



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE PESQUISA EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

ANA SILVIA SUASSUNA CARNEIRO LÚCIO

**ALCALOIDES DE ANNONACEA: Ocorrência e compilação de
suas atividades biológicas**

e

**Avaliação fitoquímica e biológica de *Anaxagorea dolichocarpa*
SPRAGUE & SANDWITH (Annonaceae)**

João Pessoa – PB

2015

ANA SILVIA SUASSUNA CARNEIRO LÚCIO

**ALCALOIDES DE ANNONACEA: Ocorrência e compilação de
suas atividades biológicas**

e

**Avaliação fitoquímica e biológica de *Anaxagorea dolichocarpa*
SPRAGUE & SANDWITH (Annonaceae)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Área de Concentração: Farmacoquímica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Josean Fechine Tavares

João Pessoa – PB

2015

L938a Lúcio, Ana Silvia Suassuna Carneiro.
Alcaloides de annonacea: ocorrência e compilação de suas
atividades biológicas e avaliação fitoquímica e biológica de
Anaxagorea dolichocarpa Sprague & Sandwith (Annonaceae) /
Ana Silva Suassuna Carneiro Lúcio.- João Pessoa, 2015.
302f. : il.
Orientador: José Maria Barbosa Filho
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS
1. Produtos naturais. 2. Farmacoquímica. 3. Annonaceae.
4. Alcaloides. 5. *Anaxagorea dolichocarpa*.

UFPB/BC

CDU: 547.9(043)

ANA SILVIA SUASSUNA CARNEIRO LÚCIO

**ALCALOIDES DE ANNONACEA: Ocorrência e compilação de
suas atividades biológicas**

e

**Avaliação fitoquímica e biológica de *Anaxagorea dolichocarpa*
SPRAGUE & SANDWITH (Annonaceae)**

Tese defendida em ____/____/____

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho

Doutor em Química Orgânica (USP)
Universidade Federal da Paraíba – Campus I
(Orientador)

Prof. Dr. Josean Fechine Tavares

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB)
Universidade Federal da Paraíba – Campus I
(Co-orientador)

Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães

Doutor em Farmacologia (UFC)
Universidade Federal da Paraíba – Campus I
(Examinador Externo)

Prof^a. Dr^a. Vanusia Cavalcanti França Pires

Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB)
Universidade Estadual da Paraíba – Campus I
(Examinador Externo)

Prof^a. Dr^a. Barbara Viviana de O. Santos

Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB)
Universidade Federal da Paraíba – Campus I
(Examinador Interno)

Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Vanderlei de Souza

Doutora em Química Orgânica (USP)
Universidade Federal da Paraíba – Campus I
(Examinador Interno)

Dedico esse trabalho aos meus pais **George e Lúcia** e minha irmã **Priscilla**, meus melhores amigos, por acreditarem em mim sempre, por me apoiarem em tudo que fiz nessa vida, por me perdoar pelos erros cometidos, por me repreender e aconselhar quando preciso, por me amar incondicionalmente, por acreditarem em mim mesmo quando eu mesmo não acreditava. Amo vocês.

“Não há melhor arma do que o conhecimento, e não há melhor fonte de conhecimento do que a palavra escrita”.

(Malala Yousafzai)

AGRADECIMENTOS

Saber agradecer é certamente a parte mais importante de cada projeto concretizado. Apenas sendo gratos é que aprendemos a reconhecer o valor do trabalho, da ajuda do outro e o valor do nosso próprio trabalho.

Agradecimento primordial não poderia deixar de ser **Àquele**, que me permitiu sonhar de uma forma que alargasse meus horizontes. Agradeço **Àquele**, que me permitiu tudo isso, ao longo de toda a minha vida. É a Ele que dirijo minha maior gratidão. **Deus**, mais do que me criar, deu propósito à minha vida. Vem Dele tudo o que sou, o que tenho e o que espero. Mais importante do que o lugar que ocupas em mim, é a intensidade de tua presença em tudo que faço.

A minha família sempre presente comigo em todos os momentos, meus pais, **George** e **Lúcia**, minha irmã **Priscilla**, minha tia **Dadá**. Agradeço pelo amor incondicional, carinho, apoio, pelos conselhos e ensinamentos tão preciosos.

Ao meu companheiro, cúmplice, amor e anjo da guarda, **Beto**, pelo amor, carinho, proteção, respeito, amizade, pelas longas conversas, pelo companheirismo, por me fazer sentir especial sempre.

A toda família, em especial os meus avós paternos, **Maria Stela e Edmilson** e avó materna **Lindalva**, pelas orações sempre necessárias, pelo carinho e apoio em todos os momentos de minha vida.

Aos meus orientadores: **José Maria Barbosa Filho** e **Josean Fechine Tavares** pela orientação, pela paciência, pelos valiosos ensinamentos, contribuindo para meu crescimento profissional, pela ótima convivência e pela confiança depositada no meu trabalho.

A todos meus amigos da pós-graduação, em especial a **Hellane Fabrícia**, **Milen Souza**, **Jéssica Maciel**, **Roseana Ramos**, **Laiane Pereira** e **Yuri Manguiera**, pela amizade, pelo apoio e incentivo.

À minha amiga **Isis Fernandes**, minha companheira da graduação até a pós-graduação, agradeço pela amizade, companhia, pelos momentos de diversão, por escutar os desabafos, pelos conselhos, pelo apoio constante e pela companhia durante essa nossa longa caminhada até aqui.

Às amigas “LTF Girls”, **Vivianne**, **Madalena**, **Camila**, **Jéssica**, **Rafaela**, **Jacqueline**, **Sara**, **Élida**, **Clarice**, **Paula** e **Carol**. Pela amizade que encontrei em vocês, pelo incentivo, pelos momentos de apoio incondicional, pelos momentos de

diversão, pela companhia, pelas conversas, pelo companheirismo, por estar sempre junto comigo durante essa caminhada, tantos nos momentos felizes, como nos momentos de dificuldade.

Ao amigo **Raimundo Nonato**, pela amizade de tantos anos, pela ajuda sempre necessária no laboratório, pelas conversas de todas as manhãs, pelo carinho, pela companhia, pelos conselhos, por dividir os problemas e comemorar as alegrias.

Ao amigo **Evandro Ferreira**, pela amizade, pela disponibilidade absoluta em ajudar, sem medir esforços, a felicidade compartilhada durante as conquistas ao longo do trabalho. À você amigo, o meu muito obrigado.

Aos amigos **Vicente Carlos e Sócrates Golzio**, pela amizade e apoio.

Aos meus amigos da graduação e vida acadêmica pelo carinho e apoio, pelo agradável convívio e troca de conhecimentos. Em especial a **Vitor Prates**, amigo desde a graduação e que deu uma enorme contribuição para este trabalho e a **Fagner Carvalho**, amigo que a vida acadêmica me deu e que não mediu esforços para me ajudar quando precisei.

Aos professores da Pós-Graduação, em especial, a **Barbara Viviana Santos**, amiga especial, a quem eu admiro como grande profissional, sempre me incentivando a nunca desistir e me presenteando com valiosos ensinamentos para a vida científica e profissional. A **Marianna Sobral**, exemplo de profissional que me recebeu de braços abertos em seu laboratório, a quem admiro e agradeço pelos ensinamentos e companheirismo e a **Marcus Scotti**, pela orientação nos trabalhos de química computacional e pelos ensinamentos passados.

À professora **Tatjana Keesen** e sua aluna **Juliana Rocha**, agradeço infinitamente a disponibilidade em ajudar, não medindo esforços para a realização do nosso trabalho.

A todos os funcionários da Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, em especial a **Caroline Mangueira** e a todos os funcionários da limpeza e da manutenção.

À Universidade Federal da Paraíba e ao Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro concedido.

A todos

Muito obrigada!

Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio

RESUMO

LÚCIO, Ana Silvia Suassuna Carneiro. **ALCALOIDES DE ANNONACEA: Ocorrência e compilação de suas atividades biológicas & Avaliação química e biológica de *Anaxagorea dolichocarpa* SPRAGUE & SANDWICH (Annonaceae).** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

Este trabalho consta de quatro capítulos. O **Capítulo 1** descreve uma revisão dos alcaloides relatados na literatura para a família Annonaceae e suas atividades biológicas. Foram relatados 934 alcaloides em publicações no período de 1929 a 2012. O **Capítulo 2** trata do Isolamento e identificação de alcaloides da espécie da família Annonaceae, *Anaxagorea dolichocarpa*. Através de métodos cromatográficos e espectroscópicos foi possível isolar e identificar os alcaloides azafenantrenos: eupolauramina, sampangina e imbilina 1 já relatados para *Anaxagorea dolichocarpa*, sendo reportados para as raízes pela primeira vez, o alcaloide 3-metoxisampangina isolado pela primeira vez para *Anaxagorea dolichocarpa* e o alcaloide Imbilina 4, relatado pela primeira vez na literatura. O **Capítulo 3** relata os estudos farmacológicos nas atividades antitumorais, antileishmania e imunomoduladora dos alcaloides isolados. O alcaloide imbilina 1 destacou-se por apresentar significativa atividade antitumoral e também foi efetiva na atividade imunomoduladora frente a inibição da produção de óxido nítrico. Para a atividade antileishmania, todas as substâncias apresentaram atividade, com destaque para a sampangina. O **Capítulo 4** refere-se a um estudo teórico dos alcaloides aporfínicos relatados na revisão publicada dos alcaloides de Annonaceae e alcaloides azafenantrenos de Annonaceae. O estudo foi realizado por máquina de aprendizagem utilizando descritores moleculares e *docking* molecular para a atividade antileishmania.

Palavras-chave: Annonaceae, alcaloides, *Anaxagorea dolichocarpa*.

ABSTRACT

LÚCIO, Ana Silvia Suassuna Carneiro. **Alkaloids of the Annonaceae: Occurrence and Compilation of Their Biological Activities & Chemical and biological evaluation of *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith (ANNONACEAE)** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

This work consists of four chapters. The **Chapter 1** describes a review of all alkaloids reported in the literature for the Annonaceae family, with its botanical occurrence and biological activities. 934 alkaloids have been reported in publications in the period from 1929 to 2012. **Chapter 2** this is the isolation and identification of alkaloids Annonaceae family species, *Anaxagorea dolichocarpa*. By chromatographic and spectroscopic methods could be the isolation and identification of azaphenanthrenes alkaloids: eupolauramine, sampangine and imbiline 1 already reported to *Anaxagorea dolichocarpa*, the roots being reported for the first time, the 3-metoxisampangina alkaloid first isolated *Anaxagorea dolichocarpa* and the alkaloid Imbiline 4, first reported in the literature. The **Chapter 3** reports the pharmacological studies on activities antitumor, Leishmanial and immunomodulatory of the isolated alkaloids. The imbiline 1 stood out by presenting significant antitumor activity and was also effective in immunomodulatory activity against inhibition of nitric oxide production. For Leishmanial activity, all substances were active, especially the sampangine. **Chapter 4** refers to a theoretical study of the reported aporphines alkaloids in the review of published alkaloids Annonaceae and azaphenanthrenes of Annonaceae alkaloids. The study was performed by machine learning using molecular docking and molecular descriptors for Leishmanial activity.

Keywords : Annonaceae, alkaloids, *Anaxagorea dolichocarpa*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Mapa de distribuição geográfica da família Annonaceae	202
Figura 2.	Mapa de distribuição geográfica da espécie <i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	205
Figura 3.	Mapa de distribuição geográfica da espécie <i>Anaxagorea dolichocarpa</i> na Paraíba.....	205
Figura 4.	Aspectos botânicos macroscópicos espécie <i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	206
Figura 5.	Folhas, frutos, flor e caule da espécie <i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	207
Figura 6.	Espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-1</i> (δ , CDCl_3 , 125 MHz).....	218
Figura 7.	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-1</i> (δ , CDCl_3 , 125 MHz).....	218
Figura 8.	Espectro e expansões de RMN de ^1H de <i>AdR-1</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz)...	220
Figura 9.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - J_{CH} - HMQC de <i>AdR-1</i> na região entre 155 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	221
Figura 10.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - $^n J_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de <i>AdR-1</i> na região entre 180 a 115ppm (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	221
Figura 11.	Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de <i>AdR-1</i> na região entre 9,4 a 7,7 ppm (δ , CDCl_3 , 500 MHz).....	222
Figura 12.	Espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-2</i> (δ CDCl_3 , 125 MHz).....	224
Figura 13.	Expansões do espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-2</i> (δ , CDCl_3 , 125 MHz)nas regiões entre 152-139 ppm (A), 136-128 ppm (B) e 126-118 ppm (C).....	225
Figura 14.	Espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-2</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz).....	226
Figura 15.	Expansão do espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-2</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz) na regia entre 9,2 a 7,6 ppm.....	226
Figura 16.	Comparação dos espectros de RMN de ^1H de (δ , CDCl_3 , 500 MHz) <i>AdR-2</i> e sampangina na região entre 9,1 a 7,6 ppm.....	227
Figura 17.	Propostas estruturais para o composto em mistura com a sampangina em <i>AdR-2</i>	228

Figura 18.	Expansões do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de <i>AdR-2</i> na região entre 155 a 115 ppm e 4,7 a 3,4 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	230
Figura 19.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-^nJ_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de <i>AdR-2</i> na região de 180 a 115ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	230
Figura 20.	Expansões do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-^nJ_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de <i>AdR-2</i> nas regiões 4,3 a 3,5 ppm e 155 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	231
Figura 21.	Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de <i>AdR-2</i> na região de 9,6 a 7,6 ppm (CDCl_3 , 500 MHz).....	232
Figura 22.	Espectro de correlação espacial NOESY de <i>AdR-2</i> (CDCl_3 , 500 MHz).	233
Figura 23.	Espectro de RMN de ^{13}C – APT e expansões de <i>AdR-3</i> (δ , CDCl_3 , 125 MHz).....	236
Figura 24.	Espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-3</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz).....	237
Figura 25.	Expansão do espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-3</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz)..	238
Figura 26.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de <i>AdR-3</i> na região de 155 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	238
Figura 27.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de <i>AdR-3</i> na região de 70 a 25 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	239
Figura 28.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-^nJ_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de <i>AdR-3</i> na região de 170 a 115ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	240
Figura 29.	Espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-4</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz).....	242
Figura 30.	Espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-4</i> (δ , CDCl_3 , 125 MHz).....	243
Figura 31.	Espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de <i>AdR-4</i> (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	244
Figura 32.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de <i>AdR-4</i> na região entre 150 a 120 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	244
Figura 33.	Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de <i>AdR-4</i> na região entre 100 a 7,0 ppm (CDCl_3 , 500 MHz).....	245
Figura 34.	Espectro de Massas de <i>AdR-5</i>	247

Figura 35.	Espectro na região do Infravermelho de <i>AdR-5</i> (Pastilha de KBr).....	247
Figura 36.	Espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-5</i> (δ , CDCl_3 , 500 MHz).....	248
Figura 37.	Propostas estruturais para o composto em mistura com a sampangina em <i>AdR-5</i>	249
Figura 38.	Expansões do espectro de RMN de ^1H de <i>AdR-5</i> nas regiões de 7,4 a 9,2 ppm e 3,8 a 4,3 ppm (δ , CDCl_3 , 500 MHz).....	249
Figura 39.	Espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HSQC de <i>AdR-5</i> (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	250
Figura 40.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de <i>AdR-5</i> na região entre 100 a 155 ppm e 30 a 90 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	250
Figura 41.	Espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-5</i> (δ , CDCl_3 , 125 MHz).....	251
Figura 42.	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - APT de <i>AdR-5</i> na região de 164 a 104 ppm (δ , CDCl_3 , 125 MHz).....	251
Figura 43.	Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}^n$ ($n=2$ e 3) - HMBC de <i>AdR-5</i> na região de 180 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	253
Figura 44.	Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de <i>AdR-5</i> na região de 9,8 a 6,6 ppm (CDCl_3 , 500 MHz).....	253
Figura 45.	Espectro de correlação espacial NOESY de <i>AdR-5</i> (CDCl_3 , 500 MHz).	254
Figura 46.	Reação de redução do MTT ([brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio)] a formazan.....	258

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Alguns constituintes químicos de espécies do gênero <i>Anaxagorea</i>	203
Tabela 2.	Dados de RMN ^1H e ^{13}C de AdR-1 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (ORABI et al., 1999) (δ em ppm e J em Hz).....	223
Tabela 3.	Dados de RMN ^1H e ^{13}C de sampangina e 3-metoxisampangina (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (PETERSON et al., 1992) (δ em ppm e J em Hz).....	234
Tabela 4.	Dados de RMN ^1H e ^{13}C de AdR-3 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (KITAHARA et al., 2003) (δ em ppm e J em Hz).....	241
Tabela 5.	Dados de RMN ^1H e ^{13}C de AdR-4 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (CARROLL;TAYLOR, 1991) (δ em ppm e J em Hz).....	246
Tabela 6.	Deslocamentos químicos e correlações para AdR-5, verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (500 e 125 MHz, respectivamente) uni e bidimensionais em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).....	255
Tabela 7.	Densidade de inoculação das linhagens celulares nos ensaios de atividade antitumoral <i>in vitro</i> com a Sulforrodamina B.....	264
Tabela 8.	Valores de TGI para a atividade antitumoral da imbilina 1 contra linhagens de células tumorais e não-tumorais.....	268
Tabela 9.	Atividade antileishmania dos alcaloides eupolauramina, sampangina, imbilina-1 e imbilina-4 contra <i>Leishmania donovani</i>	273

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Algumas substâncias isoladas de espécies do gênero <i>Anaxagorea</i>	204
------------------	--	-----

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das raízes de <i>Anaxagorea dolichocarpa</i> Sprague & Sandwith.....	212
Esquema 2.	Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (9:1) do EEB das raízes de <i>Anaxagorea dolichocarpa</i> Sprague & Sandwith.....	213
Esquema 3.	Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (1:1) do EEB das raízes de <i>Anaxagorea dolichocarpa</i> Sprague & Sandwith.....	214
Esquema 4.	Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (3:7) do EEB das raízes de <i>Anaxagorea dolichocarpa</i> Sprague & Sandwith.....	216

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Viabilidade celular após tratamento com os alcaloides sampangina (A) e eupolauramina (B) pelo método de redução do MTT.....	263
Gráfico 2.	Atividade antitumoral da substancia doxorubicina contra linhagens de células tumorais e não-tumorais.....	267
Gráfico 3.	Atividade antitumoral do alcaloide imbilina 1 contra linhagens de células tumorais e não-tumorais.....	268
Gráfico 4.	Efeito do alcaloide sampangina na viabilidade celular de <i>Leishmania donovani</i>	273
Gráfico 5.	Efeito dos alcaloides Imbilina-1 e Imbilina-4 na viabilidade celular de <i>Leishmania donovani</i>	274
Gráfico 6.	Efeito do alcaloide eupolauramina na viabilidade celular de <i>Leishmania donovani</i>	274
Gráfico 7.	Efeito dos alcaloides eupolauramina (EUP) e imbilina 1 (IMB) na viabilidade de macrófagos de peritônio.....	278
Gráfico 8.	Efeito dos alcaloides eupolauramina (EUP) na produção de óxido nítrico em macrófagos peritoneais ativados ou não com lipopolissacarídeo.....	279
Gráfico 9.	Efeito dos alcaloides imbilina 1 (IMB) na produção de óxido nítrico em macrófagos peritoneais ativados ou não com lipopolissacarídeo.....	279

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

APT	<i>Attached Proton Test</i>
BOD	Demanda biológica de oxigênio
CC	Cromatografia em coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CCDP	Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CLMP	Cromatografia Líquida de Média Pressão
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>ddd</i>	Duplo duplo dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
EEB	Extrato Etanólico Bruto
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LMCA	Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise
LPS	Lipopolissacarídeo
MHz	Megahertz
NED	N-naftil-etilenodiamina
MTT	Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil-tetrazólio
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PBS	Tampão fosfato salina
ppm	Partes por milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
SDS	Dodecilsulfato de sódio
SBF	Soro bovino fetal
SRB	Sulforradamina B
TCA	Ácido tricloroacético
δ	Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo geral	22
2.2. Objetivos específicos	22
CAPÍTULO 1	23
CAPÍTULO 2	201
1.Referencial teórico	202
1.1.Considerações sobre o gênero <i>Anaxagorea</i> A.St.-Hil.....	202
1.2. Considerações sobre <i>Anaxagorea dolichocarpa</i> Sprague & Sandwith.....	204
2.Parte experimental	208
2.1. Estudo fitoquímico.....	208
2.1.1. Coleta e identificação do material botânico.....	208
2.1.2. Métodos de análise e isolamento.....	208
2.1.2.1. Métodos cromatográficos.....	208
2.1.2.2. Métodos espectrométricos.....	209
2.1.2.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	209
2.1.2.2.2 Espectrometria de massas.....	210
2.1.2.2.3 Espectroscopia de Infravermelho.....	210
2.1.3. Ponto de fusão.....	211
2.1.4. Processamento das raízes de <i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	211
2.1.5. Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB).....	211
2.1.6. Fracionamento do extrato etanólico bruto.....	211
2.1.7. Fracionamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (9:1).....	213
2.1.8. Fracionamento cromatográfico da fração Hex:AcOEt (1:1).....	214
2.1.9. Fracionamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (3:7).....	215
3. Resultados E Discussão	217
3.1. Determinação estrutural de AdR-1.....	217
3.2. Determinação estrutural de AdR-2.....	224
3.3. Determinação estrutural de AdR-3.....	235
3.4. Determinação estrutural de AdR-4.....	242
3.5. Determinação estrutural de AdR-5.....	247

CAPÍTULO 3.....	256
1.Atividade Antitumoral.....	257
1.1. Importância dos estudos da Atividade Antitumoral.....	257
1.2. Avaliação <i>in vitro</i> da atividade antitumoral dos alcaloides eupolauramina e sampangina pelo método de redução do MTT.....	240
1.2.1.Local da pesquisa.....	260
1.2.2. Métodos.....	260
1.2.2.1. Análise estatística.....	261
1.2.3. Resultados e discussão.....	262
1.3. Avaliação <i>in vitro</i> da atividade antitumoral do alcaloide imbilina-1 pelo ensaio da sulforrodamina B.....	264
1.3.1.Local da pesquisa.....	264
1.3.2. Métodos.....	264
1.3.3. Resultados e discussão.....	266
2. Atividade Antileishmania.....	269
2.1. Importância dos estudos da Atividade Antileishmania.....	269
2.2. Avaliação <i>in vitro</i> da atividade antileishmania dos alcaloides eupolauramina, sampangina, imbilina-1 e Imbilina-4 pelo método de redução do MTT.....	271
2.2.1.Local da pesquisa.....	271
2.2.2. Métodos.....	271
2.2.2.1. Análise estatística.....	272
2.2.3. Resultados e discussão.....	273
3. Avaliação do papel dos alcaloides eupolauramina e Imbilina na modulação da produção de óxido nítrico.....	275
3.1.Local da pesquisa.....	276
3.2. Métodos	276
3.2.1. Análise da viabilidade dos macrófagos peritoneais pela técnica do MTT..	276
3.2.2. Determinação da produção de óxido nítrico.....	277
3.3. Resultados e discussão.....	278
CAPÍTULO 4.....	280
CONSIDERAÇÕES FINAIS	290
REFERÊNCIAS	293



Introdução

1. INTRODUÇÃO

Grande parte dos medicamentos encontrados no mercado é derivado direta ou indiretamente de vegetais, micro-organismos, organismos marinhos, vertebrados e invertebrados terrestres. Analisando os medicamentos disponibilizados no mercado entre 1981 e 2002, observa-se que 28 % destes possuem princípios ativos isolados de produtos naturais ou semi-sintéticos, ao passo que 24 % são sintéticos com grupos farmacofóricos baseados em estruturas de produtos naturais. Portanto, mais da metade dos novos medicamentos lançados são derivados de produtos naturais, o que mostra a importância dessa fonte nos estudos de desenvolvimento de novos medicamentos (BRANDÃO et al., 2010).

As grandes companhias farmacêuticas multinacionais ainda encontram na descoberta e desenvolvimento de moléculas o seu faturamento e com isso vendem mais de um bilhão de dólares por ano. Entretanto Contudo o número de novos fármacos aprovados tem diminuído ao mesmo tempo em que os custos têm aumentado nos últimos anos (LAUFER; HOLZGRABE; STEINHILBER, 2013).

Com base nessas informações, os laboratórios farmacêuticos têm investido em estratégias e métodos modernos de química medicinal buscando unir a ela várias áreas de interação da ciência e tecnologia, conectando conhecimentos em química, física e biologia, entre outros (SANTOS; ANDRICOPULO, 2013).

Dentro da busca incessante por novos candidatos a fármacos, os grandes laboratórios farmacêuticos demonstram um interesse especial pelos produtos naturais. Embora existam, nos dias atuais, diversas estratégias e metodologias disponíveis para que se possa sintetizar e descobrir novos fármacos, a Química de Produtos Naturais representa uma destas alternativas de sucesso historicamente privilegiada. Muitos metabólitos secundários ou especiais se notabilizaram como matérias-primas valiosas para a produção de inúmeros medicamentos contemporâneos (BARREIRO; BOLZANI, 2009).

Apesar dos muitos desafios enfrentados nas últimas décadas, a Química de Produtos Naturais tem tido avanços importantes com a intersecção de áreas

afins como Bioquímica, Biologia Molecular, Etnofarmacologia, Imunologia, tecnologias inovadoras de análise e também a área de elucidação estrutural através de métodos espectroscópicos (FERREIRA ; PINTO, 2010).

No processo de embasamento científico de uma medicina alternativa, a química de produtos naturais se destaca ao permitir o conhecimento estrutural dos metabólitos secundários responsáveis pelos efeitos farmacológicos das plantas medicinais. Em suas inúmeras atribuições, estão o isolamento e a identificação dos constituintes químicos bioativos, atuando como fonte de novos fármacos, direcionados a estudos farmacológicos com intuito de validá-los como de medicamentos de origem vegetal (SOUZA; SILVA, 2006).

Esse estudo ainda tem como principal fonte o uso de plantas medicinais como uma opção medicamentosa bem aceita e acessível aos povos, e no caso do Brasil é adequada para as necessidades locais de centenas de municípios no atendimento primário à saúde. (BRAZ FILHO, 2010).

Dessa forma a química medicinal e conseqüentemente as indústrias farmacêuticas foram e continuam sendo beneficiadas pelos conhecimentos populares sobre o uso medicinal das plantas. (VEIGA-JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Diante desse contexto, o isolamento e a determinação estrutural de substâncias orgânicas produzidas pelo metabolismo secundário de organismos vivos representam importância fundamental para a fitoterapia e o desenvolvimento científico da própria química de produtos naturais, contribuindo para o avanço de outras atividades científicas e tecnológicas no país, unido a busca de novos agentes farmacologicamente ativos através da triagem de fontes naturais que levam a descoberta de muitos fármacos úteis clinicamente e que podem desempenhar um importante papel no tratamento de várias doenças ainda sem tratamento ou com poucas opções de terapias medicamentosas (LEMOS et al., 2007; LIU et al., 2009).

Considerando a riqueza de alcalóides em espécies da família Annonaceae, o presente trabalho vem a confirmar a predominância dessa classe de metabólitos secundários nessa família e contribuir com a grande diversidade de estruturas e atividades biológicas desses alcaloides. Além de contribuir com o conhecimento quimiotaxonômico do gênero *Anaxagorea* através do estudo de *Anaxagorea dolichocarpa*.



Objetivos

2. OBJETIVO GERAL

Contribuir com o estudo fitoquímico e farmacológico do gênero *Anaxagorea*, família Annonaceae, por meio do estudo da espécie *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith.

2.1. Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão geral dos alcaloides isolados na família Annonaceae, relatando suas estruturas, ocorrência e atividade biológica;
- Extrair, isolar, purificar e identificar os biometabólitos da espécie *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith;
- Avaliar as atividades *in vitro* antitumoral, antileishmania e imunomoduladora na produção de óxido nítrico, das substâncias isoladas de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith, para verificar a possibilidade de aproveitamento destas espécies pelo setor farmacêutico.
- Realizar um estudo teórico dos alcaloides aporfínicos e azafenentrenos de annonaceae por máquina de aprendizagem utilizando descritores moleculares e *docking* molecular.

Capítulo 1

Alkaloids of the Annonaceae: Occurrence and a Compilation of Their Biological Activities

Autores:

Ana Sílvia Suassuna Carneiro Lúcio, Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida, Emídio Vasconcelos Leitão da-Cunha, Josean Fachine Tavares and José Maria Barbosa Filho.

Publicação: The Alkaloids, first edition , volume 74, p. 233-409, 2015



Alkaloids of the Annonaceae: Occurrence and a Compilation of Their Biological Activities

Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio*,
 Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida[§],
 Emídio Vasconcelos Leitão da-Cunha*^{†, 1}, Josean Fechine Tavares*,
 and José Maria Barbosa Filho*

*Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

[§]Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brazil

[†]Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brazil

¹Corresponding author: E-mail: emidio@ltf.ufpb.br

Contents

1. Introduction
2. Botanical Features of the Annonaceae
 - 2.1 Distribution and Origin
 - 2.2 Diagnostic Features
 - 2.3 Classification
3. Alkaloids of the Annonaceae
4. Organization of the Data
5. Classification of the Alkaloids of the Annonaceae
 - 5.1 Simple Isoquinolines, Isoquinolones, and Phenethylammonium (Type I)
 - 5.2 Benzyltetrahydroisoquinolines, Seco-Benzylisoquinolines, and Benzylisoquinolines (Type II)
 - 5.3 Bisbenzylisoquinolines (Type III) and Bisbenzyltetrahydroisoquinolines (Type IV)
 - 5.4 Protoberberines (Type V) and Tetrahydroprotoberberines (Type VI)
 - 5.5 Proaporphines (Type VII)
 - 5.6 Aporphinoids (Type VIII), Dehydroaporphines (Type IX), and 4- or 7-Substituted Aporphines (Type X)
 - 5.7 Oxoaporphines (Type XI)
 - 5.8 Phenanthrenes (Type XII)
 - 5.9 Miscellaneous Isoquinoline-Type Alkaloids (Type XIII)
 - 5.10 Nonisoquinoline Alkaloids (Type XIV)
6. Conclusions
- References

Abstract

This chapter presents an overview of the chemistry and pharmacology of the alkaloids found in species of the Annonaceae family. The occurrence of alkaloids from Annonaceae species, as well as their chemical structures and pharmacological activities are summarized in informative and easy-to-understand tables. Within the Annonaceae family, the genera *Annona*, *Duguetia*, and *Guatteria* have led to many important publications. Valuable and comprehensive information about the structure of these alkaloids is provided. The alkaloids of the aporphine type represent the predominant group in this family. Many of the isolated alkaloids exhibit unique structures. In addition to the chemical structures, the pharmacological activities of some alkaloids are also presented in this chapter. Thus, the leishmanicidal, antimicrobial, antitumor, cytotoxic, and antimalarial activities observed for these alkaloids are highlighted. The chapter is presented as a contribution for the scientific community, mainly to enable the search for alkaloids in species belonging to the Annonaceae family.



1. INTRODUCTION

The Annonaceae family was catalogued in 1789 by Jussieu.¹ According to Chatrou et al.,² the family comprises 135 genera and 2500 species. Phytogeographically it is entirely tropical, with 39 genera being represented in tropical America. In South America, the family is represented by 39 genera,³ with the genera *Annona* L., *Duguetia* St. Hil., *Guatteria* Ruiz et Pavan, *Rollinia* St. Hil., and *Xylopia* L. In Brazil this family comprises c.30 genera and 270 species, all genera have been found in Amazon region.⁴ Economically, the family is of appreciable importance as a source of edible fruits; the pawpaw (*Asimina*), cherimoya, sweetsop, soursop, custard apple, and ilama (*Annona*); and plants of the genera *Cananga* and *Rollinia* are grown for their edible fruits.⁵ Oils from seeds of some plants may be used for the production of edible oils⁶ and soap⁷; woods of some Annonaceous plants have been employed for alcohol production.⁸ Fragrant flowers of ylang-ylang (*Cananga odorata*) are an important raw material for perfumery.⁹ Finally, many members of this family are used in folk medicine for various purposes.

Chemical studies—and to lesser extent pharmacological studies—on Annonaceous plants have been intensified in the last decade, though pioneering work started long ago. It is striking, however, as recently pointed

out by Waterman,¹⁰ that “for its size the Annonaceae is perhaps one of the chemically least known families.” Most investigations have centred upon alkaloids, but Annonaceae also produce a wide range of nonalkaloidal compounds belonging to various phytochemical groups. It is clear that the family now requires thorough phytochemical investigations in the search of medicinally important as well as chemically interesting compounds.

The known chemistry of the Annonaceae is mainly based on the work of Cavé and Leboeuf on the benzyloisoquinoline alkaloids.¹¹ After this work, several papers were published which evidenced the presence of alkaloids derivatives of isoquinolines. Approximately 800 alkaloids of the types isoquinolines, protoberberine, aporphine, and others were isolated from different genera of the Annonaceae. Previous chemical and pharmacological investigations have indicated that bisbenzyloisoquinolines are important bioactive components existing in plants of the Annonaceae family. Other terpenes, flavonoids, lignans, acetogenins, and some aromatic compounds are also found in the family but the alkaloids are the major chemical constituents.



2. BOTANICAL FEATURES OF THE ANNONACEAE

Herein only the main botanical features will be described that are characteristics of the family Annonaceae.^{5,12-18}

2.1 Distribution and Origin

The Annonaceae are a large family of aromatic trees, shrubs, or climbers, which occur in tropical and subtropical regions. In the tropics of the Old World, they are usually of climbing or straggling habit and occur in lowland dense evergreen forest, but in tropical America they are nearly all shrubby or arboreal and grow mostly in the open grassy plains. The only genus extending into the temperate zone is *Asimina*, which occurs in North America.¹

According to Takhtajan, 51 genera and c.950 species are confined to Asia and Australasia, whereas in Africa and Madagascar there are 40 genera with c.450 species, and in the American continent 38 genera and 740 species^{12,13}; thus, Asia together with Australasia is the center of the distribution of the Annonaceae. Takhtajan regards this part of the world as the native region

of Annonaceae,¹² whereas Walker and Le Thomas hypothesize, from phytogeographical and palynological data, a South American or an African origin for the family.¹⁹

2.2 Diagnostic Features

On the basis of morphology and habitat, the Annonaceae is a very homogeneous plant family.¹⁵ All but one species are trees or shrubs, sometimes climbing, usually evergreen, with resin canals and septate pith in the stems.⁵ The leaves are alternate, entire, and exstipulate. They are often recognizable in the field by a glaucous or metallic sheen. The fragrant flowers frequently open before all the parts are fully developed. They are terminal, leaf-opposed or axillary, solitary or crowded, hermaphrodite or rarely unisexual, regular, mostly trimerous. The perianth is usually in the three whorls of three sepals persistent or deciduous. Petals generally six in two series, rarely in two series of two or the inner series absent. The stamens are usually numerous, hypogenous, spirally arranged. The carpels are generally numerous and free, very rarely united in a one-celled ovary with parietal placentas. Fruiting carpels are sessile or stipitate, mostly indehiscent; the fruit is usually an aggregate of berries, but in a few genera, especially *Annona*, the berries coalesce with an edible fleshy receptacle and the fruits are worth eating. The seeds have a copious, ruminant endosperm and a minute embryo; some of the seeds develop an aril after fertilization.

Briefly, Annonaceous plants are recognized, in tropical and subtropical regions, by the alternate, exstipulate leaves, mostly trimerous flowers, numerous and often truncate-free stamens, free carpels, and seeds with ruminant endosperm.^{5,14-16}

2.3 Classification

The Annonaceae are characterized by a great variety of extremely primitive and archaic features (i.e., primitive flowers with indefinite numbers of free floral parts and spirally arranged stamens, free carpels, etc.), they are what Darwin called “living fossils,” which, through some favourable circumstance, have escaped extinction and survived to the present day.¹² According to Takhtajan, Annonaceae are included within the order Magnoliales (Annonales), with the most primitive families of angiosperms: Winteraceae, Magnoliaceae, Degen-eriaceae, Himantandraceae, Eupomatiaceae, Canellaceae, and Myristicaceae.

The Annonaceae are related to the Magnoliaceae, but are notably more advanced. The order Magnoliales itself is allied to more advanced orders: Laurales, Piperales, Aristolochiales, Ranunculales, Papaverales.¹² The Annonaceae represent one of the largest families of the Magnoliales. As will be seen later, these phylogenetic relationships are in many cases correlated by chemotaxonomic connections. The significance of pollen characters for the phylogeny of the Annonaceae has been discussed.¹⁹

Although its limits are well defined, the Annonaceae is notoriously difficult to divide into natural groupings of genera.^{1,13,15,17} Two African genera, *Monodora* and *Isolona*, have syncarpous ovaries and are separable as the subfamily Monodoroideae. The other subfamily, Annonoideae, includes all other genera and is divided variously into tribes and subtribes.^{1,13,15,17}

Table 1 shows an alphabetical list of all 130 accepted genera of Annonaceae, as understood at present^{20,21}; for each genus the approximate number of species and the geographic distribution of Annonaceae in the world. Classification is still not clear, since delimitation of genera varies in different treatments. Not all synonyms are included, but in a few cases important synonyms are given.



3. ALKALOIDS OF THE ANNONACEAE

There are two previous reviews of the literature on alkaloids from the Annonaceae. The first was published by Leboeuf et al.¹¹ and the second by Saito.²² The fact that the last review was published some 18 years ago presented an obvious challenge, given the large volume of publications on alkaloids of the Annonaceae that have appeared in the ensuing years. The number of papers discussed by each of the previous reviews and the number of papers reviewed in this work are seen in Table 2. In this chapter, the 130 genera shown in Table 1 were surveyed. Among those genera, only 61 had bibliographic citations. The search was carried out using Chemical Abstracts, Biological Abstracts, Web of Sciences, and the database of the University of Illinois at Chicago, NAP-RALERT (Acronym for NATural PRoducts ALERT), updated to December 2012.

Table 1 Genera (accepted name in bold and synonym in italic), number of species and geographic distribution of annonaceae in the world^a

Genus	Number of species	Geographic distribution					
		South America	Central America	North America	Africa	Asia	Oceania
Afroguatteria Boutique	2				✓		
Alphonsea Hook.f. & Thomson	30					✓	✓
Ambavia Le Thomas	2				✓		
Anaxagorea A. St. Hil.	27	✓	✓			✓	
= <i>Eburopetalum</i> Becc.							
= <i>Pleuripetalum</i> T. Durand							
= <i>Rhopalocarpus</i> Teijsm. & Binn							
Ancana F. Muell	2						✓
Annickia Setten & Maas	10				✓		
= <i>Enantia</i> Oliv.							
Annona L.	100	✓	✓	✓	✓	✓	
= <i>Guanabanus</i> Mill.							
Anomianthus Zoll.	4					✓	
Anonidium Engl. & Diels	7				✓		
Artabotrys R. Br.	141				✓	✓	
= <i>Ropalopetalum</i> Griff.							
Asimina Adans.	31	✓	✓	✓			
= <i>Asimia</i> Kunth							
= <i>Pityothamus</i> Small							
= <i>Orchidocarpum</i> Michx							

Asteranthe Engl. & Diels.	4				✓
= <i>Asteranthopsis</i> Kuntze					
Balonga Le Thomas	1				✓
Bocagea A. St. Hil.	35	✓			✓
Bocageopsis R. E. Fr.	4	✓			
Boutiquea Le Thomas	1				✓
Cananga (DC.) Hook.f. & Thomson	7				✓
= <i>Catanga</i> Steud.					
= <i>Canangium</i> Baill.					
= <i>Fitzgeraldia</i> F. Muell.					
Cardiopetalum Schldtl.	3	✓			
= <i>Stormia</i> S. Moore					
Chieniodendron Tsiang & P.T.Li	1				✓
Cleistochlamys Oliv.	1				✓
Cleitopetalum H. Okada	1				✓
Cleistopholis Pierre ex Engl.	10				✓
Crematosperma R.E.Fr.	23	✓			
Cyathocalyx Champ. Ex Hook.f. & Thomson	42				✓
= <i>Drepananthus</i> Maingay ex Hook.					✓
= <i>Soala</i> Blanco					
Cyathostemma Griff.	18				✓
Cympopetalum Benth.	35	✓	✓	✓	
Dasoclema J. Sinclair	1				✓
Dasymaschalon (Hook.f. & Thomson) Dalla Torre & Harms	19				✓

(Continued)

Table 1 Genera (accepted name in bold and synonym in italic), number of species and geographic distribution of annonaceae in the world^a—cont'd

Genus Accepted name & synonym	Number of species	Geographic distribution					
		South America	Central America	North America	Africa	Asia	Oceania
Deeringothamus Small	2			✓			
Dendrokingstonia Rauschert = <i>Kingstonia</i> Hook.f. & Thomson	1					✓	
Dennettia Baker f.	1				✓		
Desmopsis Saff.	20		✓				
Desmos Lour.	54					✓	✓
Diclinanona Diels	3	✓					
Dielsiothamnus R.E.Fr.	1				✓		
Disepalum Hook.f. = <i>Enicosanthellum</i> Ban	10					✓	
Duckeanthus R.E.Fr.	1	✓					
Duguetia A. St. Hil. = <i>Alcmene</i> Urb. = <i>Geanthenum</i> (R.E.Fr.) Saff.	120	✓					
Ellipeia Hook.f. & Thomson	15					✓	
Ellipeiopsis R.E.Fr.	2					✓	
Enantia Oliv.	9				✓		
Enicosanthum Becc. = <i>Griffithia</i> Maingay ex King = <i>Griffithianthus</i> Merr. = <i>Henicosanthum</i> Dalla Torre & Harms = <i>Marcuccia</i> Becc.	19					✓	
Ephedranthus S. Moore	6	✓					

Eupomatia	4							✓	✓	✓
Exellia Boutique	1							✓		
Fissistigma Griff.	80								✓	
= <i>Melodorum</i> (Dunal) Hook.f. & Thomson										
Fitzalania F. Muell.	1									✓
Friesodielsia Steenis	56							✓	✓	
Froesiodendron R.E.Fr.	4	✓								
Fusaea (Baill.) Saff.	4	✓								
Gilbertiella Boutique	1							✓		
Goniothalamus (Blume) Hook.f.	124								✓	
& Thomson										
= <i>Atrategia</i> Bedd. ex Harms f										
= <i>Beccariodendron</i> Warb.										
Greenwayodendron Verdc	2							✓		
Guamia Merr.	1								✓	
Guatteria Ruiz & Pav.	390	✓		✓		✓			✓	
= <i>Aberemoa</i> Aubl.										
= <i>Cananga</i> Aubl.										
Guatteriella R.E.Fr.	2	✓								
Guatteriopsis R.E.Fr.	6	✓								
Haplostichanthus F. Muell.	5									✓
Heteropetalum Benth.	2	✓								
Hexalobus ADC.	17							✓		
Hornschuchia Nees	13	✓								
= <i>Mosenodendron</i> R.E.Fr.										
Isolona Engl.	28							✓		

(Continued)

Table 1 Genera (accepted name in bold and synonym in italic), number of species and geographic distribution of annonaceae in the world^a—cont'd

Genus	Number of species	Geographic distribution					
		South America	Central America	North America	Africa	Asia	Oceania
Letestudoxa Pellegr.	3				✓		
Lettowianthus Diels	1				✓		
Malmea R.E.Fr.	22	✓	✓				
Marsypopetalum Scheff.	2					✓	
Meiocarpidium Engl. & Diels	2				✓		
Meiogyne Miq. = <i>Ararocarpus</i> Sheff.	20					✓	
Melodorum Lour. = <i>Rauwenhoffia</i> Scheff.	87					✓	✓
Mezzettia Becc. = <i>Lonchomera</i> Hook.f. & Thomson	8					✓	
Mezzettiopsis Ridl.	2					✓	
Miliusa Lesch. Ex ADC. = <i>Hyalostemma</i> Wall. Ex Meisn. = <i>Saccopetalum</i> Benn.	40					✓	✓
Mischogyne Exell	2				✓		
Mitrella Miq. = <i>Kentia</i> Blume = <i>Schnittspalmia</i> Rchb.	8						✓
Mitrephora (Blume) Hook.f. & Thomson = <i>Kinginda</i> Kuntze	40					✓	✓

Mkilua Verdc.	1					✓		
Monanthotaxis Baill.	56					✓		
= <i>Atopostema</i> Boutique								
= <i>Clathrospermum</i> Planch.								
Ex Benth								
= <i>Enneastemon</i> Exell								
Monocarpia Miq.	5							✓
Monocyclanthus Keay	1					✓		
Monodora Dunal	30					✓		
Neostenanthera Exell	11					✓		
= <i>Stenanthera</i> Engl. & Diels								
Neo-Uvaria Airy Shaw	2					✓		
Oncodostigma Diels	6							✓
Onychopetalum R.E.Fr.	5	✓						
Ophrypetalum Diels	1					✓		
Oreomitra Diels	1							✓
Orophea Blume	101						✓	
Oxandra A. Rich.	35	✓	✓	✓				
Pachypodanthium Engl. & Diels	7					✓		
Papualthia Diels	22						✓	
Petalolophus K. Schum.	1							✓
Phaeanthus Hook.f. & Thomson	30						✓	
Phoenicanthus Alston	1						✓	
Piptostigma Oliv.	17					✓		
= <i>Brieya</i> De Wild.								
Platymitra Boerl.	2						✓	
= <i>Macania</i> Blanco								
	150						✓	✓

(Continued)

Table 1 Genera (accepted name in bold and synonym in italic), number of species and geographic distribution of annonaceae in the world^a—cont'd

Genus	Number of species	Geographic distribution					
		South America	Central America	North America	Africa	Asia	Oceania
Polyalthia Blume							
= <i>Fenerivia</i> Diels							
= <i>Sphaerothalamus</i> Hook.f.							
Polyaulax Backer	1				✓		
Polyceratocarpus Engl. & Diels	9				✓		
= <i>Alphonseopsis</i> Baker f.							
= <i>Dielsina</i> Kuntze							
Popowia Endl.	134				✓		
Porcelia Ruiz & Pav.	7	✓					
Pseudartabotrys Pellegr.	1				✓		
Pseudephedranthus Aristeg.	1	✓					
Pseudoxandra R.E.Fr.	10	✓					
Pseuduvaria Miq.	40					✓	✓
Pyramidanthe Miq.	1					✓	
Raimondia Saff.	7	✓					
Rhodosphaera Engl.	1						✓
Richella A. Gray	24		✓		✓		
Rollinia A. St. Hil.	105	✓	✓		✓		
= <i>Rolliniopsis</i> Saff.							
Ruizodendron R.E.Fr.	1	✓					
Sageraea Dalzell	9						✓
Sanrafaelia Vendcourt	1				✓		

Sapranthus Seem.	11		✓				
Schefferomitra Diels	1						✓
Sphaerocoryne (Boerl.) Scheff. Ex Ridl.	7					✓	
Stelechocarpus Hook.f. & Thomson	7						✓
Stenanona Standl. = <i>Reedrollinsia</i> J. W. Walker	3		✓				
Tetrameranthus R.E.Fr.	6	✓					
Tetrapetalum Miq.	2						✓
Toussaintia Boutique	3					✓	✓
Tridimeris Baill.	3			✓	✓		
Trigynaea Schltld. = <i>Trigyneia</i> Rchb.	20	✓					
Trivalvaria (Miq.) Miq.	9						✓
Unonopsis R.E.Fr.	44	✓					
Uvaria L. = <i>Armenteria</i> Thouars ex Baill. = <i>Pyragma</i> Noronha = <i>Waria</i> Aubl. = <i>Marenteria</i> Thouars = <i>Narum</i> Adans = <i>Naruma</i> Raf. = <i>Uvariella</i> Ridl.	320					✓	✓
Uvariastrum Engl.	10					✓	
Uvariodendron (Engl. & Diels) R.E.Fr.	18					✓	

(Continued)

Table 1 Genera (accepted name in bold and synonym in italic), number of species and geographic distribution of annonaceae in the world^a—cont'd

Genus Accepted name & synonym	Number of species	Geographic distribution					
		South America	Central America	North America	Africa	Asia	Oceania
Uvariopsis Engl. = <i>Tetrastemma</i> Diels ex H. Winkl. = <i>Thonnera</i> De Wild.	17				✓		
Woodiellantha Rauschert = <i>Woodiella</i> Merr.	1						✓
Xylopia L. = <i>Parabotrys</i> Mull. Arg. = <i>Parartabotrys</i> Miq. = <i>Pseudannona</i> (Baill.) Saff. = <i>Xylopiastrum</i> Roberty = <i>Xylopicron</i> P. Browne = <i>Unona</i> L.f.	150	✓	✓		✓		✓

^aAdapted from Ref. 21.

Table 2 Plants of the family annonaceae studied, number of alkaloids described, and number of bibliographic citations

Data obtained from	Plants studied	Alkaloids described	Number of citations
Leboeuf et al., 1982	68	168	109
Saito, 1995	135	415	181
This work (up to December 2012)	254	934	450

4. ORGANIZATION OF THE DATA

The data are organized in alphabetical order of alkaloid names, skeleton type, number of substance, with a list of botanical species from which they were isolated as well as the part of plant, geographical distribution, and references. These data are shown in Table 3. The biological activities reported for this type of alkaloid are shown in Table 4, organized by the alkaloid name, followed by the type of activity reported. The present compilation includes data from most of the papers published between 1929 and 2012. Among the 934 alkaloids described in the literature during this period, about 99 alkaloids isolated from Annonaceae species have shown biological activities.

5. CLASSIFICATION OF THE ALKALOIDS OF THE ANNONACEAE

Most of the alkaloids containing an isoquinoline structure that are considered are presented in the following order: simple isoquinolines, isoquinolones, and phenethylammonium compounds; benzyltetrahydroisoquinolines; bisbenzylisoquinolines and bisbenzyltetrahydroisoquinolines; protoberberines and tetrahydroprotoberberines; proaporphines; aporphinoids; dehydroaporphines; 7-substituted aporphines; oxoaporphines; phenanthrenes; miscellaneous isoquinoline-type alkaloids; and nonisoquinoline alkaloids.

5.1 Simple Isoquinolines, Isoquinolones, and Phenethylammonium (Type I)

Isoquinoline alkaloids are formed by the reaction of phenylethylamine and glyoxylic acid and subsequent decarboxylation, followed by cyclization. In the Annonaceae, only 18 representatives were found. Salsolinol (**I.18**), a simple tetrahydroisoquinoline, was reported in *Annona reticulata* together

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(+)- <i>N</i> -acetylnornuciferine	VIII	1	<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
(-)- <i>N</i> -acetylnorstephalagine	VIII	2	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
(-)- <i>N</i> -acetylxylopine	VIII	142	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
<i>N</i> -acetylpachypodanthine	X	1	<i>Pachypodanthium confine</i>	Bark	Gabon	26
<i>N</i> -acetylpolyveoline	XIV	211	<i>Polyalthia suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	27
3- <i>O</i> -acetyl greenwayodendrin	XIV	210	<i>Polyalthia suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	27
Actinodaphine	VIII	3	<i>Gutteria scandens</i>	Flowers	Guyana	28
Actinodaphnine	VIII	3	<i>Gutteria scandens</i>	Fruit	Guyana	28
Aequaline	VI	1	<i>Mitrella kentii</i>	Bark	New Guinea	29
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Entire plant	Australia	30–32
Allantoic acid	XIV	1	<i>Desmos chinensis</i>	Seed	China	33
Allantoin	XIV	2	<i>Polyalthia longifolia</i>	Root	Pakistan	34
Alkaloid Y	XIV	3	<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	30
10-Amino-3,8-dimethoxy-4-hydroxyphenanthrene-1-carboxylic acid lactam	XIV	4	<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Bark	China	35
10-Amino-4,8-dihydroxy-3-methoxyphenanthrene-1-carboxylic acid lactam	XIV	5	<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Bark	China	35
Anaxagoreine	X	2	<i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	Root bark	Guyana	36
				Stem bark	Guyana	36
				Fruit	Guyana	36
			<i>Anaxagorea prinoides</i>	Root bark	Guyana	36
				Stem bark	Guyana	36
				Fruit	Guyana	36
(-)-Anaxagoreine	X	2	<i>Cananga odorata</i>	Leaf	Taiwan	23
Annocherine A	II.6	1	<i>Annona cherimola</i>	Stem	Taiwan	37
Annocherine B	II.6	2	<i>Annona cherimola</i>	Stem	Taiwan	37
Annolatine	XI	1	<i>Annona montana</i>	Leaf	Taiwan	38
Annomontine	XIV	6	<i>Annona montana</i>	Root bark	French Guyana	39
			<i>Annona foetida</i>	Bark	Brazil	40
				Twig	Brazil	41
Annonamine	XI.14	1	<i>Annona muricata</i>	Leaf	Japan	42

Annonelliptine	II	1	<i>Annona elliptica</i>	Leaf	Cuba	43
Annonidine A	XIV	7	<i>Annonidium mannii</i>	Stem bark	Ghana	44,45
Annonidine B	XIV	8	<i>Annonidium mannii</i>	Stem bark	Ghana	44,45
Annonidine C	XIV	9	<i>Annonidium mannii</i>	Stem bark	Ghana	44,45
Annonidine D	XIV	10	<i>Annonidium mannii</i>	Stem bark	Ghana	44,45
Annonidine E	XIV	11	<i>Annonidium mannii</i>	Stem bark	Ghana	44,45
Annopholine	XIV	12	<i>Annona hayesii</i>	Wood	Colombia	46
Annoretine	XIV	13	<i>Annona montana</i>	Leaf	Taiwan	38
Anolobine	VIII	4	<i>Gutteria tonduzii</i>	Leaf	Costa Rica	47
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Wood	Nigeria	48
				Stem	Nigeria	49
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	30
(-)-Anolobine	VIII	4	<i>Xylopiya papuana</i>	Trunk bark	New Caledonia	50
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem wood	Taiwan	54
			<i>Gutteria goudotiana</i>	Bark	Colombia	55
			<i>Gutteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
			<i>Gutteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28
			<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Uvaria acuminata</i>	Root	Kenya	59
			<i>Uvaria lucida</i>	Root	Kenya	59
			<i>Xylopiya parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylopiya viellardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Anomuricine	II	2	<i>Annona muricata</i>	Not specified	Guyana	62
				Leaf	Not stated	63
(+)-Anomuricine	II	2	<i>Xylopiya parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Anomurine	II	3	<i>Annona muricata</i>	Not specified	Guyana	62
				Leaf	Not stated	63
(+)-Anomurine	II	3	<i>Xylopiya parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Anonaine	VIII	5	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona muricata</i>	Fruit	Not stated	66
				Leaf	Japan	42
			<i>Annona paludosa</i>	Root bark	French Guyana	67
			<i>Annona purpurea</i>	Wood	Costa Rica	68
			<i>Annona salzmannii</i>	Bark	Brazil	69
				Bark	Brazil	70
			<i>Annona senegalensis</i>	Leaf	East Guinea	71
			<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Leaf	Thailand	51
			<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	73
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Fruit	Taiwan	74
			<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Madagascar	75
				Stem bark	Taiwan	76
			<i>Desmos yunnanensis</i>	Not specified	China	77
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	China	79
			<i>Guatteria oliviformis</i>	Leaf	Costa Rica	47
			<i>Guatteropsis blepharophylla</i>	Stem	Brazil	80
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	81
			<i>Isolona campanulata</i>	Bark	Not stated	82
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
			<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Gabon	82
			<i>Mitrella kenti</i>	Bark	New Guinea	29
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Wood	Nigeria	48
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Bark	Malaysia	84
			<i>Oxandra major</i>	Stem bark	Colombia	85
			<i>Polyalthia emarginata</i>	Trunk bark	Madagascar	86
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	87
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
			<i>Rollinia leptopetala</i>	Root	Brazil	89

		<i>Rollinia mucosa</i>	Root	Brazil	90
			Fruit	Taiwan	91
		<i>Rollinia ulei</i>	Stem	Peru	92
		<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	30,93
		<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
		<i>Xylopia aethiopica</i>	Not specified	Not stated	95
		<i>Xylopia brasiliensis</i>	Bark	Not stated	96
		<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
		<i>Xylopia emarginata</i>	Leaf	Brazil	98
		<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
		<i>Xylopia papuana</i>	Trunk bark	New Caledonia	50
(-)-Anonaine	VIII	<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
		<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
		<i>Artabotrys brachypetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	101
		<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
		<i>Artabotrys monteiroae</i>	Root	Kenya	103
		<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24
		<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
		<i>Cananga odorata</i>	Seed, leaf	Taiwan	23
		<i>Cardiopetalum calophyllum</i>	Trunk bark	Bolivia	105
		<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
		<i>Disepalum pulchrum</i>	Stem bark	Malaysia	107
		<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
		<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
		<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
		<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53,54
		<i>Guatteria oliviformis</i>	Leaf	Costa Rica	47
		<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
		<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
		<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
		<i>Monodora tenuifolia</i>	Stem bark	Nigeria	48
		<i>Oncodostigma monosperma</i>	Leaf	Malaysia	111
		<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem bark	Taiwan	112
		<i>Rollinia emarginata</i>	Root	Argentina	113
		<i>Uvaria acuminata</i>	Root	Kenya	59
		<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Antioquine	IV.1	1	<i>Pseudoxandra lucida</i>	Stem bark	Colombia	114
(-)-Antioquine	IV.1	1	<i>Guatteria boliviana</i>	Stem bark	Bolivia	115
(+)-Apateline	IV.2	1	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
N-arachidoyltryptamine	XIV	14	<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117
Argentinine	XII	1	<i>Annona montana</i>	Leaf	Taiwan	38
			<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
			<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
			<i>Guatteria goudotiana</i>	Bark	Colombia	55
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
			<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	123
Argentinine N-oxide	XII	2	<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
Aristolamide	XIV	15	<i>Uvaria grandiflora</i>	Leaf + stem	China	124
Aristololactam A-I-A	XIV	16	<i>Uvaria grandiflora</i>	Leaf + stem	China	124
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125
Aristololactam A-II	XIV	17	<i>Annona cacans</i>	Stem	Brazil	126
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	127
			<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Leaf	China	128
			<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129
			<i>Goniothalamus sesquipetalis</i>	Leaf + twig	India	130
			<i>Goniothalamus tenuifolius</i>	Stem bark	Thailand	131
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
			<i>Oropheia hexandra</i>	Stem bark	Indonesia	132
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125

Aristololactam A-III	XIV	18	<i>Goniothalamus borneensis</i>	Bark	Malaysia	133
			<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Leaf	China	128
			<i>Uvaria hamiltonii</i>	Stem bark	Bangladesh	134
Aristololactam B-I	XIV	19	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Leaf + twig	Thailand	135
			<i>Uvaria grandiflora</i>	Leaf + stem	China	124
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125
Aristololactam B-II	XIV	3	<i>Annona cacans</i>	Stem	Brazil	126
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	127
			<i>Uvaria hamiltonii</i>	Stem bark	Bangladesh	134
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125
Aristololactam B-III	XIV	20	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	53
Aristololactam F-I	XIV	21	<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
Aristololactam F-II	XIV	22	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	127
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Stem	Taiwan	136
(+)-Armpavine	II	4	<i>Artabotrys brachypetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	101
			<i>Gutteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	East Guynea	137
			<i>Xylopia pancheri</i>	Trunk bark	New Caledonia	138
(-)-Armpavine	II	4	<i>Popovia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
			<i>Xylopia pancheri</i>	Trunk bark	New Caledonia	138
(+)-Aromoline	IV.3	1	<i>Gutteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
Artabonatine A	XIV	23	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Fruit	Taiwan	74
Artabonatine B	X	3	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Fruit	Taiwan	74
Artabonatine C	XI	2	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24
			<i>Artabotrys spinosus</i>	Root	Thailand	139
Artabonatine D	XI	3	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24
Artabonatine E	VIII.1	1	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
Artabonatine F	VIII.2	1	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
Artabotrine	XI.1	1	<i>Artabotrys stenopetalus</i>	Stem bark	Ghana	140
			<i>Artabotrys suaveolens</i>	Stem bark	Philippines	141,142
			<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	143,144
Artabotrysine	VIII.2	15	<i>Artabotrys spinosus</i>	Root	Thailand	139
Artacinatine	XI.2	1	<i>Artabotrys spinosus</i>	Root	Thailand	139
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24,87

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(-)-Artavenustine	VI	2	<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
Asimilobine	VIII	6	<i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	Fruit	Guyana	36
				Stem bark	Guyana	36
				Root bark	Guyana	36
			<i>Anaxagorea prinoides</i>	Fruit	Guyana	36
				Stem bark	Guyana	36
				Root bark	Guyana	36
			<i>Annona cacans</i>	Stem	Brazil	126
			<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona muricata</i>	Fruit	Not stated	66
			<i>Annona paludosa</i>	Root bark	French Guyana	67
			<i>Annona pickelii</i>	Leaf	Brazil	145
			<i>Annona salzmannii</i>	Bark	Brazil	70
			<i>Artabotrys monteiroae</i>	Root	Kenya	103
			<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	146
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Fruit	Taiwan	74
			<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147
			<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	81
			<i>Melodorum punctulatum</i>	Bark	New Caledonia	148
			<i>Mitrella kentii</i>	Bark	New Guinea	29
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Bark	Malaysia	84
			<i>Orophea hexandra</i>	Leaf	Indonesia	149
			<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem bark	Bangladesh	150
			<i>Popowia cyanocarpa</i>	Bark	Not stated	151
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	30
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	East Guinea	137
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99

(–)-Asimilobine	VIII	6	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51			
			<i>Artabotrys brachypetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	101			
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24			
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104			
			<i>Cananga odorata</i>	Seed, leaf	Taiwan	23			
			<i>Cardiopetalum calophyllum</i>	Trunk bark	Bolivia	105			
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106			
			<i>Disepalum pulchrum</i>	Stem bark	Malaysia	107			
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53			
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53			
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53			
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	153			
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109			
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110			
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111			
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58			
			<i>Polyalthia insignis</i>	Bark	Malaysia	154			
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112			
			<i>Polyalthia stenopetala</i>	Stem bark	Malaysia	107			
			<i>Popovia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123			
			<i>Rollinia emarginata</i>	Stem bark	Argentina	113			
			<i>Uvaria lucida</i>	Root	Kenya	59			
			Atemoine	XIV	24	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
			Atheroline	XI	4	<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
Root bark	Guyana	28							
Atherospermidine	XI	5	<i>Annona foetida</i>	Twig	Brazil	41			
				<i>Annona purpurea</i>	Wood	Costa Rica	68		
				<i>Annona mucosa</i>	Leaf + seed	Brazil	156		
				<i>Artabotrys grandifolius</i>	Stem	Malaysia	157		
				<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102		
				<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	73		
				<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24		
				Root	Taiwan	87			
				Stem	Taiwan	158			
			<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	143,144			

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Desmos longiflorus</i>	Stem bark	Bangladesh	159
			<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
			<i>Duguetia furfuracea</i>	Stem bark	Brazil	161
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma latifolium</i>	Entire plant	Vietnam	162
			<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
			<i>Guatteria psilopus</i>	Not specified	Not stated	95
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
			<i>Pseuduvaria indochinensis</i>	Stem bark	China	164
			<i>Rollinia sericea</i>	Root	Brazil	165
			<i>Xylopia ferruginea</i>	Stem bark	Malaysia	166
Atherospermine	XII	3	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Wood	Taiwan	167
				Root bark	Taiwan	168
			<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
Atherospermine N-oxide	XII	4	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Root bark	Taiwan	168
Atherosperminine	XII	3	<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona muricata</i>	Leaf	Not stated	63
			<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
Atherosperminine N-oxide	XII	4	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
			<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
1-Aza-4-methylantraquinone	XIV	25	<i>Annona dioica</i>	Wood	Brazil	170
1-Aza-4-methyl-2-oxo- 1,2-dihydro- 9,10-anthracenedione	XIV	26	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112

1-Aza-5,9,10-trimethoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroanthracene	XIV	27	<i>Annona dioica</i>	Wood	Brazil	171
Backebergine	I	1	<i>Xylopia vicillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Beccapoline	VIII.3	1	<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
			<i>Polyalthia beccarii</i>	Stem bark	Philippines	172
Beccapolinium	VIII.4	1	<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
			<i>Polyalthia beccarii</i>	Stem bark	Philippines	172
Beccapolydione	XI.3	1	<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
N-Behenoyltryptamine	XIV	28	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
Belemine	IX.1	1	<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
Berbamunine	IV	1	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173
Berberine	V	1	<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
			<i>Xylopia macrocarpa</i>	Stem bark	Not stated	174
			<i>Xylopia polycarpa</i>	Stem bark	Not stated	174
Bidebiline A	VIII.2	2	<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	175
			<i>Artabotrys spinosus</i>	Root	Thailand	139
Bidebiline B	VIII.2	3	<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	175
Bidebiline C	VIII.2	4	<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	175
Bidebiline D	VIII.2	5	<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	175
Bidebiline E	VIII.2	6	<i>Polyalthia cerasoides</i>	Root	Thailand	176
Bipowine	VIII.2	7	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
Bipowinone	VIII.5	1	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
3,6-Bis-(γ , γ -dimethyl-allyl)-indole	XIV	29	<i>Uvaria elliptiana</i>	Stem bark	Africa	177
(-)-Bisnorargemonine	I	2	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Boldine	VIII	7	<i>Artabotrys lastoursvillenses</i>	Bark	Gabon	178
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
(+)-Boldine	VIII	7	<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Malaysia	106
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Bracteoline	VIII	8	<i>Artabotrys lastoursvillenses</i>	Bark	Gabon	178
Buxifoline	VIII	9	<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
(-)-Buxifoline	VIII	9	<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
				Leaf	Guyana	52

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Caaverine	VIII	10	<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Not stated	179
			<i>Isolona zenkeri</i>	Leaf	Not stated	179
			<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
(-)-Caaverine	VIII	10	<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
<i>N-trans</i> -cafeoyltyramine	XIV	63	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	181
Calycinine	VIII	11	<i>Duguetia calycina</i>	Leaf	Guyana	160
			<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	182
				Root	Taiwan	183
				Stem	Taiwan	184
(-)-Calycinine	VIII	11	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf + stem bark	Brazil	185
			<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem bark	Taiwan	54
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Xylophia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylophia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Canangine	XIV	30	<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Madagascar	75
Cananodine	XIV	31	<i>Cananga odorata</i>	Fruit	Taiwan	186
Candicine	I	3	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
(-)-Cannabisin B	XIV	32	<i>Xylophia aethiopica</i>	Seed	Nigeria	187
(-)-Cannabisin D	XIV	33	<i>Xylophia aethiopica</i>	Seed	Nigeria	187
Capaurimine	VI	3	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
3-Carbaldehydeindole	XIV	34	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
				Stem bark	Ghana	188
<i>N</i> -carbamoylanonaine	VIII	12	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	81
<i>N</i> -carbamoylasimilobine	VIII	13	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	81
Caseadine	VI	4	<i>Dasymaschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189
Caseamine	VI	5	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem, leaf	Thailand	51
Cassamedine	XI	6	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
Caulindole A	XIV	35	<i>Isolona cauliflora</i>	Stem + root bark	Tanzania	191
Caulindole B	XIV	36	<i>Isolona cauliflora</i>	Stem + root bark	Tanzania	191

Caulindole C	XIV	37	<i>Isolona cauliflora</i>	Stem + root bark	Tanzania	191
Caulindole D	XIV	38	<i>Isolona cauliflora</i>	Stem + root bark	Tanzania	191
Cepharanone B	XIV	3	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	127
			<i>Goniothalamus andersonii</i>	Root	Malaysia	192
			<i>Goniothalamus borneensis</i>	Bark	Malaysia	193
			<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129
			<i>Goniothalamus malayanus</i>	Stem bark	Malaysia	194
			<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Malaysia	193
			<i>Goniothalamus tenuifolius</i>	Stem bark	Thailand	131
			<i>Goniothalamus velutinus</i>	Stem bark	Malaysia	195
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Australia	32
			<i>Uvaria hamiltonii</i>	Stem bark	Bangladesh	134
Cerasodine	V.1	1	<i>Polyalthia cerasoides</i>	Stem bark	Papua New Guinea	196
Cerasonine	V.1	2	<i>Polyalthia cerasoides</i>	Stem bark	Papua New Guinea	196
N-cerotoyltryptamine	XIV	39	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
			<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117
Cheliensisamine	XIV	40	<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Bark	China	197
Cheliensisine	XIV	41	<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Stem bark	China	198
Cherianoine	I	4	<i>Annona cherimolia</i>	Stem	Taiwan	37
Cherimoline	I	5	<i>Annona cherimolia</i>	Stem	Taiwan	199
Chondrodendrine	IV.4	1	<i>Cleistopholis staudtii</i>	Stem bark	Cameroon	200
Chondrofoline	IV.5	1	<i>Uvaria ovata</i>	Leaf	Thailand	201
			<i>Isolona ghesquieri</i>	Stem bark	Madagascar	202
			<i>Uvaria ovata</i>	Leaf	Ghana	203
			<i>Cleistopholis staudtii</i>	Stem bark	Cameroon	200
N-cis-feruloyltyramine	XIV	42	<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
(-)-Cissaglaberrimine	VIII	14	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem, leaf	Taiwan	24
Cleistopholine	XIV	25	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
			<i>Annona cherimolia</i>	Twig	Spain	204
			<i>Annona hayesii</i>	Wood	Colombia	46
			<i>Annona salzmannii</i>	Bark	Brazil	70
			<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
			<i>Duguetia vallicola</i>	Stem bark	Not stated	70
			<i>Hornschurchia obliqua</i>	Root + stem	Brazil	205
				Bark + leaf	Brazil	206
			<i>Meiogyne virgata</i>	Trunk bark	Malaysia	207
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Coclaurine	II	5	<i>Annona cristalensis</i>	Not specified	Cuba	208
			<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona muricata</i>	Leaf	Not stated	63
			<i>Fissistigma bracteolatum</i>	Entire plant	China	209
			<i>Gutteria poeppigiana</i>	Stem	Brazil	210
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	110
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
			<i>Xylopia papuana</i>	Trunk bark	New Caledonia	50
(+)–Coclaurine	II	5	<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
(–)–Coclaurine	II	5	<i>Polyalthia macropoda</i>	Stem bark	Malaysia	107
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
(+)–Coclobine	IV.6	1	<i>Gutteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
Codamine	II	6	<i>Gutteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
			<i>Polyalthia cerasoides</i>	Root	Thailand	176
(+)–Codamine	II	6	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Codamine <i>N</i> -oxide	II	7	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	212
Colletine	II.1	1	<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147
Columbamine	V	2	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	213
Cordobimine	IV.7	1	<i>Crematosperma species</i>	Stem bark	Colombia	214
(–)–Cordobine	IV.1	1	<i>Crematosperma species</i>	Stem bark	Colombia	214
Coreximine	VI	6	<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona muricata</i>	Leaf	Not stated	63
			<i>Annona paludosa</i>	Root bark	French Guyana	67
			<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Taiwan	76
			<i>Gutteriopsis friesiana</i>	Stem	Brazil	215
			<i>Gutteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
			<i>Gutteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
(–)–Coreximine	VI	6	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	110
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61

Corydaldine	I	6	<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
(-)-Corydalmine	VI	7	<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Corydine	VIII	15	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Gutteria amplifolia</i>	Aerial parts	Colombia	95
			<i>Gutteria cubensis</i>	Leaf	Cuba	217
			<i>Gutteria moralesii</i>	Leaf	Cuba	217
			<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	218
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	East Guinea	137
(+)-Corydine	VIII	15	<i>Popowia piscarpa</i>	Leaf	Indonesia	123
Corypalline	I	7	<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(-)-Corypalmine	VI	8	<i>Gutteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
			<i>Gutteriopsis friesiana</i>	Stem	Brazil	215
			<i>Pachypodanthium confine</i>	Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(-)-Corytenchine	VI	9	<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
			<i>Xylopia langsdorffiana</i>	Leaf	Brazil	220
Corytuberine	VIII	16	<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
(+)-Corytuberine	VIII	16	<i>Gutteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
<i>N-trans-p-coumaroyltyramine</i>	XIV	195	<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem	Thailand	221
<i>p-Coumaroyl-β-phenethylamine</i>	XIV	43	<i>Anomianthus dulcis</i>	Leaf	Thailand	51
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Leaf	Thailand	222
Crebanine	VIII	17	<i>Xylopia aethiopica</i>	Leaf	East Guinea	223
(-)-Crebanine	VIII	17	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
Crotonosine	VII	1	<i>Uvaria klaineana</i>	Stem	Gabon	224
Crotsparine	VII	2	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Monodora brevipes</i>	Seed	Cameroon	225
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Uvaria klaineana</i>	Stem	Gabon	224

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Cryptodorine	VIII	18	<i>Guatteria dumetorum</i>	Leaf	Panama	226
Curine	IV.5	2	<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Gabon	82
(-)-Curine	IV.5	2	<i>Isolona ghesquieri</i>	Trunk bark	Not stated	179
			<i>Cleistopholis staudtii</i>	Stem bark	Madagascar	202
Cyathocaline	XIV	44	<i>Cleistopholis staudtii</i>	Stem bark	Cameroon	200
			<i>Alphonsea monogyna</i>	Not specified	China	227
			<i>Cyathocalyx zeylanica</i>	Stem bark	Sri Lanka	228
(-)-Cycleanine	IV.8	1	<i>Isolona hexaloba</i>	Root + stem bark	Not stated	179
			<i>Cleistopholis staudtii</i>	Stem bark	Cameroon	200
Danguyelline	VIII	19	<i>Xylopiya danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
(+)-Daphnandrine	IV.3	2	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
(+)-Daphnoline	IV.3	3	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
Darienine	XIV	45	<i>Alphonsea monogyna</i>	Not specified	China	227
			<i>Oxandra major</i>	Stem bark	Colombia	85
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	229
Dasymachaline	X	4	<i>Desmos dasymaschalus</i>	Leaf	Malaysia	230
				Root	Malaysia	231
(-)-Dasymachaline	X	4	<i>Dasymaschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189
Dasymachaline N-oxide	X	5	<i>Desmos dasymaschalus</i>	Root	Malaysia	231
Dauricine	IV	2	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Caledonia	232
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
				Leaf	Indonesia	233
(-)-Dauricine	IV	2	<i>Cardiopetalum calophyllum</i>	Trunk bark	Bolivia	105
Dauricoline	IV	3	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
				Leaf	Indonesia	233
Daurisoline	IV	4	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Hebrides	232
				Stem bark	New Hebrides	232
Dehydroanonaine	IX.1	2	<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	175
(+)-1,2-Dehydroapateline	IV.9	1	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
Dehydrocoreximine	V	3	<i>Xylopiya parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Dehydrocorytenchine	V	4	<i>Xylopiya vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
			<i>Xylopiya parvifolia</i>	Stem bark	Sri Lanka	235

6 α ,7-Dehydro-1,2-dimethoxy-7-hydroxyaporphine	IX.1	3	<i>Enantia chlorantha</i>	Stem bark	Cameroon	236
6 α ,7-Dehydro-1,2-dimethoxy-7-hydroxyaporphine N-methyl	IX.1	4	<i>Enantia chlorantha</i>	Stem bark	Cameroon	236
6 α -7-Dehydro-1,2,3-trimethoxy-4,5-dioxoaporphine	XI.4	1	<i>Pseuduaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	237
Dehydrodiscretamine	V	5	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	213
			<i>Polyalthia parviflora</i>	Stem	Thailand	238
Dehydrodiscretine	V	6	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	239
			<i>Xylopi parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
			<i>Xylopi vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Dehydroformouregine	IX.1	5	<i>Gutteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
Dehydroguattescine	IX.4	1	<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
Dehydronantenine	IX.1	6	<i>Gutteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Dehydronolitsine	IX.1	7	<i>Gutteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Dehydronormuciferine	IX.1	8	<i>Gutteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
7-Dehydronormuciferinyl-7'-dehydro-O-methylisopiline	VIII.2	8	<i>Polyalthia bullata</i>	Stem bark	Malaysia	240
Dehydropredicentrine	IX.1	9	<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
1,2-Dehydroreticuline	II.2	1	<i>Xylopi parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Dehydroroemerine	IX.1	10	<i>Gutteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
Dehydroscoulerine	V	7	<i>Pseuduaria indochinensis</i>	Stem bark	China	164
Dehydrostephalagine	IX.1	11	<i>Gutteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
(+)-1,2-Dehydrotelobine	IV.9	2	<i>Gutteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
Dehydroxylopine	IX.1	12	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
			<i>Xylopi vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
1-Demethoxy-4,5-dioxodehydroasimilobine	XI.4	2	<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
Demethoxyguadiscine	IX.2	1	<i>Homschuchia obliqua</i>	Root + stem	Brazil	205
				Bark + leaf	Brazil	206
			<i>Gutteriopsis friesiana</i>	Stem	Brazil	215
3-Demethoxygutterine	X	6	<i>Pachypodanthium confine</i>	Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
(-)-Demethylcoclaurine	II	8	<i>Xylopi pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(+)-12- <i>O</i> -demethylcoclobine	IV.6	2	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
<i>N</i> -demethylcolletine	II	9	<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
(-)-10-Demethyldiscretine	VI	10	<i>Artabotrys brachypetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	101
			<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guayana	118
(-)-10- <i>O</i> -demethyldiscretine	VI	10	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
(-)-11-Demethyldiscretine	VI	11	<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Demethylgrossamide	XIV	46	<i>Xylopia aethiopica</i>	Seed	Nigeria	187
<i>O</i> -demethylpurpureine	VIII	20	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
10-Demethylxylopinine	VI	12	<i>Duquetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
(-)-10-Demethylxylopinine	VI	12	<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
(-)- <i>N,O</i> -diacetylanolobine	VIII	21	<i>Monodora tenuifolia</i>	Stem	Nigeria	243
Dicentrine	VIII	22	<i>Xylopia poilanei</i>	Leaf	Taiwan	244
(-)-Dicentrine	VIII	22	<i>Dasymaschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189
Dicentrinone	XI	7	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Leaf + twig	Thailand	135
			<i>Desmos dasymaschalus</i>	Leaf	Malaysia	230
				Root	Malaysia	231
			<i>Duquetia furfuracea</i>	Stem bark	Brazil	245
			<i>Guatteria scandens</i>	Flowers	Guyana	28
			<i>Xylopia championii</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
			<i>Xylopia poilanei</i>	Leaf	Taiwan	244
4,5-Didehydroguadiscine	IX.3	1	<i>Hornsuchia obliqua</i>	Root + stem	Brazil	205
				Bark + leaf	Brazil	206
Dielsine	XIV	47	<i>Guatteria dielsiana</i>	Not specified	Not stated	246
				Twig	Brazil	247
Dielsinol	XIV	48	<i>Guatteria dielsiana</i>	Not specified	Not stated	246
				Twig	Brazil	247
Dielsiquinone	XIV	49	<i>Guatteria dielsiana</i>	Twig	Brazil	247
			<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Tailand	248
3,5-Di-(2',3'-epoxy-3'-methylbutanyl)-indole	XIV	50	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Not stated	249

6,6a- Dihydrodemethoxyguadiscine	IX.5	1	<i>Guatteriaopsis friesiana</i>	Stem	Brazil	215
1,2-Dihydro-6,8-dimethoxy- 7-hydroxy-1-(3,5-dimethoxy- 4-hydroxyphenyl)-N ¹ ,N ² -bis- [2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]- 2,3-naphtalene dicarboxamide	XIV	51	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	181
1,2-Dihydro-6,8-dimethoxy- 7-hydroxy-1- (3,4-dihydroxyphenyl)- N ¹ ,N ² -bis-[2- (4-hydroxyphenyl)ethyl] 2,3-naphtalene dicarboxamide	XIV	52	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	181
3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy- 2-methylisoquinolinium	I	8	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Dihydromelosmine	IX.2	2	<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
Dihydropalmatine	V.2	1	<i>Annona paludosa</i>	Root bark	French Guyana	67
(6',7'-Dihydro-8',9'-dihydroxy)- 3-famesylindole	XIV	53	<i>Uvaria pandensis</i>	Root bark	Tanzania	250
3,5-Dihydroxy- 2,4-dimethoxyaristolactam	XIV	212	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Leaf + twig	Thailand	135
7,8-Dihydro-8-hydroxypalmatine	V.3	1	<i>Enantia chlorantha</i>	Stem bark	Cameroon	251
2',3'-Dihydroxyasteranthine	XIV	54	<i>Asteranthe asterias</i>	Root bark	Tanzania	252
				Stem bark	Tanzania	252
1,9-Dihydroxy-2,11-dimethoxy- 4,5-dihydro-7-oxoaporphine	XI.5	1	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
10,11-Dihydroxy- 1,2-dimethoxynoraporphine	VIII	23	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
(8',9'-Dihydroxy)- 3-farnesylindole	XIV	55	<i>Uvaria pandensis</i>	Root bark	Tanzania	250
(2'R,2''S)-3-(2',3'-Dihydroxy-3'- methylbutyl)-5-(2'',3''-epoxy- 3''-methylbutyl)-indole	XIV	56	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(2'S)-3-(2',3'-Dihydroxy-3'- methylbutyl)-6-(3''-methyl- 2''-butenyl)-indole	XIV	57	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(2' <i>R</i>)-3-(1',3'-Dihydroxy-3'-methylbut-2-yl)-6-(3''-methyl-2''-butenyl)-indole	XIV	58	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(2' <i>R</i>)-3-(2',3'-Dihydroxy-3'-methylbutyl)-5-(3''-methylcrotonoyl)-indole	XIV	59	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(2' <i>S</i> ,2'' <i>S</i>)-3-(1',3'-Dihydroxy-3'-methylbut-2-yl)-5-(2'',3''-epoxy-3''-methylbutyl)-indole	XIV	60	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(<i>R</i>)-3-(2-,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-5-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)-indole	XIV	61	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
2,7-Dihydroxyonychine	XIV	62	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
5,8-Dihydroxy-6-methoxyonychine	XV	208	<i>Mitrephora diversifolia</i>	Root	Australia	254
<i>E</i> -3-(3,4-Dihydroxyphenyl)- <i>N</i> -2-[4-hydroxyphenylethyl]-2-propenamide	XIV	63	<i>Xylopia aethiopica</i>	Seed	Nigeria	187
3,5-Diisoprenylindole	XIV	64	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Not stated	249
3,6-Diisoprenylindole	XIV	65	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Not stated	249
6,7-Dimethoxycycleistopholine	XIV	66	<i>Porelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
2,10-Dimethoxy-3,11-dihydroxy-5,6-dihydroprotoberberine	V	8	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
5,6-Dimethoxy-2,2-dimethyl-1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline	II.1	2	<i>Desmos yunnanensis</i>	Not specified	China	77
(+)-1,2-Dimethoxy-3-hydroxy-9,10-methylenedioxy-noraporphine	VIII	24	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
8,9-Dimethoxyliriodenine	XI	8	<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
	I	9	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234

6,7-Dimethoxy- 2-methylisoquinolinium						
6-(3,3-Dimethyl-allyl)-indole	XIV	67	<i>Monodora myristiva</i>	Seed	Cameroon	256
3,3-Dimethyl-allyl-indole	XIV	68	<i>Monodora tenuifolia</i>	Stem bark	Nigeria	257
<i>N,N</i> -dimethylanomurine	II.1	3	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
<i>O,O</i> -dimethylcoclaurine	II	10	<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	East Guinea	137
			<i>Annona muricata</i>	Leaf	Japan	42
<i>O,O</i> -dimethylcurine	IV.5	3	<i>Guatteria megalophylla</i>	Stem bark	Brazil	258
(-)-7,7'- <i>O,O'</i> -dimethylgrisabine	IV.10	1	<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
(-)-(1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- <i>O,O'</i> - dimethylgrisabine	IV.10	1	<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	259
<i>N,O</i> -Dimethylhernovine	VIII	25	<i>Milusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
<i>N,N</i> -dimethylindoldhamine	IV	5	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Stem bark	New Caledonia	232
				Leaf	New Hebrides	232
				Stem bark	New Hebrides	232
<i>N,O</i> -dimethyliriendronine	XI.6	1	<i>Guatteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
<i>N,N'</i> -dimethylurabaine	VIII.2	9	<i>Oxandra major</i>	Trunk bark	Colombia	260
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
4,5-Dioxoartacinatine	XI.7	1	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	261
4,5-Dioxoaporphine	XI.4	3	<i>Oncodostigma monosperma</i>	Bark	Malaysia	262
4,5-Dioxodehydroasimilobine	XI.4	4	<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Leaf	China	128
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125
Dipterine	XIV	69	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
				Stem bark	Ghana	188
(-)-Discoguatine	VIII	26	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
Discretamine	VI	13	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
			<i>Cyathostemma argentium</i>	Root	Malaysia	263
			<i>Desmos longiflorus</i>	Stem bark	Bangladesh	159
			<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
			<i>Duguetia gardneriana</i>	Stem bark	Brazil	264
			<i>Duguetia moricandiana</i>	Fruit	Brazil	265
			<i>Duguetia trunciflora</i>	Leaf	Brazil	266
			<i>Rollinia leptopetala</i>	Root	Brazil	113

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(–)-Discretamine	VI	13	<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	267
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
			<i>Xylopia discreta</i>	Trunk bark	Not stated	174
			<i>Xylopia langsdorffiana</i>	Leaf	Brazil	220
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Fissistigma bracteolatum</i>	Entire plant	China	209
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
				Not specified	Taiwan	268
				Entire plant	Taiwan	53
				Entire plant	Taiwan	53
			Discretine	VI	14	<i>Gutteria discolor</i>
<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia				111
<i>Polyalthia parviflora</i>	Stem	Thailand				238
<i>Polyalthia stenopetala</i>	Stem bark	Malaysia				107
<i>Uvaria lucida</i>	Root	Kenya				59
<i>Duguetia obovata</i>	Leaf	Guyana				52
<i>Pachypodanthium confine</i>	Bark	Gabon				26
<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast				269
<i>Xylopia discreta</i>	Trunk bark	Not stated				174
(–)-Discretine	VI	14				<i>Artabotrys brachypetalus</i>
			<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
			<i>Gutteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
			<i>Gutteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28
				Flowers	Guyana	28
				Root + bark	Kenya	60
				Stem bark	Sri Lanka	235
				Trunk bark	New Caledonia	61
			Discretinine	VI	8	<i>Xylopia discreta</i>
Dopamine	I	10	<i>Annona reticulata</i>	Not specified	Not stated	270

5	Dragabine	XIII	1	<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56	
					Trunk bark	French Guyana	56	
						Bark	French Guyana	271
						Leaf	French Guyana	271
	Duguecalyne	X.2	1	<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	France	160,272	
	Duguenaïne	X.2	2	<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	France	160,272	
	Duguespixin	IX.1	13	<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56	
				<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169	
					Bark	Colombia	273	
	Duguetine	X	7	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170	
					Leaf + stem bark	Brazil	185	
	(-)-Duguetine	X	7	<i>Duguetia furfuracea</i>	Stem bark	Brazil	245	
	(-)-Duguetine <i>N</i> -oxy	X	8	<i>Duguetia furfuracea</i>	Stem bark	Brazil	245	
	Duguevalline	XI	9	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Leaf + twig	Thailand	135	
				<i>Duguetia vallicola</i>	Stem bark	Not stated	274	
	Duguevanine	VIII	27	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170	
				<i>Duguetia obovata</i>	Leaf	Guyana	52	
	(-)-Duguevanine	VIII	27	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf + stem bark	Brazil	185	
				<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52	
	Duguexine	X	9	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169	
(-)-Duguexine	X	9	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108		
Duguexine <i>N</i> -oxy	X	10	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169		
(-)-Elmerrillicine	VIII	28	<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119		
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56		
				Trunk bark	French Guyana	56		
Enterocarpam I	XIV	70	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	127		
				Stem bark	Malaysia	275		
Enterocarpam II	XIV	71	<i>Orophea enterocarpa</i>	Stem bark	Malaysia	275		
2',3'-Epoxyasteranthine	XIV	72	<i>Asteranthe asterias</i>	Root bark	Tanzania	252		
				Stem bark	Tanzania	252		
(2',2'',5)-5-(2'',3''-Epoxy-3''-methylbutyl)-3-(3'-hydroxy-3'-methyl-1'-palmitoyloxybut-2'-yl)-indole	XIV	73	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253		
(2',2'',5)-5-Epoxy-3''-methylbutyl)-3-(3'-hydroxy-3'-methyl-1'-olexyloxybut-2'-yl)-indole	XIV	74	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253		

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(2',5,2''S)-5-Epoxy-3''-methylbutyl)-3-(3'-hydroxy-3'-methyl-1'-linoleyloxybut-2'-yl)-indole	XIV	75	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
Eupolauramine			<i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	Stem bark	Brazil	276
Eupolauridine	XIV	30	<i>Cananga odorata</i>	Trunk bark	Madagascar	277
			<i>Cleistopholis patens</i>	Root bark	Nigeria	278,279
			<i>Meiogyne virgata</i>	Trunk bark	Malaysia	207
Eupolauridine N-oxide	XIV	76	<i>Cleistopholis patens</i>	Root bark	Nigeria	278
3-Farnesylindole	XIV	77	<i>Uvaria pandensis</i>	Root bark	Tanzania	250
			<i>Uvaria scheffleri</i>	Stem bark	Tanzania	280
N-trans-feruloyltyramine	XIV	116	<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
			<i>Enicosanthum cupulare</i>	Twig	Japan	281
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
			<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem	Taiwan	282
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	181
Fisoistigine A	VIII	11	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	China	283
Fissicine	XI	10	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
Fissicesine	XII	5	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Root bark	Taiwan	168
Fissicesine N-oxide	XII	6	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Root bark	Taiwan	168
Fissilandione	XI.8	1	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	284
Fissisaine	V	9	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	213
Fissistigine A	VIII	11	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	China	79,285
Fissistigine B	XIII	2	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	China	79,285
Fissistigine C	XIII	3	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	China	79,285
Fissoldhimine	XIV	78	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	286
Fissoldine	VIII	11	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem bark	Taiwan	182
Flavinantine	XIV	79	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24
(-)-Formouregine	VIII	29	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216

<i>N</i> -formylanonaine	VIII	30	<i>Hexalobus crispus</i>	Stem bark	Ghana	81
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Leaf	Zimbabwe	153
			<i>Rollinia mucosa</i>	Root	Brazil	90
(-)- <i>N</i> -formylbuxifoline	VIII	31	<i>Duguetia obovata</i>	Leaf	Guyana	52
7-Formyldehydrothalicimidine	IX.1	14	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
(-)- <i>N</i> -formyl duguevanine	VIII	32	<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
3-Formylindole	XIV	34	<i>Monodora brevipes</i>	Seed	Cameroon	225
3-(2-Formyl-2-methylpropyl)- 5-(3-methyl-1-oxo- 2-butenyl)-indole	XIV	80	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
<i>N</i> -formylnormuciferine	VIII	33	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Piptostigma fugax</i>	Stem bark	Ghana	188
(-)- <i>N</i> -formylputerine	VIII	34	<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
(-)- <i>N</i> -formylxylopine	VIII	35	<i>Duguetia obovata</i>	Leaf	Guyana	52
(+)-Funiferine	IV.1	2	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
Fuseine	XI.9	1	<i>Fusaea longifolia</i>	Trunk wood	Brazil	289
Geovanine	XIV	81	<i>Annona ambotay</i>	Trunk wood	Brazil	290
			<i>Annona dioica</i>	Wood	Brazil	171
Glaucenamide	XIV	82	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
Glaucine	VIII	36	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Artabotrys lastoursvillenses</i>	Bark	Gabon	178,291
			<i>Phoenicanthus obliqua</i>	Stem bark	Sri Lanka	292
			<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
			<i>Uvaria chamae</i>	Fruit	Senegal	293
(+)-Glaucine	VIII	36	<i>Alphonsea ventricosa</i>	Leaf	Not stated	294
			<i>Xylophia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Glaziovine	VII	3	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	Senegal	293
(-)-Glaziovine	VII	3	<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
Goniofithine	XIV	4	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Leaf + twig	Thailand	135
			<i>Goniothalamus griffithii</i>	Bark	China	295
Goniopedaline	XIV	22	<i>Goniothalamus sesquipetalis</i>	Leaf + twig	India	130
			<i>Uvaria hamiltonii</i>	Stem bark	Bangladesh	134

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References	
Goniothalactam	XIV	83	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	127	
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25	
			<i>Goniothalamus borneensis</i>	Bark	Malaysia	133	
Goudotianine	IX.1	15	<i>Guatteria goudotiana</i>	Leaf, bark	Colombia	55	
Gouregine	XIII	4	<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	296	
				Bark	Not stated	297	
				Not specified	Not stated	298	
				Stem bark	French Guyana	242	
Govanine	VI	15	<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121	
			<i>Pachypodanthium confine</i>	Bark	Gabon	26	
(-)-Granjine	IV.1	3	<i>Crematosperma species</i>	Stem bark	Colombia	214	
Greenwayodendrin-3 α -ol	XIV	84	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	299	
Greenwayodendrin-3 β -ol	XIV	85	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	299	
Greenwayodendrin-3-one	XIV	86	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	299	
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	27	
Griffiazanone A	XIV	87	<i>Goniothalamus griffithii</i>	Rhizome	China	300	
Griffiazanone B	XIV	88	<i>Goniothalamus griffithii</i>	Rhizome	China	300	
Griffithazanone A	XIV	89	<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129	
Griffithdione	XI.4	5	<i>Goniothalamus griffithii</i>	Rhizome	China	300	
				Root	China	133	
Griffithnam	XIV	4	<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129	
			<i>Uvaria hamiltonii</i>	Stem bark	Bangladesh	134	
Grossamide	XIV	90	<i>Xylopia aethiopica</i>	Seed	Nigeria	187	
Guacolidine	IX	1	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118	
Guacoline	IX	2	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118	
Guadiscidine	IX.2	3	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118	
Guadiscine	IX.2	4	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118	
				Not specified	New Caledonia	301	
				<i>Guatteria multivenia</i>	Root	Peru	302
				<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
				<i>Homschuchia obliqua</i>	Root + stem	Brazil	205
				Bark + leaf	Brazil	206	

Guadiscoline	IX.2	5	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
				Not specified	New Caledonia	301
(+)-Guattaguanine	IV.1	2	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
(+)-Guattamine	IV.7	2	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
				Not specified	Not stated	303
(+)-Guattaminone	IV.11	1	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
Guatteboline	IV.12	1	<i>Guatteria boliviana</i>	Stem bark	Bolivia	115
Guattegaumerine	IV	6	<i>Guatteria gaumeri</i>	Bark	Mexico	304
				Stem bark	Not stated	305
Guatterine	X	11	<i>Guatteria psilopus</i>	Not specified	Not stated	95
			<i>Pachypodanthium confine</i>	Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
(-)-Guatterine	X	11	<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
Guatterine <i>N</i> -oxide	X	12	<i>Pachypodanthium confine</i>	Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
(-)-Guatterine <i>N</i> -oxide	X	12	<i>Guatteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
Guatteriopsisine	IX.5	2	<i>Guatteriopsis friesiana</i>	Stem	Brazil	215
Guattescidine	IX	3	<i>Guatteria melosma</i>	Stem bark	Not stated	307
			<i>Guatteria scandens</i>	Bark	Not stated	28
(-)-Guattescidine	IX	3	<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28
				Bark	Not stated	308
Guattescine	IX	4	<i>Guatteria scandens</i>	Bark	Not stated	28,308
(+)-Guattescine	IX	4	<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
Guattouregidine	IX	5	<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
Guattouregine	IX	6	<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
Hadranthine A	XI.10	1	<i>Duguetia hadrantha</i>	Stem bark	Peru	309
Hadranthine B	XI.10	2	<i>Duguetia hadrantha</i>	Stem bark	Peru	309
<i>N</i> -heptacosanoyl- 4,5-dihydroxytryptamine	XIV	91	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Heteropsine	VIII.2	10	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
3,5-Hexalobine A	XIV	92	<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	310,311
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
3,6-Hexalobine A	XIV	93	<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
3,5-Hexalobine B	XIV	94	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
			<i>Uvaria elliotiana</i>	Bark	Ghana	45
3,6-Hexalobine B	XIV	95	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
3,5-Hexalobine C	XIV	96	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
3,6-Hexalobine C	XIV	97	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Stem bark	Ghana	253
ent-3,6-Hexalobine C	XIV	98	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
3,5-Hexalobine D	XIV	99	<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
2,3-Hexalobine E	XIV	100	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
3,5-Hexalobine E	XIV	101	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Not specified	Ghana	45
			<i>Isolona maitlandii</i>	Not specified	Ghana	45
				Stem bark	Ghana	83

3,6-(<i>E</i>)-Hexalobine E	XIV	102	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
3,6-(<i>Z</i>)-Hexalobine E	XIV	103	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
Higenamine	II	8	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	312
Homocaromoline	IV.3	4	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173
Homomoschatoline	XI	11	<i>Guatteria saffordiana</i>	Leaf	Venezuela	313
			<i>Rollinia sericea</i>	Root	Brazil	165
Hordenine	XIV	104	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Fissistigma bracteolatum</i>	Entire plant	China	209
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
<i>N</i> -hydroxyannomontine	XIV	105	<i>Annona foetida</i>	Bark	Brazil	40
3-Hydroxydehydronuciferine	IX.1	16	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Not stated	314
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
7-Hydroxy-dehydrothalicimidine	IX.1	17	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
5-Hydroxy-6,7-dimethoxycleistopholine	XIV	106	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
5-Hydroxy-6-methoxycleistopholine	XIV	107	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
3-Hydroxy-1,2-dimethoxynoraporphine	VIII	37	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Not specified	Ghana	45
9-Hydroxy-1,2-dimethoxynoraporphine	VIII	38	<i>Mitrephora maingayi</i>	Bark	Malaysia	315
5-Hydroxy-2,6-dimethoxyonychine	XIV	108	<i>Monanthes cauliflora</i>	Not specified	Not stated	316
			<i>Alphonsea mollis</i>	Bark	China	317
				Stem bark	China	318
5-Hydroxy-6,7-dimethoxyonychine	XIV	109	<i>Alphonsea monogyna</i>	Not specified	China	227
				Stem	China	319
5-Hydroxy-6,7-dimethoxyonychine <i>N</i> -oxide	XIV	110	<i>Alphonsea monogyna</i>	Branches + stem	China	320
7-Hydroxy-2,6-dimethoxyonychine	XIV	111	<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark + twig	Peru	321
7-Hydroxy-2,8-dimethoxyonychine	XIV	112	<i>Piptostigma fugax</i>	Stem bark	Ghana	188
10-Hydroxyliriodenine	XI	12	<i>Milium banacea</i>	Root	Thailand	322
11-Hydroxyliriodenine	XI	13	<i>Duquetia eximia</i>	Trunk wood	Brazil	323

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
5-Hydroxy-6-methoxyonychine	XIV	113	<i>Mitrephora diversifolia</i>	Root	Australia	254
			<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark + twig	Peru	321
6-Hydroxy-7-methoxyonychine	XIV	114	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112
7-Hydroxy-2-methoxyonychine	XIV	115	<i>Piptostigma fugax</i>	Stem bark	Ghana	188
<i>E</i> -3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)- <i>N</i> -2-[4-hydroxyphenylethyl]-2-propenamide	XIV	116	<i>Xylopia aethiopica</i>	Seed	Nigeria	187
3-(2',3'-Hydroxy-3'-methylbutanyl)-6-isoprenylindole	XIV	117	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Not stated	249
(2' <i>R</i>)-3-(3'-Hydroxy-1'-(<i>Z,Z</i>)-linoleoyl-3'-methylbut-2'-yl)-6-(3''-methyl-2''-butenyl)indole	XIV	118	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(2' <i>R</i>)-3-(3'-Hydroxy-3'-methyl-1'-oleoyloxybut-2'-yl)-6-(3''-methyl-2''-butenyl)indole	XIV	119	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(2' <i>R</i>)-3-(3'-Hydroxy-3'-methyl-1'-palmitoyloxybut-2'-yl)-6-(3''-methyl-2''-butenyl)indole	XIV	120	<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	253
(<i>R</i>)-3-(2-Hydroxy-3-methyl-3-methoxybutyl)-5-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)indole	XIV	121	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
3-(2-Hydroxy-3-methyl-3-butenyl)-5-(3-methylbutenyl-1-oxo-2-butenyl)indole	XIV	122	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83

11-Hydroxy-1,2-methylenedioxyoxoaporphine	XI	13	<i>Duguetia eximia</i>	Trunk wood	Brazil	323
			<i>Duguetia stelichantha</i>	Trunk wood	Brazil	324
3-Hydroxynormuciferine	VIII	39	<i>Annona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
			<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
			<i>Guateria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
			<i>Guateria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
			<i>Guateria melosma</i>	Stem bark	Not stated	307,326
			<i>Guateria sagotiana</i>	Stem bark	Peru	327
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Leaf	French Guyana	56
				Stem bark	Ghana	81
(-)-3-Hydroxynormuciferine	VIII	39	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Guateria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Guateria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
9-Hydroxynormuciferine	VIII	40	<i>Monanthotaxis cauliflora</i>	Not specified	Not specified	316
6-Hydroxyonychine	XIV	123	<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark + twig	Peru	321
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
8-Hydroxystephenanthrine	XII	7	<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
8-Hydroxystephenanthrine N-oxide	XII	8	<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
3-Hydroxy-2,9,10-trimethoxytetrahydroprotoberberine	VI	8	<i>Duguetia stelichantha</i>	Trunk wood	Brazil	324
4-Hydroxywilsonirine	X	13	<i>Popouia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
Imbiline 1	XI.10	3	<i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	Stem bark	Brazil	276
			<i>Duguetia hadrantha</i>	Stem bark	Peru	309
3-[3-(7-Indolyl)-1,1-dimethylpropyl]-7-(3-methylbutyl)-indole	XIV	124	<i>Annonidium manni</i>	Stem bark	Ghana	44
3-[3-(6-Indolyl)-1,1-dimethylpropyl]-7-(3-methylbutyl)-indole	XIV	125	<i>Annonidium manni</i>	Stem bark	Ghana	44
Isoboldine	VIII	41	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Wood	Sri Lanka	64
			<i>Annona montana</i>	Bark	French Guyana	65
			<i>Annona salzmanii</i>	Leaf	Brazil	69

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Annona senegalensis</i>	Stem	East Guinea	71
			<i>Annona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
			<i>Artabotrys lastoursvillenses</i>	Bark	Gabon	178
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Guatteria chrysopetala</i>	Leaf	Guyana	211
			<i>Guatteria melosma</i>	Stem bark	Peru	328
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	218
			<i>Oropheia hexandra</i>	Leaf	Indonesia	149
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	30
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	Senegal	293
			<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
(+)-Isoboldine	VIII	41	<i>Cardiopetalum calophyllum</i>	Trunk bark	Bolivia	105
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Guatteria goudotiana</i>	Bark	Colombia	55
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(-)-Isocalycimine	VIII	42	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
Isochondodendrine	IV.8	2	<i>Isolona ghesquieri</i>	Stem bark	Madagascar	202
			<i>Isolona hexaloba</i>	Root + stem	Not stated	179
			<i>Isolona pilosa</i>	Bark	Gabon	82
				Trunk bark	Not stated	179
				Trunk bark		
(R,R)-Isochondodendrine	IV.8	2	<i>Guatteria megalophylla</i>	Stem bark	Brazil	258
(+)-Isococlaurine	II	11	<i>Desmos yunnanensis</i>	Not specified	China	77
Isocoreximine	VI	16	<i>Guatteria blepharophylla</i>	Bark	Brazil	329
			<i>Guatteropsis blepharophylla</i>	Stem	Brazil	80

Isocorydine	VIII	43	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
			<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Artabotrys suaveolens</i>	Trunk	Not stated	174
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Gutteria oliviformis</i>	Leaf	Costa Rica	47
			<i>Miliusa velutina</i>	Stem bark	Bangladesh	330
(–)-Isocorypalmine	VI	17	<i>Pachypodanthium confine</i>	Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
Isocorytuberine	VIII	44	<i>Gutteria amplifolia</i>	Aerial parts	Colombia	331
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
Isodaurisoline	IV	7	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Stem bark	New Caledonia	232
				Stem bark	New Hebrides	232
(+)-Isodomeesticine	VIII	45	<i>Gutteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Isoguattouregidine	IX	5	<i>Gutteria melosma</i>	Stem bark	Not stated	307
(–)-Isoguattouregidine	IX	7	<i>Gutteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
(–)-Isolaureline	VIII	46	<i>Duguetia obovata</i>	Leaf	Guyana	52
Isomonodoreindole	XIV	126	<i>Monodora myristica</i>	Seed	Bangladesh	332
Isomoschatoline	XI	14	<i>Cleistopholis patens</i>	Not specified	Not stated	333
			<i>Gutteria blepharophylla</i>	Bark	Brazil	329
			<i>Gutteria dielsiana</i>	Twig	Brazil	247
			<i>Gutteria melosma</i>	Not specified	Not stated	334
			<i>Uvaria mocoi</i>	Stem bark	Not stated	307
				Stem bark	Not stated	326
				Stem bark	Peru	327
		Stem bark	Ghana	282		
Isonorcorydine	VIII	47	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
Isooncodine	XIV	127	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	229
Isopiline	VIII	48	<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	73
			<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Gabon	82,335
			<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170
(+)-Isopiline	VIII	48	<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
(–)-Isopiline	VIII	48	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24
			<i>Gutteria diospyroides</i>	Leaf	Costa Rica	336
			<i>Gutteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Isopolyalthenol	XIV	128	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Bark	Congo	337
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Not specified	Not stated	337
Isopycnarrhine	I	11	<i>Popovia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
Isoursuline	XIV	129	<i>Polyalthia stenopetala</i>	Stem bark	Malaysia	107
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
Jatrorrhizine	V	10	<i>Duguetia trunciflora</i>	Leaf	Brazil	266
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
(-)-Juziphine	II	12	<i>Guatteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Kalasinamide	XIV	24	<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem	Thailand	221
Kikemanine	VI	7	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	213
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	218
			<i>Polyalthia oligosperma</i>	Trunk bark	Madagascar	86
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Bark	Not stated	267
(-)-Kikemanine	VI	7	<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
Kinabaline	XIV	130	<i>Meiogyne virgata</i>	Trunk bark	Malaysia	207
			<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
Kuafumine	XI	15	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	338
			<i>Fissistigma poilanei</i>	Leaf	Taiwan	25
				Leaf	Vietnam	339
Lanuginosine	XI	16	<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
			<i>Annona squamosa</i>	Leaf	India	340
			<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
			<i>Desmos longiflorus</i>	Stem bark	Bangladesh	159
			<i>Duguetia fufuracea</i>	Stem bark	Brazil	161
			<i>Duguetia glabriuscula</i>	Stem bark	Brazil	161
			<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Bolivia	108
				Trunk bark	Colombia	108
			<i>Enantia pilosa</i>	Stem + root bark	Not stated	341
			<i>Guatteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
			<i>Guatteria multivenia</i>	Root	Peru	302
			<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28

			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
			<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
			<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Bark	Malaysia	342
			<i>Polyalthia emarginata</i>	Trunk bark	Madagascar	86
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem bark	Bangladesh	343
			<i>Polyalthia microtus</i>	Bark	Malaysia	154
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
			<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem bark	Bangladesh	150
			<i>Rollinia mucosa</i>	Bark	Brazil	90
			<i>Rollinia papilionella</i>	Entire plant	Not stated	344
				Root	Peru	345
			<i>Xylopia aethiopica</i>	Leaf	East Guinea	223
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
			<i>Xylopia lemurica</i>	Stem	Madagascar	346
			<i>Xylopia papuana</i>	Trunk bark	New Caledonia	50
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(+)-Lanuginosine	XI	16	<i>Duquetia glabriuscula</i>	Stem bark	Brazil	347
Lastourvilline	VIII	49	<i>Artabotrys lastoursvillensis</i>	Bark	Gabon	178
(+)-Laudanidine	II	13	<i>Polyalthia cerasoides</i>	Root	Thailand	176
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylopia parvifolia</i>	Stem bark	Sri Lanka	235
Laudanine	II	14	<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
Laudanosine	II	15	<i>Guatteria amplifolia</i>	Leaf	Panama	226
			<i>Polyalthia cerasoides</i>	Root	Thailand	176
Laurelliptine	VIII	50	<i>Annona salzmannii</i>	Bark	Brazil	69
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Wood	Nigeria	48
				Wood	Not stated	49
(+)-Laurifoline	VIII	51	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	239
Laurolitsine	VIII	52	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Oropheia hexandra</i>	Stem bark	Indonesia	132
Laurotetanine	VIII	53	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Leaf	Sri Lanka	64
			<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
			<i>Xylopia benthamii</i>	Bark	Brazil	348

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(-)-Laurotetanine	VIII	53	<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
(+)-Laurotetanine	VIII	53	<i>Guatteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
			<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root bark	Guyana	28
Lauterine	XI	17	<i>Guatteria elata</i>	Root + bark	Kenya	60
Lettowianthine	VIII.6	1	<i>Guatteria elata</i>	Stem bark	Peru	349
<i>N</i> -lignoceroyltryptamine	XIV	131	<i>Lettowianthus stellatus</i>	Root bark	Tanzania	350
			<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
			<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117
<i>N</i> -lignoceroyl-4,5-dihydroxytryptamine	XIV	132	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
Limacine	IV.13	1	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Entire plant	Malaysia	351
(-)-Limacine	IV.13	1	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Bark	Malaysia	342
Lincanginine	V	11	<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Leaf	Venezuela	352
Lindoldhamine	IV	8	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Stem bark	New Caledonia	232
(+)-Lindoldhamine	IV	8	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Linoleic acid (<i>R</i>)-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)indole-3-yl]butyl ester	XIV	133	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
Lirinidine	VIII	54	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
			<i>Isolona zenkeri</i>	Leaf	Not stated	179
(-)-Lirinidine	VIII	54	<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	57
			<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
(+)-Lirinidine	VIII	54	<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
Lirinine	VIII	55	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
Liriodenine	XI	18	<i>Annona glabra</i>	Fruit	Not stated	353
			<i>Annona foetida</i>	Bark	Brazil	40
				Twig	Brazil	41

<i>Annona senegalensis</i>	Leaf	East Guinea	71
<i>Alphonsea mollis</i>	Stem bark	China	318
<i>Alphonsea monogyna</i>	Not specified	China	227
<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
	Leaf	Sri Lanka	64
<i>Annona ambotay</i>	Trunk wood	Brazil	290
<i>Annona cacans</i>	Stem	Brazil	126
<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
<i>Annona cristalensis</i>	Not specified	Cuba	208
<i>Annona dioica</i>	Wood	Brazil	171
<i>Annona montana</i>	Leaf	Thailand	38
	Wood	French Guyana	65
<i>Annona mucosa</i>	Leaf + seed	Brazil	156
<i>Annona pickelii</i>	Leaf	Brazil	145
<i>Annona purpurea</i>	Wood	Costa Rica	68
<i>Annona salzmännii</i>	Bark	Brazil	70
<i>Artabotrys grandifolius</i>	Stem	Malaysia	157
<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	73
<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	87,158
	Root, stem	Taiwan	24
	Fruit, leaf	Taiwan	24
<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Madagascar	75
	Stem bark	India	354
	Seed, leaf	Taiwan	23
	Leaf	Malaysia	355
<i>Cardiopetalum calophyllum</i>	Trunk bark	Bolivia	105
<i>Cleistopholis patens</i>	Root bark	Nigeria	278,326
<i>Cymbopetalum penduliflorum</i>	Flowers	Guatemala	356
<i>Desmos longiflorus</i>	Stem bark	Bangladesh	159
<i>Disepalum anomalum</i>	Stem bark	Malaysia	357
<i>Disepalum pulchrum</i>	Stem bark	Malaysia	107
<i>Duguetia fufuracea</i>	Stem bark	Brazil	161
<i>Enantia pilosa</i>	Stem + root bark	Not stated	341

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Enicosanthum cupulare</i>	Twig	Japan	281
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma latifolium</i>	Entire plant	Vietnam	162
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Leaf	Taiwan	53
			<i>Fusaea longifolia</i>	Trunk wood	Brazil	289
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Trunk wood	Taiwan	53
				Entire plant	Taiwan	54
			<i>Goniothalamus andersonii</i>	Root	Malaysia	192
			<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Stem bark	China	128
			<i>Goniothalamus scortechinii</i>	Wood, root	Malaysia	358
			<i>Goniothalamus tapis</i>	Wood, root	Malaysia	358
			<i>Gutteria amplifolia</i>	Aerial parts	Colombia	331
			<i>Gutteria blepharophylla</i>	Bark	Brazil	329
			<i>Gutteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
			<i>Gutteria cubensis</i>	Leaf	Cuba	217
			<i>Gutteria dielsiana</i>	Twig	Brazil	247
			<i>Gutteria goudotiana</i>	Twig	Not stated	55
			<i>Gutteria melosma</i>	Stem bark	Not stated	307
				Stem bark	Peru	326
				Stem bark	Peru	327
			<i>Gutteria modesta</i>	Leaf + root	Peru	359
			<i>Gutteria multivenia</i>	Root	Peru	302
			<i>Gutteria oliviformis</i>	Root	Guyana	47
			<i>Gutteria scandens</i>	Leaf	Brazil	28
			<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Fruit	Brazil	57
				Leaf	Brazil	218
			<i>Gutteriopsis blepharophylla</i>	Brazil	Stem	80
			<i>Gutteriopsis friesiana</i>	Stem	Brazil	215
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Leaf	Zimbabwe	249
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	153
				Leaf	Malaysia	153

<i>Hornschurchia obliqua</i>	Bark + leaf	Brazil	206
<i>Isolona campanulata</i>	Trunk bark	Ghana	82
<i>Isolona maitlandii</i>	Bark	Tanzania	83
<i>Lettowianthus stellatus</i>	Stem bark	New Caledonia	350
<i>Meiogyne virgata</i>	Trunk bark	Malaysia	64
<i>Melodorum punctulatum</i>	Bark	New Caledonia	148
<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
<i>Miliusa velutina</i>	Stem + leaf	New Guinea	330
<i>Mitrella kentii</i>	Stem bark	Kenya	29
<i>Mitrephora glabra</i>	Stem bark	Indonesia	360
<i>Mitrephora maingayi</i>	Stem	Thailand	361
<i>Monodora junodii</i>	Bark	Nigeria	110
<i>Monodora tenuifolia</i>	Twig	Malaysia	48
	Wood	Malaysia	49
<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem	Malaysia	84
	Bark	Guyana	111
	Stem bark	Colombia	111
<i>Oxandra asbeckii</i>	Stem bark	Not stated	362
<i>Oxandra major</i>	Leaf	Egypt	85
<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark	Ghana	363
	Stem bark	Ivory Coast	363
<i>Oxymitra velutina</i>	Stem bark	Ghana	121
<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast	269
<i>Piptostigma fugax</i>	Trunk bark	Indonesia	188
<i>Polyalthia acuminata</i>	Stem bark	India	58
<i>Polyalthia cauliflora</i>	Bark + leaf	Madagascar	163
	Stem bark	Malaysia	364
<i>Polyalthia cerasoides</i>	Trunk bark	Malaysia	365
<i>Polyalthia emarginata</i>	Entire plant	Taiwan	86
<i>Polyalthia insignis</i>	Trunk bark	Taiwan	154
<i>Polyalthia longifolia</i>	Bark	Bangladesh	229
	Stem	New Caledonia	87
	Stem bark	Bangladesh	343
<i>Polyalthia nitidissima</i>	Stem bark	Ivory Coast	232
	Stem bark	Malaysia	232

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Stem bark	Malaysia	88
			<i>Polyalthia microtus</i>	Leaf	Bangladesh	154
			<i>Polyalthia stenopetala</i>	Bark	Indonesia	107
			<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem bark	Indonesia	150
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Stem bark	Brazil	123
				Trunk bark	China	123
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
			<i>Pseuduvaria indochinensis</i>	Stem bark	China	164
			<i>Rollinia emarginata</i>	Stem bark	Taiwan	366
			<i>Rollinia mucosa</i>	Leaf	Peru	367
				Bark	Brazil	90
				Fruit	Taiwan	91
			<i>Rollinia papilionella</i>	Root	Peru	345
				Entire plant	Not stated	344
			<i>Rollinia sericea</i>	Root	Brazil	165
			<i>Sapranthus palanga</i>	Stem bark	Costa Rica	368
			<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Stem bark	Malaysia	30
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Bark	Brazil	94
			<i>Unonopsis buchtienii</i>	Stem	Bolivia	369
			<i>Unonopsis lindmanii</i>	Stem bark	Brazil	161,370
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
			<i>Uvaria mocoli</i>	Stem bark	Ghana	282
			<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
			<i>Xylopia aethiopica</i>	Leaf	East Guinea	223
				Aerial parts	Ghana	322
			<i>Xylopia brasiliensis</i>	Leaf	Not stated	96
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Aerial parts	Madagascar	97
			<i>Xylopia ferruginea</i>	Stem bark	Malaysia	166
			<i>Xylopia frutescens</i>	Bark	French Guyana	99
			<i>Xylopia pancheri</i>	Stem bark	New Caledonia	138

(-)-Liriodenine	XI	18	<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
				Trunk bark	French Guyana	56
Liriotulipiferine	VIII	56	<i>Artabotrys lastoursvillensis</i>	Bark	Gabon	178
(+)-Liriotulipiferine	VIII	56	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
(-)-Litcubine	I	12	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Litseferine	VIII	57	<i>Annona hayesii</i>	Wood	Colombia	46
Longifolonine	II.7	1	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Lotusine	II.1	4	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Luxandrine	II.1	5	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173,371
Lysicamine	XI	19	<i>Annona pickelii</i>	Leaf	Brazil	145
			<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
			<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
				Leaf	Malaysia	355
			<i>Desmos chinensis</i>	Leaf	China	372
			<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Fissistigma latifolium</i>	Entire plant	Vietnam	162
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Stem	Taiwan	136
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Indonesia	306
			<i>Guatteria amplifolia</i>	Leaf	Panama	226
			<i>Guatteria blepharophylla</i>	Bark	Brazil	329
			<i>Guatteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
			<i>Guatteria lehmanii</i>	Bark	Colombia	373
			<i>Guatteria multivenia</i>	Root	Peru	302
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Guatteria poeppigiana</i>	Stem	Brazil	210
			<i>Guatteria saffordiana</i>	Leaf	Brazil	313
			<i>Guatteriopsis blepharophylla</i>	Brazil	Stem	80
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Venezuela	83
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Ghana	111
			<i>Oxandra major</i>	Stem bark	Malaysia	85
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Colombia	121
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
				Stem bark	Ghana	188
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Ghana	163

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Rollinia mucosa</i>	Leaf	Nigeria	367
			<i>Rollinia papilionella</i>	Entire plant	Peru	344
				Root	Not stated	345
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Peru	94
			<i>Unonopsis buchtienii</i>	Stem	Bolivia	369
			<i>Unonopsis lindmanii</i>	Stem bark	Brazil	361,370
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Brazil	311
			<i>Uvaria mocoi</i>	Stem bark	Peru	282
			<i>Xylopia aethiopica</i>	Aerial parts	Ghana	322
			<i>Xylopia ferruginea</i>	Stem bark	Malaysia	166
Macondine	XIV	134	<i>Oxandra major</i>	Stem bark	Colombia	85
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
Magnoflorine	VIII	58	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Wood	Nigeria	48
				Stem	Not stated	49
(+)-Magnoflorine	VIII	58	<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	239
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Marcanine A	XIV	88	<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Thailand	248
Marcanine B	XIV	135	<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Thailand	248
Marcanine C	XIV	136	<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Thailand	248
Marcanine D	XIV	137	<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Thailand	248
Marcanine E	XIV	138	<i>Goniothalamus marcanii</i>	Stem bark	Thailand	248
Medelline	IV.14	1	<i>Pseudoxandra lucida</i>	Stem bark	Colombia	114,374
				Bark	Not stated	375
Melosmidine	X.1	1	<i>Guatteria melosma</i>	Stem bark	Peru	328
				Not specified	Not stated	376
				Stem bark	Peru	377,378

Melosmine	X.1	2	<i>Guatteria melosma</i>	Stem bark	Not stated	376
				Stem bark	Peru	377,378
			<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
Menisperine	VIII	59	<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
(+)-Menisperine	VIII	59	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Menispermine	VIII	60	<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
Methoxyannomontine	XIV	139	<i>Annona montana</i>	Root bark	French Guyana	39
				Wood	French Guyana	39
Methoxyatherosperminine	XII	9	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
Methoxyatherosperminine N-oxide	XII	10	<i>Meiocarpidium lepidotum</i>	Not specified	Not stated	379
2-Methoxy- N-carbamoylpyrrolidine	XIV	140	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
				Stem bark	Ghana	188
N-methoxycarbonylnornuciferine	VIII	61	<i>Rollinia mucosa</i>	Stem	Taiwan	380
6-Methoxycleistopholine	XIV	141	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
3-Methoxyguattescidine	IX	8	<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
11-Methoxylettowianthine	VIII.6	2	<i>Lettowianthus stellatus</i>	Root bark	Tanzania	350
7-Methoxylindoldhamine	IV	9	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Stem bark	New Caledonia	232
7'-Methoxylindoldhamine	IV	10	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Stem bark	New Caledonia	232
9-Methoxyliriodenine	XI	20	<i>Xylopia brasiliensis</i>	Bark	Not stated	96
10-Methoxyliriodenine	XI	17	<i>Annona salzmännii</i>	Bark	Brazil	70
			<i>Miliusa banacea</i>	Root	Thailand	322
			<i>Xylopia nigricans</i>	Root bark	Sri Lanka	235
11-Methoxy- 1,2-methylenedioxyoxo- porphine	XI	21	<i>Duguetia eximia</i>	Trunk wood	Brazil	323
(-)-3-Methoxynuciferine	VIII	62	<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
6-Methoxyonychine	XIV	142	<i>Guatteria dielsiana</i>	Not specified	Not stated	246
				Twig	Brazil	247
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
7-Methoxyonychine	XIV	143	<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	381
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Sri Lanka	152
8-Methoxyouregidione	XI.1	2	<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
3-Methoxyoxoputerine	XI	22	<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
Methoxypolysignine	II.4	1	<i>Polyalthia insignis</i>	Bark	Malaysia	154

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(-)-3-Methoxyputerine	VIII	63	<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
3-Methoxysampangine	XIV	144	<i>Cleistopholis patens</i>	Root bark	Nigeria	278
			<i>Duguetia hadrantha</i>	Stem bark	Peru	309
8-Methoxyuvariopsine	XII	11	<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
<i>N</i> -methylactinodaphnine	VIII	64	<i>Annona glabra</i>	Not specified	Not stated	382
(+)- <i>O</i> -methylnorpavine	II	16	<i>Annona squamosa</i>	Leaf	India	340
				Leaf	Brazil	383
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
(-)- <i>O</i> -methylnorpavine	II	16	<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
<i>O</i> -methylnorpavine <i>N</i> -oxide	II	17	<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
<i>N</i> -methylasimilobine	VIII	65	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
			<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
<i>O</i> -methylatheroline	XI	23	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
<i>N</i> -methylatherosperminium	XII.1	1	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
(+)- <i>O</i> -methylbulbocapnine <i>N</i> -oxide	VIII	66	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	87
6-(3-Methylbuta-1,3-dienyl)-indole	XIV	145	<i>Monodora tenuifolia</i>	Seed	Nigeria	384
(<i>R</i>)-5-(3-Methyl-1,3-butadienyl)-3-(2,3-epoxy-3-methylbutyl)-indole	XIV	146	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
7-(3-Methyl-2-butenyl)-indole	XIV	147	<i>Annonidium mannii</i>	Stem bark	Ghana	44
(-)- <i>N</i> -methylbuxifoline	VIII	67	<i>Duguetia obovata</i>	Leaf	Guyana	52
(-)- <i>N</i> -methylcalycinine	VIII	68	<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
<i>O</i> -methylcassyfileine	VIII	69	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
<i>N</i> -methylcoclaurine	II	18	<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	73
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58

(-)- <i>N</i> -methylcoclaurine	II	18	<i>Ammona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
			<i>Xylopia parviflora</i>	Bark + root	Kenya	60
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(+)- <i>N</i> -methylcoclaurine	II	18	<i>Artabotrys brachypetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	101
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
4'- <i>O</i> -methylcoclaurine	II	19	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Ammona muricata</i>	Leaf	Japan	42
<i>N</i> -methylcorydaldine	I	13	<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
<i>N</i> -methylcorydine	VIII	70	<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
<i>N</i> -methylcrotonosine	VII	4	<i>Anomianthus dulcis</i>	Leaf	Thailand	51
			<i>Oropheia hexandra</i>	Leaf	Indonesia	149
<i>N</i> -methylcrotosparine	VII	3	<i>Isolona zenkeri</i>	Leaf	Not stated	179
			<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
(-)- <i>N</i> -methylcrotosparine	VII	3	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
12'- <i>O</i> -methylcurine	IV.5	4	<i>Guatteria megalophylla</i>	Stem bark	Brazil	258
<i>O</i> -methylauricine	IV	11	<i>Popowia cyanocarpa</i>	Bark	Not stated	151
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
(-)- <i>O</i> -methylauricine	IV	11	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Bark	Malaysia	342
<i>O</i> -methylauricine <i>N</i> -oxy	IV.15	1	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
				Leaf	Indonesia	233
(-)- <i>O</i> -methylauricine <i>N</i> -oxy			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
				Leaf	Indonesia	233
<i>O</i> -methyldehydroisopiline	IX.1	18	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
<i>O</i> -methyl-7,7'-bis- dehydroisopiline	VIII.2	11	<i>Phoenicanthus obliqua</i>	Stem bark	Sri Lanka	292
			<i>Polyalthia bullata</i>	Stem bark	Malaysia	240
<i>N</i> -methyl- 6,7-dimethoxyisoquinoline	I	14	<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
(-)- <i>N</i> -methyl duguevanine	VIII	71	<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
1,2-Methylenedioxy-6a,7-dehydroaporphine-4(S)-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2(1H)-pyridinone	XIV	148	<i>Annona dioica</i>	Wood	Brazil	171
9,10-Methylene dioxyhomomomochatoline	XI	24	<i>Annona spraguei</i>	Not specified	Colombia	385
N-methylemerricilline	VIII	72	<i>Guatteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
O-methylflavinantine	XIV	149	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
(+)-O-methylflavinantine	XIV	149	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
(-)-7-O-methylgrisabine	IV.10	2	<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
N-methylheteropsine	VIII.2	12	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
7-O-methylisochondodendrine	IV.8	3	<i>Isolona hexaloba</i>	Root + stem bark	Not stated	179
(+)-N-methylisococlaurine	II	20	<i>Desmos yunnanensis</i>	Not specified	China	77
N-methylisocorypalmine	VI.1	1	<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147
N-methylisopiline	VIII	73	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
(+)-N-methylisopiline	VIII	73	<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
(-)-N-methylisopiline	VIII	73	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
O-methylisopiline	VIII	74	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Guatteria scandens</i>	Flowers	Guyana	28
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
(-)-O-methylisopiline	VIII	74	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170
			<i>Guatteria diospyroides</i>	Leaf	Costa Rica	336
			<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
N-methylauroretanine	VIII	75	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Oropheia hexandra</i>	Leaf	Indonesia	287
			<i>Xylophia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99

(+)- <i>N</i> -methyllaurotetanine	VIII	75	<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Guatteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
			<i>Guatteria scandens</i>	Fruit	Guyana	28
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
(-)- <i>N</i> -methyllaurotetanine	VIII	75	<i>Dasymaschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189
<i>N</i> -methyllindcarpine	VIII	76	<i>Milisia cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
<i>O</i> -methyllirinine	VIII	77	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
<i>O</i> -methylmoschatoline	XI	11	<i>Annona ambotay</i>	Trunk wood	Brazil	290
			<i>Annona foetida</i>	Bark	Brazil	40
				Twig	Brazil	41
			<i>Artabotrys spinosus</i>	Root	Thailand	139
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24
			<i>Duguetia eximia</i>	Trunk wood	Brazil	323
			<i>Duguetia glabriuscula</i>	Stem bark	Brazil	161
			<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Duguetia vallicola</i>	Stem bark	Not stated	274
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Enicosanthum cupulare</i>	Twig	Japan	281
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Fusaea longifolia</i>	Stem	Brazil	386
			<i>Guatteria amplifolia</i>	Aerial parts	Colombia	331
			<i>Guatteria blepharophylla</i>	Bark	Brazil	329
			<i>Guatteria dielsiana</i>	Twig	Brazil	247
			<i>Guatteria diospyroides</i>	Leaf	Costa Rica	336
			<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
			<i>Guatteria poeppigiana</i>	Stem	Brazil	210
			<i>Guatteria tonduzii</i>	Leaf	Costa Rica	47
			<i>Polyalthia microtus</i>	Bark	Malaysia	154
			<i>Neostenanthera gabonenses</i>	Root + stem	Ghana	180
			<i>Xylopia ferruginea</i>	Stem bark	Malaysia	166
			<i>Xylopia parvifolia</i>	Stem bark	Sri Lanka	235
			<i>Piptostigma fugax</i>	Stem bark	Ghana	188
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
			<i>Polyalthia insignis</i>	Bark	Malaysia	154

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Pseuduvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	237
			<i>Unonopsis buchtienii</i>	Stem	Bolivia	369
			<i>Xylopia brasiliensis</i>	Branches	Brazil	387
			<i>Xylopia championii</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
			<i>Xylopia aethiopica</i>	Aerial parts	Ghana	322
(+)- <i>N</i> -methylnandigerine <i>N</i> -oxide	VIII	78	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	87
(-)- <i>O</i> -methylnorlirinine	VIII	79	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24
<i>N</i> -methylouregidione	XI.1	3	<i>Pseuduvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	237
<i>N</i> -methylpachypodanthine	X	14	<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast	269
<i>N</i> -methylpachypodanthine <i>N</i> -oxide	X	15	<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
<i>O</i> -methylpallidine	XIV	149	<i>Guatteria multivenia</i>	Root	Peru	302
<i>N</i> -methylphoebine	VIII	80	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
<i>N</i> -methylpseudolaudanine	II.1	6	<i>Popovia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
<i>O</i> -methylpukateine	VIII	81	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
(-)- <i>O</i> -methylpukateine	VIII	81	<i>Guatteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
<i>N</i> -methylpurpuerine	VIII	82	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
<i>N</i> -methylputerine	VIII	83	<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
(-)- <i>N</i> -methylputerine	VIII	83	<i>Guatteria schomburgkeiana</i>	Bark	Brazil	57
<i>N</i> -methylsecoglaucine	XIV	150	<i>Phoenicanthus obliqua</i>	Stem bark	Sri Lanka	292
(-)- <i>N</i> -methylstenantherine	VIII	84	<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180
<i>N</i> -methyltetrahydropalmitine	VI.1	2	<i>Duguetia furfuracea</i>	Stem bark	Brazil	245
<i>N</i> -methylurabaine	VIII.2	13	<i>Oxandra major</i>	Trunk bark	Colombia	260
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
Michelalbine	X	16	<i>Annona cacans</i>	Stem	Brazil	126
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Melodorum punctulatum</i>	Bark	New Caledonia	148
(-)-Michelalbine	X	16	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Mocrispatine	XIV	151	<i>Monodora crispata</i>	Not specified	Ivory Coast	388
Monodoreindole	XIV	152	<i>Monodora myristica</i>	Seed	Bangladesh	332

Monomargine	XIV	153	<i>Monocarpia marginalis</i>	Bark	Malaysia	389
(-)-Monterine	IV.1	4	<i>Crematosperma species</i>	Stem bark	Colombia	214
Nantenine	VIII	85	<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	East Guinea	137
(+)-Neolitsine	VIII	86	<i>Guatteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Neopolyalthenol	XIV	154	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Bark	Congo	337
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Not specified	Not stated	337
N-nitrosoanonaine	VIII	87	<i>Duguetia furfuracea</i>	Aerial parts	Brazil	390
N-nitrosoxylopine	VIII	88	<i>Duguetia furfuracea</i>	Aerial parts	Brazil	390
N-nonadecanoyltryptamine	XIV	155	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
(-)-Norannuradhapurine	VIII	89	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
(-)-Norargemonine	I	15	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Norristolodione	XI.4	4	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	127
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
N-noratherosperminine	XII	12	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem	Taiwan	54
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
(-)-Norboldine	VIII	52	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Norcepharadione	XI.4	6	<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	China	121
Norcepharadione A	XI.1	4	<i>Oncodostigma monosperma</i>	Bark	Malaysia	262
Norcepharadione B	XI.1	5	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	127
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Goniothalamus tenuifolius</i>	Stem bark	Malaysia	131
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Oxymitra velutina</i>	Not specified	Not specified	121
(-)-Norcepharadione B	XI.1	5	<i>Fissistigma bracteolatum</i>	Entire plant	China	209
Norcepharanone	XIV	156	<i>Oncodostigma monosperma</i>	Bark	Malaysia	84
				Stem bark	Malaysia	111
			<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Norcorydine	VIII	90	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	218
			<i>Miliusa velutina</i>	Stem bark	Bangladesh	330
			<i>Popowia cyanocarpa</i>	Bark	Not stated	151
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
			<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
(+)–Norcorydine	VIII	90	<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
				Leaf	Indonesia	123
			<i>Annona muricata</i>	Leaf	Japan	42
Norcycleanine	IV.8	3	<i>Isolona hexaloba</i>	Root + stem bark	Not stated	179
Nordicentrine	VIII	91	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
			<i>Xylopia poilanei</i>	Leaf	Taiwan	244
			<i>Xylopia parvifolia</i>	Stem bark	Sri Lanka	235
(+)–Nordicentrine	VIII	91	<i>Guatteria scandens</i>	Flowers	Guyana	28
(–)–Nordicentrine	VIII	91	<i>Goniothalamus laoticus</i>	Flowers	Thailand	391
(+)–Nordomesticine	VIII	92	<i>Annona hayesii</i>	Wood	Colombia	46
Nordragabine	XIII	5	<i>Guatteria sagotiana</i>	Bark	French Guyana	271
Norfissilandione	XI.8	2	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	284
(+)–2'–Norfuniferine	IV.1	5	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
				Not specified	Not stated	303
Norglaucine	VIII	93	<i>Alphonsea ventricosa</i>	Leaf	Not stated	294
(+)–Norglaucine	VIII	93	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
(+)–2',2–Norbisguattaguanine	IV.1	6	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
(+)–2'–Norguattaguanine	IV.1	7	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
				Not specified	Not stated	303
(+)–Norguattevaline	VIII	94	<i>Guatteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
(+)–Norisoboldine	VIII	50	<i>Artabotrys monteiroae</i>	Root	Kenya	103
Norisocorydine	VIII	95	<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97

(+)-Norisocorydine	VIII	95	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Norisocorytuberine	VIII	96	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
Norisodomesticine	VIII	97	<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
(+)-Norisodomesticine	VIII	97	<i>Gutteria goudotiana</i>	Leaf, bark	Colombia	55
Norzuziphine	II	23	<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
(-)-Norzuziphine	II	23	<i>Artabotrys brachypetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	101
Norlaureline	VIII	98	<i>Dasymschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189
			<i>Gutteria elata</i>	Stem bark	Not stated	392
				Stem bark	Peru	349
(-)-Norlaureline	VIII	98	<i>Gutteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
(-)-Norliridinine	VIII	99	<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
(+)-Norlirioferine	VIII	100	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	87
N-nor-O-methylarmepavine	II	21	<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
			<i>Xylopia pancheri</i>	Leaf	New Caledonia	138
Normantenine	VIII	101	<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
			<i>Annona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
			<i>Gutteria dumetorum</i>	Leaf	Panama	226
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	East Guinea	137
			<i>Xylopia benthamii</i>	Bark	Brazil	348
			<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
(+)-Normantenine	VIII	101	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Nomeolitsine	VIII	18	<i>Gutteria lehmanii</i>	Bark	Colombia	373
Normuciferidine	X	17	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
Normuciferine	VIII	102	<i>Annona muricata</i>	Fruit	Not stated	66
			<i>Annona pickelii</i>	Leaf	Brazil	145
			<i>Annona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, leaf	Taiwan	24
			<i>Dasymschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170
			<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Guatteria amplifolia</i>	Leaf	Panama	226
			<i>Guatteria blepharophylla</i>	Bark	Brazil	329
			<i>Guatteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
			<i>Guatteria lehmanii</i>	Bark	Colombia	373
			<i>Guatteropsis blepharophylla</i>	Stem	Brazil	80
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Not stated	393
			<i>Isolona campanulata</i>	Bark	Not stated	82
			<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Not stated	179
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Oropheia hexandra</i>	Leaf	Indonesia	149
			<i>Oxandra major</i>	Stem bark	Colombia	85
			<i>Piptostigma fugax</i>	Stem bark	Ghana	188
				Root	Ghana	188
			<i>Rollinia ulei</i>	Stem	Peru	92
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
(-)-Nomuciferine	VIII	102	<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf + stem bark	Brazil	185
			<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Guatteria diospyroides</i>	Leaf	Costa Rica	336
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
(+)-Nomuciferine	VIII	102	<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
			<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Gabon	82
Noroconovine	VIII	103	<i>Polyalthia oligosperma</i>	Trunk bark	Madagascar	86

(+)-Noroconovine	VIII	103	<i>Xylopia parvi ora</i>	Root + bark	Kenya	60
Noroliveridine	X	18	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
(-)-Noroliveridine	X	18	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
Noroliverine	X	19	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
Noroliveroline	X	20	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	229
(-)-Noroliveroline	X	20	<i>Gutteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
				Trunk bark	French Guyana	56
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
Norpachyconfine	X	21	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
Norpachystaudine	X	22	<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast	269
(-)-Norpallidine	XIV	157	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112
2'-Norpisopowiaridine	IV.16	1	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
Norpredicentrine	VIII	104	<i>Gutteria juruensis</i>	Leaf	Brazil	394
			<i>Gutteria scandens</i>	Fruit	Guyana	28
			<i>Orophea hexandra</i>	Stem bark	Indonesia	132
Norpurpureine	VIII	105	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
Norstephalagine	VIII	106	<i>Artabotrys grandifolius</i>	Stem	Malaysia	157
			<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
			<i>Artabotrys odoratissimus</i>	Stem bark	Bangladesh	73
			<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	81,314
				Root bark + stem bark	Ghana	314
			<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
(-)-Norstephalagine	VIII	106	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root, stem	Taiwan	24
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Gutteria foliosa</i>	Stem bark	Bolivia	119
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
2'-Nortiliageine	IV.1	8	<i>Gutteria guianensis</i>	Not specified	Not stated	303
N-nor-2,3,6-trimethoxy morphinadien-7-one	XIV	158	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	184
Norushinsunine	X	16	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Fruit	Taiwan	74
			<i>Cardiopetalum calophyllum</i>	Stem bark	Bolivia	105
			<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Bark	Malaysia	111
			<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Caledonia	232
				Fruit	New Caledonia	232
(-)-Norushinsunine	X	16	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	123
Noruariopsamine	XII	13	<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
N-norxylopine	VIII	107	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	182
(-)-Nuciferidine	X	23	<i>Gutteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
(-)-Nuciferine	VIII	108	<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Gutteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Stem bark	Zimbabwe	153
Obaberine	IV.3	5	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173
(-)-Oblongine	II.3	1	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
(+)-Oblongine	II.3	1	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	239
Obovanine	VIII	109	<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
(-)-Obovanine	VIII	109	<i>Gutteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
				Trunk bark	French Guyana	56
Ocoteine	VIII	110	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
N-octacosanoyltryptamine	XIV	159	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
Oleamide	XIV	160	<i>Desmos cochinchinensis</i>	Stem	Not stated	395
Oleic acid (<i>R</i>)-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)-indole-3-yl]butyl ester	XIV	161	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
Oliveridine	X	24	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf + stem bark	Brazil	185
				Leaf	Brazil	170
			<i>Duguetia glabriuscula</i>	Stem bark	Brazil	347

			<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
			<i>Enantia pilosa</i>	Stem + root bark	Not stated	341
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Isolona campanulata</i>	Bark	Not stated	82
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
				Trunk bark	Ivory Coast	88
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
(-)-Oliveridine	X	24	<i>Duguetia vallicola</i>	Stem bark	Not stated	274
Oliveridine N-oxide	X	25	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Enantia pilosa</i>	Stem + root bark	Not stated	341
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Cameroon	Trunk bark	299
Oliverine	X	26	<i>Enantia pilosa</i>	Stem + root bark	Not stated	341
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Isolona campanulata</i>	Stem bark	Cameroon	396
				Bark	Not stated	82
			<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Stem bark	Cameroon	396
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
				Trunk bark	Ivory Coast	88
				Stem bark	Ghana	397
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
Oliverine N-oxide	X	27	<i>Enantia pilosa</i>	Stem + root bark	Not stated	341
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	299
			<i>Isolona campanulata</i>	Bark	Not stated	82
Oliveroline	X	6	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	299
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
				Trunk bark	Ivory Coast	88
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
(-)-Oliveroline	X	6	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf + stem bark	Brazil	185
			<i>Duguetia vallicola</i>	Stem bark	Not stated	274
			<i>Gutteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Polyalthia macropoda</i>	Trunk bark	French Guyana	56
				Stem bark	Malaysia	107

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Oliveroline <i>N</i> -oxide	X	28	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	170
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
				Trunk bark	French Guyana	56
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	229
				Leaf	Taiwan	87
(–)-Oliveroline <i>N</i> -oxide	X	28	<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
			<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf + stem bark	Brazil	185
			<i>Polyalthia macropoda</i>	Stem bark	Malaysia	107
Oncodine	XIV	162	<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
Onychine	XIV	163	<i>Cleistopholis patens</i>	Root bark	Nigeria	279
			<i>Guatteria dielsiana</i>	Twig	Brazil	247
			<i>Onychopetalum amazonicum</i>	Not specified	Brazil	398
				Trunk wood	Brazil	399
			<i>Polyalthia debilis</i>	Root	Thailand	381
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
			<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
Ouregidione	XI.1	6	<i>Goniothalamus malayanus</i>	Stem bark	Malaysia	194
			<i>Goniothalamus marcanii</i>	Bark + leaf + twig	Malaysia	193
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
			<i>Mitrephora maingayi</i>	Bark	Malaysia	315
			<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
Oureguattidine	VIII	111	<i>Guatteria ouregou</i>	Stem bark	French Guyana	242
(–)-Oureguattine	VIII	112	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
Oxandrine	IV.17	1	<i>Pseudoxandra lucida</i>	Bark	Colombia	114
Oxandrinine	IV.17	2	<i>Pseudoxandra lucida</i>	Bark	Colombia	114
Oxoanolobine	XI	25	<i>Guatteria melosma</i>	Stem bark	Peru	400
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
			<i>Pseuduvaria indochinensis</i>	Stem bark	China	164
			<i>Xylopiia poilanei</i>	Leaf	Taiwan	244
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125
Oxoasimilobine	XI.11	1	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Leaf	Taiwan	24
Oxobuxifoline	XI	26	<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
			<i>Desmos longiflorus</i>	Stem bark	Bangladesh	159

			<i>Duguetia glabriuscula</i>	Stem bark	Brazil	161,347
			<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
Oxocrebanine	XI	27	<i>Artabotrys zeylanicus</i>	Stem bark	Sri Lanka	144
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem	Taiwan	54
				Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma latifolium</i>	Entire plant	Vietnam	162
			<i>Fissistigma poilanei</i>	Leaf	Vietnam	339
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Xylopi aethiopica</i>	Leaf	East Guinea	223
7-Oxodehydroasimilobine	XI	28	<i>Dasymaschalon rostratum</i>	Entire plant	China	401
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
Oxodiscoguatine	XI	34	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Leaf + twig	Thailand	135
Oxoglauicine	XI	23	<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
			<i>Xylopi aethiopica</i>	Aerial parts	Ghana	322
			<i>Xylopi vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(-)-8-Oxo-2,10-dihydroxy-3,9,10-trimethoxyberberine	V.4	1	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	402
(-)-8-Oxo-2,11-dihydroxy-3,10-dimethoxyberberine	V.4	2	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	402
(-)-8-Oxo-10-hydroxy-2,3,9-trimethoxyberberine	V.4	3	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	402
(-)-8-Oxo-11-hydroxy-2,3,9,10-tetramethoxyberberine	V.4	4	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	402
Oxoisocalycinine	XI	29	<i>Gutteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
Oxolaureline	XI	17	<i>Gutteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
Oxonantenine	XI	30	<i>Amnona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
Oxonuciferine	XI	19	<i>Amnona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
Oxophoebine	XI	24	<i>Xylopi aethiopica</i>	Aerial parts	Ghana	322
(-)-8-Oxopolyalthiaine	V.4	5	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112
Oxopukateine	XI	1	<i>Duguetia eximia</i>	Trunk wood	Brazil	323
Oxopurpleine	XI	31	<i>Amnona purpurea</i>	Entire plant	Taiwan	190
			<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
			<i>Xylopi parvifolia</i>	Stem bark	Sri Lanka	235

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Oxoputerine	XI	21	<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
			<i>Guatteria calva</i>	Leaf	Venezuela	403
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
				Leaf	Brazil	218
			<i>Guatteria elata</i>	Stem bark	Peru	349
Oxostephanine	XI	32	<i>Guatteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
			<i>Alphonsea mollis</i>	Bark	China	317
			<i>Enicosanthum cupulare</i>	Twig	Japan	281
			<i>Goniothalamus scortechinii</i>	Wood, root	Malaysia	358
			<i>Goniothalamus tapis</i>	Wood, root	Malaysia	358
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Guatteria calva</i>	Leaf	Venezuela	403
			<i>Mitrephora maingayi</i>	Stem	Thailand	361
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
			<i>Polyalthia insignis</i>	Bark	Malaysia	154
			<i>Polyalthia microtus</i>	Bark	Malaysia	154
			<i>Polyalthia stenopetala</i>	Stem bark	Malaysia	107
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem bark	Bangladesh	150
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
<i>Xylophia ferruginea</i>	Stem bark	Malaysia	166			
Oxoushinsunine	XI.11	2	<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Taiwan	23
Oxoxylopine	XI.11	3	<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Guatteria calva</i>	Leaf	Venezuela	403
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	112
Oxylopidine	XIV	164	<i>Xylophia nigricans</i>	Root bark	Sri Lanka	235
			<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark	Egypt	404
				Not specified	Not stated	405
				Not specified	Not stated	406
Oxylopine	XIV	165	<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark	Not stated	363
				Stem bark	Egypt	404
				Not specified	Not stated	405
				Not specified	Not stated	406

Oxylopinine	XIV	166	<i>Oxandra xylopioides</i>	Stem bark	Egypt	404
				Not specified	Not stated	405
				Not specified	Not stated	406
Oxypalmatine	V.1	3	<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
Pachyconfine	X	29	<i>Duguetia spixiana</i> <i>Pachypodanthium confine</i>	Trunk bark	Colombia	169
				Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
(-)-Pachyconfine	X	29	<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
Pachyconfine <i>N</i> -óxido	X	30	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169
Pachypodanthine	X	31	<i>Greenwayodendron suaveolens</i> <i>Pachypodanthium confine</i> <i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Nigeria	306
				Bark	Gabon	26
				Trunk bark	Ivory Coast	269
				Root bark	Ivory Coast	407
				Leaf	Ivory Coast	88
				Trunk bark	Nigeria	306
				Leaf	Brazil	185
(+)-Pachypodanthine	X	31	<i>Duguetia flagellaris</i>	Leaf	Brazil	185
Pachystaudine	X	32	<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast	269
Pallidine	XIV	167	<i>Guatteria melosma</i>	Stem bark	Not stated	307
				Stem bark	Not stated	326
				Stem bark	Peru	327
				Not specified	Ivory Coast	388
				Bark	Brazil	90
				Trunk bark	Bolivia	105
				Aerial parts	Caledonia	106
(-)-Pallidine	XIV	167	<i>Guatteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Palmatine	V	12	<i>Annona paludosa</i> <i>Enantia chlorantha</i> <i>Fissistigma glaucescens</i> <i>Fissistigma oldhamii</i> <i>Goniothalamus amuyon</i>	Root bark	French Guyana	67
				Stem bark	Cameroon	251
				Entire plant	Taiwan	53
				Entire plant	Taiwan	53
				Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
				Root + bark	Kenya	234
Palmitic acid (R)-3-hydroxy-3-methyl-2-[6-(3-methyl-2-butenyl)-indole-3-yl]butyl ester	XIV	168	<i>Xylopia parviflora</i> <i>Isolona maitlandii</i>	Stema bark	Ghana	83

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
N-palmitoyltryptamine	XIV	169	<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117
Pancoridine	XI.12	1	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
(+)-Parvinine	II	24	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
(+)-Pecrassipine A	II	25	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Bark	Malaysia	342
(-)-Pecrassipine B	II	26	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Bark	Malaysia	342
Pellitorine	XIV	170	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
Pendulamine A	V.4	6	<i>Polyalthia longifolia</i>	Root	Pakistan	34
Pendulamine B	V.1	4	<i>Polyalthia longifolia</i>	Root	Pakistan	34
Penduline	XIV	171	<i>Polyalthia longifolia</i>	Root	Pakistan	34
N-pentacosanoyltryptamine	XIV	172	<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117
N-pentacosanoyl-4,5-dihydroxytryptamine	XIV	173	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
Pentouregine	X.3	1	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
				Leaf	French Guyana	216
				Leaf	Guyana	408
(-)-Pentouregine	X.3	1	<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
Pessoine	VI	18	<i>Annona spinescens</i>	Aerial parts	Brazil	409
Petalinemethine	XIV	174	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
Phaeantharine	III	1	<i>Phaeanthus ebracteolatus</i>	Not specified	Not stated	174
				Stem bark	Not stated	95
				Entire plant	Philippines	410
				Leaf	Philippines	411
Phaeanthine	IV.13	2	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Entire plant	Malaysia	351
			<i>Phaeanthus ebracteolatus</i>	Bark	Philippines	411
(+)-Phaeanthine	IV.13	2	<i>Phaeanthus ebracteolatus</i>	Not specified	Not stated	174
Phanostenine	VIII	113	<i>Annona glabra</i>	Leaf	Mexico	412
(-)-Phellodendrine	VI.1	3	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	239
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Phenethyltrimethylammonium	I	16	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
Philogaline	IV.18	1	<i>Guatteria boliviana</i>	Stem bark	Bolivia	115
Phlebicine	IV.1	9	<i>Crematosperma polyphlebium</i>	Bark	Brazil	413

Phoenicanthusine	VIII.7	1	<i>Phoenicanthus obliqua</i>	Stem bark	Sri Lanka	292
Piperolactam A	XIV	21	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	127
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Not specified	China	283
Piperolactam C	XIV	175	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	127
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Stem	Taiwan	136
			<i>Uvaria hamiltonii</i>	Stem bark	Bangladesh	134
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	233
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	233
Pisopowamine	IV.16	2	<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	233
Pisopowetine	IV.16	3	<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	233
Pisopowiaridine	IV.16	4	<i>Popowia pisocarpa</i>	Leaf	Indonesia	233
Pisopowiarine	IV.16	5	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
Pisopowidine	IV.16	6	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
Pisopowine	IV.16	7	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
Polyalthenol	XIV	176	<i>Greenwayodendron oliveri</i>	Stem bark	Nigeria	397
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Leaf	Ivory Coast	88
				Trunk bark	Ivory Coast	88
				Stem bark	Ghana	397
				Entire plant	Africa	414
				Stem bark	Brazil	347
Polyalthine	X	33	<i>Duguetia glabriuscula</i>	Stem bark	Brazil	347
			<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
Polyavolensin	XIV	177	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Entire plant	Nigeria	415
				Stem	Nigeria	416
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Not specified	Not stated	415
Polyavolensinol	XIV	178	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Stem	Nigeria	416
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Not specified	Not stated	415
				Stem	Nigeria	416
Polyavolensinone	XIV	179	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Stem	Nigeria	416
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Stem	Nigeria	416
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
Polycarpine	II.5.1	1	<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
Polyfothine	XIV	180	<i>Polyalthia longifolia</i>	Stem	Taiwan	229
Polygosperrine	VIII	114	<i>Polyalthia oligosperma</i>	Trunk bark	Madagascar	86
Polylongine	XIV	181	<i>Polyalthia longifolia</i>	Leaf	Taiwan	87
Polysignine	II.4	2	<i>Polyalthia insignis</i>	Bark	Malaysia	154

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Polysin	XIV	209	<i>Polyalthia suaveolens</i>	Stem bark	Cameroon	27
Polysuavine	X	34	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
Polyveoline	XIV	182	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Trunk bark	Zaire	417
				Trunk bark	Africa	418
				Stem bark	Cameroon	299
			<i>Polyalthia suaveolens</i>	Trunk bark	Nigeria	306
				Trunk bark	Nigeria	299
				Trunk bark	Nigeria	306
				Stem bark	Cameroon	27
Popidine	IV	12	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
				Leaf	Indonesia	233
Popisidine	IV	13	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
Popisine	IV	14	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
Popisonine	IV	15	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
				Leaf	Indonesia	233
Popisopine	IV	16	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	233
(-)-Predicentrine	VIII	115	<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
3-Prenylindole	XIV	68	<i>Monodora tenuifolia</i>	Not specified	Nigeria	419
6-Prenylindole	XIV	67	<i>Monodora tenuifolia</i>	Not specified	Nigeria	419
Probovatine	XIII	6	<i>Duguetia obovata</i>	Trunk bark	Guyana	52
Promucosine	VII	5	<i>Annona purpurea</i>	Stem	Taiwan	420
Pronuciferine	VII	6	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem, leaf	Thailand	51
			<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Not stated	179
			<i>Oropheia hexandra</i>	Leaf	Indonesia	149
			<i>Uvaria chamae</i>	Leaf	Senegal	293
(+)-Pronuciferine	VII	6	<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Gabon	82
Protosinomenine	XIV	183	<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Caledonia	232
Pseudocolumbamine	V	13	<i>Milisia cuneata</i>	Leaf + stem	China	241
			<i>Phoenicanthus oblique</i>	Stem bark	Sri Lanka	292
Pseudopalmatine	V	14	<i>Enantia polycarpa</i>	Bark + leaf	Africa	78
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61

Pseudoxandrine	IV.19	1	<i>Pseudoxandra lucida</i>	Bark	Colombia	114,421
Pseudoxandrinine	IV.20	1	<i>Pseudoxandra lucida</i>	Bark	Colombia	114
Pseudoovarine A	XI.1	7	<i>Pseudoovarina rugosa</i>	Stem bark	Malaysia	422
Pseudoovarine B	XI.1	8	<i>Pseudoovarina rugosa</i>	Stem bark	Malaysia	422
Puertogaline A	IV.21	1	<i>Guatteria boliviana</i>	Stem bark	Bolivia	115
Puertogaline B	IV.21	2	<i>Guatteria boliviana</i>	Stem bark	Bolivia	115
(-)-Pukateine	VIII	116	<i>Guatteria sagotiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
Purpureine	VIII	117	<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
Puterine	VIII	118	<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
			<i>Duguetia calycina</i>	Stem bark	Guyana	160
			<i>Guatteria elata</i>	Stem bark	Not stated	392
				Stem bark	Peru	349
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	218
(-)-Puterine	VIII	118	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Trunk bark	French Guyana	56
				Bark	Brazil	57
Pycnarrhine	I	17	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Reticuline	II	27	<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona muricata</i>	Leaf	Not stated	63
			<i>Annona paludosa</i>	Root bark	French Guyana	67
				Bark	Brazil	69
			<i>Annona salzmannii</i>	Bark	Brazil	70
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Leaf	Thailand	51
			<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Taiwan	76
			<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147
			<i>Duguetia trunciflora</i>	Leaf	Brazil	266
			<i>Guatteria chrysopetala</i>	Stem bark	Guyana	211
			<i>Guatteria juruensis</i>	Leaf	Brazil	394
			<i>Guatteria poeppigiana</i>	Stem	Brazil	210
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	218
			<i>Milusa velutina</i>	Stem bark	Bangladesh	330
			<i>Oropheia hexandra</i>	Leaf	Indonesia	149
<i>Oxandra major</i>	Stem bark	Colombia	85			

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(+)–Reticuline	II	27	<i>Polyalthia cerasoides</i>	Root	Thailand	176
			<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Caledonia	232
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
			<i>Annona cherimolia</i>	Leaf	Spain	100
			<i>Artabotrys monteiroae</i>	Root	Kenya	103
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
				Stem	Taiwan	24
				Leaf	Taiwan	24
			<i>Artabotrys venustus</i>	Stem bark	Malaysia	104
			<i>Cananga odorata</i>	Seed, leaf	Taiwan	23
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
			<i>Xylopia nigricans</i>	Root bark	Sri Lanka	235
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
			<i>Rollinia emarginata</i>	Stem bark	Argentina	113
			<i>Uvaria acuminata</i>	Root	Kenya	59
<i>Uvaria lucida</i>	Root	Kenya	59			
<i>Xylopia pancheri</i>	Trunk bark	New Caledonia	138			
	Leaf	New Caledonia	138			
<i>Xylopia papuana</i>	Trunk bark	New Caledonia	50			
<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61			
(–)–Reticuline	II	27	<i>Annona sericea</i>	Leaf	Brazil	325
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Gutteria goudotiana</i>	Leaf	Colombia	55
Roemerine	VIII	119	<i>Annona squamosa</i>	Leaf + stem	India	72
			<i>Homschuchia obliqua</i>	Root + stem	Brazil	205
			<i>Isolona pilosa</i>	Bark + leaf	Brazil	206
				Trunk bark	Gabon	82

			<i>Rollinia leptopetala</i>	Trunk bark	Not stated	179
			<i>Rollinia ulei</i>	Root	Brazil	113
			<i>Xylopia aethiopica</i>	Stem	Peru	92
				Leaf	East Guinea	223
			<i>Xylopia pancheri</i>	Trunk bark	New Caledonia	138
(-)-Roemerine	VIII	119	<i>Annona senegalensis</i>	Leaf	Zimbabwe	423
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24
			<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Madagascar	75
			<i>Guatteria modesta</i>	Leaf + root	Peru	359
			<i>Guatteria oliviformis</i>	Leaf	Costa Rica	47
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Hexalobus monopetalus</i>	Leaf	Zimbabwe	153
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
Roemerolidine	X	35	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
(-)-Roemeroline	VIII	120	<i>Guatteria tonduzii</i>	Leaf	Costa Rica	47
Rollipyrrole	XIV	184	<i>Rollinia mucosa</i>	Leaf	Taiwan	424
Romucosine	VIII	121	<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
Romucosine A	VIII	122	<i>Rollinia mucosa</i>	Stem	Taiwan	380
Romucosine B	VIII	123	<i>Rollinia mucosa</i>	Stem	Taiwan	380
Romucosine C	VIII	124	<i>Rollinia mucosa</i>	Stem	Taiwan	380
Romucosine D	VIII	125	<i>Rollinia mucosa</i>	Stem	Taiwan	380
Romucosine F	VIII	126	<i>Annona purpurea</i>	Stem	Taiwan	420
Romucosine G	VIII	127	<i>Annona purpurea</i>	Stem	Taiwan	420
Romucosine H	VIII	128	<i>Annona cherimolia</i>	Stem	Taiwan	37
Rurrebanidine	X	36	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
Rurrebanine	X	37	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
Salsolinol	I	18	<i>Annona reticulata</i>	Not specified	Not stated	270
Salutarine	XIV	185	<i>Milusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
Samoquasine A	XIV	186	<i>Annona squamosa</i>	Seed	Not stated	425
Sampangine	XIV	187	<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Not stated	426
			<i>Duguetia hadrantha</i>	Stem bark	India	354
				Stem bark	Peru	309
			<i>Anaxagorea dolichocarpa</i>	Stem bark	Brazil	276
Saxoguattine	XIII	7	<i>Guatteria discolor</i>	Stem bark	Guyana	118

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References	
Schefferine	VI	19	<i>Schefferomitra subaequalis</i>	Entire plant	Australia	31	
				Bark	Not stated	30	
Scorazanone	XIV	188	<i>Goniothalamus scortechinii</i>	Root	Malaysia	427	
(-)-Scoulerine	VI	20	<i>Disepalum pulchrum</i>	Stem bark	Malaysia	107	
Sebiferine	XIV	149	<i>Orophea hexandra</i>	Stem bark	Indonesia	132	
(9S)-Sebiferine	XIV	149	<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52	
				Leaf	Guyana	52	
(-)-Sebiferine	XIV	149	<i>Sapranthus palanga</i>	Stem bark	Costa Rica	368	
			<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163	
Secolucidine	IV.22	1	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173	
Sinactine	VI	21	<i>Dasymaschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189	
<i>N-trans</i> -sinapoyltyramine	XIV	196	<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	181	
Sinoacutine	XIV	189	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24	
Sparsiflorine	VIII	129	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Leaf	Sri Lanka	64	
				<i>Monodora tenuifolia</i>	Wood	Nigeria	47
					Stem	Not stated	49
(-)-Sparsiflorine	VIII	129	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110	
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Stem	Nigeria	48	
Spiduxine	VI	22	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169	
Spiguetidine	XIII	8	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108	
Spiguetine	XIII	9	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108	
Spinosine	VI	23	<i>Annona spinescens</i>	Aerial parts	Brazil	409	
(-)-Spinosine	VI	23	<i>Desmos yunnanensis</i>	Not specified	China	77	
Spixianine	X	38	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169	
Spixianine <i>N</i> -oxide	X	39	<i>Duguetia spixiana</i>	Trunk bark	Colombia	169	
Squamolone	XIV	190	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24	
				<i>Hexalobus crispiflorus</i>	Stem bark	Ghana	81
Staudine	V.5	1	<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast	269,428	
<i>N</i> -stearoyltryptamine	XIV	191	<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117	
Stenantherine	VIII	130	<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180	
(-)-Stenantherine	VIII	130	<i>Neostenanthera gabonensis</i>	Root + stem	Ghana	180	

Stephalagine	VIII	131	<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
(-)-Stephalagine	VIII	131	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Stem	Taiwan	24
Stephanine	VIII	132	<i>Xylopia aethiopica</i>	Leaf	East Guinea	223
Stepharine	VII	7	<i>Annona muricata</i>	Leaf	Not stated	63
			<i>Annona purpurea</i>	Entire plant	Puerto Rico	190
			<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Annona cacans</i>	Stem	Brazil	126
			<i>Anomianthus dulcis</i>	Leaf	Thailand	51
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Fruit	Taiwan	74
			<i>Monodora brevipes</i>	Seed	Cameroon	225
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Wood	Nigeria	48
				Stem	Not stated	49
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	152
(+)-Stepharine	VII	7	<i>Anomianthus dulcis</i>	Stem	Thailand	51
			<i>Artabotrys uncinatus</i>	Root	Taiwan	24
				Stem	Taiwan	24
				Fruit	Taiwan	24
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Monodora tenuifolia</i>	Stem	Nigeria	48
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Stepharanine	V	15	<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	239
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	123
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Stem bark	Ghana	123
			<i>Xylopia parviflora</i>	Trunk bark	Indonesia	123
				Root + bark	Kenya	234
Stephenanthrine	XII	14	<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
Stephenanthrine N-oxide	XII	15	<i>Monocyclantus vignei</i>	Stem bark	Ghana	120
Stepholidine	VI	24	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Desmos cochinchinensis</i>	Stem	Not stated	395
			<i>Fusaea longifolia</i>	Stem	Brazil	386
			<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Caledonia	232

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(–)-Stepholidine	VI	24	<i>Annona cherimolia</i>	Stem bark	New Caledonia	232
			<i>Desmos tiebaghiensis</i>	Leaf	Spain	100
			<i>Monodora junodii</i>	Aerial parts	Caledonia	106
			<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Polyalthia longifolia</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
Suaveolindole	XIV	192	<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	Leaf	Taiwan	112
Suaveoline	VIII	133	<i>Artabotrys lastoursvillenses</i>	Fruit	Gabon	429
			<i>Artabotrys suaveolens</i>	Bark	Gabon	178
			<i>Artabotrys suaveolens</i>	Stem bark	Philippines	141
			<i>Artabotrys suaveolens</i>	Bark	Not stated	430
			<i>Artabotrys suaveolens</i>	Bark	Philippines	142
Subsessiline	XI	33	<i>Guatteria blepharophylla</i>	Trunk	Not stated	174
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Brazil	329
			<i>Guatteria ouregou</i>	Leaf	Guyana	216
Syncarpurea	XIV	193	<i>Uvaria afzelii</i>	Stem bark	French Guyana	242
Taliscanine	XIV	19	<i>Dasymaschalon blumei</i>	Not specified	Nigeria	431,432
			<i>Goniothalamus griffithii</i>	Leaf + twig	Thailand	135
			<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129
			<i>Goniothalamus sesquipetalis</i>	Leaf + twig	India	130
			<i>Goniothalamus tenuifolius</i>	Stem bark	Malaysia	131
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
			<i>Oxymitra velutina</i>	Stem bark	Guyana	116
(+)-Telobine	IV.2	2	<i>Guatteria guianensis</i>	Stem bark	Guyana	116
Tembetarine	II.1	7	<i>Cymbopetalum brasiliense</i>	Bark	French Guyana	147
(+)-Tembetarine	II.1	7	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Tetrahydroberberine	VI	25	<i>Rollinia mucosa</i>	Fruit	Taiwan	91
Tetrahydrocolumbamine	VI	17	<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Stem bark	Cameroon	396
Tetrahydroharman	XIV	194	<i>Polyalthia acuminata</i>	Stem bark	Cameroon	396
			<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
Tetrahydrojatrorrhizine	VI	8	<i>Duguetia gardneriana</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
			<i>Duguetia gardneriana</i>	Stem bark	Brazil	264
			<i>Duguetia trunciflora</i>	Leaf	Brazil	266
			<i>Pachypodanthium staudtii</i>	Trunk bark	Ivory Coast	269
<i>Rollinia leptopetala</i>	Root	Brazil	113,433			

Tetrahydropalmatine	VI	26	<i>Annona paludosa</i>	Root bark	French Guyana	67
			<i>Duguetia Gardneriana</i>	Stem bark	Brazil	264
			<i>Duguetia trunciflora</i>	Leaf	Brazil	266
			<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	47
(-)-Tetrahydropalmatine	VI	26	<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	127
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem bark	Taiwan	54
			<i>Xylopi vicillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
(+)-Tetrahydropalmatine	VI	26	<i>Pachypodanthium confine</i>	Stem bark	Not stated	219
				Root	Not stated	219
Thaicanine	VI	27	<i>Duguetia trunciflora</i>	Leaf	Brazil	266
			<i>Gutteria schomburgkiana</i>	Leaf	Brazil	352
Thailandine	XI.13	1	<i>Polyalthia cauliflora</i>	Trunk bark	Indonesia	163
Thaipetaline	VI	28	<i>Fissistigma balansae</i>	Twig	China	213
(-)-Thaipetaline	VI	28	<i>Fissistigma bracteolatum</i>	Entire plant	China	209
			<i>Fissistigma polyanthoides</i>	Bark	Thailand	434
			<i>Polyalthia stenopetala</i>	Stem bark	Malaysia	107
Thalicsimidine	VIII	134	<i>Annona purpurea</i>	Leaf	Taiwan	287
Thalifoline	I	19	<i>Phaeanthus crassipetalus</i>	Bark	Malaysia	342
			<i>Xylopi parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Thaligrisine	IV	17	<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173
Thaliporphine	VIII	135	<i>Uvaria chamae</i>	Fruit	Senegal	293
				Leaf	East Guinea	137
(+)-Thaliporphine	VIII	135	<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
				Leaf	Indonesia	123
Tiliageine	IV.1	10	<i>Gutteria guianensis</i>	Stem bark	French Guyana	288
			<i>Encicosanthum cupulare</i>	Twig	Japan	281
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Leaf	Taiwan	25
			<i>Monodora grandidiera</i>	Twig	Kenya	109
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
			<i>Polyalthia suberosa</i>	Stem	Taiwan	282
			<i>Porcelia macrocarpa</i>	Branches	Brazil	181
(-)-N,O,O-triacetyl-laurelliptine	VIII	136	<i>Monodora tenuifolia</i>	Stem	Nigeria	48

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
Trichoguattine	IX.1	19	<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
N-tricosanoyltryptamine	XIV	197	<i>Rollinia mucosa</i>	Seed	Mexico	117
N-tricosanoyl- 4,5-dihydroxytryptamine	XIV	198	<i>Annona atemoya</i>	Seed	Taiwan	155
1,2,3-Trimethoxyoxoaporphine	XI.11	4	<i>Duguetia stelichantha</i>	Trunk wood	Brazil	324
1,2,3-Trimethoxy- 5-oxonoraporphine	XI.9	2	<i>Mitrephora maingayi</i>	Bark	Malaysia	315
1,2,3-Trimethoxy- 9,10-methylenedioxy- oxoaporphine	XI	24	<i>Annona spraguei</i>	Wood	Colombia	435
2,3,6-Trimethoxy-N-methyl- morphinadien-7-one	XIV	199	<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem	Taiwan	183
Trivalvone	VIII.8	1	<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
			<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Stem bark	Malaysia	94
(-)-Tuduranine	VIII	137	<i>Polyalthia acuminata</i>	Bark + leaf	Sri Lanka	58
Uncinine	XIV	200	<i>Artabotrys uncinatus</i>	Leaf	Taiwan	24
Unonopsine	VIII.2	2	<i>Isolona maitlandii</i>	Stem bark	Ghana	83
			<i>Unonopsis buchtienii</i>	Stem	Bolivia	369
			<i>Unonopsis lindmanii</i>	Stem bark	Brazil	370
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
Urabaine	VIII.2	14	<i>Oxandra major</i>	Trunk bark	Colombia	260
			<i>Phoenicanthus obliqua</i>	Stem bark	Sri Lanka	292
			<i>Piptostigma fugax</i>	Root	Ghana	188
			<i>Polyalthia bullata</i>	Stem bark	Ghana	240
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	310,311
Ursuline	XIV	201	<i>Oncodostigma monosperma</i>	Stem bark	Malaysia	111
			<i>Unonopsis spectabilis</i>	Trunk bark	Peru	311
Ushinsunine	X	40	<i>Alphonsea sclerocarpa</i>	Trunk bark	Sri Lanka	64
			<i>Artabotrys maingayi</i>	Stem bark	Malaysia	102
			<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Madagascar	75
				Stem bark	Taiwan	76
			<i>Oxymitra velutina</i>	Twig	Ghana	121
			<i>Polyalthia nitidissima</i>	Leaf	New Caledonia	232
			<i>Pseudoxandra sclerocarpa</i>	Trunk bark	Colombia	173

(-)-Ushinsunine	X	40	<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
Ushinsunine <i>N</i> -oxide	X	41	<i>Cananga odorata</i>	Stem bark	Taiwan	76
(+)-Ushinsunine <i>N</i> -oxide	X	41	<i>Cananga odorata</i>	Seed	Taiwan	23
Uvarilactam	XIV	4	<i>Goniothalamus cheliensis</i>	Leaf	China	128
			<i>Uvaria microcarpa</i>	Stem	China	125
Uvarindole A	XIV	202	<i>Uvaria angolensis</i>	Stem bark	Tanzania	436,437
Uvarindole B	XIV	203	<i>Uvaria angolensis</i>	Stem bark	Tanzania	436,437
Uvarindole C	XIV	204	<i>Uvaria angolensis</i>	Stem bark	Tanzania	436,437
Uvarindole D	XIV	205	<i>Uvaria angolensis</i>	Stem bark	Tanzania	436,437
Uvariopsamine	XII	16	<i>Greenwayodendron oliveri</i>	Stem bark	Nigeria	397
			<i>Polyalthia oliveri</i>	Stem bark	Ghana	397
			<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
Uvariopsamine <i>N</i> -oxide	XII	17	<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
Uvariopsine	XII	18	<i>Uvariopsis guineensis</i>	Bark	Congo	255
			<i>Uvariopsis solheidii</i>	Not specified	Not stated	438
Velutinam	XIV	206	<i>Goniothalamus griffithii</i>	Root	China	129
			<i>Goniothalamus tenuifolius</i>	Stem bark	Malaysia	131
			<i>Goniothalamus velutinus</i>	Stem bark	Malaysia	195
Vietnamine	II	28	<i>Phaeanthus vietnamensis</i>	Leaf	Vietnam	122
Wilsonirine	VIII	138	<i>Miliusa cuneata</i>	Stem + leaf	China	241
(+)-Wilsonirine	VIII	138	<i>Artabotrys monteiroae</i>	Root	Kenya	103
			<i>Popowia pisocarpa</i>	Trunk bark	Indonesia	123
				Leaf	Indonesia	123
(+)-Xanthoplanine	VIII	139	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Xyloguyelline	VIII	140	<i>Xylopia danguyela</i>	Trunk bark	Madagascar	97
Xylopine	VIII	141	<i>Annona montana</i>	Wood	French Guyana	65
			<i>Annona salzmannii</i>	Bark	Brazil	70
			<i>Desmos longiflorus</i>	Stem bark	Bangladesh	159
			<i>Duguetia calycina</i>	Leaf	Guyana	160
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Stem bark	Taiwan	54
				Entire plant	Taiwan	182
				Root	Taiwan	183
				Stem	Taiwan	184
				Entire plant	China	283
			<i>Guatteria amplifolia</i>	Leaf	Panama	226
			<i>Xylopia brasiliensis</i>	Bark	Not stated	96

(Continued)

Table 3 Alkaloids isolated from plants of the family annonaceae—cont'd

Substance name	Skeleton type	Substance number	Species name	Part of plant	Geographical distribution	References
(–)-Xylopine	VIII	141	<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
			<i>Xylopia discreta</i>	Trunk bark	Not stated	174
			<i>Xylopia frutescens</i>	Stem bark	French Guyana	99
			<i>Xylopia pancheri</i>	Trunk bark	New Caledonia	138
			<i>Xylopia papuana</i>	Trunk bark	New Caledonia	50
			<i>Xylopia langsdorffiana</i>	Leaf	Brazil	220
			<i>Annona squamosa</i>	Leaf	India	340
			<i>Duguetia obovata</i>	Stembark	Guyana	52
				Leaf	Guyana	52
			<i>Fissistigma bracteolatum</i>	Entire plant	China	209
			<i>Fissistigma glaucescens</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Leaf	Taiwan	25
			<i>Fissistigma oldhamii</i>	Entire plant	Taiwan	53
				Stem wood	Taiwan	54
			<i>Goniothalamus amuyon</i>	Entire plant	Taiwan	53
			<i>Guatteria sagotiana</i>	Leaf	French Guyana	56
			<i>Guatteria scandens</i>	Trunk bark	Guyana	28
				Root bark	Guyana	28
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark + twig	Kenya	110
<i>Xylopia discreta</i>	Trunk bark	Not stated	174			
<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60			
<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61			

Xylopinidine	II.1	8	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	234
Xylopinine	VI	29	<i>Artabotrys grandifolius</i>	Stem	Malaysia	157
			<i>Dasymaschalon sootepense</i>	Leaf	Thailand	189
			<i>Polyalthia oligosperma</i>	Trunk bark	Madagascar	86
			<i>Xylopia buxifolia</i>	Leaf	Madagascar	97
			<i>Xylopia langsdorffiana</i>	Leaf	Brazil	220
(–)-Xylopinine	VI	29	<i>Duguetia obovata</i>	Stem bark	Guyana	52
				Leaf	Guyana	52
			<i>Duguetia spixiana</i>	Twig	Bolivia	108
			<i>Guatteria scandens</i>	Fruit	Guyana	28
			<i>Guatteria schomburgkiana</i>	Bark	Brazil	57
			<i>Xylopia vieillardii</i>	Trunk bark	New Caledonia	61
Yuzirine	II.6	3	<i>Xylopia parviflora</i>	Root + bark	Kenya	60
Zenkerine	VIII	143	<i>Isolona pilosa</i>	Trunk bark	Gabon	82
				Trunk bark	Not stated	179
			<i>Isolona zenkeri</i>	Leaf	Not stated	179
			<i>Monodora junodii</i>	Stem bark	Kenya	110
			<i>Uvaria klaineana</i>	Stem	Gabon	224
Zyncpolyanemine	XIV	207	<i>Polyalthia nemoralis</i>	Root	Taiwan	439
				Entire plant	China	285,440
				Root	China	441,442

Table 4 Biological activities related to alkaloids from annonaceae in the literature between 1929 and 2009

Alkaloid	Biological activity	Active	Inactive	References
Annomontine	Antileishmanial activity	X		40,443
	Trypanocidal activity	X		41
Anonaine	Antidepressive effect	X		66
	Antileishmanial activity	X		409,443
	Antimicrobial activity	X		65,69
	CD45 protein tyrosine phosphatase inhibitor	X		92
	Cytotoxic activity	X		65
	Hypotensive activity	X		65
	Trypanocidal activity	X		409
(–)-Antioquine	5-HT _{1A} receptor-binding activity		X	444
	Antileishmanial activity		X	115
	Antimalarial activity		X	115
	Antitripanosomal activity	X		115
	Mitochondrial respiratory chain complex I inhibitor	X		445
	Cytotoxic activity	X		38
Argentinine	Trypanocidal activity	X		119
	Mitochondrial respiratory chain complex I inhibitor	X		445
(+)-Aromoline	Anticancer activity	X		143
	Antidepressive effect	X		66
	5-HT _{1A} receptor-binding activity		X	444
Artabotrine	Anticancer activity	X		143
	Cytotoxic activity	X		24
	Relaxing activity on rat uterine contractions induced by KCl	X		102
	Relaxing activity on rhythmic contractions induced by oxytocin in the presence of Ca	X		102
	Relaxant activity on guinea-pig trachealis	X		167
Atherospermidine	Sedative activity	X		65

Bidebiline A	Antimalarial activity		X	175
Bidebiline B	Antimalarial activity		X	175
Bidebiline C	Antimalarial activity	X		175
Bidebiline D	Antimalarial activity	X		175
Bidebiline E	Antimalarial activity	X		176
	Antimycobacterial activity	X		176
Caulindole A	Antifungal activity	X		191
Caulindole D	Antifungal activity	X		191
Cleistopholine	Antiplasmodial activity	X		274
Codamine	Antimalarial activity	X		176
Colletine	Inotropic activity	X		147
Coreximine	Antihypertensive activity	X		38
	Respiratory stimulant	X		38
Cryptodrine	Antileishmanial activity	X		226,443
Cyathocaline	Cytotoxic activity	X		228
Darinenine	Cytotoxic activity		X	229
Dicentrinone	Antileishmanial activity	X		446
	Cytotoxic activity		X	446
	Trypanocidal activity	X		446
7,8-Dihydro-8-hydroxypalmatine	Anti-HIV activity	X		251
5,8-Dihydroxy-6-methoxyonychine	Antimalarial activity	X		254
(-)-7,7'-O,O'-Dimethylgrisabine	Antibacterial activity	X		122
(-)-(1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)-O,O'-Dimethylgrisabine	Antibacterial activity	X		259
Discretamine	Antinociceptive activity	X		265
Duguetine	Antileishmanial activity	X		446
	Cytotoxic activity	X		446
	Trypanocidal activity	X		446
Duguetine β - <i>N</i> -oxide	Antileishmanial activity	X		446
	Cytotoxic activity	X		446
	Trypanocidal activity	X		446
Eupolauramine	Antitumoral activity	X		276

(Continued)

Table 4 Biological activities related to alkaloids from annonaceae in the literature between 1929 and 2009—cont'd

Alkaloid	Biological activity	Active	Inactive	References
Eupolauridine	Antifungal activity	X		279
Glaziovine	Cytotoxic activity	X		190
(+)-Guatteboline	Antileishmanial activity		X	115
	Antimalarial activity		X	115
	Antitripanosomal activity	X		115
Hadranthine A	Antifungal activity		X	309
	Antimalarial activity	X		309
Hadranthine B	Cytotoxic activity		X	309
	Antifungal activity		X	309
	Antimalarial activity		X	309
	Cytotoxic activity	X		309
N-hydroxyannomontine	Antileishmanial activity	X		40,443
7-Hydroxy-dehydrothalicsimidine	Antiplatelet activity	X		24
10-Hydroxyliriodenine	Cytotoxic activity	X		322
5-Hydroxy-6-methoxyonychine	Antimalarial activity	X		254
(-)-3-Hydroxynornuciferine	Trypanocidal activity	X		119
Imbiline-1	Antifungal activity		X	309
	Antimalarial activity		X	309
	Cytotoxic activity		X	309
Isoboldine	Antimicrobial activity	X		69
(-)-Isocorydine	Cytotoxic activity		X	423
(-)-Isoguattouregidine	Antileishmanial activity	X		443
Isomoschatoline	Antimicrobial activity	X		329
	Trypanocidal activity	X		119
Isooncodine	Cytotoxic activity		X	229
Lanuginosine	Cytotoxic activity		X	161
Laudanidine	Antimalarial activity	X		176
Laurelliptine	Antimicrobial activity	X		69
Liriodenine	Analgesic activity	X		65
	Antibacterial activity	X		65
	Anticrustacean activity	X		370
	Antifungic activity	X		65

	Antileishmanial activity	X		40,156,366,369,409,443
	Antiplatelet activity	X		24
	Cytotoxic activity	X		38,65,190,229,322
	Cytotoxic activity		X	161
	DNA topoisomerase inhibitor	X		322
	Sedative activity	X		65
	Trypanocidal activity	X		41,366
	Antiproliferative activity	X		329
Lysicamine	Anticrustacean activity	X		370
	Cytotoxic activity		X	161,322
(-)-Medelline	Mitochondrial respiratory chain complex I inhibitor	X		445
N-methoxycarbonyl-nornuciferine	Antiplatelet aggregation induced by thrombin		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by arachidonic acid	X		380
	Antiplatelet aggregation induced by collagen		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by platelet-activating factor		X	380
10-Methoxyliroidenine	Cytotoxic activity	X		322
3-Methoxysampangine	Antifungal activity	X		278,309
	Antimalarial activity	X		309
	Cytotoxic activity		X	309
O-methylatheroline	Cytotoxic activity	X		190
N-methylglaucine	Antileishmanial activity	X		446
	Cytotoxic activity		X	446
	Trypanocidal activity		X	446
N-methylisocorypalmine	Inotropic activity	X		147
N-methyltetrahydropalmatine	Antileishmanial activity	X		446
	Cytotoxic activity		X	446
	Trypanocidal activity		X	446
O-methylmoschatoline	Antileishmanial activity	X		40,443
	Cytotoxic activity		X	322
	Cytotoxic activity	X		161
	Trypanocidal activity	X		41,369

(Continued)

Table 4 Biological activities related to alkaloids from annonaceae in the literature between 1929 and 2009—cont'd

Alkaloid	Biological activity	Active	Inactive	References
Monomargine	Cytotoxic activity	X		389
(+)-Neolitsine	Antileishmanial activity	X		443
Normantenine	Antileishmanial activity	X		226
Normuciferine	Antileishmanial activity	X		226
	Antidepressive effect	X		66
	CD45 protein tyrosine phosphatase inhibitor	X		92
	5-HT _{1A} receptor-binding activity		X	444
Norstephalagine	Relaxing activity on rat uterine contractions induced by KCl	X		102
	Relaxing activity on rhythmic contractions induced by oxytocin in the presence of Ca	X		102
Obaberine	Antileishmanial activity	X		443
(-)-Oliveroline	Antiplasmodial activity	X		274
Onychine	Antifungal activity	X		279
Oxoglaucine	Cytotoxic activity		X	322
Oxophoebine	Cytotoxic activity	X		322
	DNA topoisomerase inhibitor	X		322
Oxopurpureine	Cytotoxic activity	X		190
Oxostephanine	Cytotoxic activity	X		403
(+)-Pecrassipine A	Vasorelaxant activity	X		342
(-)-Pecrassipine B	Vasorelaxant activity	X		342
Pendulamine A	Antibacterial activity	X		34
Penduline	Antibacterial activity	X		34
Phaeantharine	Antibacterial activity	X		411
	Insecticidal activity	X		411
Philogaline	Antileishmanial activity		X	115
	Antimalarial activity		X	115
	Antitripanosomal activity	X		115
Polyfothine	Cytotoxic activity		X	229
Puertogaline A	Antileishmanial activity	X		115
	Antimalarial activity		X	115
	Antitripanosomal activity	X		115

Puertogaline B	Antileishmanial activity	X		115
	Antimalarial activity		X	115
	Antitripanosomal activity	X		115
Reticuline	Analgesic activity	X		38
	Antimicrobial activity	X		38,69
	Blockage of the dopaminergic receptors	X		38
	Spasmolytic activity	X		38
	Stimulant of the CNS	X		38
(–)-Roemerine	Cytotoxic activity		X	423
	CD45 protein tyrosine phosphatase inhibitor	X		92
Romucosine A	Antiplatelet aggregation induced by thrombin		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by arachidonic acid	X		380
	Antiplatelet aggregation induced by collagen	X		380
	Antiplatelet aggregation induced by platelet-activating factor	X		380
Romucosine B	Antiplatelet aggregation induced by thrombin		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by arachidonic acid		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by collagen		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by platelet-activating factor		X	380
Romucosine C	Antiplatelet aggregation induced by thrombin		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by arachidonic acid	X		380

(Continued)

Table 4 Biological activities related to alkaloids from annonaceae in the literature between 1929 and 2009—cont'd

Alkaloid	Biological activity	Active	Inactive	References
	Antiplatelet aggregation induced by collagen		X	380
Romucosine D	Antiplatelet aggregation induced by platelet-activating factor		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by thrombin		X	380
	Antiplatelet aggregation induced by arachidonic acid	X		380
	Antiplatelet aggregation induced by collagen	X		380
	Antiplatelet aggregation induced by platelet-activating factor	X		380
Sampangine	Antifungal activity	X		309,426
	Antimalarial activity	X		309
	Cytotoxic activity	X		309
	Antitumoral activity	X		276
Squamolone	Cytotoxic activity	X		24
Suaveolindole	Antibacterial activity	X		429
Tembetarine	Inotropic activity	X		147
Thaligrisine	Mitochondrial respiratory chain complex I inhibitor	X		445
Unonopsine	Antileishmanial activity	X		443
<i>N-trans</i> -cafeoyltyramine	Arachidonic acid-induced platelet aggregation	X		447
<i>N-trans-p</i> -coumaroyltyramine	Arachidonic acid-induced platelet aggregation	X		447
<i>N-trans</i> -feruloyltyramine	Arachidonic acid-induced platelet aggregation	X		447
Xylopine	Analgesic activity	X		96
	Antileishmanial activity	X		226,443
	Sedative activity	X		96

with dopamine (**I.10**), its biogenetic precursor.²⁷⁰ The examples of isoquinoline alkaloids described in Annonaceae are corydaldine (**I.6**), isolated from the stem bark of *Enantia polycarpa*,⁷⁸ N-Methylcorydaldine (**I.13**) isolated from *Phaeanthus vietnamensis*¹²² and cherianoine (**I.4**) isolated from the stem of *Annona cherimolia*.³⁷ A 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium salt (**I.8**) was isolated as natural product for Nishiyama and employees in 2004.²³⁴

5.2 Benzyltetrahydroisoquinolines, Seco-Benzylisoquinolines, and Benzylisoquinolines (Type II)

Twenty-six benzyltetrahydroisoquinolines were isolated from some species of *Annona* and *Xylopia* and from *Monodora junodii* and *Monodora grandidiera*. The most frequently occurring benzyltetrahydroisoquinoline is reticuline (**II.27**). Anomuricine (**II.2**) and anomurine (**II.3**) from *Annona muricata*^{62,63} are special at that they are substituted in C-5.

Polycarpine (**II.5.1**) isolated from the bark and leaves of *E. polycarpa*,⁷⁸ is listed herein. Murugesan and Shamma⁴⁴⁸ postulated that polycarpine must be derived biogenetically from the protoberberinium salt palmatine: they proposed a new hypothetical biogenetic route from protoberberinium salts to aporphines via benzylisoquinoline amides such as polycarpine, without involving phenolic oxidative coupling.⁴⁴⁸

5.3 Bisbenzylisoquinolines (Type III) and Bisbenzyltetrahydroisoquinolines (Type IV)

Twenty-four types of bisbenzyltetrahydroisoquinolines and one quaternary bisbenzylisoquinoline (**III.1**) were isolated from the genera *Cardiopetalum*, *Cleistopholis*, *Crematosperma*, *Guatteria*, *Isolona*, *Phaeanthus*, *Polyalthia*, *Popowia*, *Pseudoxandra*, *Uvaria*, and *Xylopia*. The extracted bisbenzylisoquinolines are several structural types. The phlebicine (**IV.1.9**) alkaloid is one of the representatives of this group, and is present in Annonaceae family, Lauraceae, and only appears on the Menispermaceae.

5.4 Protoberberines (Type V) and Tetrahydroprotoberberines (Type VI)

To date, six types of the protoberberines were recorded from Annonaceae. Berberine (**V.1**) has been reported from *Xylopia* and *Rollinia*.^{91,174} To this protoberberine group is added staudine (**V.5.1**), discovered in *Pachypodanthium staudtii*.^{269,428} Staudine is an alkaloid of a new structural type, which

exists in a zwitterionic form; it results from the combination of jatrorrhizine, a protoberberine alkaloid, and a 2,4,5-trimethoxystyrene unit, through the vinyl side chain of the latter. This styrene compound is known to accompany staudine in the plant.²⁶⁹

There are 30 tetrahydroprotoberberines described in the Annonaceae. Most are 1,2,9,10-substituted, a few are 1,2,10,11-substituted. The structures **VI.1** and **VI.19** given here for the two alkaloids isolated from *Schefferomitra subaequalis*^{30,31} namely schefferine and aequaline, have been corrected by Brochmann-Hanssen and Chiang⁴⁴⁹ and by Hanssen and Chiang²⁶⁷: aequaline is actually identical to discretamine, while schefferine has the same structure as kikemanine and (–)-corydalmine.

5.5 Proaporphines (Type VII)

There seem to be few proaporphines in the Annonaceae. Only seven representatives of this group of isoquinoline alkaloids have been reported in a small number of species, mainly distributed in the genera *Annona*, *Anomianthus*, and *Uvaria*. It is to be noted that (+)-glaziovine [(+)-**VII.3**] and (–)-*N*-methylcrotsparine [(–)-**VII.3**] are enantiomers.

5.6 Aporphinoids (Type VIII), Dehydroaporphines (Type IX), and 4- or 7-Substituted Aporphines (Type X)

Aporphines *sensu strictu* are the most common subtype of aporphine in the family Annonaceae. Approximately 180 aporphines *sensu strictu* (noraporphines, aporphines, quaternary aporphines) were isolated from many genera of Annonaceae. Anonaine (**VIII.5**) is the most frequently cited aporphine alkaloid, since it has been reported in 57 species belonging to 26 genera. Only four aporphines are substituted in position 5, they are: crebanine (**VIII.17**), (–)-norannuradhapurine (**VIII.89**), stephanine (**VIII.132**), and zenkerine (**VIII.143**). Two alkaloids found in the only *Gutteria* genera, guattescidine (**IX.3**), and guattescine (**IX.4**), isolated from *Gutteria scandens*.^{28,308} They are the first members of a new class of aporphinoids as they are 7-methyl substituted and they cannot be regarded as oxoaporphines, since ring B is not aromatic.

6 α ,7-dehydroaporphines is the subtype of dehydroaporphines reported in most species of Annonaceae. 3-Hydroxydehydronuciferine (**IX.1.16**) seems to have been the first report of this type of alkaloid in Annonaceae.³¹⁴ The vast majority of dehydroaporphines was reported in the genus *Gutteria*.^{55–57,216}

Forty-six 7-substituted aporphines were isolated from Annonaceae, most of them discovered only recently and not yet described in other families. Among these 7-substituted aporphines, four types may be defined. The

most numerous are C-7-oxygenated aporphines (substituted by a hydroxy or a methoxy group).

Norpachystaudine (**X.32**) and pachystaudine (**X.22**)²⁶⁹ are to date the only two known examples of aporphines twice substituted at C-7 and C-4 (no 4-substituted aporphine has been reported in Annonaceae). Melosmidine (**X.1.1**) and melosmine (**X.1.2**), the first two members of the new class of 7,7-dimethylaporphines, have been discovered in *Guatteria melosma*.^{376–378} Two alkaloids found in the only *Duguetia* genera, duguecalyne (**X.2.1**) and duguenaine (**X.2.2**) were isolated from the stem bark of *Duguetia calycina*.^{160,272} As in the case of melosmidine (**X.1.1**) and melosmine (**X.1.2**), the C-7 is substituted by a carbon group, but here this group is engaged in an oxazine ring formation between C-7 and the aporphine nitrogen.

It may be pointed out that the 7-hydroxy or 7-methoxy aporphines are never substituted at C-11 and very rarely at C-3. Moreover, *trans*-configuration between H-6a and H-7 is found only among alkaloids of Annonaceae, but members of this plant family may also produce *cis*-alkaloids, particularly norushinsunine (**X.16**) and ushinsunine (**X.40**) which were also recorded in Lauraceae, Magnoliaceae, and Menispermaceae.

5.7 Oxoaporphines (Type XI)

Sixty-eight oxoaporphines were isolated from various Annonaceous plants, liriodenine (**XI.18**) being ubiquitous. From the structural point of view, these oxoaporphines are rarely substituted at positions 4, 5, 8, and 11.

Hadranthine A (**XI.10.1**), hadranthine B (**XI.10.2**), and imbiline-1 (**XI.10.3**) were isolated from *Duguetia hadrantha*.³⁰⁶ This is the first report of dioxozaaporphine alkaloids from this genus. This appears to be the first report of hadranthine A and B.

5.8 Phenanthrenes (Type XII)

Also known as “seco-aporphines,” the phenanthrenes are a very rare type of alkaloid. They are distributed in the families Annonaceae, Aristolochiaceae, Lauraceae, Menispermaceae, Monimiaceae, and Ranunculaceae.⁴⁵⁰ Nineteen members belonging to the limited group of aminoethylphenanthrene derivatives (open aporphines) have been found in the Annonaceae. The two main representatives of this group are the argentinine (**XII.1**) and atherosperminine (**XII.3**). None possess substituents on C-5 and C-6 (corresponding to positions 10 and 11 of the aporphines).

5.9 Miscellaneous Isoquinoline-Type Alkaloids (Type XIII)

Nine isoquinoline-type alkaloids are recorded herein. Spiguetine (XIII.9) and spiguetine (XIII.8) have been reported exclusively from *Duguetia spixiana*.¹⁰⁸ This class presents alkaloids found in rare species of Annonaceae family as: *Guatteria sagotiana*, dragabine (XIII.1) and nordragabine (XIII.5) and *Fissistigma oldhamii*, fissistigine B (XIII.2) and fissistigine C (XIII.3).^{79,271}

5.10 Nonisoquinoline Alkaloids (Type XIV)

From the stem bark of *C. odorata* was isolated an alkaloid named canangine (XIV.30).⁷⁵ Its identity with eupolauridine (XIV.30), a new naphthyridine alkaloid recently isolated from *Eupomatia laurina*, was later consolidated.²⁷⁷ Occurrence of eupolauridine in both *E. laurina* and *C. odorata* may be of taxonomic significance, since several authors have included *Eupomatia* in Annonaceae before considering it as a sole genus of the family Eupomatiaceae.

Investigation of the trunk wood of *Onychopetalum amazonicum*^{398,399} yielded the structurally new alkaloid onychine, 1-aza-4-methylfluorenone (XIV.163), and it was suggested that its biosynthesis involves phenylalanine and mevalonate in an interesting pathway leading to the pyridine nucleus.

The isolation of two new alkaloids of a usual type, namely anomontine (XIV.6) and methoxyannomontine (XIV.139), from the stem and root bark of *Annona montana*, was reported.³⁹ They are the first examples of a new class of pyrimidine- β -carboline alkaloids, composed by a Harman moiety linked to 2-aminopyrimidine.

3,6-Bis(γ,γ -dimethylallyl)-indole (XIV.29) was reported¹⁷⁷ as the main alkaloid in the stem bark of *Uvaria elliotiana*⁴³⁴ is the first naturally occurring indole substituted only by two unlinked isoprenoid units.¹⁷⁷

Lastly, since 1976, several original sesquiterpenylindoles have been discovered in two species of African Polyalthia, *Polyalthia oliveri* and *Polyalthia suaveolens*. First, from the *P. oliveri* was isolated the structurally novel indolosesquiterpene polyalthenol (XIV.176).⁸⁸ A hypothetical biogenetic scheme was proposed on the assumption of a drimanic pyrophosphate having trapped tryptophan, with extrusion of dehydroalanine or serine, and the resultant indolosesquiterpene having undergone acid-catalyzed rearrangement.³⁹⁷

Polyalthia suaveolens yielded seven sesquiterpenindoles: first, polyalthenol (XIV.176) together with two isomers, isopolyalthenol (XIV.128) and

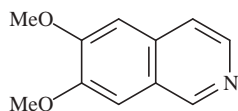
neopolyalthenol (**XIV.154**)^{88,337} and a novel indolosesquiterpene polyveoline (**XIV.182**)²⁹⁹; second, three other new indolosesquiterpenes, polyavolensin (**XIV.177**), polyavolensinol (**XIV.178**), and polyavolensinone (**XIV.179**), isolated from a Nigerian *P. suaveolens*.^{415,416}

Sampangine (**XIV.187**) and 3-methoxysampangine (**XIV.144**) were isolated from *Duguetia hadrantha*,³⁰⁹ this is the first report of the co-occurrence of the copyrine-type alkaloids from a *Duguetia* species. These compounds were isolated previously from *C. odorata*⁴²⁶ of Asian and *Cleistopholis patens*²⁷⁸ of African origin, respectively.

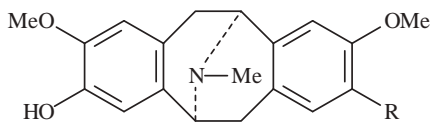
6. CONCLUSIONS

The above survey indicates that the literature on Annonaceae has grown considerably in the last decade and a vast field is now open to the chemist, taxonomist, and pharmacologist for in-depth investigations. Of more than 2500 classified in 135 genera, only 150 species (*c.*7%) belonging to 41 genera (*c.*33%) have been investigated so far. Moreover, some of the studies involved are of early origin, very fragmentary, and incomplete. In view of this, any attempt to draw valid chemotaxonomic conclusions would be futile. However, it is apparent that both nonalkaloidal and alkaloidal compounds show relationships among some species of the same genus or of different genera, and amongst Annonaceous species and species belonging to phylogenetically related families such as those of Magnoliales, laurales, Piperales, and Aristolochiales.

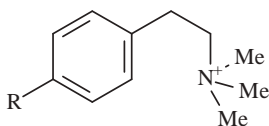
Type I—Isoquinolines, Isoquinolones, and Phenethylammonium Compounds



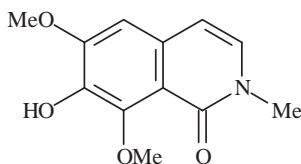
1



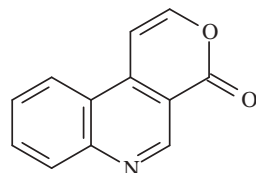
2 R = OH
15 R = OMe



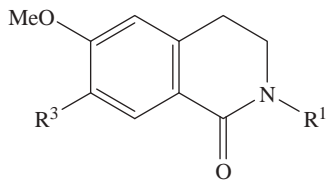
3 R = OH
16 R = H



4



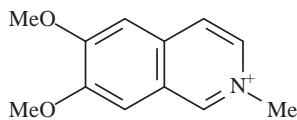
5



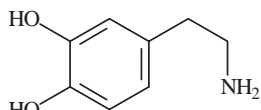
6
13
19

R¹
H
Me
Me

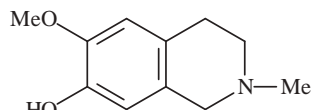
R³
OMe
OMe
OH



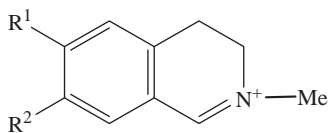
9



10



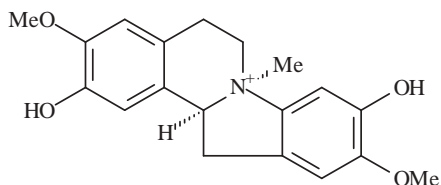
7



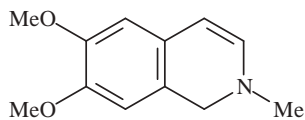
8
11
17

R¹
OMe
OH
OMe

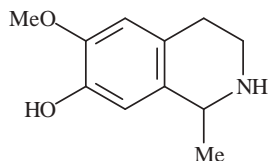
R²
OMe
OMe
OH



12

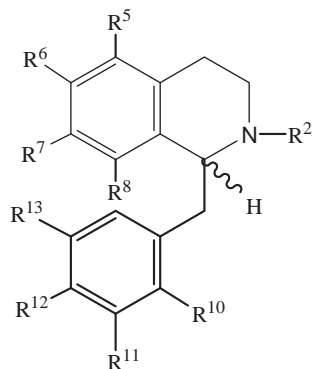


14

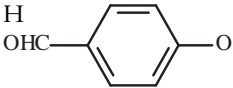
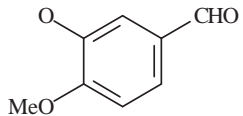
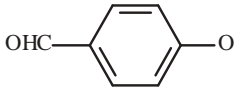


18

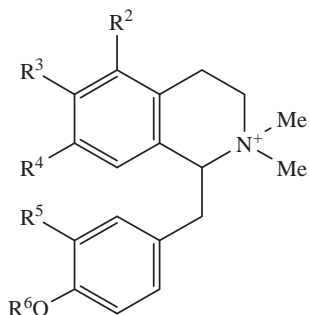
Type II—Benzyltetrahydroisoquinolines, *Seco*-Benzylisoquinolines, and Benzylisoquinolines



	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
1	Me	OMe	OMe	OH	H	H	OH	H
2	H	OH	OMe	OMe	H	H	OMe	H
3	H	OMe	OMe	OMe	H	H	OMe	H
4	Me	H	OMe	OMe	H	H	OH	H
5	H	H	OMe	OH	H	H	OH	H
6	Me	H	OMe	OH	H	H	OMe	OMe
7	<i>N</i> -oxide	H	OMe	OH	H	H	OMe	OMe
8	H	H	OH	OH	H	H	OH	H
9	Me	H	OMe	OH	H	H	OMe	H
10	H	H	OMe	OMe	H	H	OMe	H
11	H	H	OH	OMe	H	H	OH	H

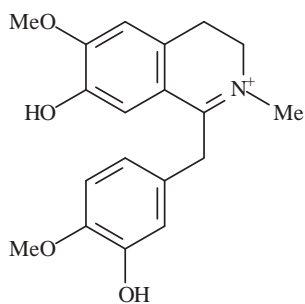
12	Me	H	H	OMe	OH	H	OH	H
13	Me	H	OMe	OMe	H	H	OMe	OH
14	Me	H	OMe	OMe	H	H	OMe	OH
15	Me	H	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe
16	H	H	OMe	OMe	H	H	OMe	H
17	N-oxide	H	OMe	OMe	H	H	OMe	H
18	Me	H	OMe	OH	H	H	OH	H
19	H	H	OMe	OH	H	H	OMe	H
20	Me	H	OH	OMe	H	H	OH	H
21	H	H	OMe	OMe	H	H	OMe	H
22	H	H	H	OMe	OH	H	OMe	H
23	H	H	H	OH	OMe	H	OH	H
24	H		OCH ₂ O	OMe	H	H	OMe	H
25	Me	H	OMe	OH	H	H	OMe	H
								
26	Me	H	OMe	OH	H	H		H
27	Me	H	OMe	OH	H	H	OMe	OH
28	Me	H	OMe	OMe	H	H	OMe	

Subtype II.1



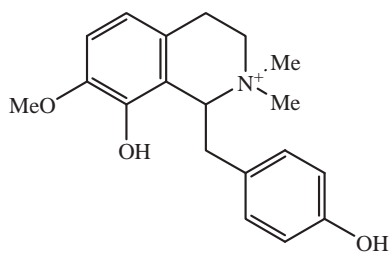
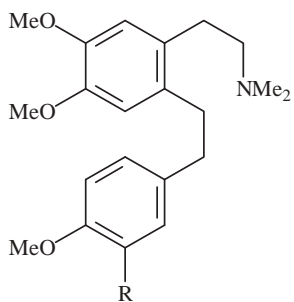
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	OMe	OH	H	Me
2	OMe	OMe	H	H	OH
3	OMe	OMe	OMe	H	Me
4	H	OH	OMe	H	H
5	H	OH	OH	H	Me
6	H	OH	OMe	OMe	Me
7	H	OMe	OH	OH	Me
8	H	OH	OMe	OH	Me

Subtype II.2

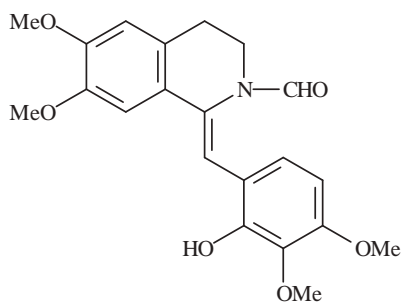


1

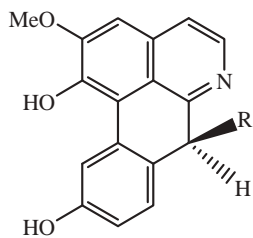
Subtype II.3

**1**Subtype II.4 *Seco*-benzisoquinolines**1** R = OMe**2** R = H

Subtype II.5

**1**

Subtype II.6 Benzylisoquinolines

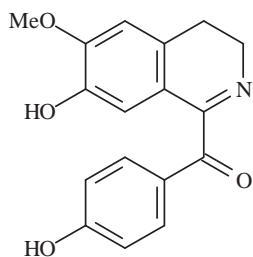


1 R = OH

2 R = OMe

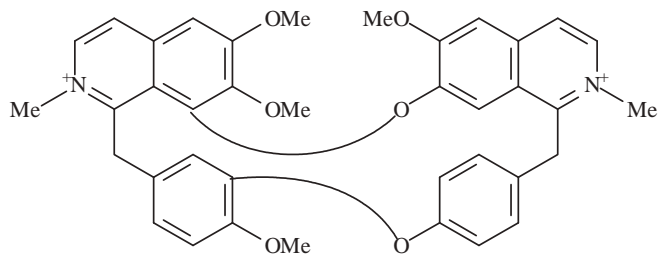
3 R = H

Subtype II.7



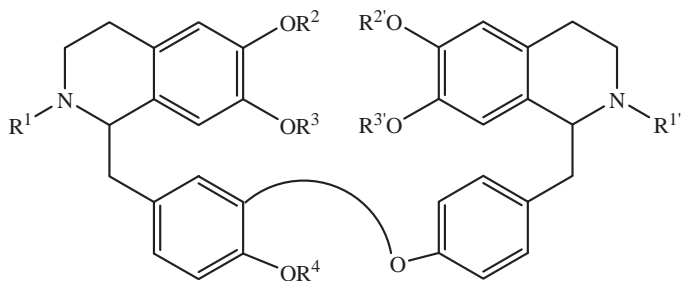
1

Type III—Bisbenzylisoquinolines



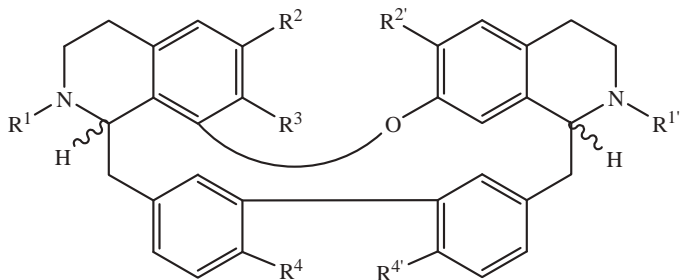
1

Type IV—Bisbenzyltetrahydroisoquinolines



	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ^{3'}	R ⁴
1	Me	Me	Me	Me	H	H	H
2	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H
3	Me	Me	H	H	Me	Me	H
4	Me	Me	Me	Me	H	Me	H
5	Me	Me	Me	Me	H	H	H
6	Me	Me	Me	Me	H	H	H
7	Me	Me	Me	Me	Me	H	H
8	H	H	Me	Me	H	H	H
9	H	H	Me	Me	Me	H	H
10	H	H	Me	Me	H	Me	H
11	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
12	Me	Me	H	Me	Me	Me	Me
13	Me	Me	Me	H	Me	Me	Me
14	Me	Me	Me	Me	Me	H	Me
15	Me	Me	H	H	Me	Me	Me
16	Me	Me	H	Me	Me	H	Me
17	Me	Me	Me	Me	H	H	Me

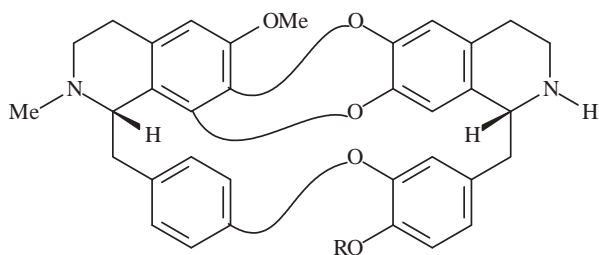
Subtype IV.1



	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ^{2'}	R ³	R ⁴	R ^{4'}
1	Me	Me	OMe	OMe	OH	OMe	OH
2	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OH	OMe

3	Me	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe
4	Me	Me	OMe	OMe	OH	OMe	OMe
5	Me	H	OMe	OMe	OMe	OH	OMe
6	H	H	OMe	OMe	OMe	OH	OMe
7	Me	H	OMe	OMe	OMe	OH	OMe
8	Me	H	OMe	OMe	OH	OH	OMe
9	Me	Me	OMe	OH	OMe	OMe	OH
10	Me	Me	OMe	OH	OMe	OH	OMe

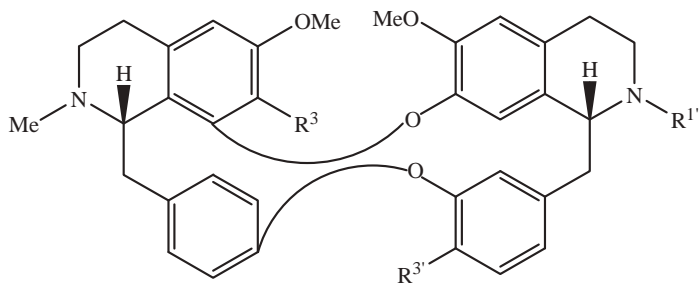
Subtype IV.2



1 R = H

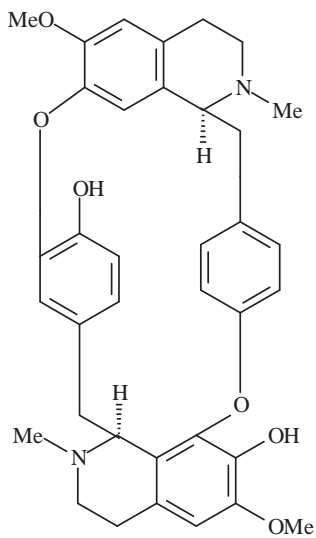
2 R = Me

Subtype IV.3

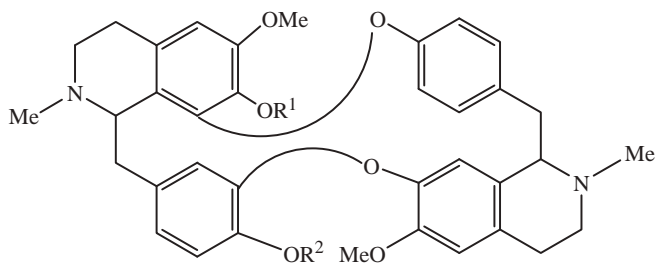


	R ³	R ^{1'}	R ^{3'}
1	OH	Me	OH
2	OH	H	OMe
3	OH	H	OH
4	OH	Me	OMe
5	OMe	Me	OMe

Subtype IV.4

**1**

Subtype IV.5

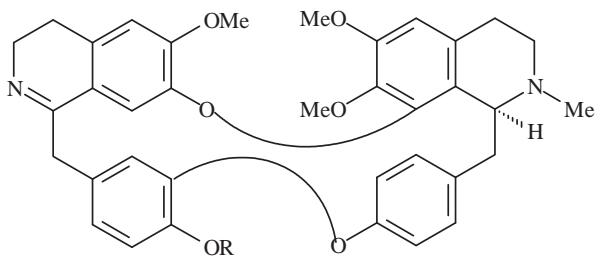


1
2
3
4

R¹
Me
H
Me
H

R²
H
H
Me
Me

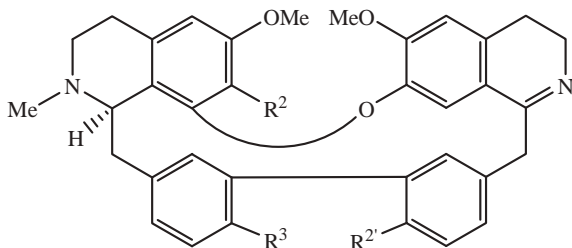
Subtype IV.6



1 R = Me

2 R = H

Subtype IV.7



1
2

R²

OH
OMe

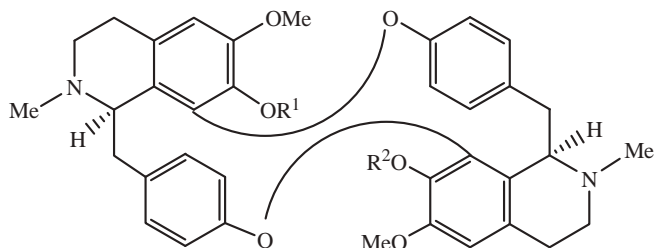
R³

OMe
OH

R^{2'}

OH
OMe

Subtype IV.8



1
2
3

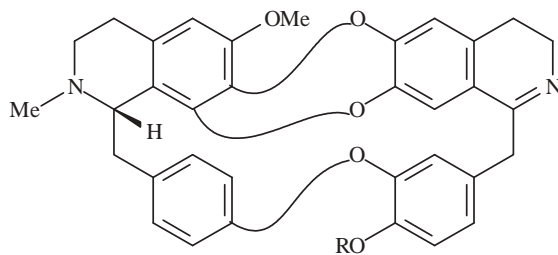
R¹

Me
H
Me

R²

Me
H
H

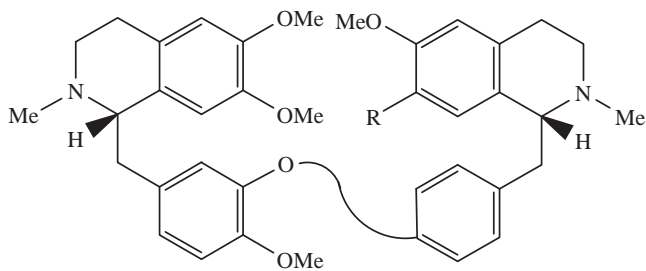
Subtype IV.9



1 R = H

2 R = Me

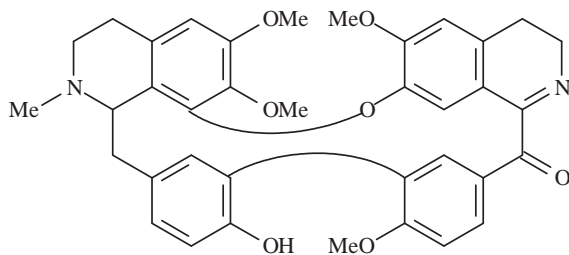
Subtype IV.10



1 R = Me

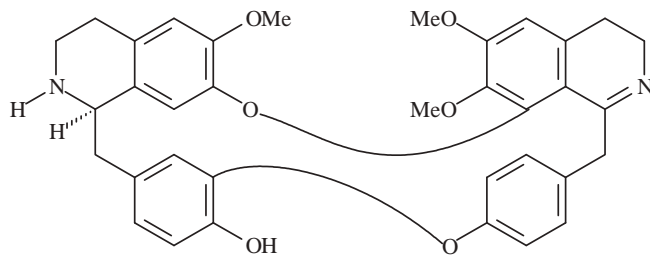
2 R = H

Subtype IV.11



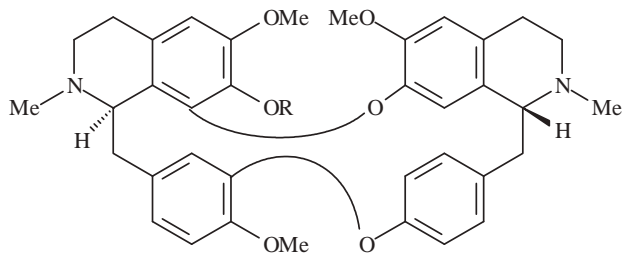
1

Subtype IV.12



1

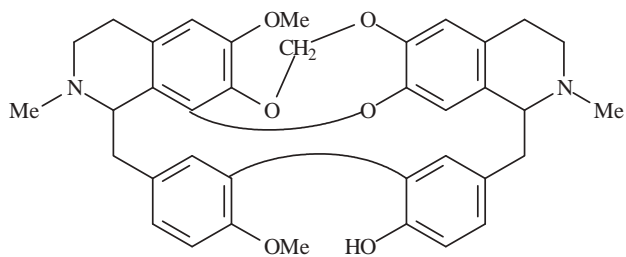
Subtype IV.13



1 R = H

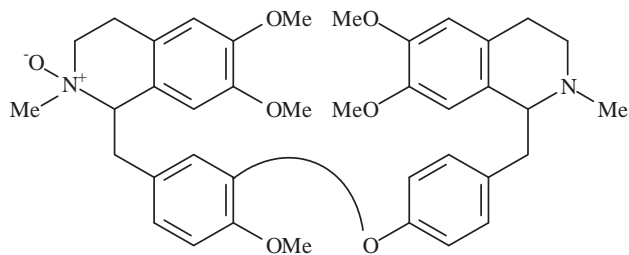
2 R = Me

Subtype IV.14

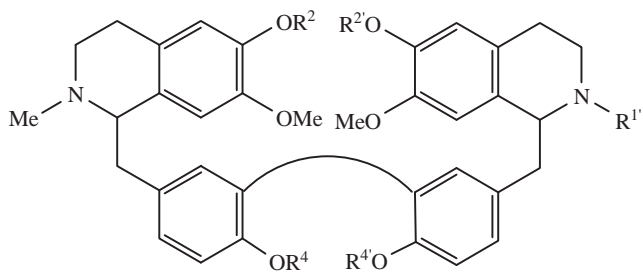


1

Subtype IV.15

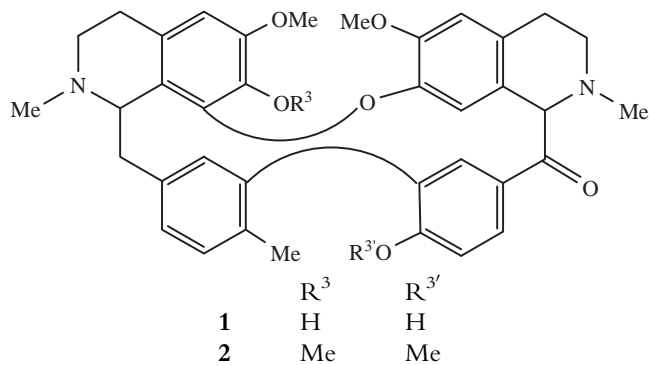
**1**

Subtype IV.16

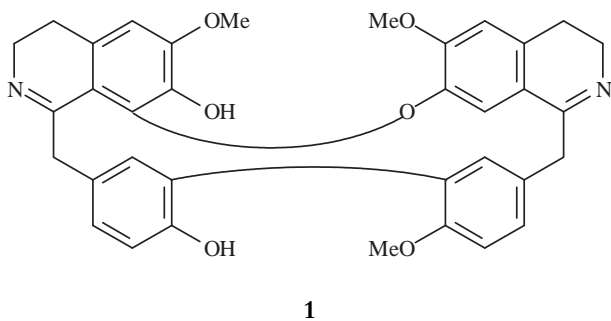


	$R^{1'}$	R^2	$R^{2'}$	R^4	$R^{4'}$
1	H	H	H	Me	H
2	H	Me	Me	H	H
3	Me	Me	Me	H	H
4	Me	H	H	Me	H
5	Me	H	H	Me	Me
6	Me	H	Me	Me	Me
7	Me	Me	Me	Me	Me

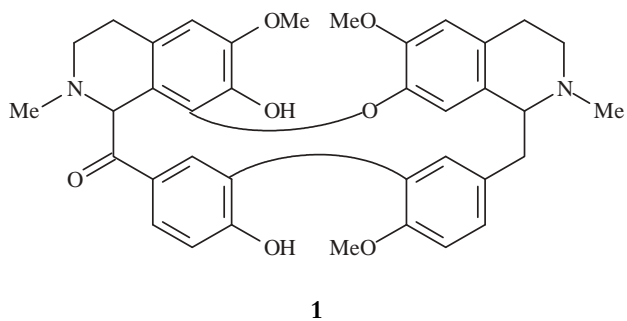
Subtype IV.17



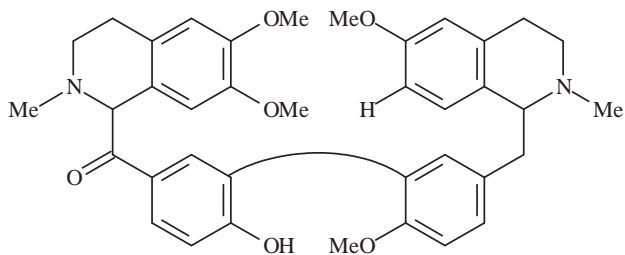
Subtype IV.18



Subtype IV.19

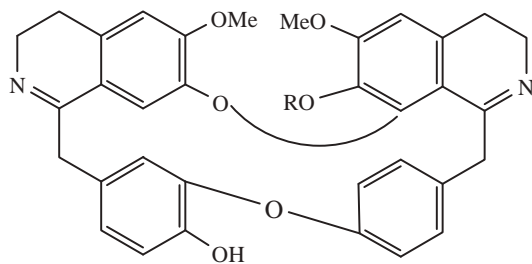


Subtype IV.20



1

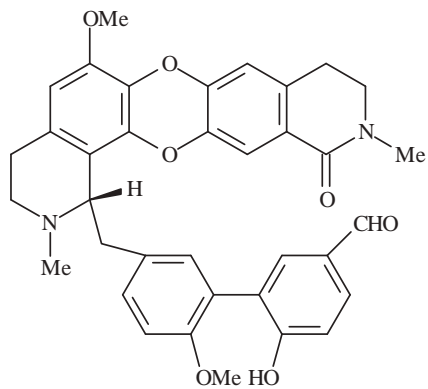
Subtype IV.21



1 R = H

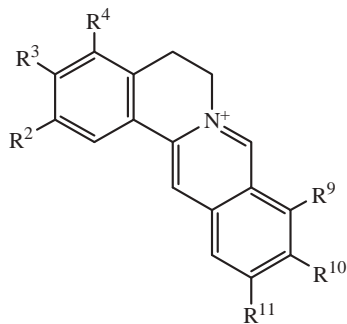
2 R = Me

Subtype IV.22



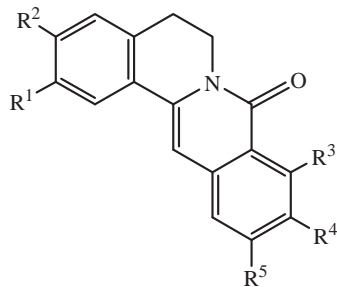
1

Type V—Protoberberines



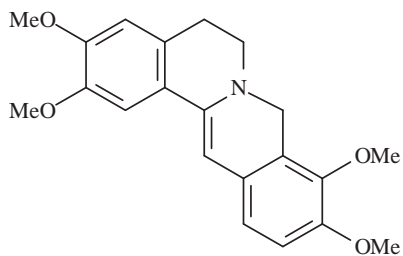
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
1	OCH ₂ O		H	OMe	OMe	H
2	OH	OMe	H	OMe	OMe	H
3	OH	OMe	H	H	OMe	OH
4	OMe	OMe	H	H	OMe	OH
5	OMe	OH	H	OMe	OH	H
6	OMe	OH	H	H	OMe	OMe
7	OH	OMe	H	OH	OMe	H
8	OMe	OH	H	H	OMe	OH
9	OMe	OMe	OH	OMe	OH	H
10	OMe	OH	H	OMe	OMe	H
11	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	H
12	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H
13	OH	OMe	H	H	OMe	OMe
14	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe
15	OH	OMe	H	OMe	OH	H

Subtype V.1

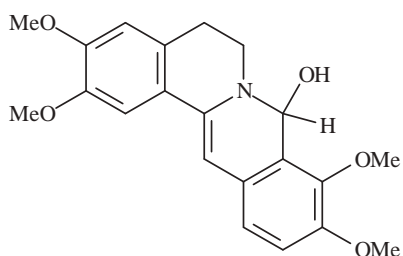


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OH	OMe	H	OH	OMe
2	OH	OMe	H	OMe	OMe
3	OMe	OMe	OMe	OMe	H
4	H	OH	OMe	OH	OMe

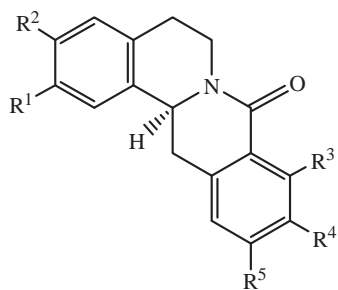
Subtype V.2

**1**

Subtype V.3

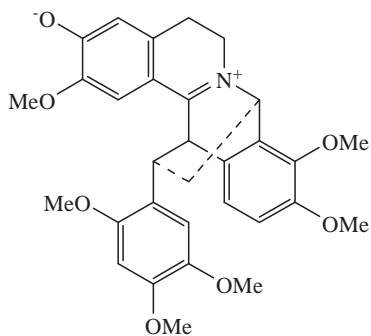
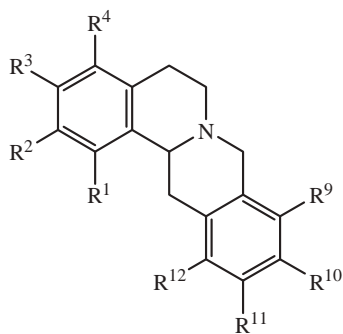
**1**

Subtype V.4



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OH	OMe	OMe	OH	OMe
2	OH	OMe	H	OMe	OH
3	OMe	OMe	OMe	OH	H
4	OMe	OMe	OMe	OMe	OH
5	OH	OMe	OH	OMe	OH
6	H	OH	OMe	OH	OMe

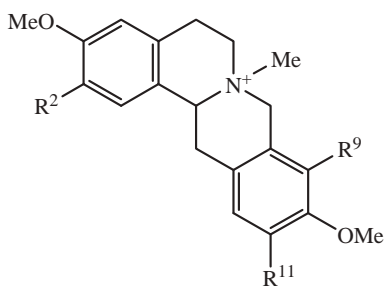
Subtype V.5

**1****Type VI—Tetrahydroprotoberberines**

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
1	H	OMe	OH	H	OH	OMe	H	H
2	H	OMe	OH	H	H	OH	OH	H
3	OH	OMe	OMe	H	OMe	OH	H	H
4	OH	OMe	H	H	H	OMe	OMe	H
5	OH	OMe	H	H	H	OMe	OH	H
6	H	OH	OMe	H	H	OMe	OH	H
7	H	OMe	OMe	H	OMe	OH	H	H
8	H	OMe	OH	H	OMe	OMe	H	H
9	H	OMe	OMe	H	H	OMe	OH	H
10	H	OMe	OH	H	H	OH	OMe	H
11	H	OMe	OH	H	H	OMe	OH	H
12	H	OMe	OMe	H	H	OH	OMe	H

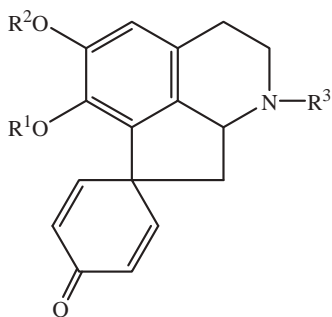
13	H	OMe	OH	H	OMe	OH	H	H
14	H	OMe	OH	H	H	OMe	OMe	H
15	H	OH	OMe	H	H	OMe	OMe	H
16	H	OMe	OH	H	H	OMe	OH	H
17	H	OH	OMe	H	OMe	OMe	H	H
18	H	OH	OMe	H	H	OH	OH	H
19	H	OMe	OMe	H	OMe	OH	H	H
20	H	OH	OMe	H	OH	OMe	H	H
21	H	OMe	OMe	H	OCH ₂ O	H	H	H
22	H	OMe	OMe	H	H	OMe	OH	CHO
23	H	OMe	OMe	H	H	OH	OH	H
24	H	OH	OMe	H	OMe	OH	H	H
25	H	OCH ₂ O	H	OMe	OMe	H	H	H
26	H	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H	H
27	H	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	H	H
28	H	OMe	OMe	OH	OMe	OH	H	H
29	H	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	H

Subtype VI.1



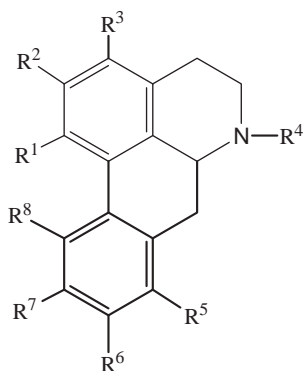
	R ²	R ⁹	R ¹¹
1	OH	OMe	H
2	OMe	OMe	H
3	OH	H	OH

Type VII—Proaporphines



	R ¹	R ²	R ³
1	Me	H	H
2	H	Me	H
3	H	Me	Me
4	Me	H	Me
5	Me	Me	COOMe
6	Me	Me	Me
7	Me	Me	H

Type VIII—Aporphinoids



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	OMe	OMe	H	COOMe	H	H	H	H
2		OCH ₂ O	OMe	COOMe	H	H	H	H

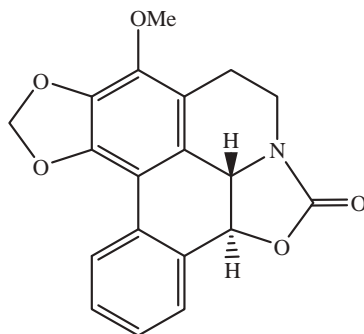
3	OCH ₂ O	H	H	H	OH	OMe	H
4	OCH ₂ O	H	H	H	OH	H	H
5	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H
6	OMe OH	H	H	H	H	H	H
7	OMe OH	H	Me	H	OH	OMe	H
8	OH OMe	H	Me	H	OMe	OH	H
9	OCH ₂ O	OMe	H	H	OMe	H	H
10	OH OMe	H	H	H	H	H	H
11	OCH ₂ O	H	H	H	OMe	H	OH
12	OCH ₂ O	H	CONH ₂	H	H	H	H
13	OMe OH	H	CONH ₂	H	H	H	H
14	OCH ₂ O	OH	H	H	H	H	H
15	OH OMe	H	Me	H	H	OMe	OMe
16	OH OMe	H	Me	H	H	OMe	OH
17	OCH ₂ O	H	H	OMe	OMe	H	H
18	OCH ₂ O	H	H	H	OCH ₂ O	H	H
19	OMe OMe	OH	H	H	H	OMe	OH
20	OMe OH	OH	Me	H	OMe	OMe	H
21	OCH ₂ O	H	Ac	H	OAc	H	H
22	OCH ₂ O	H	Me	H	OMe	OMe	H
23	OMe OMe	H	H	H	H	OH	OH
24	OMe OMe	OH	H	H	OCH ₂ O	H	H
25	OMe OH	H	Me	H	H	OMe	OMe
26	OCH ₂ O	H	H	H	OMe	H	OMe
27	OCH ₂ O	OMe	H	H	OMe	H	OH
28	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	OH
29	OMe OMe	OMe	CHO	H	H	H	H
30	OCH ₂ O	H	CHO	H	H	H	H
31	OCH ₂ O	OMe	CHO	H	OMe	H	H
32	OCH ₂ O	OMe	CHO	H	OMe	H	OH
33	OMe OMe	H	CHO	H	H	H	H
34	OCH ₂ O	H	CHO	H	H	H	OMe
35	OCH ₂ O	H	CHO	H	OMe	H	H
36	OMe OMe	H	Me	H	OMe	OMe	H
37	OMe OMe	OH	H	H	H	H	H
38	OMe OMe	H	H	H	OH	H	H
39	OMe OMe	OH	H	H	H	H	H
40	OMe OMe	H	H	H	OH	H	H
41	OH OMe	H	Me	H	OH	OMe	H

42	OCH ₂ O	H	H	H	OH	H	OMe
43	OMe OMe	H	Me	H	H	OMe	OH
44	OH OMe	H	Me	H	H	OH	OMe
45	OMe OH	H	Me	H		OCH ₂ O	H
46	OCH ₂ O	H	Me	H	OMe	H	H
47	OMe OMe	H	H	H	H	OMe	OH
48	OH OMe	OMe	H	H	H	H	H
49	OH OH	H	Me	H	OMe	OMe	H
50	OH OMe	H	H	H	OH	OMe	H
51	OH OMe	H	(Me) ₂	H	OH	OMe	H
52	OMe OH	H	H	H	OH	OMe	H
53	OMe OMe	H	H	H	OH	OMe	H
54	OH OMe	H	Me	H	H	H	H
55	OMe OMe	OH	Me	H	H	H	H
56	OMe OH	H	Me	H	OMe	OH	H
57	OCH ₂ O	H	H	H	OMe	OH	H
58	OH OMe	H	(Me) ₂	H	H	OMe	OH
59	OMe OMe	H	(Me) ₂	H	H	OMe	OH
60	OMe OMe	H	(Me) ₂	H	H	OMe	OH
61	OMe OMe	H	COOMe	H	H	H	H
62	OMe OMe	OMe	Me	H	H	H	H
63	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	OMe
64	OCH ₂ O	H	Me	H	OH	OMe	H
65	OMe OH	H	Me	H	H	H	H
66	OCH ₂ O	H	N-oxide	H	H	OMe	OMe
67	OCH ₂ O	OMe	Me	H	OMe	H	H
68	OCH ₂ O	H	Me	H	OMe	H	OH
69	OCH ₂ O	OMe	H	H	OMe	OMe	H
70	OH OMe	H	(Me) ₂	H	H	OMe	OMe
71	OCH ₂ O	OMe	Me	H	OMe	H	OH
72	OCH ₂ O	OMe	Me	H	H	H	H
73	OH OMe	OMe	Me	H	H	H	H
74	OMe OMe	OMe	H	H	H	H	H
75	OMe OMe	H	Me	H	OH	OMe	H
76	OMe OH	H	Me	H	H	OMe	OH
77	OMe OMe	OMe	Me	H	H	H	H
78	OCH ₂ O	H	N-oxide	H	H	OH	OMe
79	OMe OMe	OMe	H	H	H	H	H
80	OMe OMe	OMe	(Me) ₂	H		OCH ₂ O	H

81	OCH ₂ O	H	Me	H	H	H	OMe
82	OMe OMe	OMe	(Me) ₂	H	OMe	OMe	H
83	OCH ₂ O	H	Me	H	H	H	OMe
84	OMe OMe	OMe	Me	H	H	H	OH
85	OMe OMe	H	Me	H		OCH ₂ O	H
86	OCH ₂ O	H	Me	H		OCH ₂ O	H
87	OCH ₂ O	H	NO	H	H	H	H
88	OCH ₂ O	H	NO	H	OMe	H	H
89	OCH ₂ O	H	H	OH	OMe	H	H
90	OH OMe	H	H	H	H	OMe	OMe
91	OCH ₂ O	H	H	H	OMe	OMe	H
92	OH OMe	H	H	H		OCH ₂ O	H
93	OMe OMe	H	H	H	OMe	OMe	H
94	OMe OMe	OH	H	H	OH	H	H
95	OMe OMe	H	H	H	H	OMe	OH
96	OH OMe	H	H	H	H	OH	OMe
97	OMe OH	H	H	H		OCH ₂ O	H
98	OCH ₂ O	H	H	H	H	OMe	H
99	OMe OH	OMe	H	H	H	H	H
100	OMe OMe	H	H	H	OMe	OH	H
101	OMe OMe	H	H	H		OCH ₂ O	H
102	OMe OMe	H	H	H	H	H	H
103	OMe OMe	OMe	H	H	H	OMe	OH
104	OMe OH	H	H	H	OMe	OMe	H
105	OMe OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	H
106	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	H
107	OCH ₂ O	H	H	H	OH	H	H
108	OMe OMe	H	Me	H	H	H	H
109	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	OH
110	OCH ₂ O	OMe	Me	H	OMe	OMe	H
111	OH OMe	OMe	H	H	OH	H	H
112	OMe OMe	OMe	H	H	OH	H	H
113	OCH ₂ O	H	Me	H	OMe	OH	H
114	OMe OMe	OMe	H	H	H		OCH ₂ O
115	OMe OH	H	Me	H	OMe	OMe	H
116	OCH ₂ O	H	Me	H	H	H	OH
117	OMe OMe	OMe	Me	H	OMe	OMe	H
118	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	OMe
119	OCH ₂ O	H	Me	H	H	H	H

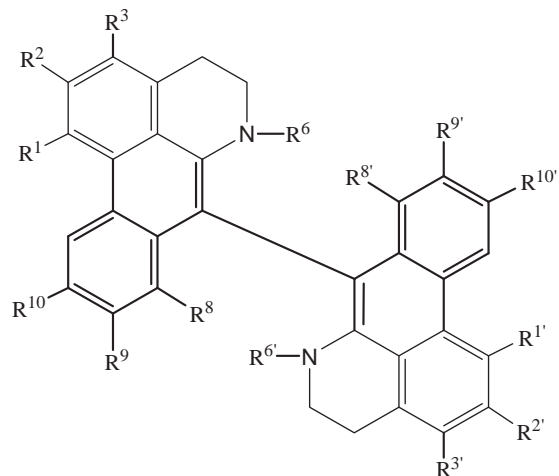
120	OCH ₂ O	H	Me	H	OH	H	H
121	OCH ₂ O	H	COOMe	H	H	H	H
122	OMe	OH	H	COOMe	H	H	H
123	OMe	OH	Cl	COOMe	H	H	H
124	OMe	OMe	H	COOMe	H	H	OH
125	OMe	OMe	H	COOMe	H	H	OMe
126	OMe	OMe	Cl	COOMe	H	OMe	OMe
127	OMe	OMe	OMe	COOMe	H	OMe	OMe
128	OMe	OMe	H	COOMe	H	H	OMe
129	OH	OMe	H	H	H	H	OH
130	OMe	OMe	OMe	H	H	H	H
131	OCH ₂ O	OMe	Me	H	H	H	H
132	OCH ₂ O	H	Me	OMe	H	H	H
133	OMe	OMe	H	Me	H	H	OH
134	OMe	OMe	OMe	Me	H	OMe	OMe
135	OH	OMe	H	Me	H	OMe	OMe
136	OAc	OMe	H	Ac	H	OAc	OMe
137	OMe	OMe	H	H	H	H	OH
138	OH	OMe	H	H	H	OMe	OMe
139	OMe	OMe	H	(Me) ₂	H	OH	OMe
140	OMe	OH	OMe	H	H	OCH ₂ O	H
141	OCH ₂ O	H	H	H	OMe	H	H
142	OCH ₂ O	H	Ac	H	OMe	H	H
143	OH	OMe	H	H	H	H	OH

Subtype VIII.1



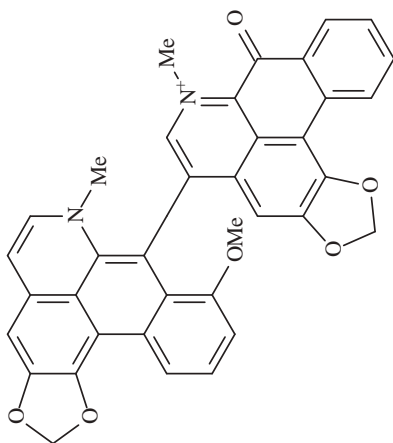
1

Subtype VIII.2



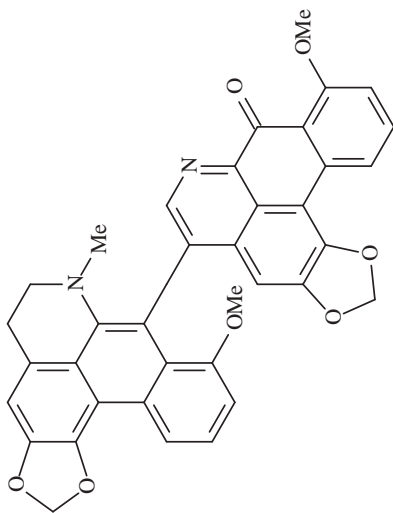
	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{6'}	R ^{8'}	R ^{9'}	R ^{10'}
1	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	H	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	H
2	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H
3	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ O	H	H	OMe	H	H	H
4	OCH ₂ O	H	H	OMe	H	H	H	OCH ₂ O	H	H	OMe	H	H	H
5	OCH ₂ O	H	H	H	H	OMe	OMe	OCH ₂ O	H	H	H	H	OMe	OMe
6	OCH ₂ O	H	H	H	H	OMe	H	OCH ₂ O	H	H	H	H	OMe	H
7	OH	OMe	H	H	H	OMe	OMe	OH	OMe	H	H	H	OMe	OMe
8	OMe	OMe	H	Me	H	H	H	OMe	OMe	OMe	H	H	H	H
9	OMe	OMe	H	Me	H	H	H	OMe	OMe	H	Me	H	H	H
10	OMe	OMe	H	H	H	H	H	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H
11	OMe	OMe	OMe	H	H	H	H	OMe	OMe	OMe	H	H	H	H
12	OMe	OMe	H	Me	H	H	H	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H
13	OMe	OMe	H	H	H	H	H	OMe	OMe	H	Me	H	H	H
14	OMe	OMe	H	H	H	H	H	OMe	OMe	H	H	H	H	H
15	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	H	OCH ₂ O	H	H	H	H	H	H

Subtype VIII.4



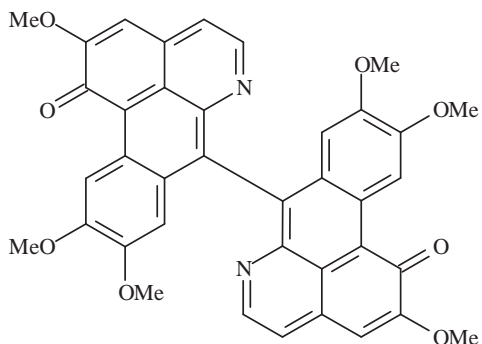
1

Subtype VIII.3

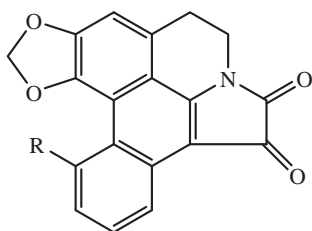


1

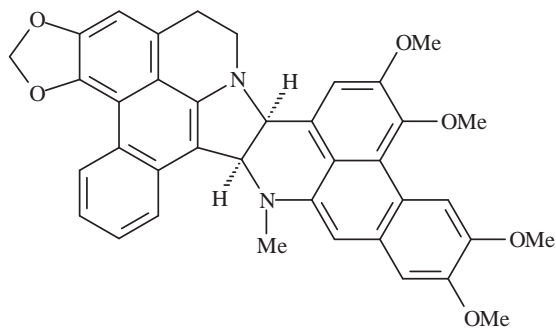
Subtype VIII.5

**1**

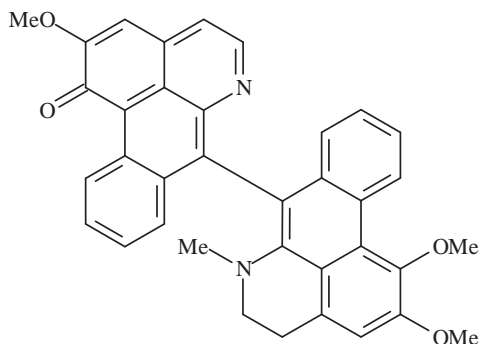
Subtype VIII.6

**1** R = H**2** R = OMe

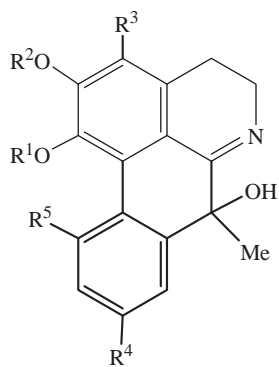
Subtype VIII.7

**1**

Subtype VIII.8

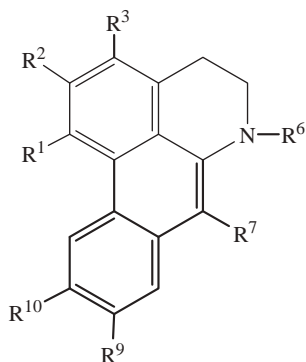
**1**

Type IX—Dehydroaporphines



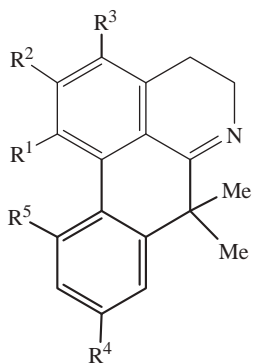
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	-CH ₂ -		H	OH	OMe
2	-CH ₂ -		H	OMe	OMe
3	-CH ₂ -		H	OH	H
4	-CH ₂ -		H	OMe	H
5	H	Me	OMe	OH	H
6	H	Me	OMe	OMe	H
7	Me	Me	OMe	OH	H
8	-CH ₂ -		OH	H	H

Subtype IX.1



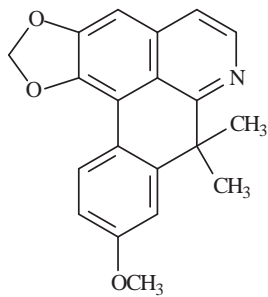
	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰
1		OCH ₂ O	H	Me	Me	OH	H
2		OCH ₂ O	H	H	H	H	H
3	OMe	OMe	H	H	OH	H	H
4	OMe	OMe	H	Me	OH	H	H
5	OMe	OMe	OMe	CHO	H	H	H
6		OCH ₂ O	H	Me	H	OMe	OMe
7		OCH ₂ O	H	Me	H	OCH ₂ O	
8	OMe	OMe	H	H	H	H	H
9	OMe	OH	H	Me	H	OMe	OMe
10		OCH ₂ O	H	Me	H	H	H
11		OCH ₂ O	OMe	Me	H	H	H
12		OCH ₂ O	H	H	H	OMe	H
13	OMe	OH	H	CHO	Me	H	H
14	OMe	OMe	OMe	Me	CHO	OMe	OMe
15	OMe	OMe	OH	Me	Me	OH	H
16	OMe	OMe	OH	Me	H	H	H
17	OMe	OMe	OMe	Me	OH	OMe	OMe
18	OMe	OMe	OMe	H	H	H	H
19		OCH ₂ O	H	CHO	Me	H	H

Subtype IX.2

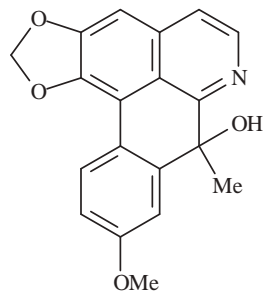


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OCH ₂ O		H	H	H
2	OH	OMe	OMe	OH	H
3	OCH ₂ O		H	OH	H
4	OCH ₂ O		H	OMe	H
5	OCH ₂ O		H	OMe	OMe

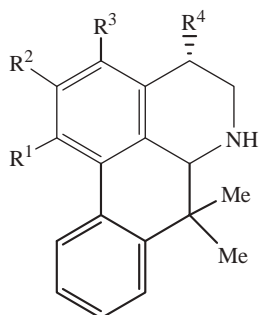
Subtype IX.3

**1**

Subtype IX.4

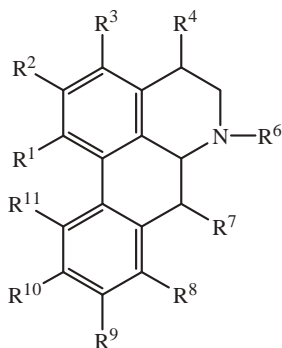
**1**

Subtype IX.5



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	OCH ₂ O		H	H
2	OMe	OMe	OMe	OH

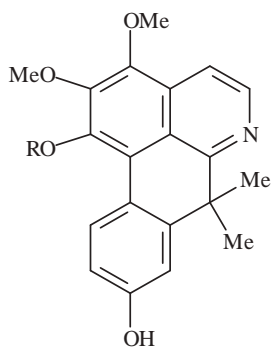
Type X—4- or 7-Substituted Aporphines



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
1	OCH ₂ O		H	H	OAc	β-OMe	H	H	H	H
2	OMe	OH	H	H	H	α-OH	H	H	H	H
3	OCH ₂ O		OMe	H	H	OH	H	H	H	H
4	OCH ₂ O		H	H	Me	OH	H	OMe	OMe	H
5	OCH ₂ O		H	H	<i>N</i> -oxide	OH	H	OMe	OMe	H
6	OCH ₂ O		H	H	Me	β-OH	H	H	H	H
7	OCH ₂ O		H	H	Me	β-OH	H	OMe	OMe	H
8	OCH ₂ O		H	H	<i>N</i> -oxide	β-OH	H	OMe	OMe	H
9	OCH ₂ O		H	H	Me	H	H	H	H	OH
10	OCH ₂ O		H	H	<i>N</i> -oxide	H	H	H	H	OH
11	OCH ₂ O		OMe	H	Me	β-OH	H	H	H	H
12	OCH ₂ O		OMe	H	<i>N</i> -oxide	β-OH	H	H	H	H
13	OH	OMe	H	OH	H	H	H	OMe	OMe	H
14	OCH ₂ O		H	H	Me	β-OMe	H	H	H	H

15	OCH ₂ O	H	H	N-oxide	β-OMe	H	H	H	H
16	OCH ₂ O	H	H	H	α-OH	H	H	H	H
17	OMe OMe	H	H	H	OH	H	H	H	H
18	OCH ₂ O	H	H	H	β-OH	H	OMe	H	H
19	OCH ₂ O	H	H	H	β-OMe	H	OMe	H	H
20	OCH ₂ O	H	H	H	β-OH	H	OH	H	H
21	OMe OH	H	H	H	OH	H	H	H	H
22	OCH ₂ O	H	β-OH	H	β-OMe	H	H	H	H
23	OMe OMe	H	H	Me	OH	H	H	H	H
24	OCH ₂ O	H	H	Me	β-OH	H	OMe	H	H
25	OCH ₂ O	H	H	N-oxide	β-OH	H	OMe	H	H
26	OCH ₂ O	H	H	Me	β-OMe	H	OMe	H	H
27	OCH ₂ O	H	H	N-oxide	β-OMe	H	OMe	H	H
28	OCH ₂ O	H	H	N-oxide	β-OH	H	H	H	H
29	OMe OH	H	H	Me	β-OH	H	H	H	H
30	OMe OH	H	H	N-oxide	β-OH	H	H	H	H
31	OCH ₂ O	H	H	H	β-OMe	H	H	H	H
32	OCH ₂ O	H	β-OH	Me	β-OMe	H	H	H	H
33	OCH ₂ O	OMe	H	Me	β-OH	H	OMe	H	H
34	OCH ₂ O	H	H	Me	β-OMe	H	OH	H	H
35	OCH ₂ O	H	H	Me	OH	H	OH	H	H
36	OMe OMe	OH	H	H	OH	H	H	H	H
37	OMe OMe	OMe	H	H	OH	H	H	H	H
38	OCH ₂ O	H	H	Me	OH	H	OMe	H	OH
39	OCH ₂ O	H	H	N-oxide	OH	H	OMe	H	OH
40	OCH ₂ O	H	H	Me	α-OH	H	H	H	H
41	OCH ₂ O	H	H	N-oxide	OH	H	H	H	H

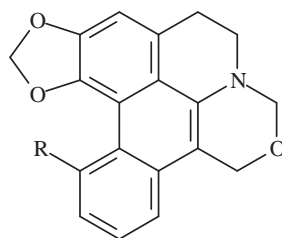
Subtype X.1



1 R = Me

2 R = H

Subtype X.2

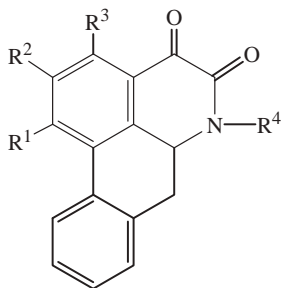


1 R = OMe

2 R = H

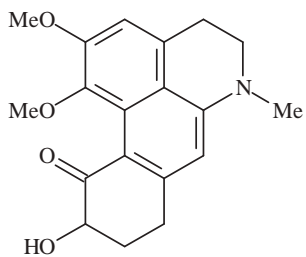
14	OMe	OMe	OH	H	H	H	H	H	H
15	OCH ₂ O		H	H	H	OMe	OMe	H	H
16	OCH ₂ O		H	H	H	H	OMe	H	H
17	OCH ₂ O		H	H	H	H	H	OMe	H
18	OCH ₂ O		H	H	H	H	H	H	H
19	OMe	OMe	H	H	H	H	H	H	H
20	OCH ₂ O		H	H	H	H	OMe	H	H
21	OCH ₂ O		H	H	H	H	H	H	OMe
22	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	H	H	OMe
23	OMe	OMe	H	H	H	H	OMe	OMe	H
24	OMe	OMe	OMe	H	H	H	OCH ₂ O		H
25	OCH ₂ O		H	H	H	H	OH	H	H
26	OCH ₂ O	OMe	H	H	H	H	OMe	H	H
27	OCH ₂ O		H	H	H	OMe	OMe	H	H
28	OMe	OH	H	H	H	H	H	H	H
29	OCH ₂ O		H	H	H	H	OH	H	OMe
30	OMe	OMe	H	H	H	H	OCH ₂ O		H
31	OMe	OMe	OMe	H	H	H	OMe	OMe	H
32	OCH ₂ O		H	H	H	H	H	H	OMe
33	OMe	OMe	OMe	H	H	H	OH	H	H
34	OCH ₂ O		H	H	H	H	OMe	H	OMe

Subtype XI.1

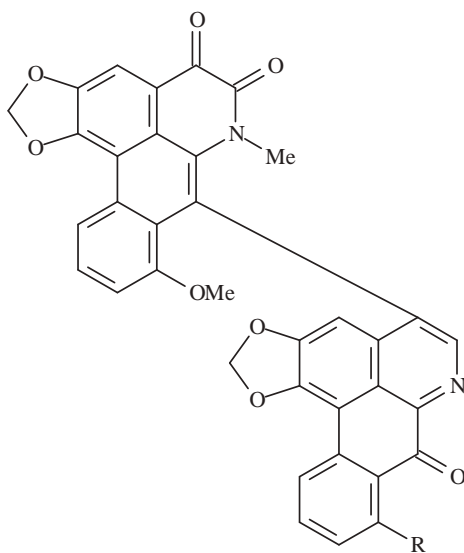


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	OCH ₂ O		H	OMe
2	OMe	OMe	OMe	OMe
3	OMe	OMe	OMe	Me
4	OCH ₂ O		H	H
5	OMe	OMe	H	H
6	OMe	OMe	OMe	H
7	OMe	OMe	NH ₂	H
8	OMe	OMe	NH ₂	Me

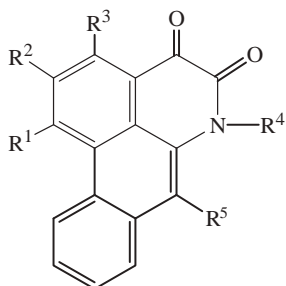
Subtype XI.2

**1**

Subtype XI.3

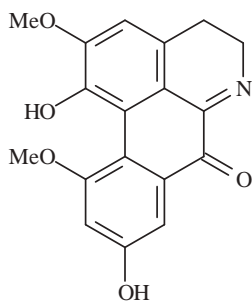
**1** R = OMe**2** R = H

Subtype XI.4

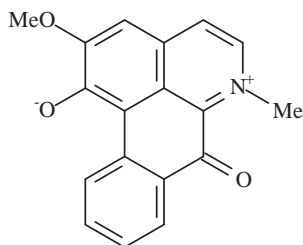


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OMe	OMe	OMe	Me	H
2	H	OH	H	H	H
3	OCH ₂ O		H	H	H
4	OMe	OH	H	H	H
5	OMe	OMe	H	H	Me
6	OMe	OMe	H	H	H

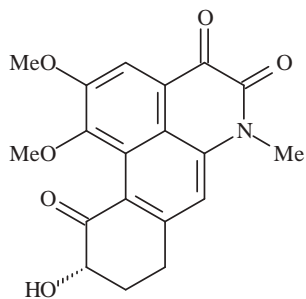
Subtype XI.5

**1**

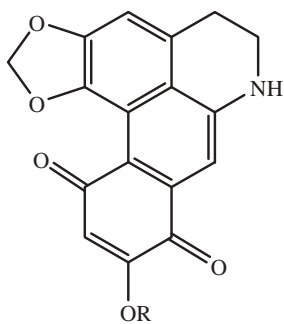
Subtype XI.6

**1**

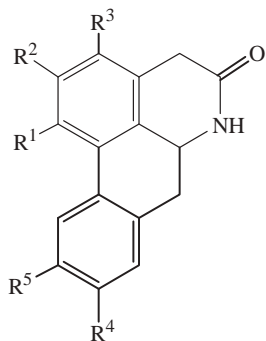
Subtype XI.7

**1**

Subtype XI.8

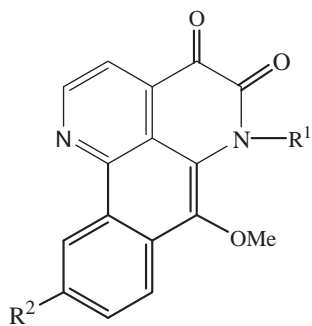
**1** R = Me**2** R = H

Subtype XI.9



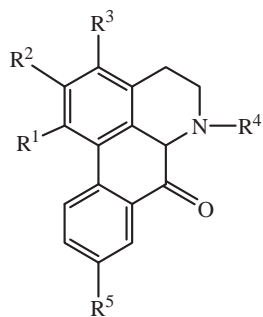
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	H	OCH ₂ O	H
2	OMe	OMe	OMe	H	H

Subtype XI.10

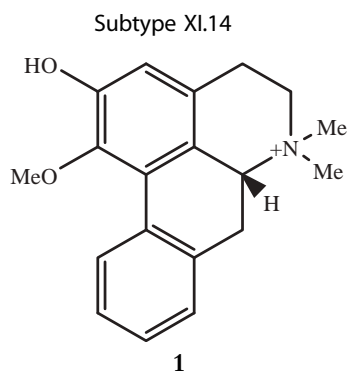
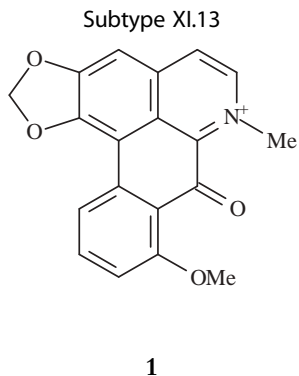
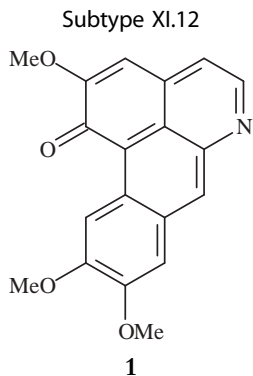


	R ¹	R ²
1	Me	OMe
2	H	H
3	Me	H

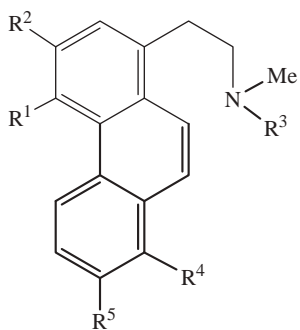
Subtype XI.11



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OMe	OH	H	H	H
2		OCH ₂ O	H	Me	H
3		OCH ₂ O	H	H	OMe
4	OMe	OMe	OMe	H	H



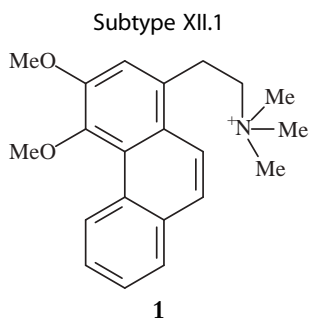
Type XII—Phenanthrenes



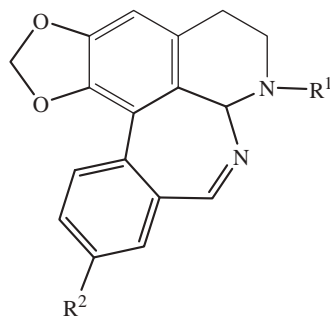
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	OMe	OH	Me	H	H
2	OMe	OH	<i>N</i> -oxide ^a	H	H
3	OMe	OMe	Me	H	H
4	OMe	OMe	<i>N</i> -oxide ^a	H	H

5	OMe	OMe	Me	OMe	H
6	OMe	OMe	<i>N</i> -oxide ^a	OMe	H
7		OCH ₂ O	Me	OH	H
8		OCH ₂ O	<i>N</i> -oxide ^a	OH	H
9	OMe	OMe	Me	H	OMe
10	OMe	OMe	<i>N</i> -oxide ^a	H	OMe
11		OCH ₂ O	Me	OMe	OMe
12	OMe	OMe	H	H	H
13	OMe	OMe	H	OMe	OMe
14		OCH ₂ O	Me	H	H
15		OCH ₂ O	<i>N</i> -oxide ^a	H	H
16	OMe	OMe	Me	OMe	OMe
17	OMe	OMe	<i>N</i> -oxide ^a	OMe	OMe
18		OCH ₂ O	Me	H	OMe

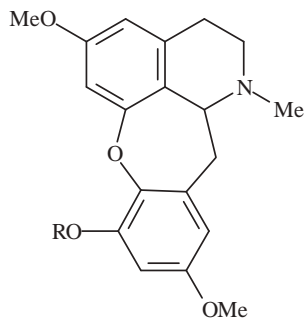
^a*N*-oxide means the *N*-oxide of the N(Me)₂ compounds.



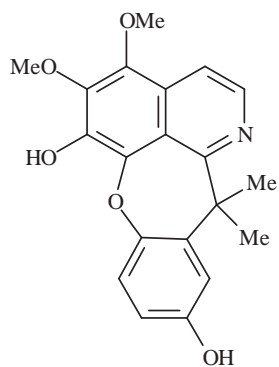
Type XIII—Miscellaneous Isoquinoline-Type Alkaloids



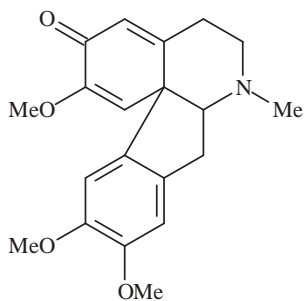
	R ¹	R ²
1	Me	H
5	H	H
8	Me	OH
9	Me	OMe



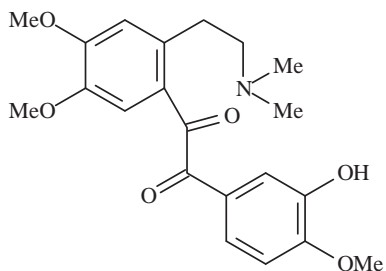
2 R = H
3 R = Me



4

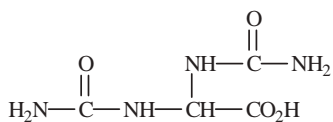


6

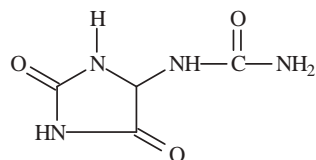


7

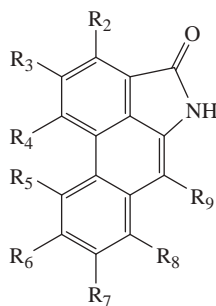
Type XIV—Nonisoquinoline Alkaloids



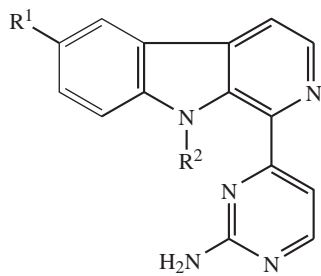
1



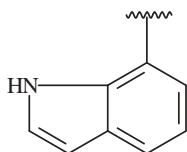
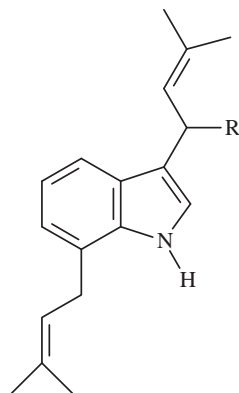
2



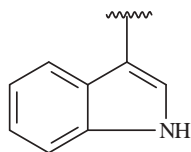
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
3	H	OMe	OMe	H	H	H	H	H
4	H	OMe	OH	H	H	H	OMe	H
5	H	OMe	OH	H	H	H	OH	H
16	H	OH	OMe	H	H	H	OH	H
17	H	OH	OMe	H	H	H	H	H
18	H	OH	OMe	H	OMe	H	H	H
19	H	OMe	OMe	H	H	H	OMe	H
20	H	OMe	OMe	H	OMe	H	H	H
21	H	OMe	OH	H	H	H	H	H
22	OMe	OH	OMe	H	H	H	H	H
70	H	OH	OMe	H	H	H	OMe	OMe
71	H	OH	OMe	H	H	H	OMe	H
83	H	OMe	OMe	H	OH	H	H	H
156	H	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H	H
175	OMe	OMe	OMe	H	H	H	H	H
206	H	OMe	OMe	H	H	H	OH	H
212	OMe	OH	OMe	OH	H	H	H	H



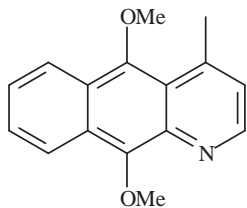
	R ¹	R ²
6	H	H
105	H	OH
139	OMe	H



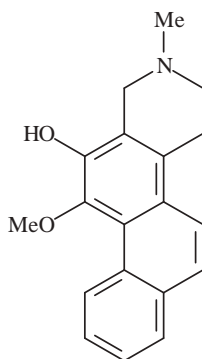
7 R =



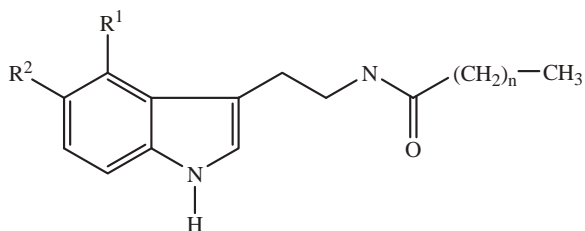
8 R =



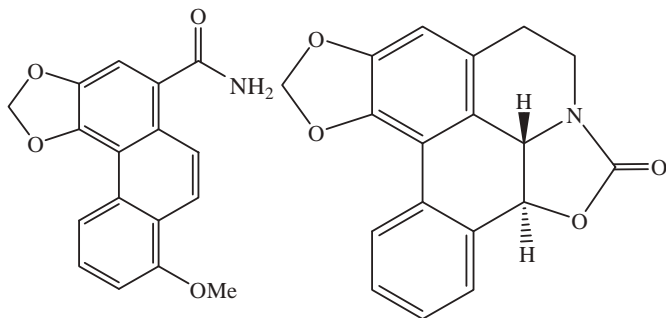
12



13

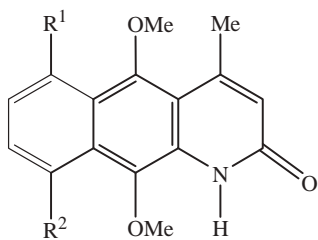


	R ¹	R ²	n
14	H	H	18
28	H	H	20
39	H	H	24
91	OH	OH	25
131	H	H	22
132	OH	OH	22
155	H	H	17
159	H	H	26
169	H	H	14
172	H	H	23
173	OH	OH	23
191	H	H	16
197	H	H	21
198	OH	OH	21



15

23



24

R¹

H

R²

H

27

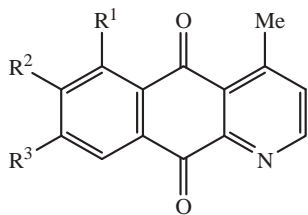
OMe

H

81

H

OMe



25

R¹

H

R²

H

R³

H

66

H

OMe

OMe

106

OH

OMe

OMe

107

OH

OMe

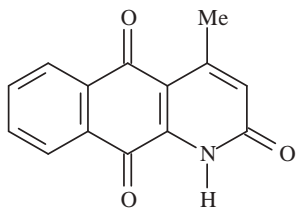
H

141

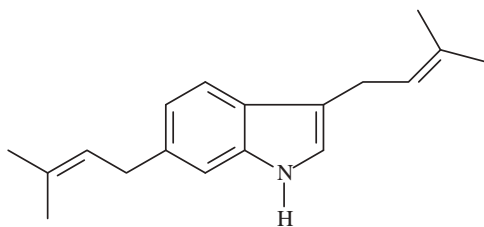
H

OMe

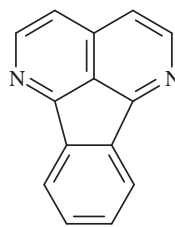
H



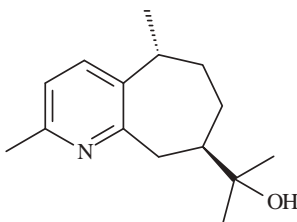
26



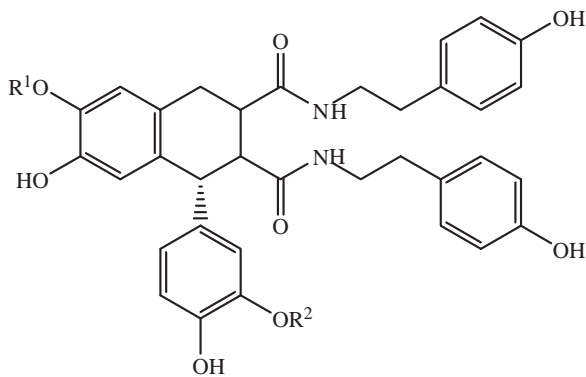
29



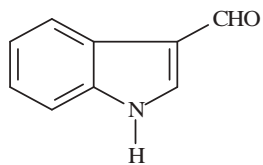
30



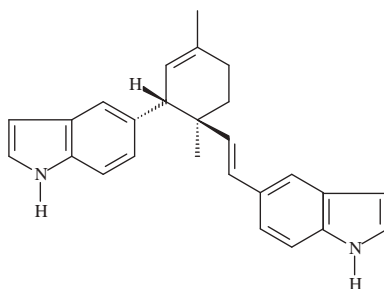
31



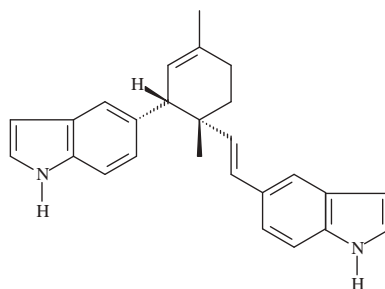
	R ¹	R ²
32	H	H
33	Me	Me



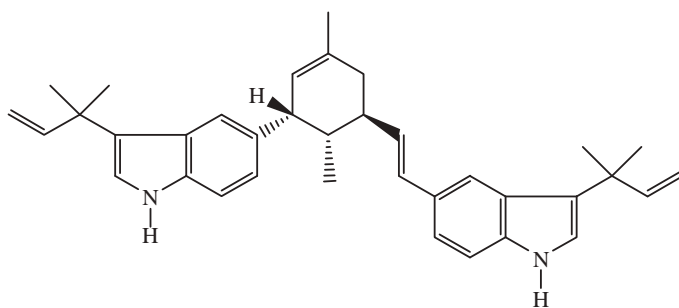
34



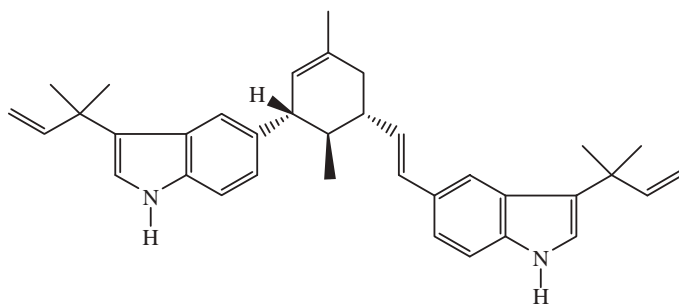
35



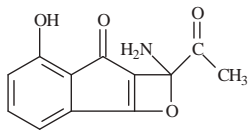
36



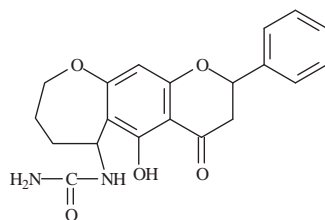
37



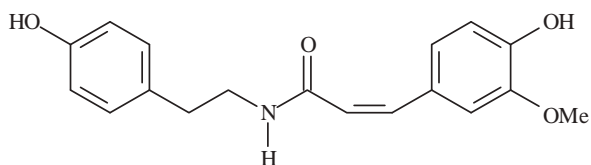
38



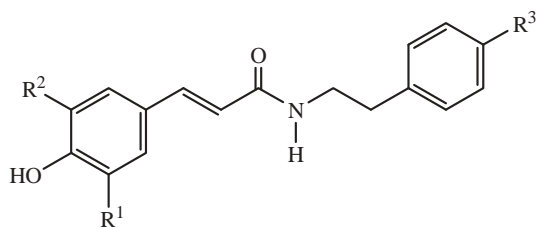
40



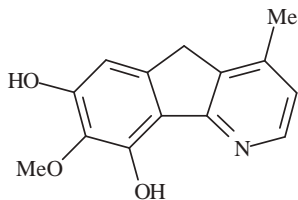
41



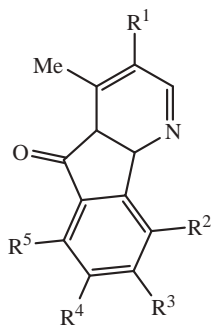
42



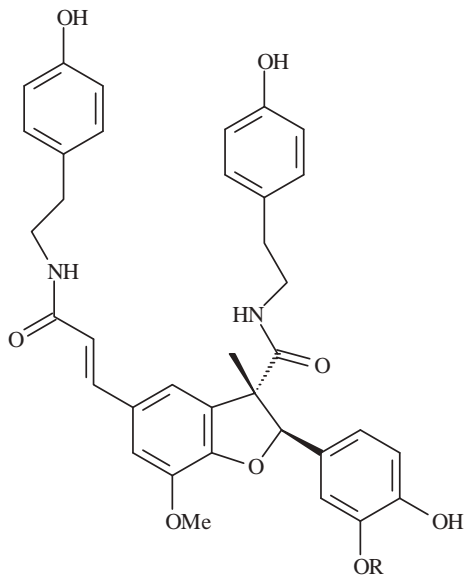
	R ¹	R ²	R ³
43	H	H	H
63	H	OH	OH
116	H	OMe	OH
195	H	H	OH
196	OMe	OMe	OH



44

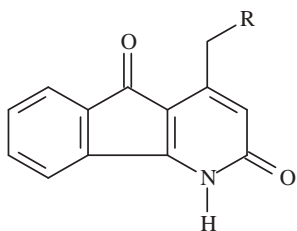


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
45	H	OMe	OMe	OH	H
62	OH	H	H	OH	H
108	OMe	OH	H	OMe	H
208	H	OH	OMe	H	OH
109	H	OH	OMe	OMe	H
111	OMe	H	OMe	OH	H
112	OMe	H	H	OH	OMe
113	H	OH	OMe	H	H
114	H	H	OH	OMe	H
115	OMe	H	H	OH	H
123	H	H	OH	H	H
127	H	H	OMe	OH	H
129	H	OH	OMe	H	H
130	H	OMe	OH	H	OMe
134	H	H	H	OH	OMe
142	H	H	OMe	H	H
143	H	H	H	OMe	H
162	H	H	OH	OMe	H
163	H	H	H	H	H
180	H	H	OMe	OMe	H
201	H	OMe	OH	H	H



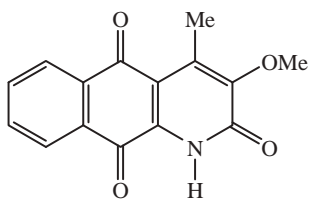
46 R = H

90 R = Me

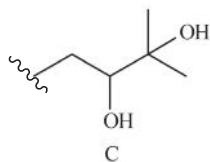
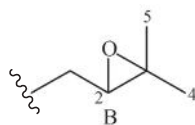
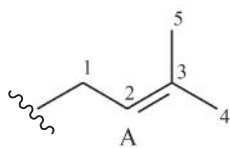
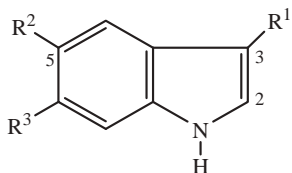


47 R = H

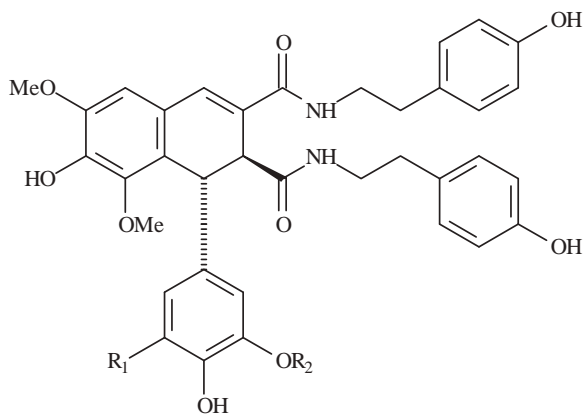
48 R = OH



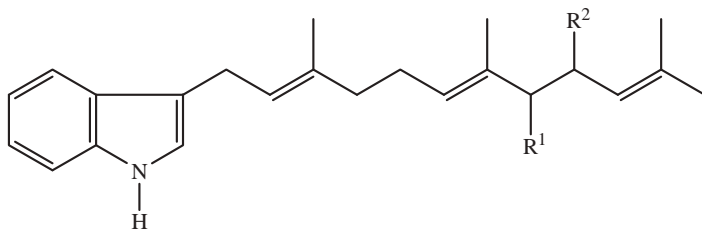
49



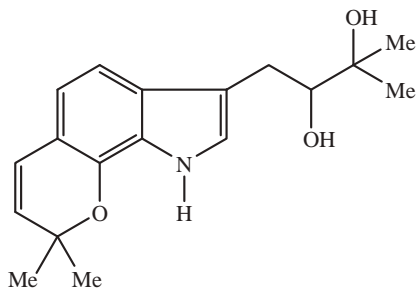
	R ¹	R ²	R ³
50	B	B	H
64	A	A	H
65	A	H	A
117	C	H	A



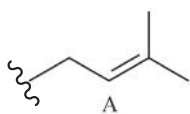
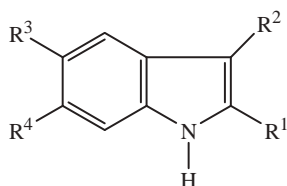
	R ¹	R ²
51	OMe	Me
52	H	H



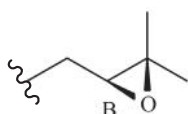
	R ¹	R ²
53	OH	OH
55	OH	OH
77	H	H



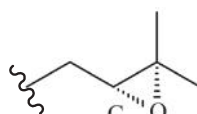
54



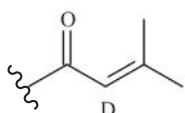
A



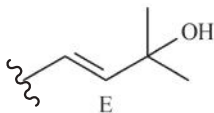
B



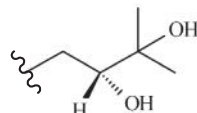
C



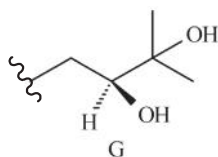
D



E

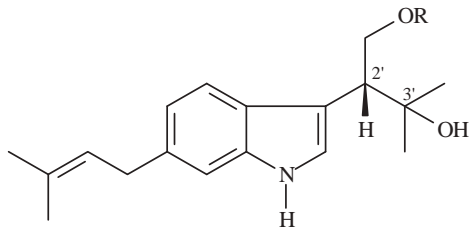


F

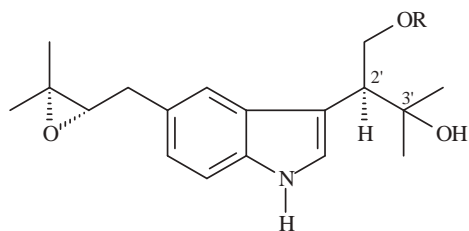


G

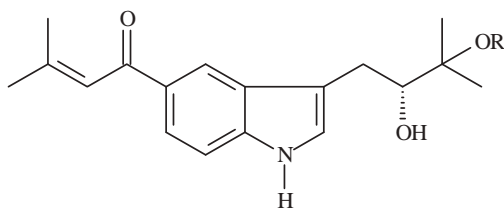
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
56	H	F	B	H
57	H	G	H	A
59	H	F	D	H
92	H	A	A	H
93	H	A	H	A
94	H	C	A	H
95	H	B	H	A
96	H	C	B	H
97	H	B	H	B
99	H	C	D	H
100	E	B or C	H	H
101	H	C	E	H



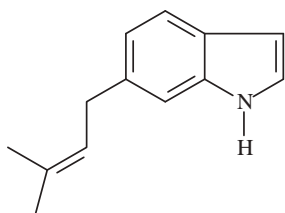
58 R = H
118 R = Linoleyl
119 R = Oleyl
120 R = Palmitoyl



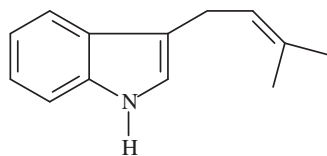
60 R = H
73 R = Palmitoyl
74 R = Oleyl
75 R = Linoleyl



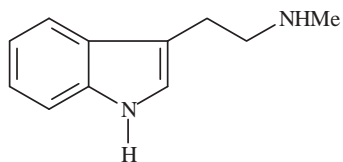
61 R = H
121 R = Me

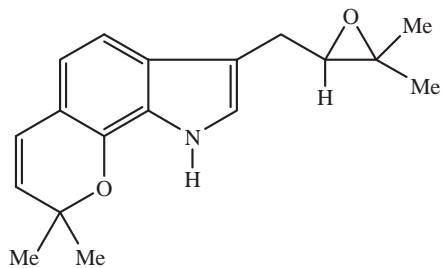


67

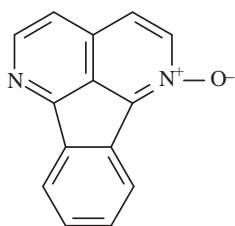


68

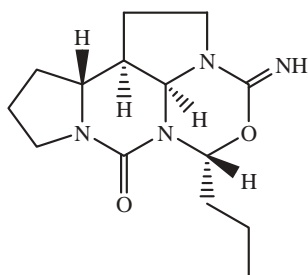




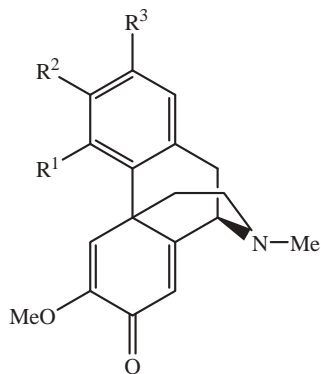
72



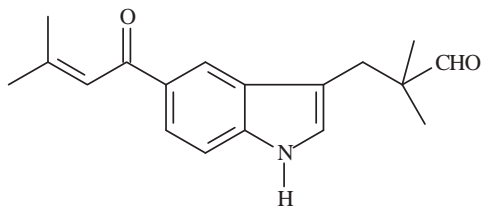
76



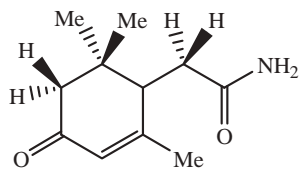
78



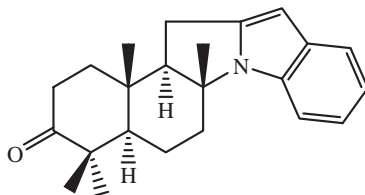
	R ¹	R ²	R ³
79	H	OH	OMe
185	OH	OMe	H



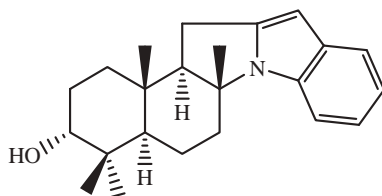
80



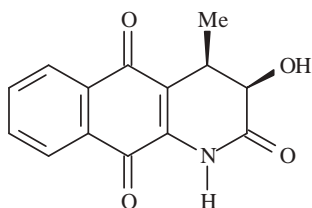
82



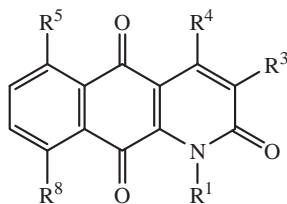
86



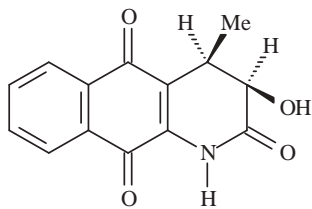
	R ¹	R ²
84	H	OH
84	OH	H



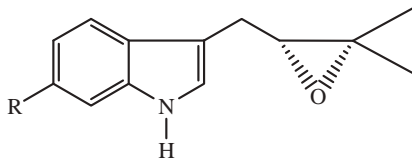
87



	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸
88	H	H	Me	H	H
135	Me	OMe	Me	H	H
136	Me	OMe	-CH ₂ OH	H	H
137	H	OMe	Me	OH	H
138	Me	OMe	Me	H	OH



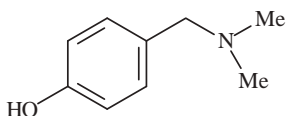
89



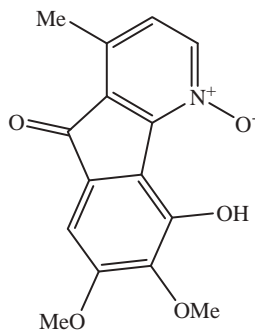
98 R = (*R*)-2,3-Epoxy-3-methylbutyl

102 R = (*E*)-3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl

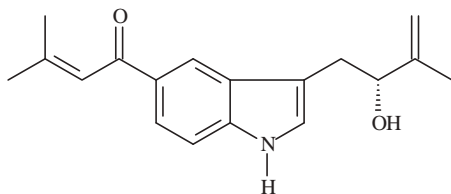
103 R = (*Z*)-3-Hydroxy-3-methyl-1-butenyl



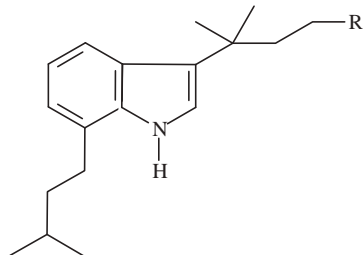
104



110

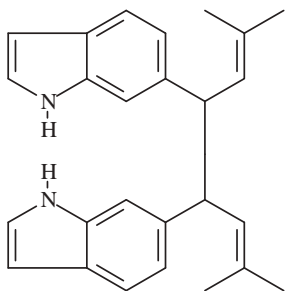


122

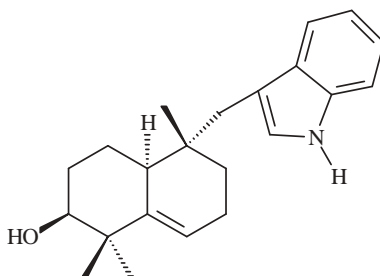


124 R = 7-Indolyl

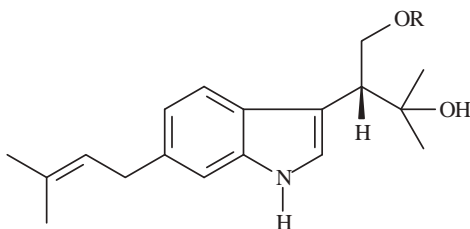
125 R = 6-Indolyl



126



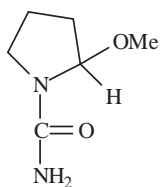
128



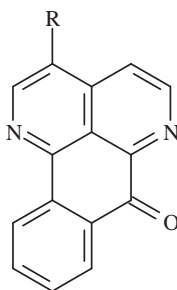
133 R = Linoleyl

161 R = Oleyl

168 R = Palmitoyl

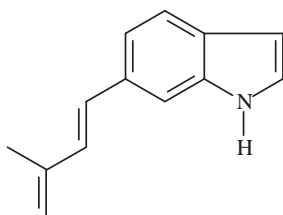


140

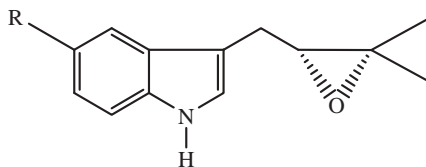


144 R = OMe

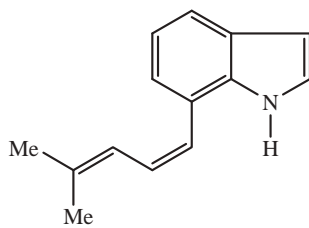
187 R = H



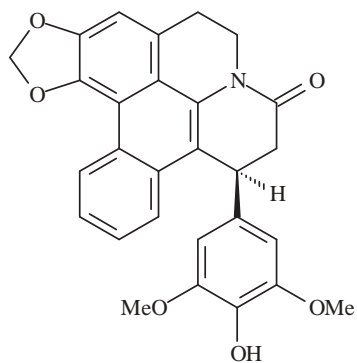
145



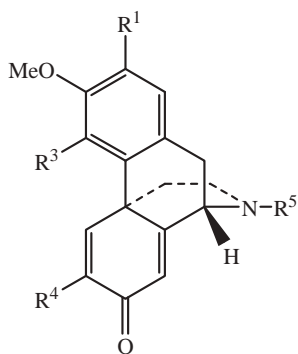
146 R = 3-Methyl-1,3-butadienyl



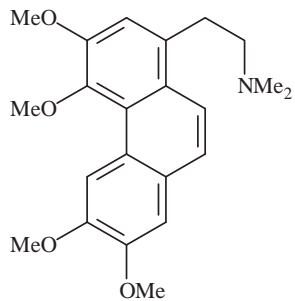
147



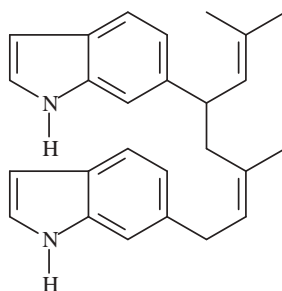
148



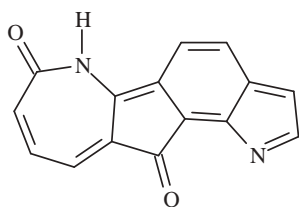
	R^1	R^3	R^4	R^5
149	OMe	H	OMe	Me
151	H	OH	OH	Me
157	OH	H	OH	H
167	OH	H	OMe	Me



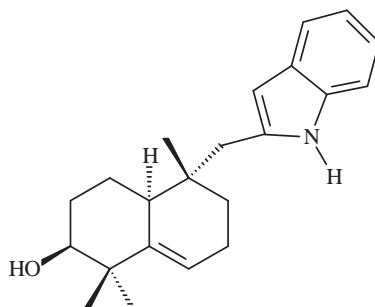
150



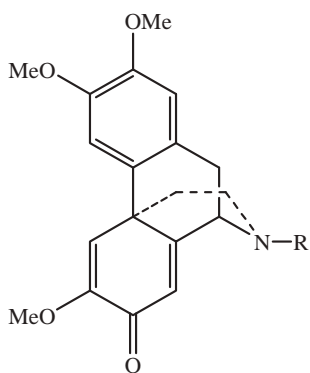
152



153

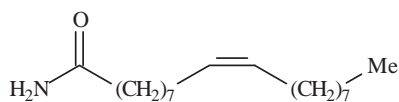


154

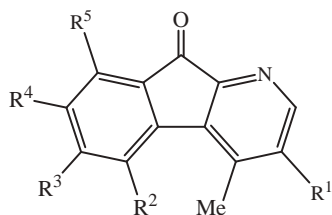


158 R = H

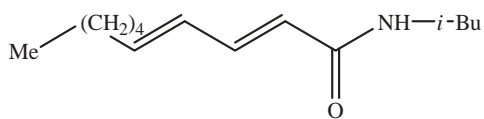
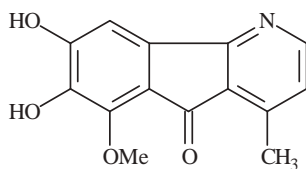
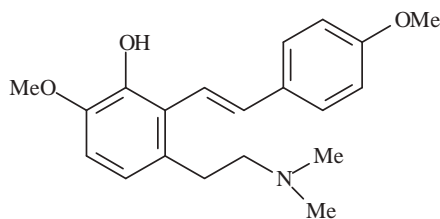
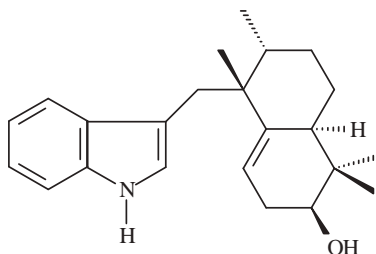
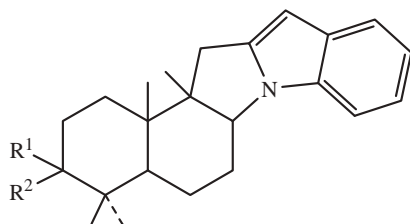
199 R = Me



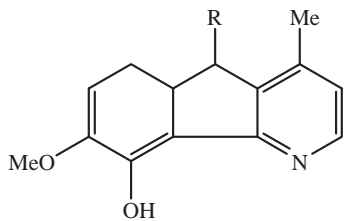
160



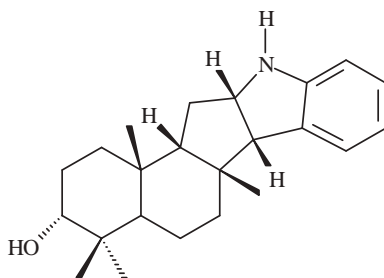
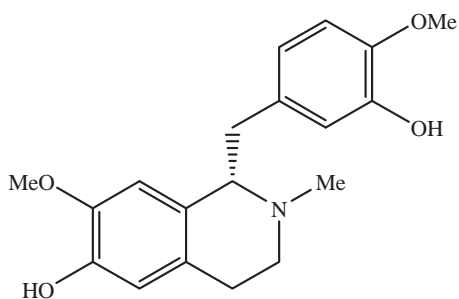
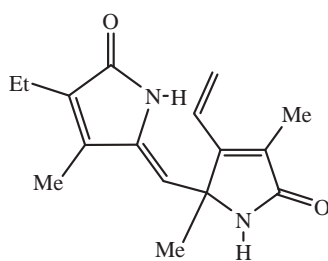
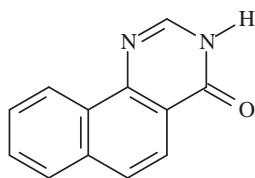
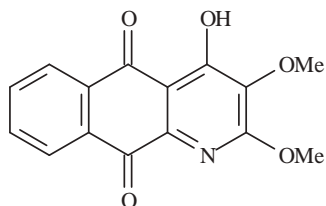
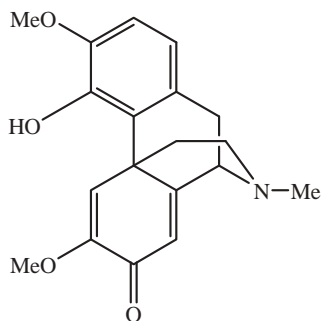
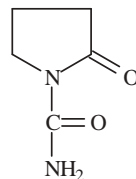
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
164	OMe	H	OH	OMe	H
166	H	H	OH	H	H

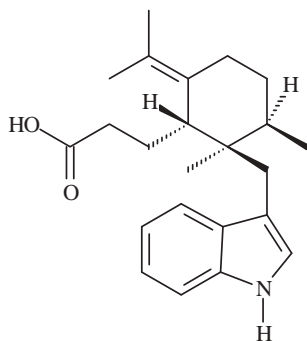
**170****171****174****176**

	R ¹	R ²
177	OAc	H
178	OH	H
179	=O	

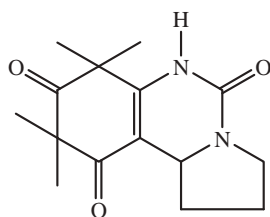


181 R = OH
165 R = (=O)

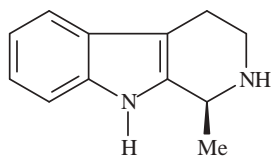
**182****183****184****186****188****189****190**



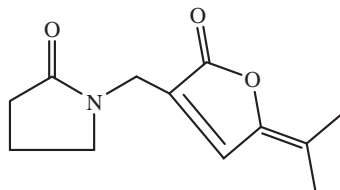
192



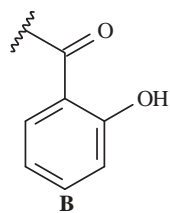
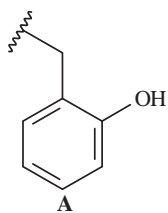
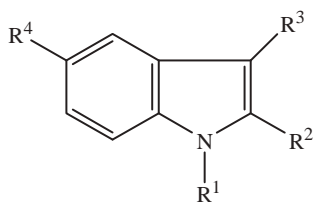
193



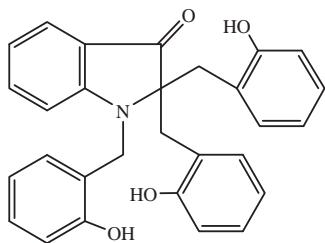
194



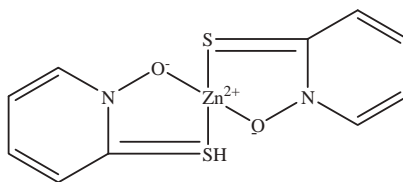
200



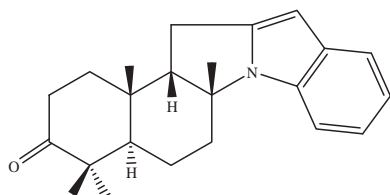
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
202	A	A	A	H
203	A	A	A	A
204	H	B	A	H



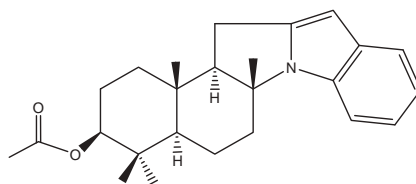
205



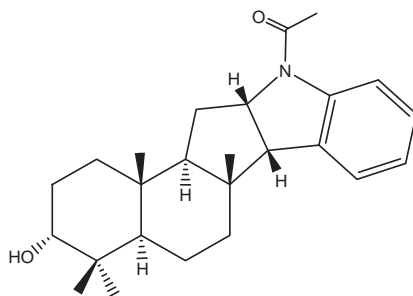
207



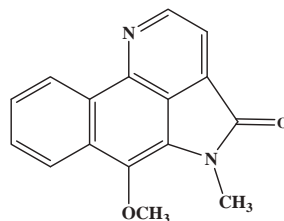
209



210



211



213

REFERENCES

1. Hutchinson, J. In *The Genera of Flowering Plants*; University Press: Oxford, 1964; Vol. 1.
2. Chatrou, L. W.; Rainer, H.; Maas, P. J. M. In *Annonaceae (Soursoy Family)*; Smith, N.; et al., Eds.; *Flowering Plants of Neotropics*; New York Botanical Garden, 2004; pp 18–20.
3. Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Moretti, C.; Jacquemin, H.; Cavé, A. *Planta Med.* **1981**, *41*, 48.
4. Shultz, A. R. In *Botânica Sistemática*; Globo, de Janeiro, R., Eds.; 1963, 2nd ed.
5. Heywood, V. H. In *Flowering Plants of the World*; Oxford University Press: London, 1978.
6. Ngiefu, C. K.; Paquot, C.; Vieux, A. *Oleagineux* **1976**, *31*, 545.
7. Naidu, N. B.; Saletore, S. A. *Indian Soap J.* **1954**, *20*, 141.

8. Savard, J.; Espil, L. *Cent. Tech. For. Trop.* **1951**, Nogent Sur Marne, Publ. No. 3, 7.
9. Klein, E. *Dragoco Rep.* **1975**, 22, 167.
10. Panichpol, K.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1978**, 17, 1363.
11. Leboeuf, M.; Cavé, A.; Bhaumik, P. K.; Mukherjee, B.; Mukherjee, R. *Phytochemistry* **1982**, 21, 2783.
12. Takhtajan, A. In *Flowering Plants, Origin and Dispersal*; Olivier & Boyd: Edinburgh, 1969.
13. Fries, R. E. Annonaceae. In *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, Vol. 17aII; Dunker & Humblot: Berlin, 1959.
14. Keay, R. W. J. "Annonaceae" In *Flora of West Tropical Africa*; London, 1954; Vol. 1.
15. Le Thomas, A. "Annonacées" In *Flore du Gabon*; Paris, 1969; Vol. 16.
16. Hutchinson, J. In *The Families of Flowering Plants*; University Press: Oxford, 1973.
17. Sinclair, J. *Gar. Bull. Singapore* **1955**, 14, 149.
18. Farr, E. R.; Leussink, J.; Stafleu, F. A. *Index Nominum Genericorum (Plantarum)*; Utrecht, 1979.
19. Le Thomas, A. *Pollen Spores* **1981**, 23, 5.
20. Brummit, R. K. *Vasc. Plant. Fam. Genera* **1992**, 491.
21. Andrade, N. C.; Barbosa-Filho, J. M.; Agra, M. F.; Da-Cunha, E. V. L.; Da-Silva, M. S. *Recent Res. Dev. Phytochem.* **2003**, 7, 1–85.
22. Saito, M. L. *Lecta-USF* **1995**, 13, 101.
23. Hsieh, T. J.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, 46, 607.
24. Hsieh, T. J.; Chang, F. R.; Chia, Y. C.; Chen, C. Y.; Lin, H. C.; Chiu, H. F.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1157.
25. Lo, W. L.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 1251.
26. Mathouet, H.; Elomri, A.; Lameiras, P.; Daïch, A.; Vérité, P. *Phytochemistry* **2007**, 68, 1813.
27. Ngantchou, I.; Nyasse, B.; Denier, C.; Blonski, C.; Hannaert, V.; Schneider, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3495–3498.
28. Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Cavé, A.; Moretti, C. *J. Nat. Prod.* **1983**, 46, 335.
29. Ellis, J.; Gellert, E.; Summons, R. E. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 2735.
30. Gellert, E.; Rudzats, R. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 2477.
31. Pai, B. R.; Suguna, H.; Rajeswari, S. *Indian J. Chem.* **1978**, 16, 646.
32. Dyke, S. F.; Gellert, E. *Phytochemistry* **1978**, 17, 599.
33. Ju, J.; Tu, J. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **1999**, 24, 418.
34. Faizi, S.; Khan, R. A.; Khan, S. A.; Tausset, S.; Ahmad, A. *Planta Med.* **2003**, 69, 350.
35. Gu, Z. B.; Li, N. B.; Xu, Y. X.; Liang, H. Q.; Chen, H. S.; Zhang, W. D. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **2001**, 36, 376.
36. Hocquemiller, R.; Rasamisafy, S.; Moretti, C.; Jacquemin, H.; Cavé, A. *Planta Med.* **1981**, 41, 48.
37. Chen, C. Y.; Chang, F. R.; Pan, W. B.; Wu, Y. C. *Phytochemistry* **2001**, 56, 753.
38. Wu, Y. C.; Chang, G. Y.; Duh, C. Y.; Wang, S. K. *Phytochemistry* **1993**, 33, 497.
39. Leboeuf, M.; Cavé, A.; Forgacs, P.; Provost, J.; Chiaroni, A.; Riche, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1205.
40. Costa, E. V.; Pinheiro, M. L. B.; Xavier, C. M.; Silva, J. R. A.; Amaral, A. C. F.; Sousa, A. D. L.; Barison, A.; Campos, F. R.; Ferreira, A. G.; Machado, G. M. C.; Leon, L. L. P. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 292.
41. Costa, E. V.; Pinheiro, M. L. B.; Souza, A. D. L.; Barison, A.; Campos, F. R.; Valdez, R. H.; Ueda-Nakamura, T.; Dias Filho, B. P.; Nakamura, C. V. *Molecules* **2011**, 16, 9714.
42. Matsushige, A.; Kotake, Y.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Ohta, S.; Takeda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 257.
43. Sandoval, D.; Preiss, A.; Schreiber, K.; Ripperger, H. *Phytochemistry* **1985**, 24, 375.
44. Achenbach, H.; Renner, C. *Heterocycles* **1985**, 23, 2075.

45. Achenbach, H. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 653.
46. Rasamizafy, S.; Hocquemiller, R.; Cassels, B. K.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 759.
47. Lopez, J. A.; Laurito, J. G.; Brenes, A. M.; Lin, F. T.; Sharaf, M.; Wong, L. K.; Schiff, P. L., Jr. *Phytochemistry* **1990**, 29, 1899.
48. Spiff, A. I.; Duah, F. K.; Slatkin, D. J.; Schiff, P. L., Jr. *Abstr. 23rd Annu. Meet. Am. Soc. Pharm.* **1982**, 26.
49. Duah, F. K.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. *Diss. Abstr. Int. B* **1984**, 45, 520.
50. Bermejo, A.; Protais, P.; Blazquez, M. A.; Rao, K. S.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 6, 57.
51. Sinz, A.; Matusch, R.; Witte, L.; Santisuk, T.; Chaichana, S.; Reutrakul, V. *Biochem. Syst. Ecol.* **1998**, 26, 139.
52. Roblot, F.; Hocquemiller, F.; Cavé, A.; Moretti, C. *J. Nat. Prod.* **1983**, 46, 862.
53. Lu, S. T.; Wu, Y. C.; Leou, S. P. *Abstr. Int. Res. Cong. Nat. Prod. Coll. Pharm. Univ. N. Carolina Chapel* **1985**, 19.
54. Lu, S. T.; Wu, Y. C.; Leou, S. P. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1829.
55. Castedo, L.; Granja, J. A.; De-Lera, A. R.; Villaverde, M. C. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2781.
56. Rasamizafy, S.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Jacquemin, H. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 1078.
57. Cortes, D.; Ramahatra, A.; Cavé, A.; Bayma, J. C.; Dadoun, H. *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 254.
58. Abu-Zarga, M. H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 471.
59. Ichimaru, M.; Moryiatsu, M.; Nishiyama, Y.; Kato, A.; Juma, F. D.; Nganga, J. N. *Nat. Med.* **1997**, 51, 272.
60. Nishiyama, Y.; Moriyasu, M.; Ichimaru, M.; Iwasa, K.; Kato, A.; Mathenge, S. G.; Mutiso, P. B. C.; Juma, F. D. *Phytochemistry* **2006**, 67, 2671.
61. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Pusset, J. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 466.
62. Leboeuf, M.; Legueut, C.; Cavé, A.; Desconclois, J. F.; Forgacs, P. *Planta Med.* **1980**, 39, 204.
63. Leboeuf, M.; Legueut, C.; Cavé, A.; Desconclois, J. F.; Forgacs, P.; Jacquemin, H. *Planta Med.* **1981**, 42, 37.
64. Tadic, D.; Wannigama, G. P.; Cassels, B. K.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 518.
65. Leboeuf, M.; Cavé, A.; Forgacs, P.; Tiberghien, R.; Provost, J.; Touché, A.; Jacquemin, H. *Plant. Méd. Phytothér.* **1982**, 3, 169.
66. Hasrat, J. A.; Bruyne, T.; Backer, J. P.; Vauquelin, G.; Vlietinck, J. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, 49, 1145.
67. Laprevote, O.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Provost, J.; Forgacs, P.; Jacquemin, H. *Plant. Méd. Phytothér.* **1988**, 3, 159.
68. Castro, I.; Villegas, J. R.; Soeder, B.; Castro, O. *Fitoterapia* **1996**, 67, 181.
69. Paulo, M. Q.; Barbosa-Filho, J. M.; Lima, E. O.; Maia, R. F.; Barbosa, R. C. B. C.; Kaplan, M. A. C. *J. Ethnopharmacol.* **1992**, 36, 39.
70. Cruz, P. E. O.; Costa, E. V.; Moraes, V. R. S.; Nogueira, P. C. L.; Vendramin, M. E.; Barison, A.; Ferreira, A. G.; Prata, A. P. N. *Biochem. Syst. Ecol.* **2011**, 39, 872.
71. Philipov, S.; Kandé, K. M.; Machev, K. *Fitoterapia* **1995**, 56, 275.
72. Bhakuni, D. S.; Tewari, S.; Dhar, M. M. *Phytochemistry* **1972**, 11, 1819.
73. Connolly, J. D.; Haque, M. E.; Hasan, C. M.; Haider, S. S. *Fitoterapia* **1994**, 65, 92.
74. Hsieh, T. J.; Chen, C. Y.; Kuo, R. Y.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1192.
75. Leboeuf, M.; Streith, J.; Cavé, A. *Ann. Pharm. Fr.* **1975**, 33, 43.
76. Yang, T. H.; Huang, W. Y. *Chung Hua Yao Hsueh Tsa Chih* **1989**, 41, 279.
77. Luo, Y.; Li, B.; Zhang, G. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa* **2000**, 12, 1.
78. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Planta Med.* **1977**, 32, 249.

79. Xu, C.; Xie, P.; Zhu, Y.; Sun, N.; Liang, X. *Chung Yao Tung Pao* **1982**, 7, 30.
80. Costa, E. V.; Pinheiro, M. L. B.; Marques, F. A.; Braga, R. M.; Maia, B. H. L. N. S. *Biochem. Syst. Ecol.* **2009**, 37, 43.
81. Achenbach, H.; Renner, C.; Addae-Mensah, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1982, 1623.
82. Hocquemiller, R.; Cabalion, P.; Bruneton, J.; Cavé, A. *Plant. Med. Phytother.* **1978**, 12, 230.
83. Achenbach, H.; Lowel, M. *Phytochemistry* **1995**, 40, 967.
84. Cavé, A.; Rasamizafy, S.; Hocquemiller, R. *Plant. Med. Phytother.* **1986**, 20, 251.
85. Arango, G. J.; Cortes, D.; Cassels, B. K.; Cavé, A.; Merienne, C. *Phytochemistry* **1987**, 26, 2093.
86. Guinaudeau, H.; Ramahatra, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Plant. Med. Phytother.* **1978**, 12, 166.
87. Wu, Y. *Heterocycles* **1989**, 29, 463.
88. Hamonniere, M.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1977**, 16, 1029.
89. Sette, I. M. F.; Da-Cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M.; Da-Silva, M. S. *Pharm. Biol.* **2000**, 38, 318.
90. Caetano, L. C.; Dadoun, H. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 330.
91. Chen, Y. Y.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 904.
92. Miski, M.; Shen, X.; Cooper, R.; Gillum, A. M.; Fisher, D. K.; Miller, R. W.; Higgins, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1519.
93. Mix, D. B.; Guinaudeau, H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 657.
94. Cortes, D.; Davoust, D.; Hadi, A. M.; Myint, S. H.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 862.
95. Willaman, J. J.; Li, H. L. *Lloydia* **1970**, 1, 1.
96. Casagrande, C.; Merotti, G. *Il Farmaco* **1970**, 25, 799.
97. Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Raharisololalao, A. *J. Nat. Prod.* **1981**, 44, 551.
98. Moreira, I. C.; Lago, J. H. G.; Roque, N. F. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, 31, 535.
99. Leboeuf, M.; Cavé, A.; Provost, J.; Forgacs, P.; Jacquemin, H. *Plant. Med. Phytother.* **1982**, 16, 253.
100. Villar, A.; Mares, M.; Rios, J. L.; Cortes, D. *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 151.
101. Sagen, A. L.; Sahpaz, S.; Mavi, S.; Hostettmann, K. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, 31, 1447.
102. Cortes, D.; Yolanda-Torrero, M.; Pilar-D'Ocon, M.; Luz-Candenas, M.; Cavé, A.; Hadi, A. H. A. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 503.
103. Kato, A.; Moriysau, M.; Nishiyama, Y.; Ichimaru, M.; Juma, F. D.; Ogeto, J. O. *Phytochem. Anal.* **1993**, 4, 72.
104. Cavé, A.; Cassels, B. K.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Rasamizafy, S.; Roblot, F.; Davoust, D.; Deverre, J. R.; Khan, K. C.; Hadi, A. H. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 602.
105. Seguineau, C.; Richomme, P.; Fournet, A.; Guinaudeau, H.; Bruneton, J. *Planta Med.* **1991**, 57, 581.
106. Leboeuf, M.; Cavé, A.; El-Tohami, M.; Pusset, J.; Forgacs, P.; Provost, J. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 617.
107. Lavault, M.; Guinaudeau, H.; Bruneton, J.; Sevenet, T.; Hadi, H. A. *Phytochemistry* **1990**, 29, 3845.
108. Rasamizafy, S.; Hocquemiller, F.; Cavé, A.; Fournet, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 674.
109. Nishiyama, Y.; Moriyatsu, M.; Murayama, C.; Ichimaru, M.; Iwasa, K.; Kato, A.; Mathenge, S. G.; Mutiso, P. B. C.; Juma, F. D. *Nat. Med.* **2003**, 57, 74.
110. Nishiyama, Y.; Moriyatsu, M.; Ichimaru, M.; Iwasa, K.; Kato, A.; Mathenge, S. G.; Mutiso, P. B. C.; Juma, F. D. *Nat. Med.* **2000**, 54, 338.
111. Bou-Abdallah, E.; Jossang, A.; Tadic, D.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 273.

112. Chen, C. Y.; Chang, F. R.; Shih, Y. C.; Hsieh, T. J.; Chia, Y. C.; Tseng, H. Y.; Chen, H. C.; Chen, S. J.; Hsu, M. C.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1475.
113. Nieto, M. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 717.
114. Cortes, D.; Saez, J.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 76.
115. Mahiou, V.; Roblot, F.; Fournet, A.; Hocquemiller, R. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 709.
116. Berthou, S.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Guinaudeau, H. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 95.
117. Chavez, D.; Acevedo, L. A.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1119.
118. Hocquemiller, R.; Debitus, C.; Roblot, F.; Cavé, A.; Jacquemin, H. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 353.
119. Mahiou, V.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; De-Arias, A. R.; Inchausti, A.; Yaluff, G.; Fournet, A.; Angelo, A. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 890.
120. Achenbach, H.; Frey, D.; Waibel, R. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1331.
121. Achenbach, H.; Hemrich, H. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1265.
122. Nguyen, T. N.; Valka, I.; Weigl, E.; Simanek, V.; Cortes, D.; Cavé, A. *Fitoterapia* **1991**, *62*, 315.
123. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Sevenet, T. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1028.
124. Liao, Y. H.; Xu, L. Z.; Yang, S. L.; Sun, N. J. *Chung Tsao Yao* **1996**, *27*, 524.
125. Yu, D. L.; Guo, J.; Liao, Y. H.; Xu, L. Z.; Yang, S. L. *Zhiwu Xuebao* **1999**, *41*, 1104.
126. Saito, M. L.; Alvarenga, M. A. *Fitoterapia* **1994**, *65*, 87.
127. Chia, Y. C.; Chang, F. R.; Teng, C. M.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1160.
128. Zhu, G. J.; Yu, J. G.; Luo, X. Z.; Sun, L.; Li, D. Y.; Yang, S. L. *Zhongcaoyao* **2000**, *31*, 813.
129. Zhang, Y. J.; Kong, M.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1050.
130. Talapatra, S. K.; Basu, D.; Chattopadhyay, P.; Talapatra, B. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 903.
131. Likhitwitayawuid, H.; Wirasathien, L.; Jongbnoonprasert, V.; Krungkrai, J.; Aimi, N.; Takayama, H.; Kitajima, M. *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1997**, *7*, 99.
132. Teruna, H. Y.; Waterman, P. G. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 454.
133. Cao, S. G.; Wu, X. W.; Sim, K. Y.; Tan, B. K. H.; Pereira, J. T.; Goh, S. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2143.
134. Choudhury, M. H.; Kamrun, N. A.; Rashid, M. A. *Biochem. Syst. Ecol.* **2001**, *29*, 207.
135. Chanakul, W.; Tuchinda, P.; Anantachoke, N.; Pohmakotr, M.; Piyachaturawat, P.; Jariyawat, S.; Suksen, K.; Jaipetch, T.; Nuntasen, N.; Reutrakul, V. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 864.
136. Lan, Y. H.; Chang, F. R.; Yu, J. H.; Yang, Y. L.; Chang, Y. L.; Lee, S. J.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 487.
137. Philipov, S.; Ivanovska, N.; Istatkova, R.; Velikova, M.; Tuleva, P. *Pharmazie* **2000**, *55*, 688.
138. Nieto, M.; Sevenet, T.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Planta Med.* **1976**, *30*, 48.
139. Sichaem, J.; Rukhsilp, T.; Worawalai, W.; Siripong, P.; Khumkratok, S.; Tip-pyang, S. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 422.
140. Fleischer, T. C.; Waigh, R. D.; Waterman, P. G. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1054.
141. Santos, A. C.; Reyes, F. R. *Univ. Phillipine Nat. Appl. Sci. Bull.* **1932**, *2*, 407.
142. Barger, G.; Sargent, L. J.; Brown, C. J.; Cox, E. G. *J. Chem. Soc.* **1939**, *1939*, 991.
143. Wijeratne, E. M. K.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I.; Haliwanger, R. C.; Eggleston, D. S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7877.
144. Wijeratne, E. M. K.; Hatanaka, Y.; Kikuchi, T.; Tezuca, Y.; Gunatilaka, A. A. L. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1703.
145. Dutra, L. M.; Costa, E. V.; Moraes, V. R. S.; Nogueira, P. C. L.; Vendramin, M. E.; Barison, A.; Prata, A. P. N. *Biochem. Syst. Ecol.* **2012**, *41*, 115.
146. Hasan, C. M.; Haider, S. S.; Hossain, C. F. *J. Bangladesh Acad. Sci.* **1991**, *15*, 59.

147. Cavé, A.; Debourges, D.; Lewin, G.; Moretti, C.; Dupont, C. H. *Planta Med.* **1984**, *50*, 517.
148. Bick, I. R. C.; Preston, N. W. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 2187.
149. Sinz, A.; Matusch, R.; Witte, L. *Biochem. Syst. Ecol.* **1999**, *27*, 111.
150. Ferdous, A. J.; Islam, M. Q.; Hasan, C. M. J. *Bangladesh Acad. Sci.* **1992**, *16*, 99.
151. Johns, S. R.; Lambertson, J. A.; Li, C. S.; Sioumis, A. A. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 363.
152. Chaves, M. H.; Santos, L. A.; Lago, J. H. G.; Roque, N. F. J. *Nat. Prod.* **2001**, *64*, 240.
153. Fiagbe, N. I. Y.; Lin, F. T.; Lin, M. C.; Aly, Y.; Schiff, P. L., Jr. *Planta Med.* **1988**, *54*, 177.
154. Lee, K. H.; Chuah, C. H.; Goh, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1253.
155. Wu, Y. C.; Chang, F. R.; Chen, C. Y. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 406.
156. Lima, J. P. S.; Pinheiro, M. L. B.; Santos, A. M. G.; Pereira, J. L. S.; Santos, D. M. F.; Barison, A.; Silva-Jardim, I.; Costa, E. V. *Rev. Virtual. Quim.* **2012**, *4*, 692.
157. Chan, K. C.; Mahmood, K.; Hadi, A. H.; Shaari, K. *Malaysian J. Sci.* **1987**, *9*, 77.
158. Wu, Y. C.; Chen, C. H.; Yang, T. H.; Lu, S. T.; Mc Phail, D. R.; Mc Phail, A. T.; Lee, K. H. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2191.
159. Hossain, M. S.; Ferdous, A. J.; Hasan, C. M. *Fitoterapia* **1995**, *66*, 463.
160. Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Jacquemin, H.; Cavé, A. *Plant. Med. Phytother.* **1978**, *12*, 259.
161. Silva, D. B.; Matos, M. F. C.; Nakashita, S. T.; Misu, C. K.; Yoshida, N. C.; Carollo, C. A.; Fabri, J. R.; Miglio, H. S.; Siqueira, J. M. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1809.
162. Lan, Y. H.; Leu, Y. L.; Peng, Y. T.; Thang, T. D.; Lin, C. C.; Bao, B. Y. *Planta Med.* **2011**, *77*, 2019.
163. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Sevenet, T.; Padmawinata, K. J. *Nat. Prod.* **1984**, *47*, 504.
164. Zhong, S. M.; Zhao, S. S.; Ning, X. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 4004.
165. Brash, R. M.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 437.
166. Zawawi, N. K. N. A.; Ahmat, N.; Ahmad, R.; Jaafar, F. M.; Ghani, N. A. *Biochem. Syst. Ecol.* **2012**, *43*, 7.
167. Lin, C. H.; Ko, F. N.; Wu, Y. C.; Lu, S. T.; Teng, C. M. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *237*, 109.
168. Wu, Y. C.; Kao, S. C.; Huang, J. F.; Duh, C. Y.; Lu, S. T. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2387.
169. Debourges, D.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 664.
170. Navarro, V. R.; Sette, I. M. F.; Da-Cunha, E. V. L.; Silva, M. S.; Barbosa-Filho, J. M.; Maia, J. G. S. *Rev. Bras. Plant. Med.* **2001**, *3*, 23.
171. Santos, P. R. D.; Morais, A. A.; Braz-Filho, R. J. *Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 396.
172. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5147.
173. Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Saez, J. J. *Nat. Prod.* **1986**, *49*, 854.
174. Willaman, J. J.; Schubert, B. G. *ARS USDA Tech. Bull. 1234*; Govt Print Off: Washington, 1961.
175. Kanokmedhakul, S.; Kanokmedhakul, K.; Yodbuddee, D.; Phonkerd, N. J. *Nat. Prod.* **2003**, *66*, 616.
176. Kanokmedhakul, S.; Kanokmedhakul, K.; Lekphrom, R. J. *Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1536.
177. Achenbach, H.; Raffelsberger, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *28*, 2571.
178. Ropivia, J. E.; Beliveau, J.; Simon, D. Z. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 460.
179. Hocquemiller, R.; Cabalion, P.; Fournet, A.; Cavé, A. *Planta Med.* **1984**, *50*, 23.
180. Renner, C.; Achenbach, H. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 973.
181. Chaves, M. H.; Roque, N. F. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 879.
182. Lu, S. T.; Wu, Y. C. *Heterocycles* **1983**, *20*, 813.

183. Wu, Y. C.; Cheng, Y. D.; Chiu, N. Y.; Huang, S. C.; Kuo, S. C. *China Med. Coll. J.* **1992**, *1*, 41.
184. Wu, J. B.; Cheng, Y. D.; Chiu, N. Y.; Huang, S. C.; Kuo, S. C. *Planta Med.* **1993**, *59*, 179.
185. Fechine, I. M.; Navarro, V. R.; Da-Cunha, E. V. L.; Silva, M. S.; Maia, J. G. S.; Barbosa-Filho, J. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2002**, *30*, 267.
186. Hsieh, T. J.; Chang, F. R.; Chia, Y. C.; Chen, C. Y.; Chiu, H. F.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 616.
187. Lajide, L.; Escoubas, P.; Mizutani, J. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1105.
188. Achenbach, H.; Schwinn, A. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1037.
189. Sinz, A.; Matusch, R.; Witte, L.; Santisuk, T.; Chaichana, S.; Reutrakul, V.; Wangcharoentrakul, S. *Biochem. Syst. Ecol.* **1998**, *26*, 933.
190. Sonnet, P. E.; Jacobson, M. J. *Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1254.
191. Makangara, J. J.; Henry, L.; Jonker, S. A.; Nkunya, M. H. H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 227.
192. Lian, G. E. C.; Lin, W. T.; Rahmani, M. *Orient. J. Chem.* **1998**, *14*, 243.
193. Ec, G. C. L.; Lee, H. L.; Goh, S. H. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 137.
194. Ec, G. C. L.; Lee, Y. K.; Rahmani, M.; Raufiq-Yap, Y. H. *Orient. J. Chem.* **2000**, *16*, 379.
195. Omar, S.; Chee, C. L.; Ahmad, F.; Ni, J. X.; Jaber, H.; Huang, J. S.; Nakatsu, T. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4395.
196. Gonzalez, M. C.; Zafra-Polo, M. C.; Blazquez, M. A. M.; Serrano, A.; Cortes, D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 108.
197. Gu, Z. B.; Liang, H. Q.; Chen, H. S.; Xu, Y. X.; Zhang, W. D.; Liu, N. B. *Zhongcaoyao* **2000**, *31*, 885.
198. Gu, Z. B.; Liang, H. Q.; Chen, H. S.; Xu, Y. X.; Yang, G. J.; Zhang, W. D. *Yunnan Zhiwu Yanjiu* **2000**, *22*, 499.
199. Chen, C. Y.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6247.
200. Waterman, P. G.; Mohammed, I. *Planta Med.* **1984**, *3*, 282.
201. Pootakahm, K.; Waigh, D.; Waterman, P. G. *Abstr. 4th Asian Symp. Med. Plants Spices Bangkok Thailand* **1980**, *93*.
202. Mambu, L.; Martin, M. T.; Razafimahefa, D.; Ramanitrahasimbola, D.; Rasoanaivo, P.; Frappier, F. *Planta Med.* **2000**, *66*, 537.
203. Panichpol, K.; Waigh, R. D.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 621.
204. Rios, J. L.; Cortes, D.; Valverde, S. *Planta Med.* **1989**, *55*, 321.
205. Fechine, I. M.; Silva, M. S.; Cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M.; Agra, M. F. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2002**, *12*, 121.
206. Fechine, I. M.; Tavares, J. F.; Da-Silva, M. S.; Barbosa-Filho, J. M.; Agra, M. F.; Da-Cunha, E. V. L. *Fitoterapia* **2003**, *74*, 29.
207. Tadic, D.; Cassels, B. K.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 537.
208. Faust, J.; Preiss, A.; Ripperger, H.; Sandoval, D.; Schreiber, K. *Pharmazie* **1981**, *36*, 713.
209. Li, Y.; Yang, S.; Xu, L. *Zhongcaoyao* **2002**, *33*, 109.
210. Lima, M. A.; Barbosa-Filho, J. M.; Merlic, C. A.; Doroh, B. C.; Maia, J. G. S.; Silva, M. S.; Cunha, E. V. L. *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 347.
211. Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Moretti, C.; Cavé, A. *Plant. Med. Phytother.* **1984**, *18*, 165.
212. Debourges, D.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 852.
213. Chia, Y. C.; Chang, F. R.; Li, C. M.; Wu, Y. C. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 367.
214. Saez, J.; Fernandez, E.; Jossang, A.; Cavé, A. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 275.
215. Costa, E. V.; Marques, F. A.; Pinheiro, M. L. B.; Vaz, N. P.; Duarte, M. C. T.; Delarmelina, C.; Braga, R. M.; Maia, B. H. L. N. S. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1516.

216. Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Moretti, C. J. *Nat. Prod.* **1986**, *49*, 878.
217. Diaz, M.; Schreiber, C.; Ripperger, H. *Rev. Cub. Farm* **1981**, *15*, 93.
218. Bayma, J. C.; Oliveira, A. B.; Cavé, A.; Dadoun, H. *Planta Med.* **1988**, *54*, 84.
219. Bevalot, F.; Leboeuf, M.; Bouquet, A.; Cavé, A. *Ann. Pharm. Fr.* **1977**, *35*, 65.
220. Da Silva, M. S.; Tavares, J. F.; Queiroga, K. F.; Agra, M. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Almeida, J. R. G. S.; Silva, S. A. S. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1566.
221. Tuchinda, P.; Pohmakotr, M.; Munyoo, B.; Reutrakul, V.; Santisuk, T. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1079.
222. Sinz, A.; Matusch, R.; Van-Elsacker, F.; Santisuk, T.; Chaichana, S.; Reutrakul, V. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1069.
223. Mamoudou, K. K.; Philipov, S.; Dutschewska, H. *Fitoterapia* **1994**, *65*, 89.
224. Akendengue, B.; Ngou-Milama, E.; Roblot, F.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Grellier, P.; Frappier, F. *Planta Med.* **2002**, *68*, 167.
225. Etse, J. T.; Gray, A. I.; Thomas, D. W.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2489.
226. Montenegro, H.; Gutierrez, M.; Romero, L.; Barria, E. O.; Capson, T. L.; Rios, L. C. *Planta Med.* **2003**, *69*, 677.
227. Yang, N. Y.; Xie, N.; Zhi, F. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao* **1999**, *30*, 171.
228. Wijeratne, E. M. K.; Silva, L. B.; Kikuchi, T.; Tezuca, Y.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 459.
229. Wu, Y. C.; Duh, C. Y.; Wang, S. K.; Chen, K. S.; Yang, T. H. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1327.
230. Chan, K. C.; Toh, H. T. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1999.
231. Asaruddin, M. R.; Kiuchi, F.; Honda, G. *Nat. Med.* **2001**, *55*, 149.
232. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cabalion, P.; Cavé, A. *Planta Med.* **1983**, *49*, 20.
233. Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Sevenet, T. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1018.
234. Nishiyama, Y.; Moriyasu, M.; Ichimaru, M.; Iwasa, K.; Kato, A.; Mathenge, S. G.; Mutiso, P. B. C.; Juma, F. D. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 939.
235. Puvanendran, S.; Manoranjan, T.; Wickramasinghe, A.; Karunaratne, D. N.; Kumar, V.; Wijesundara, S.; Carr, G.; Andersen, R.; Karunaratne, V. *J. Natl. Sci. Found. Sri Lanka* **2010**, *38*, 75.
236. Wafo, P.; Nyasse, B.; Fontaine, C.; Sondengan, B. L. *Fitoterapia* **1999**, *70*, 157.
237. Mahmood, K.; Chan, K. C.; Park, M. H.; Han, Y. N.; Han, B. H. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1509.
238. Kaewamatawong, R.; Ruangrunsi, N.; Likhitwitayawuid, K. *J. Nat. Med.* **2007**, *61*, 349.
239. Nishiyama, Y.; Moriyasu, M.; Sonoda, M.; Ichimaru, M.; Iwasa, K.; Kato, A.; Mathenge, S. G.; Juma, F. D. *Nat. Med.* **2000**, *54*, 42.
240. Connolly, J. D.; Haque, E.; Kadir, A. A. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 295.
241. Chen, B.; Feng, C.; Li, B. G.; Zhang, G. L. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 397.
242. Leboeuf, M.; Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Planta Med.* **1983**, *48*, 234.
243. Spiff, A. I.; Duah, F. K.; Slatkin, D. J.; Schiff, P. L., Jr. *Planta Med.* **1984**, *50*, 455.
244. Thang, T. D.; Kuo, P. C.; Luong, N. X.; Dung, N. X.; Van Hac, Le Kuo, Y.; Yang, M.; Wu, T. *Heterocycles* **2009**, *78*, 763–770.
245. Silva, D. B.; Tulli, E. C. O.; Garcez, W. S.; Nascimento, E. A.; Siqueira, J. M. J. *Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1560.
246. Tadic, D.; Cassels, B. K.; Cavé, A.; Goulart, M. O. F.; Oliveira, A. B. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1551.
247. Goulart, M. O. F.; Santana, A. E. G.; Oliveira, A. B.; Oliveira, G. G.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1691.

248. Soonthornchareonnon, N.; Suwanborirux, K.; Bavovada, R.; Patarapanich, C.; Cassidy, J. M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1390.
249. Achenbach, H.; Renner, C.; Addae-Mensah, I. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2501.
250. Nkunya, M. H. H.; Weenen, H. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2217.
251. Wafo, P.; Nyasse, B.; Fontaine, C. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 279.
252. Nkunya, M. H. H.; Jonker, S. A.; Mdee, L. K.; Waibel, R.; Achenbach, H. *Nat. Prod. Lett.* **1996**, *9*, 71.
253. Achenbach, H.; Renner, C.; Waibel, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, *1995*, 1327.
254. Mueller, D.; Davis, R. A.; Duffy, S.; Avery, V. M.; Camp, D.; Quin, R. J. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1538.
255. Leboeuf, M.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2833.
256. Muhammad, I.; Waterman, P. G.; Thomas, D. W. *Fitoterapia* **1986**, *57*, 58.
257. Adeoye, A. O.; Oguntimein, B. O.; Clark, A. M.; Hufford, C. D. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 534.
258. Galeffi, C.; Marini-Bettolo, G. B.; Vecchi, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 1207.
259. Sedmera, P.; Nguyen, T. N.; Valka, I.; Cavé, A.; Cortes, D.; Simanek, V. *Heterocycles* **1990**, *30*, 205.
260. Arango, G. J.; Cortes, D.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1227.
261. Lan, Y. H.; Wang, H. Y.; Wu, C. C.; Chen, S. L.; Chang, C. L.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1597.
262. Hadi, A.; Hamid, A.; Mahmood, K.; Hussain, A.; Chan, K. C.; Cavé, A. *Proc. Malaysian Biochem. Soc. Conf.* **1985**, *11*, 54.
263. Khamis, S. B.; Brown, J. E.; Kirkpatrick, H. E.; Knox, R.; Walker, A.; Wright, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, *50*, 222.
264. Almeida, J. R. G. S.; Lúcio, A. S. S. C.; Barbosa-Filho, J. M.; Agra, M. F.; Silva, M. S.; Cunha, E. V. L.; Uchoa, D. E. A.; Braz-Filho, R. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 456.
265. Almeida, J. R. G. S.; Lima, J. T.; Oliveira, H. R.; Oliveira, M. R.; Meira, P. R. M.; Lúcio, A. S. S. C.; Barbosa Filho, J. M.; Quintans Júnior, L. J. *Nat. Prod. Res.* **2011**, *25*, 1908.
266. Fechine, I. M.; Lima, M. A.; Navarro, V. R.; Cunha, E. V. L.; Silva, M. S.; Barbosa-Filho, J. M.; Maia, J. G. S. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2002**, *12*, 17.
267. Hanssen, E. B.; Chiang, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3588.
268. Ko, F. N.; Wu, Y. C.; Teng, C. M. *J. Chin. Med.* **1994**, *5*, 13.
269. Bevalot, F.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Plant. Med. Phytother.* **1977**, *11*, 315.
270. Forgacs, P.; Desconclois, J. F.; Mansard, D.; Provost, J.; Tiberghien, R.; Tocquer, J.; Touché, A. *Plant. Med. Phytoth.* **1981**, *15*, 10.
271. Cassels, B. K.; Cavé, A.; Davoust, D.; Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Tadic, D. *Chem. Commun.* **1986**, 1481.
272. Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. II* **1981**, *293*, 373.
273. Debourges, D.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Levy, J. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 310.
274. Perez, E.; Saez, J.; Blair, S.; Franck, X.; Figadere, B. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 102.
275. Mahmood, K.; Chan, K. C.; Park, M. H.; Han, Y. H.; Han, B. H. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 965.
276. Lúcio, A. S. S. C.; Almeida, J. R. G. S.; Barbosa-Filho, J. M.; Pita, J. C. L. R.; Castello Branco, M. V. S.; Diniz, M. F. F. M.; Agra, M. F.; Da-Cunha, E. V. L.; Silva, M. S. *Molecules* **2011**, *16*, 7125.
277. Leboeuf, M.; Cavé, A. *Lloydia* **1976**, *39*, 459.
278. Liu, S.; Oguntimein, B.; Hufford, C. D.; Clark, A. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 529.
279. Hufford, C. D.; Liu, S.; Clark, A. M.; Oguntimein, B. O. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 961.

280. Nkunya, M. H. H.; Achenbach, H.; Renner, C.; Waibel, R.; Weenen, H. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1261.
281. Fujita, S.; Ninomiya, M.; Efdia, M.; Ohguchi, K.; Nozawa, Y.; Koketsu, M. *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 1630–1636.
282. Fleischer, T. C.; Waigh, R. D.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1387.
283. Xu, C. R.; Xie, P.; Zhu, Y.; Sun, N. J.; Liang, X. T. *Chung Tsao Yao* **1983**, *14*, 148.
284. Chia, Y. C.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1430.
285. Xu, B. X.; Han, G. Y.; Meng, L. N.; Chen, L.; Dai, Z. B. *Yao Hsueh Tung Pao* **1982**, *17*, 302.
286. Wu, J. B.; Cheng, Y. D.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Iitaka, Y.; Ebizuka, Y.; Sankawa, U. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2202.
287. Chang, F. R.; Wei, J. L.; Teng, C. M.; Wu, Y. C. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2015.
288. Berthou, S.; Jossang, A.; Guinaudeau, H.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2193.
289. Braz-Filho, R.; Gabriel, S. J.; Gomes, C. M. R.; Gottlieb, O. R.; Bichara, M. D. G. A.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1187.
290. Oliveira, A. B.; Oliveira, G. G.; Carazza, F.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2650.
291. Ropivia, J. E.; Beliveau, J.; Simon, D. Z. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1067.
292. Wijeratne, E. M. K.; Lankananda, B. D.; Tezuka, Y.; Nagaoka, T.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1465.
293. Leboeuf, M.; Cavé, A. *Plant. Med. Phytother.* **1980**, *14*, 143.
294. Mahanta, P. K.; Mathur, R. K.; Gopinath, K. W. *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 306.
295. Hu, Z. B.; Liao, S. X.; Mao, S. L.; Zhu, H. P. *Yao Hsueh Hsueh Pao* **2000**, *35*, 277.
296. Leboeuf, M.; Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Chiaroni, A.; Riche, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2889.
297. Protais, P.; Cortes, D.; Pons, J. L.; Lopez, S.; Villaverde, M. C.; Castedo, L. *Experientia* **1992**, *48*, 27.
298. Gozler, B.; Shamma, M. J. *Nat. Prod.* **1984**, *47*, 753.
299. Hasan, C. M.; Healey, T. M.; Waterman, P. G.; Schwalbe, C. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, *1982*, 2807.
300. Zhang, Y. J.; Kong, M.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *Chin. Chem. Lett.* **1998**, *9*, 1029.
301. Hocquemiller, R.; Debitus, C.; Roblot, F.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4247.
302. Zhang, Z.; Elsohly, H.; Jacob, M. R.; Pasco, D. S.; Walker, L. A.; Clark, A. M. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 856.
303. Guinaudeau, H.; Berthous, S.; Jossang, A.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Abstr. Int. Res. Cong. Nat. Prod. Coll. Pharm. Univ. N. Carolina Chapel Hill* **1985**, *18*.
304. Dehaussy, H.; Tits, M.; Angenot, L. *Planta Med.* **1983**, *49*, 25.
305. Leclercq, J.; Dehaussy, H.; Goblet, M. C.; Wauters, J. N.; Angenot, L. *J. Pharm. Belg.* **1985**, *40*, 251.
306. Cavé, A.; Guinaudeau, H.; Leboeuf, M.; Ramahatra, A.; Razafindrazaka, J. *Planta Med.* **1978**, *33*, 243.
307. Abdelatti, S. M. *Diss. Abstr. Int. B* **1985**, *45*, 3514.
308. Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Cavé, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 911.
309. Muhammad, I.; Dunbar, D. C.; Takamatsu, S.; Walker, L. A.; Clark, A. M. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 559.
310. Laprevote, O.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 984.
311. Laprevote, O.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 555.
312. Leboeuf, M.; Cavé, A.; Touche, A.; Provost, J.; Forgacs, P. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 53.
313. Garbarino, J. A.; Petzall, W.; Salazar, J. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1984**, *15*, 67.

314. Achenbach, H.; Renner, C.; Worth, J.; Addae-Mensah, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1132.
315. Lee, N. H. S.; Xu, Y. J.; Goh, S. H. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1158.
316. Waterman, P. G.; Pootakahm, K. *Planta Med.* **1979**, 37, 247.
317. Xie, N.; Zhong, S. M.; Zhao, S. X.; Waterman, P. G. *J. Chin. Pharmaceut. Univ.* **1989**, 20, 321.
318. Xie, N.; Zhong, S.; Zhao, S.; Waterman, P. G. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao* **1989**, 20, 321.
319. Xie, N.; Yang, N. Y. *Chin. Chem. Lett.* **1999**, 10, 671.
320. Yang, N. Y.; Xie, N.; Kong, L. Y.; Li, G. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, 11, 409.
321. Zhang, J.; El-Shabrawy, A. R. O.; El-Shanawany, M. A.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. L. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 800.
322. Harrigan, G. G.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I.; Chan, G. W.; Johnson, R. K. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 68.
323. Gottlieb, O. R.; Magalhaes, A. F.; Magalhaes, E. G.; Maia, J. G. S.; Marsaioli, A. J. *Phytochemistry* **1978**, 17, 837.
324. Diaz, P. P.; Diaz, M. P.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1985**, 16, 107.
325. Campos, F. R.; Batista, R. L.; Batista, C. L.; Costa, E. V.; Barison, A.; Santos, A. G.; Pinheiro, M. L. B. *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, 36, 804.
326. Abdelatti, S. M.; Ammar, H. A.; Phoebe, C. H., Jr.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. J. *Abstr. Annu. Meet. Am. Soc. Pharm.* **1982**, 16.
327. Abd-El Atti, S. M.; Ammar, H. A.; Phoebe, C. H., Jr.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. J. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 476.
328. Phoebe, C. H., Jr.; Schiff, P. L., Jr. *Diss. Abstr. Int. B* **1980**, 41, 2128.
329. Costa, E. V.; Marques, F. A.; Pinheiro, M. L. B.; Braga, R. M.; Delarmelina, C.; Duarte, M. C. T.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E.; Maia, B. H. L. N. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 18, 1111.
330. Jumana, S.; Hasan, C. M.; Rashid, M. A. *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, 28, 483.
331. Weniger, B.; Aragon, R.; Deharo, E.; Bastida, E.; Codina, C.; Lobstein, A.; Anton, R. *Pharmazie* **2000**, 55, 867.
332. Muhammad, I.; Hasan, C. M. *J. Bangladesh Acad. Sci.* **1987**, 11, 1.
333. Waterman, P. G.; Muhammad, I. *Phytochemistry* **1985**, 24, 523.
334. Phoebe, C. H., Jr.; Ammar, H. A.; Abdelatti, S.; Schiff, P. L., Jr.; Knapp, J. E.; Slatkin, D. J. *Abstr. Joint Meet. Am. Soc. Pharm. Soc. Econ. Bot.* **1981**, 65.
335. Hocquemiller, R.; Cabalion, P.; Bouquet, A.; Cavé, A.; Janot, M. M. *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1977**, 285, 447.
336. Lopez, J. A.; Laurito, J. G.; Lin, F. T.; Sharaf, M.; Wong, L. K.; Schiff, P. L. *Planta Med.* **1993**, 59, 191.
337. Kunesch, N.; Cavé, A.; Leboeuf, M.; Hocquemiller, R.; Dubois, G.; Guittet, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4937.
338. Wu, Y. C.; Lu, S. T.; Wu, T. S.; Lee, K. H. *Heterocycles* **1987**, 26, 9.
339. Thuy, T. T. T.; Quan, T. D.; Anh, N. T. H.; Sung, T. V. *Nat. Prod. Res.* **2012**, 26, 1296.
340. Bhaumik, P. K.; Mukherjee, B.; Juneau, J. P.; Bhacca, N. S.; Mukherjee, R. *Phytochemistry* **1979**, 18, 1584.
341. Nieto, M.; Cavé, A.; Leboeuf, M. *Lloydia* **1976**, 39, 350.
342. Awang, K.; Abd, S.; Azziz, Hadi, A.; Morita, H.; Hirasawa, Y.; Lizuka, T.; Litaudon, M.; Mukhtar, R. *Heterocycles* **2007**, 71, 2055.
343. Hasan, C. M.; Islam, M. O.; Rashid, M. A. *Pharmazie* **1995**, 50, 227.
344. Dabrah, T. T. *Diss. Abstr. Int. B* **1984**, 44, 2425.
345. Dabrah, T. T.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1983**, 46, 436.
346. Nieto, M.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1975**, 14, 2508.

347. Siqueira, J. M.; Ziminiana, M. G.; Resende, U. R.; Boaventura, M. A. D. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 185.
348. Pimenta, L. P.; Mendonça, D. D. *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 1948.
349. Hsu, C. C.; Dobberstein, R. H.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *Lloydia* **1977**, *40*, 152.
350. Nkunya, M. H. H.; Jonker, S. A.; Makangara, J. J.; Waibel, R.; Achenbach, R. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1067.
351. Fashuddin, B. A.; Shanty, V.; Atan, M. S. *Pertanika* **1991**, *14*, 355.
352. Orfila, L.; Rodriguez, M.; Colman, T.; Hasegawa, M.; Merentes, E.; Arvelo, F. J. *Ethnopharmacol.* **2000**, *71*, 449.
353. Hsieh, T. J.; Wu, Y. C.; Chen, S. C.; Huang, S. C.; Chen, C. Y. *J. Chin. Chem. Soc. Taip.* **2004**, *51*, 869.
354. Rao, J. U. M.; Giri, G. S.; Hanumaiah, T.; Rao, K. V. J. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 346.
355. Husain, K.; Jamal, J. A.; Jalil, J. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 465.
356. Le-Quesne, P. W.; Raffauf, R. F.; Pai, N. N.; Zhao, Y. Y. *Fitoterapia* **1992**, *63*, 186.
357. Ec, G. C. L.; Chuah, C. H.; Sha, C. K.; Gob, S. H. *Nat. Prod. Lett.* **1996**, *9*, 141.
358. Zakaria, M. B.; Saito, I.; Matsuura, T. *Int. J. Crude. Drug. Res.* **1989**, *27*, 92.
359. Ammar, H. A.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. J. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 392.
360. Li, C.; Lee, D.; Graf, T. N.; Phifer, S. S.; Nakanishi, Y.; Riswan, S.; Setyowati, F. M.; Saribi, A. M.; Soejarto, D. D.; Farnsworth, N. R.; Falkinham, J. O.; Kroll, D. J.; Kinghorn, A. D.; Wani, M. C.; Oberlies, N. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 4919.
361. Deepralard, K.; Pengsuparp, T.; Moriyasu, M.; Kawanish, K.; Suttisri, R. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 696.
362. Tinto, W. F.; Blair, L. C.; Reynolds, W. F.; Mc-Lean, S. J. *Nat. Prod.* **1992**, *55*, 701.
363. El-Shanawany, M. A.; Slatkin, D. J.; Schiff, P. L.; El-Shabrawy, A. *Bull. Pharm. Sci. Assiut. Univ.* **1985**, *8*, 127.
364. Ghani, N. A.; Ahmat, N.; Ismail, N. H.; Zakaria, I.; Zawawi, N. K. N. A. *Res. J. Med. Plant* **2012**, *6*, 74.
365. Padma, P.; Dhosa, R. L.; Sahai, M. *Indian J. Nat. Prod.* **1999**, *15*, 25.
366. Fevrier, A.; Ferreira, M. E.; Fournet, A.; Yaluff, G.; Inchausti, A.; De-Arias, A. R.; Hocquemiller, R.; Waechter, A. I. *Planta Med.* **1999**, *65*, 47.
367. Paulo, M. Q.; Kaplan, M. A. C.; Laprevote, O.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Fitoterapia* **1991**, *62*, 150.
368. Etsé, J. T.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1903.
369. Waechter, A. I.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Bories, C.; Munoz, V.; Fournet, A. *Phytother. Res.* **1999**, *13*, 175.
370. Siqueira, J. M.; Bomm, M. D.; Pereira, N. F. G.; Garcez, W. S.; Boaventura, M. A. D. *Quim. Nova* **1998**, *21*, 557.
371. Cortes, D.; Wannigama, G. P.; Saez, J.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2693.
372. Liang, G. J.; Han, G. Y. *Chung Tsao Yao* **1988**, *19*, 150.
373. Saez, A.; Blair, S.; Saez, J. *Rev. Colomb. Quim.* **1997**, *26*, 43.
374. Cortes, D.; Saez, J.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Heterocycles* **1986**, *24*, 607.
375. Saez, J.; Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Abstr. Int. Res. Cong. Nat. Prod. Coll. Pharm. Univ. N. Carolina. Abstr.* **1985**, *76*.
376. Zabel, V.; Watson, W. H.; Phoebe, C. H., Jr.; Knapp, J. E.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. J. *Abstr. Acad. Pharm. Sci. Mtg. San Antonio* **1980**, *10*, 110.
377. Zabel, V.; Watson, W. H.; Phoebe, C. H., Jr.; Knapp, J. E.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. J. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 94.
378. Phoebe, C. H., Jr.; Knapp, J. E.; Schiff, P. L., Jr.; Slatkin, D. J. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 94.
379. Rupperecht, J. K.; Hui, Y. H.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 237.
380. Kuo, R. Y.; Chang, F. R.; Chen, C. Y.; Teng, C. M.; Yen, H. F.; Wu, Y. C. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 421.

381. Prachayasittikul, S.; Manam, P.; Chinworrungsee, M.; Ayudhya, S. I. N.; Ruchirauat, S.; Prachayasittikul, V. *Molecules* **2009**, *14*, 4414.
382. Yang, T. H.; Chen, C. M.; Kuan, S. S. *J. Chin. Chem. Soc.* **1971**, *18*, 133.
383. Vila-Nova, N. S.; Morais, S. M.; Falcão, M. J. C.; Machado, L. K. A.; Beviláqua, C. M. L.; Costa, I. R. S.; Brasil, N. V. G. P. S.; Andrade Júnior, H. F. *Ver. Soc. Bras. Med. Trop.* **2011**, *44*, 567.
384. Nwaji, M. N.; Onyiriuka, S. O.; Taylor, D. A. H. *Chem. Commun.* **1972**, 327.
385. Ohsawa, K.; Kato, S.; Honda, H.; Yamamoto, I. *J. Agric. Sci.* **1990**, *34*, 253.
386. Tavares, J. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Silva, M. S.; Maia, J. G. S.; Da-Cunha, E. V. L. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2005**, *15*, 115.
387. Moreira, I. C.; Lago, J. H. G.; Roque, N. F. *Biochem. Syst. Ecol.* **2005**, *33*, 948.
388. Djakoure, A. L. *Ann. Univ. Abidjan. Ser. C* **1981**, *17*, 105.
389. Mahmood, K.; Pais, M.; Fontaine, C.; Ali, H. M.; Hamid, A.; Hadi, A.; Guittet, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1795.
390. Carollo, C. A.; Siqueira, J. M.; Garcez, W. S.; Diniz, R.; Fernandes, N. G. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1222.
391. Lekphrom, R.; Kanokmedhakul, S.; Kanokmedhakul, K. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *125*, 47.
392. Hsu, C. C.; Dobberstein, R. H.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *Lloydia* **1977**, *40*, 505.
393. Maranon, J. M. *Phillipine J. Sci.* **1929**, *38*, 259.
394. Lima, M. A.; Fechine, I. M.; Silva, M. S.; Maia, J. G. S.; Da-Cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 423.
395. Sun, N. J.; Ho, D. K.; Hu, X. E.; Sneddon, J. M.; Stephens, R. E.; Cassady, J. M. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 35.
396. Titanji, V. P. K.; Evehe, M. S.; Ayafor, J. F.; Kimbu, S. F. *Acta Leiden.* **1990**, *59*, 377.
397. Achenbach, H.; Lowel, M. *Planta Med.* **1993**, *59*, 388.
398. Koyama, J.; Sugita, T.; Suzuta, Y. *Heterocycles* **1979**, *12*, 1017.
399. Almeida, M. E. L.; Braz-Filho, R.; Von Bülow, V.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1186.
400. Phoebe, C. H., Jr.; Schiff, P. L., Jr.; Knapp, J. A.; Slatkin, D. J. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1977.
401. Zhou, L. D.; Yu, J. G.; Guo, J.; Yang, S. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **2001**, *26*, 39.
402. Lee, T. H.; Wang, M. J.; Chen, P. Y.; Wu, T. Y.; Wen, W. C.; Tsai, F. Y.; Lee, C. K. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1960.
403. Rodriguez, M.; Hasegawa, M.; Mendez, J.; Pereira, G.; Arvelo, F. *Fitoterapia* **1999**, *70*, 74.
404. El-Shanawany, M. A.; Slatkin, D. J.; Schiff, P. L., Jr.; El-Shabrawy, A. *Bull. Pharm. Sci. Assiut. Univ.* **1985**, *8*, 172.
405. Zhang, J.; El-Shabrawy, A. R.; El-Shanawany, M. A.; Schiff, P. L., Jr. *Abstr. 27th Annu. Meet. Am. Soc. Pharm. Abstr.* **1986**, *54*.
406. Shabrawy, E. *Diss. Abstr. Int. B* **1985**, *45*, 3514.
407. Bevalot, F.; Leboeuf, M.; Cavé, A. C. *R. Acad. Sci. Ser. C* **1976**, *282*, 865.
408. Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2276.
409. Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Paulo, M. Q.; Fournet, A. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 438.
410. Angeles, L. T.; Paragas, Z.; Sotto, A. S. *Colombo Sri Lanka February* **1977**, 1977; p 18.
411. Van-Beek, T. A.; Verpoorte, R.; Baerheim-Svendsen, A.; Santos, A. C.; Olay, L. P. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 226.
412. Castañeda, P.; Garcia, E.; Mata, R. *Fitoterapia* **1994**, *65*, 478.
413. Cava, M. P.; Wakisak, K.; Noguchi, I.; Edie, D. L.; Rocha, A. I. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3588.

414. Leboeuf, M.; Hamonniere, M.; Cavé, A.; Gottlieb, H. E.; Kunesch, N.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3559.
415. Falshaw, C. P.; King, T. J.; Okorie, D. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2311.
416. Okorie, D. A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2005.
417. Riche, C.; Chiaroni, G.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Planta Med.* **1980**, *39*, 206.
418. Hocquemiller, R.; Dubois, G.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Kunesch, N.; Riche, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5057.
419. Oguntimein, B.; Ekundavo, O.; Laakso, I. *Flavour Fragrance J.* **1989**, *4*, 193.
420. Chang, F. R.; Chen, C. Y.; Wu, P. H.; Kuo, R. Y.; Chang, Y. C.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 746.
421. Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Saez, J.; Cavé, A. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1390.
422. Taha, H.; Hadi, A. H. A.; Nordin, N.; Najmuldeen, I. A.; Mohamad, K.; Shirota, O.; Nugroho, A. E.; Piow, W. C.; Kaneda, T.; Morita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 896.
423. You, M.; Wickramaratne, D. B. M.; Silva, G. L.; Chai, H.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 598.
424. Kro, R. Y.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7907.
425. Morita, H.; Sato, H.; Chan, K. L.; Choo, C. Y.; Itokawa, H.; Takeya, K.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1748.
426. Orabi, K. Y.; Walker, L. A.; Clark, A. M.; Hufford, C. D. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 685.
427. Din, L. B.; Colegate, S. M.; Razak, D. A. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 346.
428. Cavé, A.; Kunesch, N.; Leboeuf, M.; Bevalot, F.; Chiaroni, A.; Riche, C. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 103.
429. Yoo, H. D.; Cremin, P. A.; Zeng, C. L.; Garo, E.; Williams, C. T.; Lee, C. M.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Hu, J. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 122.
430. Tattersfield, F.; Potter, C. *Ann. Appl. Biol.* **1940**, *27*, 262.
431. Hufford, C. D.; Oguntimein, B. *Abstr. 23 Annu. Meet. Am. Soc. Pharm.* **1982**.
432. Hufford, C. D.; Oguntimein, B.; Martin, M.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 371.
433. Sette, I. M. F.; Da-Cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M.; Agra, M. F.; Da-Silva, M. S. *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, *28*, 393.
434. Jogbunprasert, V.; Bavovada, R.; Theraratchailert, P.; Rungserichai, R.; Likhitwitawuid, K. *Sci. Asia* **1999**, *25*, 31.
435. Diaz, A. M. P.; Diaz, P. P.; Joseph-Natan, P. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1988**, *19*, 58.
436. Waterman, P. G.; Mohammad, I. *Chem. Commun.* **1984**, 1280.
437. Muhammad, I.; Waterman, P. G. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 571.
438. Bouquet, A.; Cavé, A.; Paris, R. R. *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1970**, *271*, 1100.
439. Han, G. Y.; Shen, Q. H.; Chiang, W.; Li, Y. T.; Wang, G. S.; Zhang, C. S. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa* **1999**, *11*, 33.
440. Han, G. Y.; Xu, B. X.; Wang, X. P.; Liu, M. Z.; Meng, L. N.; Chen, Z. L.; Zhu, D. Y. *Hua Hsueh Hsueh Pao* **1981**, *39*, 433.
441. Han, K. Y.; Hsu, B. C.; Wang, J. P.; Liu, M. C.; Hsu, X. Y.; Meng, C. L.; Chen, C. L.; Chu, D. Y. *Ko Hsueh Tung Pao* **1980**, *25*, 285.
442. Yao, J. Z.; Liang, H. Q.; Liao, S. X. *Yao Hsueh Hsueh Pao* **1994**, *29*, 845.
443. Mishra, B. B.; Kale, R. R.; Singh, R. K.; Tiwari, V. K. *Fitoterapia* **2009**, *80*, 81.
444. Hasrat, J. A.; Pieters, L.; De Backer, J. P.; Vauquelin, G.; Vlietinck, A. J. *Phytomedicine* **1997**, *4*, 133.

445. Granell, S.; Andreu, I.; Marti, D.; Cave, A.; Aragon, R.; Estornell, E.; Cortes, D.; Zafra-Polo, M. C. *Planta Med.* **2004**, *70*, 266.
446. Da Silva, D. B.; Tulli, E. C. O.; Militão, G. C. G.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Albuquerque, S.; de Siqueira, J. M. *Phytomedicine* **2009**, *16*, 1059.
447. Wu, Y. C.; Chang, G. Y.; Ko, F. N.; Teng, C. M. *Planta Med.* **1995**, *61*, 146.
448. Murugesan, N.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4521.
449. Brochmann-Hanssen, E.; Chiang, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3588.
450. Barbosa-Filho, J. M.; Da-Cunha, E. V. L.; Gray, A. I. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: London, 2000; Vol. 54, p 1.



Capítulo 2

Isolamento e identificação de alcaloides de
Anaxagorea dolichocarpa Sprague & Sandwith (Annonaceae)

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Considerações sobre o gênero *Anaxagorea* A.St.-Hil.

Anaxagorea é um gênero transpacífico, com três espécies na Ásia e cerca de 20 espécies no continente americano distribuído na América Central e América do Sul (TEICHERT;DORTTERL;GOTTSBERGER,2011) (Figura 1,pág.202). No Brasil ocorre 14 espécies localizadas em sua grande maioria na Floresta Amazônica (MAAS; 2010; MAAS ;WESTRA,1985).

As espécies deste gênero se apresentam como árvores, arvoretas ou arbustos, possuem tricomas simples ou estrelados e microscópicos. Sua flor ou inflorescência é axilar ou raramente terminal e monoclina; possui três sépalas, raramente livres ou conatas na base, valvares ou imbricadas. Possui seis pétalas, raramente livres, valvares, sendo as internas menores. Os estames são numerosos com anteras não septadas transversalmente e seus estaminódios estão presentes. Conectivo dilatado, plano com poucos ou numerosos carpelos e dois óvulos sub-basais. O Fruto é apocárpico, carpídios claviformes, deiscentes, com duas sementes sem arilo e lustrosas (LOBÃO et al., 2005).

Apenas 5 espécies, das 26 relatadas para esse gênero, foram investigadas fitoquimicamente, de onde foram isolados lignoides, flavonoides, xantonas, esteroides e alcaloides aporfínicos. Alguns dos principais compostos químicos isolados de espécies deste gênero estão sumarizados na Tabela 1 (pág 203) e Quadro 1(pág. 204).

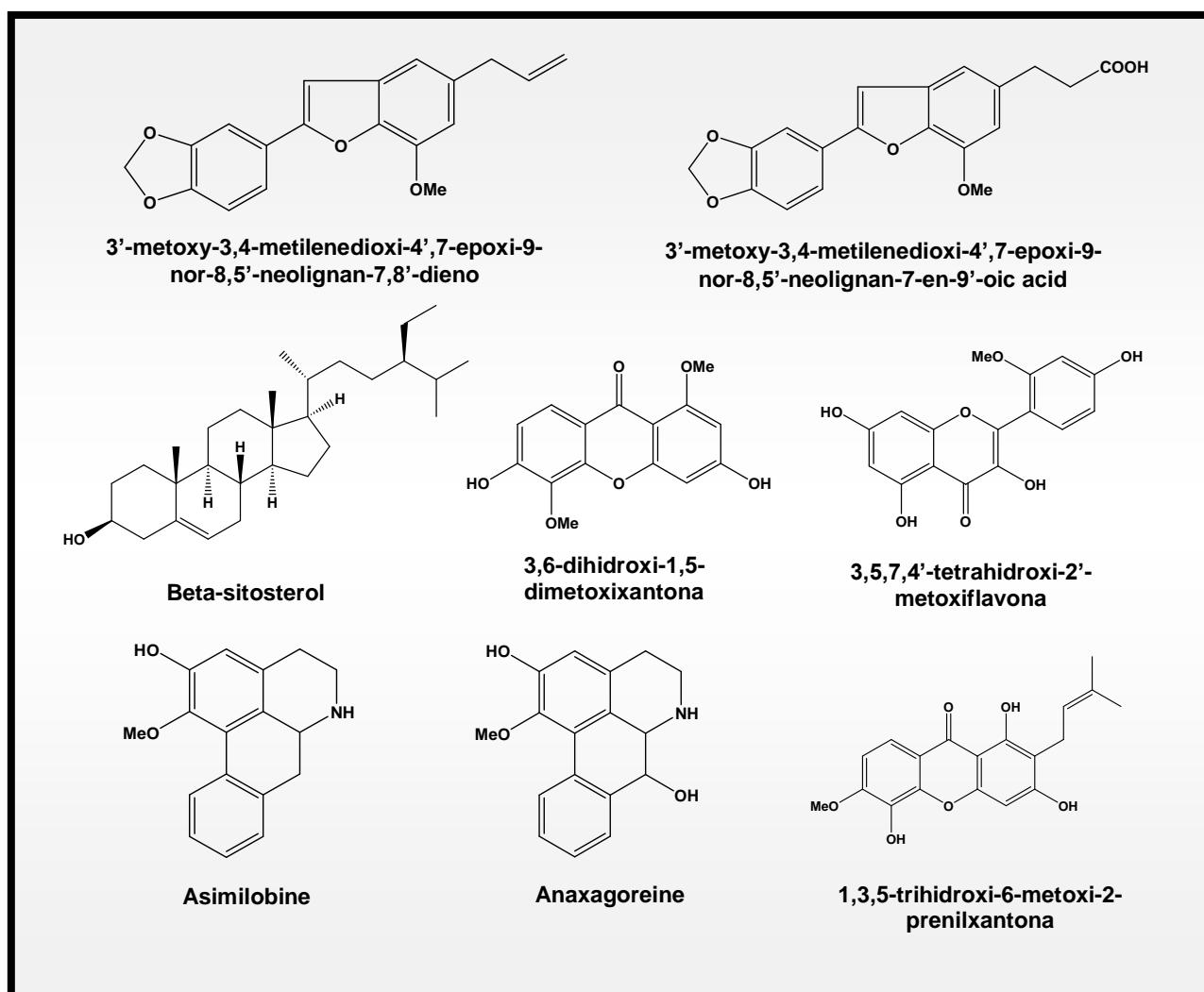


Figura 1. Mapa de distribuição geográfica do gênero *Anaxagorea*, representado em verde. (Adaptado de: <http://www.tropicos.org/NamePage.aspx?nameid=40013549&tab=maps>, Acesso em: 09 de Julho de 2015).

Tabela 1: Alguns constituintes químicos de espécies do gênero *Anaxagorea*

Classe do composto	Substância isolada	Espécie vegetal	Referência
Alcaloide	Asimilobina	<i>A. dolichocarpa</i>	HOCQUEMILLER et al., 1981
		<i>A. prinoides</i>	HOCQUEMILLER et al., 1981
	Anaxagoreína	<i>A. dolichocarpa</i>	HOCQUEMILLER et al., 1981
		<i>A. prinoides</i>	HOCQUEMILLER et al., 1981
Poliprenoide	Anaxagorea poliprenol 70	<i>A. brevipes</i>	SASAK & CHOJNACKI, 1973
Lignoides	3'-metoxi-3,4-metilenedioxi-4',7-epoxi-9-nor-8,5'-neolignan-7,8'-dieno	<i>A. clavata</i>	DIAZ, 1997
	Ácido 3'-metoxy-3,4-metilenedioxi-4',7-epoxi-9-nor-8,5'-neolignan-7-en-9'-óico	<i>A. clavata</i>	DIAZ, 1997
Xantona	Gentiseína	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-5-6-tetrahidroxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2001
	1-3-5-trihidroxi-2-prenilxantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-5-trihidroxi-4-(3-hidroxi-3-metil-butilxantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-5-trihidroxi-4-prenilxantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-5-trihidroxi-6-metoxi-2-prenilxantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-5-trihidroxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-6-7-tetrahidroxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2001
	1-3-6-trihidroxi-4-prenilxantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-6-trihidroxi-5-metoxi-4-prenilxantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	1-3-6-trihidroxi-5-metoxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	3-5-6-trihidroxi-1-metoxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2001
	3-5-dihidroxi-1-metoxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	3-6-dihidroxi-1-5-dimetoxixantona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	3-7-dihidroxi-1-metoxixantona: 6-O-β-D-glucosídeo	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002
	5-6-dihidroxi-1-metoxixantona: 3-O-β-D-glucosídeo	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002
Esteróide	β-sitosterol	<i>A. clavata</i>	DIAZ et al., 1997
Flavonoide	Astragalina	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Biochanina A	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Crisina	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Kaempferol	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002
	Orobol	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Taxifolina	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Quercetina	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Quercimeritina	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002
	Gancaonina P	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2001
	3-4'-5-7-tetrahidroxi-2'-metoxi-flavona	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002
	Kaempferol-3-7-di-O-β-D-glicosídeo	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002
	Naringenina-8-iso-pentenil	<i>A. luzonensis</i>	KITAOKA et al., 1998
	Orobol-3'-metil	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2000
	Orobol-6-C-β-D-glucosídeo	<i>A. luzonensis</i>	GONDA et al., 2002

Quadro 1. Algumas substâncias isoladas de espécies do gênero *Anaxagorea*.



1.2. Considerações sobre *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

Anaxagorea dolichocarpa é a espécie de mais ampla distribuição geográfica do gênero *Anaxagorea* e também a mais comum (Figura 2, pág.205). Ocorre desde a Colômbia até o sudeste do Brasil, geralmente em floresta ombrófila. Suas flores estão presentes de setembro a dezembro e seus frutos apenas em setembro. É uma espécie neotropical de Annonaceae comum e bem distribuída é conhecida por diversos nomes populares, que variam de região para região. Os mais comuns são: "aratiaem-brabo", "paixinho", "envira-de-jacú", "maraúba-grande", "senzala" e "mium-açu" (PONTES et al., 2004; ANDRADE et al., 2007; MAAS et al., 2012).

No mundo, *Anaxagorea dolichocarpa* pode ser encontrada da Costa Rica até a Bolívia e, no Brasil, possui ampla distribuição e ocorre nos estados

do Amapá, Pará, Amazonas, Acre, Rondônia, Paraíba, Pernambuco, Bahia, Goiás, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro (MAAS et al., 2012), habitando florestas úmidas, ocorrendo isoladamente ou em grupo de até seis indivíduos. Na Paraíba pode ser encontrada em remanescentes de mata atlântica, principalmente nos municípios de Santa Rita, Cruz do Espírito Santo, Mamanguape e Sapé (Figura 3, pág. 205) (MAAS; WESTRA, 1985; PONTES et al. 2004; LOBÃO et al., 2005).



Figura 2. Mapa de distribuição geográfica da espécie *Anaxagorea dolichocarpa*, representado em verde. (Adaptado de: <http://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Anaxagorea+dolichocarpa>, Acesso em: 04 de Julho de 2015)

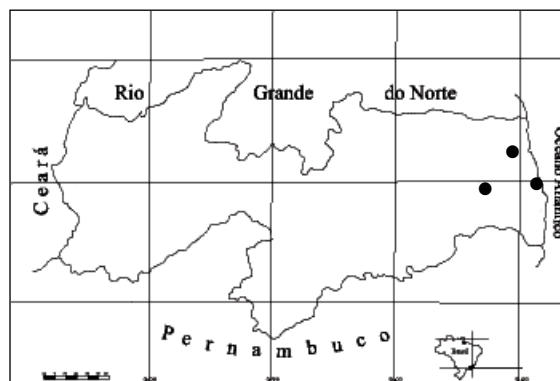


Figura 3. Mapa de distribuição geográfica da espécie *Anaxagorea dolichocarpa* (●) na Paraíba. (Adaptada de PONTES et al., 2004).

Pontes et al., (2004) descreve botanicamente os indivíduos da espécie como sendo (Figura 4):

Árvores. Ramos acinzentados, tricomas submicroscópicos, estrelados, ferrugíneos, na extremidade dos ramos jovens, glabrescentes quando maduros. Folhas com pecíolo sulcado, retorcido, 1,5-2,5 cm, tricomas esparsos, submicroscópicos, estrelados, ferrugíneo quando jovem, glabrescente quando maduro; lâmina oblongo-lanceolada ou oblonga, 20-23x6,5-10 cm, cartácea, base aguda a obtusa, ápice acuminado, 11-13 pares de nervuras secundárias, glabra na face ventral, tricomas esparsos, estrelados, ferrugíneos, na face dorsal, principalmente na base e na nervura principal. Flores solitárias, axilares, ou inflorescências com 2-4 flores. Flor ca. de 2x1,5 cm; pedicelo 0,5-1 cm compr., indumento denso, tricomas simples, curtos, hialinos. Sépalas livres, oblongas a ovadas, ca. de 1x0,5 cm, indumento esparso no ápice e nas margens da face interna, tricomas simples, indumento denso na face externa, principalmente na base, tricomas estrelados, ferrugíneos. Pétalas 6, livres, carnosas; pétalas externas oblongas, ca. 1,5x1 cm, tricomas densos, estrelados, em ambas as faces, principalmente na região mediana da face externa; pétalas internas lanceoladas, côncavas da região mediana a região basal da pétala, ca. 1,5x0,5 cm, tricomas estrelados, ferrugíneos, na região mediana, no ápice e nas margens. Estames laminares, ca. 0,5 cm compr., glabros; estaminódios presentes entre os carpelos e os estames, ca. 0,5 cm compr. Carpelos numerosos, angulosos, ca. 0,3 cm compr., pubescentes, 2 óvulos basais, estigma papiloso. Fruto apocárpico; carpídios com deiscência explosiva, ca. 5 cm compr., clavados, estipitados, com tricomas estrelados, esparsos; estipe 2-3 cm compr., espessado. Sementes 2 por carpídio, ca. 2x1 cm, sem arilo, pretas, nítidas, glabras. (Pontes et al., 2004).

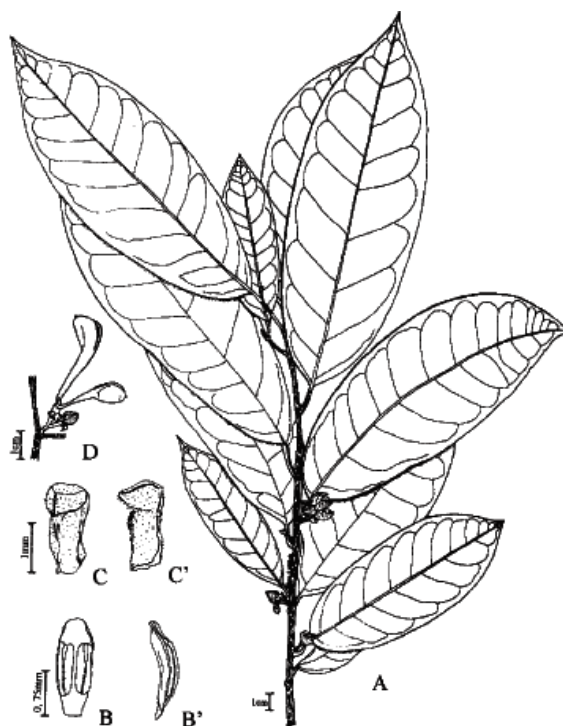


Figura 4. *Anaxagorea dolichocarpa*. A) Ramo com flor e botões florais. B) Estames, vista ventral. B') Estames vista lateral. C) Carpelos, vista ventral. C') Carpelos, vista lateral. D) Fruto. (Adaptada de PONTES et al., 2004)

As cascas do caule de *Anaxagorea dolichocarpa* (Figura 5, pág.207) são utilizadas na Colômbia e Equador como a mesma finalidade do curare, na Guiana para a limpeza dos dentes e no Suriname para a fabricação de cestos. Na medicina popular, suas folhas, raízes e cascas do caule são utilizadas para tratamento de cefaleias (MAAS; WESTRA, 1985).



<http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/>

<http://www.flickr.com/groups/identificandoarvores/pool/tags/annonaceae>

Figura 5. *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith. [Frutos (A), flor (B), folhas (C) e caule (D)].

Poucos trabalhos sobre os estudos químicos desta espécie são relatados. Os únicos reportam o isolamento de dois alcaloides aporfínicos (Anaxagoreína e Assimilobina) (HOCQUEMILLER et al., 1981) e a caracterização do óleo essencial dos seus frutos (ANDRADE et al., 2007). No que se refere aos estudos farmacológicos foi reportada apenas a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* (CHIAPPETA; MELLO, 1984).

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Estudo fitoquímico

2.1.1. Coleta e identificação do material botânico

A espécie *Anaxagorea dolichocarpa* foi coletadas em dezembro de 2010, no município de Cruz do Espírito Santo, estado da Paraíba. Uma exsicata da espécie foi preparada no local da coleta e a identificação botânica do material foi realizada pela Prof^a.Dr^a. Maria de Fátima Agra, do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PgPNSB) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Uma exsicata desta espécie encontra-se depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (JPB), no Centro de Ciências Exatas e da Natureza (CCEN / UFPB) sob o código AGRA & GÓES 5543.

2.1.2. Métodos de análise e isolamento

2.1.2.1. Métodos cromatográficos

Os métodos cromatográficos foram adotados para o isolamento dos constituintes químicos. Entre eles a cromatografia de adsorção em coluna (CC) foi utilizada sílica gel 60, ART 7734 da MERCK, com granulometria entre 0,063 – 0,200 mm e 0,04 – 0,063 mm, tendo como suporte, colunas de vidro cilíndricas, cujo comprimento e as dimensões variam de acordo com a quantidade de amostra a ser cromatografada e como fase fixa sílica gel 60.

Para análise, isolamento e purificação das frações obtidas por CC, foram empregadas cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) e preparativa (CCDP), que foram feitas utilizando-se sílica gel 60 PF₂₅₄ ART 7749 da MERCK, nas espessuras de 0,25 e 1,0 mm, respectivamente, suspensa em água destilada (1:2), distribuídas sobre placas de vidro com ajuda de um espalhador mecânico tipo quick fit, seguindo técnica descrita por Matos (1997). As cromatoplasmas obtidas foram secas ao ar livre e ativadas em estufa a 110°C, durante duas horas.

Ainda para análise, isolamento e purificação das frações obtidas foram utilizadas cromatofolhas de alumínio (20X20 cm) de sílica gel 60 F254 Merck.

Para a cromatografia líquida de média pressão (CLMP) utilizou-se o cromatógrafo da Büchi® com um sistema de bomba e injetor de solventes automático e, como fase estacionária, sílica gel F60 (SiliaFlash® 60 com partículas de dimensões entre 40 – 63 µm e 230 – 400 mesh).

Os solventes utilizados como fase móvel foram hexano, diclorometano, metanol e acetonitrila, das marcas MERCK, VETEC, QUIMICA MODERNA e DINAMICA. Esses foram empregados puros ou em misturas binárias, seguindo uma ordem de polaridade crescente.

As revelações das substâncias nas CCDA foram executadas pela exposição das cromatoplasmas à lâmpada de irradiação ultravioleta (UV) sob dois comprimentos de onda (254 e 366 nm) por meio de aparelho MINERALIGHT, modelo UVGL-58, e pela pulverização com o reagente Dragendorff (Tetraiodobismutato de potássio).

Através da observação de CCDA as frações semelhantes foram reunidas após visualização na luz ultravioleta. O grau de pureza foi determinado quando observada uma única mancha após eluição em pelo menos três tipos de sistemas de eluição diferentes, e análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C das substâncias isoladas.

A extração das substâncias submetidas a CCDP foi feita por extração com clorofórmio:metanol (6:4 v/v), seguida de filtração sob pressão reduzida e concentração em rotaevaporador.

2.1.2.2. Métodos espectrométricos

2.1.2.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , uni e bidimensionais, foram obtidos em espectrômetro da marca VARIAN-NMR-SYSTEM 500 MHz, do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise – LMCA, Central Analítica da UFPB. As amostras para análise foram preparadas com solventes deuterados da marca *Cambridge Isotope Laboratories*: Clorofórmio deuterado (CDCl_3).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz, referenciados para RMN de ^1H pelos picos característicos dos hidrogênios pertencentes às frações não deuteradas do clorofórmio (7,24 ppm).

Para os espectros de RMN de ^{13}C , os deslocamentos químicos foram referenciados pelos sinais dos carbonos do solvente deuterado: CDCl_3 (77,0 ppm).

As multiplicidades no espectro de RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: *s* (simpleto), *d* (duplete), *dd* (duplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete) e *m* (multiplete).

Os espectros de RMN foram otimizados para as técnicas bidimensionais: HMQC ou HSQC, espectro de correlação heteronuclear, que permite fazer uma correlação entre hidrogênios e seus respectivos carbonos; HMBC que permite fazer uma correlação entre hidrogênios e carbonos a duas (2J) e três (3J) ligações; COSY, estabelece as correlações entre hidrogênios que são responsáveis, entre si, pelo desdobramento do sinal, e assim discernir a multiplicidade dos sinais observados no espectro de RMN ^1H ; e NOESY, técnica homonuclear que mostra correlações espaciais dos hidrogênios da molécula (KAISER, 2000).

2.1.2.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas foi obtido em modo de íons positivos pela técnica de Ionização por Eletrospray (+) utilizando um espectrômetro de massas para fragmentação (Bruker, *Amazon X*) acoplado a Cromatógrafo Líquido (Shimadzu Série 20AD (SPD-M20A; controladora: CBM-20; Bomba: LC-20AD (2); Degasificador: DGU-14A), do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise –LMCA/UFPB.

2.1.2.2.3. Espectroscopia no infravermelho

O espectro no infravermelho (4000 a 400 cm^{-1}), foi registrado em espectrofotômetro de marca BOMEM FT-IR (modelo MB 100), com frequência medida em cm^{-1} , obtidos em pastilha de KBr, utilizando-se 1 a 3 mg da amostra.

2.1.3. Ponto de Fusão

O ponto de fusão de cada substância foi determinado em aparelho digital para ponto de fusão, marca Microquímica, modelo MQAPF-302, com bloco de platina em microscópio óptico tipo “Kofler”, marca REICHERT, modelo R3279, com temperatura que varia de 0-350 °C.

2.1.4. Processamento das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

As raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* foram secas em estufa com ar circulante à temperatura média de 45 °C durante quatro dias. Após a secagem, o material vegetal foi submetido a um processo de pulverização em moinho mecânico, obtendo-se 700 g de pó.

2.1.5. Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB) das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

O material vegetal seco e pulverizado (700 g) foi submetida à maceração exaustiva com etanol (EtOH) a 95% em um recipiente de aço inoxidável, durante 72 horas. Este processo foi repetido por cinco vezes, obtendo-se solução extrativa contendo os constituintes químicos da planta.

A solução extrativa foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida, a uma temperatura média de 45 ° C, sendo obtido 15,0 g de extrato etanólico bruto (EEB), 2,85 % em relação ao peso seco da planta.

2.1.6. Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto (EEB) das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

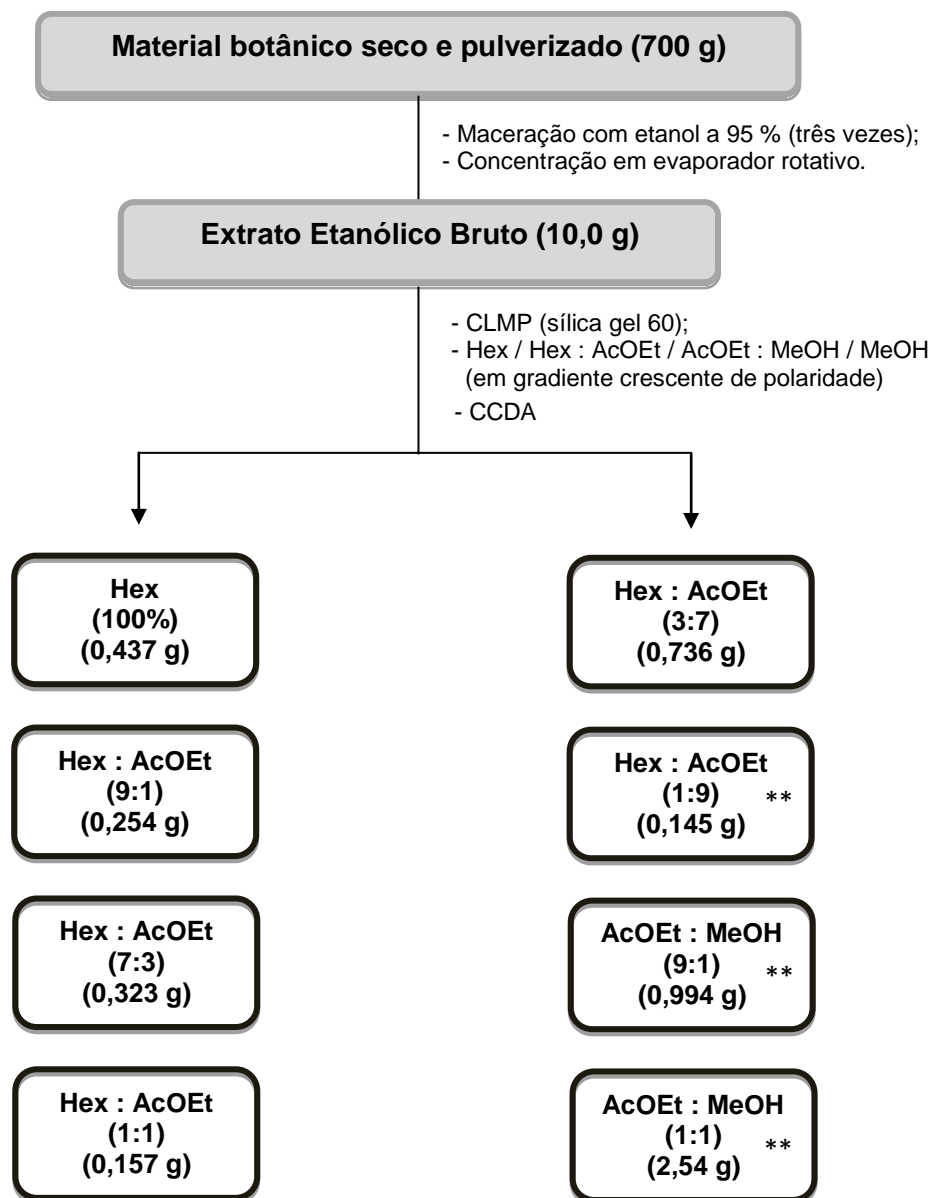
O extrato etanólico bruto das raízes (10,0 g) foi submetido a uma cromatografia líquida de média pressão (CLMP) utilizando cromatógrafo Büchi® com um sistema de bomba e injetor de solventes automático e utilizando-se como fase estacionária sílica gel 60 (ART 7734 MERCK - 0,063 – 0,200 mm) e como eluentes foram utilizados hexano, acetato de etila e

metanol, puros ou em misturas binárias, obedecendo a um grau crescente de polaridade.

Foram coletadas 157 frações de 150mL, que foram concentradas individualmente em rotaevaporador.

As frações foram analisadas através de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), utilizando diferentes sistemas de eluição e reunidas, quando semelhantes após visualização na luz ultravioleta, em 8 frações (Esquema 1, pág. 212).

Esquema 1. Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith



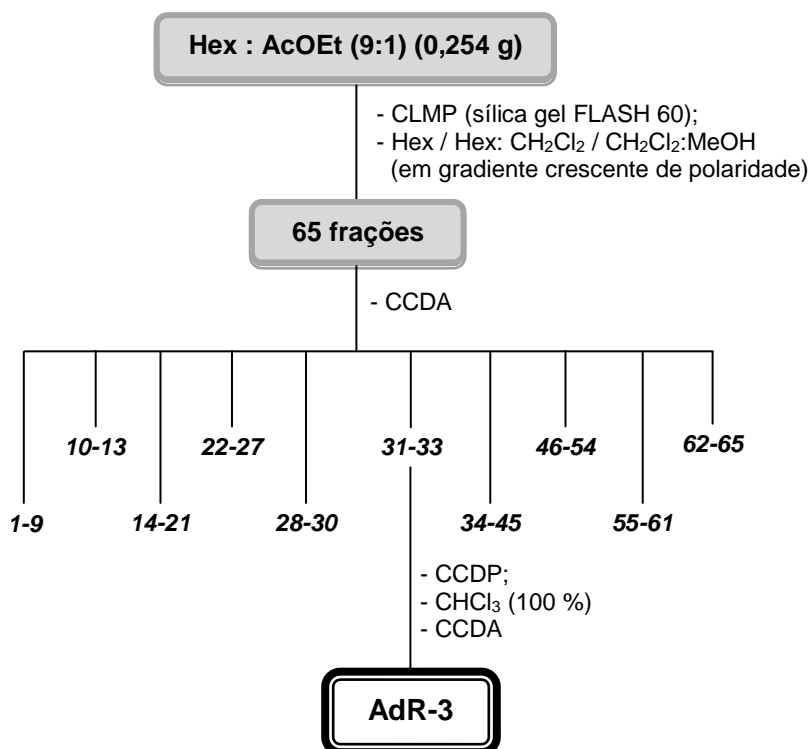
** Reservada para estudos posteriores

2.1.7. Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (9:1) obtida do fracionamento do EEB das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

A fração Hex : AcOEt (9:1) foi submetida a uma cromatografia líquida de média pressão (CLMP) utilizando cromatógrafo Büchi® com um sistema de bomba e injetor de solventes automático e, como fase estacionária, sílica gel 60 (SiliaFlash® 60 com partículas de dimensões entre 40 – 63 µm e 230 – 400 mesh). Os solventes utilizados foram hexano, diclorometano e metanol, puros ou em misturas binárias, seguindo gradiente crescente de polaridade. O fluxo da fase móvel foi de 10,0 mL/min.

Foram obtidas 65 frações, reunidas em 10 grupos, após monitoramento por CCDA. A subfração 31-33 apresentou coloração característica para substâncias alcalóidica na CCDA quando utilizado revelador Dragendorff. A subfração foi submetida a purificação por CCDP, após análise em CCDA mostrou-se pura e recebeu o código **AdR-3**. (Esquema 2, pág. 213)

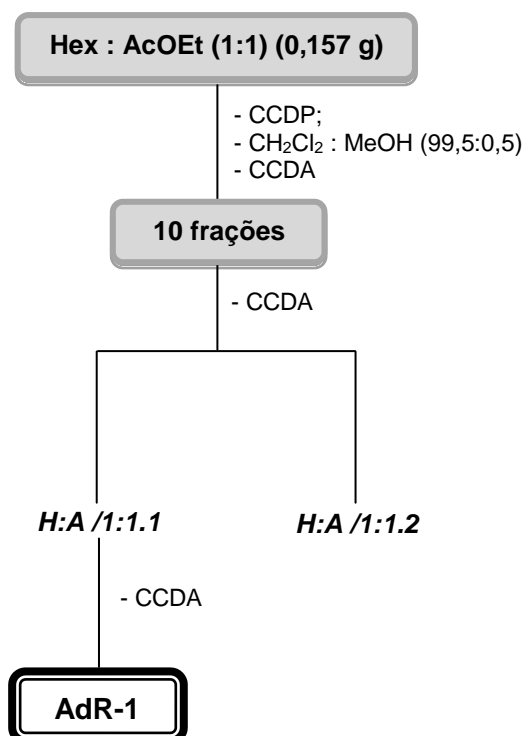
Esquema 2. Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (9:1) do EEB das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith.



2.1.8. Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (7:3) obtida do fracionamento do EEB das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

A fração Hex:AcOEt (1:1) foi submetida a cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), utilizando diclorometano e metanol (99,5:0,5) para eluição, resultando em duas subfrações. A subfração H:A/1:1.1 apresentou-se como pó amarelo, que após análise por CCDA, recebeu o código **AdR-1** e foi encaminhada para análise espectral. (Esquema 3, pág. 214).

Esquema 3. Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (1:1) do EEB das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith.



2.1.9. Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (3:7) obtida do fracionamento do EEB das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith

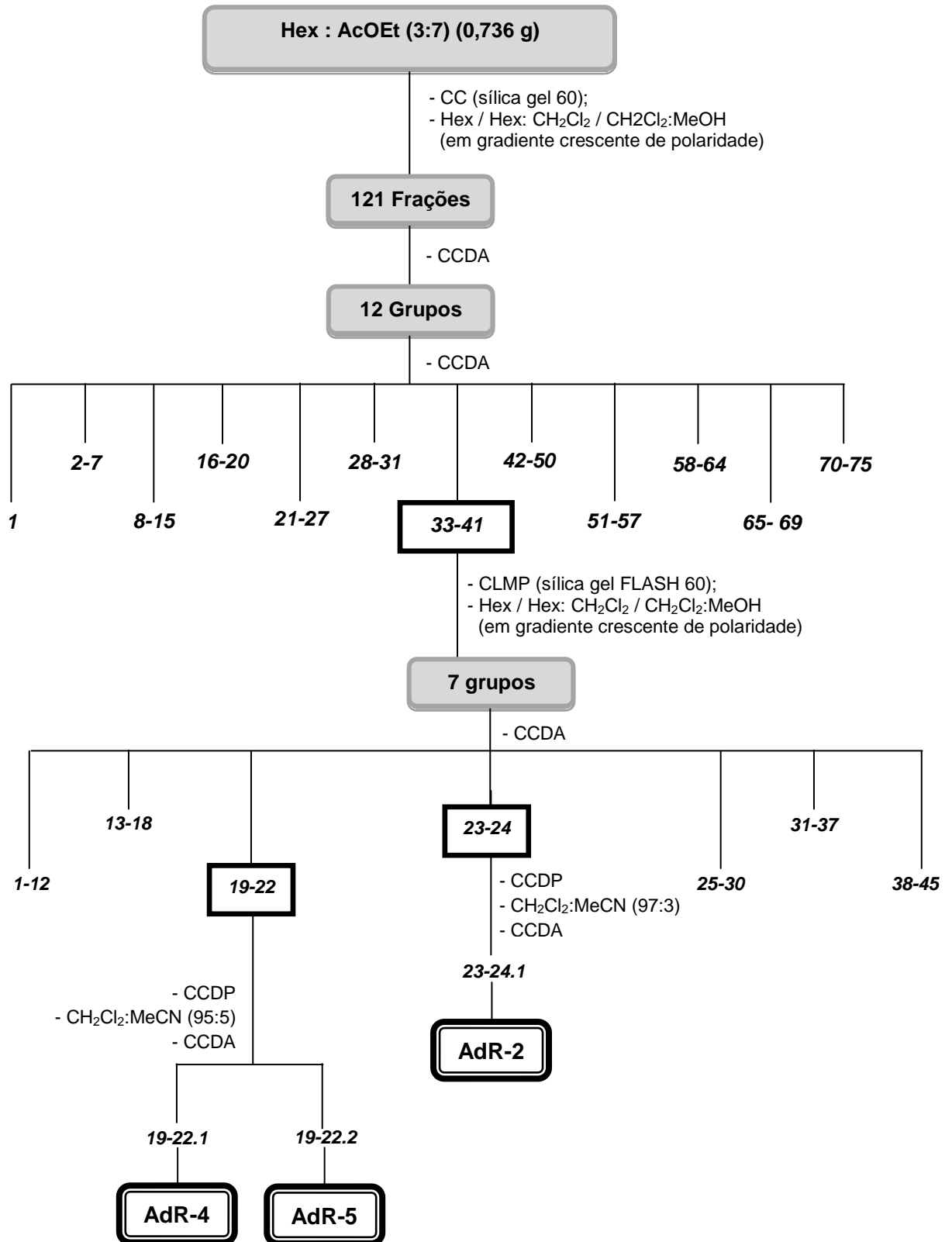
A fração Hex : AcOEt (3:7) foi submetida à cromatografia em coluna, utilizando-se como fase estacionária sílica gel 60 (ART 7734 MERCK - 0,063 – 0,200 mm), e como eluentes hexano, diclorometano e metanol, puros ou em misturas binárias, em gradiente crescente de polaridade. Foram obtidas 75 frações de 125 mL, que foram concentradas em rotaevaporador e reunidas em 12 grupos por CCDA quando semelhantes após visualização na luz ultravioleta

A fração 34-41 foi submetida à cromatografia líquida de média pressão (CLMP), utilizando cromatógrafo Büchi® com coluna (45 x 3,5 cm) empacotada com sílica gel 60 (ART 7734 MERCK - 0,04 – 0,063 mm), com um fluxo de 10 mL/min. As 45 frações coletadas foram concentradas em rotaevaporador e reunidas por análise de CCDA em 7 grupos.

A fração 19-22 foi purificada por CCDP, seguindo metodologia descrita por Muhammad et al., 2001. Foi utilizado como eluentes diclorometano: acetonitrila (95:5 v/v) e resultou em 2 subfrações. A subfração 19-22.1 apresentou-se como cristais em forma de agulhas de coloração vermelho, e após análise em CCDA foi codificada como **AdR-4**, a subfração 19-22.2 apresentou-se na forma de cristais vermelho escuro, e após análise em CCDA foi codificada como **AdR-5**.

A fração 23-24 também foi purificada por CCDP, seguindo metodologia descrita por Muhammad et al., 2001. Foi utilizado como eluentes diclorometano: acetonitrila (97:3 v/v) e resultou em 2 subfrações. A subfração 23-24.1 apresentou-se na forma de cristais de cor laranja, e após análise em CCDA foram codificadas como **AdR-2** e submetida à análise espectral. O fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica está sumarizado no Esquema 4 (pág. 216).

Esquema 4. Processamento cromatográfico da fração Hex : AcOEt (3:7) do EEB das raízes de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

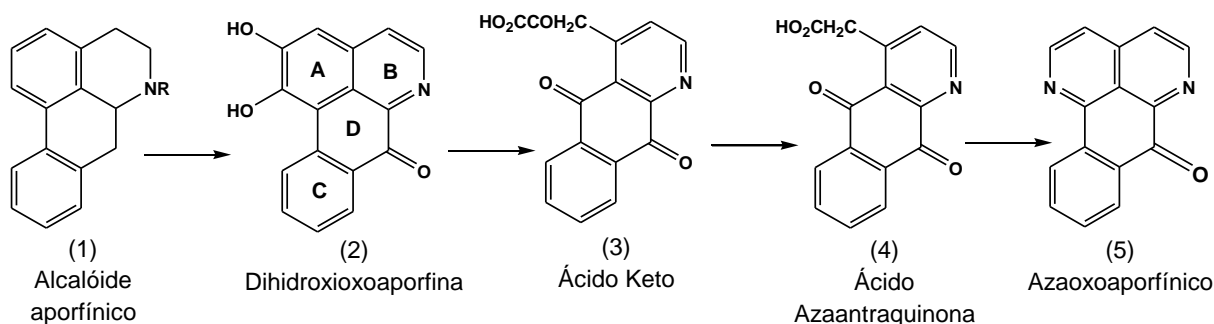
3.1. Identificação estrutural de *AdR-1*

A substância codificada com *AdR-1* apresentou-se na forma de um pó amarelo com ponto de fusão 205-208°C. O espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figuras 6 e 7, pág. 218) mostrou 15 sinais correspondentes a 15 átomos de carbono. Destes, 7 foram atribuídos a carbonos não hidrogenados e 8 a carbonos metínicos.

Características físico-químicas de *AdR-1*

Estado físico	Sólido
Forma	Pó amarelo
Solubilidade	Diclorometano
Rendimento (mg)	31,0 mg
Ponto de fusão	205-208° C.
Fluorescência (254 nm)	Presente
Fluorescência (366 nm)	Presente

Analisando a biossíntese de alcaloides na família Annonaceae, os alcaloides aporfínicos apresentam-se como uma classe muito comum e característica dessa família. Para os alcaloides aporfínicos o seu esqueleto básico (1) é composto por 16 átomos de carbono. Porém quando continuamos analisando a biossíntese desses alcaloides, a partir do núcleo aporfínico (1) é formada um alcaloide chamado dihidroxioxoaporfina (2) que tem seu anel A clivado para a formação do ácido keto (3) e posteriormente formação do ácido azaantraquinona (4), esse por sua vez sofre desoxigenação e formação do anel piridona levando a formação de um alcaloide azaoxoaporfínico (5) que possui 15 átomos de carbono em seu esqueleto básico e inicia a classe de um tipo de alcaloide conhecido como azafenantreno (TAYLOR, 1984; DEWICK, 2002).



A presença de quinze átomos de carbono para *AdR-1* fez-nos sugerir que o mesmo poderia se tratar de um alcaloide do tipo azafenantreno. Quando analisando a estrutura desses pela biossíntese é possível observar a presença de quatro carbonos localizados alfa a nitrogênio. Para esses carbonos foram atribuídos os deslocamentos químicos em δ_C 147,3 (C-2) , δ_C 148,4 (C-5) , δ_C 147,8(6a) , δ_C 151,1 (C-11b) presentes no espectro de RMN de ^{13}C e característicos de carbonos ligados alfa heteroátomos (Figuras 6 e 7,pág.218). Esses dados corroboram com dados da literatura (ORABI et al., 1999).

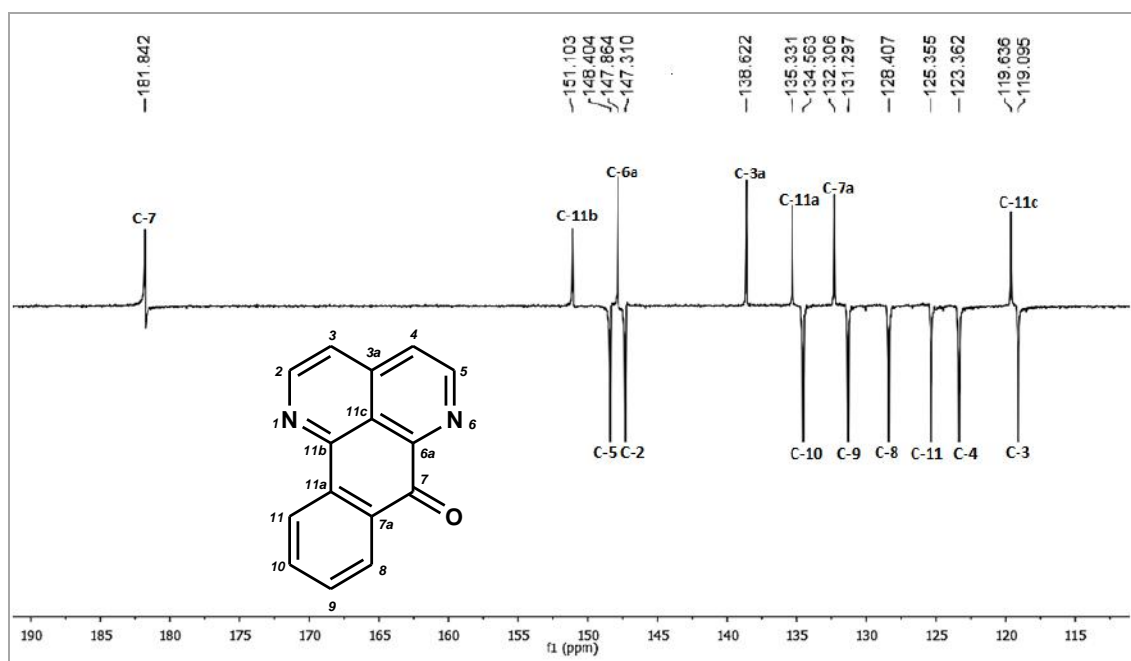


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C - APT de *AdR-1* ($CDCl_3$, 125 MHz)

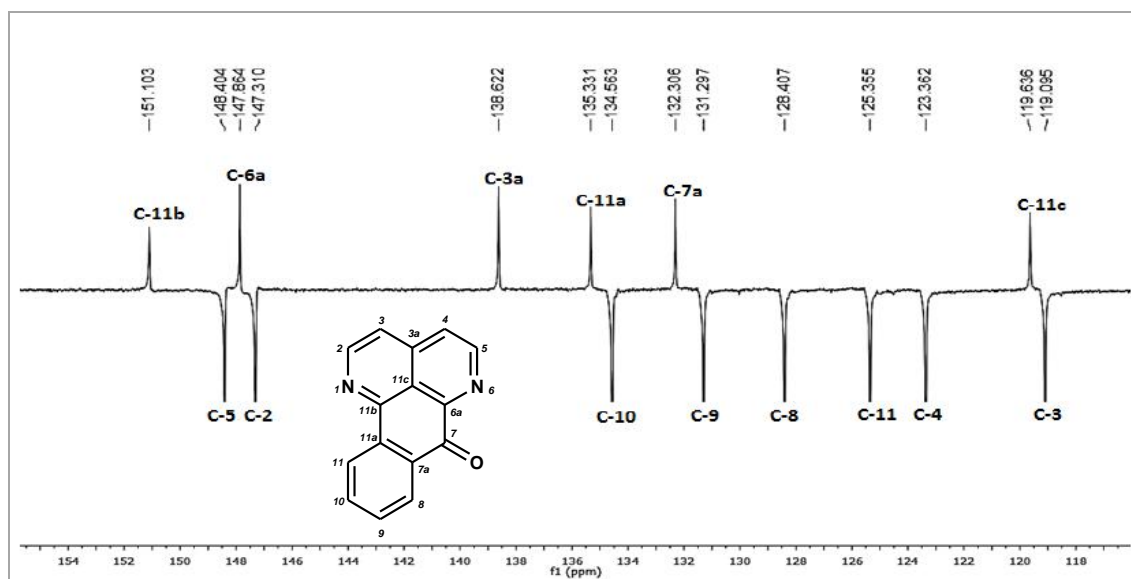


Figura 7. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - APT de *AdR-1* ($CDCl_3$, 125 MHz)

O sinal em δ_C 181,8 referente a carbono de carbonila foi atribuído ao carbono na posição 7, muito característico em alcaloides do tipo azaoxofenantrenos (ORABI et al., 1999). A partir desses dados apresentados, com base na biossíntese dos alcaloides azafenantrenos e juntamente com dados da literatura, podemos sugerir que *AdR-1* se trata do alcaloide azaoxofenantreno sampangina, precursor dos alcaloides azafenantrenos. A ausência dos sinais em δ_C 28,9; 53,4 e 34,5 no espectro de RMN de ^{13}C , os quais são característicos para os carbonos C-4, C-5 e C-7, respectivamente, de alcalóides aporfínicos, descarta a possibilidade desse tipo de núcleo para a molécula de *AdR-1*. Os sinais de carbonos metínicos em δ_C 119,0 (C-3) ; δ_C 123,3 (C-4) ; δ_C 128,4(C-8) ; δ_C 131,2 (C-9) ; δ_C 134,5 (C-10) e δ_C 125,3 (C-11) , quando comparados a valores da literatura (ORABI et al., 1999) fortalecem a hipótese sugerida para esse composto.

O espectro de RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) (Figura 8,pág.220) mostrou sinais na região de prótons aromáticos entre δ_H 9,06 - δ_H 7,61. Os sinais entre δ_H 7,64 - δ_H 8,38 são característicos do anel C de alcaloides azafenantrenos não substituídos. Os sinais em δ_H 9,06 (1H, d, $J = 5,5$ Hz) e δ_H 8,79 (1H, d, $J = 5,5$ Hz) corroboram com hidrogênios aromáticos alfa a nitrogênio, H-5 e H-2, respectivamente, causando essa desproteção. Nesse mesmo espectro observou-se os sinais em δ_H 7,62 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,64 (1H,ddd, $J = 8,0 ; 8,0$ e 1,0 Hz), 7,76 (1H,ddd, $J = 8,0 ; 8,0$ e 1,0 Hz) e 8,71 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) que através de comparação com a literatura foi possível atribuir esses valores aos hidrogênios H-3, H-4, H-8, H-9, H-10 e H-11 respectivamente (ORABI et al., 1999).

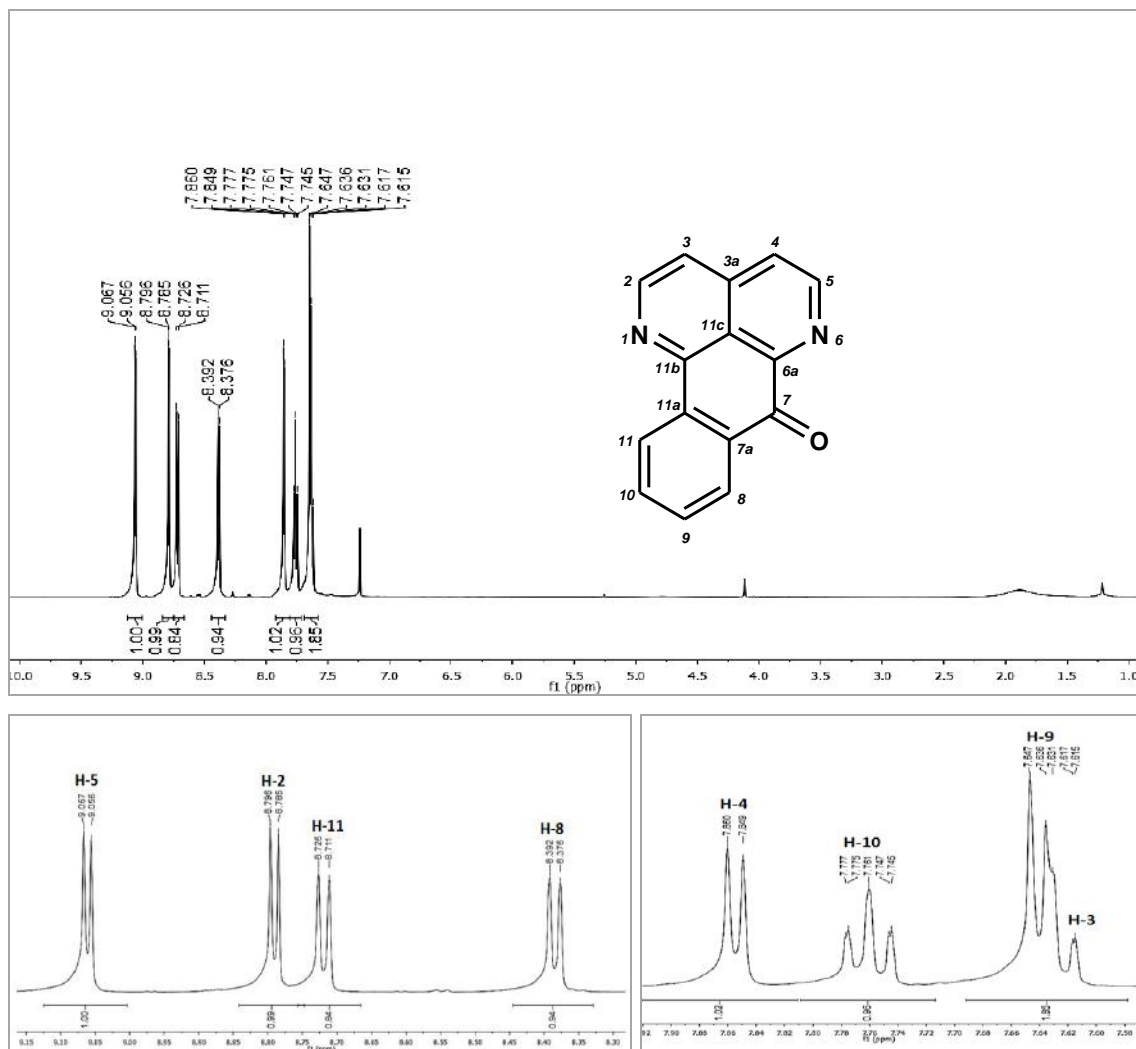


Figura 8. Espectro e expansões de RMN de ^1H de AdR-1 (CDCl_3 , 500 MHz)

Diante dos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C e em comparação com os dados da literatura, foi possível determinar AdR-1 como sendo o alcaloide azaoxofenantreno sampangina, precursor dos alcaloides azafenantrenos.

As correlações diretas dos hidrogênios e seus respectivos carbonos foram confirmadas na expansão do espectro HSQC (Figura 9, pág. 221) e compiladas na Tabela 2 (pág.223).

Na expansão do espectro HMBC (Figura 10, pág.221) foi possível observar correlações a três ligações (^3J) do sinal em δ_{H} 9,06 (H-5) com o sinal em δ_{C} 138,4 que foi atribuído ao C-3a e com δ_{C} 147,8 que foi atribuído a C-6a, correlação a duas ligações (^2J) do sinal em δ_{H} 9,06 (H-5) com δ_{C} 123,4 atribuído ao C-4, confirmando o anel B do composto. Correlações a três ligações (^3J) do sinal em δ_{H} 8,79 (H-2) com δ_{C} 138,6 (C-3a) e 151,1 (C-11b), a

duas ligações com o sinal em δ_C 119,2 (C-3), e a correlação a três ligações (3J) dos sinais em δ_H 7,62 (H-3) e 7,85 (H-4) com δ_C 119,6 (C-11c), confirma o anel A. As demais correlações estão compiladas na Tabela 2 (pág.223) .

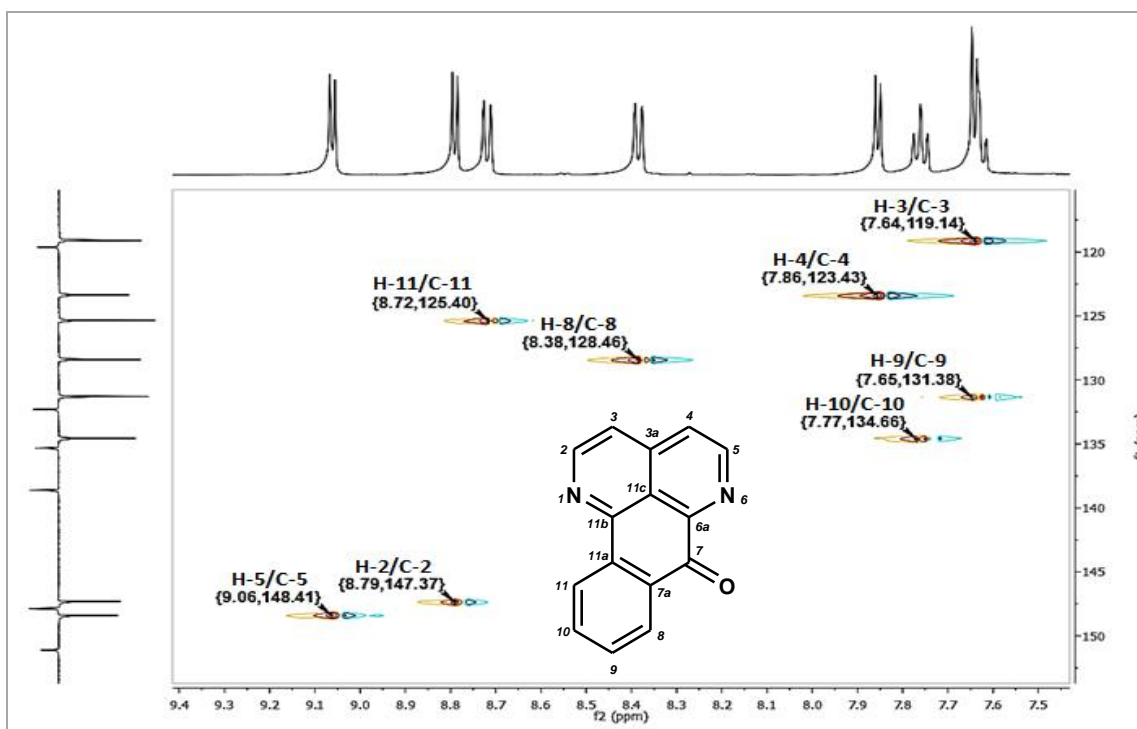


Figura 9. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HSQC de AdR-1 na região de 155 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

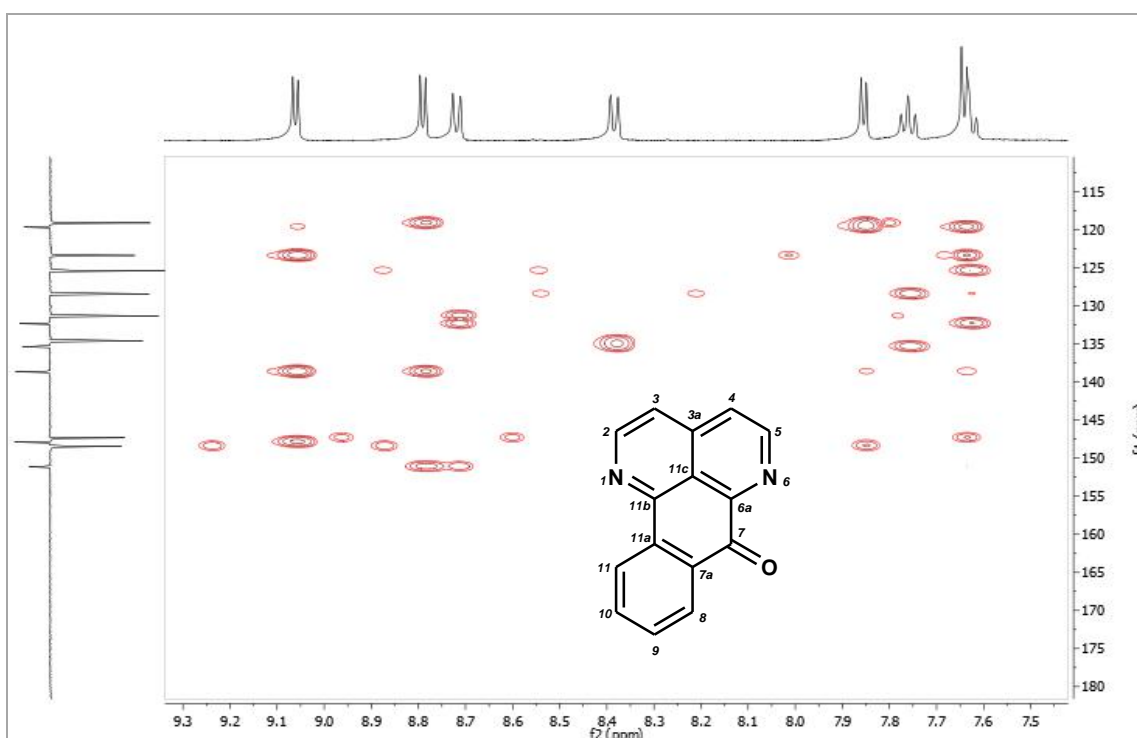


Figura 10. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-nJ_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de AdR-1 na região de 180 a 115ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

O espectro COSY (Figura 11, pág. 221) mostrou as correlações dos sinais em δ_H 8,79 (H-2) com 7,62 (H-3), 7,85 (H-4) com 9,06 (H-5), 8,38 (H-8) com 7,64 (H-9), 7,64 (H-9) com 8,38 (H-8) e 7,82 (H-10), 7,82 (H-10) com 7,68 (H-9) e 8,82 (H-11).

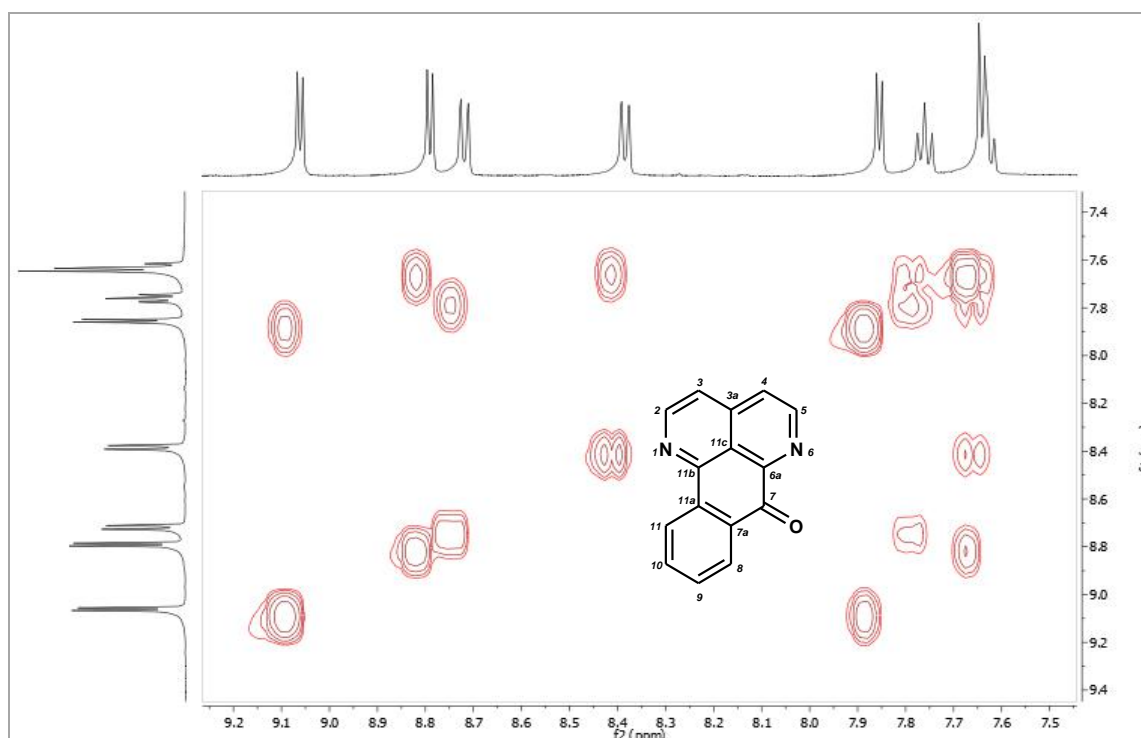


Figura 11. Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de AdR-1 na região de 9,4 a 7,7 ppm ($CDCl_3$, 500 MHz)

Após análise dos dados de RMN de 1H e ^{13}C , utilizando técnicas uni e bidimensionais, todos os hidrogênios e carbonos do alcaloide sampangina foram assinalados. Essa substância foi relatada nas cascas do caule de *Anaxagorea dolichocarpa*, todavia relatada pela primeira vez para as raízes dessa espécie. Esse alcaloide destaca-se por ser precursor da classe dos alcaloides azafenantrenos (TAYLOR, 1984). Na família Annonaceae esse alcaloide foi relatado nas espécies *Duguetia hadrantha* (MUHAMMAD et al., 2001) e *Cananga odorata* (RAO et al., 1986).

Esse alcalóide destaca-se por apresentar importantes atividades farmacológicas, entre elas atividade antifúngica (AGARWAL et al., 2008), antimalárica (ORABI et al., 1999), antibacteriana (PETERSON et al., 1992) e antitumoral frente a células HL-60 (leucemia mielóide aguda) e células humanas malignas de melanoma (KLUZA et al., 2003). Os recentes relatos

sobre esse alcaloide mostram seu uso na síntese de análogos (PLODEK;KONIG;BRACHE,2015), síntese da sampangina e análogos azafenantrenos com atividade antifúngica (JIANG et al.,2014) e para o tratamento da tuberculose (CLAES et al.,2013).

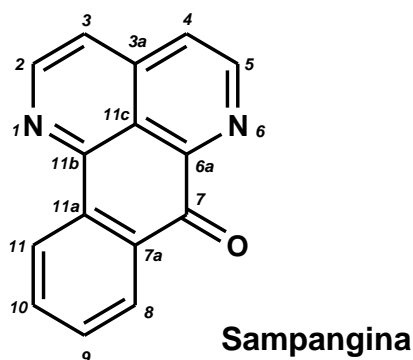


Tabela 2. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de AdR-1 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (ORABI et al., 1999) (δ em ppm e J em Hz).

	HMQC		HMBC		Literatura δ_c
	δ_c	δ_H	2J	3J	
C					
3a	138,6	---			138,3
6a	147,8	---			147,4
7	181,8	---			181,5
7a	132,3	---			131,9
11a	135,3	---			135,0
11b	151,1	---			150,6
11c	119,6	---			119,2
CH					
2	147,3	8,79 (d, $J = 5,5$)	C-3	C-3a/C-11b	147,1
3	119,0	7,62 (d, $J = 4,5$)	C-2	C-4/C-11c	118,9
4	123,3	7,85 (d, $J = 5,5$)	C-5/C-3a	C-11c	123,2
5	148,4	9,06 (d, $J = 5,5$)	C-4	C-3a/C-6a	148,1
8	128,4	8,38 (dd, $J = 8,0$)		C-10	128,1
9	131,2	7,64 (ddd, $J = 8,0; 8,0$ e $1,0$)		C-7a/C-11	131,1
10	134,5	7,76 (ddd, $J = 8,0; 8,0; 1,0$)		C-8/C-11a	134,3
11	125,3	8,71 (d, $J = 7,5$)		C-7a/C-9/C-11b	125,1

3.2. Identificação estrutural de *AdR-2*

A substância codificada com *AdR-2* apresentou-se na forma de um pó amarelo. O espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figuras 12, pág 224 e 13, pág.225) mostrou 30 sinais correspondentes a 31 átomos de carbono. Destes, 15 foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, 15 referentes a carbonos metínicos e um a carbono de metoxila. A presença de sinais intensos e outros duplicados indicaram que *AdR-2* tratava-se de uma mistura de duas substâncias, ambas apresentando o mesmo esqueleto carbônico de alcaloide do tipo azafenantreno.

O espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 14 e 15, pág.226) mostrou sinais na região de prótons aromáticos entre δ_{H} 9,11 - δ_{H} 7,59. Uma análise da integral desse espectro confirmou que o composto *AdR-2* tratava-se de uma mistura de dois compostos, numa proporção de 1:1.

Características físico-químicas de <i>AdR-2</i>	
Estado físico	Sólido
Forma	Pó amarelo
Solubilidade	Diclorometano
Rendimento (mg)	23,0 mg
Ponto de fusão	--
Fluorescência (254 nm)	Presente
Fluorescência (366 nm)	Presente

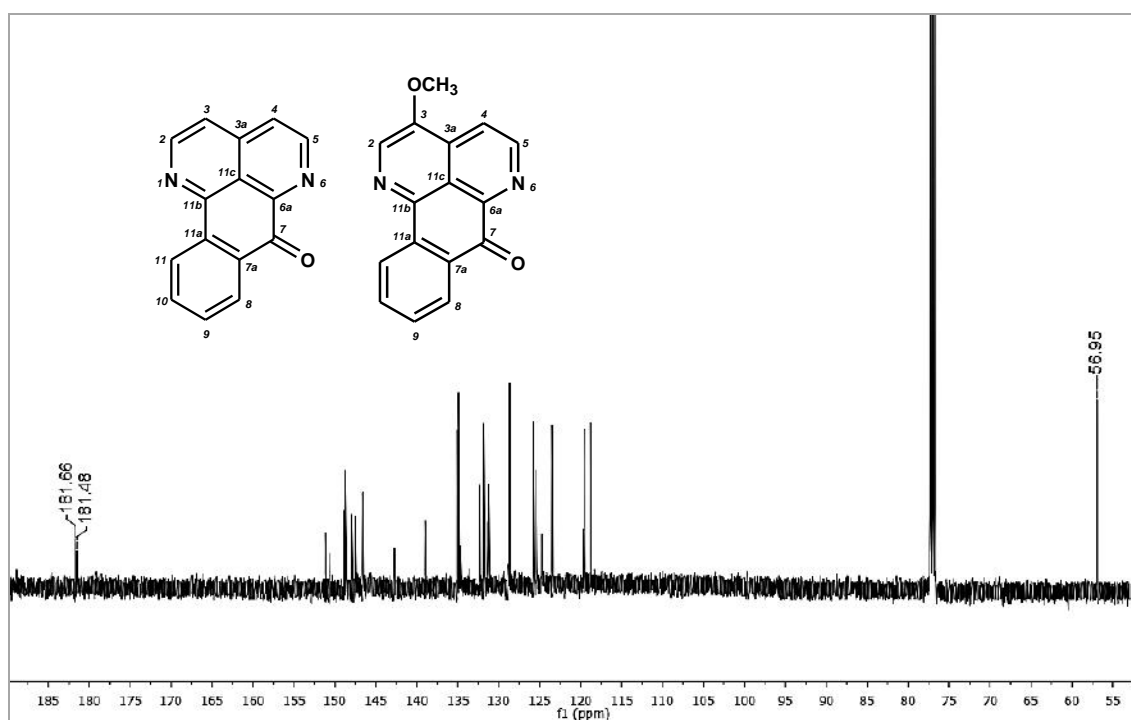


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C - APT de *AdR-2* (CDCl_3 , 125 MHz)

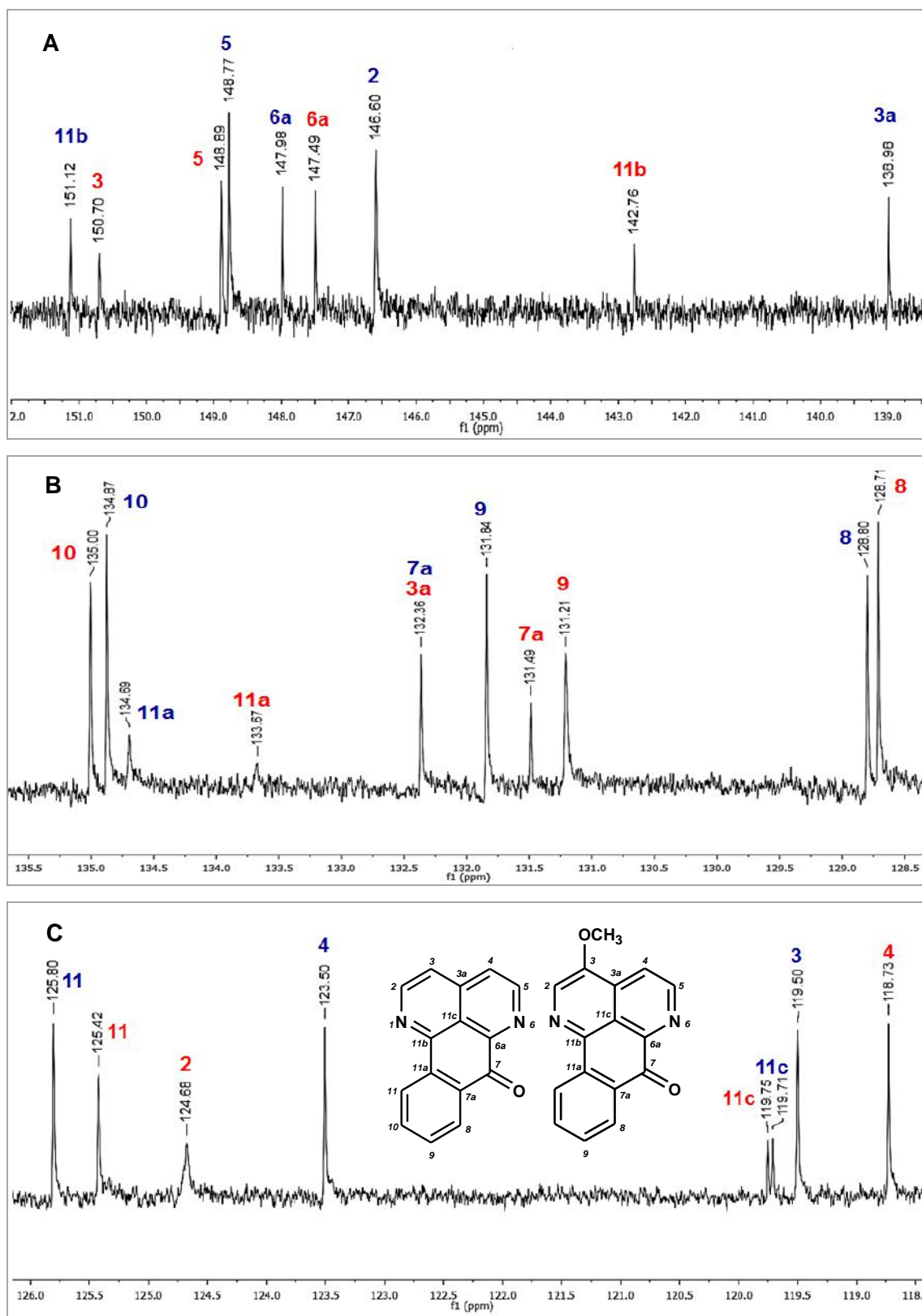


Figura 13. Expansões do espectro de RMN de ^{13}C - APT de AdR-2 (CDCl_3 , 125 MHz) nas regiões de 152-139 ppm (A), 136-128 ppm (B) e 126-118 ppm (C). [Sampangina e 3-metoxisampangina]

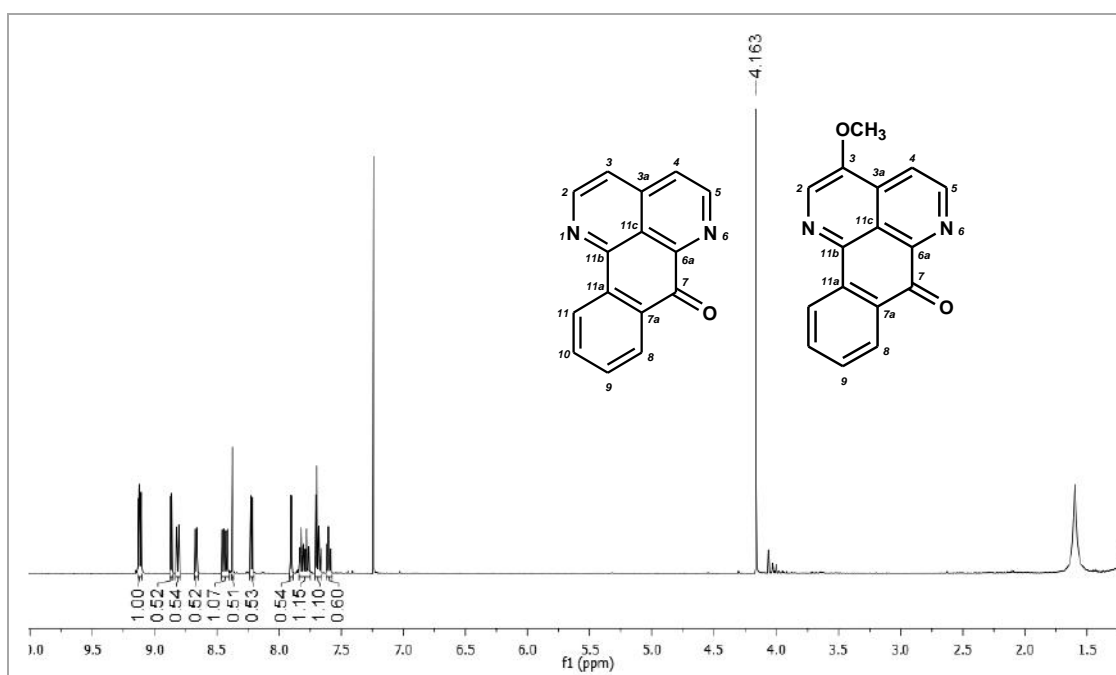


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de AdR-2 (CDCl_3 , 500 MHz)

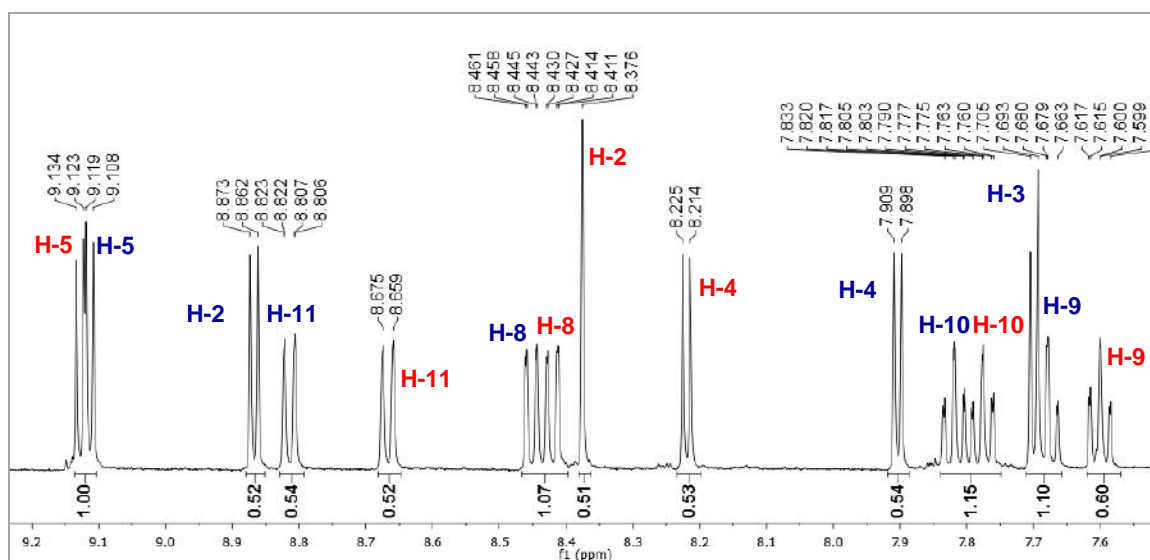


Figura 15. Expansão do espectro de RMN de ^1H de AdR-2 (CDCl_3 , 500 MHz) na região de 9,2 a 7,6 ppm. [Sampangina e 3-metoxisampangina].

Analisando esse espectro foi possível identificar os sinais para os prótons aromáticos do alcaloide sampangina discutido anteriormente. Fazendo uma comparação do espectro de AdR-2 com o espectro já analisado da sampangina essa hipótese foi fortalecida (Figura 16, pág. 227).

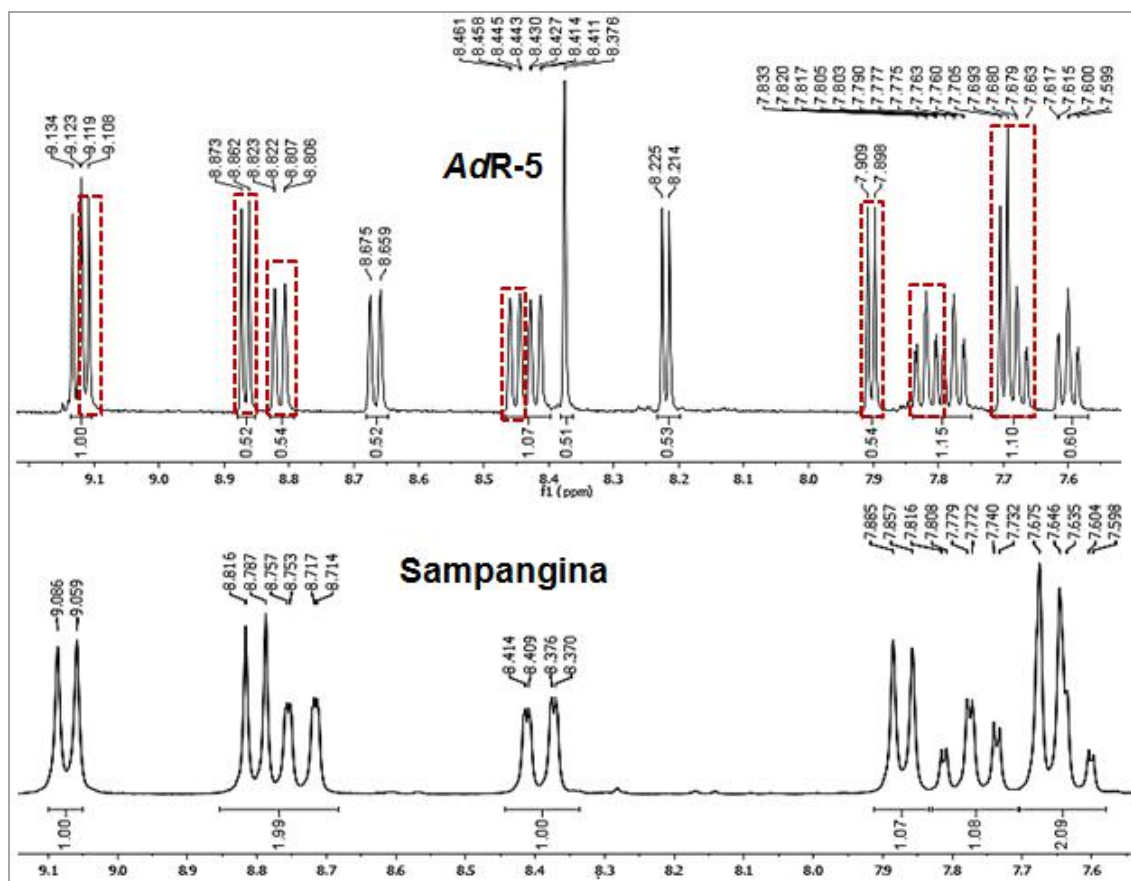


Figura 16. Comparação dos espectros de RMN de ^1H de (CDCl_3 , 500 MHz) AdR-2 e sampangina na região de 9,1 a 7,6 ppm.

Para a sampangina foram assinalados, com auxílio da literatura (ORABI et al., 1999), os sinais em δ_{H} 9,16 (1H, d, $J = 5,5$ Hz) e δ_{H} 8,86 (1H, d, $J = 5,5$ Hz) corroborando com hidrogênios aromáticos alfa a nitrogênio, H-5 e H-2, respectivamente, e os sinais em δ_{H} 7,69 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 8,0$ e 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,0$ e 1,0 Hz), 7,81 (1H, ddd, $J = 8,0$; 8,0 e 1,5 Hz) e 8,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) atribuídos aos hidrogênios H-3, H-4, H-8, H-9, H-10 e H-11 respectivamente (ORABI et al., 1999).

A presença de um sinal em δ_{H} 4,16 para metila no espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e análise de dados da literatura nos fez sugerir três propostas estruturais para o composto em mistura com a sampangina (Figura 17, pág. 228).

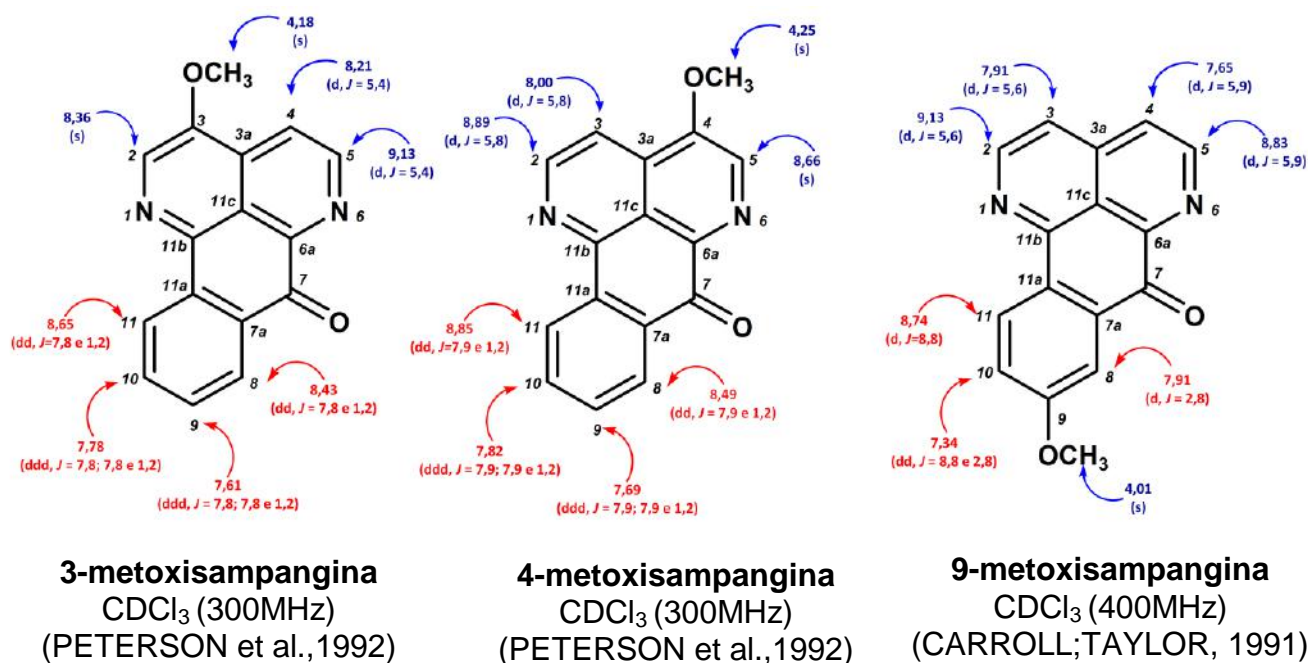


Figura 17. Propostas estruturais para o composto em mistura com a sampangina em *AdR-2*.

A presença de dois duplo duplo dupletos em δ_H 7,59 (1H, ddd, $J = 8,0$; 7,5 e 1,5 Hz) e δ_H 7,77 (1H, ddd, $J = 8,0$; 7,5 e 1,5 Hz) e do singlete em δ_H 8,37 (s), descartou a possibilidade do composto em mistura com a sampangina ser o 9-metoxisampangina.

O sinal em δ_H 4,16 (s) para metoxila e o sinal em δ_H 8,37 (s) para o composto em mistura com a sampangina, são condizentes com a literatura e sugerem que o composto analisado seja o alcaloide 3-metoxisampangina. Essa hipótese é fortalecida quando se observa o sinal em δ_H 8,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) atribuído ao H-11.

O efeito de ressonância que acontece na molécula, causada pela presença da metoxila, grupo ativador doador de elétrons, leva a uma maior proteção e blindagem de algumas partes dessa molécula. A ressonância induzida pela metoxila localizada na posição três levaria a uma maior proteção e blindagem do hidrogênio na posição 11 o que ocasionaria uma diminuição no valor do deslocamento químico para esse hidrogênio. Fazendo essa mesma análise para a metoxila localizada na posição 4, o efeito mais pronunciado para a ressonância induzida pela metoxila nessa posição seria uma maior proteção para a carbonila na posição sete. Portanto, a presença do deslocamento

químico em δ_H 8,66 confirma a hipótese sugerida (SILVERSTEIN et al., 2007; PAVIA et al., 2010; SOLOMONS;FRYHLE,2012).

Para o 3-metoxisampangina foram assinalados, com auxílio da literatura (PETERSON et al.,1992; LIU et al., 1990), o sinal para o H-2 em δ_H 8,37 (1H, s), que corrobora com hidrogênio aromático alfa a nitrogênio e próximo ao grupo ativador metoxila ,o sinal em δ_H 9,12 (1H, d, $J = 5,5$ Hz) para o H-5, característico de hidrogênio aromático alfa a nitrogênio para esse tipo de alcaloide e os sinais em δ_H 8,21 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,41 (1H, dd, $J = 8,0$ e 1,5 Hz), 7,59 (1H,ddd, $J = 8,0 ; 7,5$ e 1,5 Hz), 7,77 (1H,ddd, $J = 8,0 ; 7,5$ e 1,5 Hz) e 8,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) que através de comparação com a literatura foram atribuídos aos hidrogênios H-4, H-8, H-9, H-10 e H-11 respectivamente (PETERSON et al.,1992; LIU et al., 1990).

No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (Figuras 12, pág 224 e 13, pág.225), os sinais em δ_C 181,6 (sampangina) e δ_C 181,4 (3metoxisampangina) são referente a carbonos de carbonila na posição 7 de ambos os alcaloides. Esse deslocamento é característico em alcaloides do tipo azaoxofenantrenos (ORABI et al., 1999). Os sinais em δ_C 146,6, δ_C 148,7 e δ_C 151,1, são característicos de carbonos ligados a heteroátomos e foram atribuídos aos carbonos da sampangina localizados alfa a nitrogênio, C-2 e C-5 e ao C-11b, respectivamente, caracterizando os anéis piridínicos A e B do esqueleto azafenantreno (ORABI et al., 1999).

Para a 3-metoxisampangina os deslocamentos químicos em δ_C 148,8 e δ_C 150,7 característicos de carbonos ligados a heteroátomos foram atribuído a C-5 e C-3, respectivamente. O efeito causado pela metoxila na posição três levou a proteção dos carbonos na posição 2 ,3a e 4. Para esses carbonos foram atribuídos os deslocamentos químicos em δ_C 124,6, δ_C 131,8 e δ_C 118,7 respectivamente. A ausência da metoxila na molécula da sampangina desprotegeu os carbonos 3a e 4 que apresentaram os deslocamentos químicos em δ_C 138,9 e δ_C 123,5 ,respectivamente (LIU et al., 1990).

As atribuições feitas aos compostos, com a ajuda do espectro HMQC (Figura 18, pág. 230) corroboraram, com os dados existentes na literatura e estão compilados na Tabela 3 (pág. 234) (PETERSON et al.,1992).

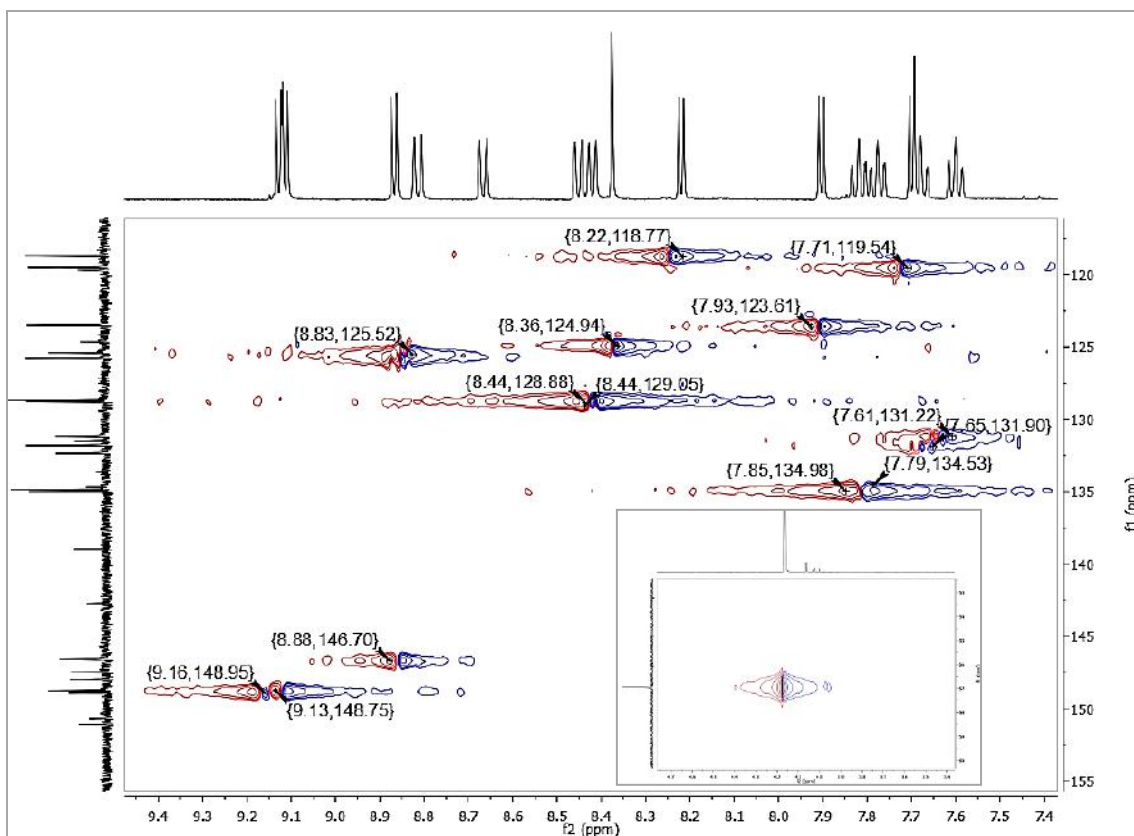


Figura 18. Expansões do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de AdR-2 na região de 155 a 115 ppm e 4,7 a 3,4 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

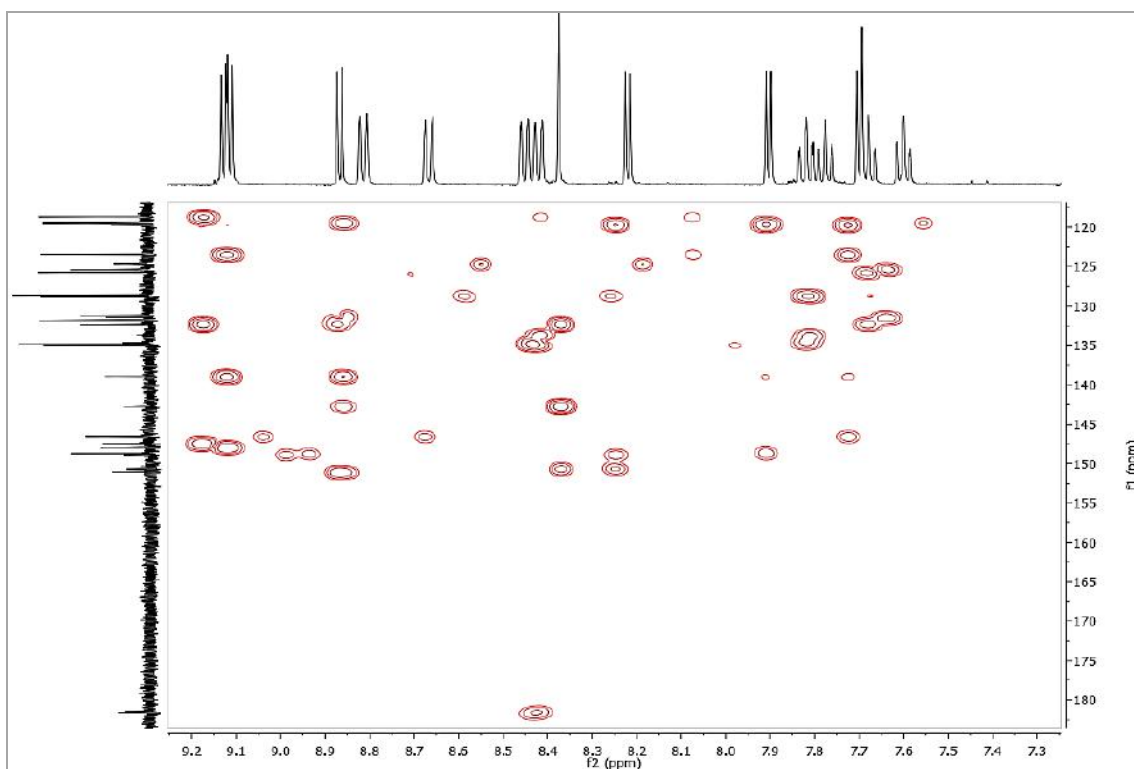


Figura 19. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - n J_{\text{CH}}$ (n=2 e 3) - HMBC de AdR-2 na região de 180 a 115ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

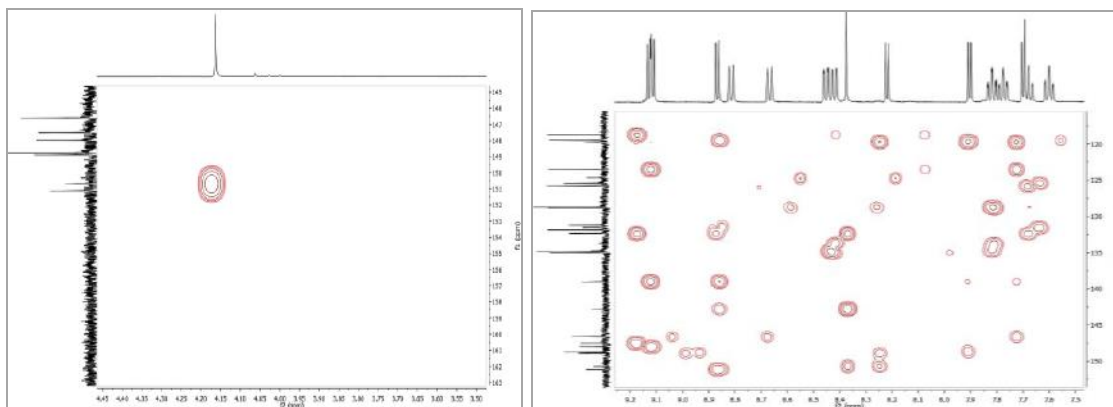


Figura 20. Expansões do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-^nJ_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de AdR-2 nas regiões 4,3 a 3,5 ppm e 155 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

A análise do espectro HMBC (Figura 19, pág. 230) foi determinante para a confirmação dos assinalamentos feitos a alguns carbonos dos compostos. Na expansão desse espectro foi possível observar correlações a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 8,86 (H-2/sampangina) com os sinais em δ_{C} 138,9 (C-3a) e 151,1 (C-11b) e uma correlação a duas ligações (2J) com o sinal em δ_{C} 119,5 (C-3). Da mesma forma para a 3-metoxisampangina, observou-se correlações a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 8,37 (H-2/3-metoxisampangina) com os sinais em δ_{C} 131,8 (C-3a) e 142,7 (C-11b) e uma correlação a duas ligações (2J) com o sinal em δ_{C} 150,7 (C-3).

Ainda nesse espectro foi possível observar correlação a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 9,11 (H-5/sampangina) com o sinal em δ_{C} 147,9 (C-6a) e uma correlação a duas ligações (2J) com o sinal em δ_{C} 123,5 (C-4). Da mesma forma para a 3-metoxisampangina, observou-se uma correlação a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 9,12 (H-5/3-metoxisampangina) com o sinal em δ_{C} 118,7 (C-4).

O espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figuras 12, pág. 224 e 13, pág. 225) apresentou apenas uma sobreposição de sinal para a mistura, determinada pela análise do espectro HMBC através da correlação a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 7,67 (H-9/sampangina) com o sinal em δ_{C} 132,3 (C-7a). Essa correlação permitiu atribuir ao sinal em δ_{C} 132,3 os carbonos quaternários 7a da sampamgna e 3a da 3-metoxisampangina. As demais correlações estão compiladas na Tabela 3 (pág. 234).

O espectro COSY (Figura 21, pág. 232) mostrou as correlações para a sampangina dos sinais em δ_H 8,86 (H-2) com 7,69 (H-3), 7,89 (H-4) com 9,11 (H-5) e 7,81 (H-10) com 8,81 (H-11). E para 3-metoxisampangina mostrou correlações dos sinais em δ_H 8,21 (H-4) com 9,12 (H-5) e 8,41 (H-8) com 7,59 (H-9). A ausência de correlações para o sinal em δ_H 8,37 (H-2) e a presença de correlação para o sinal em δ_H 8,21 (H-4) da 3-metoxisampangina, confirmam a presença desse composto na mistura.

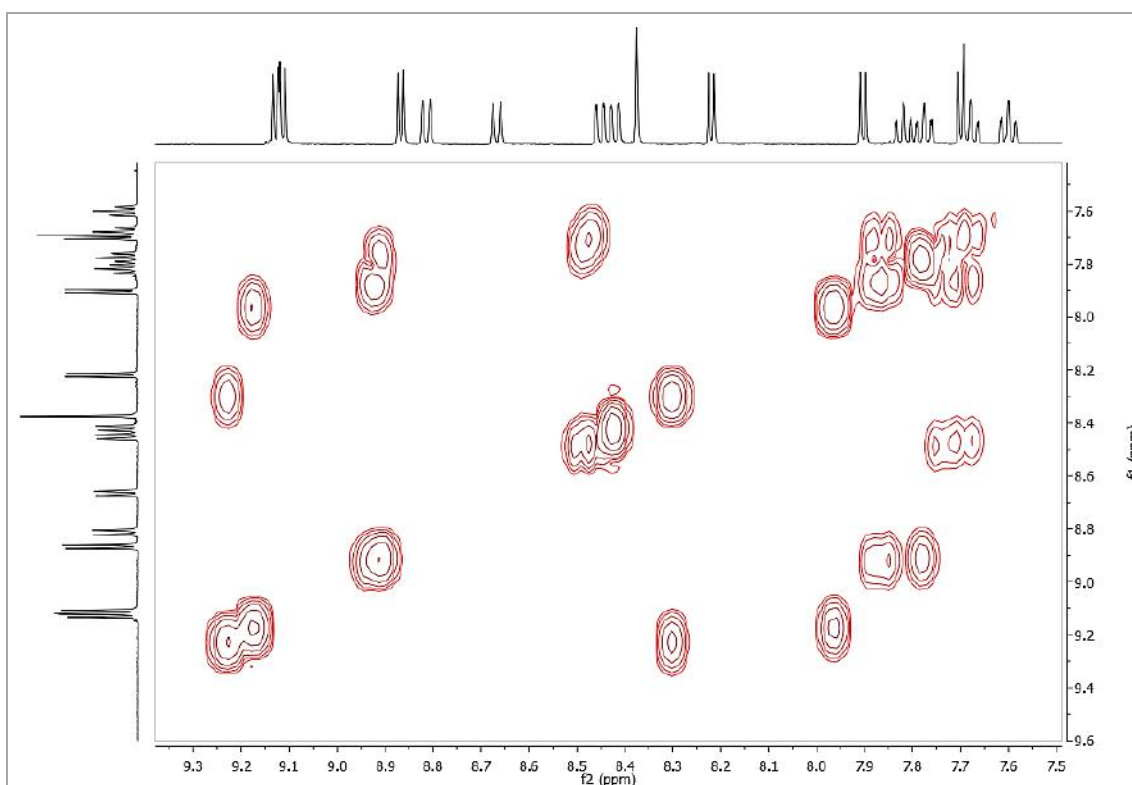


Figura 21. Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de *AdR-2* na região de 9,6 a 7,6 ppm (CDCl_3 , 500 MHz)

Ainda para comprovação estrutural de *AdR-2* foi analisado o espectro NOESY (Figura 22, pág. 233) que mostra a correlação espacial dos hidrogênios da molécula. Nesse espectro é possível visualizar correlações entre o sinal δ_H 4,16 dos hidrogênios de OMe-3 e o sinal em δ_H 8,37 referente ao H-2. Essas correlações foram determinantes para definir e a localização do grupo MeO-3.

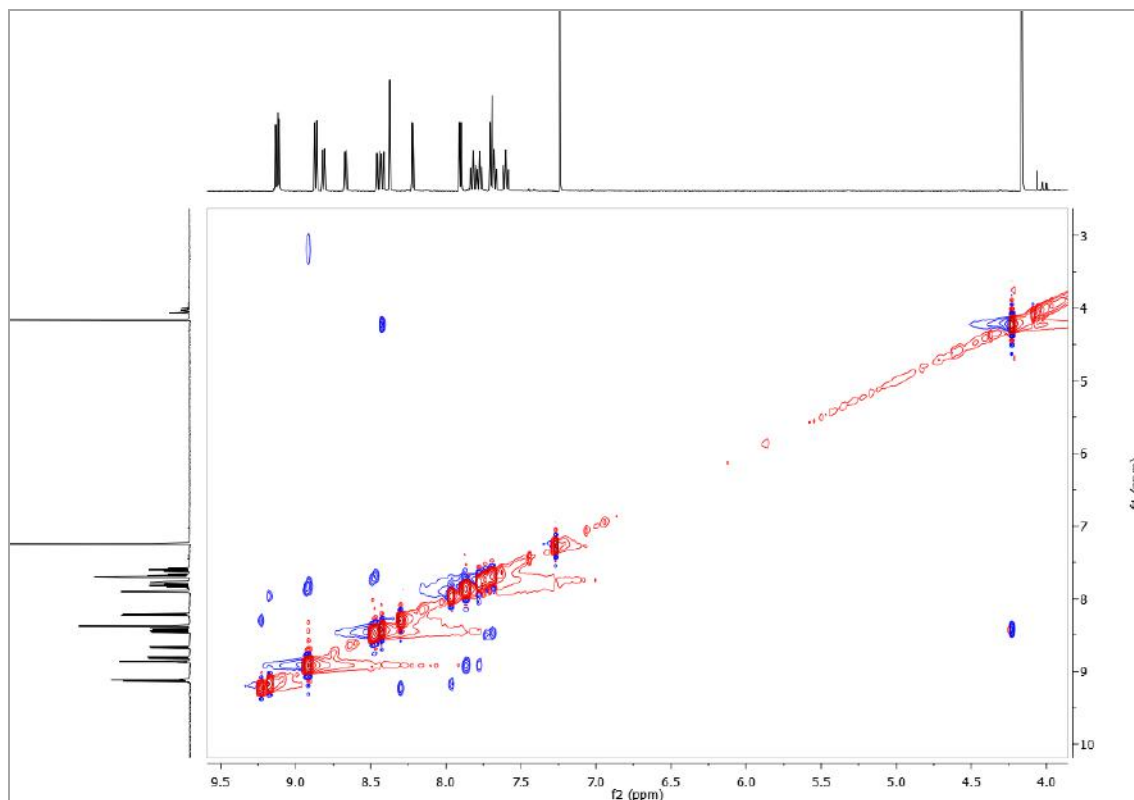


Figura 22. Espectro de correlação espacial NOESY de AdR-2 (CDCl_3 , 500 MHz)

Após análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C , utilizando técnicas uni e bidimensionais, todos os hidrogênios e carbonos dos alcaloides sampangina e 3-metoxisampangina foram assinalados. A 3-metoxisampangina está sendo relatada pela primeira vez na espécie *Anaxagorea dolichocarpa*. Na família Annonaceae esse alcaloides foi relatado apenas nas espécies *Cleistopholis patens* (LIU et al., 1990), *Duguetia hadrantha* (MUHAMMAD et al., 2001) e *Anaxagorea javanica* (HUSAIN et al., 2012).

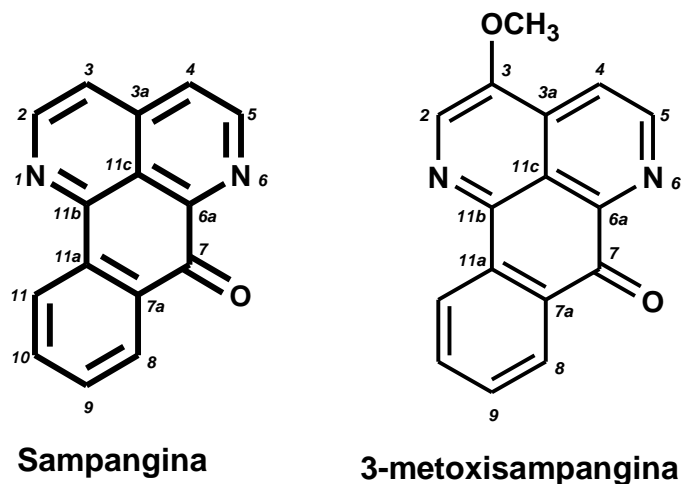


Tabela 3. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de sampangina e 3-metoxisampangina (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (PETERSON et al., 1992) (δ em ppm e J em Hz).

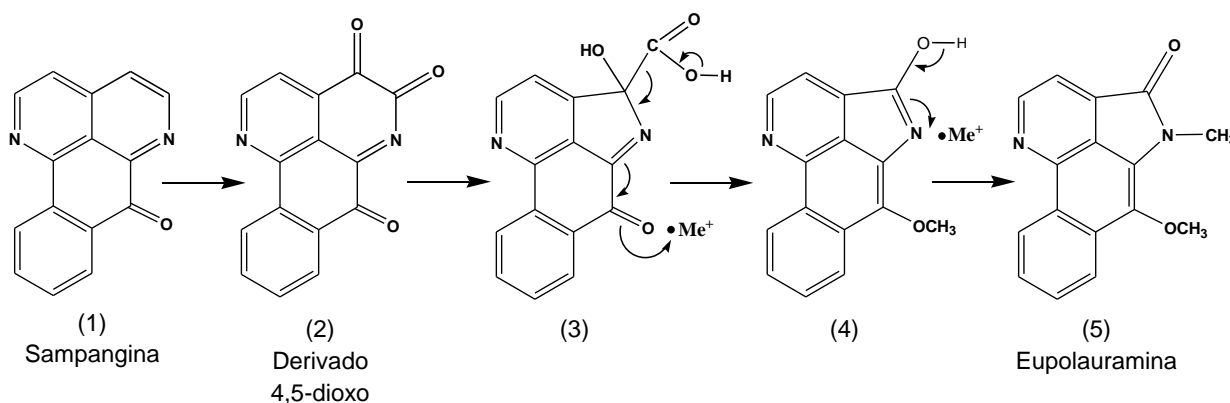
Sampangina						3-metoxisampangina							
HSQC		HMBC		COSY	Literatura	HSQC		HMBC		COSY	Literatura		
δ_c	δ_H	2J	3J	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$	δ_c	δ_c	δ_H	2J	3J	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$	δ_c		
C						C							
3	---	---			---	3	150,7	---			149,9		
3a	138,9	---			138,3	3a	131,8	---			131,8		
6a	147,9	---			147,4	6a	147,4	---			147,2		
7	181,6	---			181,5	7	181,4	---			182,0		
7a	132,3	---			131,9	7a	131,4	---			131,5		
11a	134,6	---			135,0	11a	133,6	---			135,7		
11b	151,1	---			150,6	11b	142,7	---			143,2		
11c	119,6	---			119,2	11c	119,7	---			119,7		
CH						CH							
2	146,6	8,86 (d, $J = 5,5$)	C-3	C-3a/C-11b	H-3	147,1	2	124,6	8,37 (s)	C-3	C-3a/C-11b	126,8	
3	119,5	7,69 (d, $J = 6,0$)	C-2	C-4/C-11c	H-2	118,9	3	---	---			---	
4	123,5	7,89 (d, $J = 6,0$)	C-5	C-11c	H-5	123,2	4	118,7	8,21 (d, $J = 5,5$)	C-5	C-3/C-11c	H-5	118,8
5	148,7	9,11 (d, $J = 5,5$)	C-4	C-3a/C-6a	H-4	148,1	5	148,8	9,12 (d, $J = 5,5$)	C-4	C-3a/C-6a	H-4	148,0
8	128,8	8,44 (dd, $J = 8,0$ e 1,5)		C-10/C-11a		128,1	8	128,7	8,41 (dd, $J = 8,0$ e 1,5)		C-10	H-9	128,5
9	131,8	7,67 (dd, $J = 8,0$ e 1,0)		C-7a/C-11		131,1	9	131,2	7,59 (ddd, $J = 8,0; 7,5$ e 1,5)		C-7a/C-11	H-8	130,2
10	134,8	7,81 (ddd, $J = 8,0; 8,0; 1,5$)		C-8/C-11a	H-11	134,3	10	135,0	7,77 (ddd, $J = 8,0; 7,5; 1,0$)		C-8/C-11a		134,6
11	125,8	8,81 (d, $J = 8,0$)		C-7a/C-11b	H-10	125,1	11	125,4	8,66 (d, $J = 8,0$)				124,6

3.3. Identificação estrutural de AdR-3

A substância codificada com AdR-3 apresentou-se na forma de cristais amarelos com ponto de fusão 185-189°C. O espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 23, pág. 236) mostrou 16 sinais, correspondentes a 16 átomos de carbono. Destes, oito foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, seis a carbonos metínicos, um a carbono de metoxila e um a carbono metílico. (Figura 23, pág. 236). A análise desse espectro mostra que a substância possui um esqueleto básico com 14 átomos de carbonos sendo substituído em duas posições. A princípio esses dados não são condizentes nem com alcaloides aporfínicos, com 16 átomos de carbono em seu esqueleto básico, nem com os alcaloides azaoxaporfínicos com 15 átomos de carbono.

Características físico-químicas de AdR-3	
Estado físico	Sólido
Forma	Cristais amarelos
Solubilidade	Diclorometano
Rendimento (mg)	23,0 mg
Ponto de fusão	185-189° C.
Fluorescência (254 nm)	Presente
Fluorescência (366 nm)	Presente

Recorrendo ao estudo da biossíntese dos alcaloides azafenantrenos, percebe-se que a partir da sampangina forma-se um outro alcaloide com um anel gama lactâmico (5). A sampangina (1) origina um derivado 4,5-dioxo (2) que sofre um rearranjo benzílico produzindo seu derivado ácido hidroxilado (3) que por sua vez sofre sucessivamente O-metilação e N-metilação (4) originando o composto caracterizado pela presença do anel piridínico ligado a anel gama lactâmico chamado eupolauramina (5) (TAYLOR, 1984).



De acordo com a literatura (PERDIGÃO et al., 2015; TAYLOR,1984) os sinais em δ_c 150,43 (C-2); 117,19 (C-3); 167,02 (C-4) e 28,47 (MeN-5) (Figura 23, pág. 236) são sinais caracterizam o anel gama lactâmico ligado a anel piridínico, presente no alcaloide eupolauramina (PERDIGÃO et al., 2015; TAYLOR,1984).

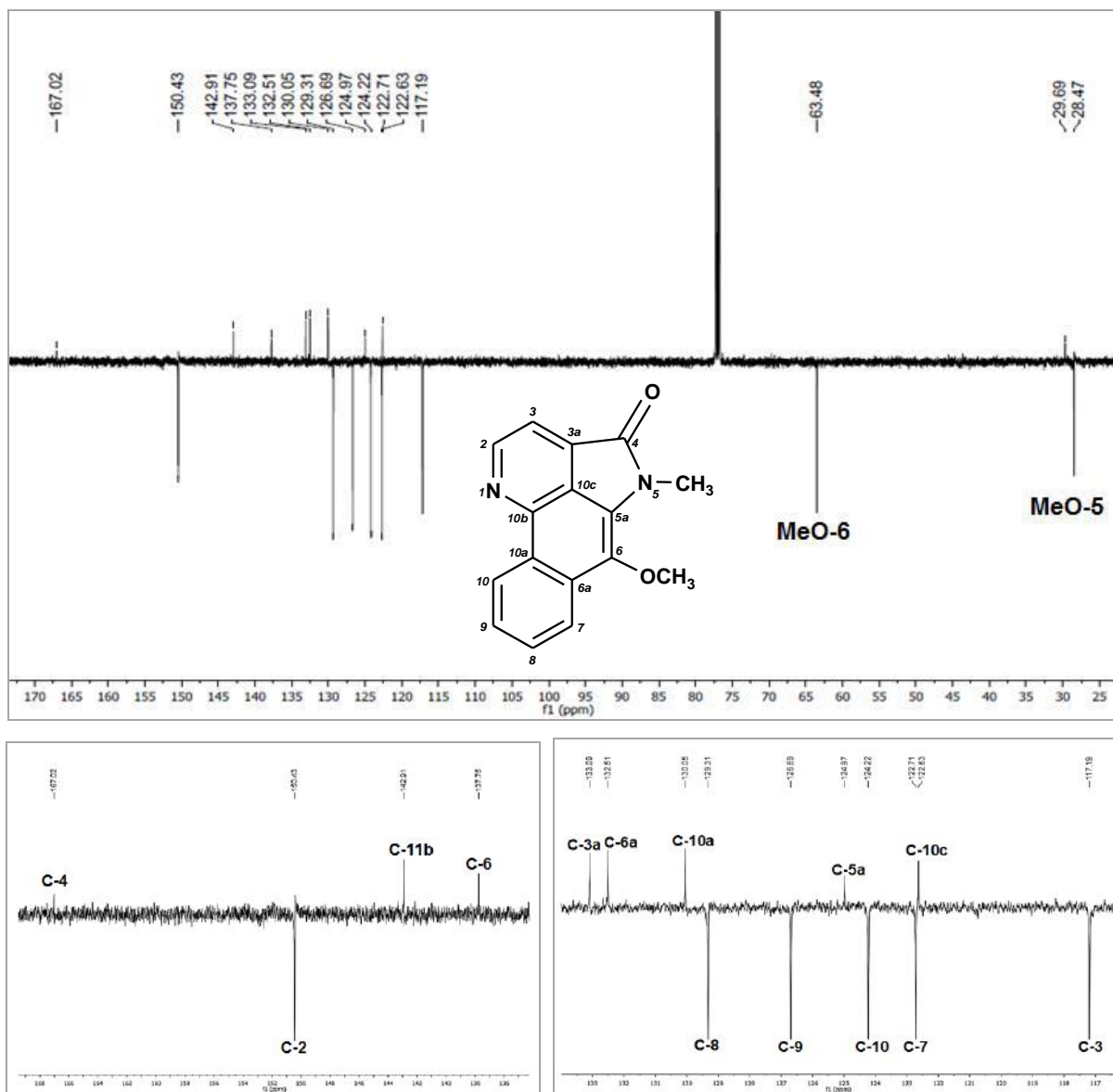


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C – APT e expansões de AdR-3 (CDCl_3 , 125 MHz)

O núcleo azafenantreno ainda pode ser confirmado pela presença dos sinais em δ_c 122,71; 129,31; 126,69 e 124,22 que foram atribuídos a C-7, C-8, C-9 e C-10. O sinal em δ_c 63,4 é característico para grupo metila ligado a oxigênio e o sinal em δ_c 28,4 é característico para grupo metila ligado a nitrogênio (PAVIA et al.,2010). Em comparação a dados da literatura esses sinais foram atribuídos a metoxila ligada ao carbono 6 (MeO-6) e metila ligada ao nitrogênio na posição 5 do anel (KITAHARA et

al., 2003). Diante dos estudos da biossíntese dos alcalóides azafenantrenos e análise dos dados da literatura, foi possível sugerir que a substância *AdR-3* pode tratar-se do alcaloide eupolauramina.

O espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figuras 24, pág. 237 e 25, pág. 238) mostrou sinais entre δ_{H} 7,67 (ddd, $J = 8,0; 7,0$ e $1,0$ Hz) e 9,15 (d, $J = 4,5$ Hz), além de dois singletos com integração para três hidrogênios em δ_{H} 4,05 (s) e 3,73 (s).

Os sinais em δ_{H} 9,15 (d, $J = 4,5$ Hz) e 7,90 (d, $J = 4,5$ Hz) foram atribuídos, respectivamente a H-2 e H-3. Esses sinais são compatíveis com hidrogênios de anéis piridínicos (PAVIA et al.,2010). Essa atribuição corrobora com dados encontrados na literatura para o alcaloide azafenantreno eupolauramina (TAYLOR,1984).

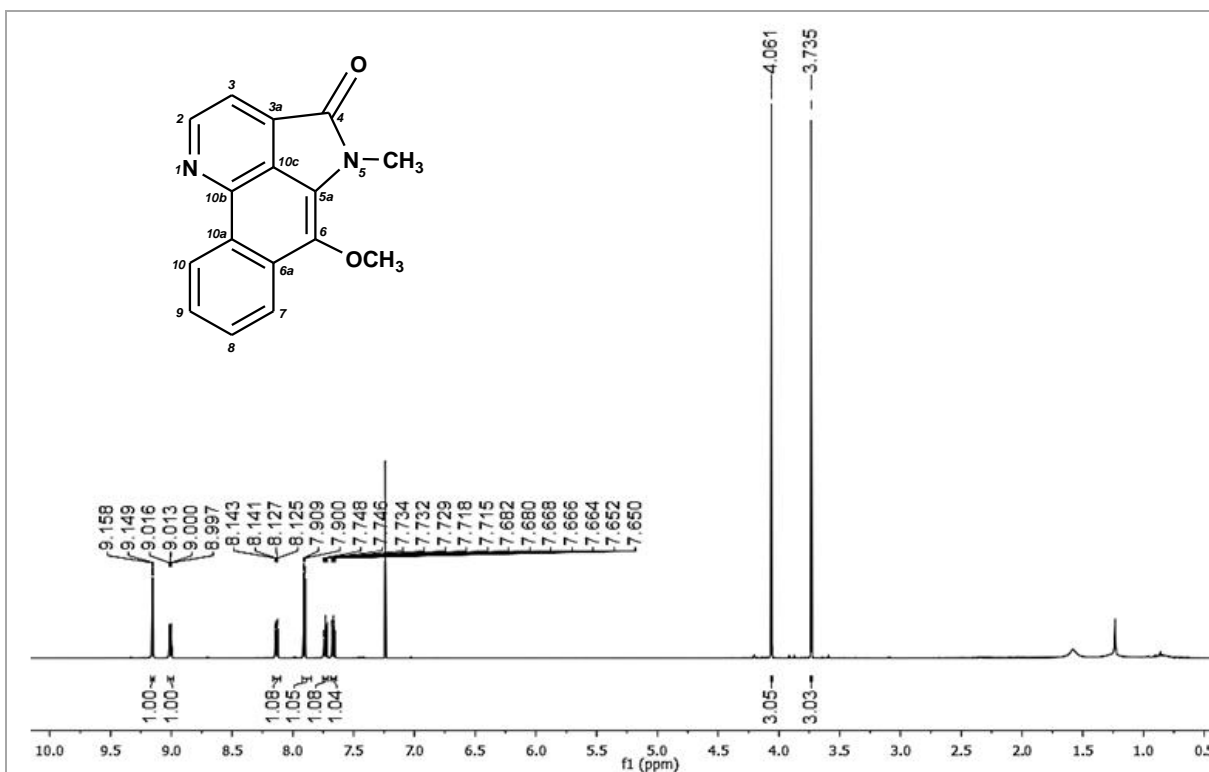


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de *AdR-3* (CDCl_3 , 500 MHz)

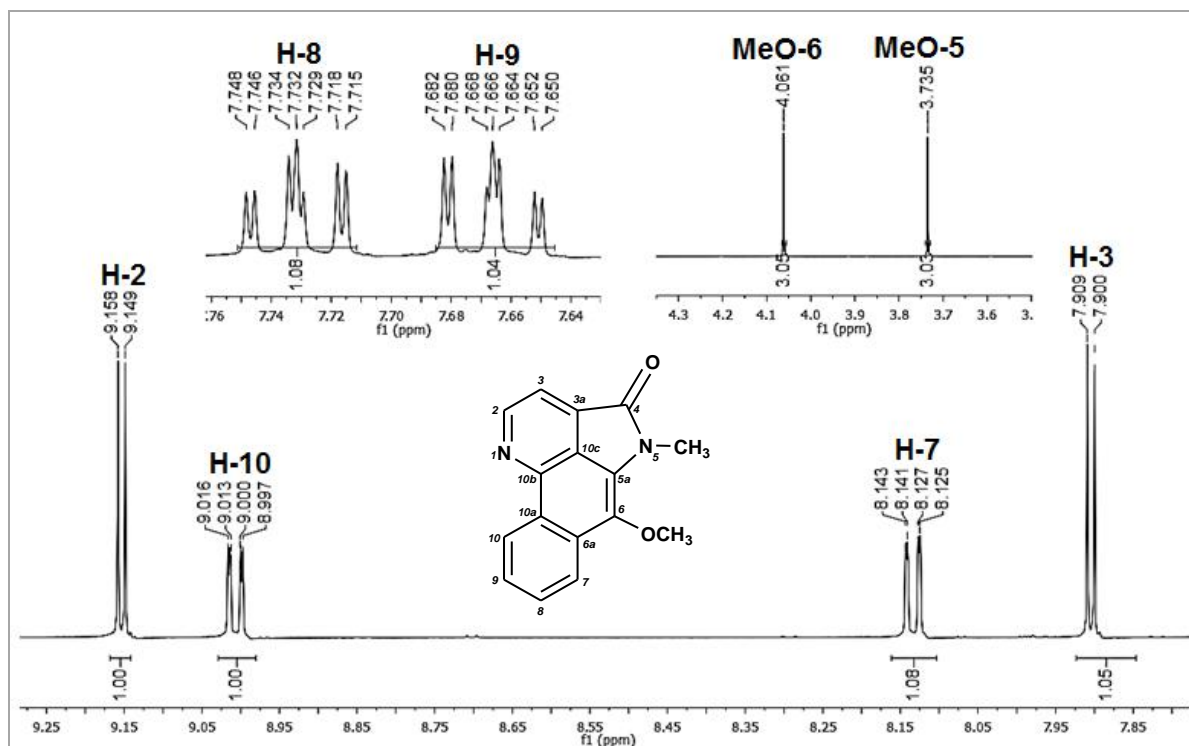


Figura 25. Expansão do espectro de RMN de ^1H de AdR-3 (CDCl_3 , 500 MHz)

As correlações diretas dos hidrogênios e seus respectivos carbonos foram confirmadas nas expansões de espectro HMQC (Figuras 26, pág. 238 e 27, pág. 239) e compiladas na Tabela 4 (pág. 241).

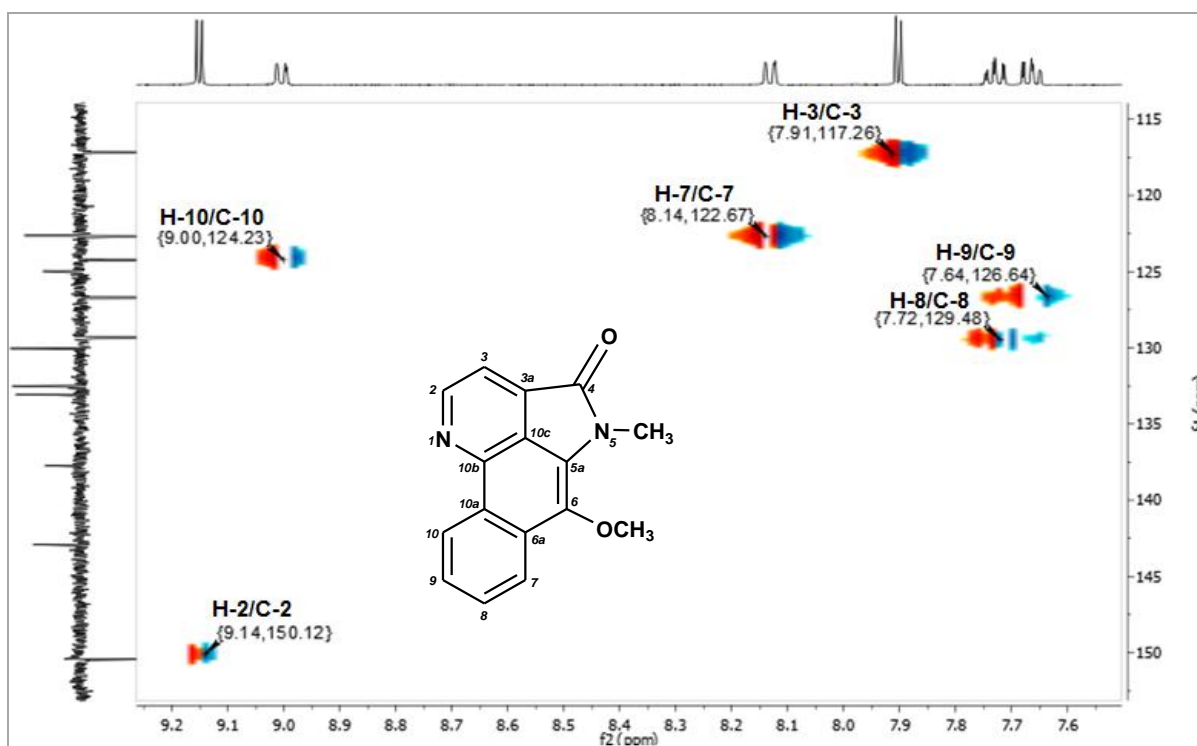


Figura 26. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}} - \text{HMQC}$ de AdR-3 na região de 155 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

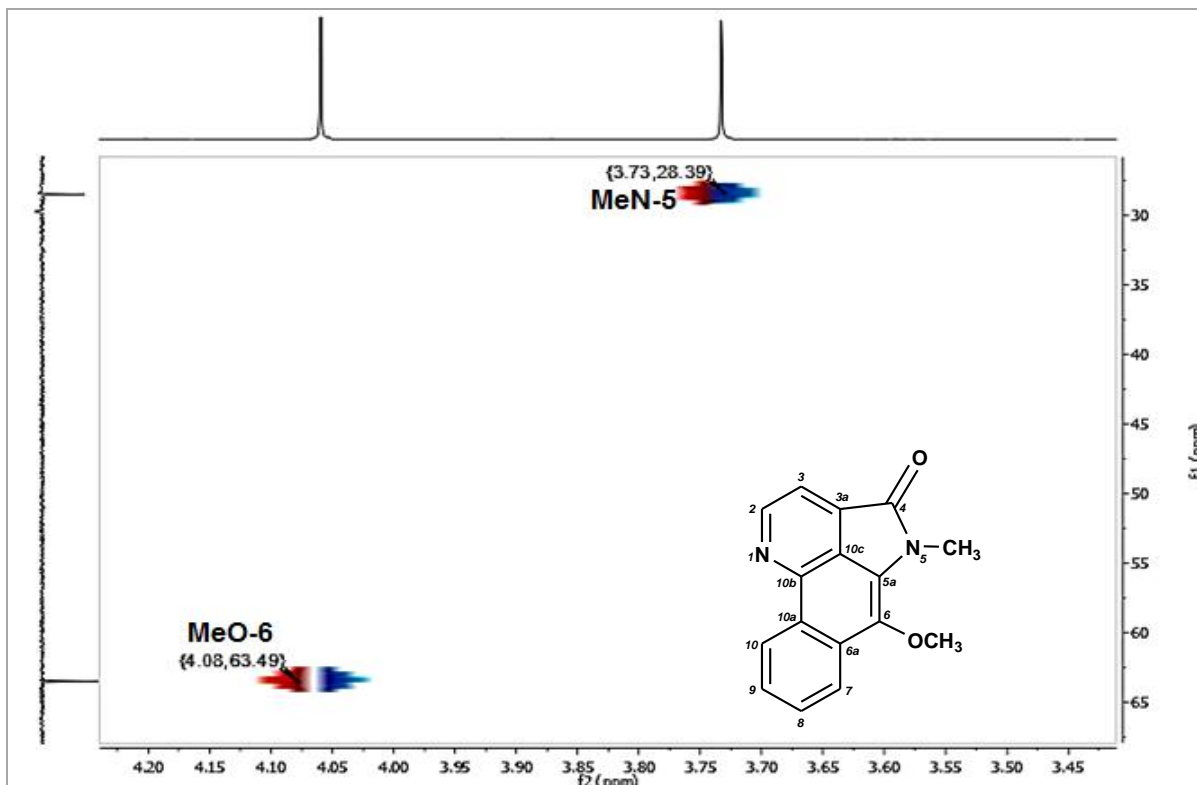


Figura 27. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}} - \text{HMQC}$ de *AdR-3* na região de 70 a 25 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

Ainda no espectro HMQC (Figura 27, pág. 239) os sinais da metolixa na posição 6 (MeO-6) em δ_{H} 4,06 apresentou uma correlação com o sinal em δ_{C} 63,4 e o N-metil na posição 5 (MeN-5) em δ_{H} 3,73 apresentou uma correlação com o sinal em com δ_{C} 28,4 , confirmando as atribuições feitas a esses grupos.

Os demais carbonos da molécula foram analisados e confirmados pelos dados do espectro bidimensional HMBC (Figuras 28, pág. 240) onde observou-se correlações a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 9,15 (H-2) com os sinais em δ_{C} 133,1 (C-3a) e 142,9 (C-10b) e correlação a duas ligações (2J) com o sinal em δ_{C} 117,1 (C-3). Correlação a três ligações (3J) do sinal em δ_{H} 7,90 (H-3) com δ_{C} 122,6 (C-10c) e 167,0 (C-4). Observou-se ainda correlações a três ligações (3J) dos sinais em δ_{H} 8,13 (H-7) e 7,67 (H-9) com o sinal em δ_{C} 130,0 (C-10a). As demais correlações estão compiladas na Tabela 4 (pág. 241).

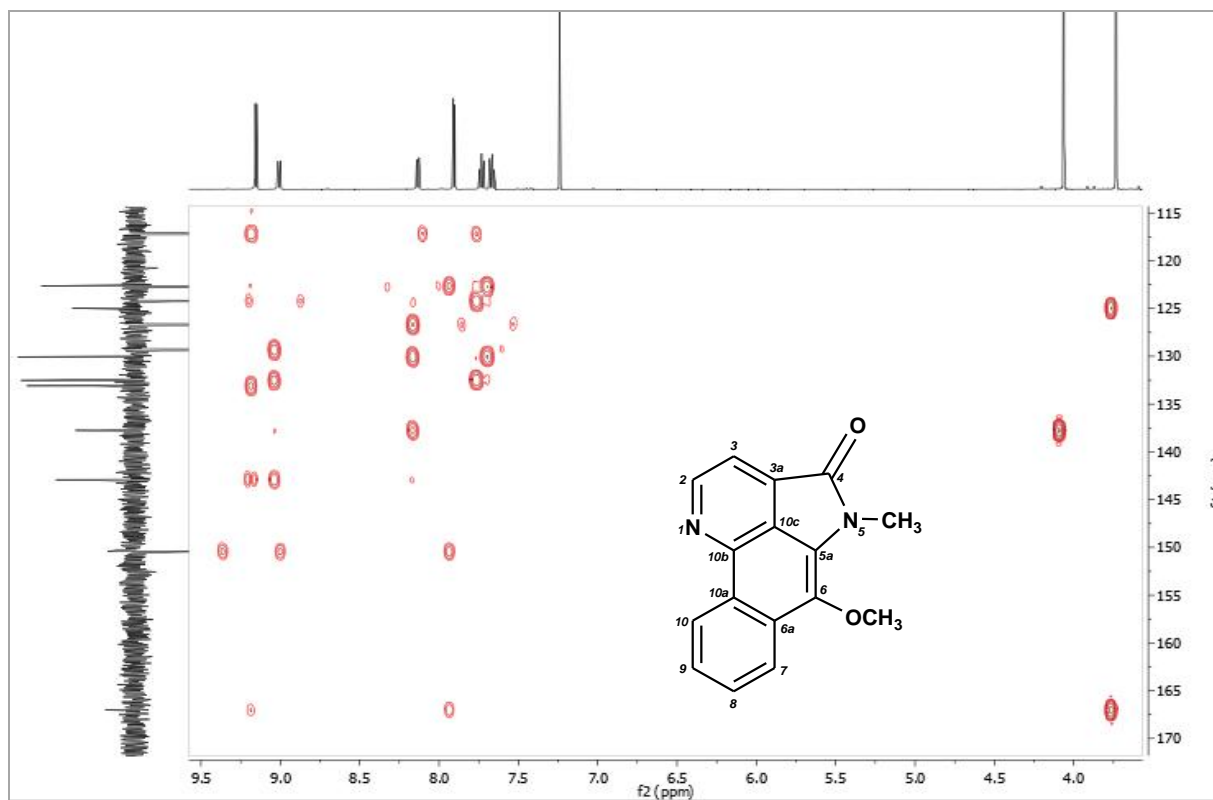


Figura 28. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) - HMBC de AdR-3 na região de 170 a 115ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

Após análise dos dados de RMN de ^1H , ^{13}C utilizando técnicas bidimensionais, todos os hidrogênios e carbonos do alcaloide foram assinalados, confirmando que o mesmo se tratava do alcaloide eupolauramina. Essa substância já foi relatada nas cascas do caule de *Anaxagorea dolichocarpa*, e pela primeira vez para as raízes dessa espécie. Essa continua sendo a primeira espécie a apresentar esse alcaloide na família Annonaceae. A eupolauramina foi isolado anteriormente da espécie *Eupomatia laurina* da família Eupomatiaceae. Recentes relatos para esse alcaloide mostram rotas sintéticas para produção do mesmo e de análogos com ação farmacológica frente à *Mycobacterium tuberculosis* (PERDIGÃO et al., 2015)

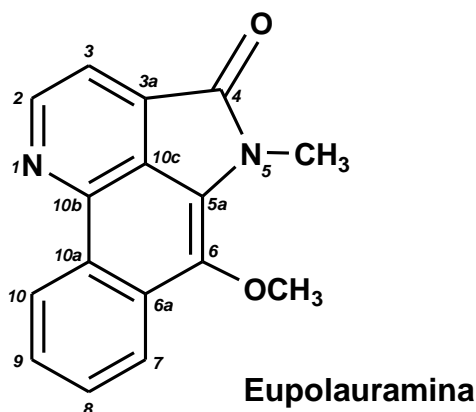


Tabela 4. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de AdR-3 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (KITAHARA et al., 2003) (δ em ppm e J em Hz)

	HMQC		HMBC		Literatura
	δ_{C}	δ_{H}	2J	3J	
C					
3a	133,1	---			133,0
4	167,0	---			166,9
5a	124,9	---			124,9
6	137,7	---			137,7
6a	132,5	---			132,4
10a	130,0	---			129,9
10b	142,9	---			142,8
10c	122,6	---			122,5
CH					
2	150,4	9,15 (d, $J = 4,5$)	C-3	C-3a / C-11b	150,3
3	117,1	7,90 (d, $J = 4,5$)	C-2	C-10c / C-4	117,1
7	122,7	8,13 (dd, $J = 8,0$ e $1,0$)		C-6 / C-9 / C-10a	122,6
8	129,3	7,72 (ddd, $J = 8,0$; $7,0$ e $1,0$)		C-6a / C-10	129,3
9	126,6	7,67 (ddd, $J = 8,8$; $7,0$ e $1,0$)	C-10	C-7 / C-10a	126,6
10	124,2	9,00 (dd, $J = 8,0$ e $1,5$)		C-6a / C-8 / C-10b	124,2
CH₃					
MeO-6	63,4	4,06 (s)		C-6	63,4
MeN-5	28,4	3,73 (s)		C-4 / C-5a	28,4

3.4. Identificação estrutural de AdR-4

A substância codificada com AdR-4 apresentou-se na forma de agulhas vermelhas com ponto de fusão 221-223°C.

O espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura 29, pág. 242) mostrou sinais entre δ_{H} 7,74 (ddd, $J = 8,0$; $8,0$ e $1,0$ Hz) e 9,17 (d, $J = 5,0$ Hz), além dos sinais em δ_{H} 3,99 (s) e 3,94 (s). Todos esses sinais são semelhantes àqueles apresentados pela eupolauramina.

Características físico-químicas de AdR-4	
Estado físico	Sólido
Forma	Agulhas vermelhas
Solubilidade	Diclorometano
Rendimento (mg)	50,0 mg
Ponto de fusão	221-223° C.
Fluorescência (254 nm)	Presente
Fluorescência (366 nm)	Presente

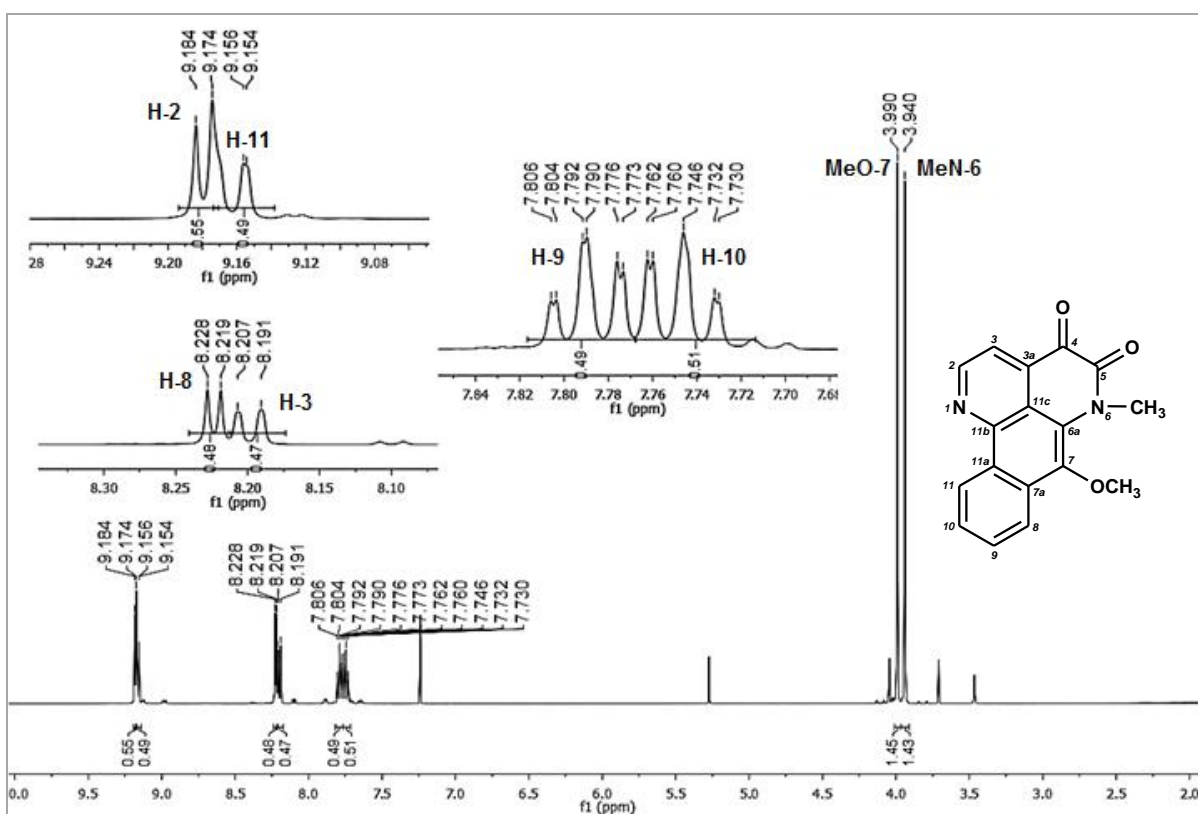


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H de AdR-4 (CDCl_3 , 500 MHz)

No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 30, pág. 243) foi possível observar a presença de 17 sinais correspondentes a 17 átomos de carbono. Destes, nove foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, seis a carbonos metínicos aromáticos, um carbono metoxílico e um carbono metílico. Assim como na eupolauramina e na sampangina, os sinais em δ_{C} 148,5 (C-2) e 119,2 (C-3) são

característicos do anel piridínico dos alcaloides azafenantrenos. Diferentemente da eupolauramina, no espectro de RMN de ^{13}C apareceu um sinal em δ_{C} 176,6 (C-4), que pela literatura pode ser atribuído a uma carbonila de cetona (PAVIA et al.,2010). Esse deslocamento químico juntamente com o sinal em δ_{C} 157,6 (C-5) sugerem a presença do núcleo 4,5 dioxo ligado ao anel piridínico característico de uma série de alcaloides azafenantrenos chamados de Imbilina (3) (CARROLL;TAYLOR, 1991).

Essa hipótese é fortalecida quando analisando a biossíntese para os alcaloides azafenantrenos, observamos um intermediário com núcleo 4,5 dioxo (2) resultante da oxidação da sampangina (1)

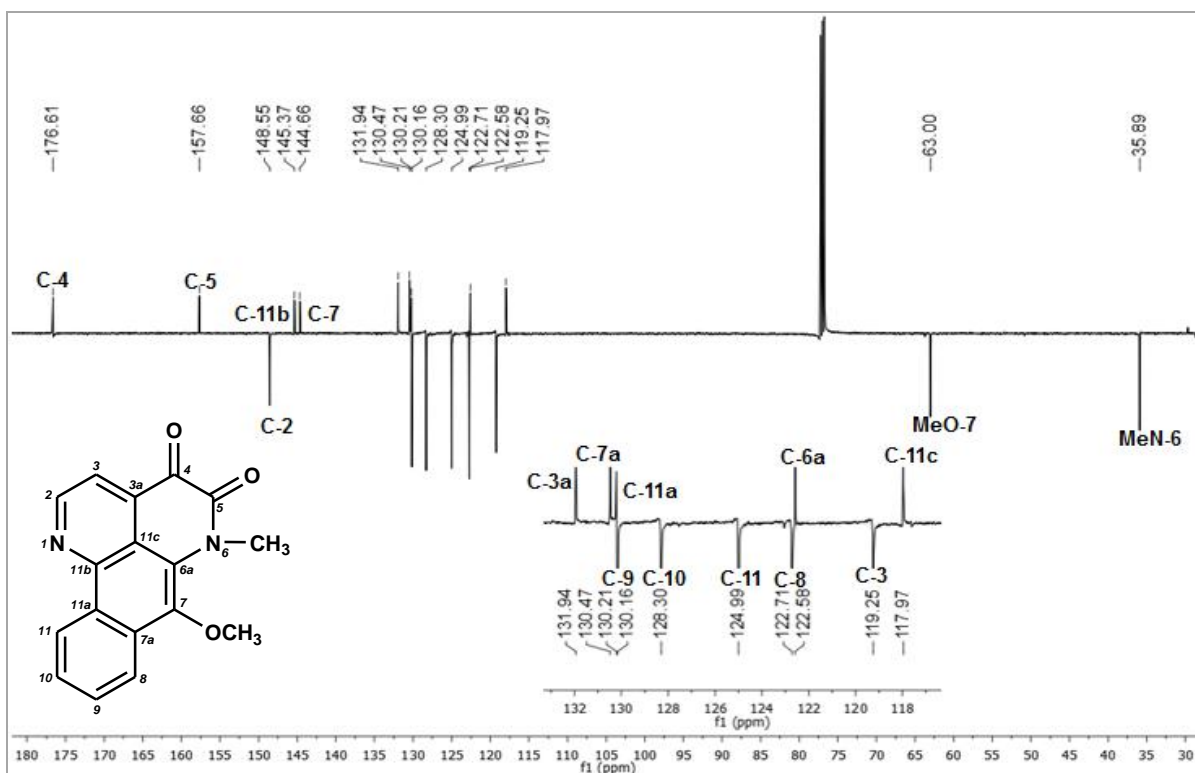
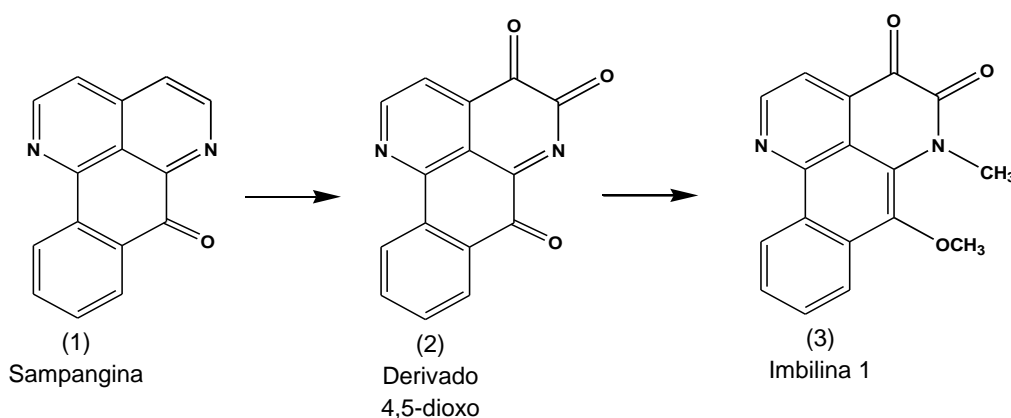


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C - APT de AdR-4 (CDCl_3 , 125 MHz)

As correlações diretas dos hidrogênios e seus respectivos carbonos foram confirmadas no espectro HMQC e expansões (Figura 31, pág. 244 e 32 ,pág. 244) e compiladas na Tabela 5 (pág. 246).

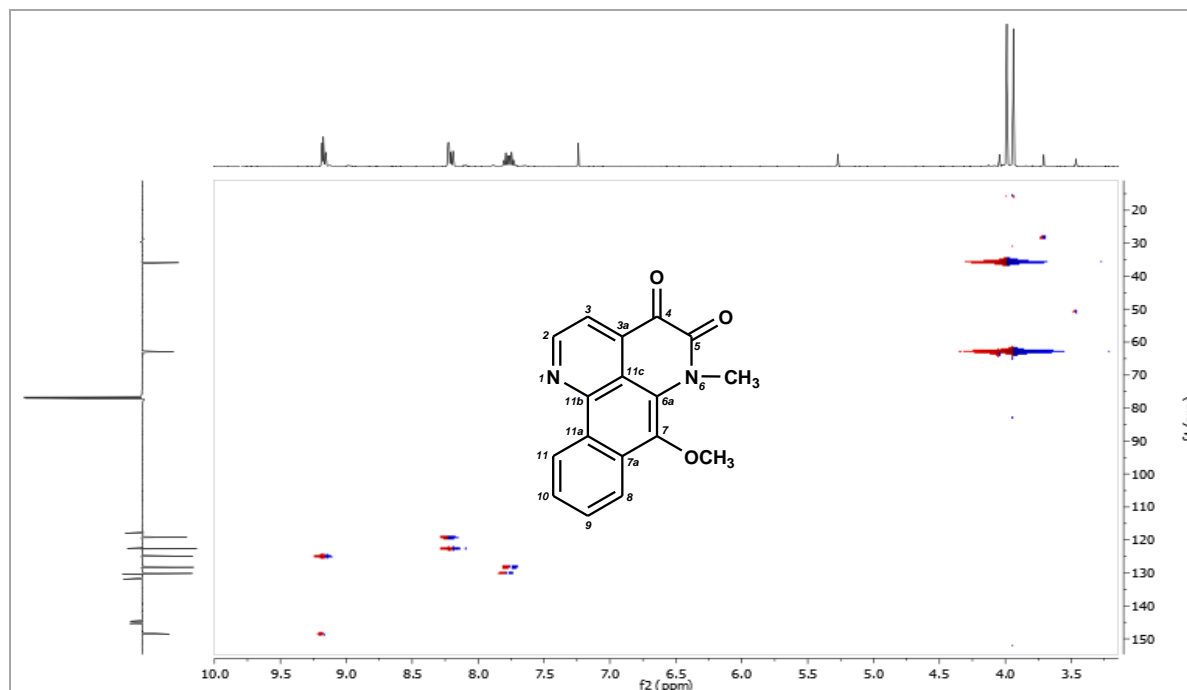


Figura 31. Espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de AdR-4 (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

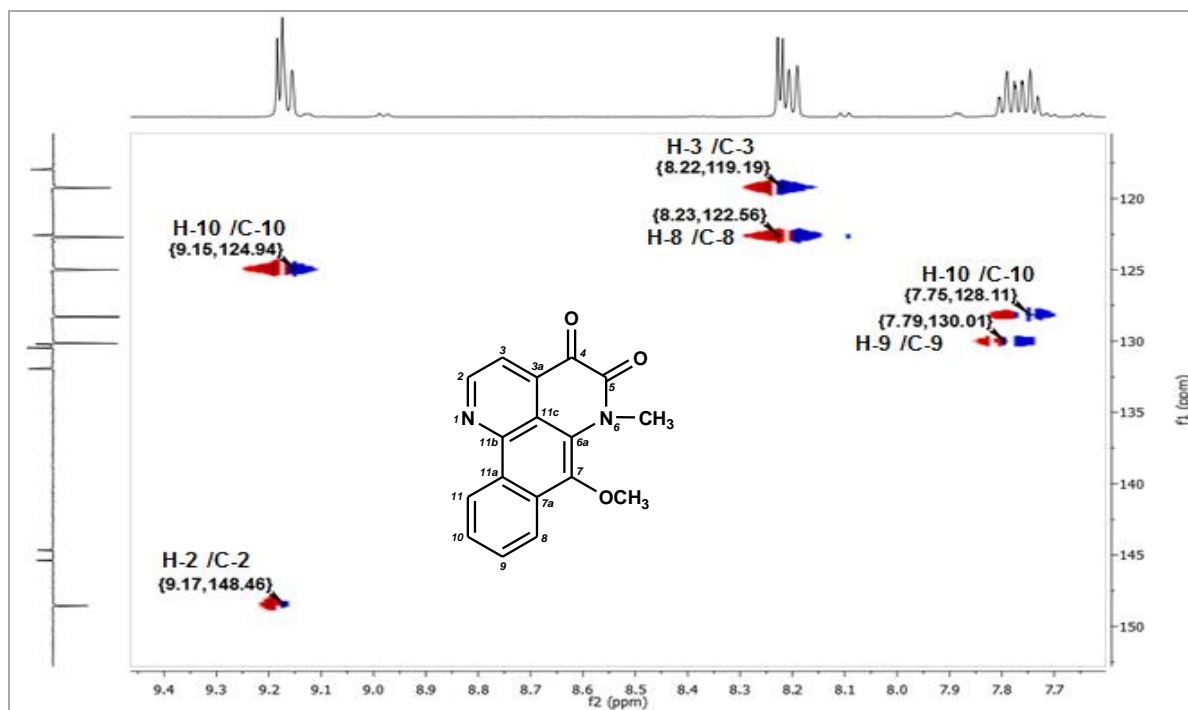


Figura 32. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de AdR-4 na região de 150 a 120 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

No espectro COSY (Figura 33, pág. 245) observou-se as correlações dos sinais em δ_H 9,17 (H-2) com 8,22 (H-3), 7,79 (H-9) com 8,19 (H-8) e 7,74 (H-10) com 9,15 (H-11).

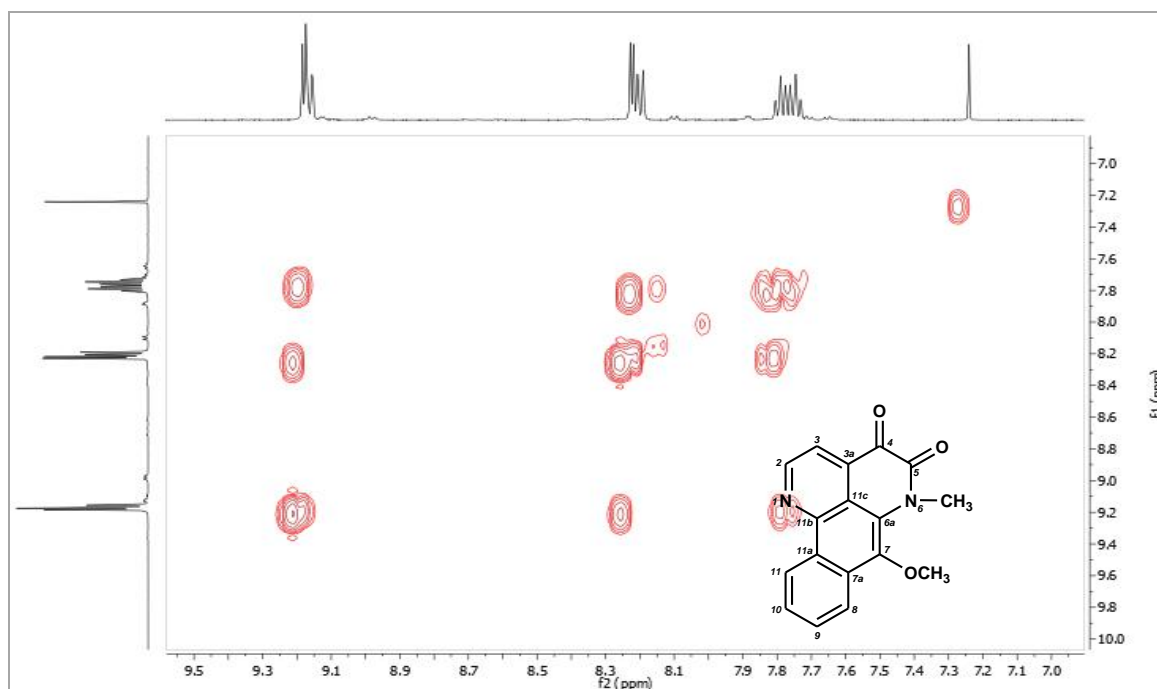


Figura 33. Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de AdR-4 na região de 100 a 7,0 ppm (CDCl_3 , 500 MHz)

Após análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C utilizando técnicas uni e bidimensionais e comparação desses com dados da literatura, todos os hidrogênios e carbonos do alcaloide imbilina 1 foram assinalados. Essa substância já foi relatada na espécie *Anaxagorea dolichocarpa* para a casca do caule e está sendo relatada agora para as raízes. Existe apenas dois relatos na literatura para a Imbilina 1, na espécie *Duguetia hadrantha* (MUHAMMAD et al., 2001), da família Annonaceae e na espécie *Eupomatia bennettii* da família Eupomatiaceae (CARROLL; TAYLOR, 1991).

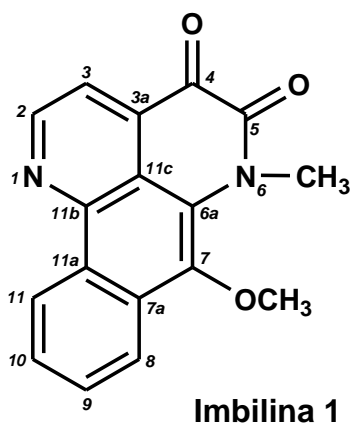


Tabela 5 Dados de RMN ^1H e ^{13}C de AdR-4 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) comparados com dados de RMN de ^{13}C da literatura (CARROLL; TAYLOR, 1991) (δ em ppm e J em Hz)

	HMQC		COSY	Literatura
	δ_{C}	δ_{H}	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$	δ_{C}
C				
3a	131,9	---		131,8
4	176,6	---		176,5
5	157,6	---		157,6
6a	122,5	---		122,5
7	144,6	---		144,5
7a	130,4	---		130,2
11a	130,2	---		130,1
11b	145,3	---		145,2
11c	117,9	---		117,8
CH				
2	148,5	9,17 (d, $J = 5,0$ Hz)	H-3	148,5
3	119,2	8,19 (d, $J = 4,5$ Hz)	H-2	119,1
8	122,7	8,21 (d, $J = 8,0$ Hz)	H-9	122,7
9	130,1	7,79 (ddd, $J = 8,0; 8,0$ e $1,0$ Hz)	H-8	130,1
10	128,2	7,74 (ddd, $J = 8,0; 8,0$ e $1,0$ Hz)	H-11	128,2
11	124,9	9,15 (d, $J = 1,0$ Hz)	H-10	124,8
CH₃				
MeO-7	63,0	3,99 (s)		62,9
MeN-6	35,8	3,94 (s)		35,6

3.5. Identificação estrutural de AdR-5

A substância codificada com AdR-5 apresentou-se na forma de cristais vermelhos com ponto de fusão 232-234°C. O espectro de massas obtido por LC-MS-ESI no modo positivo (Figura 34, pág. 247) mostrou o pico do íon molecular em m/z 323.1 compatível com a fórmula molecular ($C_{18}H_{14}N_2O_4 + H^+$). No espectro de infravermelho (Figura 35, pág.

247) obtido em pastilhas de KBr observou-se duas bandas de absorções na região entre 1650 a 1700 cm^{-1} , referente ao estiramento C=O de carbonila de amida e cetona conjugada. Absorções em 1600 a 1450 cm^{-1} referente a C=C de sistema aromático e 1380 cm^{-1} referente a C-H de metoxila.

Características físico-químicas de AdR-5	
Estado físico	Sólido
Forma	Cristais vermelho-escuro
Solubilidade	Diclorometano
Rendimento (mg)	15,0 mg
Ponto de fusão	232-234° C.
Fluorescência (254 nm)	Presente
Fluorescência (366 nm)	Presente

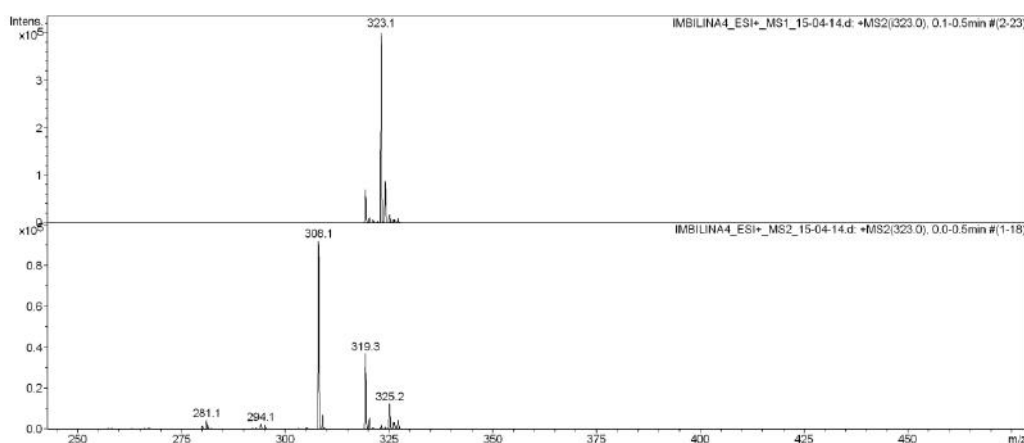


Figura 34. Espectro de Massas de AdR-5

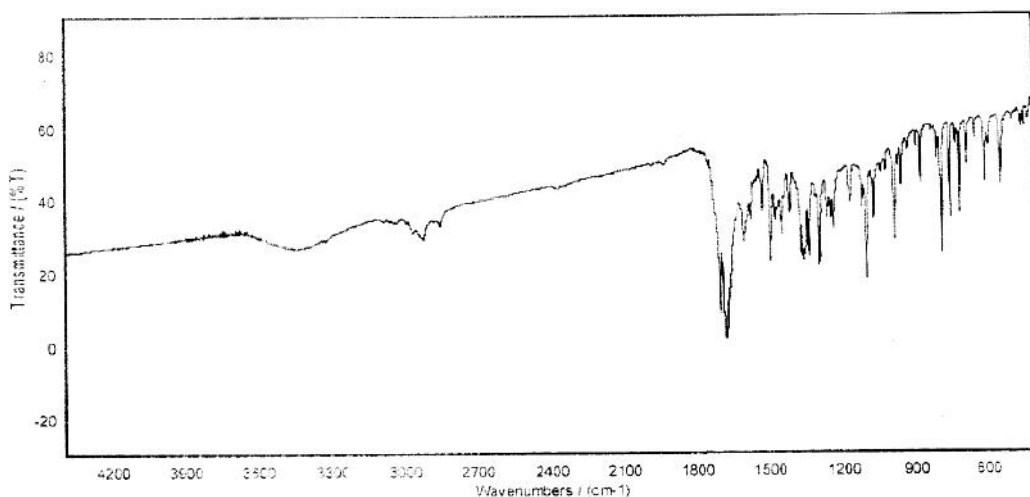


Figura 35. Espectro na região do Infravermelho de AdR-5 (Pastilha de KBr)

No espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figuras 36, pág. 248 e 38, pág. 249) observou-se sinais entre δ_{H} 7,39 (dd, $J = 9,0$ e $2,5$ Hz) e 9,18 (d, $J = 4,5$ Hz), além dos sinais em δ_{H} 4,07 (s), δ_{H} 3,99 (s), e 3,94 (s). O espectro de RMN de ^1H de *AdR-5* mostrou um perfil químico muito próximo ao da imbilina-1, porém para a imbilina-1 temos a presença de seis hidrogênios e a presença de dois sinais para metilas enquanto que no espectro de RMN de ^1H de *AdR-5* observamos integrais para cinco átomos de hidrogênio e três sinais para metilas o que nos fez sugerir que *AdR-5* podia se tratar de uma imbilina com uma substituição a mais. Essa hipótese corrobora com a presença de dois duplo duplo dupletos em δ_{H} 7,77 e δ_{H} 7,81 para a imbilina-1 e a ausência desses sinais para *AdR-5*, fortalecendo a hipótese de uma substituição no anel C na estrutura proposta para *AdR-5*.

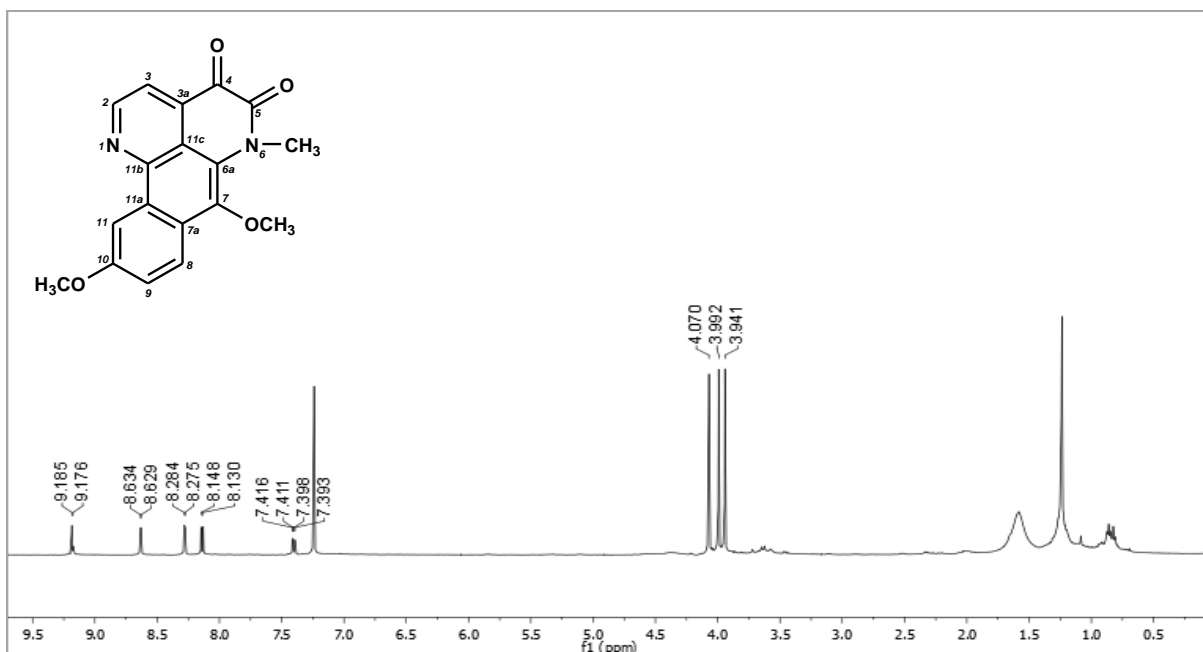


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H de *AdR-5* (CDCl_3 , 500 MHz)

Analisando os dados da literatura foi estudado o alcaloide imbilina 3 (CARROLL;TAYLOR,1991) que apresentava o mesmo padrão de hidrogenação e substituição proposto para *AdR-5*, sendo a substituição oxigenada inserida no carbono 9 no anel C. Quando comparados os dados de RMN de ^1H de imbilina 3 com os dados para *AdR-5*, uma diferença inicial pode ser notada; a presença de um sinal em δ_{H} 9,15 (d, $J = 9,0$; H-11) e a ausência do mesmo para *AdR-5*. O que nos fez supor a presença de um substituinte oxigenado na posição 10 para *AdR-5*. Essa hipótese foi fortalecida com a presença de um sinal para *AdR-5* em δ_{H} 8,63 (H-11)

com constate de acoplamento (J) em 2,6, que sugere o mesmo está *orto* ao grupo doador, e a ausência deste para a imbilina 3 (Figura 37, pág. 249).

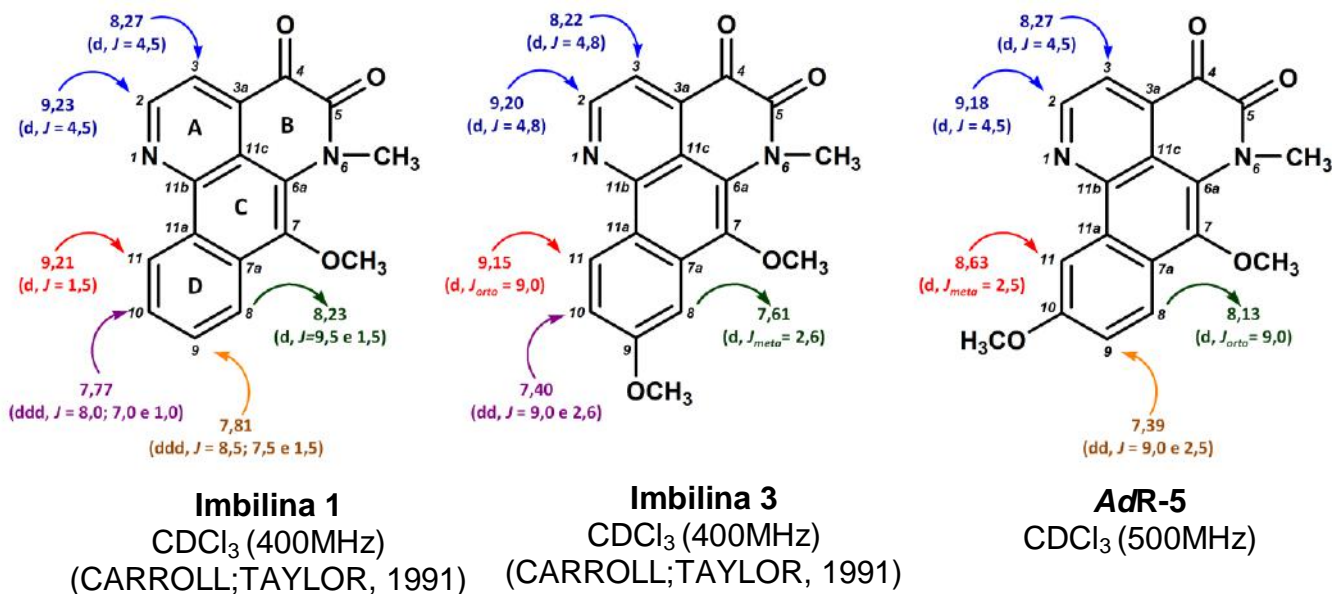


Figura 37. Propostas estruturais para o composto em mistura com a sampangina em *AdR-5*.

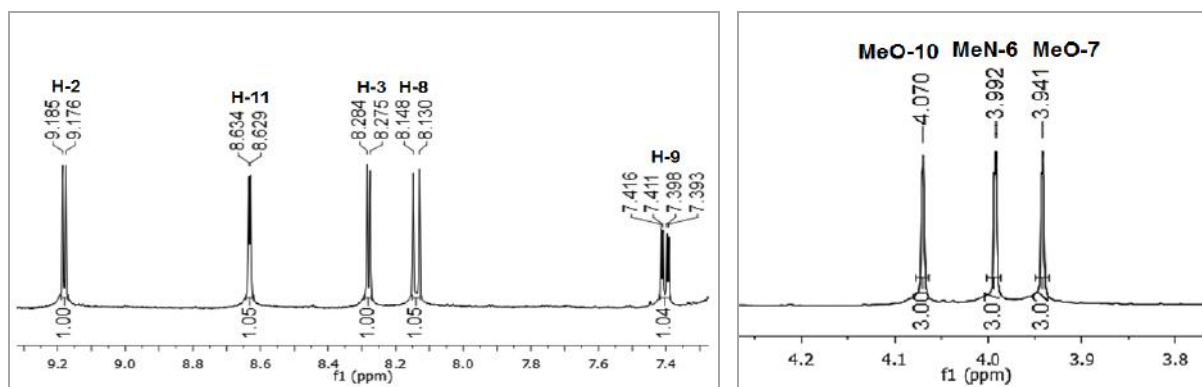


Figura 38. Expansões do espectro de RMN de ¹H de *AdR-5* nas regiões de 7,4 a 9,2 ppm e 3,8 a 4,3 ppm (CDCl₃, 500 MHz)

Essa hipótese é corroborada, quando para a imbilina 3 o sinal em δ_H 7,61 (H-8) com $J=2,6$ confirma um acoplamento *meta* enquanto que para a *AdR-5* a presença de um sinal em δ_H 8,13 com $J=9,0$ confirma um acoplamento *orto*.

Ainda no espectro de RMN de ¹H de *AdR-5* (Figuras 36, pág. 248 e 38, pág. 249), os sinais em δ_H 9,18 (d, $J = 4,5$ Hz) e 8,27 (d, $J = 4,5$ Hz), mostram, pelo valor de J , a existência de acoplamentos entre esses, sendo atribuídos a H-2 e H-3, respectivamente. Essa atribuição pode ser confirmada quando analisados e

comparados esses sinais de *AdR-5* com os valores da literatura atribuídos a esses mesmos hidrogênios para imbilina 1 e imbilina 3.

Para assinalamento inequívoco dessa análise, fez-se necessária a análise dos espectros de RMN bidimensionais COSY, NOESY, HSQC e HMBC.

As correlações diretas dos hidrogênios e seus respectivos carbonos foram confirmadas nas expansões de espectro HSQC (Figuras 39 e 40, pág. 250) e compiladas na Tabela 6 (pág. 256)

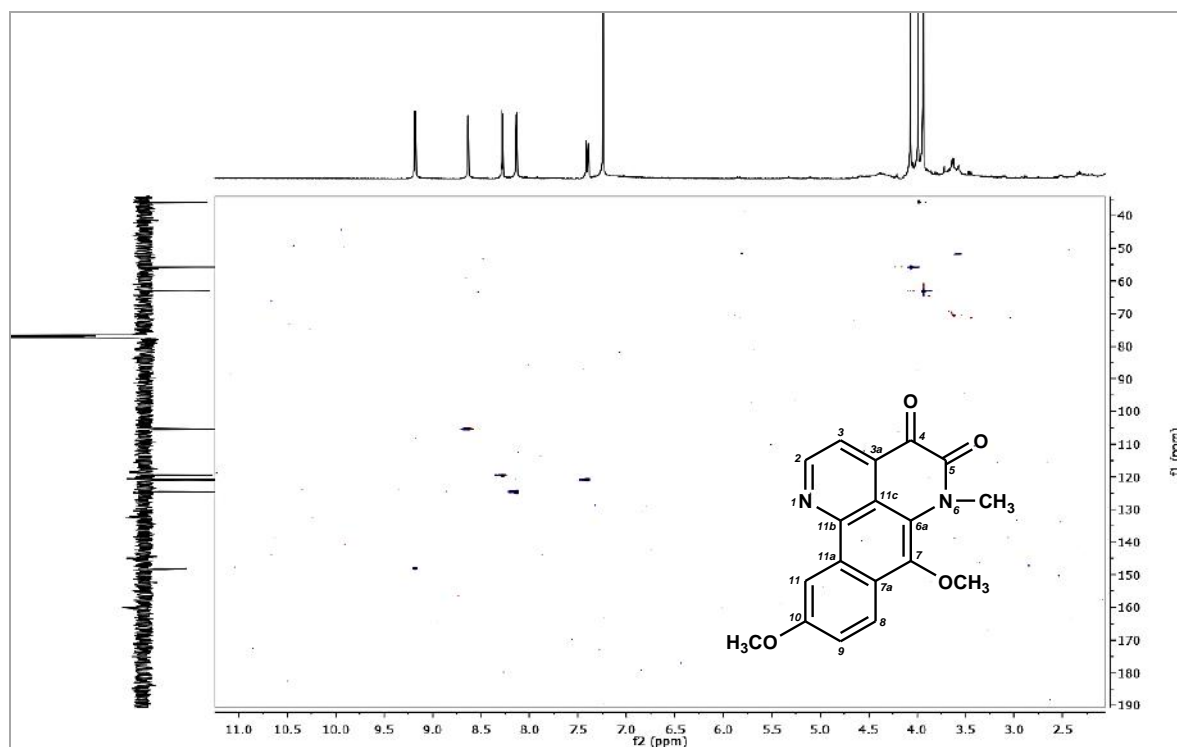


Figura 39. Espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HSQC de *AdR-5* (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

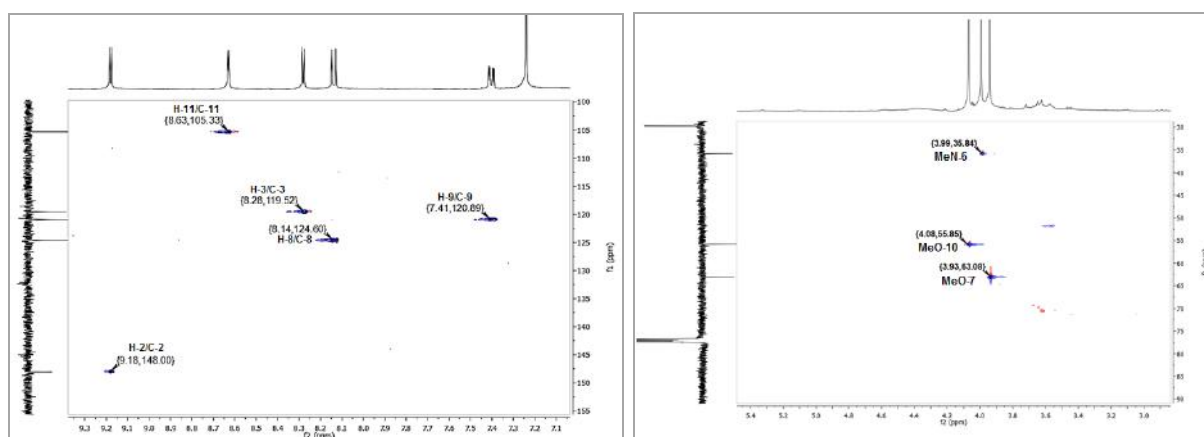


Figura 40. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - J_{\text{CH}}$ - HMQC de *AdR-5* na região de 100 a 155 ppm e 30 a 90 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

Para o assinalamentos correto dos carbonos da molécula fez-se necessário o estudo dos espectros de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figuras 41 e 42, pág. 251) e o espectro bidimensional HMBC (Figura 43, pág. 253).

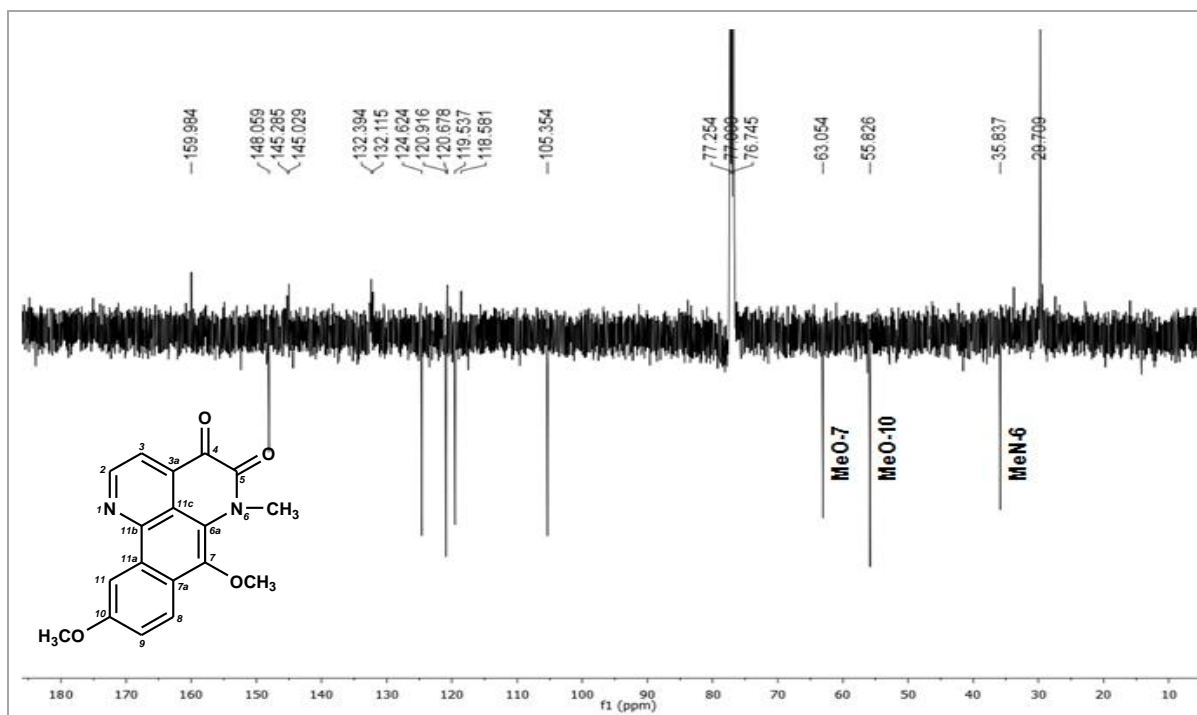


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C - APT de AdR-5 (CDCl_3 , 125 MHz)

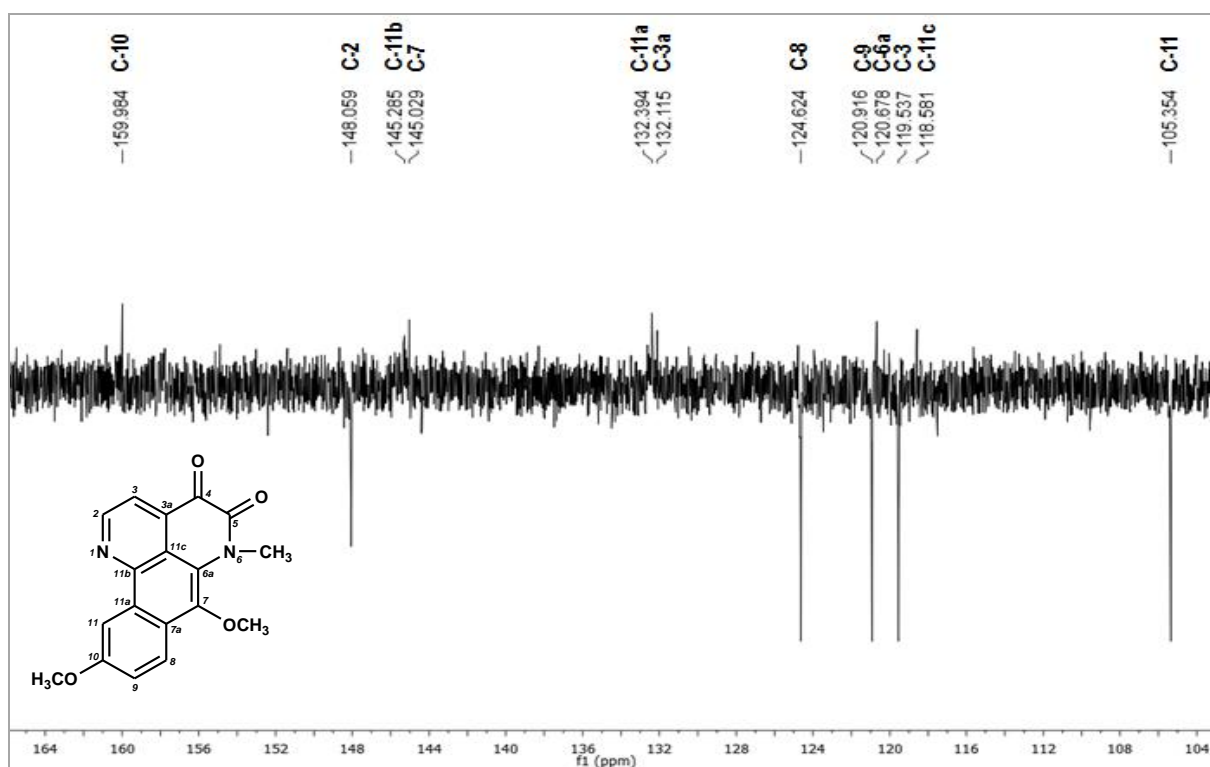


Figura 42. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - APT de AdR-5 na região de 164 a 104 ppm (CDCl_3 , 125 MHz)

Assim como na eupolauramina, sampangina e na imbilina 1 os sinais em δ_C 148,0 (C-2) e 119,2 (C-3) são característicos do anel piridínico e dos alcaloides azafenantrenos (CARROLL;TAYLOR, 1991).

No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) (Figuras 41 e 42, pág. 252) de *AdR-5* foi possível observar a presença de 15 sinais correspondentes a 15 átomos de carbono. Destes, sete foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, cinco a carbonos metínicos aromáticos, dois carbono metoxílico e um carbono metílico.

Os demais carbonos da molécula foram analisados e confirmados pelos dados do espectro bidimensional HMBC (Figura 43, pág. 253) onde observou-se correlações a três ligações (3J) do sinal δ_H 8,27 (H-3) com o sinal em δ_C 176,7 (C-4), confirma a presença de uma carbonila de cetona na molécula e com o sinal em δ_C 118,5 (C-11c). Ainda foi possível observar uma correlação a três ligações (3J) do sinal em δ_H 9,18 (H-2) com os sinais em δ_C 132,1 (C-3a) e 145,0 (C-11b) e a duas ligações (2J) com o sinal em δ_C 119,5 (C-3).

As correlações para δ_H 9,18 (H-2) e δ_H 8,27 (H-3) confirmam as atribuições para o anel A. O sinal em δ_H 8,13 (H-8) mostrou correlações a três ligações (3J) com os sinais em δ_C 145,2 (C-7), δ_C 132,3 (C-11a) e δ_C 159,9 (C-10) confirmando as atribuições para o anel D. As correlações a três ligações (3J) do sinal em δ_H 8,63 (H-11) com os sinais em δ_C 120,9 (C-9) e 145,0 (C-11b) e a correlação a duas ligações (2J) do sinal em δ_H 7,39 (H-9) com o sinal em δ_C 124,6 (C-8) confirmam as atribuições feitas ao anel C.

As correlações a três ligações (3J) dos sinais em δ_H 8,27 (H-3) e δ_H 8,13 (H-8) ratificam a proposta do núcleo do tipo azafenantreno para *AdR-5*.

Ainda analisando o espectro HMBC (Figura 43, pág. 253) foi observado correlações a três ligações (3J) do sinal em δ_H 3,99 (MeN-6) com o sinal em δ_C 157,6 (C-5), confirmando a carbonila de amida observada no espectro na região do infravermelho.

As absorções referente ao estiramento C=O de carbonila de amida e cetona conjugada junto com os sinais δ_C 176,7 (C-4) e δ_C 157,6 (C-5), atribuídos com ajuda do espectro HMBC (Figura 43, pág. 253) corroboram o núcleo 4,5 dioxo presente na estrutura proposta para *AdR-5* (CARROLL;TAYLOR, 1991).

Uma importante correlação fortalece a localização da metoxila na posição 10, através da correlação a duas ligações (2J) do sinal δ_H 4,08 (MeO-10) com o sinal em

δ_C 55,8 (MeO-10). Todas as correlações observadas no HMBC estão compiladas na Tabela 6 (Figura 43, pág. 253).

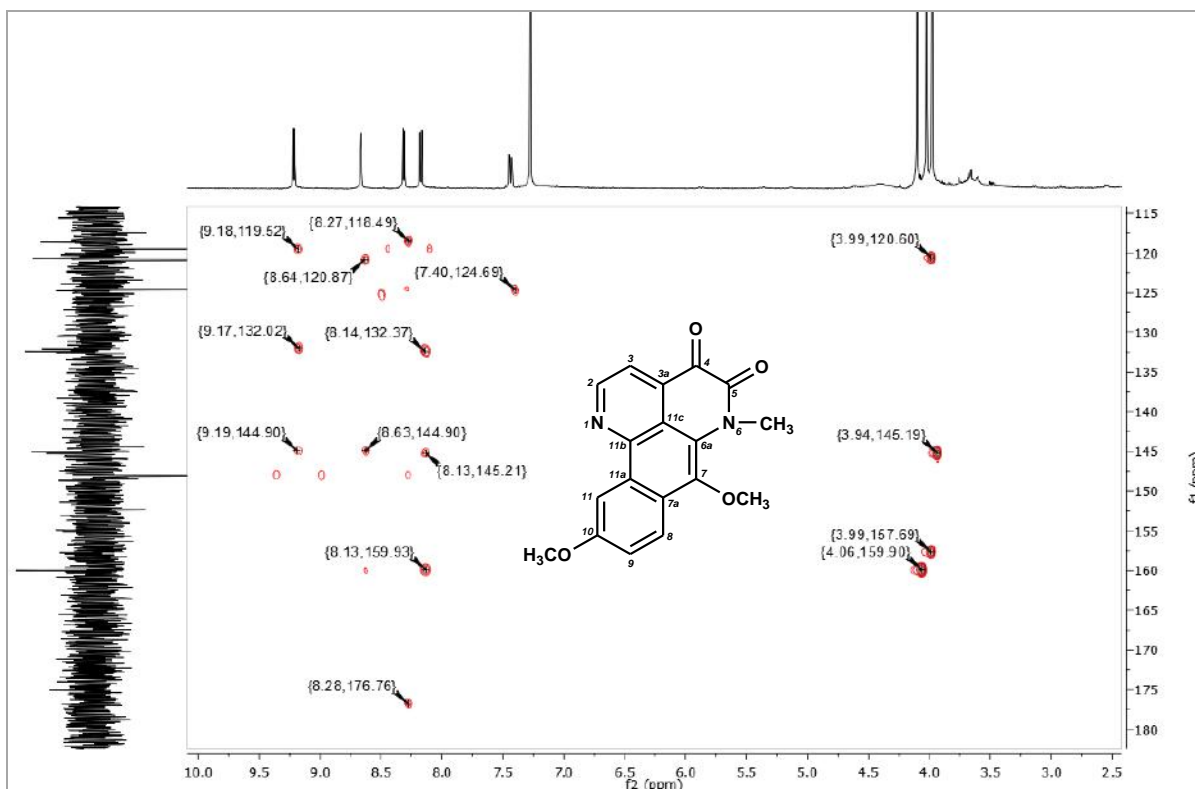


Figura 43. Expansão do espectro de correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - J_{CH} ($n=2$ e 3) - HMBC de AdR-5 na região de 180 a 115 ppm (CDCl_3 , 500 e 125 MHz)

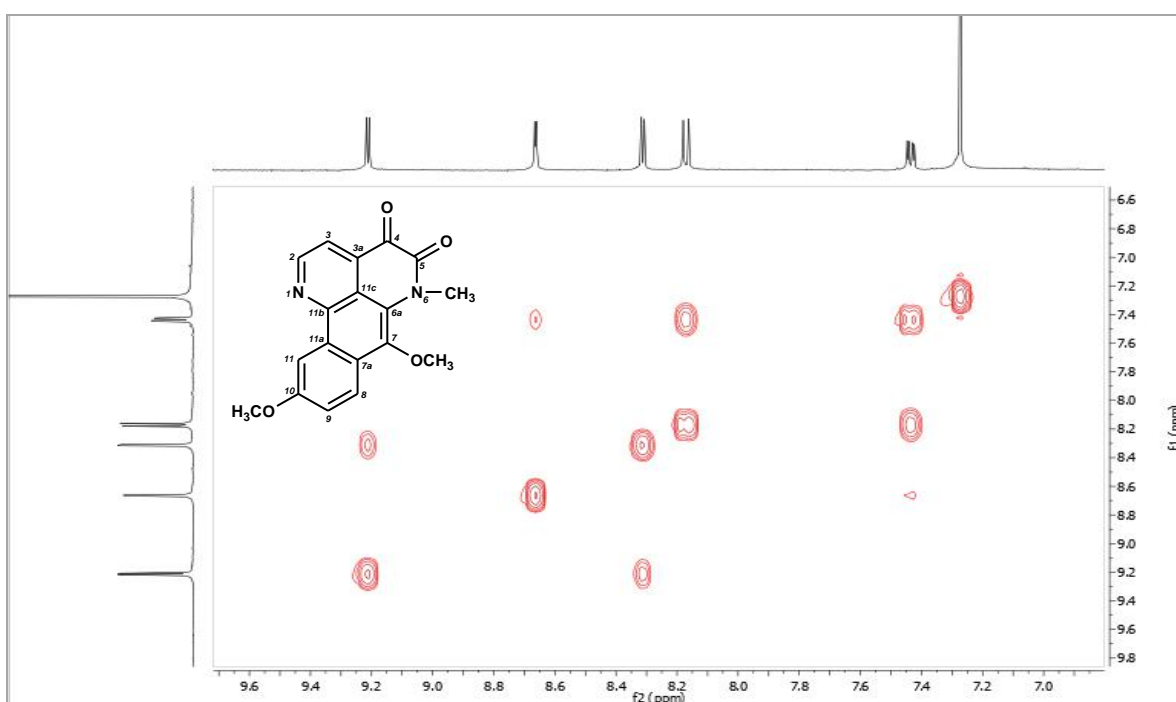


Figura 44. Expansão do espectro de correlação homonuclear COSY de AdR-5 na região de 9,8 a 6,6 ppm (CDCl_3 , 500 MHz)

No espectro COSY (Figura 44, pág. 253) foi possível comprovar a correção entre os sinais em δ_H 9,18 (H-2) com 8,28 (H-3) e uma correlação de δ_H 7,39 (H-9) com 8,13 (H-8) que confirma a não substituição na posição 9.

Ainda para comprovação estrutural de *AdR-5* foi analisado o espectro NOESY (Figura 45, pág. 254) que mostra a correlação espacial dos hidrogênios da molécula. Nesse espectro é possível visualizar correlações entre o sinal δ_H 3,94 dos hidrogênios de OMe-7 e o sinal em δ_H 8,13 referente ao H-8. E uma correlação entre o sinal em δ_H 4,08 dos hidrogênios de OMe-10 e o sinal em δ_H 8,61 referente ao H-11. Essas correlações foram determinantes para definir e a localização dos grupos MeO-7 e MeO-10 para *AdR-5*.

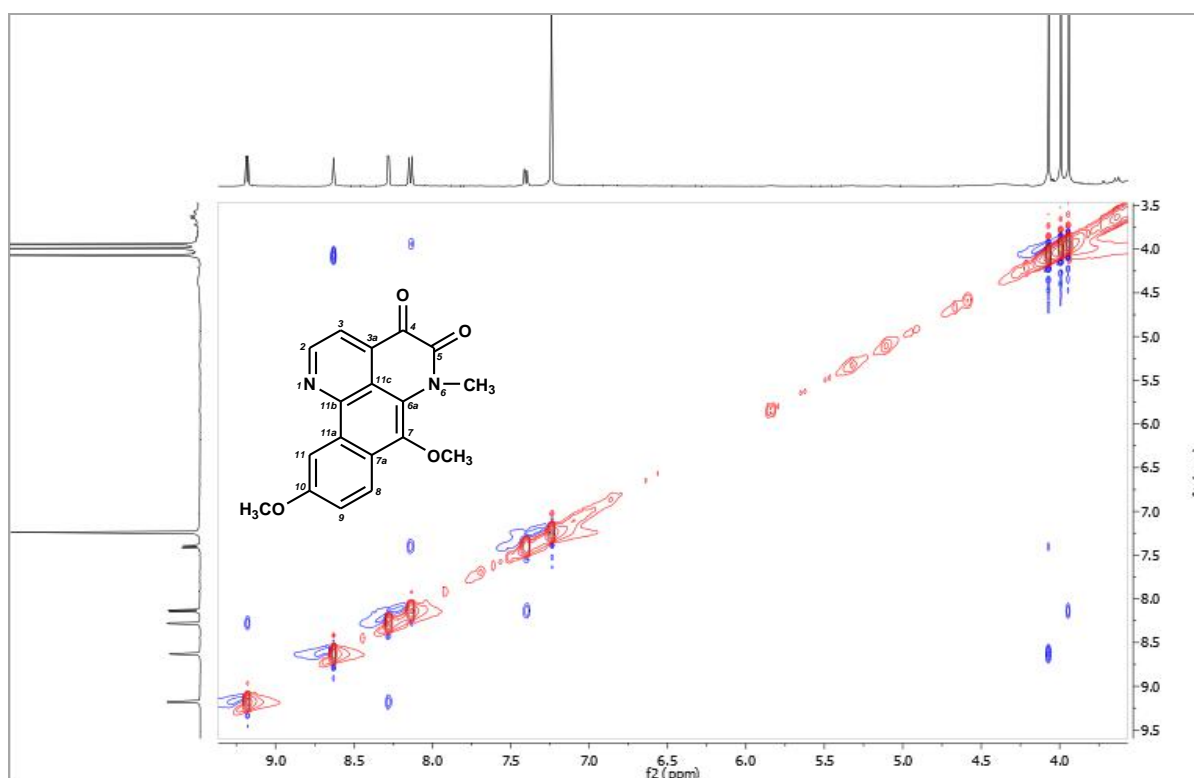


Figura 45. Espectro de correlação espacial NOESY de *AdR-5* (CDCl_3 , 500 MHz)

Após extensa análise dos dados do espectro no Infravermelho, espectroscopia de massas, RMN de ^1H e ^{13}C , uni e bidimensionais, e pesquisa a diversos dados da literatura concluímos que o composto *AdR-5* trata-se de um alcaloide azafenantreno inédito na literatura e que recebeu o nome de Imbilina-4.

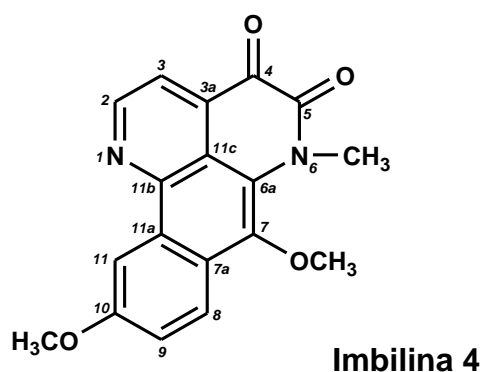


Tabela 6. Deslocamentos químicos e correlações para AdR-5, verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (500 e 125 MHz, respectivamente) uni e bidimensionais em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz)

	HMQC		HMBC		COSY	NOESY
	δ_{C}	δ_{H}	2J	3J	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$	
C						
3a	132,1	---				
4	176,5 ^a	---				
5	157,6 ^a	---				
6a	120,6	---				
7	145,2 ^a	---				
7a	ND	---				
10	159,9					
11a	132,3	---				
11b	145,0	---				
11c	118,5	---				
CH						
2	148,0	9,18 (d, $J = 4,5$)	C-3	C-3a / C-11b	H-3	
3	119,5	8,27 (d, $J = 4,5$)		C-11c/ C-4	H-2	
8	124,6	8,13 (d, $J = 9,0$)		C-7/C-10/C11a	H-9	MeO-7
9	120,9	7,39 (dd, $J = 9,0$ e 2,5)	C-8		H-8	
11	105,3	8,63 (d, $J = 2,5$)		C-9/C-11b		MeO-10
CH₃						
MeO-7	63,0	3,94 (s)	C-7			H-8
MeO-10	55,8	4,08 (s)	C-10			H-11
MeN-6	35,8	3,99 (s)		C-6a/ C-5		

ND: Não determinado

Legenda: (d) duplete; (dd) duplo duplete; (s) singleto.

^aDeslocamento químico observado apenas no espectro de correlação HMBC.

Capítulo 3

Avaliação da atividade antitumoral, antileishmania e imunomoduladora na produção de oxido nítrico de alcaloides isolados de *Anaxagorea dolichocarpa* Sprague & Sandwith (Annonaceae)

1. ATIVIDADE ANTITUMORAL

1.1. Importância dos estudos da Atividade Antitumoral

Câncer é o termo utilizado para discriminar doenças caracterizadas pela divisão e crescimento desordenado de células, que são capazes de invadir outros tecidos e órgãos, espalhando-se para outras partes do corpo através de vasos sanguíneos e linfáticos. Câncer não é uma doença, mas um conjunto de doenças, havendo mais de 100 tipos diferentes de câncer (NCI-EUA, 2015; INCA, 2015).

Na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, se constitui na segunda causa de morte da população, superado somente pelas doenças do sistema cardiovascular, sendo considerado com um importante problema de saúde principalmente para os países em desenvolvimento, nos quais são diagnosticados 55 % dos 10 milhões de novos casos por ano no mundo. As perspectivas futuras indicam que a mortalidade por câncer continuará aumentando chegando a 11,4 milhões em 2030 (BRANDÃO et al., 2010).

As doenças tumorais neoplásicas vêm sendo indicadas como a terceira causa *mortis* mais frequente no Brasil, e juntamente com as doenças cardiovasculares e causas externas são responsáveis por 73 % dos óbitos brasileiros (MACHADO; MELO-JUNIOR, 2009).

Os produtos naturais têm sido há muito tempo uma produtiva fonte de novas moléculas e drogas anticâncer. Existem, no mínimo, 250.000 espécies de plantas no mundo, sendo que mais de 1000 plantas apresentam propriedades antitumorais significantes (KIM et al., 2010).

Muitas drogas usadas na quimioterapia do câncer, além de possuírem toxicidade contra células tumorais, exibem efeitos genotóxicos, carcinogênicos e teratogênicos sobre células normais, limitando o uso desses agentes quimioterápicos e levando a um esforço contínuo para a descoberta de novos tratamentos para o câncer (GIBELLINI et al., 2011)

O conhecimento sobre o assunto tem aumentado dramaticamente ao longo das últimas três décadas fazendo com que o estudo de produtos naturais e terapias à base de plantas tornem-se um próspero campo de pesquisa, particularmente em países como Brasil, que possuem uma rica biodiversidade de fontes naturais associado a uma alta prevalência e variedade da doença (VIEIRA et al., 2010).

Diante da gravidade do câncer e do apelo social que representa, várias pesquisas vêm sendo realizadas nos últimos anos, no intuito de compreender o desenvolvimento da doença e buscar por tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. Para a pesquisa de novos fármacos anticâncer, o aprimoramento da metodologia de cultura de células permitiu o cultivo e manutenção de diversas linhagens celulares oriundas de diferentes tumores humanos, possibilitando o desenvolvimento de metodologia para triagem *in vitro* de forma específica, rápida e eficiente, com a avaliação de um grande de drogas em um curto intervalo de tempo (HARVEY; CREE, 2010).

Um dos procedimentos utilizados para avaliar a citotoxicidade e viabilidade é o ensaio de redução do MTT ([brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio)]. O MTT é um corante amarelo, que é reduzido por células que mantêm a integridade mitocondrial para um composto azul (formazan), insolúvel em solução aquosa (Figura 46, pág. 258). Uma vez solubilizado, a quantidade de formazan pode ser determinada espectroscopicamente. Dessa forma, a redução do sal tetrazólio MTT para um produto azul (formazan), principalmente pela enzima mitocondrial succinato desidrogenase, é muito utilizada em ensaios de avaliação de sobrevivência e proliferação celular. Somente as células viáveis reduzem o MTT (amarelo) para o formazan (azul), portanto a quantidade de formazan produzido é proporcional ao número de células viáveis presentes (MOSMANN, 1983; DENIZOT; LANG, 1986).

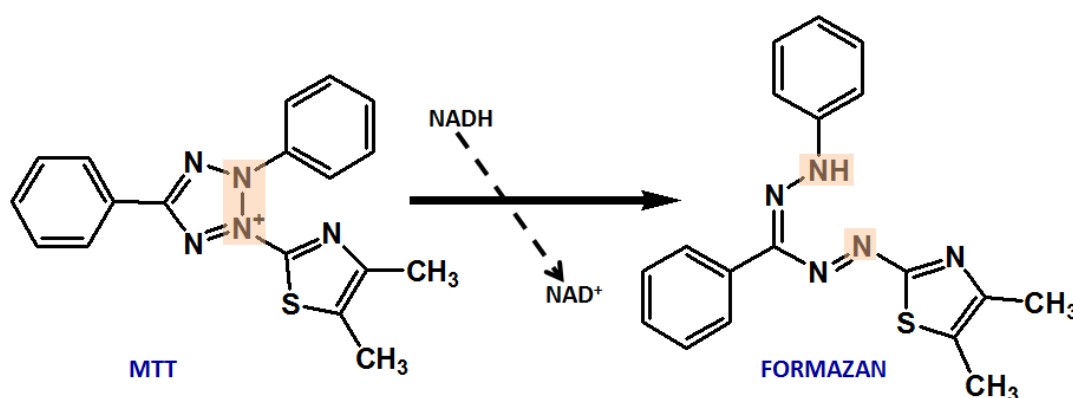


Figura 46. Reação de redução do MTT ([brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio)] a formazan (MOSMANN, 1983).

Outra metodologia utilizada para a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* é a avaliação da proliferação de células cancerígenas humanas utilizando a sulforrodamina B (SRB). Esse método avalia o conteúdo proteico de células (aderentes ou em suspensão), e baseia-se no princípio da síntese proteica ser uma medida da proliferação celular. A sulforrodamina B é um corante com dois grupos sulfônicos que lhe conferem a capacidade de se unir eletrostaticamente aos aminoácidos básicos das proteínas. Como essa se liga aos resíduos dos aminoácidos, a quantidade de corante acumulado é proporcional ao número de células presentes (VICHAI; KIRTIKARA, 2006).

1.2. Avaliação *in vitro* da atividade antitumoral dos alcaloides eupolauramina e sampangina pelo método de redução do MTT.

1.2.1. Local da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Oncofarmacologia (OncoFar) no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM/CCS/UFPB), e supervisionada pela Prof.^a Dr.^a Marianna Vieira Sobral.

1.2.2. Métodos

Para os ensaios antitumorais *in vitro* foram utilizadas as células tumorais das linhagens K562 (Leucemia mielóide crônica), cultivadas em meio RPMI-1640 (Nutricell®) suplementado com 2 g/L de NaHCO₃ (Sigma-Aldrich), 2nM de L-glutamina (Nutricell®), 100UI/mL de penicilina, 100µg/mL de estreptomicina (Sigma-Aldrich) e 10 % de soro bovino fetal (Nutricell®). As células K562 foram semeadas em placas de 96 poços (3 x 10⁵ células/mL), e tratadas com diferentes concentrações (0-500 µg/ml) de eupolauramina e sampangina e incubadas a 37 °C e 5 % CO₂ por 72 h. Os compostos foram inicialmente dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e posteriormente complementados com o meio. A concentração final de DMSO foi de 0,5%. A viabilidade celular, e posterior determinação da CI₅₀, foram avaliadas pelo ensaio de redução do MTT ([brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio)] (Sigma-Aldrich®).

Na placa de 96 poços com as células sob 72 h de tratamento, foi adicionados 10 µL de meio contendo MTT (5 mg/mL) em cada poço. Após incubação por 4 h (37 °C e 5 % CO₂), o produto formazan foi dissolvido com 100 µL de etanol absoluto com agitação em um skaker de microplaca por 10 minutos. A absorbância foi lida em 595 nm utilizando um leitor de microplacas (Bio-Rad® Berkeley, CA, EUA) para determinação da concentração que inibiu 50 % do crescimento celular (CI₅₀).

1.2.1.1. Análise estatística

Os valores de CI_{50} foram calculados através da expressão dos resultados como uma porcentagem dos controles, e foram determinados graficamente a partir das curvas concentração-resposta por regressão não linear com intervalo de confiança de 95 %.

Os resultados obtidos foram analisados empregando-se o teste análise de variância (ANOVA) *one-way*, seguido do teste de *Tukey* onde os valores estão expressos em média \pm erro padrão da média (e.p.m.), sendo os resultados considerados significativos quando $p < 0,05$.

1.2.3. Resultados e discussão

Apesar da introdução de novos fármacos no arsenal terapêutico contra o câncer, vários tumores ainda não dispõem de tratamento adequado e a maioria dos esquemas de quimioterapia faz uso de drogas citotóxicas de natureza não seletiva, o que causa danos colaterais às células normais do organismo. Sendo assim, a busca por alternativas terapêuticas para tratamento do câncer, com maior eficácia e especificidade é constante (COSTA-LOTUFO et al., 2010).

O uso de produtos naturais representa uma estratégia bem sucedida para a descoberta de novos medicamentos usados na terapia anticâncer, considerando ainda que cerca de 60% dos agentes antineoplásicos são derivados direta ou indiretamente de produtos naturais, ficando evidente a contribuição destes no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos para a terapia do câncer. (BEZERRA et al., 2008).

A fim de contribuir para essa busca de agentes de origem natural anticâncer na perspectiva de descoberta de novas substâncias que possam vir fazer parte do arsenal terapêutico contra essa enfermidade, as atividades antitumorais dos alcaloides eupolauramine e sampangine foram testadas através da citotoxicidade *in vitro* contra a linhagem de células leucêmicas humanas K562, para isso foram realizados pelo menos três experimentos em quatro replicatas.

Os resultados apresentados demonstraram que ambos os compostos exibiram efeito inibitório concentração-dependente na proliferação das células K562, sendo o efeito do alcaloide sampangina mais significativo inibindo a proliferação celular com uma menor concentração da substância (Gráfico 1, pág. 263).

Os valores de CI_{50} foram 19 (17 -21) $\mu\text{g/ml}$ para a eupolauramina e 11 (10-12) $\mu\text{g/ml}$ para sampangina.

O fármaco antineoplásico doxorrubicina é um dos fármacos mais utilizados como controle positivo em ensaios de MTT para células K562, apresentando valor de CI_{50} de aproximadamente 2 $\mu\text{g/ml}$. Esse valor quando comparado aos valores de CI_{50} dos alcaloides testados demonstra a atividade citotóxica significativa desses compostos naturais (XU;GUO;WU,2010).

Diante dos resultados, a sampangina foi o composto natural mais ativo frente as células K562, seguido pela eupolauramina. A sampangina difere estruturalmente

da eupolauramina por apresentar no seu esqueleto básico dois anéis piridínicos e a apenas uma substituição carbonílica no carbono 7. Já a eupolauramina apresenta em seu esqueleto básico um anel piridínico unido a um anel de cinco membros gama lactâmico, além de apresentar uma metila no nitrogênio gama lactâmico e uma metoxila no carbono 6.

Realizando uma análise da relação estrutura-atividade, pode-se verificar que a presença dos dois anéis piridínicos e de apenas uma única substituição conferiu um aumento na potência da atividade quando comparada a eupolauramina. A partir deste resultado, sugere-se que esse efeito seja devido à maior lipofilicidade da sampangina, conferido pelo anel piridínico e diminuição dos constituintes oxigenados e metílicos, quando comparado a eupolaruramina. O aumento da lipofilicidade leva a maior a facilidade do composto atravessar as biomembranas das células neoplásicas (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Ainda é relevante para essa análise a sugestão de que a ausência das metilas na sampangina seja responsável pelo aumento da atividade por diminui o impedimento estérico junto ao átomo de nitrogênio. A diminuição do impedimento estérico expõe o grupo para que ligações químicas sejam realizadas entre a substancia e o alvo-receptor (MONTANARI, 2011).

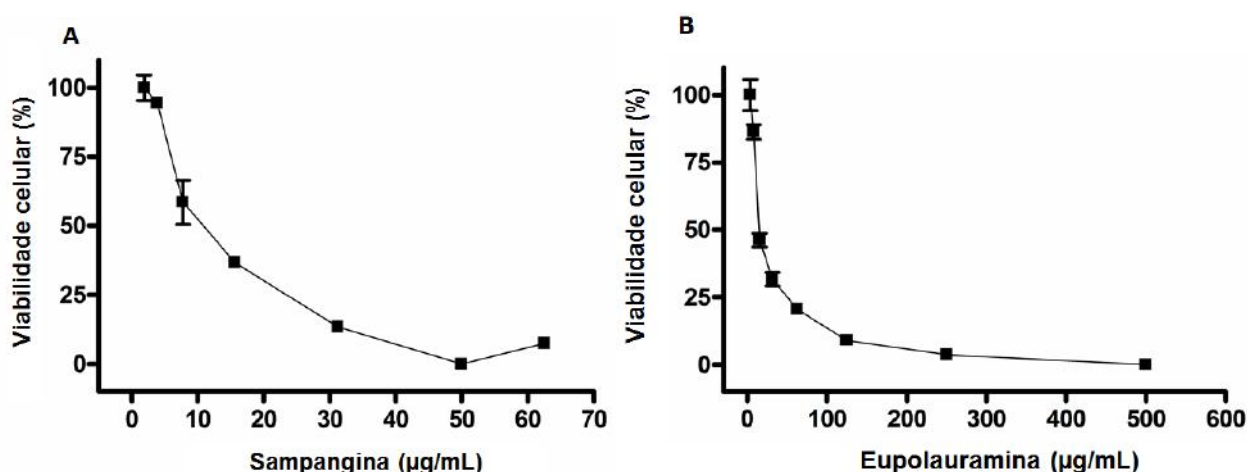


Gráfico 1. Viabilidade celular após tratamento com os alcaloides sampangina (A) e eupolauramina (B) pelo método de redução do MTT. Cada ponto representa média \pm erro padrão da média de três experimentos em quatro replicatas, com intervalo de confiança de 95 %.

1.3. Avaliação *in vitro* da atividade antitumoral do alcaloide imbilina-1 pelo ensaio da sulforrodamina B.

1.3.1. Local da pesquisa

Os ensaios de citotoxicidade com Sulforrodamina B foram realizados no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), em colaboração com o Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho.

1.3.2. Métodos

Para os ensaios *in vitro* com a Sulforrodamina B (SRB), foram utilizadas diferentes linhagens de células tumorais humanas, listadas na Tabela 7 (pág. 264). As linhagens foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI) dos Estados Unidos e mantidas no CPQBA/UNICAMP.

Tabela 7. Densidade de inoculação das linhagens celulares nos ensaios de atividade antitumoral *in vitro* com a Sulforrodamina B.

Linhagens de células	Órgão/Doença	Densidade de inoculação (10 ⁴ cel/mL)	
<i>Linhagens tumorais</i>	<i>U251</i>	SNC / Glioblastoma	4,0
	<i>UACC-62</i>	Pele / Melanoma	4,0
	<i>MCF7</i>	Mama / Adecarcinoma	6,0
	<i>*NCI/ADR-RES</i>	Ovário / Adenocarcinoma	5,0
	<i>786-0</i>	Rim / Adenocarcinoma	5,0
	<i>NCI-H460</i>	Pulmão / Carcinoma tipo não pequenas células	4,0
	<i>PC-3</i>	Próstata / Adenocarcinoma	4,5
	<i>OVCAR-3</i>	Ovário / Adenocarcinoma	7,0
	<i>HT29</i>	Cólon / Adenocarcinoma	5,0
	<i>K-562</i>	Medula óssea / Leucemia mielóide crônica	6,0
<i>Linhagens não tumorais</i>	<i>HaCaT</i>	Pele / Queratinócito humano	2,0
	<i>CHO</i>	Ovário de Hamster Chinês	5,0

*resistente a múltiplos fármacos

Para avaliar a citotoxicidade da imbilina 1 foram utilizadas as linhagens de células não tumorais CHO e HaCat, semeadas (5×10^4 e 2×10^4 células/mL, respectivamente), em meio RPMI-1640 suplementado (25 mM HEPES, 2 mM L-glutamina, 100 UI/mL de penicilina, 100 μ g/mL de estreptomicina e 10% de soro bovino fetal - SBF). As células foram incubadas com diferentes concentrações da imbilina 1 (0,25; 2,5; 25 e 250 μ g/mL), em quadruplicata (em 0,5% de DMSO). Após 48 h de incubação, o experimento foi interrompido através da fixação das células pela adição de 50 μ L/compartimento de ácido tricloroacético (TCA) a 50%.

As placas foram incubadas por 1 hora a 4 °C. Após esse período, as placas foram submetidas a quatro lavagens consecutivas com água para a remoção dos resíduos de TCA, meio de cultura e SBF, sendo mantidas à temperatura ambiente até a secagem completa. Após fixação, as células foram coradas com 50 μ L/compartimento de sulforradamina B (SRB) a 0,4% (peso/volume), dissolvido em ácido acético a 1%, por 30 minutos a temperatura ambiente.

As placas foram lavadas por três vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1% e secas à temperatura ambiente. O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado por adição de 150 μ L/compartimento de Trizma Base (10 μ M). A leitura espectrofotométrica da absorbância foi feita em leitor de microplacas a 540 nm (SKEHAN; STORENG; SCUDIERO, 1990).

Os resultados da atividade antitumoral *in vitro* foram analisados através dos valores de Inibição do Crescimento Total (TGI), separando-os em quatro categorias, de acordo com Fouché et al. (2008), em: inativos (TGI > 50 μ g/mL), fraca atividade (15 μ g/mL <TGI < 50 μ g/mL), moderada atividade (6,25 μ g/mL <TGI < 15 μ g/mL) e potente atividade (TGI < 6,25 μ g/mL).

1.3.3. Resultados e discussão

Um substancia química pode apresentar diferentes valores de atividade para diferentes linhagens de células, sendo elas tumorais ou não. Para a determinação da atividade citotóxica de imbilina-1 foram utilizadas 10 linhagens tumorais humanas de diferentes origens histológicas e genéticas e 2 linhagens de células com fenótipos não-tumorais.

O crescimento celular foi determinado por espectrofotometria, utilizando-se o corante proteico sulforrodamina B que permite a determinação da densidade celular no momento de adição das amostras, possibilitando o cálculo da concentração que inibe totalmente o crescimento celular. Os gráficos gerados relacionam a porcentagem de crescimento e a concentração das amostras testadas. Os valores entre 100% e 0 representam inibição de crescimento, sendo a linha 0 o marco para a inibição total de crescimento. Os valores negativos representam morte celular, quando a quantidade de células é menor do que aquela do momento de adição das amostras (MONKS et al., 1991; SHOEMAKER, 2006).

Os gráficos 2 e 3 (Gráfico 2, pág. 267 e Gráfico 3, pág. 268) representam a avaliação da atividade antitumoral da doxorrubicina e Imbilina-1, respectivamente, em cultura de células tumorais humanas e em linhagens de células não tumorais (HaCat e CHO).

Como esperado, o fármaco antineoplásico doxorrubicina mostrou potente atividade citotóxica para as diferentes linhagens celulares testadas, com valor de Inibição de Crescimento Total (TGI) variando de 0,22 a 6,12 $\mu\text{g/mL}$ (Gráfico 2, pág. 267).

O alcaloide imbilina 1 mostrou atividade antitumoral em diversas linhagens tumorais humanas com TGI variando entre 6,63 e 26,33 $\mu\text{g/mL}$ para as linhagens sensíveis. As melhores atividades foram observadas para as linhagens UACC-62 (melanoma), U251 (glioblastoma), NCI/ADR-RES (Carcinoma de pulmão tipo não pequenas células), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e HT29 (adenocarcinoma de cólon) (Tabela 8 e Gráfico 3, pág. 268). Para outras linhagens tumorais humanas a imbilina 1 mostrou-se inativa.

Estudos anteriores relatam a atividade antitumoral da imbilina 1 frente as linhagens de células tumorais humanas SK-OV-3 (Carcinoma ovariano) e SK-MEL

(Melanoma maligno) com CI_{50} de $5\mu\text{g/mL}$ e $2\mu\text{g/mL}$, respectivamente (MUHAMMAD et al., 2001)

Porém, em relação ao seu efeito em células não tumorais, a imbilina 1 mostrou importante citotoxicidade na linhagem CHO (Linhagem de célula não tumoral de ovário de Hamster Chinês) indicando que a substancia pode ser tóxica para células não tumorais (Tabela 8 e Gráfico 3, pág. 268).

Considerando que as substâncias citotóxicas não são letais às células neoplásicas de modo seletivo, ou seja, estruturas celulares normais também são afetadas significativamente, a busca por novas drogas com maior potência quimioterápica e que desenvolvam menos efeitos tóxicos é constante. Sendo assim, os resultados preliminares dão um indício de que a aplicabilidade do imbilina 1 como droga farmacológica é uma possibilidade.

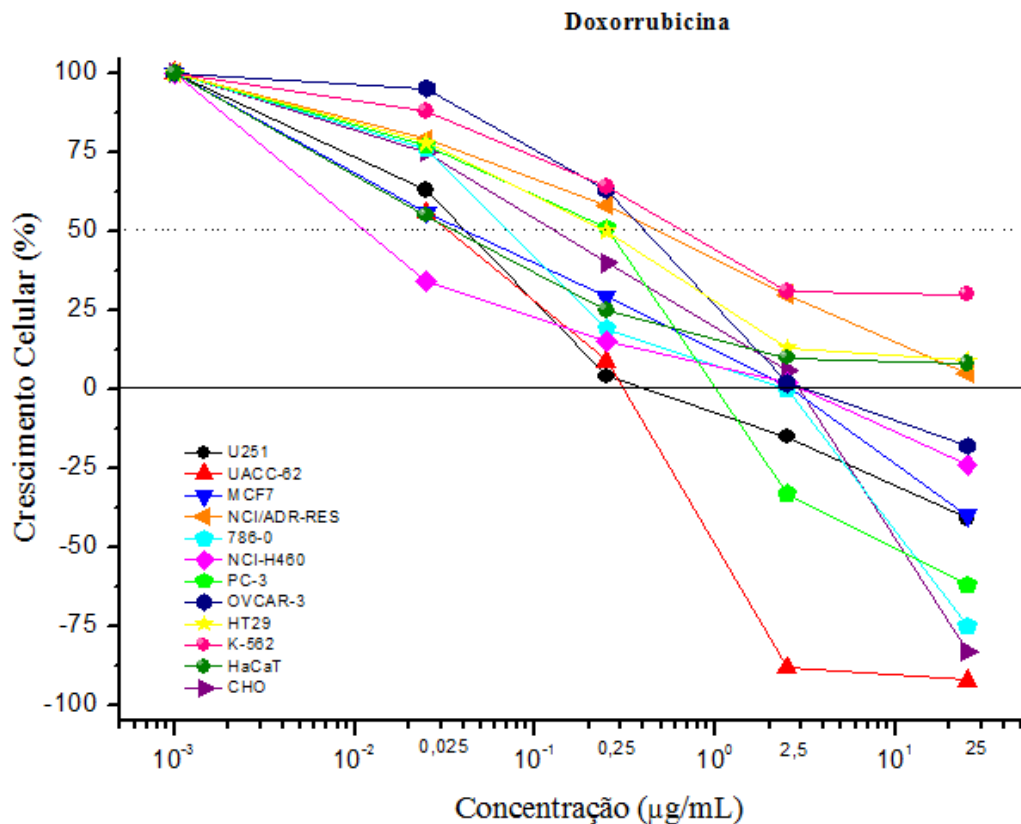


Gráfico 2. Atividade antitumoral da doxorrubicina em cultura de células tumorais humanas e não-tumorais.

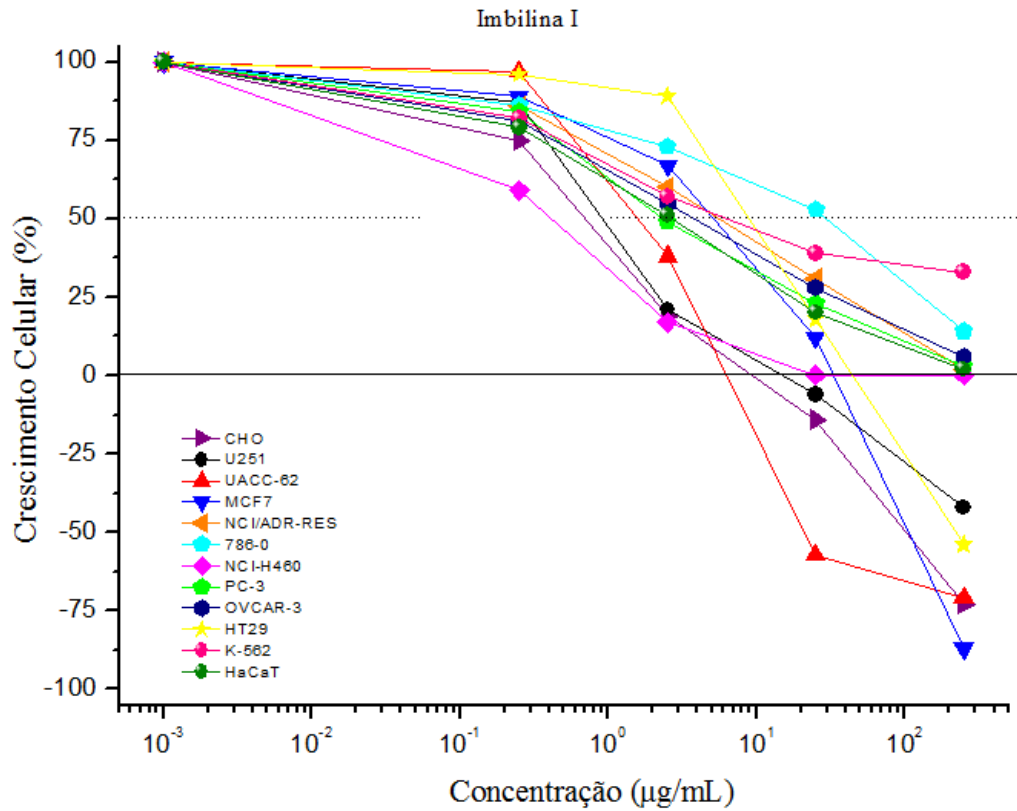


Gráfico 3. Atividade antitumoral do alcaloide imbilina 1 contra linhagens de células tumorais e não-tumorais.

Tabela 8. Valores de TGI para a atividade antitumoral da imbilina 1 contra linhagens de células tumorais e não-tumorais. (Todas as linhagens usadas são provenientes de neoplasias humanas, com exceção da linhagem CHO que é uma linhagem não tumoral de ovário de hamster Chinês e HaCaT que é uma linhagem de queratinócito humano).

Linhagens de células	Doxorrubicina	Imbilina-1
CHO	1,58	8,77
U251	0,97	18,15
UACC-62	0,22	6,63
MCF7	2,01	26,33
NCI/ADR-RES	>250	>250
786-0	1,12	>250
NCI-H460	2,04	25,00
PC-3	1,16	>250
OVCAR-3	6,12	>250
HT29	>250	46,06
K-562	>250	>250
HaCaT	>250	>250

1. ATIVIDADE ANTILEISHMANIA

1.1. Importância dos estudos da Atividade Antileishmania

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) são causadas por vários agentes infecciosos e responsáveis por altos níveis de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Aproximadamente um bilhão de pessoas são afetadas por DTN ou expostos aos agentes causadores dessas doenças (CALLEJON et al., 2014).

A leishmaniose é uma doença tropical causada por várias espécies de protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*. Afeta cerca de 12 milhões de pessoas em áreas tropicais e subtropicais no mundo e está presente em quatro formas clínicas: leishmaniose visceral ou calazar, leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea e leishmaniose cutânea difusa (LOISEAU et al., 2011).

A leishmaniose visceral é doença muitas vezes fatal, normalmente associada com o parasita *Leishmania donovani*. A *L. donovani* é distribuída em toda a Ásia, Norte da África, América Latina e Sul da Europa, afetando principalmente as populações vulneráveis dessas localidades. As opções de tratamento para a leishmaniose visceral são limitadas. Atualmente, a pesquisa de descoberta de drogas na leishmaniose é orientada para a concepção racional de medicamentos, onde o design de inibidores específicos é dirigido para determinadas atividades metabólicas como um possível meio de controlar os parasitas sem prejudicar o hospedeiro (KAUR; SUNDAR; SINGH, 2010).

Infelizmente, o financiamento e o foco de investigação para o desenvolvimento de terapêuticas e estratégias preventivas aplicáveis a essas doenças negligenciadas são insuficientes e a modificação deste cenário representa um desafio fundamental para o avanço da saúde humana (SACHS-BARRABLE et al., 2014).

Todas as estratégias medicamentosas disponíveis a serem utilizadas para o tratamento da leishmaniose não são exclusivas drogas antileishmania. Além disso, são em sua grande maioria medicamentos caros e que apresentam graves efeitos secundários. Diante disso é evidente a necessidade urgente do descobrimento e desenvolvimento de novos medicamentos com características melhoradas para o tratamento de tais enfermidades (BARRETT; GILBERT, 2002).

Existem vários relatos na literatura de produtos de origem natural que demonstraram eficácia farmacológica como agentes potencialmente novos e

seletivos para o tratamento de diversas doenças tropicais importantes causadas por protozoários e outros parasitas, dentre elas a leishmaniose. (FOURNET; MUÑOZ, 2002).

Na literatura é possível encontrar cerca 850 compostos, listados com atividades anti-protozoária em pelo menos um das DNTs. Destes, 20% do total de compostos com essa atividade eram alcaloides, o que fundamenta a importância do estudo da atividade antileishmania para novos alcaloides e fazem deles importante candidatos a futuros fármacos anti-protozoários [SCHMIDT et al, 2012 (a),(b)].

1.2. Avaliação *in vitro* da atividade antileishmania dos alcaloides eupolauramina, sampangina, imbilina-1 e Imbilina-4 pelo método de redução do MTT.

1.2.1. Local da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Imunologia de Doenças Infecciosas (LABDIC) no Centro de Biotecnologia (CBiotec /UFPB), e supervisionada pela Prof.^a Dr.^a Tatjana Keesen de Souza Lima Clemente .

2.2.2. Métodos

Foram utilizadas formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) donovani* (MHOM/ET/1967/HU3), mantidas em meio de Schneider (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) suplementado com 20% de soro fetal bovino (SBF), 1% de urina humana masculina e antibióticos (penicilina 200U I/mL e estreptomicina 0,1 mg/mL) (Gibco, BR), mantidos incubados em estufa de demanda biológica de oxigênio (B.O.D.) a 26°C.

O método colorimétrico MTT (Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil-tetrazólio) é baseado na atividade de enzimas desidrogenases citosólicas e mitocondriais, que são capazes de reduzir o MTT (coloração amarela) e formar um produto de coloração azul, insolúvel em água, o sal formazan. O ensaio com MTT (Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil-tetrazólio) foi utilizado para avaliar a atividade anti*leishmania* dos alcaloides eupolauramina, sampangina, imbilina-1 e imbilina-3, com determinação da viabilidade celular através do cálculo da CI_{50} .

Em placa de 96 poços foram adicionados 100 µL de meio Schneider suplementado e cerca de 1×10^6 promastigotas/poço de *L. donovani*. Posteriormente, foram adicionadas as substâncias-teste em triplicata, previamente diluídas em meio Schneider suplementado para um volume final de 100 µL para cada poço nas concentrações de 100, 50, 25, 12,5, 6,25 e 3,125 µg / mL de cada composto previamente diluído em meio Schneider com Dimetilsulfóxido (DMSO). Em seguida a placa foi incubada por 72 h em estufa de B.O.D. a 26°C. Ao final da incubação, foi adicionado 10 µL de MTT diluído em PBS a uma concentração final

de 5 mg/mL. Foram incubados por mais 4 h em estufa de B.O.D. a 26°C, e em seguida foi adicionado 50 µL de SDS (dodecilsulfato de sódio) (Vetec®) a 10%.

A placa foi deixada em overnight para dissolução do formazan, e por último, a absorbância de cada poço foi lida utilizando um espectrofotômetro (Spectramax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA) a 570 nm.

O controle negativo foi realizado com meio Schneider suplementado a 0,2% de DMSO. O controle positivo foi realizado na presença de anfotericina B como fármaco de referência. Os ensaios foram realizados em triplicatas e repetidos três vezes em dias diferentes.

2.2.2.1. Análise estatística

Os valores de CI_{50} foram calculados através da expressão dos resultados como uma porcentagem dos controles, e foram determinados graficamente por regressão não linear para a análise dose-resposta entre o logaritmo da concentração e a resposta normalizada relativa à viabilidade celular.

Os resultados obtidos foram analisados empregando-se o teste análise de variância (ANOVA) *one-way*, seguido do teste de *Dunnett* comparando-se a viabilidade celular do controle negativo com os valores apresentados nas diluições e no controle positivo. Os valores estão expressos em média \pm erro padrão da média (e.p.m.), sendo os resultados considerados significativos quando $p < 0,05$.

2.2.3. Resultados e discussão

A avaliação dos alcaloides eupolauramina, sampangina, imbilina-1 e imbilina-4 mostrou que todos os compostos apresentam atividade antileishmania significativa quando comparados os seus valores de CI_{50} com o valor da CI_{50} da anfotericina B, substancia utilizada como controle positivo (Tabela 9, pág. 273). O alcaloide sampangina apresentou o efeito mais significativo dos quatro compostos uma vez que em o tratamento com pequenas concentrações desse alcaloide já demonstrava uma significativa diminuição na viabilidade celular (Gráfico 4, pág. 273).

Tabela 9. Atividade antileishmania dos alcaloides eupolauramina, sampangina, imbilina-1 e imbilina-4 contra *Leishmania donovani*.

Compostos	<i>Leishmania donovani</i>
	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Eupolauramina	1,48
Sampangina	0,60
Imbilina-1	1,41
Imbilina-4	1,04
Anfotericina B	0,23

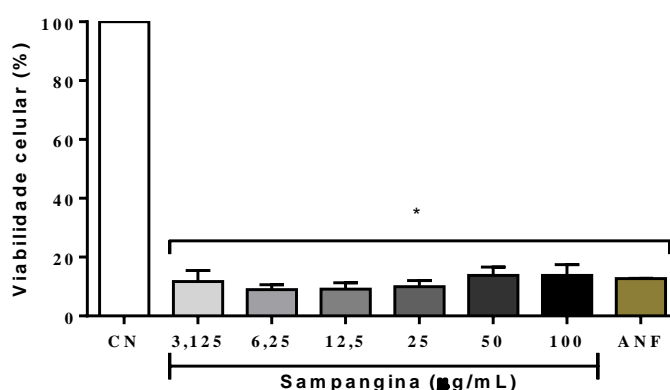


Gráfico 4. Efeito do alcaloide sampangina na viabilidade celular de *Leishmania donovani*. ANF: Anfotericina B. * $p < 0,05$ one-way (ANOVA).

Os alcaloides Imblina-1 e Imbilina-4 apresentaram resultados muito próximo quanto à atividade antileishmania (Gráfico 5, pág. 274). A similaridade dos seus resultados pode ser dada pela também similaridade estrutural dos mesmos. A presença de substituintes metil e metoxil nessas estruturas pode ser responsável

pela diminuição da atividade quando comparado com o alcaloide sampangina que não apresenta em sua estrutura tais substituintes. De acordo com a literatura (MONTANARI, 2011; BARREIRO;FRAGA,2015) a presença desses substituintes pode responsáveis pela situação de impedimento estérico no sítio de ligação dos receptores impedindo a formação de importantes ligações química.

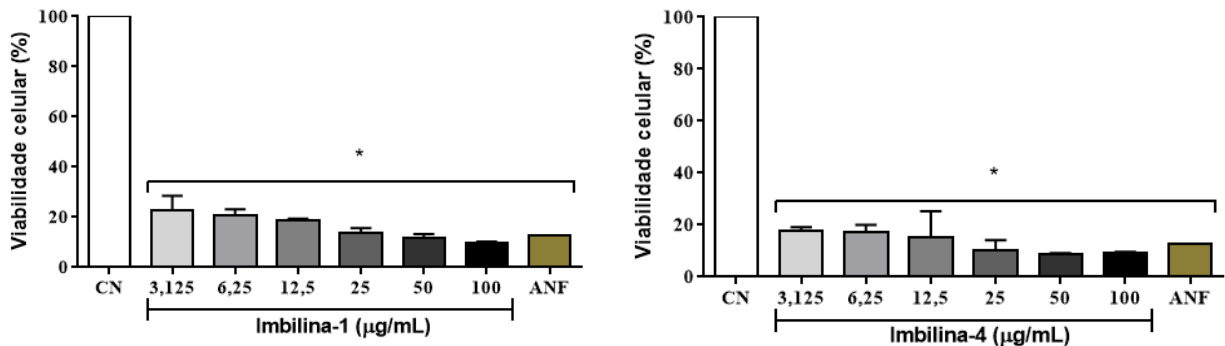


Gráfico 5. Efeito dos alcaloides Imbilina-1 e Imbilina-4 na viabilidade celular de *Leishmania donovani*. ANF: Anforericina B. * $p < 0,05$ one-way (ANOVA).

O alcaloide eupolauramina apesar do resultado significativo (Gráfico 6, pág. 274) apresentou uma diminuição menor potencia de atividade quando comparado com os demais alcaloides testados. Se analisarmos a sua estrutura essa diminuição pode ser determinada pelos também substituintes metil e metoxil presentes em sua estrutura e reforçada ainda pela presença do anel gama lactâmico inexistente nos esqueletos carbônicos dos outros compostos.

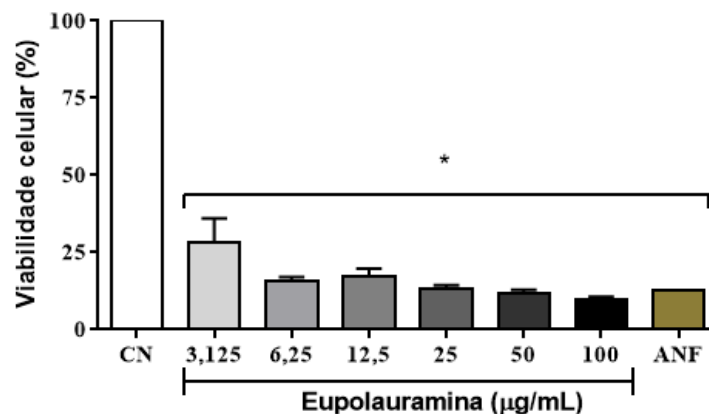


Gráfico 6. Efeito do alcaloide eupolauramina na viabilidade celular de *Leishmania donovani*. ANF: Anforericina B. * $p < 0,05$ one-way (ANOVA).

2. Avaliação do papel dos alcaloides eupolauramina e Imbilina na modulação da produção de óxido nítrico

Os mediadores inflamatórios são compostos secretados por células ativadas com função de promover a manutenção e especificidade da inflamação. A resposta inflamatória aguda é impulsionada por inúmeros mediadores de origens diferentes que induzem o controle de suas fases subseqüentes desde seu início a sua finalização. (MAJNO; JORIS, 2004).

Um desses mediadores que tem importante função na resposta inflamatória é o óxido nítrico (NO), que é um gás solúvel liberado por células endoteliais, macrófagos e alguns neurônios cerebrais e é produzido a partir da L-arginina pela ação da NO sintase (NOS) que se apresenta em três isoformas: as NOS endotelial (eNOS) e neural (nNOS), que são produzidas de forma constitutiva e suas expressões aumentam com o efluxo de Ca^{2+} , e a NOS induzível (iNOS) que é produzida em resposta a algum estímulo.

Essas enzimas produzem pequenas quantidades de NO, que atua como vasodilatador e neurotransmissor. O aumento na produção de NO, devido a indução da expressão de NOS induzível (iNOS) por citocinas inflamatórias tais como o interferon- γ (IFN- γ), o TNF- α , a IL-1 β ou IL-6 e (LPS), é um instrumento da fisiopatologia da inflamação (LOSCALZO, 2013).

Por possuir ação no músculo liso vascular, o ON atua como um potente vasodilatador, reduzindo a agregação e adesão plaquetária, bem como promovendo a sensibilização dolorosa (DURÁN et al., 2010).

Os mediadores pró-inflamatórios agem ativando as células inflamatórias e enzimas como a iNOS, com grande produção de NO e de enzimas NADPH oxidase e xantina oxidase, produtoras de espécies reativas de oxigênio como o ânion superóxido (O^{2-}). A produção simultânea de NO e O^{2-} resulta na geração de peroxinitrito ($ONOO^-$) responsável por lesiona moléculas alvo como proteínas, glutathiona (GSH), mitocôndrias e DNA (HARDINGHAM, et al., 2013).

2.1. Métodos

2.1.1. Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Imunologia no Centro de Biotecnologia (CBiotec /UFPB) coordenado pela Prof.^a Dr.^a Márcia Regina Piuvezam.

2.1.2. Análise da viabilidade dos macrófagos peritoneais pela técnica do MTT.

Foram utilizados macrófagos peritoneais viáveis obtidos de camundongos BALB/c. Os macrófagos foram semeados em placas de cultura de fundo chato de 96 ou 6 poços, num total de 4×10^5 células/poço em 200 μ L de meio RPMI completo, ou 3×10^6 células/poço em 2 mL de meio RPMI completo, e incubados em estufa (MCO-15A, SANYO) por 4 h (5% CO₂ a 37°C) para adesão à placa.

Após 4 h de adesão dos macrófagos peritoneais na placa de 96 poços, os sobrenadantes foram descartados e fez-se a remoção das células não aderidas. Posteriormente, as células aderidas foram tratadas, ou não, com os alcaloides eupolauramina e imbilina 1, preparado em concentrações finais de 0,1; 1; 10 e 100 μ M e incubadas em estufa úmida (5% CO₂ a 37°C) por 24h. A viabilidade celular foi determinada pelo método MTT (brometo de 3-metil-[4-5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio) (Sigma-Aldrich®).

Após a remoção do sobrenadante, foram adicionados às células em cultura, 100 μ L de uma solução de MTT diluído (0,5 mg/mL) em meio RPMI sem vermelho de fenol, em volume final de 100 μ L/poço. A solução estoque de MTT utilizada para diluição foi de 5 mg/mL em tampão fosfato-salina (PBS) (Fluka®). As placas foram incubadas em estufa úmida (5% CO₂ a 37°C) por 4h, e ao final do período de incubação, os sobrenadantes foram removidos e as células lisadas com 100 μ L de DMSO, solubilizando o formazan precipitado no citoplasma. As absorbâncias foram determinadas após 5 minutos em leitor de microplacas (570 nm), e a produção de formazan pelas células tratadas e não tratadas foram determinadas e comparadas.

2.1.3. Determinação da produção de óxido nítrico

Macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c (4×10^5 células/poço) foram cultivados em placas de 96 poços na presença, ou ausência, de diferentes concentrações dos alcaloides eupolauramina e imbilina 1 (0,1; 1; 10 ou 100 μM) e estimuladas, ou não, com 1 $\mu\text{g/mL}$ de lipopolissacarídeo (LPS, Sigma-Aldrich®). Em seguida as placas foram incubadas em estufa úmida (5% CO_2 a 37°C) por 24h (KANG et al., 2011; LEE et al., 2012). Após este período os sobrenadantes foram coletados, sendo uma alíquota utilizada para a determinação da produção de óxido nítrico e a outra alíquota armazenada a -20°C para posteriores dosagens de citocinas.

A produção de NO foi avaliada *in vitro* pela dosagem do seu produto de degradação mais estável, o nitrito, pelo método colorimétrico indireto conhecido como reação de Griess (Sigma-Aldrich®). Neste método, o nitrito, quando presente na amostra, reage com a sulfanilamida em meio ácido para formar um composto intermediário, o sal de diazônio. Este sal, por sua vez, reage com N-naftiletlenodiamina (NED) formando um composto azo estável de coloração púrpura, podendo assim ser analisado em espectrofotômetro (leitora de microplacas ELISA ELx800, BIOTEK) em comprimento de onda de 540 nm (NATHAN e XIE, 1994).

2.2. Resultados e Discussão

Macrófagos da cavidade peritoneal de camundongos Swiss foram submetidos ao tratamento com as concentrações entre 0,1 a 100 μM dos alcaloides eupolauramina e imbilina 1. O tratamento com os alcaloides não reduziu a capacidade metabólica dos macrófagos quando analisados pela técnica da conversão do MTT em formazan em comparação com as culturas de macrófago não tratadas. Entretanto, para a concentração de 100 $\mu\text{M}/\text{mL}$ para ambos os alcaloides houve uma redução em 40% ($p < 0,001$) da capacidade metabólica dos macrófagos indicando toxicidade dos alcaloides nessa concentração (Gráfico 7, pág. 278).

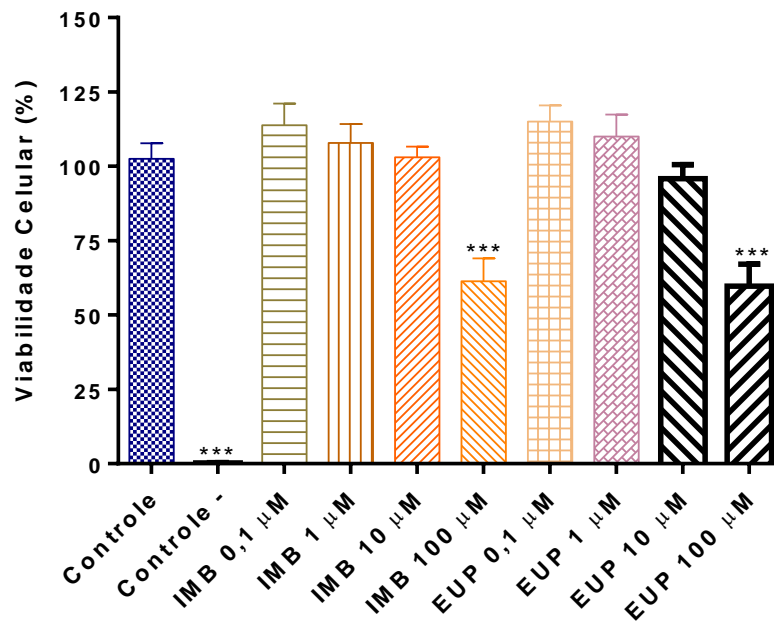


Gráfico 7. Efeito dos alcaloides eupolauramina (EUP) e imbilina 1 (IMB) na viabilidade de macrófagos de peritônio.

Para testar o efeito dos alcaloides na produção do óxido nítrico, as concentrações de 0,1, 1, 10 e 100 μM foram empregadas no tratamento de macrófagos peritoneais, *in vitro*, para a determinação indireta da produção do NO (via nitrito). Observou-se que a exposição das células aos alcaloides por 24h não induziu a produção de NO (Gráfico 8.A e Gráfico 9.A, pág. 279). Entretanto, quando os macrófagos foram estimulados com LPS, ocorreu aumento da produção de NO, de 76,4% ($p < 0,001$) (Gráfico 8.A e Gráfico 9.A, pág. 279). Na presença do alcaloide

eupolauramina (0,1, 1, 10 ou 100 μM) não observou-se redução significativa NO induzido pelo LPS ($p < 0,001$) no sobrenadante da cultura celular exceto para a concentração de 100 μM , que não se deve a diminuição da produção de NO e sim a morte celular (Gráfico 8.B, pág. 279). Já para o alcaloide imbilina foi possível observar redução significativa de NO induzido pelo LPS ($p < 0,001$) no sobrenadante da cultura celular em 59,2%, 72,9% e 88,0%. Para a concentração de 100 μM acredita-se que a diminuição também se deu por morte celular. Porém para as concentrações em 1 e 10 μM , os resultados foram satisfatórios indicando uma possível atividade anti-inflamatória para esse alcaloide (Gráfico 9.B, pág. 279).

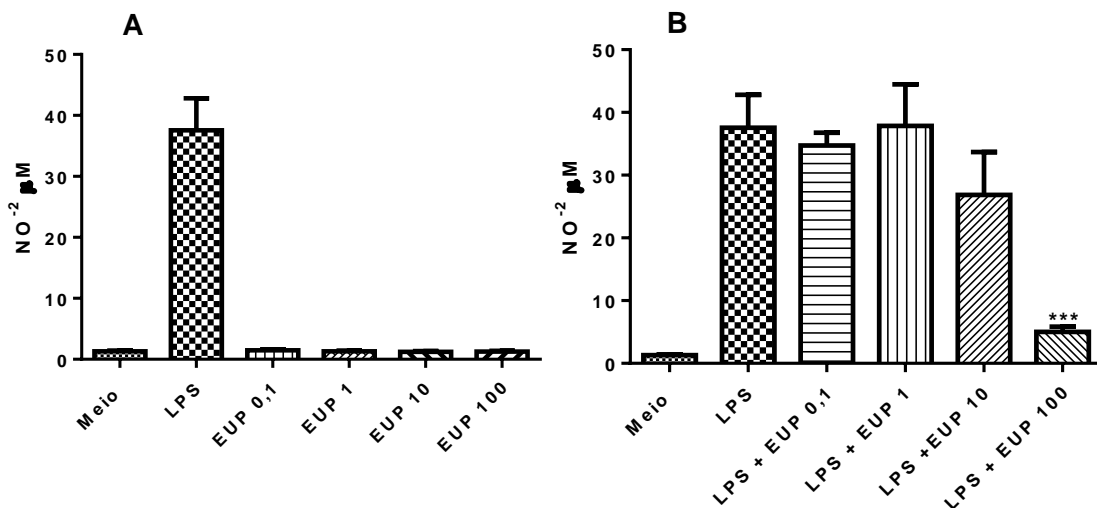


Gráfico 8. Efeito dos alcaloides eupolauramina (EUP) na produção de óxido nítrico em macrófagos peritoneais ativados ou não com lipopolissacarídeo.

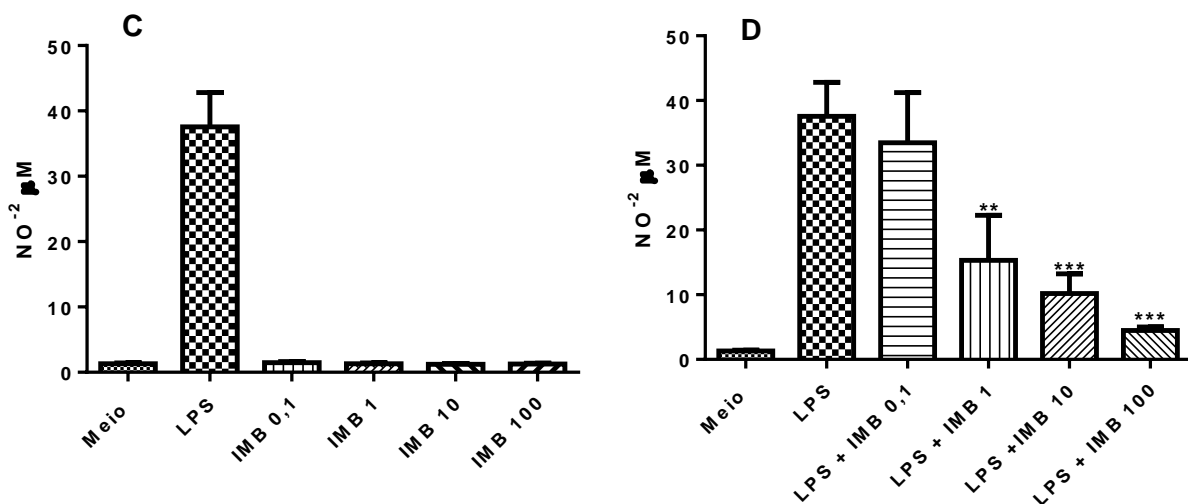


Gráfico 9. Efeito dos alcaloides imbilina 1 (IMB) na produção de óxido nítrico em macrófagos peritoneais ativados ou não com lipopolissacarídeo.

Capítulo 4

Structure and ligand-based approaches to evaluate
aporphynic alkaloids from Annonaceae as multi-target
agent against *Leishmania donovani*

Autores:

Vitor Prates Lorenzo, Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio, Luciana Scotti, Josean
Fechine Tavares, José Maria Barbosa Filho, Tatjana Keesen de Souza Lima
Clemente, Juliana da Câmara Rocha, Marcus Tullius Scotti

Artigo aceito para publicação no periódico **Current Topics in Medicinal Chemistry** (Fator
de impacto 3.452, Qualis A2), 2015.

Structure and ligand-based approaches to evaluate aporphinic alkaloids from Annonaceae as multi-target agent against *Leishmania donovani*

Vitor Prates Lorenzo^{1,2}, Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio², Luciana Scotti², Josean Fechine Tavares², José Maria Barbosa Filho², Tatjana Keesen de Souza Lima Clemente², Juliana da Câmara Rocha², Marcus Tullius Scotti²

¹ Chemistry Department, Federal Institute of Sertão Pernambucano, Petrolina, Brazil I;

² Postgraduate Program in Natural Products and Synthetic Bioactive, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil;

Abstract: Leishmaniasis is a neglected disease that affects 15 million people around the world. Many limitations are associated to the treatment as high cost and toxicity. Several classes of natural substances with proven leishmanicidal activity were reported in the literature. Phytochemistry study of *Anaxagorea dolichocarpa* (Annonaceae) reported the isolation of aporphine alkaloids. In this study, we evaluate the potential activity of the azaphenanthrene alkaloids eupolaramine, imbilinone 1, imbilinone 4, sampangine, 3-metoxisampangine and 4-metoxisampangine, isolated from *A. dolichocarpa*, together with a homemade databank of 142 aporphinic alkaloids isolated from Annonaceae, through ligand-based and structure-based virtual screening against *Leishmania donovani*. A diverse set selected from ChEMBL databank of 1397 structures, with tested antileishmanial activity against promastigote *L. donovani*, were classified according pIC₅₀ values in order to generate and validate Random Forest model that show higher statistical indices values. The structure of six different *L. donovani* enzymes were downloaded from PDB databank and alkaloids structures were submitted to molecular docking. From the six azaphenanthrene alkaloids, sampangine, 3-methoxy, and 4-methoxy were indicated as potential actives by the RF model. Docking results gave similar values for all six azaphenanthrene alkaloids. So, we performed *in vitro* tests with sampangine, imbilinone 1, imbilinone 4, and eupolaramine, which are available in our laboratory, and that show significant values of pIC₅₀ (> 5.26). Combined approach of VS allowed us to select that aporphinic alkaloid xyloguayelline as potential multitarget compound for leishmanial treatment, presenting activity against five strategic enzymes to treatment with probability of activity over 60% by RF model.

Keywords: Alkaloids, *Anaxagorea dolichocarpa*, Virtual Screening, Molecular Docking, Random Forest, *Leishmania donovani*, antileishmanial activity.

1. INTRODUCTION

Parasites of the genus *Leishmania* are trypanosomatid protozoa that cause the neglected disease known as leishmaniasis, a tropical disease considered by the World Health Organization (WHO) as the second most important protozoal public disease, with extensive morbidity and mortality in most developing countries, infecting 15 million people around the world. These protozoan parasites cause a number of important human diseases, including cutaneous, mucocutaneous, and visceral leishmaniasis [1–4].

The treatment of leishmaniasis still remains based on the use of pentavalent antimony salts, sodium stibogluconate and meglumine antimoniate, as first-line drugs, or the use of amphotericin B and pentamidine (also formulated as liposomes) as second-line drugs, which often present high toxicity and severe side effects, and require long-term management, complicating the conclusion of treatment [5]. The pain associated with these types of medications at the injection site also affects the conclusion of the treatment, and in some cases liver and kidney failure are observed [4].

Even with many limitations regarding their use, such as (i) high cost, (ii) difficulty of administration, (iii) toxicity, and (iv) the development of resistance by parasite strains, there are not enough advances in the replacement of these drugs. Undoubtedly, these limitations represent obstacles for successful therapy, emphasizing the need to develop new drugs for the treatment of leishmaniasis [6–8]. Thus, the search for new and more effective chemotherapeutic agents against leishmaniasis with fewer or no side-effects continues, the rational design of new experimental antileishmanial drugs is an important goal [9].

Some diseases are better treated when several targets are achieved [10]. The multitarget drug is a key that can open multiple locks. Research by a multifunctional compound can follow two paths: comprehensive experimental analyses or initial use of a rational drug design aided by computer for a first screening and identification of potential targets, optimizing research and avoiding higher expenses [11] and aiding in the development of a single molecule able to interact with more than one target, called multitarget drugs. Models to predict the probability of biological activity with the multitarget approach are reported in the literature

*Department of Engineering, and the Environment, Federal University of Paraíba, 58051-970, Rio Tinto, Brazil; Tel/Fax: 55-83-99869-0415; E-mail: mtscotti@gmail.com.

against different diseases such as Alzheimer [12], antiparasitic [13], anticancer [14], trypanosomal, and leishmanial [15].

The literature describes several classes of natural substances with proven leishmanicidal activity in in vitro assays on promastigote and/or amastigote forms of *Leishmania*, such as: terpenes [16,17], chalcones [18], acetogenins [19], alkaloids [20], diterpeneacids [21], quinones, and phenolic derivatives [22].

Anaxagorea dolichocarpa is a species of the family Annonaceae, belonging to the genus *Anaxagorea*, which includes about 26 species distributed in North, Central, and South America [23]. Among the known species, only five (*A. dolichocarpa*, *A. brevipes*, *A. luzonensis*, *A. clavata*, and *A. prinoides*) have been studied phytochemically, from which lignoids [24], xanthenes [25], flavonoids [26], and alkaloids [27] were isolated. *Anaxagorea dolichocarpa* shows a wide geographical distribution, occurring from Costa Rica to Bolivia and in Brazil. It always grows in humid forests. Previous work with this species reported the isolation of the aporphine alkaloids anaxagoreine and asimilobine, the composition of the fruit's essential oil [28] and an antimicrobial activity test against *Staphylococcus aureus* [29].

In this study, we evaluate the activity of the alkaloids eupolaramine, imbiline 1, imbiline 4, and sampangine against *Leishmania donovani* and evaluate them through a ligand-based virtual screening using molecular descriptors and machine learning and molecular docking, with two alkaloids, 3-metoxisampangine and 4-metoxisampangine, also isolated from *Anaxagorea dolichocarpa* and a homemade databank of aporphinic alkaloids.

2. EXPERIMENTAL:

2.1. Chemical

The dried and pulverized root (1,500 g) was subjected to maceration with 95% EtOH (3 × 5 L) for 72 h at room temperature. The EtOH solution was concentrated under vacuum, yielding 35 g of crude EtOH extract (CEE). The EtOH partitioned in the filter column using hexane (3 L), chloroform (1,5 L), and methanol (1,5 L). A fraction 3:7 (hexane:chloroform) weighing 1.0 g was subjected to column chromatography over silica gel using hexane, chloroform, and methanol, either pure or in binary mixtures. The fractions were obtained, analyzed by analytical thin layer chromatography (TLC), and purified using silica gel preparative TLC. Through this methodology, azaphenanthrene alkaloids: eupolauramine, sampangine, imbiline 1, imbiline 4, 3-methoxysampangine, and 4-methoxysampangine were isolated. The alkaloids were elucidated through ¹H NMR and ¹³C 1-D and 2-D NMR.

2.2. Biological Activity

The parasite *Leishmania (Leishmania) donovani* (MHOM/ET/1967/HU3) in promastigote form was cultivated in Schneider's medium (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) supplemented with 20% bovine fetal serum, 1% male human urine, and antibiotics (penicillin 200 U/mL and streptomycin 0.1 mg/mL) (Gibco, CA) kept incubated in an biological oxygen demand (B.O.D.) incubator at 26 °C.

The colorimetric assay agent MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) is based on the dehydrogenase activity of cytosolic and mitochondrial enzymes that are able to reduce MTT (yellow coloration) and form a blue product, insoluble in water, a formazan salt. The MTT assay was used to evaluate the activity of *Leishmania* alkaloids eupolauramine, sampangine, imbiline 1, and 4, with determination of cell viability by calculating the IC₅₀.

In a 96-well plate was added 100 µL supplemented Schneider medium and about 1 × 10⁶ promastigotes/well of *L. donovani*. Subsequently, they were added to triplicate test substances previously diluted in supplemented Schneider medium to a final volume of 100 µL in each well at concentrations of 100, 50, 25, 12.5, 6.25, and 3.125 µg/mL of each compound previously diluted in half with Schneider dimethyl sulfoxide (DMSO).

Then, the plate was incubated for 72 h in a B.O.D. oven at 26 °C. At the end of incubation, 10 µL of MTT diluted in PBS was added to a final concentration of 5 mg/mL. They were incubated for another 4 h in a B.O.D. greenhouse at 26 °C, and then 50 µL 10% SDS (sodium dodecylsulfate) (Vetec®) was added. The plate was left overnight for dissolution of the formazan, and finally the absorbance of each well was read using a spectrophotometer (Spectramax Plus, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) at 570 nm.

The negative control was performed in Schneider medium supplemented with 0.2% DMSO. The positive control was performed in the presence of amphotericin B as the reference drug. Assays were performed in triplicate and repeated three times on different days.

2.3. Dataset

From the ChEMBL database, we selected a diverse set of 1397 structures (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), which had been screened (in vitro) to inhibit the promastigote *L. donovani*. The compounds were classified using values of $-\log IC_{50}$ (mol/L) = pIC₅₀, which led us to assign 776 actives (pIC₅₀ ≥ 4.6) and 438 inactives (pIC₅₀ ≤ 4.3). We used a border in the pIC₅₀ values looking for better prediction results. In this case, IC₅₀ represented the concentration required for 50% inhibition of promastigote *L. donovani*.

The compounds with pIC_{50} values between 4.3 and 4.6 were excluded to minimize the border effect and improve the discriminant power of the generated models.

The dataset that includes sampangine, 3-metoxisampangine, 4-metoxisampangine, eupolauramine, imbiline 1, imbiline 4, and their 142 analogues was selected to build in our databank. For all structures, SMILES codes were used as input data to Marvin 14.9.1.0, 2014, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>). We used Standardizer software [JChem 14.9.1.0, 2014; ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)] to canonize structures, add hydrogens, perform aromatic form conversions, clean the molecular graph in three dimensions, and save compounds in sdf format [30].

2.4. Volsurf Descriptors

Three-dimensional structures (3-D) were used as input data in the Volsurf+ program v. 1.0.7 and were subjected to molecular interaction fields (MIFs) to generate descriptors using the following probes: N1 (amide nitrogen–hydrogen bond donor probe), O (carbonyl oxygen–hydrogen bond acceptor probe), OH2 (water probe), and DRY (hydrophobic probe) [31]. Additional non-MIF-derived descriptors were generated to create a total of 128 descriptors. Volsurf descriptors have been previously used to predict antileishmanial activity of natural products on enzymes and predict activity of alkaloids against human acetylcholinesterase [32,33].

2.5. Models

Knime 2.10.0 software (KNIME 2.10.0 the Konstanz Information Miner Copyright, 2003–2014, (www.knime.org) [34] was used to perform all of the following analyses. The descriptors and class variables were imported from the Volsurf+ program, v. 1.0.7, and the data were divided using the “Partitioning” node with the “stratified sample” option to create a training set and a test set, encompassing 80% and 20% of the compounds, respectively. Although the compounds were selected randomly, the same proportion of active and inactive samples was maintained in both sets. For internal validation, we employed cross-validation using 10 randomly selected, stratified groups, and the distributions according to activity class variables were found to be maintained in all validation groups and in the training set. Descriptors were selected, and a model was generated using the training set and the Random Forest (RF) algorithm [35], using the WEKA nodes [36]. The parameters selected for RF included the following settings: number of trees to build = 1900, seed for random number generator = 1909501934341. The internal and external performances of the selected models were analyzed for sensitivity (true positive rate, i.e., active rate), specificity (true negative rate,

i.e., inactive rate), and accuracy (overall predictability). In addition, the sensitivity and specificity of the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve were found to describe the true performance with more clarity and accuracy. The plotted ROC curve shows the true positive (active) rate either versus the false positive rates or versus sensitivity (1: specificity). In a two-class classification, when a variable that is being investigated cannot be distinguished between the two groups (i.e., when there is no difference between the two distributions), the area under the ROC curve equals 0.5, which is to say that the ROC curve will coincide with the diagonal. When there is a perfect separation of values between two groups (i.e., no overlapping of distributions), the area under the ROC curve equals 1, which is to say that the ROC curve will reach the upper left corner of the plot [37].

2.6. Docking

The structure of *L. donovani* enzymes Topoisomerase I (TOPI) [38], *N*-myristoyltransferase (NMT) [39], cyclophilin (Cyp) [40], UMP synthase (UMPS) [41], *O*-acetylserine sulfhydrylase (OASS) [42], and mitogen-activated protein kinase 3 (MPK3) [43] downloaded from the Protein Data Bank (pdb) are summarized in Table 1 (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Alkaloid structures were submitted to molecular docking using the Molegro Virtual Docker, v. 6.0.1 (MVD). All of the water molecules were deleted from the enzyme structure, and the enzyme and compound structures were prepared using the same default parameter settings in the same software package. The docking procedure was performed using a GRID of 15 Å in radius and 0.30 Å in resolution to cover the ligand-binding site of the enzyme's structures. The Moldock score algorithm was used as the score function [44]. For NMT, Cyp, OASS, and MPK3, the binding site was the same as the ligand present in the pdb file, but for TOPI and UMPS the potential binding site was automatically selected using the cavity prediction algorithm of MVD.

Table 1. Data of the tested enzymes.

Insert here table 1

3. RESULTS and DISCUSSIONS:

The Volsurf (v 1.0.7) program generated 128 descriptors that, together with the dependent variables (binary classification) that described whether the compounds were active (A) or inactive (I), were used as input data in the Knime program (v. 2.10.0) to generate the RF model. For all 1277 compounds that comprised the training data sets, the generation of all 128 descriptors by Volsurf+ was rapid, taking approximately 25 minutes using a computer with

an i7 processor, running at 2.6 GHz, and equipped with 8 GB of RAM.

Table 2 summarizes the statistical indices of the RF model for the training, cross-validation, and test sets. For the training set, the learning machine program gave the same hit rates for the inactive compounds and active compounds, which were 100%. However, for the cross-validation and test sets, the RF model was better at predicting the active compounds; therefore, the specificity (true negative rate) was lower for the cross-validation and test sets (71.6% and 76.2%, respectively) than the sensitivity (true positive rate), which was measured to be 88.3% and 85.8%, respectively (Table 2). The ROC plot that was generated for the test set, which plotted the true positive (active) rate against the false positive rates had an area under the curve (AUC) value of approximately 0.82, which is significantly higher than 0.5 (Fig. 1). The Matthews Correlation Coefficient (MCC) values for training, cross-validation, and test sets were 0.995, 0.608, and 0.623, respectively. Because an MCC value of 1 represents a perfect prediction, 0 represents random prediction, and -1 represents total disagreement between prediction and observation, the RF model shows significant MCC values.

Table 2. Summary of training, internal cross-validation, test results, and corresponding match results, which were obtained using the RF algorithm on the total set of 1277 compounds (1021 were in the training set and 256 in the test set).

Insert there table 2

Insert here figure 1

Fig. 1. ROC plot generated by the selected RF model for the test set and value of the area under the curve (AUC).

We evaluated the potential of the azaphenanthrene alkaloids present in *Anaxagorea dolichocarpa* as antileishmanial leads using the RF model and docking on selected *Leishmania* enzyme targets. The results presented in Table 3 indicate that these compounds could show activity. Imbiline 1 and imbiline 4 showed good performance against TOPI and MPK3, eupolaramine presented low energy binding against UMPS, OASS, and MPK3. Against NMT, 3-metoxisampangine and 4-metoxisampangine performed better among the natural alkaloids tested as well as imbiline 4 with OASS (Table 3).

Table 3. Moldock score of best position of natural alkaloids in enzyme targets.

Insert here table 3

From the six alkaloids, sampangine, 3-methoxy, and 4-methoxy were indicated as potential active structures against promastigote *L. donovani* using the RF mode. Docking results gave similar values for all six azaphenanthrene alkaloids. So, we performed *in vitro* tests with available compounds in our laboratory: sampangine, imbiline 4, imbiline 1, and eupolaramine. The results show significant values of pIC₅₀ 5.59, 5.45, 5.32, and 5.26 against promastigote *L. donovani* (MHOM/ET/1967/HU3). Therefore, we evaluated a databank of 142 aporphynic alkaloids present in Annonaceae (Supplementary Material, Table A1) to obtain a qualitative structure–activity relationship using a combined approach of virtual screening, structure-based, and ligand-based, in order to select compounds with potential higher antileishmanial activity.

A computational chemistry multitarget model to predict the results of experimental tests for *Leishmania* with significant success has been reported in the literature [12], so we used our *in silico* results of the analogues to select 10% analogues that presented lower energy binding (15 compounds) from each enzyme. Looking for multitarget compounds, we selected analogues with activity against three or more enzymes, resulting in seven compounds (Fig. 2). Aporphynic alkaloid **140** (xyloguayelline) presents activity against five enzymes: TOPI, NMT, UMPS, OASS, and MPK3. Two compounds show low Moldock score energies against four different enzymes: **41** (isoboldine) and **69** (O-methylcassyfiline), and another 4: **8** (bracteoline), **16** (corytuberine), **71** ((-)-N-methylduguevanine), and **92** ((+)-nordomesticine) against three enzymes. From these structures, we selected only the compounds that were classified as active in the RF model. Therefore, our methodology was to apply two screening approaches simultaneously: ligand-based screening, using the RF model generated using Volsurf descriptors from the dataset of 1277 compounds and structure-based screening using six enzymes. Fig. 3 summarizes the virtual screening methodology. The ligand-based approach of those seven compounds shows four of them as active (probability over 50%) **8**, **41**, **92**, and **140**, corroborating with docking studies. With the exception of **71**, the other two analogues, **69** and **16**, present percentages close to the active line, with values of 45.1% and 47.9%, respectively (Table 4).

Insert here figure 2

Fig. 2. Structure of aporphynic alkaloids from Annonaceae selected with potential activity against three or more enzymes of *Leishmania donovani*.

Insert here figure 3

Fig. 3. Virtual-screening methodology used in this study. Solid black lines represent the set of 1277 compounds used to generate the RF model and to validate it (solid gray line—external test set). Black round dotted lines represent the alkaloid derivatives. Black dash-dot line represents both datasets (1277 compounds more 148 alkaloids). The black dash line represents the six enzyme structures from the PDB databank (2B9S, 2WUU, 3EOV, 3QW4, 3SPX, 4OZZ). The dash-dot border delimits the process performed in the KNIME software.

The analysis of activity of selected analogues demonstrates an affinity of this group of alkaloids with the enzymes NMT and MPK3, where only **16** and **71** did not present a good interaction against NMT and MPK3, respectively. Exclusively, **92** and **140** show activity against UMPS. This suggests that this skeleton of alkaloids presents more affinity with NMT and MPK3 than with TOPI, Cyp, OASS, and UMPS (Table 4).

Table 4. Activity of aporphynic alkaloids from Annonaceae with best performance in a docking study with each enzyme. P.A. (%) indicates the probability of activity from the ligand-based approach.

Insert here table 4

Fig. 4 shows hydrogen-bond interactions between aporphynic alkaloid **140**'s best position in TOPI, NMT, UMPS, OASS, and MPK3. The phenolic hydroxyl plays an important role interacting with the site from all proteins in which **140** is active. The oxygens from 1,3-dioxolane interact with residues of TOPI, UMPS, and OASS, where in UMPS one oxygen atom interacts with three residues (Arg229, Ser228, and Gly230). The aromatic methoxyls, as well as the nitrogen atom, are also important in the binding process.

Insert here figure 4

Fig. 4. Lowest-energy dock positions and energies of aporphynic alkaloid **140** with TOPI (−104.15), NMT (−126.47), UMPS (−131.95), OASS (−145.94), and MPK3 (−128.87). Dashed lines represent hydrogen-bond interactions.

CONCLUSION

In this study, we have conducted a comparative ligand- and structure-based approach using Molegro Virtual Docking and machine learning RF to determine the antileishmanial potential of six azaphenanthrene and 142 aporphynic alkaloids present in Annonaceae. Four of the natural alkaloids tested presented significant activity *in vitro*. *In silico* study allowed us to suggest that aporphynic alkaloid **140** (xyloguayelline) be tested as a potential multitarget

molecule for leishmanial treatment, presenting activity against five strategic enzymes to treatment with probability of activity over 60%.

LIST OF ABBREVIATIONS

AD – Alzheimer's disease
RF – Random Forest

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Brazilian National Research Council (CNPq) for financial support.

REFERENCES

- [1] Loría-Cervera, E.N.; Andrade-Narváez, F.J. Animal models for the study of leishmaniasis immunology. *Rev. Inst. Med. Trop.* **2014**, *56*, 1–11.
- [2] Bernal, F.A.; Coy-Barrera, E. In-silico analyses of sesquiterpene-related compounds on selected *Leishmania* enzyme-based targets. *Molecules* **2014**, *19*, 5550–5569.
- [3] Teles, C.B.G.; Moreira-Dill, L.S.; Silva, A.A.; Facundo, V.A.; Azevedo, W.F.; Silva, L.H.P.; Motta, M.C.M.; Stabeli, R.G.; Silva-Jardim, I. A lupane-triterpene isolated from *Combretum leprosum* Mart. fruit extracts that interferes with the intracellular development of *Leishmania (L.) amazonensis* in vitro. *Complement. Alt. Med.* **2015**, *15*, 165–175.
- [4] Paes-Goncalves, H.P.; Facundo, V.A.; Santos, D.M.F.; Silva, A.G.C.; Ballico, L.J.; Lima, D.K.S.; et al. The leishmanicidal activity of a cyclopentenone derivative isolated from the roots of a native Amazonian pepper (*Piper carniconnectivum* C. DC, Piperaceae). *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 1018–1023.
- [5] Arboleda, M.; Jaramillo, L.; Ortiz, D.; Díaz, A. Leishmaniasis cutánea y herpes zoster multidermatómico. *Rev. Chil. Infectol.* **2013**, *30*, 680–682.
- [6] Jebran, A.F.; Schleicher, U.; Steiner, R.; Wentker, P.; Mahfuz, F.; Stahl, H.C.; Amin, F.M.; Bogdan, C.; Stahl, K.W. Rapid healing of cutaneous Leishmaniasis by high-frequency electrocauterization and hydrogel wound care with or without DAC N-055: A randomized controlled phase IIa trial in Kabul. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2694.
- [7] Singh, N.; Mishra, B.B.; Bajpai, S.; Singh, R.K. Tiwari, V.K. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. *Bioorg. and Med. Chem.* **2014**, *22*, 18–45.
- [8] Souza-Silva, F.; Bourguignon, S.C.; Pereira, B.A.S.; Côrtes, L.M.C.; Oliveira, L.F.G.; Henriques-Pons, A.; Finkelstein, L.C.; Ferreira, V.F.; Carneiro, P.F.; Pinho, R.T.; Caffarena, E.R.; Alves, C.R. Epoxy-Lapachone has in vitro and in vivo anti-*Leishmania (Leishmania) amazonensis* effects and inhibits serine proteinase activity in this parasite. *Antimicrob. Agentes Ch.* **2015**, *59*, 1910–1918.
- [9] Chauhan, N.; Vidyarthi, A.S.; Poddar, R. Comparative analysis of different DNA-binding drugs for Leishmaniasis cure: A pharmacoinformatics approach. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *80*, 54–63.
- [10] Bolognesi, L.M. Multi-target-directed ligands as innovative tools to combat trypanosomatid diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*(22), 2824–2833.
- [11] Lavecchia, A.; Di Giovanni, C. Virtual screening strategies in drug discovery: A critical review. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*(23), 2839–2860.
- [12] García, I.; Fall, Y.; Gómez, G.; González-Díaz, H. First computational chemistry multitarget model for anti-Alzheimer, anti-parasitic, anti-fungi, and anti-bacterial activity of GSK-3 inhibitors in vitro, in vivo, and in different cellular lines. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 561–567.

- [13] Prado-Prado, F.J.; García-Mera, X.; González-Díaz, H. Multi-target spectral moment QSAR versus ANN for antiparasitic drugs against different parasite species. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2225–2231.
- [14] Speck-Planche, A.; Kleandrova, V.V.; Luan, F.; Cordeiro, M.N. Multi-target drug discovery in anti-cancer therapy: fragment-based approach toward the design of potent and versatile anti-prostate cancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6239–6244.
- [15] Cavalli, A.; Bolognesi, M.L. Neglected tropical diseases: multi-target-directed ligands in the search for novel lead candidates against Trypanosoma and Leishmania. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7339–7359.
- [16] Schmidt, T.J.; Khalid, S.A.; Romanha, A.J.; Alves, T.M.A.; Biavatti, M.W.; Brun, R.; da Costa, F.B.; de Castro, S.L.; Ferreira, V.F.; de Lacerda, M.V.G.; et al. The potential of secondary metabolites from plants as drugs or leads against protozoan neglected diseases—Part I. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2128–2175.
- [17] Schmidt, T.J.; Khalid, S.A.; Romanha, A.J.; Alves, T.M.A.; Biavatti, M.W.; Brun, R.; da Costa, F.B.; de Castro, S.L.; Ferreira, V.F.; de Lacerda, M.V.G.; et al. The potential of secondary metabolites from plants as drugs or leads against protozoan neglected diseases—Part II. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2176–2228.
- [18] Zhai, L.; Chen, M.; Blom, J.; Theander, T.G.; Christensen, S.B.; Kharazmi, A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43*, 793–803.
- [19] Grandic, S.R.; Fourneau, C.; Laurens, A.; Bories, C.; Hocquemiller, R.; Loiseau, P.M. In vitro antileishmanial activity of acetogenins from Annonaceae. *Biomed. Pharmacother.* **2004**, *58*, 388–392.
- [20] Silva, F.M.A.; Koolen, H.H.F.; Lima, J.P.S.; Santos, D.M.F.; Silva-Jardim, I.; Souza, A.D.L.; et al. Leishmanicidal activity of fractions rich in aporphine alkaloids from Amazonian Unonopsis species. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 1368–1371.
- [21] Santos, A.O.; Izumi, E.; Ueda-Nakamura, T.; Dias-Filho, B.P.; Veiga-Júnior, V.F.; Nakamura, C.V. Antileishmanial activity of diterpeneacids in copaiba oil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **2013**, *108*, 59–64.
- [22] Bacab, M.J.C.; Rodriguez, L.M.P. Plant natural products with leishmanicidal activity. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 674–688.
- [23] Maas, P.J.M.; Westra, L.Y.T. Studies in Annonaceae II. A monograph of the genus *Anaxagorea* A. St. Hil. Part 2. *Bot. Jahrb. Syst.* **1985**, *105*, 145–204.
- [24] Diaz, A.M.P. Neolignans from *Anaxagorea clavata*. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 345–346.
- [25] Gonda, R.; Takeda, T.; Akiyama, T. Studies on the constituents of *Anaxagorea luzonensis* A. Gray III. *Nat. Med.* **2002**, *56*, 10–12.
- [26] Gonda, R.; Takeda, T.; Akiyama, T. Studies on the constituents of *Anaxagorea luzonensis* A. Gray. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1219–1222.
- [27] Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Moretti, C.; Jacquemin, H.; Cavé, A. Anaxagoreine, a new alkaloid isolated from two species of the genus *Anaxagorea*. *Planta Med.* **1981**, *41*, 48–50.
- [28] Andrade, E.H.A.; Oliveira, J.; Zoghbi, M.G. Volatiles of *Anaxagorea dolichocarpa* Spreng. & Sandw. and *Annona densicoma* Mart. growing wild in the state of Pará, Brazil. *Flavour Frag. J.* **2007**, *22*, 158–160.
- [29] Chiappeta, A.D.A.; Mello, J.F. Higher plants with biological activity: Plants of Pernambuco. *Rev. Inst. Antibiot. UFPE* **1984**, *11*, 99–111.
- [30] Imre, G.; Veress, G.; Volford, A.; Farkas, Ö. Molecules from the Minkowski space: an approach to building 3D molecular structure. *J. Mol. Struct.: Theochem.* **2003**, *666*, 51–59.
- [31] Cruciani, G.; Crivori, P.; Carrupt, P.A.; Testa, B. Molecular fields in quantitative structure–permeation relationships: the Volsurf approach. *J. Mol. Struct.: Theochem.* **2000**, *503*, 17–30.
- [32] Scotti, L.; Ishiki, H.; Mendonça Júnior, F.J.; Da Silva, M.S.; Scotti, M.T. In-silico analyses of natural products on Leishmania enzyme targets. *Mini Rev. Med. Chem.* **2015**, *15*, 253–269.
- [33] Scotti, L.; Scotti, M.T. The use of the secondary metabolites combined with computer aided drug design for age-related neurodegenerative diseases. In press.
- [34] Berthold, M.R.; Cebron, N.; Dill, F.; Gabriel, T.R.; Kötter, T.; Meinel, T.; Ohl, P.; Sieb, C.; Thied, K.; Wiswedel, B. In: Data analysis, machine learning and applications. Preisach, C.; Burkhardt, H.; Schmidt-Thieme, L.; Decker, R. Eds. Springer: Berlin, **2007**, pp. 319–326.
- [35] Breiman, L. Random forests. *Mach. Learn.* **2001**, *45*(1), 5–32.
- [36] Hall, M.; Frank, E.; Holmes, G.; Pfahringer, B.; Reutemann, P.; Witten, I.H. The WEKA data mining software: an update. *SIGKDD Exploration*, **2009**, *11*(1), pages.
- [37] Hanley, J.A.; McNeil, B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **1982**, *143*, 29–36.
- [38] Davies, D.R.; Mushtaq, A.; Interthal, H.; Champoux, J.J.; Hol, W.G. The structure of the transition state of the heterodimeric topoisomerase I of *Leishmania donovani* as a vanadate complex with nicked DNA. *J. Mol. Biol.* **2006**, *357*, 1202–1210.
- [39] Brannigan, J.A.; Smith, B.A.; Yu, Z.; Brzozowski, A.M.; Hodgkinson, M.R.; Maroof, A.; Price, H.P.; Meier, F.; Leatherbarrow, R.J.; Tate, E.W.; Smith, D.F.; Wilkinson, A.J. N-myristoyltransferase from *Leishmania donovani*: structural and functional characterization of a potential drug target for visceral leishmaniasis. *J. Mol. Biol.* **2010**, *396*, 985.
- [40] Venugopal, V.; Datta, A.K.; Bhattacharyya, D.; Dasgupta, D.; Banerjee, R. Structure of cyclophilin from *Leishmania donovani* bound to cyclosporine at 2.6 Å resolution: correlation between structure and thermodynamic data. *Acta Crystallogr. Sect. D* **2009**, *65*, 1187.
- [41] French, J.B.; Yates, P.A.; Soysa, D.R.; Boitz, J.M.; Carter, N.S.; Chang, B.; Ullman, B.; Ealick, S.E. The *Leishmania donovani* UMP synthase is essential for promastigote viability and has an unusual tetrameric structure that exhibits substrate-controlled oligomerization. *J. Mol. Biol.* **2011**, *286*, 20930–20941.
- [42] Raj, I.; Kumar, S.; Gourinath, S. The narrow active-site cleft O-acetylserine sulphydrylase from *Leishmania donovani* allows complex formation with serine acetyltransferases with a range of C-terminal sequences. *Acta Crystallogr. Sect. D* **2012**, *68*, 909–919.
- [43] Wernimont, A.K.; Walker, J.R.; Hutchinson, A.; Loppnau, P.; Edwards, A.M.; Arrowsmith, C.H.; Bountra, C.; Hui, R.; Mangos, M. Crystal Structure of MPK3 from *Leishmania donovani*, LdBPK_100540 in the presence of NVP-BBT594. In press.
- [44] Thomsen, R.; Christensen, M.H. Moldock: a new technique for high-accuracy molecular docking. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*(11), 3315–3321.

Figures and Captions

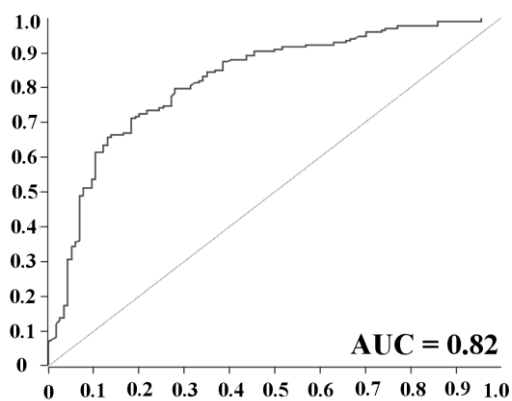


Fig. 1. ROC plot generated by the selected RF model for the test set and value of the area under the curve (AUC).

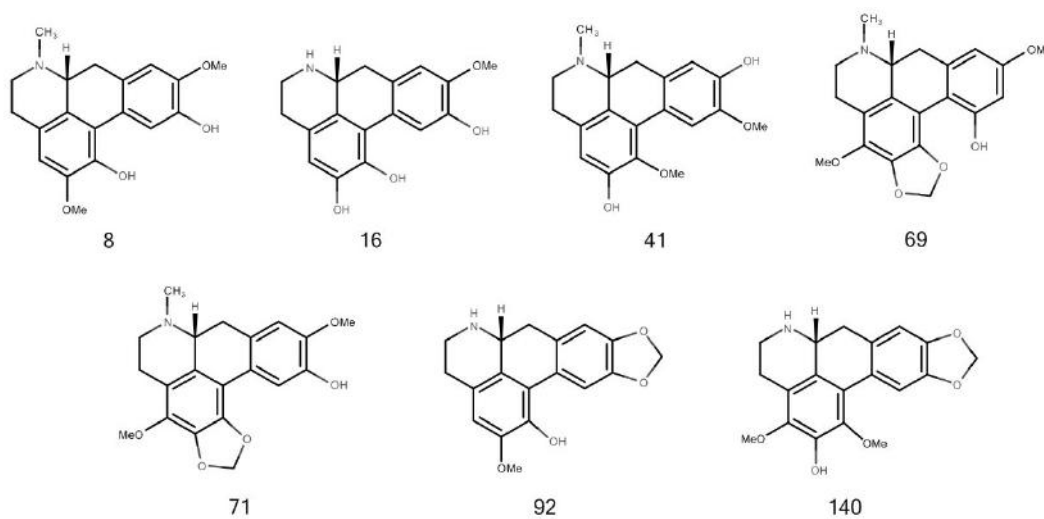


Fig. 2. Structure of aporphinic alkaloids from Annonaceae selected with potential activity against three or more enzymes of *Leishmania donovani*.

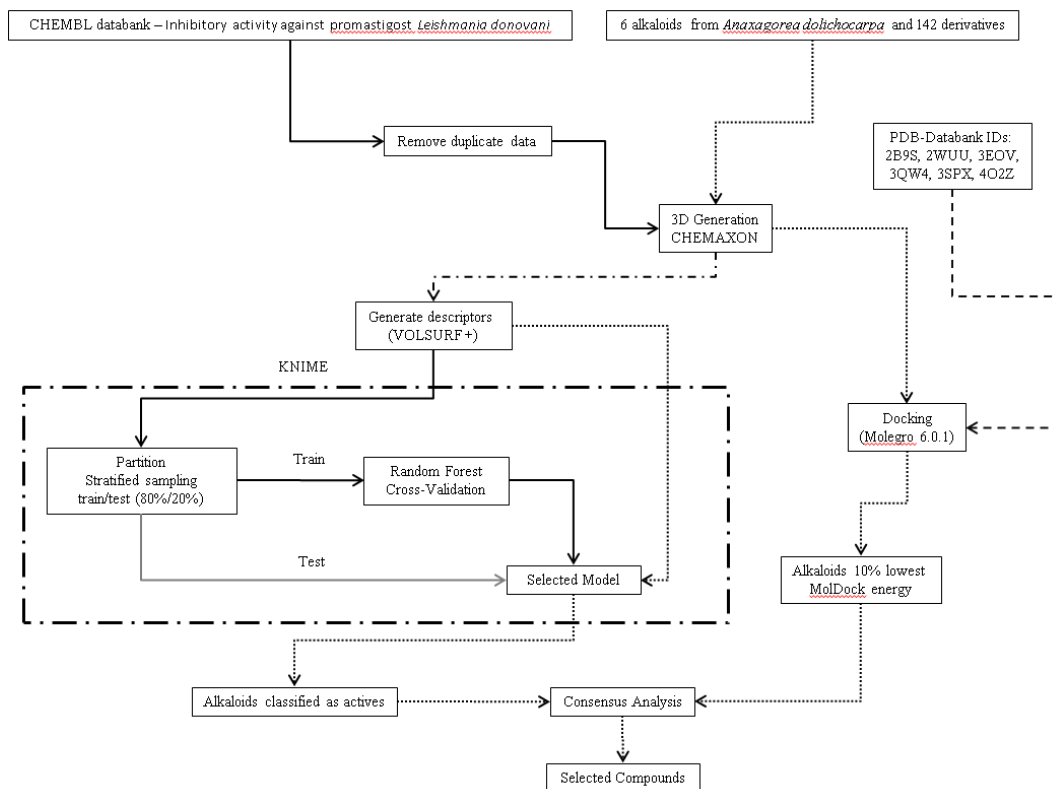


Fig. 3. Virtual-screening methodology used in this study. Solid black lines represent the set of 1277 compounds used to generate the RF model and to validate it (solid gray line—external test set). Black round dotted lines represent the alkaloid derivatives. Black dash-dot line represents both datasets (1277 compounds more 148 alkaloids). The black dash line represents the six enzyme structures from the PDB databank (2B9S, 2WUU, 3EOV, 3QW4, 3SPX, 4OZZ). The dash-dot border delimits the process performed in the KNIME software.

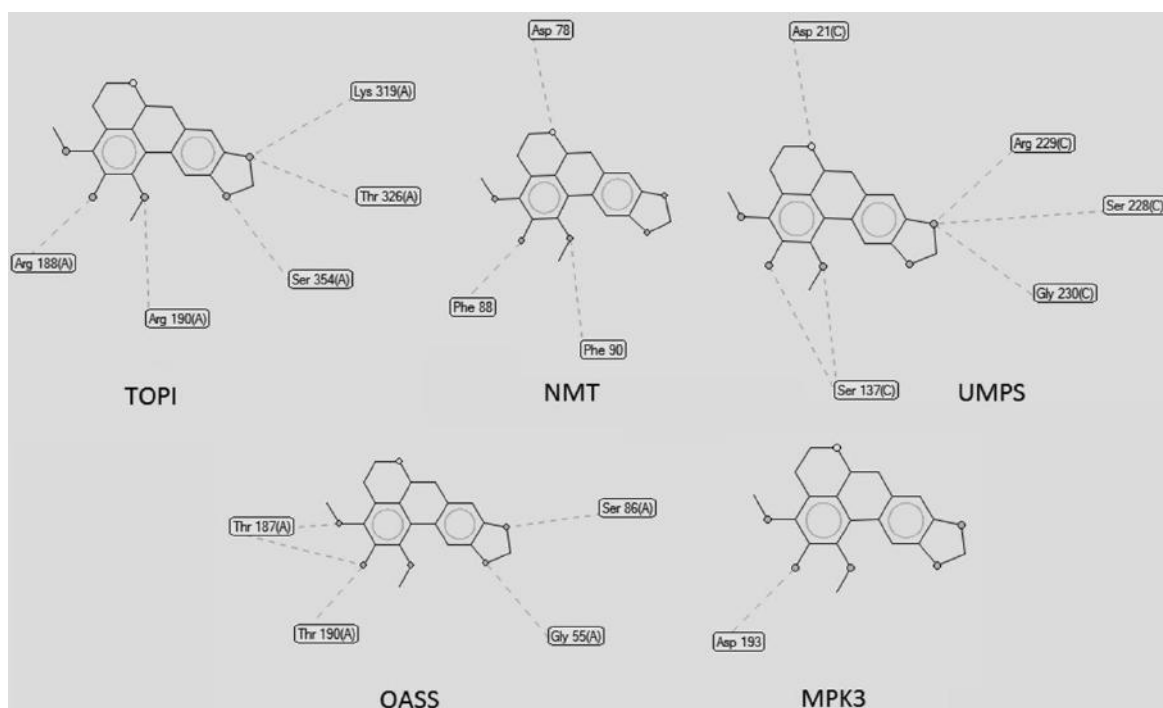


Fig. 4. Lowest-energy dock positions and energies of aporphinic alkaloid **140** with TOPI (−104.15), NMT (−126.47), UMPS (−131.95), OASS (−145.94), and MPK3 (−128.87). Dashed lines represent hydrogen-bond interactions.

Tables and Captions

Table 1. Data of the tested enzymes.

Enzyme	PDB ID	Resolution (Å)	Source	Ligand
TOPI	2B9S	2.27	<i>L. donovani</i>	-----
NMT	2WUU	1.42	<i>L. donovani</i>	2-oxopentadecyl-CoA
Cyp	3EOV	2.60	<i>L. donovani</i>	cyclosporin A
UMPS	3QW4	3.00	<i>L. donovani</i>	-----
OASS	3SPX	1.79	<i>L. donovani</i>	di(hydroxyethyl) ether
MPK3	4O2Z	2.71	<i>L. donovani</i>	NVP-BBT594

Table 2. Summary of training, internal cross-validation, test results, and corresponding match results, which were obtained using the RF algorithm on the total set of 1277 compounds (1021 were in the training set and 256 in the test set).

	Training			Validation		Test		
	Samples	Match	%Match	Match	%Match	Samples	Match	%Match
Active	616	616	100	544	88.3	155	133	85.8
Inactive	405	405	100	290	71.6	101	77	76.2
Overall	1021	1021	100	834	81.7	256	210	82.0

Table 3. Moldock score of best position of natural alkaloids in enzyme targets.

	TOPI ^a	NMT ^b	Cyp ^c	UMPS ^d	OASS ^e	MPK3 ^f
eupolauramine	-93.00	-91.71	-84.81	-102.85	-104.14	-112.41
imbililine 1	-101.17	-71.09	-83.53	-69.56	-99.18	-94.95
imbililine 4	-105.85	-94.76	-91.72	-86.91	-108.43	-100.71
sampangine	-90.20	-94.71	-85.79	-84.20	-99.16	-90.77
3-methoxysampangine	-96.84	-95.56	-91.90	-86.79	-97.21	-91.98
4-methoxysampangine	-93.72	-97.91	-72.62	-80.72	-101.32	-93.93

Table 4. Activity of aporphynic alkaloids from Annonaceae with best performance in a docking study with each enzyme. P.A. (%) indicates the probability of activity from the ligand-based approach.

ID	TOPI	NMT	Cyp	UMPS	OASS	MPK3	P.A. (%)
8		X	X			X	57.6
16	X		X			X	47.9
41	X	X	X			X	56.3
69	X	X			X	X	45.1
71		X	X		X		39.6
92		X		X		X	55.4
140	X	X		X	X	X	60.2



Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O presente trabalho apresentou uma grande contribuição para a literatura da família annonaceae através da compilação de todos os alcaloides já relatados na literatura para essa família com suas estruturas, ocorrência e atividades biológicas. A realização dessa revisão nos rendeu a publicação de um capítulo de livro intitulado “Alkaloids of the Annonaceae: Occurrence and a Compilation of Their Biological Activities”, publicado no livro “The Alkaloids” na primeira edição do presente ano 2015. Essa publicação concretiza-se com um completo banco de dados a ser consultado para todos os futuros trabalhos envolvendo alcaloides de Annonaceae.
- O estudo fitoquímico de *Anaxagorea dolichocarpa* resultou no isolamento dos alcalóides: eupolauramina, sampangina e imbilina 1 já relatados para as cascas do caule de *Anaxagorea dolichocarpa*, sendo relatado pela primeira vez para suas raízes, isolamentos do alcaloide 3-metoxisampangina relatado pela primeira vez para essa espécie e alcalóide Imbilina 4, relatado pela primeira vez na literatura.
- Os alcaloides eupolauramina e sampangina mostraram atividade antitumoral frente a linhagem de célula leucêmica K562 pelo método MTT e o alcaloide imbilina 1 apresentou significativa atividade antitumoral em quatro linhagens de células tumorais pelo método da sulforrodamina B.
- Os alcaloides imbilina 1, imbilina 4, eupolauramina e sampangina apresentaram satisfatória atividade antileishmania, com destaque para o alcalóide sampangina que apresentou o melhor resultado.
- Para a atividade imunomoduladora frente a produção de óxido nítrico, foram testados os alcaloides eupolauramina e imbilina 1. Para essa atividade o alcalóide imbilina 1 inibiu a produção de oxido nítrico mostrando uma possível atividade anti-inflamatória.

- O estudo teórico baseado na relação estrutura-atividade através de estudos de *docking* molecular e máquina de aprendizagem pelo modelo Random Forest, utilizando descritores moleculares, determinou o potencial leishmanicida de seis alcaloides azafenantrenos e 142 alcalóides aporfínicos presentes em Annonaceae. O estudo *In silico* permitiu sugerir que o alcalóide aporfínico 140 (xyloguyellina) pode ser testado como um fármaco em potencial para o tratamento da leishmaniose, apresentando atividade contra cinco enzimas estratégicas para o tratamento com probabilidade de atividade mais de 60%. Esse trabalho nos rendeu a produção de um artigo submetido a revista "Current Topics in Medicinal Chemistry".



Referencias

1. AGARWAL, A.K.; XU, T.; JACOB, M.R.; FENG, Q.; LORENZ, M.C.; WALKER, L.A.; CLARK, A.M. Role of Heme in the antifungal activity of the azaxoaporphine alkaloids sampangine. **Eukaryotic Cell**, v.7, p. 387-400, 2008.
2. ANDRADE, E. H. A.; OLIVEIRA, J.; ZOGHBI, M. D. G. B. Volatiles of *Anaxagorea dolichocarpa* Spreng. & Sandw. and *Annona densicoma* Mart. growing Wild in the state of Pará, Brazil. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 22, n. 2, p. 158-60, 2007.
3. BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. D. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-88, 2009.
4. BARRETT, M. P.; GILBERT, I. H. Perspectives for new drugs against trypanosomiasis and leishmaniasis. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 2, n. 5, p. 471-82, 2002.
5. BEZERRA, D. P. et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor effect of 5-FU combined with piplartine and piperine. **Journal of Applied Toxicology**, v. 28, p. 156-63, 2008.
6. BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-69, 2010.
7. BRAZ FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 229-39, 2010.
8. CALLEJON, D. R. et al. Leishmanicidal evaluation of tetrahydroprotoberberine and spirocyclic erythrina-alkaloids. **Molecules**, v. 19, n. 5, p. 5692-703, 2014.
9. CARROLL, A. R. , TAYLOR, W . C. Constituents of *Eupomatia* Species. XII. Isolation of Constituents of the Tubers and Aerial Parts of *Eupomatia bennettii* and Determination of the Structures of New Alkaloids From the Aerial Parts of *E. bennettii* and Minor Alkaloids of *E. laurina*. **Australian Journal of Chemistry**, v.44, n.11, p.1615 - 1626, 1991.

10. CHIAPPETA, A. D. A.; DE MELLO, J. F.; MACIEL, G. M. Higher plants with biological activity - plants of Pernambuco I. **Revista do Instituto de Antibióticos**, v. 21, n. 1/2, p. 43-50, 1983.

11. CLAES, P. et al., Synthesis and antimycobacterial activity of analogues of the bioactive natural products sampangine and cleistopholine. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.67, p. 98-110, 2013.

12. COSTA-LOTUFO, L. V. et al. A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual Quimica**, v.2, n. 1, p.47-58, 2010.

13. DENIZOT, F.; LANG, R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. **Journal of Immunological Methods**, v. 89, n. 2, p. 271-7, 1986.

14. DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic approach**. 2 ed. UK: Wiley & Sons, p.322-340, 2002.

15. DÍAZ, A. M. P. D. Neolignans from *Anaxagorea clavata*. **Phytochemistry**, v. 44, n. 2, p. 345, 1997.

16. FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C. A fitoterapia no mundo atual. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1829, 2010.

17. FOURNET, A.; MUNOZ, V. Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 2, n. 11, p. 1215-37, 2002.

18. GIBELLINI, L.; PINTI, M.; NASI, M.; MONTAGNA, J. P.; DE BIASI, S.; ROAT, E.; BERTONCELLI, L.; COOPER, E. L.; COSSARIZZA, A. Quercetin and cancer

- chemoprevention. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, n. 591356, p. 1-15, 2011.
19. GONDA, R.; TAKEDA, T.; AKIYAMA, T. Studies on the constituents of *Anaxagorea luzonensis* A. GRAY. **Chemical Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 48, n. 8, p. 1219-22, 2000.
20. GONDA, R.; TAKEDA, T.; AKIYAMA, T. Studies on the constituents of *Anaxagorea luzonensis* A. Gray III. **Natural Medicines**, v. 56, n. 1, p. 10-12, 2002.
21. GONDA, R.; TAKEDA, T.; AKIYAMA, T. Studies on the constituents of *Anaxagorea luzonensis* A. Gray. **Natural Medicines**, v. 55, n. 6, 2001.
22. HARVEY, A. L., CREE, I. A. High-throughput screening of natural products for cancer therapy. **Planta Medica**, v. 76, p. 1080-1086, 2010.
23. HARDINGHAM, N., DACHTLER, J., FOX, K. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. **Frontiers in Cellular Neurosciences**, v.7, n.190, p. 1-19 2013.
24. HOCQUEMILLER, R. et al. [Anaxagoreine, a new aporphine alkaloid, isolated from two species of the genus *Anaxagorea*]. **Planta Medica**, v. 41, n. 1, p. 48-50, 1981.
25. HUSAIN, K. et al. Novel sesquiterpene and copyrine alkaloids from *Anaxagorea javanica* Blume. **Phytochemistry Letters**, v. 5, n.4, p. 788-792, 2012.
26. INCA, Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>, acesso em 01/08/2015.

27. JIANG, Z. Scaffold hopping of sampangine: Discovery of potent antifungal lead compound against *Aspergillus fumigatus* and *Cryptococcus neoformans*. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, v.24, n.17, p.4090-4094,2014.
28. KAISER, C. R. RMN 2D: detecção inversa e gradiente de campo na determinação estrutural de compostos orgânicos. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 231-6, 2000.
29. KANG, S. S. et al., Lipoteichoic acid from *Lactobacillus plantarum* induces nitric oxide production in the presence of interferon- γ in murine macrophages. **Molecular Immunology**, v. 48, p. 2170– 2177, 2011.
30. KAUR, J.; SUNDAR, S.; SINGH, N. Molecular docking, structure-activity relationship and biological evaluation of the anticancer drug monastrol as a pteridine reductase inhibitor in a clinical isolate of *Leishmania donovani*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 8, p. 1742-8, 2010.
31. KIM, H. K. et al. Metabolomics: A tool for anticancer lead-finding from natural products. **Planta Medica**, v. 76, n. 11, p. 1094-1102, 2010.
32. KITAOKA, M. et al. Prenylflavonoids: a new class of non-steroidal phytoestrogen (Part 1). Isolation of 8-isopentenylaringenin and an initial study on its structure-activity relationship. **Planta Medica**, v. 64, n. 6, p. 511-5, 1998.
33. KLUZA, J.; CLARK, A.M.; BAILLY, C. Apoptosis induced by the alkaloid sampangine in HL-60 leukemia cells: correlation between the effects on the cell cycle progression and changes of mitochondrial potential. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1010, p.331-334, 2003.
34. LAUFER, S.; HOLZGRABE, U.; STEINHILBER, D. Drug discovery: a modern decathlon. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 15, p. 4072-6, 2013.

35. LEE, I., YANG, C., Inflammatory Signalings Involved in Airway and Pulmonary Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 791-803, 2013.
36. LEMOS, T. L. et al. Quinones from plants of northeastern Brazil: structural diversity, chemical transformations, NMR data and biological activities. **Natural Product Research**, v. 21, n. 6, p. 529-50, 2007.
37. LIU, E. H. et al. Anticancer agents derived from natural products. **Min- Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 13, p. 1547-55, 2009.
38. LIU, S. et al. 3-Methoxysampangine, a novel antifungal copyrine alkaloid from *Cleistopholis patens*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.34, n.4, p. 529-533, 1990.
39. LOBÃO, A. Q.; ARAUJO, D. S. D. D.; KURTZ, B. C. Annonaceae das restingas do estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Rodriguésia**, v. 56, n. 87, p. 85-96, 2005.
40. LOISEAU, P. M. et al. In vitro activities of new 2-substituted quinolines against *Leishmania donovani*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 4, p. 1777-80, 2011.
41. LOSCALZO, J., The identification of nitric oxide as endothelium-derived relaxing factor. **Circulation Research**, v.113, p. 100-103, 2013.
42. MAAS, P.J.M. Neotropical Annonaceae. In: MILLIKEN, W.; KLITGARD, B.; BACARAT, A. **Neotropikey: interactive key and information resources for flowering plants of the neotropics**. 2010. Disponível em: <http://www.kew.org/science/tropamerica/neotropikey/families/Annonaceae.htm>. Acesso em : 15 fev. 2015.
43. MAAS, P.J.M.; RAINER, H.; LOBÃO, A.Q. **Annonaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB110572>. Acesso em: 4 jun. 2015.

44. MAAS, P.J.M.; WESTRA, L.Y.T. Studies in Annonaceae. II A monograph of the genus *Anaxagorea* A.St.-Hil. **Botanische Jahrbücher für Systematik, Pflanzengeschichte und Pflanzengeographie**, Stuttgart, v. 105, n. 1, p. 73-134, 1985.
45. MACHADO, M. C. F. D. P.; MELO-JUNIOR, M. R. D. Avaliação do efeito antitumoral da *Kalanchoe brasiliensis* sobre o sarcoma 180 em camundongos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, p. 1-6, 2009.
46. MAJNO, G., JORIS, I., **Cells, tissues and Disease**, Second Edition, Oxford University Press, Oxford, 2004.
47. MATOS, F. J. A. **Introdução à fitoquímica experimental**. 2 ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997.
48. MONKS A, et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. **The Journal of the National Cancer Institute**, v. 83, p.757-766, 1991.
49. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.
50. MUHAMMAD, I. Antimalarial, cytotoxic, and antifungal alkaloids from *Duguetia hadrantha*. **Journal of Natural Products**, v.64,n.5, p.559-562, 2001.
51. NATHAN, C., XIE, Q. W. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. **The Journal of biological chemistry**, v.269, p. 13725-13728, 1994.
52. NCI-EUA, Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Disponível em: <http://www.cancer.gov>, acesso em 01/08/2015.

53. ORABI, K.Y; LI, E.; CLARK, A.M.; HUFFIRD, C.D. Microbial Transformation of Sampangine. **Journal of Natural Products**, v. 62, n.7, p. 988-992, 1999.
54. PAVIA, D. L. et al., **Introdução à Espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
55. PERDIGÃO, G. et al. Pyridine-3,4-dicarboximide as starting material for the total synthesis of the natural product eupolauramine and its isomer iso-eupolauramine endowed with anti-tubercular activities **Tetrahedron**, v. 71, p. 1555-1559, 2015.
56. PETERSON, J.R. et al. Copryrine Alkaloids: Synthesis, spectroscopic characterization, and antimycotic/antimycobacterial activity of A- and B- ring functionalized sampangines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p.4069-4077, 1992.
57. PLODEK, A.; KONIG, M.; BRACHE, F.; Synthesis of the Azaoxoaporphine Alkaloid Sampangine and Ascididemin-Type Pyridoacridines through TMPMgCl-LiCl-Mediated Ring Closure. **European Journal of Organic Chemistry**, v.6, p. 1302-1308, 2015.
58. PONTES, A. F.; BARBOSA, M. R. D. V.; MAAS, P. J. M. Flora Paraibana: Annonaceae Juss. **Acta Botanica Brasilica**, v. 18, n. 2, p. 281-93, 2004.
59. RAO, J.U.M.; GIRI, G.S.; HANUMAIAH, T.; RAO, K.V.J. Sampangine, a new alkaloids from *Cananga odorata*. **Journal of Natural Products**, v. 49, n. 2, p. 346-347, 1986.
60. SACHS-BARRABLE, K. et al. The use of the United States FDA programs as a strategy to advance the development of drug products for neglected tropical diseases. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 11, p. 1429-34, 2014.

61. SANTOS, R. N.; ANDRICOPULO, A. D. Physics and Its Interfaces with Medicinal Chemistry and Drug Design. **Brazilian Journal of Physics**, v. 43, n. 4, p. 268-80, 2013.
62. SASAK, W.; CHOJNACKI, T. Long-chain polyprenols of tropical and subtropical plants. **Acta Biochimica Polonica**, v. 20, n. 4, p. 343-50, 1973.
63. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
64. SCHMIDT, T. J. et al. The potential of secondary metabolites from plants as drugs or leads against protozoan neglected diseases - part II. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 14, p. 2176-228, 2012.
65. SCHMIDT, T.J. et al. The potential of secondary metabolites from plants as drugs or leads against protozoan neglected diseases - part I. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 14, p. 2128-75, 2012.
66. SHOEMAKER, R.H. The NCI60 human tumor cell line anticancer drug screen. **Nature Reviews Cancer**, v.6, p.813-823, 2006.
67. SKEHAN, P., STORENG, R., SCUDIERO, D., MONKS, A., McMAHON, J., VISTICA, D., WARREN, J.T., BOKESCH, H., KENNEY, S., BOYD, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, p. 1107-1118, 1990.
68. SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica Vol. 1 e 2**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2012.
69. SOUZA, M. F. V.; SILVA, D. A. Extração, isolamento e reações de caracterização de constituintes químicos. In: ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

70. TAYLOR, W. C. Constituents of *Eupomatia* species. IX. N.M.R. evidence for the structure of eupolauramine and hydroxyeupolauramine. **Australian Journal Chemistry**, v. 37, n. 5, p. 1095-9, 1984.
71. TEICHERT, H.; DÖTTERL, S.; GOTTSBERGER, G. Heterodichogamy and nitidulid beetle pollination in *Anaxagorea prinoides*, an early divergent Annonaceae. **Plant Systematics and Evolution**, v. 291, n. 1-2, 25-37, 2011.
72. VICHAI, V., KIRTIKARA, K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. **Nature Protocols**. n. 1, p. 1112-1116, 2006.
73. VIEIRA, P. M. et al. Assessment of the genotoxic, antigenotoxic, and cytotoxic activities of the ethanolic fruit extract of *Solanum lycocarpum* A. St. Hill. (Solanaceae) by micronucleus test in mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 13, n. 6, p. 1409-14, 2010.
74. VIEGAS-JUNIOR, F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-28, 2005.
75. XU, Y., GUO, Z.J., WU, N. Two new amide alkaloids with anti-leukaemia activities from *Aconitum taipeicum*. **Fitoterapia**, v.81, n.8, p.1091-1093, 2010.