Artigo

Diterpenos do Gênero *Xylopia*

Barbosa, L. T. C.*; Vega, M. R. G.

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (4), 1712-1733. Data de publicação na Web: 10 de agosto de 2017

<http://rvq.sbq.org.br>Diterpenes from the Genus *Xylopia*

Abstract: The family Annonaceae, the largest family of the order Magnoliales, comprises about 130 genus and approximately 2300 species, distributed in the tropical and subtropical regions of Africa, Asia, Australia, Central and South America. In Brazil, this family is represented by approximately 27 genus and 290 species. *Xylopia* L. is one of the largest genus belonging to the Annonaceae family, comprising about 160 species, which are distributed mainly in the Brazilian cerrado. The main classes of secondary metabolites found in species of the genus *Xylopia* are alkaloids, flavonoids and diterpenes, the latter, in particular diterpenes trachylobanes, can be used as chemotaxonomic markers because in some species specificity. With purpose to contribute as a tool to the genus chemosystematics, this paper is a diterpenes review described in the literature, with a register of 73 substances since 1953, as well as the report of the biological activity potential performed by diterpenes of the genus *Xylopia*.

Keywords: *Xylopia*; Diterpenes; Chemosystematic.

Resumo

A família Annonaceae, a maior família da ordem Magnoliales, compreende cerca de 130 gêneros e aproximadamente 2300 espécies, distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais da África, Ásia, Austrália, América Central e do Sul. No Brasil, esta família é representada com aproximadamente 27 gêneros e 290 espécies. O gênero *Xylopia* L. é um dos maiores gêneros pertencente à família Annonaceae, compreendendo cerca de 160 espécies, que se distribuem principalmente em regiões de cerrado brasileiro. As principais classes de metabólitos secundários encontrados nas espécies do gênero *Xylopia* são os alcaloides, flavonoides e diterpenos, este último, em especial os diterpenos do tipo traquilobanos, podem ser utilizados como marcadores quimiotaxonômicos devido à especificidade em algumas espécies. Com o objetivo de contribuir para a quimiosistemática do gênero, o presente trabalho traz uma revisão dos diterpenos descritos na literatura, com o registro de 73 substâncias, a partir do ano de 1953, assim como o relato do potencial de atividade biológica desempenhado pelos diterpenos do gênero *Xylopia*.

Palavras-chave: *Xylopia*; Diterpenos; Quimiosistemática.

* Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciência e Tecnologia, Laboratório de Ciências Químicas, Avenida Alberto Lamego, 2000, Horto, CEP 28013-612, Campos dos Goytacazes-RJ, Brasil.

ltcrespo@hotmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20170099](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170099)

Diterpenos do Gênero *Xylopia*

Lahis T. C. Barbosa,* Maria Raquel G. Vega

Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciência e Tecnologia,
Laboratório de Ciências Químicas, Avenida Alberto Lamego, 2000, Horto, CEP 28013-612,
Campos dos Goytacazes-RJ, Brasil.

* ltcrespo@hotmail.com

Recebido em 13 de abril de 2017. Aceito para publicação em 8 de agosto de 2017

1. Introdução
2. Biossíntese de terpenos - diterpenos
3. Ocorrência e diversidade estrutural de diterpenos no gênero *Xylopia*
4. Atividade biológica de diterpenos encontrados em espécies do gênero *Xylopia*
5. Conclusões

1. Introdução

Considerado pelo Fundo Mundial para Natureza como detentor de megabiodiversidade, o Brasil é o país com a maior riqueza de plantas no mundo, sua diversidade de plantas, algas e fungos está calculada em 46.097 espécies, das quais quase metade, 43%, é exclusiva (endêmica) do território nacional. E, a cada ano, os botânicos adicionam cerca de 250 novas espécies a essa lista.¹

Nesta perspectiva, com a grandeza de seu litoral e de sua flora, o Brasil não pode abdicar de sua vocação para os produtos naturais. A Química de Produtos Naturais (QPN) é a área de estudos mais antiga dentro da Química brasileira e, a que agrega um grande número de pesquisadores.² Esta área de estudos dedica-se principalmente à caracterização estrutural, avaliação de propriedades e investigações biossintéticas

de substâncias naturais produzidas pelo metabolismo secundário de organismos vivos.³

O metabolismo secundário caracteriza-se por fornecer substâncias que são específicas de cada espécie e participam das relações intra e intercelular do próprio organismo ou com células de outros organismos,³ ou seja, estas substâncias, chamadas de metabólitos secundários, têm como função serem “mensageiros de informação”, responsáveis pela conectividade entre organismo e ambiente, e é através deles que as plantas “sentem” e “se fazem sentir” no ambiente, isto é, se comunicam com a biota associada.⁴ Alguns exemplos clássicos desses metabólitos secundários são os terpenoides, alcaloides, flavonoides, etc.

A família Annonaceae é a maior família da ordem Magnoliales.⁵ Compreende cerca de 130 gêneros e aproximadamente 2300 espécies, distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais da África, Ásia, Austrália,

América Central e do Sul. No Brasil, esta família está bem representada com aproximadamente 27 gêneros e 290 espécies.⁶

Estudos químicos em plantas da família Annonaceae se intensificaram nas últimas décadas, devido à descoberta de moléculas com atividades biológicas comprovadas, como por exemplo, alcaloides, acetogeninas, terpenoides e flavonoides.^{5,7}

Um dos maiores gêneros pertencente à família Annonaceae é o gênero *Xylopia* L., que compreende cerca de 160 espécies, que são amplamente distribuídas em diversas partes do mundo.⁵ No Brasil, esse gênero é típico do cerrado, embora ocorra em ambientes com estratos arbustivo e arbóreo mais densos. As plantas do gênero *Xylopia* são árvores que variam de 5 a 30 m de altura, ou arbustos de 1,5 a 3 m de altura.⁶

Este gênero apresenta relativa importância econômica, uma vez que alguns

de seus frutos são utilizados na culinária como condimentos, enquanto outros fornecem fibras para a produção de cordas, além de sua madeira também possuir diversos usos por ser leve e durável.⁸

Segundo revisão da literatura, das 160 espécies catalogadas até o momento, apenas 30, ou seja, apenas 20%, delas possui algum tipo de estudo químico/farmacológico, o que reforça a importância de estudos em espécies do gênero.

Uma análise dos dados obtidos neste levantamento bibliográfico dos constituintes químicos das espécies do gênero *Xylopia* já estudados até o ano de 2016 permitiu constatar a predominância de alcaloides, perfazendo um total de 119 substâncias, o que representa 41% do total de substâncias isoladas até hoje, seguido dos diterpenos que representam cerca de 25% e depois dos flavonoides que, por sua vez, representam cerca de 9%, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1. Quantificação do perfil químico dos metabólitos secundários isolados de espécies do gênero *Xylopia* do ano de 1953 a 2016

Este trabalho apresenta uma revisão da ocorrência, da diversificação estrutural e da atividade biológica desempenhada por diterpenos do gênero *Xylopi*, com o objetivo de contribuir para o entendimento da sistemática deste gênero.

2. Biossíntese de terpenos - diterpenos

Os terpenos abrangem uma ampla variedade de substâncias de origem vegetal, que apresentam grande importância ecológica como defensores de plantas, assim como para o homem em várias aplicações terapêuticas.⁹ São considerados vitais para a maioria dos organismos, uma vez que exercem controle metabólico e mediam as interações inter e intraespecíficas. Além do fato das plantas fabricarem esses compostos

em resposta a herbivora ou fatores de estresse, tem sido demonstrado, também, que as flores podem emitir terpenoides para atrair insetos polinizadores e até mesmo atrair ácaros benéficos, que se alimentam de insetos herbívoros.^{10,11}

Na biossíntese, os terpenos provêm de unidades de isopreno, que por sua vez, originam-se da condensação de isopentenil difosfato (IPP) e do dimetilalil difosfato (DMAPP). De acordo com Dewick (2002), a síntese do IPP e do DMAPP pode ocorrer por duas vias, classificadas como: via do mevalonato, na qual três moléculas de acetil-CoA são usadas para formar o ácido mevalônico; e a via do fosfato desoxixilulose, também referida como via mevalonato-independente ou via do metileritritol fosfato (2-C-metil-D-eritritol-4-fosfato), que tem início com a tiamina difosfato e ácido pirúvico, conforme mostram as Figuras 2 e 3.¹²

Figura 2. Início da biossíntese de terpenos, até a formação da unidade do isopreno (IPP) pela via do mevalonato¹²

Figura 3. Início da biossíntese de terpenos, até a formação da unidade do isopreno (IPP) pela via metileritritol fosfato¹²

As unidades isoprênicas (dimetilalil difosfato - DMAPP e isopentenil difosfato - IPP) são consideradas básicas para a formação de terpenos e esteroides, a reação “cabeça-calda” dessas unidades produz o geranyl difosfato (GPP), precursor dos monoterpenos (C10). Novas ligações entre a

molécula de IPP e o precursor GPP resultam na formação do farnesil difosfato (FPP), precursor dos sesquiterpenos (C15) e diterpenos (C20). O FPP, por sua vez, dá origem ao esqualeno que é o precursor dos triterpenos (C30) e esteroides (C27), através da ligação “cabeça-cabeça” (Figura 4).^{12,13}

Figura 4. Diferentes classes de terpenos e seus precursores^{12,13}

Os diterpenos são compostos isoprenoides naturais, provenientes de uma unidade de geranilgeranil difosfato (GGPP). Apesar de serem constituintes típicos de plantas e fungos, esta classe de terpenos também pode ser sintetizada por certos organismos marinhos e insetos.^{12,14}

Reações de ciclização do GGPP mediada por enzimas para a formação de carbocátions e seguida de rearranjos moleculares podem levar aos mais variados núcleos diterpênicos, tais como cauranos, traquilobanos, beieranos e atisanos.¹⁵

De acordo com Hong e Tantillo (2010; 2014) a formação de rearranjos de carbocátions disparado por enzimas pode se dar de duas formas: os desencadeados por protonação – para formar o difosfato copalil (CPP); e os desencadeados por remoção pirofosfato – para formar os vários tipos de diterpenos. Daremos destaque para este último, que envolve a formação de diterpenos do tipo cauranos e traquilobanos, que, conforme mencionado no levantamento bibliográfico, são os majoritários no gênero *Xylopi*.^{16,17}

Para a formação de diterpenos dos tipos beieranos, atisanos, cauranos e traquilobanos é, geralmente, proposto o mecanismo de reação apresentado na Figura 5. Este mecanismo tem início com a perda de uma molécula de pirofosfato pelo *ent*-CPP, seguido de ciclização, dando origem ao carbocátion pimarenil (**A**). Este, por sua vez, passa pela ciclização cátion-alceno, levando à formação de um carbocátion secundário, o cátion beieranil (**B**), o qual é o precursor dos beieranos (**1***), e também é um ponto de ramificação fundamental nas etapas que levam aos cauranos (**2***), traquilobanos (**3***) e

atisanos (**4***). Um deslocamento alquil (C12 migrando de C16 a C13) em (**B**) leva ao cátion cauranil (**C**), o precursor dos cauranos (**2***). E, um deslocamento 1,3-hidreto em (**B**), também, pode levar à formação de outro carbocátion secundário, (**D**), que por meio de desprotonação concertada e do fechamento do anel, dá origem aos traquilobanos (**3***). O carbocátion (**D**), pode também levar aos atisanos (**4***), através de um subsequente deslocamento alquil (C13 migrando de C16 a C12) para formar o cátion atiseranil (**E**) seguido de desprotonação.^{16,17}

Figura 5. Mecanismo de formação de alguns núcleos diterpênicos, por meio de reações de formação de carbocátions^{16,17}

3. Ocorrência e diversidade estrutural de diterpenos no gênero *Xylopia*

Conforme já mencionado, diterpenos é a segunda classe de metabólitos secundários mais encontrada em plantas do gênero *Xylopia*, principalmente os do tipo cauranos, labdanos, atisanos e traquilobanos, sendo este último encontrado em espécies do Brasil e da África, e raros de serem encontrados em outras espécies de plantas, podendo, por tanto, serem considerados como marcadores quimiotaxonômicos do gênero.⁵

A literatura registra duas revisões acerca do gênero *Xylopia*, uma abordando os aspectos químicos e biológicos em espécies deste gênero do ano de 1953 a 2010,⁵ a qual relata o isolamento/identificação de 57 diterpenos, enquanto que a outra revisão buscou estender a primeira, descrevendo aspectos químico-farmacológicos de espécies de *Xylopia* já estudadas no Brasil.¹⁸ Estes estudos foram de fundamental importância

para escrita deste trabalho, uma vez que aproximadamente oitenta por cento das informações acerca dos diterpenos de *Xylopia* e suas respectivas atividades foram compiladas das revisões supracitadas. Porém, vale ressaltar que o presente trabalho possui o diferencial de, além de revisar e atualizar os dados de ocorrência e plasticidade estrutural da classe de diterpenos dentro do gênero *Xylopia*, desde o ano de 1953 até o ano de 2016, aborda também aspectos biossintéticos das principais classes de diterpenos de *Xylopia*.

Nas Tabelas 1-7 e Figuras 6-12, estão sumarizados os diterpenos descritos para o gênero *Xylopia* no período de 1953 a 2016, onde se encontram separados por classes. Na primeira coluna da tabela constam os nomes IUPAC e triviais em parênteses das substâncias isoladas; na segunda coluna contém as espécies das quais estas foram isoladas; e na última coluna contém as referências. A revisão foi realizada na base de dados *SciFinder*, utilizando como palavras-chave: *Xylopia*; e como ferramenta de refino: *isolated*.

Tabela 1. Ocorrências de diterpenos do tipo cauranos descritos do gênero *Xylopia* no período de 1953 a 2016

Cauranos	Espécie	Referência
ent-Cauran-16α-ol (1)	<i>X. acutiflora</i>	19
	<i>X. aethiopica</i>	20
	<i>X. amazonica</i>	21
	<i>X. aromatic</i>	22
	<i>X. cayennensis</i> Maas	23
	<i>X. frutescens</i>	24
Ácido ent-7β-acetóxicaur-16-en-19-oico (2)	<i>X. langsdorffiana</i>	48
	<i>X. sericea</i>	25
	<i>X. acutiflora</i>	19
Ácido ent-15-oxocaur-16-en-19-oico (3)	<i>X. aethiopica</i>	20
	<i>X. cayennensis</i> Maas	23
	<i>X. acutiflora</i>	19

	<i>X. aethiopica</i>	26, 20, 27, 28, 60
	<i>X. brasiliensis</i>	29
	<i>X. cayennensis</i> Maas	23
	<i>X. emarginata</i>	30
Ácido ent-16α-hidróxicauran-19-oico (4)	<i>X. acutiflora</i>	19
Ácido ent-15α-acetóxicaur-16-en-19-oico (Ácido Xylópico) (5)	<i>X. aethiopica</i>	26, 20, 31, 28, 59
	<i>X. aromática</i>	32
	<i>X. frutescens</i>	24
	<i>X. sericea</i>	25, 33
Ácido ent-15α-hidróxicaur-16-en-19-oico (6)	<i>X. aethiopica</i>	27
	<i>X. sericea</i>	25
Ácido ent-caur-16-en-19-oico (Ácido Caurenoico) (7)	<i>X. aethiopica</i>	26, 20, 34, 35, 28, 60
	<i>X. amazonica</i>	21
	<i>X. brasiliensis</i>	36, 37
	<i>X. aromática</i>	32
	<i>X. cayennensis</i> Maas	23
	<i>X. frutescens</i>	24
	<i>X. laevigata</i>	38
	<i>X. langsdorffiana</i>	48
ent-Caurano-16α,19-diol (8)	<i>X. aethiopica</i>	20
Ácido ent-7α-hidróxicaur-16-en-19-oico (9)	<i>X. aethiopica</i>	34
Ácido ent-7-oxocaur-16-en-19-oico (10)	<i>X. aethiopica</i>	34
Ácido ent-16-formilcaur-15-en-19-oico (11)	<i>X. aethiopica</i>	27, 39
Ácido 6,17-epóxi-15-oxo-ent-cauran-19-oico (Xylopioxide) (12)	<i>X. aethiopica</i>	28, 60
Ácido 4-Epicaurenoico (13)	<i>X. amazônica</i>	21
	<i>X. laevigata</i>	38
ent-Caur-16-en-3β-ol (14)	<i>X. aromatic</i>	22
Ácido ent-16α,17-diidróxicauran- 19-oico (15)	<i>X. brasiliensis</i>	36
	<i>X. emarginata</i>	30
ent-Caur-16-en-19-oato de metila (16)	<i>X. brasiliensis</i>	29
	<i>X. amazonica</i>	21

	<i>X. emarginata</i>	30
ent-15-Oxocaur-16-en-19-oato de metila (17)	<i>X. brasiliensis</i>	29
	<i>X. amazonica</i>	21
(16S)-15-Oxo-16-(1-pirazoline)-ent-cauran-19-oato de metila (18)	<i>X. brasiliensis</i>	29
(E)- Fitol (19)	<i>X. brasiliensis</i>	36
(E)-Geranilgeraniol (20)	<i>X. brasiliensis</i>	36
ent-Caur-16-en-19-ol (21)	<i>X. cayennensis</i> Maas	23
	<i>X. frutescens</i>	24
	<i>X. langsdorffiana</i>	48
ent-Caur-16-en-18-ol (22)	<i>X. cayennensis</i> Maas	23
Ruilopeziol (23)	<i>X. emarginata</i>	30
Ácido 16β,17-diidroxicauran-19-oico (24)	<i>X. frutescens</i>	24
16β-Hidróxi-17-acetóxicauran-19-al (25)	<i>X. laevigata</i>	38
Ácido 3β-hidroxicaur-16-en-19-oico (26)	<i>X. laevigata</i>	38

Figura 6. Estruturas químicas dos diterpenos do tipo cauranos citadas na Tabela 1

Tabela 2. Ocorrências de diterpenos do tipo traquilobanos descritos do gênero *Xylopia* no período de 1953 a 2016

Traquilobanos	Espécie	Referência
Ácido <i>ent</i> -15 α -hidróxitraquiloban-19-oico (27)	<i>X. aethiopica</i>	27, 37
	<i>X. sericea</i>	25
Ácido <i>ent</i> -15 β -hidróxitraquiloban-19-oico (28)	<i>X. aethiopica</i>	27
Ácido <i>ent</i> -7 α -hidróxitraquiloban-19-oico (29)	<i>X. aethiopica</i>	40, 60
Ácido <i>ent</i> -traquiloban-19-oico (30)	<i>X. aethiopica</i>	35, 37, 60
	<i>X. sericea</i>	25
Ácido <i>ent</i> -15-oxotraquiloban-19-oico (31)	<i>X. aethiopica</i>	27, 39, 60
<i>ent</i> -Traquiloban-3 β -ol (32)	<i>X. aromática</i>	22
Ácido <i>ent</i> -7 α -acetóxitraquiloban-18-oico (traquilobano-360) (33)	<i>X. langsdorffiana</i>	41, 42, 43, 44, 45, 46
	<i>X. quintasii</i>	
Ácido <i>ent</i> -7 α -hidróxitraquiloban-18-oico (traquilobano-318) (34)	<i>X. langsdorffiana</i>	41, 42, 43, 47
Ácido traquiloban-18-oico (35)	<i>X. langsdorffiana</i>	48
<i>ent</i> -15- α -Acetóxitraquiloban-19-oato de metila (36)	<i>X. sericea</i>	25
<i>ent</i> -Traquiloban-19-oato de metila (37)	<i>X. sericea</i>	25
<i>ent</i> -Traquiloban-18-oato de metila (38)	<i>X. sericea</i>	25

Figura 7. Estruturas químicas dos diterpenos do tipo traquilobanos citadas na Tabela 2

Tabela 3. Ocorrências de diterpenos do tipo labdanos descritos do gênero *Xylopi*a no período de 1953 a 2016

Labdanos	Espécie	Referência
Ácido <i>ent</i> -lab-8(17),13,14-trien-18-oico (Ácido Isoozico) (39)	<i>X. aromática</i>	49
Isoozate de metila (40)	<i>X. aromática</i>	22
Polyalthic ácido metil éster (41)	<i>X. aromática</i>	22
<i>ent</i> -13,16-Diidróxilabda-8(17),14-dien-18-oato de metila (42)	<i>X. aromática</i>	22
Ácido <i>ent</i> -lab-8(17),13-e-dien-16-al-18-oico (43)	<i>X. aromática</i>	32
Ácido <i>ent</i> -lab-8(17),14-dien-13,16-diol-18-oico (44)	<i>X. aromática</i>	32
<i>ent</i> -Lab-8(17),14-dien-13-ol (manool) (45)	<i>X. aromática</i>	32
<i>ent</i> -Lab-8(17),14-dien-13,18-diol (46)	<i>X. aromática</i>	32
Ácido <i>ent</i> -lab-8(17),13-dien-15,16-epóxi-18- oico (47)	<i>X. aromática</i>	32
Ácido <i>ent</i> -(12E)-labda-8(17),12,14-trien-18- oico (Labdano-302) (48)	<i>X. langsdorffiana</i>	50, 51, 43, 44
Ácido <i>ent</i> -(3 α ,12Z)-3-hidróxilabda- 8(20),12,14-trien-18-oico (Ácido labdorffianico A) (49)	<i>X. langsdorffiana</i>	48
Ácido <i>ent</i> -8,20-epóxi-13-hidróxilabd-14-en-18- oico (Ácido labdorffianico B) (50)	<i>X. langsdorffiana</i>	48
Ácido 4-epi-transcomunico (51)	<i>X. langsdorffiana</i>	46
<i>ent</i> - 2-Hidróxilab-8(17),14-dien-13-ol (2-hidróximanool) (52)	<i>X. benthamii</i>	58

Figura 8. Estruturas químicas dos diterpenos do tipo labdanos citadas na Tabela 3

Tabela 4. Ocorrências de diterpenos do tipo atisanos descritos do gênero *Xylopia* no período de 1953 a 2016

Atisanos	Espécie	Referência
ent-Atisan-16α-ol (53)	<i>X. aromática</i>	22
ent-Atisane-16α,18-diol (54)	<i>X. aromática</i>	22
Ácido ent-16α-hidróxiatisan-18-óico (55)	<i>X. aromática</i>	22
	<i>X. langsdorffiana</i>	52
ent-Atisano-7α,16α-diol (Xylodiol) (56)	<i>X. langsdorffiana</i>	43, 44, 46, 50
7-Acetato de (5β,7β,8α,9β,10α,12α)-atisane-7,16-diol (7-acetato de xylodiol) (57)	<i>X. langsdorffiana</i>	48
(5β,8α,9 β,10α,12α)-16-Hidróxiatisan-7-ona (Xylopinona) (58)	<i>X. langsdorffiana</i>	48
ent-Atis-15-en-19-oato de metila (59)	<i>X. sericea</i>	25

Figura 9. Estruturas químicas dos diterpenos do tipo atisanos citadas na Tabela 4

Tabela 5. Ocorrências de diterpenos do tipo beieranos descritos do gênero *Xylopi*a no período de 1953 a 2016

Beieranos	Espécie	Referência
Beiereno (60)	<i>X. amazônica</i>	21
ent-Beier-15-en-19-oato de metila (61)	<i>X. sericea</i>	25

Figura 10. Estruturas químicas dos diterpenos do tipo beieranos citadas na Tabela 5

Tabela 6. Ocorrências de diterpenos do tipo colavânicos descritos do gênero *Xylopi*a no período de 1953 a 2016

Colavânicos	Espécie	Referência
Ácido 2-oxocolavênico (62)	<i>X. aethiopica</i>	34, 35, 60
Ácido Colavênico (63)	<i>X. aethiopica</i>	35, 60

Figura 11. Estruturas químicas dos diterpenos do tipo colavânicos citadas na Tabela 6

Tabela 7. Ocorrências de dímeros diterpenos descritos do gênero *Xylopi*a no período de 1953 a 2016

Dímeros	Espécie	Referência
Ácido Acutiflórico (64)	<i>X. acutiflora</i>	53
	<i>X. frutescens</i>	24
Aduto de diterpeno A (65)	<i>X. amazônica</i>	54
Aduto de diterpeno C (66)	<i>X. amazônica</i>	54
Dímero <i>ent</i> -isoozate de metila (67)	<i>X. aromática</i>	49
Dímero <i>ent</i> -13'-oxo-13'-norisoozate de metila (68)	<i>X. aromática</i>	49
Aduto de diterpeno B (69)	<i>X. emarginata</i>	29
Emarginatina A (70)	<i>X. emarginata</i>	55
Emarginatina B (71)	<i>X. emarginata</i>	55
Aduto de diterpeno D (72)	<i>X. emarginata</i>	29
Ácido frutoico (73)	<i>X. frutescens</i>	24

Figura 12. Estruturas químicas dos dímeros diterpenos citados na Tabela 7

Na presente pesquisa foi constatada grande predominância, no gênero *Xylopi*, de diterpenos do tipo cauranos, seguida dos

labdanos e traquilobanos, conforme mostra a distribuição, em termos percentuais, na Figura 13.

TIPOS DE DITERPENOS NO GÊNERO XYLOPIA

Figura 13. Distribuição percentual dos tipos de diterpenos relatados nas espécies do gênero *Xylopi* nos anos 1953 a 2016

4. Atividade biológica de diterpenos encontrados em espécies do gênero *Xylopia*

Conforme mencionado anteriormente, estudos químicos do gênero *Xylopia* revelaram uma grande variedade de metabólitos secundários, principalmente alcaloides e diterpenos, que, de forma geral, mostram propriedades biológicas interessantes.⁵

Dentre as propriedades atribuídas aos diterpenos, podemos destacar a relatada por Lajide e colaboradores (1995), que ao realizarem o fracionamento de extratos do fruto de *X. aethiopica*, guiado por bioensaios, conseguiram o isolamento e a identificação do *ent*-cauran-16 α -ol (**1**), ácido *ent*-7 β -acetóxicaur-16-en-19-oico (**2**), ácido *ent*-caur-16-en-19-oico (ácido caurenico) (**7**) e do ácido *ent*-15-oxocaur-16-en-19-oico (**3**), que apresentaram atividade antialimentar contra o cupim *Reticulitermes speratus*, na concentração de 5000 ppm (40 $\mu\text{g cm}^{-2}$).²⁰ Os diterpenos (**7**) e (**3**) foram isolados também de frutos de *X. aethiopica*, por Soh e colaboradores (2013), que investigaram o diterpeno (**3**) quanto ao seu poder citotóxico, relatando que este apresentou efeito citotóxico frente à linhagem de células MRC-5 de fibroblasto humano com valor de EC_{50} de $22,11 \pm 0,03 \mu\text{M}$.²⁸

Substâncias antibacterianas também foram identificadas em algumas espécies *Xylopia*, como por exemplo, o ácido *ent*-15 α -acetóxicaur-16-en-19-oico (ácido xylópico) (**5**) isolado de frutos da espécie *X. frutescens*, apresentou atividade inibitória contra *B. subtilis*, e o ácido *ent*-traquiloban-19-oico (**30**), isolado das sementes de *X. sericea* contra *B. subtilis* e *S. aureus*.⁵⁶

De acordo com Somova e colaboradores (2001), extratos de frutos de *X. aethiopica* foram submetidos a estudos fitoquímicos biomonitorado de atividades cardiovasculares e diuréticas. E, entre as substâncias isoladas, (**5**) exibiu um efeito hipotensor significativo sobre a pressão

arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), e os diterpenos ácido *ent*-15 α -hidróxicaur-16-en-19-oico (**6**) e (**3**) levaram a uma diminuição imediata da PAS, mas nenhuma mudança no PAD. As atividades diuréticas de (**5**), (**6**), e (**3**) eram comparáveis com a do controle positivo, hidroclorotiazida.²⁶

Em uma revisão a respeito da etnofarmacologia, fitoquímica, farmacologia e estudos toxicológicos realizados em *X. aethiopica*, Erhirhie e Moke (2014) abordaram sobre a atividade de alguns diterpenos, como por exemplo, a atividade antiproliferativa do extrato etanólico e seu composto majoritário ativo, o ácido xylópico (**5**), frente as linhagens de células cancerígenas, com IC_{50} de 12 $\mu\text{g/mL}$ contra células de cancro do cólon HCT116, 7,5 $\mu\text{g/mL}$ e $> 25 \mu\text{g/mL}$ contra células de leucemia U937 e KG1, respectivamente. E também, as propriedades analgésicas destes, em modelos murinos, que mostraram-se significativas em todos os modelos utilizados.⁵⁹

Fetse e colaboradores (2016), em seu artigo de revisão sobre a importância etnofarmacológica de *X. aethiopica*, relataram inúmeras atividades biológicas atribuídas a extratos, e algumas, também, atribuídas ao diterpeno majoritário de *X. aethiopica*, (**5**), tais como propriedades analgésicas, anti-hiperalgésicas, anti-alodínicas, efeitos no SNC de ratos, efeitos citotóxicos, atividade antiprotzoária, e efeitos espermatotóxicos e antifertilidade em ratos. Além de algumas propriedades relativas a outros diterpenos, como a atividade hipotensora, já mencionada anteriormente²⁶, e o efeito inibitório dos diterpenos (**7**), (**30**) e do ácido 2-oxocolavênico (**62**), isolados da casca de *X. aethiopica*, contra as enzimas prolil endopeptidase (PEP) e α -trombina, que mostraram-se significativos, podendo potencialmente servir como um portal para descobrir novos antitrombóticos. Além destas atividades atribuídas aos diterpenos de *X. aethiopica*, Fetse e colaboradores destacaram, ainda, um trabalho que

investigou a atividade dos diterpenos (7), (22) e (64) contra o *Trypanosoma cruzi*, no qual todos mostraram uma eliminação completa dos parasitas do sangue de ratos albinos suíços machos previamente inoculados (ED₁₀₀ 1,363; 1,386 e 1,599 µg/mL, respectivamente).⁶⁰

Oliveira e colaboradores (2006) constataram a atividade hipotensora do diterpeno ácido *ent*-(12E)-labda-8(17),12,14-trien-18-oico (Labdano-302) (48) isolado a partir do caule de *X. langsdorffiana*.⁵¹ Assim como, Queiroga e colaboradores (2006) em sua pesquisa demonstraram a significativa atividade moluscicida dos diterpenos ácido 4-epi-transcomunico (51), ácido *ent*-7 α -acetoxitraquiloban-18-oico (33) e do *ent*-atisano-7 α ,16 α -diol (xylodiol) (56), isolados, também, do caule de *X. langsdorffiana*, frente ao caramujo *biomphalaria glabrata* (hospedeiro intermediário do verme *schistosoma mansoni*) causador da esquistossomose, com CL₉₀ entre 6,97 e 25,38 µg/mL, valor muito abaixo de 100 µg/mL, que é preconizado pela Organização Mundial de Saúde.⁴⁶

Outra atividade atribuída a diterpenos de *X. langsdorffiana* foi descrita por Tavares e colaboradores (2006), que verificaram atividade citotóxica do ácido *ent*-7 α -acetoxitraquiloban-18-oico (traquilobano-360) (33), frente à fibroblastos (V79) e hepatócitos de ratos (IC₅₀ 224 e 231 µM, respectivamente).⁴¹ Castello-Branco e colaboradores (2009) constataram, também, a atividade antitumoral dos diterpenos traquilobano-360 (33), Labdano-302 (48) e *ent*-atisano-7 α ,16 α -diol (xylodiol) (56), isolados de folhas e caule de *X. langsdorffiana*, frente às linhagens celulares humana de leucemia HL60, U937 e K562. Da qual o xylodiol (56) mostrou-se mais potente na inibição da proliferação celular de células HL60, U937 e K562, com valores de IC₅₀ médios de 90, 80 e 50 µM, respectivamente.⁴⁴ Posteriormente, Castello-Branco e colaboradores (2011) investigaram os mecanismos moleculares de citotoxicidades mediados pelo xylodiol (56)

frente à células HL60, por meio do qual observaram que estas apresentaram alterações bioquímicas características de apoptose, incluindo ativação de caspases-8, -9 e -3 e perda de potencial transmembranar mitocondrial.⁵⁷ E, por fim, Pita e colaboradores (2012) reforçaram o potencial antitumoral do traquilobano-360 (33), também isolado do caule de *X. langsdorffiana*, que causou a inibição do crescimento de células de sarcoma 180 *in vitro* com valor de IC₅₀ de 150,4 µM, e *in vivo* as taxas de inibição foram 45,60; 71,99 e 80,06% em doses de 12,5 e 25 mg/kg de traquilobano-360 e 25 mg/kg de 5-FU, respectivamente, sem grandes alterações bioquímicas, hematológicas e histopatológicas.⁴⁵

Neste sentido, pode-se notar que os diterpenos estudados até o momento apresentaram atividades biológicas diversificadas e promissoras; evidenciando, desta forma, que a busca pelo isolamento de diterpenos com potencial de atividades biológicas deve continuar, uma vez que de um total de 73 diterpenos isolados de espécies do gênero *Xylopi*a apenas cerca de 18% apresentaram algum tipo de estudo de atividade biológica.

5. Conclusões

O levantamento bibliográfico, realizado no período de 1953 a 2016, levou a construção das Tabelas 1-7, com dados de diterpenos identificados de espécies estudadas do gênero *Xylopi*a, totalizando 73 substâncias registradas e distribuídas nos seguintes tipos: cauranos (26), traquilobanos (12), lábdanos (14), atisanos (7), dímeros (10), beieranos (2) e colavânicos (2).

Apesar do número relativamente grande de diterpenos já isolados para o gênero *Xylopi*a, a grande maioria ainda não foi submetida a ensaios de atividade biológica. Dos 73 diterpenos isolados até o momento, apenas são encontrados estudos de atividade

biológica de treze deles, o que corresponde a aproximadamente 18% do total. Fato este que representa um grande potencial a ser explorado por diversos campos da farmacologia, uma vez que existe ainda um amplo interesse econômico acerca do estudo da composição química e potencial de atividades biológicas de espécies deste gênero.

Referências Bibliográficas

- ¹ Fioravanti, C. A maior diversidade de plantas do mundo. *Pesquisa Fapesp* **2016**, 241, 43. [\[link\]](#)
- ² Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. da S.; Lopes, N. P.; Epifanio, R. de A. Produtos naturais: atualidades, desafios e perspectivas. *Química Nova* **2002**, 25, 45. [\[CrossRef\]](#)
- ³ Braz-filho, R. Contribuição da fitoquímica para desenvolvimento de um país emergente – Assuntos Gerais. *Química Nova* **2010**, 33, 229. [\[CrossRef\]](#)
- ⁴ Gottlieb, O. R.; Borin, M. R. M. B. Químico-Biológica Quantitativa: um novo paradigma? *Química Nova* **2012**, 35, 2105. [\[CrossRef\]](#)
- ⁵ Moreira, I. C.; Roque, N. F.; Vilegas, W.; Zalewski, C. A.; Lago, J. H. G.; Funasaki, M. Genus *Xylopia* (Annonaceae): Chemical and Biological Aspects. *Chemistry e Biodiversity* **2013**, 10, 1921. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ⁶ Pontes, W. J. T.; Oliveira, J. C. S.; Câmara, C. A. G.; Júnior, M. G. C. G.; Oliveira, J. V.; Schwartz, M. O. E. Atividade acaricida dos óleos essenciais de folhas e frutos de *Xylopia sericea* sobre o ácaro rajado (*Tetranychus urticae* KOCH). *Química Nova* **2007**, 30, 838. [\[CrossRef\]](#)
- ⁷ González-esquinca, A. R.; Chacón, I. C.; Moreno, M. C.; Castillo, J. A. O.; Saldaña, C. A. R. Alkaloids and acetogenins in Annonaceae development: biological considerations. *Revista Brasileira de Fruticultura* **2014**, 36, 1. [\[CrossRef\]](#)
- ⁸ Scotti, L.; Tavares, J. F.; da Silva, M. S.; Falcão, E. V.; Silva, L. de M.; Soares, G. C. da S.; Scotti, M. T. Chemotaxonomy of three genera of the Annonaceae family using self-organizing maps and ¹³C NMR data of diterpenes. *Química Nova* **2012**, 35, 2146. [\[CrossRef\]](#)
- ⁹ Viegas Jr, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. *Química Nova* **2003**, 26, 390. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁰ Zwenger, S.; Basu, C. Plant terpenoids: applications and future potentials. *Biotechnology and Molecular Biology* **2008**, 3, 1. [\[Link\]](#)
- ¹¹ Kappers, I. F.; Aharoni, A.; Van Herpen, T.; Luckerhoff, L.; Dicke, M.; Bouwmeester, H. J. Genetic engineering of terpenoid metabolism attracts bodyguards to *Arabidopsis*. *Science* **2005**, 309, 2070. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ¹² Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*, 2a. ed., John Wiley: England, 2002.
- ¹³ Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, 1a. ed., Ed. Universidade/ UFRGS/Ed. DA UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, 1999.
- ¹⁴ Santos, P. F. dos. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011. [\[Link\]](#)
- ¹⁵ Niero, R.; Malheiros, A. Em *Química de Produtos Naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia*; YUNES, R. A.; FILHO, V. C. eds. 4a. ed. Itajaí, SC: Univali, 2014.
- ¹⁶ Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. Formation of Beyerene, Kaurene, Trachylobane, and Atiserene Diterpenes by Rearrangements that Avoid Secondary Carbocations. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 5375. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁷ Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. Viability of Nonclassical Carbocations Proposed as Intermediates in the Biosynthesis of Atiserene, Beyerene, Kaurene, and Trachylobane Diterpenes. *Helvetica Chimica Acta* **2014**, 97, 1475. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁸ Silva, L. E.; Reis, R. A.; Moura, E. A.; Amaral, W.; Sousa Jr, P.T. Plantas do Gênero *Xylopia*: Composição Química e Potencial Farmacológico. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2015**, 17, 814. [\[CrossRef\]](#)
- ¹⁹ Hasan, C. M.; Healey, T. M.; Waterman, P. G. Kaurane and kaurene diterpenes from the

- stem bark of *Xylopi* *acutiflora*. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2134. [CrossRef]
- ²⁰ Lajide, L.; Escoubas, P.; Mizutani, J. Termite antifeedant activity in detarium microcarpum. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1101. [CrossRef]
- ²¹ Martins, D.; Alvarenga, M. A.; Roque, N. F.; Felício, J. D. Diterpenes and alkaloids from Brazilian *Xylopi* species. *Química Nova* **1995**, *18*, 14. [Link]
- ²² Moraes, M. P. L.; Roque, N. F. Diterpenes from the fruits of *Xylopi* *aromatica*. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3205. [CrossRef]
- ²³ Andrade, N. C. de; Barbosa-Filho, J. M.; Silva, M. S. da; Cunha, E. V. L. da; Maia, J. G. S. Diterpenes and volatile constituents from the leaves of *Xylopi* *cayennensis*. *Biochemical Systematics and Ecology* **2004**, *32*, 1055. [CrossRef]
- ²⁴ Takahashi, J. A.; Boaventura, M. A. Bayma, D.; J. C.; Oliveira, A. B. Frutoic acid, a dimeric kaurane diterpene from *Xylopi* *frutescens*. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 607. [CrossRef]
- ²⁵ Takahashi, J. A.; Vieira, H. S.; Boaventura, M. A. D. Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Oliveira, A. B. de. Mono and diterpenes from seeds of *Xylopi* *sericea*. *Química Nova* **2001**, *24*, 616. [CrossRef]
- ²⁶ Somova, L. I.; Shode, F. O.; Moodley, K.; Govender, Y. Cardiovascular and diuretic activity of kaurene derivatives of *Xylopi* *aethiopica* and *Alepidea amatymbica*. *Journal of Ethnopharmacology* **2001**, *77*, 165. [CrossRef]
- ²⁷ Harrigan, G. G.; Bolzani, V. S.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I. Kaurane and trachylobane diterpenes from *Xylopi* *aethiopica*. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 109. [CrossRef]
- ²⁸ Soh, D.; Nkwengoua, E.; Ngantchou, I.; Nyasse, B.; Denier, C.; Hannaert, V.; Shaker, K. H.; Schneider, B. Xylopioxide and other bioactive kaurane diterpenes from *Xylopi* *aethiopica* Dual (Annonaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **2013**, *3*, 13. [CrossRef]
- ²⁹ Vilegas, W. A. M. A.; Alvarenga, M. A.; Roque, N. F. Ent-Kaurene Diterpenes From The Fruits Of *Xylopi* *Brasilensis*. *Revista Latinoamericana de Química* **1989**, *20*, 98.
- ³⁰ Moreira, I. C.; Lago, J. H. G.; Roque, N. F. Alkaloid, flavonoids and terpenoids from leaves and fruits of *Xylopi* *emarginata* (Annonaceae). *Biochemical Systematics and Ecology* **2003**, *31*, 535. [CrossRef]
- ³¹ Fahim, H. A.; Shimi, I. R.; Meinwald, J.; Jones, B.; Richardson, E. N.; Birch, A. J.; Nunn, A. J.; Schofield, K.; Ockenden, D. W.; J. Xylopic acid. *Journal of the Chemical Society* **1953**, 712. [CrossRef]
- ³² Martins, D. *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, 1996. [Link]
- ³³ Cavalcanti, B. C.; Ferreira, J. R. O.; Moura, D. J.; Rosa, R. M.; Furtado, G. V.; Burbano, R. R.; Silveira, E. R.; Lima, M. A. S.; Camara, C. A. G.; Saffi, J.; Henriques, J. A.; Rao, V. S.; Costa-Lotufo, L. V.; Moraes, M. O.; Pessoa, C. Structure-mutagenicity relationship of kaurenoic acid from *Xylopi* *sericeae* (Annonaceae). *Mutation Research* **2010**, *701*, 153. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Hasan, C. M.; Healey, T. M.; Waterman, P. G. Kolavane and kaurane diterpenes from the stem Bark of *xylopi* *aethiopica*. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1365. [CrossRef]
- ³⁵ Diderot, N. T.; Silvere, N.; Yasin, A.; Zareen, S.; Fabien, Z.; Etienne, T.; Choudhary, M. I.; Atta-Ur-Rahman. Prolyl endopeptidase and Thrombin Inhibitory diterpenoids from the bark of *Xylopi* *aethiopica*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2005**, *69*, 1763. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Moreira, I. C.; Lago, J. H. G.; Roque, N. F. Sesquiterpenes, diterpenes, steroids and alkaloid from branches of *Xylopi* *brasiliensis* Spreng (Annonaceae). *Biochemical Systematics and Ecology* **2005**, *33*, 948. [CrossRef]
- ³⁷ Faulkner, D. F.; Lebbby, V.; Waterman, P. G. Further Diterpenes from Stem Bark of *Xylopi* *aethiopica*. *Planta Medica* **1985**, *51*, 354. [CrossRef]
- ³⁸ Silva, D. M.; Costa, E. V.; Nogueira, P. C. de L.; Moraes, V. R. de S.; Cavalcanti, S. C. de H.; Salvador, M. J.; Ribeiro, L. H. G.; Gadelha, F. R.; Barison, A.; Ferreira, A. G. ent-kaurane diterpenoids and other constituents from the stem of *Xylopi* *laevigata* (Annonaceae). *Química Nova* **2012**, *35*, 1570. [CrossRef]

- ³⁹ Anam, E. M. Novel kaurane and trachylobane diterpenes from *Xylopia aethiopica* (dunal) a-rich (Annonaceae). *Indian Journal of Chemistry. Sect. B: Organic Chemistry, Including Medical Chemistry* **1998**, 37, 187. [Link]
- ⁴⁰ Ngouela, S.; Nyassé, B.; Tsamo, E.; Brochier, M.; Morin, C. A trachylobane diterpenoid from *Xylopia aethiopica*. *Journal of Natural Products* **1998**, 61, 264. [CrossRef]
- ⁴¹ Tavares, J. F.; Queiroga, K. F.; Silva, M. V. B.; Diniz, M. F. F. M.; Barbosa-Filho, J. M.; Cunha, E. V. L. da; Simone, C. A. de; Araújo Junior, J. X. de; Melo, P. S.; Haun, M.; Silva, M. S. da. *ent*-trachylobane Diterpenoids from *Xylopia langsdorffiana*. *Journal of Natural Products* **2006**, 69, 960. [CrossRef]
- ⁴² Santos, R. F.; Martins, I. R. R.; Travassos, R. A.; Tavares, J. F.; Silva, M. S.; Paredes-Gamero, E. J.; Ferreira, A. T.; Nouailhetas, V. L. A.; Aboulafia, J.; Rigoni, V. L. S.; Silva, B. A. da. *Ent*-7 α -acetoxytrachyloban-18-oic acid and *ent*-7 α -hydroxytrachyloban-18-oic acid from *Xylopia langsdorffiana* A. St-Hil. & Tul. modulate K⁺ and Ca²⁺ channels to reduce cytosolic calcium concentration on guinea pig ileum. *European Journal of Pharmacology* **2012**, 678, 39. [CrossRef]
- ⁴³ Montenegro, C. de A.; Lima, G. R. de M.; Gomes, I. F.; Tavares, J. F.; Batista, L. M. Gastroprotective Effect of *Xylopia langsdorffiana* A. St-Hil. & Tul. (Annonaceae): Involvement of Endogenous Sulfhydryls Compounds and Nitric Oxide. *Records of Natural Products* **2014**, 8, 165. [Link]
- ⁴⁴ Castello-Branco, M. V. S.; Anazetti, M. C.; Silva, M. S.; Tavares, J. F.; Diniz, M. F. F. M.; Frungillo, L.; Haun, M.; Melo, P. S. Diterpenes from *Xylopia langsdorffiana* Inhibit Cell Growth and Induce Differentiation in Human Leukemia Cells. *Zeitschrift für Naturforschung* **2009**, 64, 650. [CrossRef]
- ⁴⁵ Pita, J. C. L. R.; Xavier, A. L.; Sousa, T. K. G. de; Manguiera, V. M.; Tavares, J. F.; Oliveira-Júnior, R. J. de; Veras, R. C.; Pessoa, H. L. F.; Silva, M. S. da; Morelli, S.; Ávila, V. M. R.; Silva, T. G. da; Diniz, M. F. F. M.; Castello-Branco, M. V. S. *In vitro* and *in vivo* antitumor effect of trachylobane-360, a diterpene from *Xylopia langsdorffiana*. *Molecules* **2012**, 17, 9573. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Queiroga, K. F.; Tavares, J. F.; Almeida, J. R. G. S.; Martins, R. M.; Silva, T. M. S. da; Silva, M. S. da. *Resumos da 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2006, Águas de Lindóia, Brasil, 2006.
- ⁴⁷ Martins, I. R. R.; Santos, R. F. dos; Correia, A. C. de C.; Oliveira, G. A. de; Macêdo, C. L.; Monteiro, F. de S.; Santos, P. F. dos; Cavalcante, F. de A.; Tavares, J. F.; Silva, B. A. da. Relaxant effect of *ent*-7 α -hydroxytrachyloban-18-oic, a trachylobane diterpene from *Xylopia langsdorffiana* A. St-Hil & Tul., on tracheal smooth muscle. *Journal of Smooth Muscle Research* **2013**, 49, 15. [CrossRef]
- ⁴⁸ Santos, P. F. dos; Duarte, M. C.; Bezerra, D. A. C.; Agra, M. de F.; Barbosa Filho, J. M.; Silva, M. S. da; Tavares, J. F. Diterpenes from *Xylopia langsdorffiana*. *Helvetica Chimica Acta* **2013**, 96, 1085. [CrossRef]
- ⁴⁹ Martins, D.; Hamerski, L.; Alvarenga, S. A. V.; Roque, N.F. Labdane dimers from *Xylopia aromatica*. *Phytochemistry* **1999**, 51, 813. [CrossRef]
- ⁵⁰ Tavares, J. F.; Silva, M. V. B.; Queiroga, K. F.; Diniz, M. F. F. M.; Filho, J. M. B.; Haun, M.; Melo, P. S.; Silva, M. S. da. Xylodiol, a New Atisane Diterpenoid from *Xylopia Langsdorffiana* St.-Hil. & Tul. (Annonaceae). *Zeitschrift für Naturforschung B* **2007**, 62, 742. [CrossRef]
- ⁵¹ Oliveira, A. P.; Furtado, F. F.; da Silva, M. S.; Tavares, J. F.; Mafra, R. A.; Araújo, D. A. M.; Cruz, J. S.; de Medeiros, I. A. Calcium channel blockade as a target for the cardiovascular effects induced by the 8 (17), 12E, 14-labdatrien-18-oic acid (labdane-302). *Vascular Pharmacology* **2006**, 44, 338. [CrossRef]
- ⁵² Silva, M. S. da; Tavares, J. F.; Queiroga, K. F.; Agra, M. F.; Barbosa Filho, J. M.; Silva Almeida, J. R. G. da; Silva, S. A. S. da. Alcaloides e outros constituintes de *Xylopia langsdorffiana* (Annonaceae). *Química Nova* **2009**, 32, 1566. [CrossRef]
- ⁵³ Hasan, C. M.; Healey, T. M.; Waterman, P. G. Acutifloric acid: a diterpene dimer from the stem bark of *Xylopia acutiflora*. *Phytochemistry* **1985**, 24, 192. [CrossRef]

- ⁵⁴ Vilegas, W.; Felício, J. D.; Roque, N. F.; Gottlieb, H. E. Diterpenic adducts from *Xylopia* species. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1869. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁵ Moreira, I. C.; Roque, N. F.; Lago, J. H. G. Diterpene adducts from branches of *Xylopia emarginata*. *Biochemical Systematics and Ecology* **2006**, *34*, 833. [[Link](#)]
- ⁵⁶ Takahashi, J. A.; Pereira, C. R.; Pimenta, L. P. S.; boaventura, M. A. D.; Silva, L. G. F. E. Antibacterial activity of eight Brazilian annonaceae plants. *Natural Product Research* **2006**, *20*, 21. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁷ Castello-Branco, M. V. S.; Tavares, J. F.; Silva, M. S.; Filho, J. M. B.; Anazetti, M. C.; Frungillo, L.; Haun, M.; Diniz, M. F. F. M.; Melo, P. S. Xylodiol from *Xylopia langsdorffiana* induces apoptosis in HL60 cells. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2011**, *21*, 1035. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Jagessar, R. C.; Maxwell, A. R. The first hydroxymanool, a diterpene and its corresponding monoacetate from *Xylopia benthamii*. *Journal of Natural Products* **2012**, *5*, 45. [[Link](#)]
- ⁵⁹ Erhirhie, E. O.; Moke, E. E. *Xylopia Aethiopica*: A review of its ethnomedicinal, chemical and pharmacological properties. *American Journal of Pharmtech Research* **2014**, *4*, 21. [[Link](#)]
- ⁶⁰ Fetse, J. P.; Kofie, W.; Adosraku, R. K. Ethnopharmacological importance of *Xylopia aethiopica* (DUNAL) A. RICH (Annonaceae)—A Review. *British Journal of Pharmaceutical Research* **2016**, *11*, 1. [[Link](#)]