol (**27**), sampsoniona A (**38**) e I (**46**), nemorosona (**55**), vismiaguianona A-B (**70-71**) e D-E (**73-74**), oblongifolina B-C (**85-86**) e hiperibona K-L (**100-101**) apresentaram atividade antitumoral. Uma das formas de evidenciar esse tipo de atividade biológica é a avaliação da citotoxicidade em linhagens de células cancerígenas. Entre as gutiferonas, foram fracamente citotóxicas (**14**) [86], (**16**) e (**17**) [86]; também as vismiaguianonas (**70, 73 e 74**) [97] e as sampsonionas (**38,46**) [70,78] apresentaram este perfil. Outra forma de evidenciar a atividade tumoral é a avaliação da indução da cisão do DNA. Dentre os compostos analisados (**70-74**), apesar de as estruturas dos mesmos serem similares exceto pelo padrão de substituição, somente (**71**), cujo anel di-hidro-furano é ligado em C-4 e C-5, inibiu a atividade de cisão do DNA [97]. Uma observação interessante foi que a oblongifolina C é um indutor apoptótico mais potente que o paclitaxel *in vitro* e que a mistura de xantoquimol e gutiferona E inibiu a despolimerização dos microtúbulos similarmente ao paclitaxel [99].

Devido à ampla ocorrência de benzofenonas nas espécies da família Guttiferae, objetivou-se a análise qualitativa dos extratos hexânicos de *Clusia criuva*, *Clusia fluminensis* e *Hypericum carinatum* obtidos para investigar a presença destes compostos. Para *C. criuva*, esta classe ainda não foi relatada, embora já o tenha sido para *C. fluminensis* [47] e *H. carinatum* [36], única espécie de *Hypericum* nativa do Brasil a apresentar benzofenonas até o momento.

Visando a obtenção e análise dos extratos, procedeu-se a maceração destas plantas e posterior extração sólido-líquido dos extratos em acetona para a remoção de ceras. A importância de se retirar as ceras epicuticulares está na posterior facilidade de visualização e isolamento dos compostos de interesse. Os rendimentos dos extratos e o conteúdo de ceras estão apresentados na Tabela 4, sendo, para o método utilizado, superiores aos dados descritos na literatura [36].

Tabela 4 – Rendimentos dos extratos e conteúdo de ceras.

Espécie	Parte Vegetal	Extrato (%)^a	Cera (%)^b
<i>H. carinatum</i>	Partes aéreas	6,09	22,57
<i>C. criuva</i>	Flores	6,91	14,6
	Folhas	4,11	7,28
	Caule	4,77	3,29
<i>C. fluminenses</i>	Flores	33,8	5,09
	Folhas	2,55	48,67
	Caules	2,33	12,76

^a g extrato/ g planta; ^b g cera/ g extrato

Foi realizado a análise do perfil fitoquímico dos extratos lipofílicos de *C. fluminensis*, *C. criuva* e *H. carinatum* a fim de determinar o perfil cromatográfico característico de cada espécie e inferir que classe de substâncias ocorre na planta conforme colorações no UV e após revelação com o agente cromogênico.

Conforme observado através da CCD (Figura 7) é possível dizer que todos os extratos apresentam terpenóides, já que manchas características desta classe de compostos estão presentes no perfil cromatográfico (manchas que apresentam ou não extinção quando observadas sob luz UV e que se tornam róseas a violáceas após revelação com o reagente cromogênico anisaldeído sulfúrico [103]), bem como compostos fenólicos (manchas que apresentam extinção sob luz UV, de coloração amarela sob luz visível e amarelo à alaranjado após revelação com anisaldeído sulfúrico) [104].

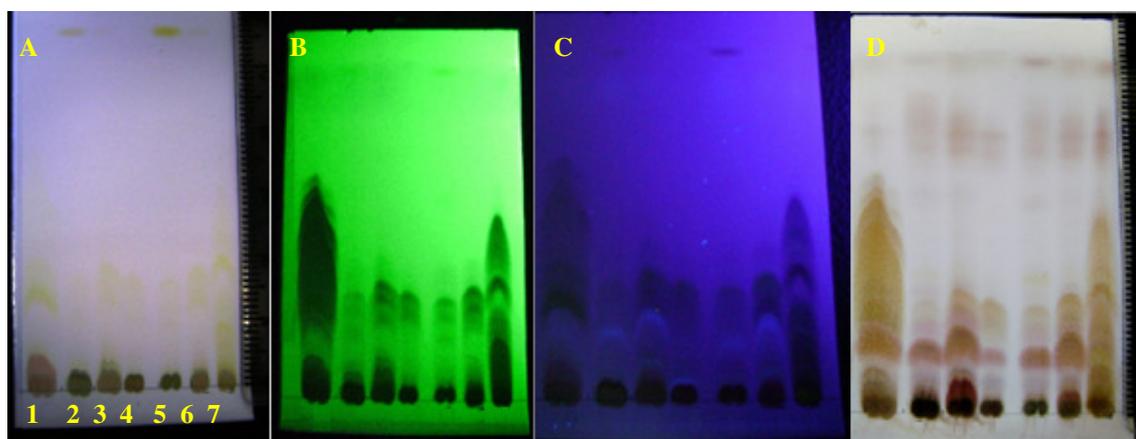


Figura 7. Fotos da CCD. (A) Visível. (B) 254 nm. (C) 365 nm. (D) Revelado com anisaldeído sulfúrico. *C. fluminensis*: (1) flores, (2) folhas, (3) caules. *C. criuva*: (4) flores, (5) folhas, (6) caules. (7) *H. carinatum*.

As manchas com coloração amarelada sob luz visível e com extinção tanto em 254 nm como em 365 nm estão presentes em todos os extratos ($R_f = 0,09, 0,15, 0,20, 0,32, 0,39$ e $0,45$ em *H. carinatum*; $R_f = 0,22$ e $0,28$ em caule de *C. criuva* e de *C. fluminensis* e flores de *C. fluminensis*; $R_f = 0,17$ e $0,26$ em folhas e flores de *C. criuva* e folhas de *C. fluminensis*). Estas manchas são características dos compostos fenólicos, dentre os quais estão as benzofenonas. Outras manchas que provavelmente pertencem a essa classe de substâncias são as que apresentam coloração amarela à alaranjada após revelação com anisaldeído e extinção sob luz UV ($R_f = 0,24$ em *H. carinatum*; $0,36$ para folhas e flores de *C. fluminensis* e folhas de *C. criuva*; $0,55$ para flores de *C. fluminensis*) [104,106]. Os terpenóides, também presentes, são caracterizados pelas manchas violáceas após revelação com anisaldeído e pela não absorvidade da luz UV (R_f superior a $0,68$ para todos os extratos e $R_f = 0,16$ nos extratos de *Clusia*). Pela análise do R_f das manchas e colorações desenvolvidas, pode-se afirmar que o perfil cromatográfico de *H. carinatum* é diferente das espécies de *Clusia*, entretanto, todos os extratos se mostram ricos em compostos fenólicos lipofílicos. O perfil cromatográfico entre as espécies e as partes da planta de *Clusia* foi semelhante (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação das manchas encontradas no perfil cromatográfico em CCD.

Rf	Extratos						
	1	2	3	4	5	6	7
0,09 ^a	-	-	-	-	-	-	+
0,15 ^a	-	-	-	-	-	-	+
0,16 ^c	+	+	+	+	+	+	-
0,17 ^a	+	+	-	-	+	-	-
0,20 ^a	-	-	-	-	-	-	+
0,22 ^a	-	-	+	+	-	+	
0,24 ^b	-	-	-	-	-	-	+
0,26 ^a	+	+	-	-	+	-	-
0,28 ^a	-	-	+	+	-	+	-
0,32 ^a	-	-	-	-	-	-	+
0,36 ^b	-	+	-	+	+	-	-
0,39 ^a	-	-	-	-	-	-	+
0,45 ^a	-	-	-	-	-	-	+
0,55 ^b	-	-	-	+	-	-	-
>0,68 ^c	+	+	+	+	+	+	+

(1) *C. criuva* flores; (2) *C. criuva* folhas; (3) *C. criuva* caules. (4) *C. fluminensis* flores; (5) *C. fluminensis* folhas; (6) *C. fluminensis* caule. (7) *H. carinatum* partes aéreas. (+): mancha observada para o extrato no perfil cromatográfico. (-): mancha não observada para o extrato no perfil cromatográfico. ^aCompostos fenólicos que absorvem luz no UV/visível. ^b Compostos fenólicos que não absorvem absorvem luz no UV/visível. ^c Terpenóides.

Através da CLAE, foi possível confirmar que as substâncias presentes nos extratos hexânicos de *Clusia* não são as mesmas encontradas em *H. carinatum*. Isto porque o sistema cromatográfico utilizado para a análise de *H. carinatum* não pôde ser aplicado para *Clusia*, pois o cromatograma se mostrou sem picos. Isso pode ser atribuído aos diferentes tipos de substâncias que compõem os extratos de *Clusia*, provavelmente mais apolares que as encontradas em *H. carinatum*, com maior número de cadeias laterais carbonadas (prenilas ou geranilas), como já relatado para *Clusia fluminensis*. Isto justifica o uso de um sistema cromatográfico mais apolar que o utilizado para *H. carinatum*, pois aumentaria a interação dos compostos presentes nos extratos de *Clusia* com a fase estacionária apolar. O mesmo se aplica a CCD, sendo talvez necessária uma fase móvel mais polar (fase estacionária polar) para uma análise mais eficiente do cromatograma.

No sistema cromatográfico utilizado para a análise de *C. criuva* e *C. fluminensis* (acetonitrila:água (95:5) com 0,01% de TFA), os picos bem resolvidos das substâncias majoritárias estão presentes em todas as partes da planta, porém em diferentes proporções. O cromatograma destes extratos não apresentou uma boa resolução, apesar de apresentar picos.

PORTO (1997) analisou por CLAE dez benzofenonas isoladas de onze espécies de *Clusia*. Empregando detector UV e oito comprimentos de onda (210, 220, 240, 245, 254, 260, 265 e 280 nm) determinou que o melhor resultado foi obtido em 254 nm [46]. Outros trabalhos também descrevem o uso deste comprimento de onda na análise de benzofenonas [64,69,89]. HAMED *et al.* (2006) e HUANG *et al.* (2009) utilizaram para o isolamento das oblongifolinas, gutiferona B e camboginol a fase móvel acetonitrila: água (95:5), como o empregado no presente trabalho, porém com 0,1 % e 0,3 % de ácido fórmico, respectivamente [53,99]. Já MARTI *et al.* (2009) utilizou fase móvel isocrática acetonitrila:água (90:10) com 0,01 % de ácido fórmico para o isolamento das coccinonas [58], bem como PICCINELLI *et al.* (2005) para isolar 7-*epi*-clusianona e clusianona [40]. MASULLO *et al.* (2008) utilizou fase móvel gradiente com água/TFA 0,1 % e acetonitrila/TFA 0,1 % para análise de benzofenonas poliisopreniladas em *Garcinia cambogia*, porém as análises foram efetuadas em comprimento de onda de 360 nm [61]. Outros sistemas eluentes citados para a análise de benzofenonas por CLAE utilizando coluna de fase reversa C-18 são: metanol:água (75:25) ou (80:20) [97,105]; sistema gradiente metanol:ácido acético 1 % pH 3,8 (70:30) a metanol 100 % [64] e metanol:ácido acético 5 % pH 3,84 (40:60) a metanol 100 % [69]. Dessa forma, para aumentar a resolução dos cromatogramas dos extratos de *Clusia* seria necessário diminuir a polaridade da fase móvel e, provavelmente, utilizar comprimento de onda 254 nm.

Os picos com baixos tempos de retenção, entre 1 e 7,5 min (minutos), podem ser observados tanto em 220 nm como em 270 nm. Algumas destas substâncias têm seus picos reforçados quando analisados em 270 nm (efeito hipercrômico). Os picos com tempos de retenção superiores a 7,5 min estão ausentes nos cromatogramas quando os extratos são analisados em 270 nm. Isto se deve ao fato de que quanto maior o comprimento de onda utilizado, mais seletivo o espectro de ultravioleta para compostos que absorvem facilmente energia, uma vez que quanto maior o comprimento de onda menor a energia fornecida para a excitação de elétrons. Dessa forma, crê-se que os picos entre 0 e 7,5 min correspondem aos compostos fenólicos, ricos em duplas conjugadas e grupos cromóforos. A provável presença

de benzofenonas nas espécies analisadas, principalmente em *C. criuva*, é reforçada pelas manchas escuras características encontradas em CCD quando analisadas em UV longo (365 nm) e de coloração amarela ou laranja quando reveladas com anisaldeído e pelos amplos relatos da literatura da ocorrência destas substâncias em *Clusia*. O pico com tempo de retenção em torno de 12,5 min pode ser observado em 220 nm, estando presente nas flores e caules de *C. fluminenses* e folhas e caules de *C. criuva*. Entretanto, ao analisar a presença do mesmo pico em 270 nm se observa a sua ausência no cromatograma, configurando um efeito hipocrômico. Além disto, quando uma fração enriquecida na substância correspondente a este pico (S1) é analisada por CCD, nota-se que S1 não absorve luz UV e apresenta coloração violácea quando revelada com anisaldeído sulfúrico. Estas evidências, somadas ao fato de o extrato ser apolar, levam a crer que esta substância não possui ligações duplas conjugadas, podendo se tratar de um terpenóide, provavelmente um triterpeno, visto que se distribuem amplamente no gênero [107].

O cromatograma de *H. carinatum* em CLAE, como na CCD, foi diferente do encontrado em *Clusia*, especialmente pelo fato de utilizar outro sistema cromatográfico. Em 220 nm, nota-se um pico bem resolvido, correspondente a carifenona A (previamente analisada), no tempo de retenção 10 min. Em 270 nm é possível observar um maior número de picos, porém com menor resolução e, por este ser um comprimento de onda de menor energia, pode-se inferir que esses picos que sofreram efeito hiperacrômico correspondem a compostos fenólicos.

5 CONCLUSÕES

Foram relatados neste trabalho 107 benzofenonas encontradas em 64 espécies pertencentes a 3 subfamílias da família Guttiferae. Esta classe de substâncias se mostra presente majoritariamente em *Garcinia* e *Clusia*, sendo pouco distribuída nos 6 gêneros restantes. Assim sendo, foi possível evidenciar uma correlação quimiotaxonômica, sendo esta evidência reforçada pela ampla distribuição das benzofenonas polipreniladas tipo A (7 gêneros); pelo fato de as benzofenonas simples polipreniladas e das polipreniladas tipo B, ocorrerem em apenas 3 gêneros; e, além disso, pela restrita distribuição das benzofenonas simples e das benzofenonas polipreniladas tipo C.

Também, as análises cromatográficas indicaram a presença predominante de compostos fenólicos nos extratos lipofílicos de *Clusia criuva*, *Clusia fluminensis* e *Hypericum carinatum*. Embora estas espécies apresentem as mesmas classes de substâncias (compostos fenólicos e terpenóides), estas diferem de *Clusia* para *Hypericum* e são similares entre *Clusia*, distribuindo-se nas partes da planta de forma semelhante, porém em diferentes proporções. Desta forma, há evidência da presença de benzofenonas nos extratos lipofílicos de *C. criuva*, provavelmente compostos de estrutura similar às presentes em *C. fluminensis*.

6 PERSPECTIVAS

Avaliação da citotoxicidade e atividade antiviral dos extratos obtidos e das substâncias futuramente isoladas dos mesmos.

7 REFERÊNCIAS

1. CANTER, P. H.; THOMAS, H.; ERNST, E. Bringing medicinal plants into cultivation: opportunities and challenges for biotechnology – Review. **Trends in Biotechnology**, v. 23, n.4, p. 180-185, 2005.
2. ADAMS, M.; GMÜNDER, F.; HAMBURGER, M. Plants traditionally used in age related brain disorders - A survey of ethnobotanical literature. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 3, p. 363–381, 2007.
3. FOGLIO, M. A.; QUEIROGA, C. L.; SOUSA, I. M. O.; RODRIGUES, A. F. Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Construindo a história dos produtos naturais**, n. 7, outubro de 2006.
4. OMS - ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional**. Ginebra, 75 p., 2002.
5. CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, v. 55, p. 37-39, 2003.
6. KAPLAN, M.; MUTLU, E. A.; BENSON, M.; FIELDS, J. Z.; BANAN, A.; KESHAVARZIAN, A. Use of herbal preparations in the treatment of oxidant mediated inflammatory disorders. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 15, n. 3, p. 207–216, 2007.

7. FILHO, V. C.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99 – 105, 1998.
8. RAHIMTOOLA, S. H.; TAK, T. The use of *Digitalis* in heart failure. **Current Problems in Cardiology**, v. 21, p. 781-853, 1996.
9. JOSHUA, A. M.; CARTER, J. R.; BEALE, P. The use of taxanes in choriocarcinoma; a case report and review of the literature. **Gynecologic Oncology**, v. 94, n. 2, p. 581–583, 2004.
10. CERVO, L.; MENNINI, T.; ROZIO, M.; EKALLE-SOPPO, C. B.; CANETTA, A.; BURBASSI, A.; GUIISO, G.; PIRONA, L.; RIVA, A.; MORAZZONI, P.; CACCIA, S.; GOBBI, M. Potential antidepressant properties of IDN 5491 (hyperforin trimethoxybenzoate), a semisynthetic ester of hyperforin. **European Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 2, p. 211–218, 2005.
11. HEINRICH, M.; TEOH, H. L. Galanthamine from snowdrop - the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 92, n. 2–3, p.147–162, 2004.
12. YE, R.; LI, L.; HAN, J.; KONG, X.; CAO, R.; RAO, Z.; ZHAO, G. Neuroprotective effects of ginsenoside Rd against oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal neurons. **Neuroscience Research**, v. 64, n. 3, p. 306–310, 2009.
13. KOUZNETSOV, V. V.; GÓMEZ-BARRIO, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 3091–3113, 2009.
14. FRITZ, D. **Análise química e avaliação da atividade antiviral de *Hypericum connatum* Lam.** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006. Dissertação de mestrado.
15. KHAN, M. T. H.; ATHER, A.; THOMPSON, K. D.; GAMBARI, R. Extracts and molecules from medicinal plants against *Herpes simplex* viruses. **Antiviral Research**, v. 67, p. 107–119, 2005.
16. BARROSO, G. M. **Sistemática de angiospermas do Brasil.** São Paulo, LCT/EDUSP, 1978. V. 1, p. 139.
17. BENNET, G. T.; LEE, H. H. Xanthones from Guttiferae. **Phytochemistry**, v. 28, n. 4, p. 967–998, 1989.

18. ROBSON, N. K. B. Studies in the genus *Hypericum* L. (Guttiferae). 8. Sections 29. Brathys and 30. Trigynobrathys. **Bulletin of the British Museum (Natural History)**. Botany series. V. 20, n. 1, p. 1–151
19. VON POSER, G. L.; RECH, S. B.; RATES, S. M. K. Chemical and Pharmacological Aspects of Southern Brazilian *Hypericum* Species. **Floriculture, Ornamental and Plant Biotechnology**, v. 4. Global Science Books, UK, 2006.
20. SCHMITT, A. C.; RAVAZZOLO, A.P.; VON POSER, G.L. Investigation of some *Hypericum* species native to Southern of Brazil for antiviral activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, n. 2–3, p. 239–245, 2001.
21. ROCHA, L.; MARSTON, A.; POTTERAT, O.; KAPLAN, M. A. C.; STOECKLI- EVANS, H.; HOSTETTMANN, H. Antibacterial phloroglucinols and flavonoids from *Hypericum brasiliense*. **Phytochemistry**, v. 40, n. 5, p. 1447–1452, 1995.
22. DALL'AGNOL, R.; FERRAZ, A.; BERNARDI, A. P.; ALBRING, A.; NÖR, C.; SARMENTO, L.; LAMB, L.; HASS, M.; VON POSER, G. L.; SCHAPOVAL, E. E. S. Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. **Phytomedicine**, v. 10, n. 6, p. 511–516, 2003.
23. FRANCIS, A. J. P. Antidepressant action of St. John's Wort, *Hypericum perforatum*: a test of the circadian hypotheses. **Phytomedicine**, v. 12, n. 3, p. 167–172, 2005.
24. HAKIMOGLU, F.; KIZIL, G.; KANAY, Z.; KIZIL, M.; ISI, H. The effect of ethanol extract of *Hypericum lysimachioides* on lipid profile in hypercholesterolemic rabbits and its *in vitro* antioxidant activity. **Atherosclerosis**, v. 192, n. 1, p. 113–122, 2007.
25. PERAZZO, F. F.; LIMA, L. M.; PADILHA, M. M.; ROCHA, L. M.; SOUSA, P. J. C.; CARVALHO, J. C. T. Antiinflammatory and analgesic activities of *Hypericum brasiliense* (Willd) standardized extract. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 320–325, 2008.
26. DONGRE, S. H.; BADAMI, S.; NATESAN, S.; CHANDRASHEKHAR, R. H. Antitumor activity of the methanol extract of *Hypericum hookerianum* stem against ehrlich ascites carcinoma in swiss albino mice. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 103, n. 4, p. 354–359, 2007.
27. KITANOV, G. M. Hypericin and pseudohypericin in some *Hypericum* species. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29, n. 2, p. 171–178, 2001.
28. KITANOV, G. M.; NEDIALKOV, P. T. Mangiferin and isomangiferin in some *Hypericum* species. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 26, n. 6, p. 647–653, 1998.

29. SMELCEROVIC, A.; ZUEHLKE, S.; SPITELLER, M.; RAABE, N.; ÖZEN, T. Phenolic constituents of 17 *Hypericum* species from Turkey. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 36, n. 4, p. 316–319, 2008.
30. BILIA, A. R.; GALLORI, S.; VINCIERI, F. F. St. John's wort and depression efficacy, safety and tolerability – an update. **Life Sciences**, v. 70, n. 26, p. 3077–3096, 2002.
31. BRATTSTRÖM, A. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. **Phytomedicine**, v. 16, n. 16, p. 277–283, 2009.
32. HAMMER, K. D. P.; HILLWIG, M. L.; SOLCO, A. K. S.; DIXON, P. M.; DELATE, K.; MURPHY, P.A.; WURTELE, E. S.; BIRTE, D. F. Inhibition of prostaglandin E₂ production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 mouse macrophage cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 18, p. 7323–7331, 2007.
33. TORSHINA, N. R.; ZHANG, J. Z.; HECK, D. E. Catalytic therapy of cancer with ascorbate and extracts of medicinal herbs. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 7, n. 2, p. 203–212, 2010.
34. PU, X.-Y.; LIANG, J.-P.; WANG, X.-H.; XU, T.; HUA, L.-Y.; SHANG, R.-F.; LIU, Y.; XING, Y.-M. Anti-influenza A virus effect of *Hypericum perforatum* L. extract. **Virologia sinica**, v. 24, n. 1, p. 19–27, 2009.
35. AVATO, P.; RAFFO, F.; GUGLIELMI, G.; VITALI, C.; ROSATO, A. Extracts from St John's Wort and their antimicrobial activity. **Phytotherapy research**, v. 18, p. 230–232, 2004.
36. BERNARDI, A. P.; FERRAZ, A. B. F.; ALBRING, D. V.; BORDIGNON, S. A. L.; SCHRIPEMA, J.; BRIDI, R.; DUTRA-FILHO, C. S.; HENRIQUES, A. T.; VON POSER, G. L. Benzophenones from *Hypericum carinatum*. **Journal of natural products**, v. 68, n. 5, p. 784–786, 2005.
37. ENGLER, A. Guttiferae et Quinaceae. In: von Martins, C. F. P.; *et al.*(eds). **Flora brasiliensis**. Muchen, Frid. Fleisher, 1888, v. 12, n. 1, p. 381–486.
38. STEVENS, P. F. Clusiaceae – Guttiferae. In: **The families and genera of vascular plants**. Biomedical and Life Sciences, Springer Berlin Heidelberg. V. 9, p. 48–66, 2007.
39. CARMO, R. M.; FRANCESCHINELLI, E. V. Polinização e biologia floral de *Clusia arrudae* Planchon & Triana (Clusiaceae) na Serra da Calçada, município de Brumadinho, MG. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 25, n. 3, p. 505–513, 2002.

40. PICCINELLI, A. L.; CUESTA-RUBIO, O.; CHICA, M. B.; MAHMOOD, N.; PAGANO, B.; PAVONE, M.; BARONEE, V.; RASTRELLI, L. Estructural revision of clusianone and 7-epi-clusianone and anti-HIV activity of polyisoprenylated benzophenones. **Tetrahedron**, v. 61, p. 8206–8211, 2005.
41. ITO, C.; ITOIGAWA, M.; MIYAMOTO, Y.; ONODA, S.; RAO, K. S.; MUKAINAKA, T.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FUTUKAWA, H. Polyprenylated benzophenones from *Garcinia assigu* and their potential cancer chemopreventive activities. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 2, p. 206–209, 2003.
42. FLORA DIGITAL DO RIO GRANDE DO SUL. Disponível em <http://www6.ufrgs.br/fitoecologia/florars>. Acessado em 20/03/2010.
43. CHEDIER, L. M.; PAIVA, S. R.; DA COSTA, J. L.; FIGUEIREDO, M. R. Comparative methodology for isolation of flavonoid glycosides from *Clusia criuva* Cambess. **Journal High Resolution Chromatography**, v. 22, n. 9, p. 527–530, 1999.
44. PEREIRA, A. P.; PUTZKE, J. **Dicionário Brasileiro de Botânica**. Curitiba, CRV, 2010. P. 10.
45. LEI ESTADUAL Nº 6194 DE 12/01/1999. SECRETARIA DE ESTADO DO MEIO AMBIENTE, GOVERNO DO PARÁ. Disponível em: http://www.sectam.pa.gov.br/interna.php?idconteudocoluna=2081&idcoluna=8&titulo_conteudocoluna=6194). Acessado em 20/03/2010.
46. PORTO, A. L. M. **A química das interações ecológicas de *Clusia* e seus polinizadores**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 1997. Dissertação de mestrado.
47. PORTO, A. L. M.; MACHADO, S. M. F.; DE OLIVEIRA, C. M. A.; BITTRICH, V.; AMARAL, M. C. E.; MARSAIOLI, A. J. Polyisoprenylated benzophenones from *Clusia* floral resins. **Phytochemistry**, v. 55, p. 755–768, 2000.
48. WIKIMEDIA. Disponível em: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clusia2.jpg> Acessado em 15/05/2010.
49. TAVARES, J. C. C.; GOSMANN, G.; SCHENCKEL, E. P. Compostos fenólicos simples e heterosídeos. *In*: SIMÕES, C. M. O.; SCHENCKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade, 2003.P. 519–543.

50. BEERHUES, L.; LIU, B. Review: Biosynthesis of biphenyls and benzophenones – Evolution of benzoic acid-specific type III polyketide synthases in plants. **Phytochemistry**, v. 70, p.1719–1727, 2009.
51. FREDERICO, G.; CRUZ, F. G.; TEIXEIRA, J. S. R. Polyprenylated benzophenones with a tricyclo[4.3.1.13,8]undecane skeleton from *Clusia obdeltifolia*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, n. 4, 504–508, 2004.
52. LIU, B.; FRALKEBSTEIN-PAUL, H.; SCHMIDT, W.; BEERHUS, L. Benzophenone synthase and chalcone synthase from *Hypericum androsaemum* cell cultures: cDNA cloning, functional expression, and site-direct mutagenesis of two polyketide synthases. **The Plant Journal**, v. 34, p. 847–855, 2003.
53. HAMED, W.; BRAJEUL, S.; MAHUTEAU-BETZER, F.; THOISON, O.; MONS, S.; DELPECH, B.; VAN HUNG, N.; SÉVENET, T.; MARAZANO, C. Oblongifolins A-D, polyprenilated benzoylphloroglucinol derivatives from *Garcinia oblongifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 69, n.5, p.774–777, 2006.
54. ROCHA, L.; MARSTON, A.; POTTERAT, O.; KAPLAN, M. A. C.; STOECKLI- EVANS, H.; HOSTETTMANN, H. Antibacterial phloroglucinols and flavonoids from *Hypericum brasiliense*. **Phytochemistry**, v. 40, n. 5, p. 1447–1452, 1995.
55. HAN, Q.-B.; TIAN, H.-L.; YANG, N.-Y.; QIAO, C.-F.; SONG, J.-Z.; CHANG, D. C.; LUO, K. Q.; XU, H.-X. Polyprenylated xanthenes from *Garcinia lancilimba* showing apoptotic affects against HeLa-C3 cells. **Chemistry & Biodiversity**, v. 5, p. 2710–2716, 2008.
56. MASULLO, M.; BASSARELLO, C.; BIFULCO, G.; PIACENTE, S. Polyisoprenylated benzophenone derivatives from the fruits of *Garcinia cambogia* and their absolute configuration by quantum chemical circular dichroism calculations. **Tetrahedron**, v. 66, p. 139–145, 2010.
57. LENTA, B. N.; VONTHRON-SÉNÉCHEAU, C.; WENIGER, B.; DEVKOTA, K. P.; NGOUPAYO, J.; KAISER, M.; NAZ, Q.; CHOUDHARY, M. I.; TSAMO, E.; SEWALD, N. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds from *Allanblackia monticola* and *Symphonia globulifera*. **Molecules**, v. 12, p. 1548–1557, 2007.
58. MARTI, G.; EPARVIER, V.; MORETTI, C.; SUSPLUGAS, S.; PRADO, S.; GRELLIER, P.; RETAILLEAU, P.; GUÉRITTE, F.; LITAUDON, M. Antiplasmodial benzophenones from the trunk latex of *Moronobea coccinea* (Clusiaceae). **Phytochemistry**, v. 70, n. 1, p. 75–85, 2009.

59. DE OLIVEIRA, C. M. A.; PORTO, A. M.; BITTRICH, V.; VENCATO, I.; MARSAIOLI, A. Floral resins of *Clusia* spp.: chemical composition and biological function. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 36, p. 6427–6430, 1996.
60. HUSSAIN, R. A.; OWEGBY, A. G.; PARIMOO, P.; WATERMAN, P. G. Kolanone, a novel polyisoprenylated benzophenone with antimicrobial properties from the fruits of *Garcinia kola*. **Planta Medica**, v. 44, p. 78–81, 1982.
61. MASULLO, M.; BASSARELLO, C.; SUZUKI, H.; PIZZA, C.; PIACENTE, S. Polyisoprenylated benzophenones and na unusual polyisoprenylated tetracyclic xanthone from the fruits of *Garcinia cambogia*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 13, 5205–5210, 2008.
62. COELHO, L. P.; SERRA, M. F.; PIRES, A. L. A.; CORDEIRO, R. S. B.; SILVA, P. M. R.; DOS SANTOS, M. H.; MARTINS, M. A. 7-Epiclusianone, a tetraprenylated benzophenone, relaxes airway smooth muscle through activation of the nitric oxide-cGMP pathway. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 327, n. 1, p. 206–214, 2008.
63. KOLODZIEJCZYK, J.; MASULLO, M.; OLAS, B.; PIACENTE, S.; WACHOWICZ, B. Effects of garcinol and guttiferone K isolated from *Garcinia cambogia* on oxidative/nitrative modifications in blood platelets and plasma. **Platelets**, v. 20, n. 7, p. 487–492, 2009.
64. PEREIRA, I. O.; MARQUES, M. J.; PAVAN, A. L. R.; CODONHO, B. S.; BARBI, C. L.; BEIJO, L. A.; DORIGUETTO, A. C.; D’MARTIN, E. C.; DOS SANTOS, M. H. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. **Phytomedicine**, v. 17, n. 5, p. 339–345, 2010.
65. NALDONI, F. J.; CLAUDINO, A. L. R.; CRUZ JR.; J. W.; CHAVASCO, J. K.; FARIA E SILVA, P. M.; VELOSO, M. P.; DOS SANTOS, M. H. Antimicrobial activity of benzophenones and extracts from the fruits of *Garcinia brasiliensis*. **Journal of Medicinal Food**, v. 12, n. 2, p. 403–407, 2009.
66. XIAO, Z. Y.; MU, Q.; SHIU, W. K. P.; ZENG, Y. H.; GIBBONS, S. Polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum sampsonii*. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 11, p. 1779–1782, 2007.
67. TANAKA, H.; TAKAISHI, Y.; SHIKISHIMA, Y.; NAKANISHI, Y.; BASTOW, K.; LEE, K.-H.; HONDA, G.; ITO, M.; TAKEDA, Y.; KODZHIMATOV, O. K.; ASHURMETOV, O. Prenylated benzophenones and xanthenes from *Hypericum scabrum*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 11, p. 1870–1875, 2004.

68. ALMEIDA, L. S. B.; MURATA, R. M.; YATSUD, R.; DOS SANTOS, M. H.; NAGEM, T. J.; ALENCAR, S. M.; KOO, H.; ROSALEN, P. L. Antimicrobial activity of *Rheedia brasiliensis* and 7-epiclusianone against *Streptococcus mutans*. **Phytomedicine**, v. 15, p. 886–891, 2008.
69. MARTINS, F. T.; ASSIS, D. M.; DOS SANTOS, M. H.; CAMPS, I.; VELOSO, M. P.; JULIANO, M. A.; ALVES, L. C.; DORIGUETTO, A. C. Natural polyprenylated benzophenones inhibiting cysteine and serine proteases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 1290–1239, 2009.
70. HU, L.-H.; SIM, K.-Y. Sampsoniones A–M, a unique family of caged polyprenylated benzoylphloroglucinol derivatives, from *Hypericum sampsonii*. **Tetrahedron**, v. 56, p. 1379–1386, 2000.
71. GUSTAFSON, K. R.; BLUNT, J. W.; MUNRO, H. G. M.; FULLER, R. W.; MCKEE, C. T.; CARDELLINA, J. H.; MCMAHON, J. B.; CRAGG, G. M.; BOYD, M. R. The Guttiferones, HIV-inhibitory benzophenones from *Symphonia globulifera*, *Garcinia livingstonei*, *Garcinia ovalifolia*, and *Clusia rosea*. **Tetrahedron**, v. 48, p. 10093–10102, 1992.
72. NGOUELA, S.; LENTA, B. N.; NOUNGOUE, D. T.; NGOUPAYO, J.; BOYOM, F. F.; TSAMO, E.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; CONNOLLY, J. D. Antiplasmodial and antioxidant activities of constituents of the seeds whells of *Symphonia globulifera* Linnf. **Phytochemistry**, v. 67, n. 3, p. 302–306, 2006.
73. CIOCHINA, R.; GROSSMAN, R. B. Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 9, p. 3963–3986, 2006.
74. ABE, F.; NAGAFUJII, S.; OKABE, H.; AKAHANE, H.; ESTRADIA-MUÑIZ, E.; HUERTA-REYES, M.; REYES-CHILPA, R. Trypanocidal constituents in 3 plants: leaves of *Garcinia intermedia* and heartwood of *Calophyllum brasiliense*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 1, p. 141–143, 2004.
75. CARROLL, A. R.; SURAWEEA, L.; KING, G.; RALI, T.; QUINN, R. J. Guttiferones O and P, prenylated benzophenone MAPKAPK-2 inhibitors from *Garcinia solomonensis*. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 9, p. 1699–1701, 2009.
76. ELFITA, E.; MUHARNI, M.; LATIEF, M.; DARWATI, D.; WIDIYANTORO, A.; SUPRIYATNA, S.; BAHTI, H. H.; DACHRIYANUS, D.; COS, P.; MAES, L.; FOUBERT, K.; APERS, S.; PIETERS, L. Anti-plasmodial and other constituents from four Indonesian *Garcinia* spp. **Phytochemistry**, v. 70, n. 7, p. 907–912, 2009.

77. CHRISTIAN, O. E.; HENRY, G. E.; JACOBS, H.; MCLEAN, S.; REYNOLDS, W. Prenylated benzophenone derivatives from *Clusia havetiodes* var. *stenocarpa*. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 1, p. 23–25, 2001
78. HU, L. H.; SIM, K. Y. Cytotoxic polyprenylated benzoylphloroglucinol derivatives with an unusual adamantyl skeleton from *Hypericum sampsonii* (Guttiferae). **Organic Letters**, v. 1, n. 6, p. 879–882, 1999.
79. KUMAR, S.; SHARMA, S.; CHATTOPADHYAY, S. K. High-performance liquid chromatography and LC-ESI-MS method for identification and quantification of two isomeric polyisoprenylated benzophenones: isoxanthochymol and camboginol in different extracts of *Garcinia* species. **Biomedical Chromatography**, v. 23, p. 888–907, 2009.
80. ROUX, D.; HADI, H. A.; THORET, S.; GUÉNARD, D.; THOISON, O.; PAÏS, M.; SÉVENER, T. Structure-activity relationship of polyisoprenyl benzophenones from *Garcinia pyrifera* on the tubulin/microtubule system. **Journal of Natural Products**, v. 63, n.8, p. 1070–1076, 2000.
81. PROTIVA, P.; HOPKINS, M. E.; BAGGETT, S.; YANG, H.; LIPKIN, M.; HOLT, P. R.; KENNELLY, E. J.; BERNARD, W. I. Growth inhibition of colon cancer cells by polyisoprenylated benzophenones is associated with induction of the endoplasmic reticulum response. **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 3, p. 687–694, 2008.
82. FULLER, R. W.; BLUNT, J. W.; BOSWELL, J. L.; CARDELLINA II, J. H.; BOYD, M. R. Guttiferone F, the first prenylated benzophenone from *Allanblackia stuhlmannii*. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 1, p. 130–132, 1999.
83. AZEBAZE, A. G. B.; OUAHOUE, B. M. W.; VARDAMIDES, J. C.; VALENTIN, A.; KUETE, V.; ACEBEY, L.; BENG, V. P.; NKENGFAK, A. E.; MEYER, M. Antimicrobial and antileishmanial xanthenes from the stem bark of *Allenblackia gabonensis*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 44, n. 5, p. 582 – 587, 2008.
84. GEY, C.; KYRYLENKO, S.; HENNIG, L.; NGUYEN, L. H. D.; BÜTTNER, A.; PHAM, H. D.; GIANNIS, A. Phloroglucinol derivatives guttiferone G, aristoforin and hyperforin: inhibitors of human sirtuins SIRT1 and SIRT2. **Angewandte Chemie**, v. 46, p. 5219–522, 2007.
85. HERATH, K.; JAYASURIYA, H.; ONDEYKA, J. G.; GUAN, Z.; BORRIS, R. P.; STIJFHOORN, E.; STEVENSON, D.; WANG, J.; SHARMA, N.; NAUL, K. M.; MENKE, J. G.; ALI, A.; SCHULMAN, M. J.; SINGH, S. B. Guttiferone I, a new prenylated benzophenone from *Garcinia humilis* as a liver X receptor ligand. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 4, p. 617–619, 2005.

86. CAO, S.; BRODIE, P. J.; MILLER, J. S.; RATOVOSON, F.; BIRKINSHAW, C.; RANDRIANASOLO, S.; RAKOTIBE, E.; RASAMISON, V. E.; KINGSTON, D. G. I. Guttiferones K and L, antiproliferative compounds of *Rheedia calcicola* from the Madagascar Rain Forest. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 4, p. 686–688, 2007.
87. MERZA, J.; MALLET, S.; LITAUDON, M.; DUMONTET, V.; SÉRAPHIN, D.; RICHOMME, P. New cytotoxic guttiferone analogues from *Garcinia virgata* from New Caledonia. **Planta Medica**, v. 72, n. 1, p. 87–89, 2006.
88. KUETE, V.; KOMGUEM, J.; BENG, P. V.; MELI, A. L.; TANGMOUO, J. G.; ETOA, F.-X.; LONTSI, D. Antimicrobial components of the methanolic extract from the stem bark of *Garcinia smeathmannii* Oliver (Clusiaceae). **South African Journal of Botany**, v. 73, p. 347–354, 2007.
89. HUANG, S.-X.; CHANG, D. C.; SHAO, Q.-S.; LUO, K. Q.; XU, H.-X. Bioassay and ultraperformance liquid chromatography/mass spectrometry guided isolation of apoptosis-inducing benzophenones and xanthone from the pericarp of *Garcinia yunnanensis* Hu. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 23, p. 11144–11150, 2008.
90. IINUMA, M.; TOSA, H.; TANAKA, T.; KANAMARU, S.; ASAI, F.; KOBAYASHI, Y.; MIYAUCHI, K. I.; SHIMANO, R. Antibacterial activity of some *Garcinia* benzophenone derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 19, n. 2, p. 311–314, 1996.
91. PAGANO, B.; PAVONE M.; PICCINELLI, A. L.; RASTRELLI, L.; CUESTA-RUBIO, O.; MATTIA, C. A.; BARONE, V. Structural and conformational investigation of nemorosone: a combined X-ray and quantum mechanical study. **Chemical Physics Letters**, v. 462, p. 158–163, 2008.
92. MONACHE, G. D.; GONZALEZ, J. G.; MONACHE, F. D.; BETTOLO, G. B. M. Prenylated benzophenones from *Vismia decipiens*. **Phytochemistry**, v. 19, n. 9, p. 2025–2028, 1980.
93. MONACHE, F. D.; MAC-QUHAE, M. M.; MONACHE, G. D.; BETTOLO, G. B. M.; DE LIMA, R. A. Xanthones, xanthonolignoids and other constituents of the roots of *Vismia guaramirangae*. **Phytochemistry**, v. 22, n. 1, p. 2270–232, 1983.
94. GONZALEZ, J. G.; CUELLAR, V.; BETANCOURT, A.; PINZON, M. I. A benzophenone from the fruits of *Clusia ellipticifolia*. **Phytochemistry**, v. 22, n. 9, p. 2088–2090, 1983.
95. ALI, S.; GOUNDAR, R.; SOTHEESWARAN, S.; BEAULIEU, C.; SPINO, C. Benzophenones of *Garcinia pseudoguttifera* (Clusiaceae). **Phytochemistry**, v. 53, p. 281–284, 2000.

96. FULLER, R. W.; WESTERGAARD, C. K.; COLLINS, J. W.; CARDELLINA II, J. H.; BOYD, M. R. Vismiaphenones D – G, new prenylated benzophenones from *Vismia cayennensis*. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 1, p. 67–69, 1999.
97. SEO, E.-K.; WANI, M. C.; WALL, M. E.; NAVARRO, H.; MUKHERJEE, R.; FARNSWORTH, N. R.; KINGHORN, A. D. New bioactive aromatic compounds from *Vismia guianensis*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 35–42, 2000.
98. HENRY, G. E.; JACOBS, H.; CARRINGTON, C. M.; MCLEAN, S.; REYNOLDS. Prenylated benzophenones derivatives from Caribbean *Clusia* species (Guttiferae). Plukenetiones B – G and xerophenone A. **Tetrahedron**, v. 55, p. 1581–1596, 1999.
99. HUANG, S.-X.; FENG, C.; ZHOU, Y.; XU, G.; HAN, Q.-B.; QIAO, C.-F.; CHANG, D. C.; LUO, K. Q.; XU, H.-X. Bioassay-guided isolation of xanthenes and polycyclic prenylated acylphloroglucinols from *Garcinia oblongifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 1, p. 130 – 135, 2009.
100. MARIN, R. M.; ALAECÓN, A. B.; CUESTA-RUBIO, O.; PICCINELLI, A. L.; RASTRELLI, L. Polyprenylated benzophenones derivatives from *Clusia minor* fruits. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 762–765, 2008.
101. MATSUHISA, M.; SHILISHIMA, Y.; TAKAISHI, Y.; HONDA, G.; ITO, M.; TAKEDA, Y.; SHIBATA, H.; HIGUTI, T.; KODZKIMATOV, O.; ASHURMETOV, O. Benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum scabrum*. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 3, p. 290–294, 2002.
102. CHEN, J.-J.; TING, C.-W.; HWANG, T.-L.; CHEN, I.-S. Benzophenone derivatives from the fruits of *Garcinia multigflora* and their anti-inflammatory activity. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 2, p. 253–258, 2009.
103. OLESZEK, W.; KAPUSTA, I.; STOCHMAL, A. TLC OF TRITERPENES (INCLUDING SAPONINS). IN: WAKSMUNDZKA-HAJNOS, M.; SHERMA, J.; KOWALSKA, T. **Thin Layer Chromatography in Phytochemistry**. CRC Press, 2008. Cap 20, p. 526–528.
104. HARBORNE, J. B. **Phytochemical Methods: a guide to modern techniques of plant analysis**. Londres: Chapman & Hall, 3^o ed., 1998. P. 84.
105. HERNÁNDEZ, I. M.; FERNANDEZ, M. C.; CUESTA-RUBIO, O.; PICCINELLI, A. L.; RASTRELLI, L. Polyprenylated benzophenone derivatives from Cuban propolis. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 6, p. 931–934, 2005.

106. DORFMAN, L. Ultraviolet absorption of steroids. **Chemical Reviews**, v. 53, n. 1, p. 47–144, 1953.

107. MEDINA, E.; AGUIAR, G.; GÓMEZ, M.; MEDINA, J. D. Patterns of leaf epicuticular waxes in species of *Clusia*: taxonomical implications. **Interciencia**, v. 29, n.10, p. 579 – 582, 2004.