

ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS EM ESPÉCIES DO GÊNERO *Senecio*

Chana de Medeiros da Silva, Aline Abati Bolzan e Berta Maria Heinzmann*

Departamento de Farmácia Industrial, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Universitário, 97105-900 Santa Maria - RS, Brasil

Recebido em 20/7/05; aceite em 14/10/05; publicado na web em 5/5/06

PYRROLIZIDINE ALKALOIDS FROM *Senecio* SPECIES. *Senecio* species contain a large variety of secondary metabolites and many of these plants afford pyrrolizidine alkaloids. This paper is a review of the literature, describing 62 pyrrolizidine alkaloids already isolated in 62 of more than 2000 species of *Senecio*, distributed worldwide. The structure-activity relationships involving their toxicity are also discussed, since some *Senecio* species used for medicinal purposes are responsible for causing serious adverse effects.

Keywords: *Senecio*; pyrrolizidine alkaloids; hepatotoxicity.

INTRODUÇÃO

O gênero *Senecio* (tribo *Senecioneae*, Asteraceae) é constituído por mais de 2000 espécies de ampla distribuição mundial¹. No Brasil, foram catalogadas cerca de 85 espécies pertencentes ao gênero, dentre as quais 33 são nativas da região sul¹ e 25 foram identificadas no Rio Grande do Sul².

Os alcalóides pirrolizidínicos (APs) são considerados um importante grupo de constituintes do gênero *Senecio*. São conhecidos por causarem intoxicações em animais herbívoros de grande porte, como bovinos, ovinos, suínos e eqüinos, levando a perdas consideráveis na pecuária para o sul do Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai³⁻⁵. A literatura também relata a ocorrência de intoxicações fatais em seres humanos devido ao consumo de espécies de *Senecio* contendo Aps⁶⁻⁸, que têm sido empregadas na medicina popular de diversos países, inclusive na América Latina⁹⁻¹¹.

TIPOS DE ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS ENCONTRADOS EM ESPÉCIES DE *Senecio*

APs são ésteres de aminoalcoois com um núcleo pirrolizidínico (necina) e ácidos alifáticos (ácidos nélicos), que podem ocorrer na forma de mono, di e diésteres cíclicos. As necinas caracterizam-se por apresentar um sistema bicíclico com um nitrogênio terciário como “cabeça de ponte”, um grupamento hidroximetila em C1 e uma hidroxila em C7⁸ (Figura 1). Os APs podem apresentar a necina insaturada entre os carbonos C1 e C2, sendo esta característica um pré-requisito para a sua toxicidade aguda e crônica^{8,12,13}. Os APs que possuem a necina saturada não são tóxicos aos mamíferos¹⁴.

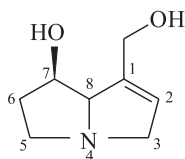


Figura 1. Estrutura básica de uma necina

Segundo Trigo¹⁵, por serem muito comuns ao gênero, os APs podem ser utilizados como marcadores quimiosistemáticos para a tribo *Senecioneae*, uma vez que a maioria apresenta uma estrutura macrocíclica diéster do tipo senecionina (Tabela 1) e/ou são mono e diésteres do tipo triangularina (Tabela 2).

Embora os alcalóides pirrolizidínicos sejam considerados metabólitos secundários característicos do gênero *Senecio*, eles não estão presentes em todas as espécies e também têm sido relatados em gêneros vizinhos⁵³. Além da variabilidade inter-específica na composição de APs, pode ocorrer variação intra-específica na concentração dos mesmos, conforme a época e o local da coleta, a parte da planta e seu quimiotipo²⁴.

A biossíntese dos APs tem início nas raízes de *Senecio*, onde são produzidos primeiramente N-óxidos da senecionina. Estes são transportados para os órgãos superiores da planta, onde sofrem alterações estruturais, originando os diferentes APs²⁴. Entretanto, somente se tornam tóxicos quando metabolizados pelo fígado a uma forma pirrólica altamente reativa, conhecida como deidroalcalóide⁸.

O efeito hepatotóxico destes alcalóides, devido à atuação de seus metabólitos como agentes alquilantes, está bem estabelecido. Primeiramente ocorre uma oxidação (desidrogenação) no carbono- α ao N, catalisada por monooxigenases do citocromo P-450⁵⁴. Os derivados pirrólicos assim originados são reativos e sofrem conversão espontânea, originando agentes eletrofílicos, que reagem com substâncias celulares de caráter nucleofílico através de uma adição de Michael. A glutatona reduzida apresenta caráter nucleofílico e, devido a esta característica, protege o organismo, uma vez que captura os derivados pirrólicos tóxicos, sendo esta a principal rota de detoxificação utilizada pelo organismo. No entanto, outros nucleofílicos das células, como ácidos nucleicos e proteínas vitais, também reagem com os derivados pirrólicos, formando adutos⁵⁵. A alteração na estrutura de moléculas vitais leva à alteração de sua função, o que explica as diversas manifestações patológicas ocasionadas pelos APs.

As diferentes espécies animais apresentam suscetibilidades variáveis frente aos APs, na dependência do tipo de metabolismo enzimático destes no microsoma hepático. A produção do núcleo pirrólico em baixas quantidades e as altas taxas de conjugação com a glutatona parecem ser as razões para a maior resistência de ovelhas e hamsters à toxicidade destes alcalóides⁵⁴. A ingestão crônica

*e-mail: hberta@ccs.ufsm.br

Tabela 1. Principais alcalóides pirrolizidínicos do tipo senecionina presentes em espécies do gênero *Senecio*

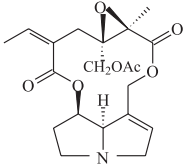
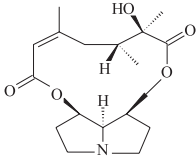
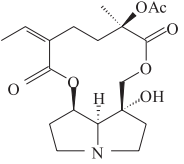
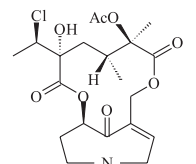
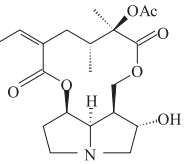
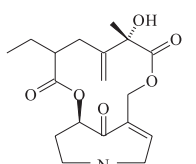
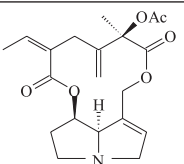
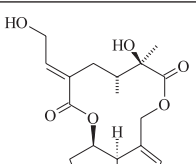
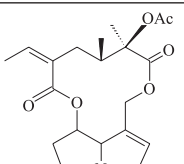
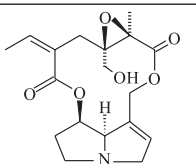
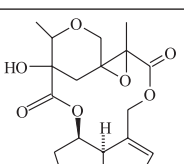
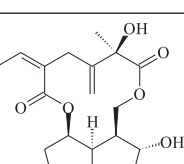
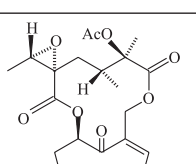
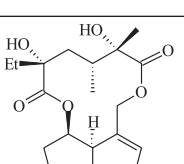
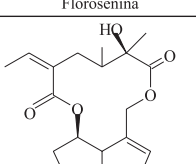
Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.	Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.
 Acetilerucifolina	<i>S. jacobaea</i> L.	16	 Bulgarsenina	<i>S. cacaliaster</i> Lam.	23
 12-O-acetil-hadiensina	<i>S. hadiensis</i> Forsk.	17	 Doronina	<i>S. leptolobus</i> DC.	4
 12-O-acetilrosmarinina	<i>S. hadiensis</i> Forsk. <i>S. syringifolius</i> O. Hoffm.	17 17	 Emilina	<i>S. microphyllus</i> Phil.	8
 Acetilseneciofilina	<i>S. pterophorus</i> DC.	7	 Eruciflorina	<i>S. erucifolius</i> L. <i>S. jacobaea</i> L.	16 16,24
 Acetilsenecionina	<i>S. lautus</i> Forster f. ex Willd. <i>S. magnificus</i> F. Muell. <i>S. quadridentatus</i> Labill.	18 19 19	 Erucifolina	<i>S. aquaticus</i> Hill. <i>S. argunensis</i> Turcz. <i>S. erraticus</i> Bertol. <i>S. erucifolius</i> L. <i>S. jacobaea</i> L. <i>S. personii</i> De Not.	25 26 8 16 16,24 27
 Adonifolina	<i>S. adonidifolius</i> Loisel.	20	N-óxido de Erucifolina	<i>S. personii</i> De Not.	27
 Angularina	<i>S. syringifolius</i> O. Hoffm.	17	 Florosenina	<i>S. adonidifolius</i> Loisel. <i>S. erraticus</i> Bertol. <i>S. glaber</i> Less. <i>S. leptolobus</i> DC. <i>S. quebradensis</i> Greenm.	20,28 8 8 3,4 29
 Bislina	<i>S. ruwenzoriensis</i> S. Moore.	21,22	 Fuchsisenecionina	<i>S. nemorensis</i> L.	30

Tabela 1. continuação

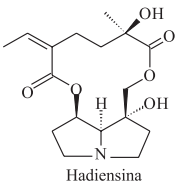
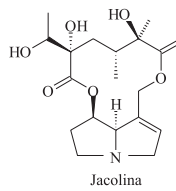
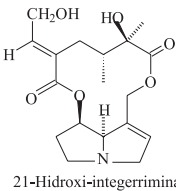
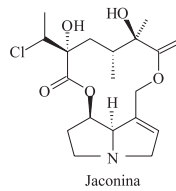
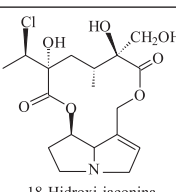
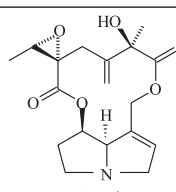
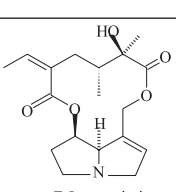
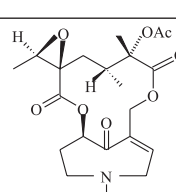

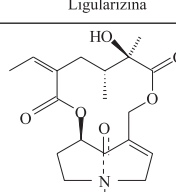
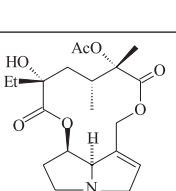
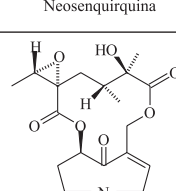
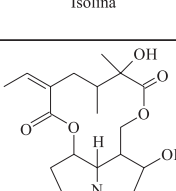
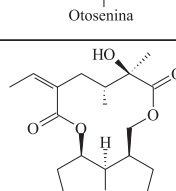
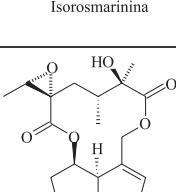
Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.	Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.
 Hadiensina	<i>S. hadiensis</i> Forsk.	17	 Jacolina	<i>S. jacobaea</i> L.	24,33
 21-Hidroxi-integerrimina	<i>S. argunensis</i> Turcz.	26	 Jacolina	<i>S. jacobaea</i> L.	16,24,33
 18-Hidroxi-jaconina	<i>S. selloi</i> (Spreng) DC.	4	 Jacozina	<i>S. jacobaea</i> L.	16,24,33
 E-Integerrimina	<i>S. argunensis</i> Turcz. <i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less. <i>S. erucifolius</i> L. <i>S. glabellus</i> Poir. <i>S. heterotrichus</i> DC. <i>S. jacobaea</i> L. <i>S. leptolobus</i> DC. <i>S. longilobus</i> Benth. <i>S. malacitanus</i> L. <i>S. murorum</i> Remy	26 4,10,15,31 16 32 3,4 16,24,33 3,4 32 34 8	 Ligularizina	<i>S. gallicus</i> Vill. <i>S. microphyllus</i> Phil.	28 8
 Neosenquirquina	<i>S. grandifolius</i> Less. <i>S. leptolobus</i> DC.	29 3,4,35	 Otosenina	<i>S. argunensis</i> Turcz. <i>S. erraticus</i> Bertol. <i>S. glaber</i> Less. <i>S. leptolobus</i> DC. <i>S. lorenthii</i> Hochst.	26 8 8 4 36
 Isolina	<i>S. ruwenzoriensis</i> S. Moore.	21,22	 Platifilina	<i>S. bonariensis</i> Hook. et Arn. <i>S. granatensis</i> Boiss. <i>S. jacalensis</i> Greenm. <i>S. madrensis</i> A. Gray <i>S. polypodioides</i> Greene	37 34 38 39 39
 Isorosmarina	<i>S. pterophorus</i> DC.	7	 N-óxido de platifilina	<i>S. granatensis</i> Boiss. <i>S. madrensis</i> A. Gray <i>S. polypodioides</i> Greene	34 39 39
 Jacobina	<i>S. jacobaea</i> L.	16,24,33			

Tabela 1. continuação

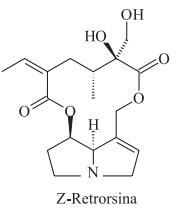
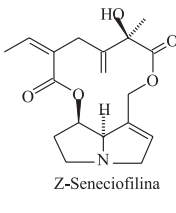
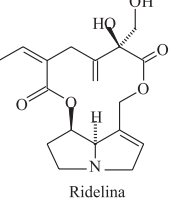
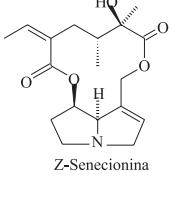
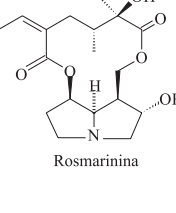
Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.	Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.
 <p>Z-Retrorsina</p>	<i>S. bonariensis</i> Hook. et Arn.	40	 <p>Z-Seneciofilina</p>	<i>S. aquaticus</i> Hill.	25
	<i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less.	4,10,15,31		<i>S. argunensis</i> Turcz.	26
	<i>S. cisplatinus</i> Cabrera	3,4		<i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less.	10
	<i>S. conyzifolius</i> Baker	37		<i>S. crassiflorus</i> (Poir.) DC.	45
	<i>S. cymbalorioides</i> Nutt.	41		<i>S. erraticus</i> Bertol.	8
	<i>S. gilliesianus</i> Hieron.	42		<i>S. erucifolius</i> L.	16
	<i>S. heterotrichus</i> DC.	3,4		<i>S. jacobaea</i> L.	16,24,33
	<i>S. jacobaea</i> L.	16		<i>S. laricifolius</i> H.B.K.	29
	<i>S. leptolobus</i> DC.	4		<i>S. longilobus</i> Benth.	32
	<i>S. longilobus</i> Benth.	32		<i>S. lorenthii</i> Hochst.	36
	<i>S. malacitanus</i> L.	34		<i>S. microphyllus</i> Phil.	8
	<i>S. microphyllus</i> Phil.	8		<i>S. multivenius</i> Benth. in Oerst.	29
	<i>S. oleosus</i> Vell.	37		<i>S. oxiphyllus</i> DC.	4
	<i>S. othonnaeflorus</i> DC.	43		<i>S. patagonicus</i> Phil.	8
	<i>S. oxiphyllus</i> DC.	4		<i>S. persoonii</i> De Not.	27
	<i>S. prionoapterus</i> B. L. Rob. e Greenm.	39		<i>S. pterophorus</i> DC.	7
	<i>S. pseud aureus</i> Rydb.	41			
<i>S. selloi</i> (Spreng) DC.	3,4				
<i>S. streptanthifolios</i> Greene	41				
<i>S. uspallatensis</i> Hook et Arn.	44				
N-óxido de Retrosina (Isatidina)	<i>S. othonnaeflorus</i> DC.	43	N-óxido de Seneciofilina	<i>S. crassiflorus</i> (Poir.) DC.	45
				<i>S. persoonii</i> De Not.	27
 <p>Ridelina</p>	<i>S. cisplatinus</i> Cabrera	4	 <p>Z-Senecionina</p>	<i>S. argunensis</i> Turcz.	26
	<i>S. oxiphyllus</i> DC.	4		<i>S. bonariensis</i> Hook. et Arn.	37,40
				<i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less.	4,10,15
 <p>Rosmarinina</p>	<i>S. cisplatinus</i> Cabrera	3	<i>S. cisplatinus</i> Cabrera	45	
	<i>S. conyzifolius</i> Baker	37	<i>S. cymbalorioides</i> Nutt.	41	
	<i>S. cymbalorioides</i> Nutt.	41	<i>S. erraticus</i> Bertol.	8	
	<i>S. erucifolius</i> L.	16	<i>S. erucifolius</i> L.	16	
	<i>S. gilliesianus</i> Hieron.	42	<i>S. gallicus</i> Vill.	28	
	<i>S. gilliesianus</i> Hieron.	42	<i>S. glabellus</i> Poir.	32	
<i>S. glabellus</i> Poir.	32	<i>S. heterotrichus</i> DC.	4		
<i>S. heterotrichus</i> DC.	4	<i>S. jacalensis</i> Geenm.	38		
<i>S. jacalensis</i> Geenm.	38	<i>S. jacobaea</i> L.	16,24,33		
<i>S. jacobaea</i> L.	16,24,33	<i>S. laricifolius</i> H.B.K.	29		
<i>S. laricifolius</i> H.B.K.	29	<i>S. leptolobus</i> DC.	4		
<i>S. leptolobus</i> DC.	4	<i>S. longilobus</i> Benth.	32		
<i>S. longilobus</i> Benth.	32	<i>S. madrensis</i> A. Gray	39		
<i>S. madrensis</i> A. Gray	39	<i>S. malacitanus</i> L.	34		
<i>S. malacitanus</i> L.	34	<i>S. microphyllus</i> Phil.	8		
<i>S. microphyllus</i> Phil.	8	<i>S. multivenius</i> Benth. in Oerst.	29		
<i>S. multivenius</i> Benth. in Oerst.	29	<i>S. nemorensis</i> L.	30		
<i>S. nemorensis</i> L.	30	<i>S. oleosus</i> Vell.	37		
<i>S. oleosus</i> Vell.	37	<i>S. patagonicus</i> Phil.	8		
<i>S. patagonicus</i> Phil.	8	<i>S. prionoapterus</i> B. L. Rob. e Greenm.	39		
<i>S. prionoapterus</i> B. L. Rob. e Greenm.	39	<i>S. pseud aureus</i> Rydb.	41		
<i>S. pseud aureus</i> Rydb.	41	<i>S. pterophorus</i> DC.	7		
<i>S. pterophorus</i> DC.	7	<i>S. selloi</i> (Spreng) DC.	3,4		
<i>S. selloi</i> (Spreng) DC.	3,4	<i>S. streptanthifolios</i> Greene	41		
<i>S. streptanthifolios</i> Greene	41	<i>S. triangularis</i> Hook.	41		
<i>S. triangularis</i> Hook.	41				
N-óxido de Rosmarinina	<i>S. runcinatus</i> Less.	39			

Tabela 1. continuação

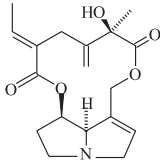
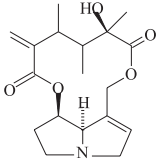
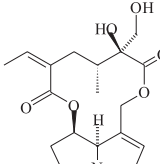
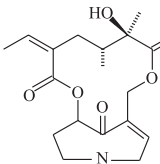
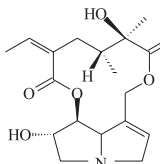
Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.	Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.
N-óxido de Senecionina	<i>S. crassiflorus</i> (Poir.) DC. <i>S. gallicus</i> Vill.	45 28	 E-Spartioidina	<i>S. pterophorus</i> DC.	7
 Senecivernina	<i>S. jacobaea</i> L. <i>S. leptolobus</i> DC. <i>S. seloi</i> (Spreng) DC.	24 4 4	 E-USaramina	<i>S. brasiliensis</i> (Sprengel) Less. <i>S. cisplatinus</i> Cabrera <i>S. leptolobus</i> DC. <i>S. malacitanus</i> L. <i>S. murorum</i> Remy. <i>S. oxiphyllus</i> DC. <i>S. seloi</i> (Spreng) DC.	4,10,15 4 4 34 8 4 4
 Senquirquina	<i>S. gallicus</i> Vill. <i>S. grandifolius</i> Less. <i>S. laricifolius</i> H.B.K. <i>S. leptolobus</i> DC. <i>S. quebradensis</i> Grenm.	28 29 29 4 29	 Uspalatina	<i>S. patagonicus</i> Phil. <i>S. uspallatensis</i> Hook et Arn.	8 44

Tabela 2. Principais alcalóides pirrolizidínicos do tipo triangularina presentes em espécies do gênero *Senecio*

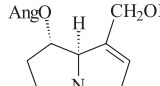
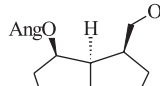
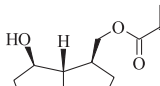
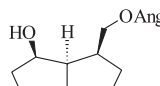
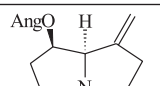
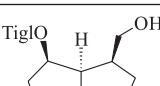
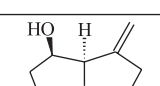
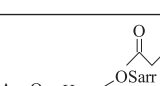
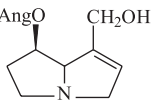
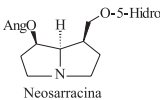
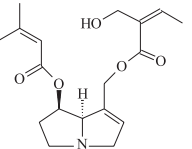
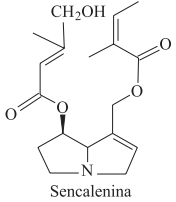
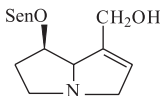
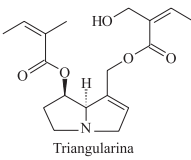
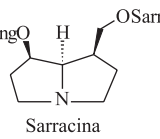
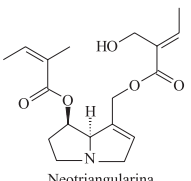
Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.	Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.
 7-Angelil-eliotridina	<i>S. elodes</i> Boiss. ex DC.	34	 7-Angelil-platinecina	<i>S. chrysocoma</i> Meerb. <i>S. racemosus</i> (Bieb.) DC.	49 50
 9-Angelil-hastancina	<i>S. aquaticus</i> Hill.	25	 9-Angelil-platinecina	<i>S. chrysocoma</i> Meerb. <i>S. konzatti</i> Greenm.	49 47
 7β-Angelil-1-metileno 8α-pirrolizidina	<i>S. chrysocoma</i> Meerb. <i>S. doratophyllus</i> Benth.	46 47	 7-Tigilil-platinecina	<i>S. konzatti</i> Greenm.	47
 7-Hidroxi-1-metileno pirrolizidina	<i>S. schweinfurthii</i> O. Hoffm.	48	 Racemodina	<i>S. racemosus</i> (Bieb.) DC.	50

Tabela 2. continuação

Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.	Alcalóides Pirrolizidínicos	Espécies de <i>Senecio</i>	Ref.
 7-Angelil-retronecina	<i>S. inornatus</i> DC.	51	 Neosarracina	<i>S. chrysocoma</i> Meerb. <i>S. conzatti</i> Greenm. <i>S. doratophyllus</i> Benth. <i>S. kaschkarovii</i> C. Winke.	49 47 47 52
 7-Senecioil-9-sarracinoil retronecina	<i>S. cacaliaster</i> Lam. <i>S. kaschkarovii</i> C. Winke	23 52	 Sencalenina	<i>S. cacaliaster</i> Lam.	23
 7-Senecioil-retronecina	<i>S. cacaliaster</i> Lam.	23	 Triangularina	<i>S. kaschkarovii</i> C. Winke.	52
 Sarracina	<i>S. chrysocoma</i> Meerb. <i>S. conzatti</i> Greenm. <i>S. doratophyllus</i> Benth.	49 47 47	 Neotriangularina	<i>S. kaschkarovii</i> C. Winke.	52
N-óxido de Sarracina	<i>S. deformis</i> Klatt.	47			

de plantas contendo APs, por animais de laboratório, levou ao desenvolvimento de câncer e, paralelamente, metabólitos de alguns APs mostraram atividade mutagênica *in vitro*⁵⁶. No entanto, até o momento, não foi encontrada nenhuma correlação entre a exposição de humanos aos APs e o desenvolvimento de câncer. A análise de vários relatos da literatura sobre a exposição de seres humanos aos APs levou Parkash⁵⁵ e colaboradores à conclusão de que estes compostos não são carcinogênicos aos seres humanos; entretanto, a exposição a estas substâncias pode causar doenças veno-oclusivas e cirrose infantil, responsáveis por vários casos de óbito.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à CAPES.

REFERÊNCIAS

- Cabrera, A. L.; Klein, R. M. Em *Flora Ilustrada Catarinense*; Reitz, P. R., ed; Herbário Barbosa Rodrigues: Itajaí, 1975.
- Matzenbacher, N. I.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 1998.
- Habermehl, G. G.; Martz, W.; Tokarnia, C. H.; Dobereiner, J.; Mendez, M. C.; *Toxicol* **1988**, *26*, 275.
- Krebs, H. C.; Carl, T.; Habermehl, G. G.; *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1227.
- Ilha, M. R. S.; Loretto, A. P.; Barros, S. S.; Barros, C. S. L.; *Pesq. Veter. Brasil* **2001**, *21*, 123.
- Fox, D. W.; Hart, M. C.; Bergeson, P. S.; Jarret, P. B.; Stillman, A. E.; Huxtable, R. J.; *J. Pediatr.* **1978**, *93*, 980.
- Liddell, J. R.; Logie, C. G.; *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1629.
- Villarreal, L. V.; Torres, R. G.; Urzúa, A.; Modak, B.; Henriquez, J.; Salgado, I.; *Rev. Latinamer. Quim.* **1997**, *25*, 109.
- García, V. M. N.; Gonzalez, A.; Fuentes, M.; Aviles, M.; Rios, M. Y.; Zepeda, G.; Rojas, M. G.; *J. Ethnopharmacol.* **2003**, *87*, 85.
- Toma, W.; Trigo, J. R.; De Paula, A. C. B.; Brito, A. R. M. S.; *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *95*, 345.
- Bourdy, G.; Chavez de Michel, L. R.; Roca-Coulthard, A.; *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *91*, 189.
- Mattocks, A. R.; Driver, H. E.; Barbour, R. H.; *Chem. Biol. Interact.* **1986**, *58*, 95.
- Jares, E. A.; Pomílio, A. B.; *J. High Resol. Chromat.* **1989**, *12*, 565.
- Mattocks, A. R.; apud *Biochem. Syst. Ecol.* **1989**, *30*, 981.
- Trigo, J. R.; Leal, I. R.; Matzenbacher, N. I.; Lewinsohn, T. M.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1011.
- Witte, L.; Ernst, L.; Adam, H.; Hartmann, T.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 559.
- Were, O.; Benn, M.; Munavu, R. M.; *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1595.
- Bohlmann, F.; Ziesche, J.; King, R. M.; Robinson, H.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2675.
- Zdero, C.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Haegi, L.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 509.
- Witte, L.; Ernst, L.; Wray, V.; Hartmann, T.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1027.
- Benn, M.; Were, O.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3295.
- Susag, L.; Parvez, M.; Mathenge, S.; Benn, M. H.; *Phytochemistry* **2000**, *54*, 933.
- Roeder, E.; Wiedenfeld, H.; Kirstgen, R. B.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1761.
- Macel, M.; Vrieling, K.; Klinkhamer, P. G. L.; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 865.
- Christov, V. S.; Mikhova, B. P.; Evstatieva, L. N.; *Fitoterapia* **2002**, *73*, 171.
- Liu, K.; Roder, E.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1303.
- Roeder, E.; Bourauel, T.; Kersten, R.; *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1051.
- Urones, J. G.; Barcala, P. B.; Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Esteban, M. L.; Rodriguez, A. F.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1507.
- Bohlmann, F.; Zdero, C.; Jakupovic, J.; Grenz, M.; Castro, V.; King, R. M.; Robinson, H.; Vincent, L. P. D.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1151.
- Wiedenfeld, H.; Röder, E.; *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1083.
- Santos-Mello, R.; Deimling L. I.; Lauer Júnior, C. M.; Almeida, A.; *Mutat. Res.* **2002**, *516*, 23.
- Ray, A. C.; Williams, H. J.; Reagor, J. C.; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2431.
- Vrieling, K.; Derridj, S.; *Phytochemistry* **2003**, *64*, 1223.
- Suau, R.; Cabezedo, B.; Rico, R.; Nájera, F.; López-Romero, J. M.; García, A.I.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2002**, *30*, 981.

35. Martz, W.; Habermehl, G. G.; *Planta Med.* **1986**, *52*, 503.
36. Noorwala, M.; Mohammad, F. V.; Ahmad, V. U.; Sener, B.; Ergun, F.; Deliorman, D.; *Fitoterapia* **2000**, *71*, 618.
37. Paiva, J. A.; Barata, L. E. S.; Trigo, J. R.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 1219.
38. Romo de Vivar, A.; Pérez, A. L.; Vidales, P.; Nieto, D. A.; Villaseñor, J. L.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1996**, *24*, 175.
39. Pérez-Castorena, A. L.; Arciniegas, A.; Martinez, F.; Villaseñor, J. L.; Romo de Vivar, A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, *28*, 279.
40. Tettamanzi, M. C.; Jares, E. A.; Pomilio, A. B.; *Fitoterapia* **1992**, *LXIII*, 551.
41. Bai, Y.; Benn, M.; Majak, W.; *Planta Med.* **1996**, *62*, 71.
42. Guidugli, F. H.; Pestchanker, M. J.; De Salmeron, M. S. A.; Giordano, O. S.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1923.
43. Zdero, C.; Bohlmann, F.; Liddell, J. R.; *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3532.
44. Pestchanker, M. J.; Ascheri, M. S.; Giordano, O. S.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1622.
45. Tettamanzi, M. C.; Jares, E. A.; Iannone, L. M.; Pomilio, A. B.; *Fitoterapia* **1994**, *LXV*, 468.
46. Liddell, J. R.; Logie, C. G.; *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1198.
47. Pérez-Castorena, A. L.; Arciniegas, A.; Villaseñor, J. L.; Romo de Vivar, A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1999**, *27*, 835.
48. Benn, M. H.; Mathenge, S.; Munavu, R. M.; Were, S. O.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1327.
49. Grue, M. R.; Liddell, J. R.; *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1517.
50. Ahmed, W.; Khan, A. Q.; Malik, A.; Ergun, F.; Sener, B.; *Phytochemistry* **1993**, *32*, 224.
51. Wiedenfeld, H.; Roeder, E.; Luck, W.; *Planta Med.* **1996**, *62*, 483.
52. Cheng, D. L.; Niu, J. K.; Roeder, E.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3671.
53. Bohlmann, F.; Zdero, C.; Jakupovic, J.; Misra, L. N.; Banerjee, S.; Singh, P.; Baruah, R. N.; Metwally, M. A.; Hirschmann, G. S.; Vincent, L. P. D.; King, R. M.; Robinson, H.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1249.
54. Huan, J. Y.; Miranda, C. L.; Buhler, D. R.; Cheeke, P. R.; *Toxicol. Lett.* **1998**, *99*, 127.
55. Parkash, A. S.; Pereira, T. N.; Reilly, P. E. B.; Seawright, A. A.; *Mutat. Res.* **1999**, *443*, 53.
56. Chojkier, M.; *J. Hepatol.* **2003**, *39*, 437.