

OS ESTERÓIS DAS ALGAS PARDAS MARINHAS (CLASSE PHAEOPHYCEAE)

Beatriz Grosso Fleury¹ e Liane Franco Pitombo²

Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica - Departamento de Química - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - 23851-970 - Seropédica - RJ

Valéria Laneuville Teixeira e Alphonse Kelecom*

Pós-Graduação em Biologia Marinha - Departamento de Biologia Geral - Instituto de Biologia - Universidade Federal Fluminense CP-100.436 - 24001-970 - Niterói - RJ

Recebido em 27/10/94; aceito em 9/11/95

THE STEROLS FROM MARINE BROWN ALGAE (CLASS: PHAEOPHYCEAE). General features of marine sterols are briefly described with some emphasis on the sterols from algae, and mainly those from marine brown algae, class Phaeophyceae, which are comprehensively reviewed here. The structures, sources, distribution and artifacts generation are reported, together with new data on Brazilian Dictyotales and Fucales. A biogenetic proposal for the side chains formation is presented, including the rearranged structures for the which no biogenetic hypothesis had been reported in the literature. Some considerations are made on the potential use of brown algae sterols in algal taxonomy.

Keywords: aterols; marine brown algae.

INTRODUÇÃO

Desde várias décadas, os metabólitos esteroidais vêm suscitando um interesse muito grande dos químicos de produtos naturais. Tal fato pode ser confirmado pelo isolamento e caracterização de mais de 350 esteróides citados na 12ª edição do Merck Index, bem como pelos numerosos trabalhos visando a determinação estrutural do colesterol (1), publicados numa época em que não existiam as sofisticadas técnicas de ressonância magnética nuclear, sendo preciso lançar mão de longos e complexos métodos de degradação oxidativa, aliados à identificação dos produtos pelos ponto de fusão, rotação ótica e dados de espectroscopia de infra-vermelho¹.

Esta intensa atividade, iniciada em 1812 com a descoberta do colesterol e concluída em 1955, quando foi, enfim, proposta a estrutura 1, tornou-se uma das molas mestras do progresso da química de produtos naturais e da síntese orgânica. De fato, a determinação estrutural de 1 e análogos forneceu centenas de derivados esteroidais, que foram amplamente utilizados como substâncias-modelo no desenvolvimento de técnicas espectroscópicas, como a espectrometria de massas², a dispersão ótica rotatória³ e o dicroísmo circular⁴.

Tanto interesse pelos metabólitos esteroidais foi, e continua sendo, perfeitamente justificado pela ampla distribuição na Natureza, sendo, em geral, bastante estáveis, de fácil cristalização e dotados de um grande leque de funções biológicas. Dentre estas, podemos destacar funções hormonais fundamentais na reprodução humana (testosterona, 2; androsterona, 3; progesterona, 4 e estradiol, 5) e propriedades anti-inflamatória (cortisona, 6), cardiotônica (digitoxigenina, 7) e anti-raquítica (vitamina D-2, 8). São ainda constituintes da secreção biliar (ácido cólico, 9) e componentes estruturais das membranas celulares⁵. Enfim, para citarmos exemplos no meio marinho, alguns esteróides são hormônios de muda de crustáceos

(crustecdisona, 10)⁶ ou produtos de defesa de equinodermas e outros animais (sepositosídeo-B, 11)⁷.

ESTERÓIS MARINHOS : BREVE HISTÓRICO

Os esteróis foram objeto de intensas investigações científicas desde as primeiras pesquisas de produtos naturais de organismos marinhos. Observou-se, logo, que o colesterol (1) não era, necessariamente, o componente principal da fração esteroidal dos animais marinhos. As investigações pioneiras de Henze (1904) resultaram no isolamento do primeiro esteroide marinho, o espongosterol (12), obtido a partir da esponja *Suberites domuncula*⁸. A seguir, Dorée (1909) examinou a ocorrência e distribuição de esteróis numa série de animais marinhos pertencentes a diferentes fila⁹. Porém, foram os resultados obtidos por Werner Bergmann, durante o período compreendido entre as décadas de 40 e 60, que demonstraram que a maior diversidade de esteróis ocorre entre os grupos mais primitivos de animais, particularmente, nos invertebrados marinhos, como as esponjas e os celenterados¹⁰. Seus trabalhos possibilitaram o isolamento de vários esteróis inéditos, como o clionasterol (13) e o poriferasterol (14), obtidos da esponja *Cliona celata*¹¹, o chondrillasterol (15) isolado da esponja *Chondrilla nucula*¹², o chalinasterol (16) obtido da ostra *Ostrea gigas*¹³ e o palysterol isolado do zoantídeo *Palythoa mammillosa*¹⁴. O palysterol, na realidade, revelou-se uma mistura de esteróis¹⁵, que as dificuldades técnicas da época não permitiram separar.

Com o advento das técnicas cromatográficas e, principalmente, da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, tornou-se possível analisar e separar os componentes de misturas complexas de esteróis, abrindo caminho para a descoberta do mundo sofisticado e fascinante dos esteróis marinhos.

Os esteróis marinhos são extremamente diversificados, com grande variação estrutural, o que levou os químicos de produtos naturais a novos questionamentos sobre os seus prováveis caminhos biogenéticos e suas possíveis funções biológicas¹⁶. Enquanto os esteróis terrestres, quando apresentam alquilações na cadeia lateral possuem, na grande maioria dos casos, os carbonos adicionais em C-24¹⁷, os esteróis de origem marinha podem apresentar alquilações em quase todas as posições da

¹Endereço atual: Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ.

²Endereço atual: Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, 21945-970, Rio de Janeiro, RJ.

cadeia lateral. O gorgosterol (17)¹⁸, o calysterol (18)¹⁹ e o 25-metil-xestosterol (19)²⁰ são exemplos que ilustram esta afirmativa. As variações estruturais dos esteróis marinhos também podem afetar a parte cíclica como, por exemplo, os esteróis A-nor- (20), 19-nor- (21) ou 4- α -metilados (22)²¹⁻²³.

Atualmente são conhecidos mais de 45 tipos de cadeias laterais diferentes, em cerca de duas dezenas de sistemas cíclicos, ultrapassando os 450 esteróis descritos na literatura^{24,25}.

Outra característica distintiva dos esteróis marinhos relaciona-se ao grau de oxidação. São conhecidos inúmeros exemplos poli-hidroxilados, principalmente em estrêlas-do-mar (23)²⁶, em celenterados (24 e 25)²⁷ e em esponjas (26)²⁸, assim como uma série de epi-dioxi-esteróis, particularmente em esponjas e celenterados (27)²⁹.

Em relação às algas marinhas, com exceção dos dinoflagelados, os esteróis são bem menos diversificados que aqueles observados nos invertebrados marinhos. Esta pouca variabilidade estrutural se observa tanto na parte cíclica quanto na cadeia lateral.

Os dinoflagelados (Classe Dinophyceae) formam uma classe de organismos primitivos, de afinidades tanto animais como vegetais. Apresentam esteróis tão característicos que este grupo de substâncias tem sido proposto como marcador taxonômico. São ricas fontes de esteróis 4- α -metilados, sendo o seu representante mais característico, o dinosterol (28)³⁰, o precursor biogênico do gorgosterol (17).

As algas azuis-esverdeadas ou cianobactérias (Classe Cyanophyceae) são organismos procariontes que, junto com as bactérias, formam o grupo mais antigo de organismos vivos. Apresentam misturas simples de esteróis principalmente com núcleo Δ^5 , às vezes, Δ^7 ³¹.

As algas vermelhas (Classe Rhodophyceae), provavelmente o grupo mais antigo de células eucariontes, apresentam o colesterol (1) como constituinte principal ou único das Florideophycidae³² enquanto as Bangiophycidae, mais primitivas, têm apresentado o desmosterol (29) e o 22-desidrocolesterol (30)²⁵. Em geral, poucos esteróis de algas vermelhas possuem alquilações em suas cadeias laterais.

As algas verdes (Classe Chlorophyceae) possuem esteróis com estruturas mais diversificadas, com substâncias únicas como o codisterol (31) e o clerosterol (32), ambas isoladas de *Codium fragile*³³. Os esteróis de algas verdes quando alquilados em C-24 apresentam geralmente configuração- β . De uma maneira geral, organismos menos evoluídos, como as algas e os fungos, produzem esteróis 24 β -alquilados, enquanto as plantas mais evoluídas sintetizam principalmente ou exclusivamente esteróis 24 α -alquilados³⁴. Embora interessante do ponto de vista filogenético, tal proposta precisa ainda de estudos sistemáticos mais abrangentes sobre as dezesseis classes de algas. A figura 1 apresenta uma seleção de substâncias esteróídicas observadas em alguns organismos marinhos.

ESTERÓIS DE ALGAS PARDAS

As algas pardas da Classe Phaeophyceae são representantes, em sua grande maioria, marinhos e, geralmente macroscópicos. São conhecidas pelos químicos de produtos naturais marinhos como grande produtoras de "florotaninos" (monômeros e principalmente polímeros derivados do floroglucinol)³⁵, hidrocarbonetos odoríferos (feromônios sexuais)³⁶ e, particularmente em algumas ordens, terpenos extremamente diversificados³⁷⁻⁴⁰. A exuberância observada para estes organismos marinhos na produção das referidas classes de substâncias, no entanto, não é acompanhada nos seus esteróis. Poucos trabalhos abordam o assunto, sendo comum a afirmação de que "todas as feofíceas contêm altas taxas de fucosterol" (33)²⁴. Outra afirmativa observada na literatura é a co-ocorrência de fucosterol com os seus precursores biogênicos, o chalinasterol (16) e o desmosterol (29) e a

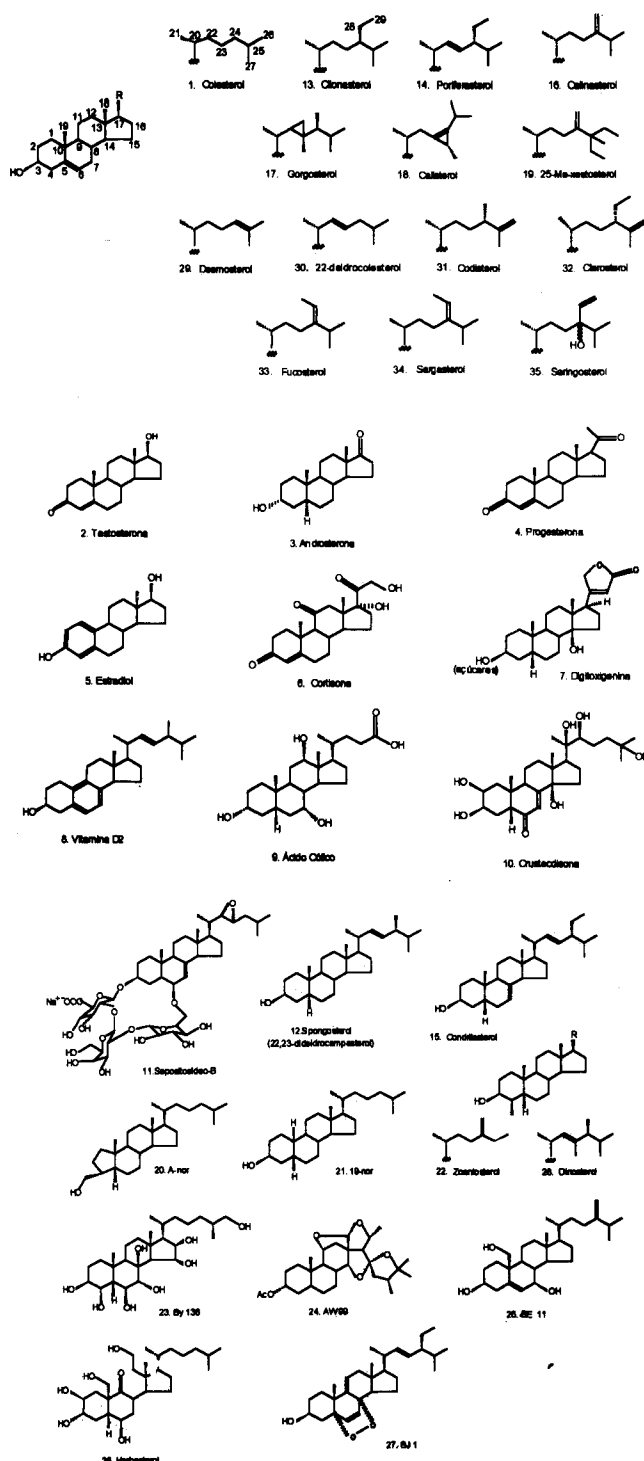


Figura 1. Diversidade dos esteróis observados em alguns organismos marinhos.

eventual presença do colesterol (1) e de seu derivado, o 22, 23-didesidro-colesterol (30)²⁵.

Na realidade, o quadro geral de esteróis de algas pardas é ainda pouco conhecido e a recente revisão sobre esteróis marinhos²⁵, sendo um tema amplo demais, não esclarece muito o caso dos esteróis de algas pardas.

A partir dos dados obtidos na literatura foram observados cerca de 25 esteróis de feofíceas, possuindo 5 sistemas cíclicos (I-V) e 23 cadeias laterais diferentes (a-w). A figura 2 apresenta as estruturas esteroidais observadas na Classe Phaeophyceae.

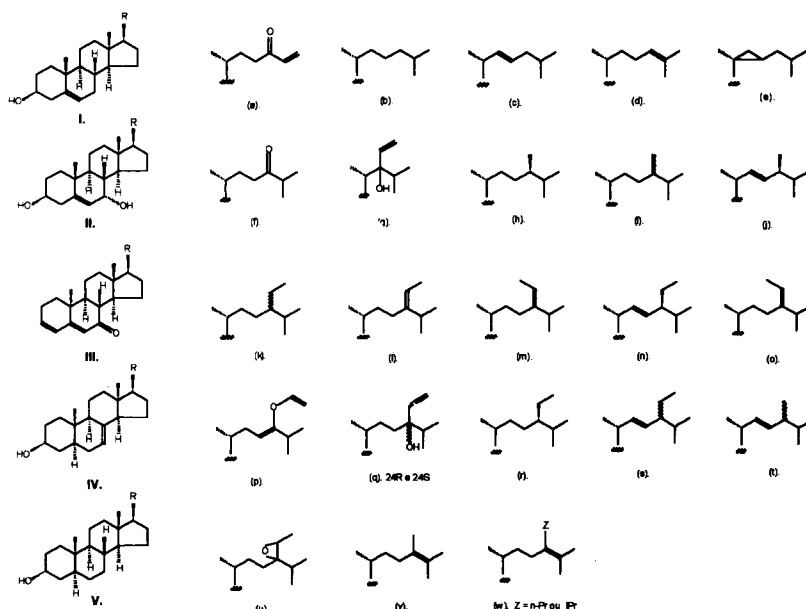


Figura 2. Esteróis observados nas algas pardas da Classe Phaeophyceae

Dos esteróis relatados, 3 foram descritos sem a definição da configuração em C-24. Deste modo, as substâncias **Ik**, **Is** e **It** podem ser iguais a **Ir**, **In** e **Ij**, respectivamente. Neste caso, o número de esteróis isolados de feofíceas seria reduzido, com apenas 20 cadeias laterais diferentes. Estes resultados indicam que a diversidade estrutural é muito pequena, em relação aos invertebrados marinhos. A título de exemplo, foram isolados 43 esteróis de uma única espécie de gorgônia, *Pseudoplexaura porosa*⁴¹.

Os núcleos **II**, **III**, **IV** e **V** têm ocorrência muito restrita, sendo **III** provavelmente, um artefato de isolamento derivado da oxidação alílica, seguida da desidratação de **II**, como sugerido pelos autores⁴². Juntos, os sistemas cíclicos **II-V** representam cerca de 1% das ocorrências. O clássico núcleo **I** (3β -hidroxi- Δ^5) é, portanto, o único sistema cíclico característico das algas pardas, até o momento.

A tabela 1 apresenta a lista de espécies de feofíceas e os respectivos esteróis isolados. Para melhor entendimento, as espécies foram separadas de acordo com a Ordem de Phaeophyceae a que pertencem.

Fucosterol (**Im**) tem sido o esterol mais típico das feofíceas. Foi isolado em 1934, a partir da alga *Fucus vesiculosus*, por Heilbron e colaboradores⁴³, sendo um dos primeiros esteróis marinhos a ser conhecido. A seguir, foram isolados de *Sargassum ringgoldianum*, o sargasterol (**Io**) e o saringosterol (**Iq**)^{44,45}. Ambos são exemplos de variações estruturais raras, como a epimerização em C-20 ou a hidroxilação em C-24. No entanto, cabe ressaltar que o saringosterol (**Iq**) pode ser um artefato resultante da oxidação ao ar de fucosterol (**Im**)⁴⁶. O fato de encontrarmos o saringosterol (**Iq**) com ambas as configurações em C-24 (24R e 24S) sustenta esta hipótese⁴⁷. Do mesmo modo, o 24-oxo-colesterol (**If**) deve ser um artefato, pois é facilmente obtido como produto único borbulhando-se ar, durante dois dias, numa solução de fucosterol (**Im**)⁴⁷.

O vinil-oxi-esterol (**Ip**), isolado como produto minoritário de *Sargassum thumbergii*⁴⁸, não parece ser um artefato, sendo encontrado em extratos da alga fresca. Sua biogênese pode ser compreendida a partir da clivagem em C-24/ C-28 de um precursor do tipo 24,28-epoxi-fucosterol (**Iu**). O diol **Ig**, isolado a partir de *Desmarestia aculeata*⁴⁹, possui uma cadeia lateral rearranjada, que gera um interessante problema biogenético, para o qual os autores não apresentaram nenhuma proposta. Um mecanismo possível iniciaria pela protonação da carbonila

de **If**, seguida do rearranjo da ligação C-20/C-22 para C-20/C-24 e perda de um próton a partir do C-23. O nome sistemático de **Ig** (*abeo*-20(22→24)-coleta-5,23-dieno-3 β ,24 ζ -diol) contempla nossa proposta mecanística.

Na ausência de informações experimentais detalhadas, podemos apresentar apenas uma proposta biogenética geral para a formação das cadeias laterais (Figura 3). A biossíntese da cadeia lateral do fucosterol (**Im**) foi sugerida através de estudos com marcadores isotópicos. A metionina atua como doador de metila para o desmosterol (**Id**), produzindo o derivado 24-metileno (**Ii**), que em seguida, sofre uma segunda metilação do mesmo tipo, originando o fucosterol⁵⁰. A maioria dos demais passos apresentados na figura 2 são teórico-especulativos, embora muitos tenham sido demonstrados em outros sistemas. Em geral, as cadeias laterais são insaturadas (cerca de 70%), o que parece indicar a presença de hidrogenases pouco ativas.

OS ESTERÓIS DE ALGAS PARDAS COMO MARCADORES TAXONÔMICOS

Na busca de marcadores taxonômicos para as algas, nosso grupo tem realizado diversos trabalhos sobre o assunto. Os diterpenos, por exemplo, revelaram-se bons marcadores para as algas pardas do gênero *Dictyota*^{37,38,51,52} e para a separação dos representantes da Ordem Dictyotales^{45,46}. Foram também realizadas várias análises sobre a ocorrência e distribuição dos polifenóis ("florotaninos") nas ordens de Phaeophyceae³⁵, assim como o uso dos hidrocarbonetos odoríferos como marcadores taxonômicos e filogenéticos³⁶. No entanto, para níveis hierárquicos superiores (classes), o uso de substâncias de ampla distribuição entre as algas e de importância direta na adaptação dos grupos no meio tem fornecido ótimos resultados. Desta forma, o uso de carotenóides como marcadores taxonômicos e, principalmente, filogenéticos foi utilizado, com sucesso, na separação das classes e no entendimento de suas afinidades⁵³.

Pelos resultados apresentados na tabela 1 podemos observar que a distribuição dos esteróis em Phaeophyceae não caracteriza as diferentes ordens desta Classe. Podemos afirmar que as 73 feofíceas estudadas caracterizam-se pela presença de fucosterol (**Im**), em 97% das espécies, de calinasterol (**Ib**), em 71%, de colesterol (**Ii**), em 70% e, de modo menos constante, de 22-desidro-colesterol (**Ic**), em 41%.

Tabela 1. Lista das espécies estudadas de Phaeophyceae, de acordo com as suas Ordens, os respectivos esteróis isolados, representados pelos símbolos usados no texto e suas referências bibliográficas.

Espécies estudadas	Esteróis isolados	Referências bibliográficas
Ordem Ectocarpales		
<i>Ectocarpus tomentosus</i>	Im	31
<i>Pylaiella littoralis</i>	Im	31
Ordem Chordariales		
<i>Heterochordaria abietina</i>	Ib,Ic,Ii,Im	31, 54
<i>Nemacystis decipiens</i>	Ib,Ic,Ii,Im	55
Ordem Sphacelariales		
<i>Cladostephus spongiosus</i>	Im	31
<i>Halopteris scoparia</i>	Ib,Ic,Id,Ih,Ii,Ij,Il,Im,In,Ir	56
<i>Sphacelaria pennata</i>	Im	31
<i>Stypocaulon scoparium</i>	Im	31
Ordem Dictyotales		
<i>Dictyopteris delicatula</i>	Ib,Ic,Ih,Ii,Ij,Im,Is,Iv,Vb	57
<i>Dictyopteris divaricata</i>	Ib,Ii,Im,Iq	31,45,58,59
<i>Dictyopteris membranacea</i>	Im	60
<i>Dictyopteris plagiogramma</i>	Ib,Ic,Ih,Ii,Ij,Im,Is,Iv,Vb	57
<i>Dictyopteris prolifera</i>	Ib,Ii,Im	54
<i>Dictyota cervicornis</i>	Ib,Ic,Ih,Ii,Ij,Im,Is,It,Iv,Iw,Vb	57
<i>Dictyota dichotoma</i>	Ib,Ic,Ih,Ii,Ij,Im,Is,Iv,Vb	31,54,55,57
<i>Dictyota mertensii</i>	Ib,Ic,Ii,Im	57
<i>Padina arborescens</i>	Ib,Ic,Ii,Im,In	31,54,61
<i>Padina pavonica</i>	Ib,Ic,Id,Ih,Ii,Ij,Il,Im,In,Ir	56,61
<i>Padina vickersiae</i>	Ib,Ic,Ih,Ii,Im,In,Ir	61
Ordem Dictyosiphonales		
<i>Ishige okamurai</i>	Ib,Ic,Ii,Im,Ir	55
<i>Myelophycus caespitosus</i>	Im	31,62
Ordem Scytosiphonales		
<i>Endarachne binghamiae</i>	Ii	63
Ordem Laminariales		
<i>Agarum cribosum</i>	Ib,Id,If,Ii,Im,Iq	64
<i>Alaria crassifolia</i>	Ib,Ii,Im,Iq	31, 58,62
<i>Chorda filum</i>	Im	31
<i>Costaria costata</i>	Ib,Ii,Im,Iq	31,58,59,62,65
<i>Durvillea</i> sp.	Im	66
<i>Ecklonia cava</i>	Ib,Ic,Ii,Il,Im,Ir	55
<i>Eisenia bicyclis</i>	Ia,Ib,Ic,If,Ii,Il,Im,	31,59,62,65
<i>Laminaria angustata</i>	Im	31
<i>Laminaria digitata</i>	Ib,Id,Ii,Il,Im,Iq,Ir,IVm	31,67,68,69
<i>Laminaria fueroensis</i>	Ib,Id,Ii,Im,Iq	31,69,70
<i>Laminaria hyerborea</i>	Im	31
<i>Laminaria japonica</i>	Ib,Ii,Im	31,55
<i>Laminaria saccharina</i>	Ib,If,Ii,Im,Iq	31,71
<i>Lessonia</i> sp.	Ii,Im	72
<i>Macrocystis pyrifera</i>	Ib,Ii,Il,Im	37,73
<i>Undaria pinnatifida</i>	Ib,Ii,Im	55
Ordem Fucales		
<i>Ascophyllum nodosum</i>	Ib,If,Ii,Ij,Il,Im,Iq,Ir	31,67,68,71,74
<i>Cystophyllum hakodatense</i>	Ib,Ii,Im,Iq	31,44,58,62,65
<i>Cystoseira barbata</i>	Im	75
<i>Cystoseira corniculata</i>	Im	76
<i>Cystoseira elegans</i>	Ib,Ic,Ie,Ii,Ij,Im	61,77,78
<i>Cystoseira fibrosa</i>	Ib,Ii,Im	79
<i>Cystoseira fimbriata</i>	Ib,Ic,Ie,Ii,Ij,Im	61,78
<i>Cystoseira mediterranea</i>	Ib,Ic,Ie,Ii,Ij,Im	61,78
<i>Cystoseira stricta</i>	Ib,Id,Ii,Il,Im,Ir	56,67
<i>Cystoseira tamariscifolia</i>	Ib,Ic,Ie,Ii,Ij,Im	61,78
<i>Cystoseira zosteroides</i>	Ib,Ic,Ie,Ii,Ij,Im	56,61,78,80
<i>Fucus ceranoides</i>	Im	31
<i>Fucus divarcarpus</i>	Ii,Im	31,44
<i>Fucus evanescens</i>	Ib,Ii,Im,Iq,IIm,IIIm	31,42,44,62,65
<i>Fucus gardneri</i>	Im	31
<i>Fucus serratus</i>	Ib,Ii,Il,Im,Ir	31,67,68
<i>Fucus spiralis</i>	Im	31,81
<i>Fucus vesiculosus</i>	Ib,Im	31,43,70,74
<i>Halydris siliquosa</i>	Im	31
<i>Hizikia fusiformis</i>	Ib,If,Ii,Im,Iq(R+S),Iu	47,54,66
<i>Myagropsis myagroides</i>	Ib,Ic,Ii,Im,In	54
<i>Pelvetia canaliculata</i>	If,Im	31,43,82
<i>Pelvetia wrightii</i>	Ib,Ii,Im,Iq	31,44,58,59,62,65
<i>Sargassum confusum</i>	Ib,Ii,Im,Iq	31,58,59
<i>Sargassum filipendula</i>	Ib,Ic,Ih,Ii,Ij,Is,Iv,Vb	57
<i>Sargassum fluitans</i>	Ib,Ic,Ii,Ik,Im,Is,It	83
<i>Sargassum furcatum</i>	Ib,Ic,Ii,Im	57
<i>Sargassum horneri</i>	Ib,Ic,Ii,Im	54
<i>Sargassum muticum</i>	Im	31
<i>Sargassum patens</i>	Ib,Ic,Ii,Il,Im	55
<i>Sargassum piluriferum</i>	Ib,Ic,Ii,Il,Im,Ir	54,59
<i>Sargassum ringgoldianum</i>	Ib,Ic,Ii,Il,Im,Io,Iq	31,44,45,55,58,59, 62,65,84
<i>Sargassum sagamianum</i>	Ib,Ic,Ii,Il,Im	54,55
<i>Sargassum thumbergii</i>	Ib,Ic,Ii,Im,Ip,Iq,Ir	31,55,58,59,62,85
<i>Sargassum vulgare</i>	Ib,Im	86

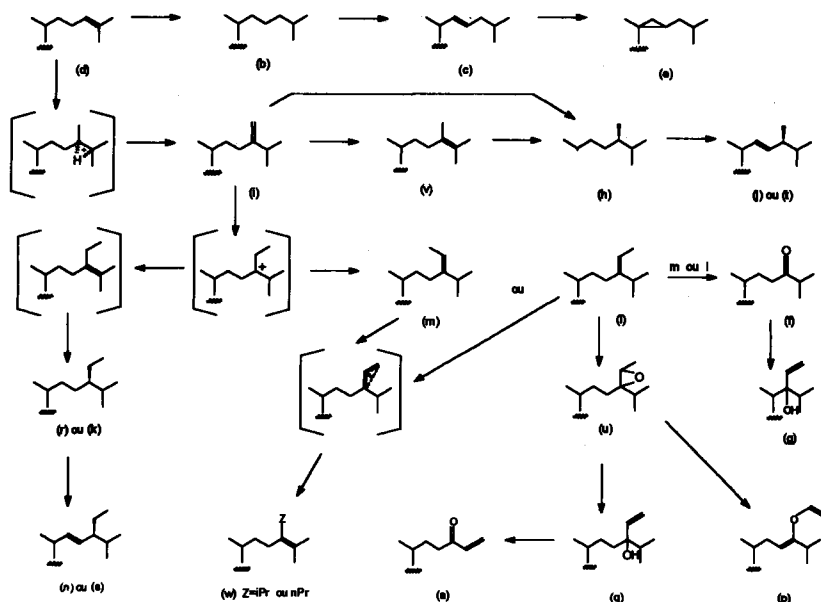


Figura 3. Proposta biogenética geral para a formação das cadeias laterais dos esteróides de algas pardas da Classe Phaeophyceae. Os símbolos utilizados seguem a ordem alfabética da figura 1.

A ubiquidade de colesterol (**Ib**) e a ampla distribuição de calinasterol (**Ii**), brassicasterol (**Ij**) e desmosterol (**Id**) restringem seu uso como marcadores quimiosistemáticos em níveis hierárquicos baixos. Esteróides de distribuição mais restrita poderiam ser usados para esta finalidade, mas existem poucos dados disponíveis para algumas ordens muito importantes como Dictyotales, Ectocarpales e Desmarestiales. As ordens Laminariales e Fucales são, de fato, as únicas que foram estudadas adequadamente até hoje.

Análise comparativa dos dados da tabela 1 indica que os esteróides das algas pardas da Classe Phaeophyceae parecem ser, de modo análogo aos carotenóides, bons marcadores taxonômicos para a delimitação das classes de algas. Trabalhos futuros sobre os esteróides das demais classes poderão confirmar tal afirmação.

CONCLUSÃO

Os esteróides de algas pardas foram objeto de um número relativamente pequeno de estudos, muitos dos quais foram desenvolvidos numa época em que a instrumentação analítica não permitia a identificação dos componentes presentes como traços. Neste sentido, deveria ser retomado, usando agora uma metodologia adequada, o estudo de várias algas pardas, notadamente aquelas para as quais descreveu-se apenas a presença de fucosterol. Tal contribuição deverá beneficiar pesquisas quimiotaxonômicas e eventualmente filogenéticas.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado em parte pelo CNPq e pela FAPERJ através de auxílios a projetos; BGF e LFP agradecem ao CNPq e à FAPERJ pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Fieser, L.F. and Fieser, M., "Organic Chemistry", third edition, chapter 38, Reinhold Publ.Corp., New York, 1956, chapter 38.
2. Budzikiewicz, H.; Djerassi, C. and Williams, D.H., "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco, 1967.

3. Djerassi, C.; "Optical Rotatory Dispersion", McGraw Hill, New York, 1960.
4. Crabbé, P.; "Application de la Dispersion Rotatoire Optique et du Dicroïsme Circulaire en Chimie Organique", Gauthier Villars, Paris, 1968.
5. a) Heftman, E.; *Phytochemistry* **1975**, *14*, 891. b) Heftman, E.; *Lipids* **1971**, *6*, 128.
6. Hampshire, F. and Horn, D. H. S.; *Chem. Commun.* **1966**, 37.
7. Riccio, R.; De Simone, E.; Dini, A.; Minale, L.; Pizza, C.; Senatore, F. and Zollo, F.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1557.
8. Henze, M.; *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1904**, *41*, 109.
9. Dorée, C.; *Biochem. J.* **1909**, *4*, 72.
10. a) Bergmann, W.; "Comparative Biochemistry", Florkin, M. & Mason, H. S. (eds.) Acad. Press, New York, 1962 vol. 3, part. A, pp. 103-162; b.) Bergmann, W.; Mc Tighe, F.H.; Low, E.M.; Stokes, W.M. and Feeney, R.J.; *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 96.
11. Bergmann, W.; McLean, M. J. and Lester, D. J.; *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 271.
12. Bergmann, W. and Mc Tighe, F. H.; *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 738.
13. Idler, D. R. and Fagerlund, V. H. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4142.
14. Bergmann, W.; Feeney, R. J. and Swift, A. N.; *J. Org. Chem.* **1943**, *16*, 1337.
15. Gupta, K. C. and Scheuer, P. J.; *Steroids* **1969**, *13*, 343.
16. Djerassi, C.; *Pure & Applied Chem.* **1981**, *53*, 873.
17. Devon, T. K. and Scott, A. I.; "Handbook of Naturally Occurring Compounds", Academic Press, New York, 1972 vol. 2, pp. 385-478.
18. Hale, R. L.; Leclercq, J.; Tursch, B.; Djerassi, C.; Gros, R. A. J.; Weinheimer, A. J.; Gupta, K. C. and Scheuer, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2119.
19. Fattorusso, E.; Magno, S.; Mayol, L.; Santacroce, C. and Sica, D.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1715.
20. Li, L. N.; Sjostrand, V. and Djerassi, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 115.
21. Minale, L. and Sodano, G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 2380.

22. Minale, L. and Sodano, G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 1888.
23. Kelecom, A.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, 90, 971.
24. Goad, L. J.; "Marine Natural Products - Chemical and Biochemical Perspectives", Scheuer, P. J. (ed), Academic Press, New York, 1978, chapter 2, pp. 75-172.
25. Kerr, R. G. and Baker, B. J.; *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 465 e referências citadas neste trabalho.
26. Kicha, A. A.; Kalinovsky, A. I.; Levina, E. V.; Stonik, V. A. and Elyakov, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3893.
27. a) Higa, T.; Tanaka, J. and Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2777. b) Bortolotto, M.; Braekman, J. C., Daloze, D.; Losman, D. and Tursch, B.; *Steroids* **1976**, 28, 461.
28. Capon, R. J. and Faulkner, D. J.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4771.
29. Findley, J. A. and Patil, A. D.; *Steroids* **1984**, 44, 261.
30. Withers, N.; "Marine Natural Products - Chemical and Biological Perspectives", Scheuer, P. J. (ed.), Academic Press, New York, 1983, chapter 3, pp. 87-130.
31. Patterson, G. W.; *Lipids* **1971**, 6, 120.
32. Morris, R. J. and Culkin, F.; *Oceanogr. Mar. Biol. Ann. Rev.* **1977**, 15, 73.
33. Rubinstein, I. and Goad, L. J.; *Phytochemistry* **1974**, 13, 481.
34. Nes, W. R.; *Adv. Lipids Research* **1977**, 15, 233.
35. Pereira, R. C.; Valentin, Y. Y., Teixeira, V. L. e Kelecom, A.; *Trib. Farm.* **1991**, 57-59, 62.
36. Pitombo, L. F.; Teixeira, V. L. e Kelecom, A.; *Insula* **1989**, 19(Supl.) 229.
37. Teixeira, V. L. and Kelecom, A.; *Sci. Tot. Environ.* **1988**, 75, 271.
38. Teixeira, V. L. e Kelecom, A.; *Nerítica* **1987**, 2(Supl.), 179.
39. Teixeira, V. L. e Kelecom, A.; *Insula* **1989**, 19(Supl.), 249.
40. Fleury, B. G.; Teixeira, V. L. e Kelecom, A.; *Insula* **1988**, 19(Supl.), 271.
41. Popov, S.; Carlson, R. M. K.; Wegmann, A. and Djerassi, C.; *Steroids* **1976**, 28, 699.
42. Ikekawa, N.; Morisaki, K. and Hirayama, K.; *Phytochemistry* **1972**, 11, 2317.
43. Heilbron, I.; Phipers, R. F. and Wright, H. R.; *J. Chem. Soc.* **1934**, 1572.
44. Tsuda, K.; Akagi, S.; Kishida, Y. and Hayatsu, R.; *Chem. Pharm. Bull.* **1957**, 5, 85.
45. Ikekawa, H.; Tsuda, K. and Morisaki, H.; *Chem. Ind. (London)* **1966**, 1179.
46. Knights, B. A.; *Phytochemistry* **1970**, 9, 903.
47. Okano, M.; Fukamiya, N.; Fujita, T.; Matsumoto, H. and Aratani, T.; *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.* **1985**, 51, 1305.
48. Kobayashi, M.; Hasegawa, A. and Mitsuhashi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4012.
59. Findlay, J. A. and Patil, A. D.; *Phytochemistry* **1985**, 24, 366.
50. Goad, L. J.; Lenton, J. R.; Knapp, F. F. and Goodwin, T. W.; *Lipids* **1974**, 9, 582.
51. Teixeira, V. L.; Tomassini, T. e Kelecom, A.; *Quim. Nova* **1985**, 8, 302.
52. Kelecom, A. and Teixeira, V. L.; *Sci. Tot. Environ.* **1986**, 58, 109.
53. Teixeira, V. L.; Kelecom, A. e Gottlieb, O. R.; *Quím. Nova* **1990**, 13, 293.
54. Kato, M. and Ariga, N.; *Kyoyoku Kenkyu Hokoku(Gifu Daigaku)* **1984**, 19, 57.
55. Kato, M. and Ariga, N.; *Kyoyoku Kenkyu Hokoku(Gifu Daigaku)* **1983**, 18, 53.
56. Iatrides, M. C.; Artaud, J. and Vincente, N.; *Ocaenologica Acta* **1983**, 6, 73.
57. Fleury, B. G.; Pereira, M. V. G.; Silva, J. R. P.; Kaisin, M.; Teixeira, V. L. and Kelecom, A.; *Phytochemistry* **1994**, 37, 1447.
58. Ikekawa, N.; Morisaki, N.; Tsuda, L. and Yoshida, T.; *Steroids* **1968**, 12, 41.
59. Scheuer, P.; "Chemistry of Marine Natural Products", Academic Press, New York, 1973, chapter 2, pp. 58-87.
60. Gueven, K. C. and Kizil, Z. K.; *Eczacilik Bulteni* **1983**, 25, 71.
61. Combaut, G.; Yacoubou, A.; Piovetti, L. and Kornprobst, J. M.; *Phytochemistry* **1985**, 24, 618.
62. Tsuda, K.; Akagi, S.; Kishida, Y.; Hyatsu, R. and Sakai, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, 6, 724.
63. Bano, S.; Perveen, S.; Ahmad, V. V.; Bano, S. N. and Shameel, M.; *Botanica Marina* **1987**, 30, 371.
64. Newburger, J. D.; Vebel, J. J.; Ikawa, M.; Andersen, K. K. and Gagosian, R. B.; *Phytochemistry* **1979**, 18, 2042.
65. Tsuda, K.; Hyatsu, R.; Kishida, Y. and Akagi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 921.
66. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp.* **1985**, 3, 53.
67. Artraud, J.; Iatrides, M. C.; Tisse, C.; Zahra, J. P. and Estienne, J.; *Analisis* **1978**, 8, 277.
68. Iatrides, M. C.; Artaud, J.; Derbesy, M. and Estienne, J.; *Ann. Fals. Exp. Chim.* **1978**, 71, 291.
69. Patterson, G. W.; *Comp. Biochem. Physiol.* **1968**, 24, 501.
70. Nes, W. R., Castle, M.; McClanahan, J. L. and Setline, J. M.; *Steroids* **1966**, 8, 655.
71. Safe, L. M.; Wong, C. J. and Chandler, R. F.; *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 464.
72. Matsuhira, B. and Urzua, A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, 12, 145.
73. Shimadate, T.; Rosenstein, F. V. and Kircher, H. W.; *Lipids* **1977**, 12, 241.
74. Duperon, R.; Thiersault, M. and Duperon, P.; *Phytochemistry* **1983**, 22, 535.
76. Gueven, K. C. and Bergisadi, N.; *Botanica Marina* **1973**, 16, 49.
76. Gueven, K. C. and Hakyemez, G.; *Eczacilik Bulteni* **1975**, 17, 94.
77. Combaut, G.; Codomier, L. and Teste, J.; *Phytochemistry* **1981**, 20, 2036.
78. Francisco, C.; Combaut, G.; Teste, J. and Maume, B. F.; *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, 487, 115.
79. Riguera, R.; Castedo, L.; Quintela, J. M. and Vilalta, R.; *Anal. Quim.* **1985**, 81, 113.
80. Combaut, G.; Bruneau, Y.; Jeanty, G.; Francisco, C.; Teste, J. and Codomier, L.; *Phycologia* **1976**, 15, 275.
81. Goad, L. J. and Goodwin, T. W.; *Eur. J. Biochem.* **1969**, 7, 502.
82. Motzfeldt, A. M.; *Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 1846.
83. Smith, L. L.; Dhar, A. K.; Gilchrist, J. L. and Lin, Y. Y.; *Phytochemistry* **1973**, 12, 2727.
84. Agaki, S.; Kishida, Y. and Hayatsu, R.; *U.D.C.* **1957**, 5, 85.
85. Kobayashi, M.; Hasegawa, A. and Mitsuhashi, H.; *Chem. Phar. Bull.* **1985**, 33, 4012.
86. Halket, J. M.; Lisboa, B. P. e Pinheiro-Joventino, F.; *Arq. Ciênc. Mar.* **1976**, 16, 117.