

SESQUITERPENOS DAS ALGAS MARINHAS *Laurencia* LAMOUROUX (CERAMIALES, RHODOPHYTA)

1. Significado ecológico

Renato Crespo Pereira e Valéria Laneuville Teixeira

Departamento de Biologia Marinha - Instituto de Biologia - Universidade Federal Fluminense - CP 100 644 - 24010-970 - Niterói - RJ

Recebido em 13/1/98; aceito em 27/7/98

SESQUITERPENES OF THE MARINE ALGAE *Laurencia* LAMOUROUX (CERAMIALES, RHODOPHYTA). 1. Ecological significance. The present work is a revision on the ecological significance of the production of sesquiterpenes by the marine algae of the genus *Laurencia* (Ceramiales, Rhodophyta).

Keywords: *Laurencia*; sesquiterpenes; review; marine natural products; Rhodophyta; ecology.

INTRODUÇÃO

As algas vermelhas (Rhodophyta) são reconhecidas como as maiores produtoras de substâncias halogenadas no meio marinho^{1,2}. Dentre elas, o gênero *Laurencia* Lamouroux (Rhodomeleaceae, Ceramiales) destaca-se como uma fonte fascinante de novos produtos naturais³. Amplamente distribuído em mares temperados-quentes e tropicais do mundo⁴, o gênero compreende mais de 130 espécies morfológicamente complexas, cujos limites de separação têm sido bastante confusos^{5,6}.

Os estudos sobre os constituintes químicos de *Laurencia* tiveram início em 1953, quando Obata & Fukuzi⁷ verificaram que o óleo essencial de *L. glandulifera* apresentava sesquiterpenos como componentes majoritários. A partir de 1965, Irie e colaboradores iniciaram estudos clássicos de isolamento, purificação e elucidação estrutural de diferentes substâncias de *Laurencia*⁸⁻¹⁶. Seguiram-se inúmeros outros trabalhos que resultaram, em última análise, no fato de *Laurencia* ser o gênero de alga marinha mais estudado até o momento².

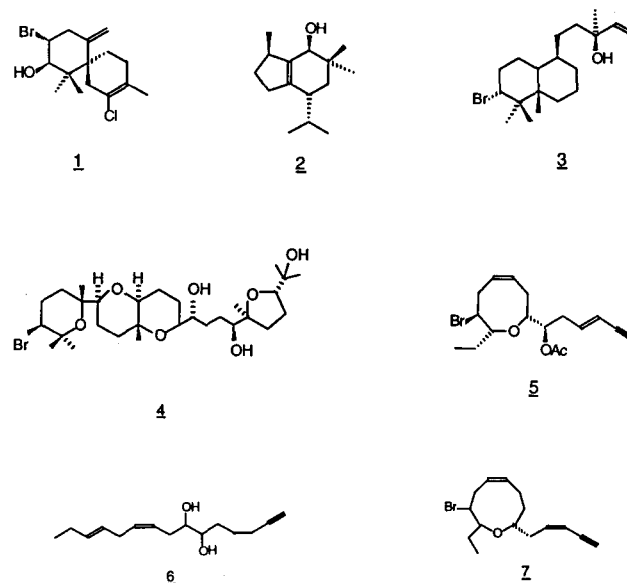
Atualmente, sabemos que diversas espécies de *Laurencia* são capazes de sintetizar diferentes classes de substâncias, como sesquiterpenos halogenados (1) ou não (2), diterpenos (3), triterpenos (4) e acetogeninas (5), totalizando mais de quinhentos metabólitos secundários¹⁷. Vários destes, representam tipos estruturais exclusivos, ainda não observados em outros organismos, contribuindo significativamente para o aumento do número de substâncias com esqueletos carbônicos novos e fornecendo subsídios para proposições sobre a biogênese de produtos naturais do mar.

As acetogeninas são frequentemente isoladas de espécies de *Laurencia* e de moluscos herbívoros¹⁸. A maioria destas substâncias pode ser derivada de isômeros de 6,7-diidroxipentadeca-3,9,12-trienino-1 (lauredióis) (e.g. 6)¹⁹ ou, em menor número, tendo como base um éter cíclico de oito carbonos (e.g. 7)¹⁸. Devido a grande variação estrutural que apresentam, aliada a ampla distribuição nas espécies de *Laurencia*, as acetogeninas parecem também promissoras, juntamente com os sesquiterpenos, como marcadores taxonômicos deste gênero.

Os diterpenos são representados por poucos tipos estruturais e um reduzido número de esqueletos^{e.g.20}. Do mesmo modo que os sesquiterpenos halogenados, a ciclização induzida pelo íon bromônio constitui um passo indispensável à formação dos diterpenos.

Dos triterpenos, os mais raros terpenos de *Laurencia* e do meio marinho, existem poucos exemplos conhecidos^{e.g. 21}.

Os sesquiterpenos são mais abundantes e característicos de espécies de *Laurencia*³, seguidos pelas acetogeninas, diterpenos e triterpenos. Os sesquiterpenos serão objeto do presente trabalho.

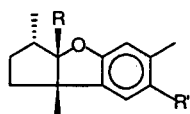
SIGNIFICADOS ECOLÓGICOS DOS SESQUITERPENOS DE *Laurencia*Os sesquiterpenos de *Laurencia* como potenciais marcadores de cadeias alimentares

Vários estudos de moluscos opistobrânquios herbívoros (Opisthobranchia, Aplysiidae) revelaram que estes animais concentram, em suas glândulas digestivas, metabólitos secundários de diferentes espécies de algas como *Laurencia* e *Plocamium* (Rhodophyceae), *Dictyota* (Phaeophyceae) e *Lyngbya* (Cyanophyceae). A exemplo do que foi avaliado para o gênero de alga parda *Dictyota*²², estes metabólitos podem contribuir para o conhecimento das dietas alimentares destes herbívoros, assim como esclarecer cadeias alimentares específicas tendo como base espécies de *Laurencia*. Além disso, a capacidade destes moluscos de consumirem algas quimicamente protegidas permite o armazenamento e utilização de substâncias ativas contra seus próprios predadores²³.

Dentre estes moluscos, algumas espécies do gênero *Aplysia* foram intensivamente investigadas, revelando a presença de metabólitos halogenados ou não (e.g. acetogeninas, monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos) resultantes de suas dietas alimentares a base de *Laurencia*^{18,24-26}.

A Tabela 1 apresenta alguns dados da literatura sobre sesquiterpenos presentes em algumas espécies de moluscos e a potencial fonte alimentar.

A presença dos lauranos aplysinina (**8**), desbromoaplysinina (**9**) e aplysinol (**10**) em *A. kurodai* se constitui o primeiro relato conhecido e, ao mesmo tempo histórico, de sesquiterpenos halogenados encontrados em molusco²⁶. Posteriormente, estas substâncias foram encontradas em diversas espécies de *Laurencia*, como *L. decudua*²⁷, *L. distichophylla*²⁸, *L. johnstonii*²⁷, *L. nidifica*^{29,30}, *L. okamurai*^{14,31-33} e *L. pacifica*^{34,35}, potenciais fontes alimentares desta espécie de molusco.

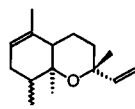


8 R = CH₃; R' = Br

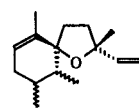
9 R = CH₃; R' = H

10 R = CH₂OH; R' = Br

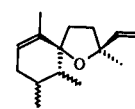
A espécie cosmopolita de mares quentes, *A. dactylomela*, foi alvo de vários estudos que revelaram a presença de diversos sesquiterpenos halogenados possuindo diferentes tipos de esqueletos carbônicos, evidenciando uma dieta composta de algas vermelhas³⁶. Foram isolados os friedosnyderanos dactyloxenos A (**11**), B (**12**) e C (**13**), os poitanos dactylenol (**14**) e o seu acetato correspondente (**15**) de *A. dactylomela* de Bimini, Bahamas³⁷⁻³⁹. Embora sejam produtos de rearranjo¹⁸, metabólitos com este tipo de esqueleto são conhecidos nas espécies *L. caespitosa*⁴⁰, *L. filiformis*⁴¹, *L. flexilis*⁴², *L. implicata*⁴³⁻⁴⁴, *L. obtusa*^{36,45,46}, *L. palisada*⁴⁷ e *L. snyderiae*⁴⁸ as quais são possíveis fontes alimentares deste molusco.



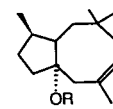
11



12



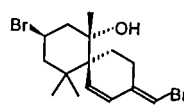
13



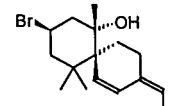
14 R = OH

15 R = OAc

Os chamigranos isoméricos (**16** e **17**) foram isolados em espécimes coletados nas Ilhas Canárias⁴⁹, e apresentam ligações duplas vinílicas exocíclicas contendo bromo, sendo esta uma característica presente em metabólitos encontrados em *L. majuscula*⁵⁰.



16



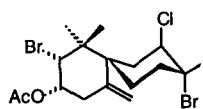
17

O acetato de isobutanol (**18**) é um outro exemplo de chamigrano conhecido na *A. dactylomela*³⁹. O seu enantiômero elatol foi encontrado nas espécies *L. elata*, *L. majuscula* e *L. obtusa*⁵¹.

Tabela 1. Sesquiterpenos observados em moluscos herbívoros e suas possíveis fontes alimentares.

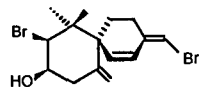
Moluscos herbívoros	Sesquiterpenos observados	Possíveis fontes alimentares
<i>Aplysia angasi</i>	37 ²	<i>L. filiformis</i> , <i>L. flexilis</i> , <i>L. implicata</i> , <i>L. palisada</i>
<i>A. brasiliana</i>	32 ² , 33 ² , 34 ²	<i>L. implicata</i> , <i>L. obtusa</i>
<i>A. brasiliana</i>	35 , 36	<i>L. filiformis</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. nipponica</i>
<i>A. californica</i>	38 , 41	<i>L. johnstonii</i> , <i>L. claviformis</i> , <i>L. decudua</i> , <i>L. distichophylla</i> , <i>L. majuscula</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. okamurai</i> , <i>L. pacifica</i> , <i>L. tasmanica</i>
<i>A. californica</i>	42 ² , 43 , 44 ²	<i>L. johnstonii</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. okamurai</i> , <i>L. pacifica</i>
<i>A. californica</i>	38 ² , 39 ² , 42 ²	<i>L. johnstonii</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. okamurai</i>
<i>A. californica</i>	44 ²	<i>L. nipponica</i> , <i>L. okamurai</i>
<i>A. dactylomela</i>	11 , 15	<i>L. caespitosa</i> , <i>L. filiformis</i> , <i>L. flexilis</i> , <i>L. implicata</i> , <i>L. obtusa</i> , <i>L. palisada</i> , <i>L. snyderiae</i>
<i>A. dactylomela</i>	16 , 17 , 19	<i>L. majuscula</i>
<i>A. dactylomela</i>	18	<i>L. elata</i> , <i>L. majuscula</i> , <i>L. obtusa</i>
<i>A. dactylomela</i>	20	<i>L. caespitosa</i> , <i>L. obtusa</i>
<i>A. dactylomela</i>	23 , 24	<i>L. caespitosa</i>
<i>A. dactylomela</i>	25 , 29	<i>L. caraibica</i> , <i>L. decudua</i> , <i>L. distichophylla</i> , <i>L. filiformis</i> , <i>L. glandulifera</i> , <i>L. implicata</i> , <i>L. intermedia</i> , <i>L. intricata</i> , <i>L. johnstonii</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. nipponica</i> , <i>L. okamurai</i> , <i>L. pinnatifida</i> , <i>L. subopposita</i>
<i>A. dactylomela</i>	30 , 31	<i>L. filiformis</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. nipponica</i>
<i>A. kurodai</i>	8 ² , 9 ² , 10 ²	<i>L. decudua</i> , <i>L. distichophylla</i> , <i>L. johnstonii</i> , <i>L. nidifica</i> , <i>L. okamurai</i> , <i>L. pacifica</i>

* Sesquiterpenos que co.ocorrem em espécies de *Laurencia*.



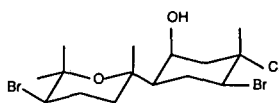
18

Por último, o dibromotrienol (**19**), isolado desta espécie de molusco³⁹, também encontra-se presente na presumível fonte alimentar *L. majuscula*⁵².

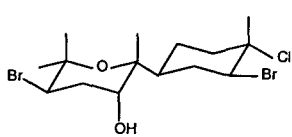


19

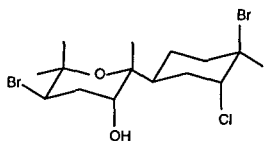
O deodactol (**20**), presente em *A. dactylomela* coletada em Bimini, Bahamas⁵³, é bastante semelhante aos bisabolanos caespitol (**21**) e isocaespitol (**22**) conhecidos para *L. caespitosa* e *L. obtusa*^{41,54-57}, possíveis fontes alimentares deste molusco. Um "forma" mais oxigenada de deodactol, o monoacetato do hidroxideodactol (**23**), assim como o isodeodactol (**24**) também foram isolados de *A. dactylomela*^{39,58} e presumivelmente proveniente da mesma fonte alimentar, ou seja, *L. caespitosa*.



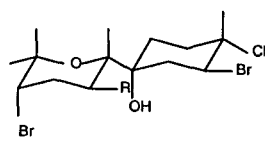
20



21

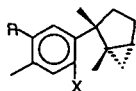


22



23 R = OAc
24 R = H

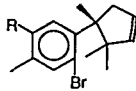
Dentre os lauranos, foram encontrados em *A. dactylomela* de Okinawa, Japão⁵⁹, o ciclolaurenol (**25**), o ciclolaurenol (**26**), o acetato de ciclolaurenol (**27**), o cupalaurenol (**28**) e seu acetato correspondente (**29**). Embora estes metabólitos não sejam conhecidos nas espécies de *Laurencia*, este tipo de esqueleto encontra-se bem representado em espécies deste gênero, tais como *L. caraibica*⁶⁰, *L. decudua*²⁷, *L. distichophylla*²⁸, *L. filiformis*⁶¹, *L. glandulifera*⁶², *L. implicata*⁶³, *L. intermedia*¹⁶, *L. intricata*⁵¹, *L. johnstonii*²⁷, *L. nidifica*²⁹, *L. nipponica*⁶⁴, *L. okamurai*³², *L. pinnatifida*⁶⁵ e *L. subopposita*⁶⁶.



25 R = X = H

26 R = OH; X = Br

27 R = OAc; X = Br

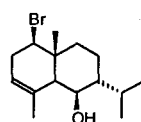


28 R = OH

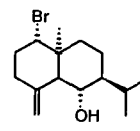
29 R = OAc

Os laukalapuóis A (**30**) e B (**31**), representando o esqueleto tipo eudesmânico, foram encontrados em *A. dactylomela* do

Sri Lanka⁶⁷. Embora estes não tenham sido isolados de *Laurencia*, as espécies *L. filiformis*²⁰, *L. nidifica*⁶⁸ e *L. nipponica*⁶⁹⁻⁷¹ apresentam substâncias bastante similares e são, naturalmente, fontes para obtenção de precursores destes laukalapuóis, via cadeia alimentar.

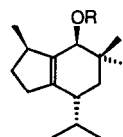


30



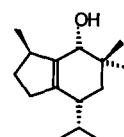
31

Os sesquiterpenos não halogenados, brasilenol (**32**), o seu acetato (**33**), assim como o epibrasilenol (**34**) foram encontrados em *A. brasiliana* coletada na costa texana⁷². Estes metabólitos são encontrados, por exemplo, em *L. obtusa*⁷² e *L. implicata*⁴⁴.



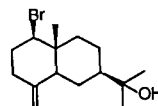
32 R = H

33 R = Ac

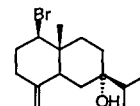


34

Os eudesmanos halogenados brasudol (**35**) e isobrasudol (**36**) foram encontrados em espécimes de *A. brasiliana* coletadas na Flórida⁷³. Estes metabólitos não foram ainda encontrados em *Laurencia*, porém, as espécies *L. filiformis*²⁰, *L. nidifica*⁶⁸ e *L. nipponica*⁷⁰ apresentam sesquiterpenos bastante similares e devem ser fontes alimentares potenciais para esse molusco.

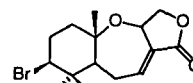


35



36

O primeiro exemplo conhecido de halogenado derivado do monociclofarnesol, o snyderano aplystatina (**37**), foi isolado de *A. angasi*⁷⁴ e, posteriormente encontrado em *L. filiformis*, *L. flexilis*⁴², *L. implicata*³⁶ e *L. palisada*⁴⁹.

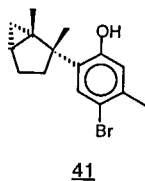
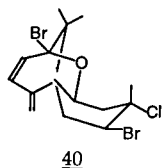
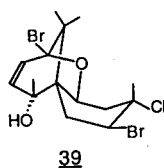
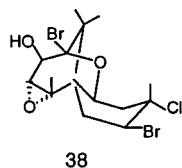


37

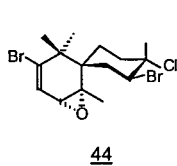
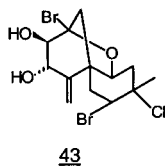
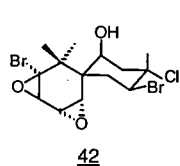
Em *A. californica* coletada em San Diego, Califórnia, foram encontrados os chamigranos halogenados johnstonol (**38**), pacifenol (**39**) e pacifidieno (**40**), os lauranos aplysinina (**8**) e desbromoaplysinina (**9**) e o ciclolaurenol laurinterol (**41**).

As espécies *L. johnstonii*⁷⁵, *L. okamurai*¹⁵ e *L. pacifica*⁴³ apresentam o johnstonol (**38**). O pacifenol (**39**) foi isolado nas espécies *L. claviformis*⁷⁶, *L. majuscula*^{77,78}, *L. nidifica*^{71,79,80}, *L. pacifica*^{34,79} e *L. tasmanica*⁸¹. Por outro lado, pacifidieno (**40**) foi isolado somente em *L. pacifica*^{34,35}. Dentre os lauranos,

aplysina (**24**) foi encontrada em *L. decida*^{27,82}, *L. johnstonii*²⁷, *L. nidifica*³⁰, *L. okamurai*^{31,83} e *L. pacifica*^{29,34,35} e desbromoaplysina (**25**) em *L. decida*^{27,51}, *L. distichophylla*²⁸, *L. johnstonii*²⁷, *L. nidifica*²⁹, *L. okamurai*^{15,31,32} e *L. pacifica*^{34,35}.

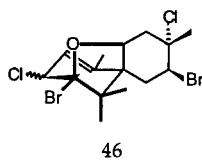
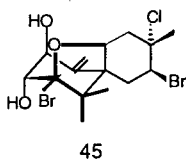


Na glândula digestiva de *A. californica* coletado em San Diego, também foram encontrados diferentes sesquiterpenos halogenados com esqueleto chamigrano, como o epóxido de prepacifenol (**42**), o diol (**43**) e o epóxido (**44**)⁸⁴. Embora os autores não tenham detectado estas substâncias nas algas vermelhas da região de coleta deste molusco, as espécies *L. johnstonii*⁷⁵, *L. nidifica*³, *L. okamurai*³¹ e *L. pacifica*⁸⁵ são potencialmente fontes alimentares para este herbívoro, pois apresentam o epóxido de prepacifenol (**42**). Por outro lado, o diol (**43**) nunca foi isolado de *Laurencia*, porém outros dióis bastante similares foram isolados das espécies *L. nidifica*^{86,87} e *L. pacifica*^{34,35}.



Na mesma espécie de molusco, foram também encontrados além de pacifenol (**39**) e johnstonol (**38**), o epóxido de prepacifenol (**42**)⁷⁵. Este último ocorre nas espécies *L. johnstonii*⁷⁵, *L. nidifica*³, *L. okamurai*³¹ e *L. pacifica*⁸⁵.

O pacifidieno (**40**), assim como outros chamigranos (**45** e **46**) encontrados em *A. californica*⁷⁵ podem ser artefatos formados na glândula digestiva do molusco⁸⁶.



Ainda em *A. californica*, foi observado o chamigrano desoxiprepacifenol (**44**)⁸⁴, também presente nas potenciais fontes alimentares *L. nipponica*⁸⁶ e *L. okamurai*³¹.

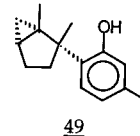
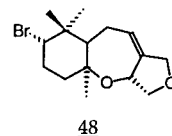
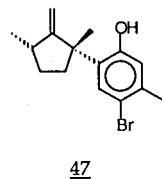
Os exemplos apresentados demonstram a importância destes estudos para elucidação de cadeias alimentares do ambiente marinho, particularmente na relação alga/molusco Aplysiidae. Além disso, se constitui premissa para realização de estudos mais abrangentes, considerando níveis tróficos superiores para conhecimento das teias alimentares nestes ambientes.

Sesquiterpenos de *Laurencia* usados como defesa contra herbívoros

As algas marinhas bentônicas produzem diversos metabólitos secundários (e.g. terpenóides e polifenóis) que minimizam a ação de herbívoros⁸⁷⁻⁸⁹. Por outro lado, várias substâncias também podem apresentar, simultaneamente, outras funções, tais como defesa frente a agentes patogênicos e organismos incrustantes e, deste modo, aumentam o valor adaptativo para as algas que as produzem⁹⁰. Estas substâncias ocorrem em concentrações de 0,2 a 2% do peso seco das espécies⁹¹.

Há aproximadamente duas décadas, Fenical¹ chamava a atenção das substâncias halogenadas presentes em algas vermelhas, pois além de participarem em processos metabólicos primários, poderiam se constituir mensageiros de um sistema exócrino, provendo vantagem adaptativa a estas algas. Os estudos realizados até o momento indicam que a maioria das substâncias isoladas de algas vermelhas que possuem atividade contra herbívoros são sesquiterpenos.

O laurano isolaurinterol (**47**), presente em diversas espécies subtropicais e tropicais de *Laurencia* e o chamigrano elatol (**1**), isolado de *L. obtusa*, porém, presente em diversas outras espécies deste gênero, mostram fortes efeitos defensivos frente a espécies de peixes e contra o ouriço *Diadema antillarum*⁹². O ciclolauro aplysina (**8**) inibe peixes no Caribe⁹¹. Entretanto, o snyderano palisadina A (**48**) inibe apenas alguns peixes⁹¹. O ciclolauro desbromolaurinterol (**49**), amplamente distribuído em *Laurencia*, diminui a herbivoria exercida pelo peixe *Siganus doliatus*⁹¹.



Estes exemplos, assim como poucos outros conhecidos na literatura^{88,92}, revelam que metabólitos que diferem pouco em estrutura podem variar bastante em seus efeitos frente a herbívoros. No caso dos produtos halogenados de *Laurencia*, o elatol (**1**) se caracteriza como amplamente ativo, palisadina A (**48**) detém apenas alguns tipos de peixes e que aplysisatina (**37**) não apresenta efeito defensivo.

PERSPECTIVAS EM DIVERSIDADE

Os dados apresentados na Tabela 1 revelam que a maioria (63%) dos sesquiterpenos encontrados em espécies de moluscos (gênero *Aplysia*) não foram observados em espécies de *Laurencia*. Dos 35 exemplos de sesquiterpenos citados, somente 13 (37%) ocorrem em espécies de *Laurencia*. Assim, estes dados levam a duas hipóteses prováveis: os sesquiterpenos de *Laurencia* constituem fontes primárias para a produção de derivados por espécies de *Aplysia*, ou os sesquiterpenos encontrados nos moluscos ocorrem em pequenas concentrações e ainda não foram encontrados nas espécies de *Laurencia*.

Moluscos dos gêneros *Aplysia* e *Dolabella* também apresentam diterpenos com esqueletos típicos de algas pardas da família Dictyotaceae²². Entretanto, a grande maioria dos produtos isolados destes moluscos não foi ainda obtida destas algas, sugerindo possíveis modificações estruturais promovidas pelo metabolismo dos herbívoros. Além disso, os carotenóides isolados de animais marinhos parecem ser resultantes de absorção seletiva e transformações metabólicas realizadas ao longo de cadeias alimentares⁹⁴.

Estes dois exemplos sugerem que a primeira hipótese ser

verdadeira. Assim, considerando-se a hipótese da passagem de sesquiterpenos de *Laurencia* através do trato digestivo de espécies de *Aplysia* ser um multiplicador importante de diversidade química em ecossistemas marinhos, algumas considerações tornam-se pertinentes quanto a importância de sesquiterpenos de *Laurencia* para a diversidade química em ambientes marinhos.

Recentemente, a importância dos metabólitos secundários foi demonstrada na promoção e manutenção da biodiversidade marinha aos níveis genéticos e de estrutura de comunidades⁹³, através de diversas relações biológicas mediadas quimicamente.

Vários trabalhos demonstraram a capacidade de metabólitos secundários de algas bentônicas atuarem como defesa contra herbívoros⁸⁷, incluindo alguns sesquiterpenos de *Laurencia* mencionados previamente. Entretanto, alguns herbívoros mais especializados protegem-se de predadores vivendo associados à algas produtoras de defesas, contribuindo para a manutenção da biodiversidade⁸⁷.

Se considerarmos que cada passo numa cadeia alimentar pode significar o aumento da diversidade química, a relação de algas produtoras de defesas com herbívoros especializados pode ser extremamente importante para o aumento ou a manutenção da diversidade química em sistemas marinhos.

A multiplicação da diversidade química torna-se ainda de maior relevância se considerarmos que espécies de *Laurencia* são as mais ricas fontes de produtos naturais marinhos⁹³ e estão associadas aos moluscos herbívoros do gênero *Aplysia*. Portanto, o entendimento dos efeitos multiplicadores e promotores de diversidade química, assim como o conhecimento da variabilidade espacial na produção de metabólitos secundários são aspectos relevantes para serem considerados nas tomadas de decisão sobre iniciativas e políticas de preservação ambiental. Por outro lado, torna-se extremamente relevante termos em mente que a forma é somente uma parte da expressão fenotípica de uma espécie⁹⁵, ou seja, temos que saber de que forma a diversidade química se expressa na constituição da biodiversidade de espécies.

Apesar do considerável progresso da ecologia química marinha de interação alga-herbívoro nos últimos anos⁸⁸, muito pouco foi feito com as inúmeras substâncias conhecidas para *Laurencia*.

REFERÊNCIAS

- Fenical, W.; *J. Phycol.* **1975**, *11*, 245.
- Teixeira, V. L.; Kelecom, A.; *Quím. Nova* **1991**, *14*, 83.
- Erickson, K. L.; in: *Marine natural products. chemical and biological perspectives* (P. J. Scheuer, ed.), vol. V, chap. 4, Academic Press, New York 1983.
- Bold, H. C.; Wynne, M. J.; *Introduction to the Algae. structure and reproduction*. Englewood Cliffs, N. J. Prentice. Hall 1978.
- Oliveira Filho, E. C.; *Tese de Livre Docência*, Departamento de Biociências, Universidade de São Paulo 1977.
- Mc Dermid, K. J.; in: *Taxonomy of Economic Seaweeds with Reference to Some pacific and caribbean Species* (I. A. Abbott, ed.), vol II, California Sea Grant College Program, La Jolla 1988.
- Obata, Y., Fukuzi, S.; *J. Agric. Chem. Soc. Japan* **1953**, *27*, 331.
- Irie, T.; Yasunari, Y.; Suzuki, T.; Imai, N.; Kurosawa, E.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3619.
- Irie, T.; Suzuki, M.; Kurosawa, M.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1834.
- Irie, T.; Suzuki, T.; Shota, I., Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3187.
- Irie, T.; Izawa, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2091.
- Irie, T.; Izawa, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2735.
- Irie, T.; Fukuzawa, A.; Izawa, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.* **1969a**, 1343.
- Irie, T.; Suzuki, T.; Yasunari, Y.; Kurosawa, E., Masamune, T.; *Tetrahedron* **1969b**, *25*, 459.
- Irie, T.; Suzuki, M.; Hayakawa, Y.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1969c**, *42*, 843.
- Irie, T.; Suzuki, M.; Kurosawa, E., Masamune, T.; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3271.
- Faulkner, D.; *J. Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 75.
- Faulkner, D.; *J. Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 251.
- Fukusawa, A.; Honma, T.; Takasugi, Y.; Murai, A.; *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1435.
- Brennan, M. R.; Erickson, K. L.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3917.
- Blunt, J. W.; Hartshorn, M. P.; McLennan, T. J.; Munro, M. H. G.; Robinson, W. T.; Yorke, S. C.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 69.
- Kelecom, A., Teixeira, V. L.; *Sci. Tot. Environ.* **1986**, *58*, 109.
- Pennings, S. C.; Paul, V. J.; *Ecology* **1992**, *73*, 1606.
- Faulkner, D.; *J. Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 269.
- Faulkner, D.; *J. Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 323.
- Yamamura, S.; Hirata, Y.; *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1485.
- Caccamese, S.; Rinehart, Jr.; K. L.; in: *Drugs and food from the sea* (P. N. Kaul & C. J. Sinderman, eds.), Norme, Oklahoma, University of Oklahoma, 1978.
- Blunt, J. W.; Lake, R. J.; Munro, M. H. G.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1951.
- Shizuri, Y.; Yamada, A.; Yamada, K.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2672.
- Waraszkiewicz, S. M.; Erickson, K. L.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2003.
- Ojika, M.; Shizuri, Y.; Yamada, K.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2410.
- Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1979b**, *52*, 3352.
- Wu, Z.; *Zhongguo Haiyang Yaowu (Chin. J. Mar. Druggs)* **1989**, *8*, 1.
- Selover, S. J.; Crews, P.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 69.
- Stallard, M. O.; Faulkner, D. J.; *Comp. Biochem. Physiol.* **1974**, *49 B*, 25.
- Faulkner, D. J.; *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1421.
- Schmitz, F. J.; Hollenbeak, K. H.; Vanderah, D. J.; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2719.
- Schmitz, F. J.; Michaud, D. P.; Hollenbeak, K. H.; *J. Org. Chem.* **1980a**, *45*, 1525.
- Schmitz, F. J.; McDonald, F. J.; Vanderah, D. J.; *J. Org. Chem.* **1980b**, *45*, 4221.
- Norte, M.; González, R.; Padilla, A.; Fernández, J. J.; Vázquez, J. T.; *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 518.
- Capon, R.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Skelton, B. W.; White, A. H.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1613.
- Nys, R.; Wright, A. D.; König, G. M.; Sticher, O.; Alino, P. M.; *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 877.
- Wright, A. D.; Coll, J. C.; *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 845.
- Wright, A. D.; König, G. M.; Sticher, O.; *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1025.
- Howard, B. M.; Fenical, W.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 41.
- Paul, V. & Fenical, W.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2787.
- Ayyard, S. E. N.; Dawidar, A. A. M.; Dias, H. W.; Howie, R. A.; Jakupovic, J.; Thomson, R. H.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3193.
- Gonzalez, A. G.; Martín, J. D.; Norte, M.; Pérez, R.; Rivera, P.; Ruano, J. Z.; Rodríguez, M. L.; Fayos, J.; Perales, A.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4143.
- Sims, J. J.; Lin, G. H. Y.; Wing, R. M.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3487.
- Rinehart, K. L.; Jr.; Shaw, P. D.; Shield, L. S.; Gloer, J. B.; Harbour, G. C.; Koker, M. E. S.; Samain, D.; Schwartz, R. E.; Tymiak, A. A.; Weller, D. L.; Carter, G. T.; Munro, M. H. G.; Hughes, Jr.; R. G.; Renis, H. E.;

- Swynenber, E. B.; Stringfellow, D. A.; Vavra, J. J.; Coasts, J. H.; Zurenko, G. E.; Kuentzel, S. L.; Li, L. H.; Bakus, G. J.; Brusca, R. C.; Craft, L. L.; Young, D. N.; Connor, J. L.; *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 795.
52. Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.* **1978a**, *48*, 4805.
53. Hollenbeak, K. H.; Schmitz, F. J.; Hossain, M. B.; van der Helm, D.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 541.
54. Chang, M.; Vazquez, J. T.; Nakanishi, K.; Cataldo, F.; Estrada, D. M.; Fernandez, J.; Gallardo, A.; Martín, J. D.; Norte, M.; Perez, R.; Rodriguez, M. L.; *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1417.
55. Estrada, D. M.; Martín, J. D.; Pérez, R.; Rivera, P.; Rodríguez, M. L.; Ruano, J. Z.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 687.
56. González, A. G.; Aguiar, J. M.; Martín, J. D.; Pérez, C.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2499.
57. González, A. G.; Darías, J.; Diaz, A.; Fourneron, J. D.; Martín, J. D.; Pérez, C.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *35*, 3051.
58. Gopichand, Y.; Schmitz, F. J.; Shelly, J.; Rahman, A.; van den Helm, D.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5192.
59. Ichiba, T.; Higa, T.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3364.
60. Izac, R. R.; Sims, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 136.
61. Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J.; *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2533.
62. Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1979c**, *52*, 3349.
63. Coll, J. C.; Wright, A. D.; *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 1591.
64. Suzuki, T.; Kurosawa, E.; *Chem Lett.* **1979a**, 301.
65. Ahmad, T. U.; Ali, M. S.; Bano, S.; *Sci. Pharm.* **1990**, *58*, 299.
66. Wratten, S. J.; Faulkner, D. J.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3343.
67. Baker, B.; Raptapala, L.; Mahindaratne, M. P. D.; Silva, E. D.; Tillekeratne, L. M. V.; Jeong, J. H.; Scheuer, P. J.; Seff, K.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4695.
68. Sun, H. H.; Waraszkiewicz, S. M.; Erickson, K. L.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 585.
69. Fukusawa, A.; Aye, M.; Takaya, Y.; Masamune, T.; Murai, A.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2337.
70. Suzuki, T.; Kikuchi, H.; Kurosawa, E.; *Chem Lett.* **1980**, 1267.
71. Suzuki, M.; Segawa, M.; Kikuchi, H.; Suzuki, T.; Kurosawa, E.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2011.
72. Sun, H. H.; Erickson, K. L.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1613.
73. Dieter, R. K.; Kinnel, R.; Meinwald, J.; Eisner, T.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *19*, 1645.
74. Pettit, G. R.; Herald, Ch. L.; Allen, M. S.; Von Dreele, R. B.; Vanell, L. D.; Kao, J. P. Y.; Blake, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 262.
75. Faulkner, D. J.; Stallard, M. O.; Ireland, C.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, *40*, 3571.
76. Argandoña, V. H.; San. Martín, A.; Rovirosa, J.; *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1159.
77. Caccamese, S.; Compagnini, A.; Toscano, R. M.; *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 173.
78. Caccamese, S.; Compagnini, A.; Toscano, R. M.; Nicolo, F.; Chapuis, G.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5393.
79. Sims, J. J.; Fenical, W.; Wing, R. M.; Radlick, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3774.
80. Suzuki, T.; *Chem. Lett.* **1980**, 541.
81. Sims, J. J.; Fenical, W.; Wing, R. M.; Radlick, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 972.
82. Mc Millan, J. A. & Paul, I. C.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4219.
83. Suzuki, M.; Kurosawa, E.; *Tetrahedron Lett.* **1978b**, *28*, 2503.
84. Ireland, C.; Stallard, M. O.; Faulkner, D. J.; Finer, J.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2461.
85. Howard, B. M.; Ph Thesis, University of California 1978.
86. Martín, J. D.; Darías, J.; in: *Marine natural products: chemical and biological perspectives* (P. J. Scheuer, ed.), vol.1, chap. 3, Academic Press, New York 1978.
86. Waraszkiewicz, S. M.; Erickson, K. L.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *18*, 1443.
87. Hay, M. E.; Steinberg, P. D.; in: *Herbivores: their interactions with secondary plant metabolites* (G. A. Rosenthal & M. R. Berenbaum, eds.), vol.II, chap. 10, Academic Press, New York 1992.
87. Waraszkiewicz, S. M.; Erickson, K. L.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2311.
88. Paul, V. J.; *Ecological roles of marine natural products*. Cornell Univ. Press, Ithaca and London, 1992.
89. Pereira, R. C.; *Ciência Hoje* **1993**, *16*, 37.
90. Van Alstyne, K. L.; Paul, V. J.; *Proc. Sixt. Int. Coral Reef Symp.* **1988**, *1*, 175.
91. Hay, M. E.; Fenical, W.; *Ann. Rev. Ecol. Syst.* **1988**, *19*, 111.
92. Hay, M. E.; Duffy, J. E.; Pfister, C. A.; Fenical, W.; *Ecology* **1987**, *68*, 1567.
93. Hay, M. E.; Fenical, W.; *Oceanography* **1996**, *9*, 10.
94. Liaaen. Jensen, S.; in: *Marine Natural Products: chemical and biological perspectives* (P. J. Scheuer, ed.), vol II, chap. 1, Academic Press, New York 1978.
95. Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A. C.; Borin, M. R. M. B.; *Biodiversidade. Um enfoque químico. biológico*. Ed. UFRJ, Rio de Janeiro 1996.