

CONSTITUÍNTES QUÍMICOS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE EXTRATOS DAS FOLHAS DE *Terminalia fagifolia* Mart. et Zucc

Mariane Cruz Costa Ayres e Mariana H. Chaves*

Departamento de Química, Universidade Federal do Piauí, 64049-550 Teresina - PI, Brasil

Daniel Rinaldo, Wagner Vilegas e Gerardo Magela Vieira Júnior

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 14800-900 Araraquara - SP, Brasil

Recebido em 5/8/08; aceito em 16/1/09; publicado na web em 3/7/09

CHEMICAL CONSTITUENTS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY FROM LEAVES EXTRACTS OF *Terminalia fagifolia* Mart. et Zucc. Phytochemical investigation of ethanolic leaves extracts of *T. fagifolia* led to the isolation of (+)-catechin, sitosterol-3-*O*- β -D-glucopyranoside, α - and β -tocopherol, a mixture of lupeol, α - and β -amyrin, sitosterol and a mixture of glicosid flavonoids (CP-13). The structures of these compounds were identified by ^1H and ^{13}C NMR spectral analysis and comparison with literature data. Absolute configuration of the catechin was determinate by circular dichroism. Antioxidant activity (EC_{50}), evaluated by 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) assay system, decreased in the order: (+)-catechin > hydroalcoholic fraction > CP-13 > aqueous fraction > EtOH extract.

Keywords: *Terminalia fagifolia*; DPPH, antioxidant activity.

INTRODUÇÃO

A família Combretaceae compreende 18 gêneros, sendo *Combretum* e *Terminalia* os mais abundantes, com cerca de 370 e 200 espécies, respectivamente, as quais são largamente distribuídas no Oeste e Sul da África e amplamente utilizadas na medicina popular.¹

As plantas do gênero *Terminalia* são ricas em triterpenos pentacíclicos e seus derivados glicosilados, flavonoides, taninos e outros compostos aromáticos.² Apresentam diversas atividades farmacológicas, tais como antifúngica, anti-helmíntica, antimalárica, anticancerígena, hipoglicêmica, anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, antiulcerogênica, antiviral, antidepressora, tripanocida, moluscicida, imunomodulatória e efeitos hepatoprotetor, cardioprotetor, dentre outros.³

Terminalia fagifolia Mart. et Zucc é uma planta encontrada no cerrado, distribuída pela Bahia, Ceará, Goiás, Distrito Federal, Piauí, São Paulo, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. É conhecida popularmente como capitão, capitão-do-mato, capitão-do-cerrado, capitão-do-campo, mirindiba e pau-de-bicho. A árvore é melífera e ornamental, sendo seus frutos utilizados no artesanato e a madeira pode ser empregada na marcenaria e construção civil. Na medicina popular a casca do caule é usada no combate a aftas e tumores.⁴

Estudos realizados com *T. fagifolia* demonstraram que o extrato etanólico das cascas apresenta atividades citotóxica e antioxidante, bem como a ocorrência de flavonoides (flavanonas, chalconas e flavanas), 1,3-diarilpropanos, triterpenos pentacíclicos glicosilados e não-glicosilados e um esteroide, o sitosterol.⁵ O extrato etanólico das folhas apresenta forte potencial antioxidante no ensaio do DPPH.⁶

Nos últimos anos, um grande interesse no estudo de antioxidantes tem ocorrido devido, principalmente, às descobertas sobre o efeito dos radicais livres no organismo. Os radicais livres são moléculas orgânicas ou inorgânicas e átomos, que contêm um ou mais elétrons não empareados, instáveis e muito reativos, que causam danos às células e patologias relacionadas como artrite, catarata, câncer, diabete, disfunção cerebral, aterosclerose, doenças cardíacas e neurodegenerativas, dentre outras.⁶⁻⁸

A ação dos radicais livres pode ser bloqueada ou retardada por substâncias antioxidantes, as quais podem ser basicamente de duas categorias: naturais e sintéticas. Nesta última categoria estão incluídos o BHA (butil-hidroxi-anisol) e o BHT (butil-hidroxi-tolueno), comumente utilizados em alimentos contendo lipídios, porém apresentam problemas de segurança e toxicidade. Sendo assim, as pesquisas têm-se voltado no sentido de encontrar produtos naturais com potencial antioxidante que possam substituí-los ou ser usados em associação.^{6,7}

Este artigo relata o estudo fitoquímico do extrato etanólico das folhas de *T. fagifolia* biomonitorado para a obtenção de substâncias antioxidantes.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Brüker modelo Avance DRX-500, operando a 300, 500 MHz (^1H), 75 e 125 MHz (^{13}C). As placas cromatográficas foram preparadas utilizando-se uma mistura de gel de sílica 60 G Vetec e 60 GF₂₅₄ Fluka (1:1) e as revelações das cromatoplacas foram feitas por borrifamento com solução de sulfato cérico. As colunas cromatográficas foram preparadas com gel de sílica 0,2-0,5 mm da Merck e 0,063-0,20 mm da Vetec ou Sephadex LH-20 da Aldrich.

Foram utilizados apenas solventes e reagentes analiticamente puros. O radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) e o BHT (butil-hidroxi-tolueno) foram adquiridos da Sigma Aldrich e a rutina da PVP SA., Parnaíba-PI. As medidas de absorção foram feitas usando-se espectrofotômetro UV-Vis Hitachi U-3000.

A análise de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector de arranjo de fotodiodos e diroísmo circular (CLAE-DAD-DC) foi realizada em cromatógrafo da marca Jasco, bomba modelo PU-2089, acoplado a um detector de arranjo de fotodiodos (MD-2010) e um detector de diroísmo circular (CD-2095) e injetor automático AS-2055. A coluna utilizada foi do tipo Chiralcel OD-H (250 x 4,6 mm, 5 μm), com fase móvel em hexano/EtOH (75:25 v/v) acidificados com 0,1% de TFA e vazão de 0,5 mL/min.

*e-mail: mariana@ufpi.br

Material vegetal

As folhas de *T. fagifolia* foram coletadas na cidade de Flórida - Piauí, Brasil, em setembro de 2002. A exsiccata encontra-se depositada no Herbário Graziela Barroso da UFPI, com o número TEPB 18061.

Extração e isolamento dos constituintes

As folhas de *T. fagifolia* foram secas ao ar, moídas (505 g) e extraídas seis vezes por maceração com etanol à temperatura ambiente. O solvente foi removido em evaporador rotativo fornecendo 201 g de extrato etanólico. Parte deste extrato (91 g) foi suspenso em 900 mL de uma mistura de H₂O/MeOH (2:1) e submetido à partição com acetato de etila, fornecendo as frações aquosa e acetato de etila. Esta última foi concentrada (37 g), suspensa em MeOH/H₂O (9:1) e extraída com hexano, fornecendo as frações hidroalcoólica (29 g) e hexânica (3 g). A fração hexânica concentrada foi dissolvida em metanol a quente (banho de água a 40 °C), mantida sob refrigeração por 24 h e filtrada, resultando em duas frações, o material solúvel em MeOH (2 g) e o precipitado graxo (0,9 g).

A fração hidroalcoólica (500 mg) foi dissolvida em 5 mL de H₂O e aplicada em coluna Sep-Pak Waters Vac 35 cc (C₁₈, 10 g). Em seguida a coluna foi eluída com H₂O/MeOH em ordem decrescente de polaridade.⁹ A fração CP-4 (135 mg), eluída com 20% de MeOH, forneceu, após filtração em Sephadex LH-20 com metanol, a substância (+)-catequina (**1**, 27 mg). A fração CP-6 (134 mg), eluída com 30% de MeOH, correspondeu ao 3-*O*-β-D-glicopiranosídeo do sitosterol (**2**, 29 mg), que foi submetido à reação de acetilação com anidrido acético (1 mL) e piridina (1 mL), fornecendo o derivado tetra-acetilado (30 mg). A fração CP-13 (148 mg), eluída com 40% de MeOH, consistiu de uma mistura de flavonoides glicosilados de difícil separação.

O material solúvel em MeOH (2 g) foi fracionado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (210 g), eluída com hexano, hexano/AcOEt e AcOEt/MeOH em ordem crescente de polaridade, fornecendo 104 frações (125 mL cada), sendo coletadas como segue: frações 1-8 (hexano 100%), 9-24 (hexano/AcOEt, 98:2), 25-39 (hexano/AcOEt, 95:5), 40-52 (hexano/AcOEt, 9:1), 53-59 (hexano/AcOEt, 85:15), 60-70 (hexano/AcOEt, 7:3), 71-81 (hexano/AcOEt, 6:4), 82-87 (hexano/AcOEt, 1:1), 88-94 (AcOEt 100%) e 95-104 (AcOEt/MeOH, 1:1). Após remoção do solvente em evaporador rotativo e análise por CCDA, as frações foram reunidas em 10 grupos.

Os grupos T1 (frações 20-24, 79 mg), T2 (frações 25-27, 139 mg) e T4 (frações 43-50, 108 mg) foram recromatografados em coluna de Sephadex LH-20 eluídas com hexano/CH₂Cl₂ (1:4) fornecendo o α-tocoferol (**3**, 24 mg), β-tocoferol (**4**, 8 mg) e sitosterol (**8**, 37 mg), respectivamente.

O grupo T3 (frações 34-36, 141 mg) foi suspenso em hexano originando 106 mg de um sólido amorfo, que foi dissolvido em hexano/CH₂Cl₂ (1:4) e submetido à cromatografia em coluna de Sephadex LH-20 com eluição isocrática neste solvente, fornecendo 18 mg de uma mistura dos triterpenos α-amirina (**5**), β-amirina (**6**) e lupeol (**7**).

(+)-Catequina (**1**): sólido amorfo alaranjado. RMN ¹H [300 MHz, CD₃OD, δ (ppm)]: 4,59 (d; *J*=7,4 Hz; H-2); 4,01 (ddd, *J*=8,0; 7,4 e 5,4 Hz; H-3); 2,52 (dd; *J*=16,0 e 8,0 Hz; H-4_{anti}); 2,84 (dd; *J*=16,0 e 5,4 Hz; H-4_{syn}); 5,96 (d; *J*=2,2 Hz; H-6); 5,89 (d; *J*=2,2 Hz; H-8); 6,85 (d, *J*=1,8 Hz; H-2'); 6,79 (d; *J*=8,1 Hz; H-5'); 6,72 (dd; *J*=1,8 e 8,1 Hz; H-6'). RMN ¹³C [75 MHz, CD₃OD, δ (ppm)]: 82,6 (C-2); 68,6 (C-3); 28,2 (C-4); 157,3 (C-5); 96,4 (C-6); 157,4 (C-7); 95,6 (C-8); 156,7 (C-9); 100,9 (C-10); 132,0 (C-1'); 115,2 (C-2'); 146,0 (C-3'); 146,0 (C-4'); 116,2 (C-5'); 120,1 (C-6').

α-Tocoferol (**3**): RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]: 2,13 (s, 6H, CH₃); 2,17 (s, 3H, CH₃); 2,62 (t, *J*=6,7 Hz, 2H-4). RMN ¹³C [125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]: 74,5 (C-2); 31,6 (C-3); 20,8 (C-4); 118,5 (C-5); 144,5 (C-6); 121,0 (C-7); 122,6 (C-8); 23,8 (C-2a); 117,4 (C-4a); 11,3* (C-5a); 12,2* (C-7a); 145,5 (C-8a); 11,8* (C-8b); 39,8 (C-1'); 21,0 (C-2'); 37,5 (C-3', 5', 7', 9'); 32,8 (C-4', 8'); 24,4 (C-6'); 24,8 (C-10'); 39,4 (C-11'); 28,0 (C-12'); 22,7 (C-13', 12'a); 19,7 (C-4'a, 8'a). *Os valores podem ser permutados.

β-Tocoferol (**4**): RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]: 2,09 (s, 3H, CH₃); 2,11 (s, 3H, CH₃); 6,49 (s, 1H-7); 2,61 (t, *J*=6,9 Hz, 2H-4). RMN ¹³C [125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]: 74,5 (C-2); 31,4 (C-3); 20,8 (C-4); 119,1 (C-5); 145,7 (C-6); 115,3 (C-7); 124,1 (C-8); 23,8 (C-2a); 120,3 (C-4a); 11,0 (C-5a); 146,0 (C-8a); 15,8 (C-8b); 39,7 (C-1'); 21,0 (C-2'); 37,4 (C-3', 5', 7', 9'); 32,8 (C-4', 8'); 24,4 (C-6'); 24,8 (C-10'); 39,4 (C-11'); 28,0 (C-12'); 22,7 (C-13', 12'a); 19,6 (C-4'a, 8'a).

Análise quantitativa da atividade antioxidante

A investigação da atividade antioxidante do extrato EtOH, frações hidroalcoólica e aquosa, CP-13 e (+)-catequina (**1**) foi realizada quantitativamente pelo método do DPPH, utilizando como controle positivo a rutina e o BHT. O método consistiu no monitoramento do consumo do radical livre DPPH[•] pelas amostras, em soluções de concentrações 25, 50, 100, 150, 200 e 250 µg/mL, através da medida do decréscimo da absorbância.⁶ Estas medidas foram feitas em espectrofotômetro UV-Vis, no comprimento de onda de 516 nm, sendo que a curva de calibração utilizada para se obter a concentração de DPPH no meio após a reação com o extrato foi [DPPH] = 35,846X - 0,230, onde X é absorbância e r = 0,9997. As leituras das medidas de absorbância das amostras (0,3 mL da solução metanólica da amostra ou do controle positivo e 2,7 mL da solução estoque de DPPH em metanol na concentração de 40 µg/mL) foram realizadas no primeiro, quinto e décimo minuto e em seguida a cada 10 min até completar 1 h de experimento. A mistura de metanol (2,7 mL) e solução metanólica do extrato (0,3 mL) foi utilizada como branco. Com os dados obtidos foi determinada a porcentagem de atividade antioxidante { %AA = 100 - [(Abs_{amostra} - Abs_{branco}) / Abs_{DPPH}] }, onde Abs_{DPPH} é a absorbância inicial da solução metanólica de DPPH e Abs_{amostra} é a absorbância da mistura reacional (DPPH+amostra).⁶

A concentração eficiente - CE₅₀ - capaz de reduzir o DPPH em 50%, no tempo de 30 min de reação, foi obtida através de uma exponencial de primeira ordem, plotando-se as concentrações de cada amostra versus porcentagem de DPPH remanescente (%DPPH_{REM}),⁶ usando o programa Microcal Origin 7.5. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os valores da média de três repetições (n=3) ± desvio padrão da média foram calculados utilizando o programa Excel.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Identificação dos constituintes químicos isolados

O fracionamento do extrato etanólico das folhas de *T. fagifolia* conduziu ao isolamento e identificação estrutural de um flavonoide (**1**), dois tocoferóis (**3** e **4**), três triterpenos em mistura (**5-7**) e dois esteroides (**2** e **8**) (Figura 1). O β-tocoferol (**4**) é inédito no gênero *Terminalia* e, com exceção do sitosterol (**8**),⁵ todas as demais substâncias são inéditas em *T. fagifolia*. A identificação estrutural foi baseada na análise dos espectros de RMN ¹H e ¹³C e comparação com dados da literatura, sendo a configuração absoluta da catequina determinada por dicroísmo circular.

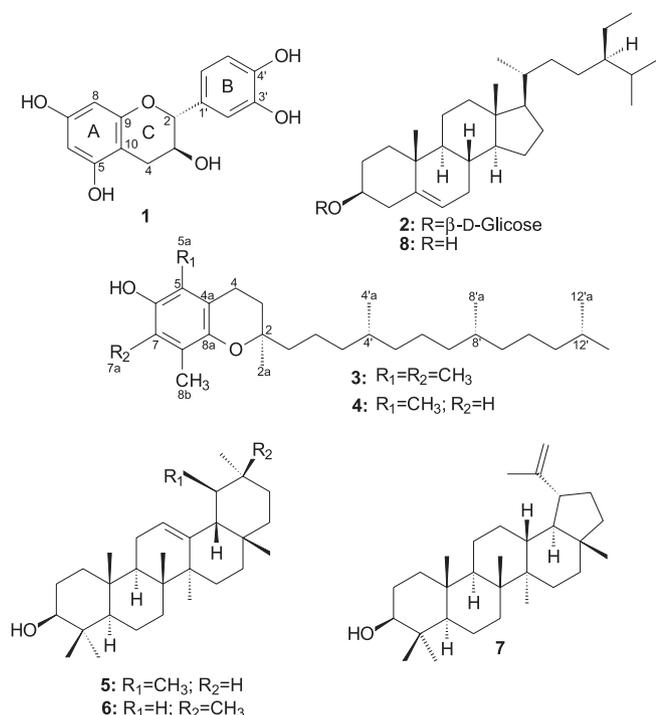


Figura 1. Estruturas das substâncias isoladas do extrato etanólico das folhas de *T. fagifolia*

As substâncias **1**, **2** e a fração CP-13 foram isoladas da fase hidroalcoólica. A identificação estrutural de **1** como catequina foi realizada por meio da análise dos espectros de RMN ¹H e ¹³C, mostrando-se consistentes com os relatados por Galotta e colaboradores.¹⁰

Catequinas podem existir como dois isômeros *trans*-catequina e *cis*-epicatequina, dependendo da estereoquímica configuracional dos grupos hidroxila e 3',4'-diidroxifenil ligados a C-3 e C-2 do anel C. Cada um dos diastereoisômeros existe como dois isômeros ópticos: (2R, 3S)-2,3-*trans*(+)-catequina e (2S, 3R)-2,3-*trans*(-)-catequina, (2R, 3R)-2,3-*cis*(+)-epicatequina e (2S, 3S)-2,3-*cis*(-)-epicatequina.¹¹

Embora os estereoisômeros (+)-catequina e (-)-epicatequina sejam os mais comumente encontrados em plantas, a substância **1** foi submetida à análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector de arranjo de fotodiodos e dicroísmo circular (CLAE-DAD-DC), em coluna quirais, para elucidação da estereoquímica absoluta. O cromatograma obtido apresentou apenas um pico, indicando a presença de um único isômero. A curva de dicroísmo circular correspondente (Figura 2) mostrou dois efeitos Cottons negativos a 280 e 220-240 nm, definindo as configurações R e S para C-2 e C-3, respectivamente.^{12,13} Este resultado, associado à análise dos espectros de RMN de **1**, e a comparação destes dados com aqueles de um padrão autêntico indicaram que se trata da (2R, 3S)-2,3-*trans*(+)-catequina. Este é o segundo relato desta substância no gênero *Terminalia*, tendo sido isolada anteriormente de *T. chebula*,¹⁴ enquanto a (-)-catequina foi relatada somente em *T. argentea*.¹⁵

A fração CP-13 mostrou-se constituída por uma mistura complexa de flavonoides glicosilados de difícil separação, os quais foram evidenciados no espectro de RMN ¹H, pelos sinais característicos de hidrogênios em anel aromático (δ 6,05-8,06), e em carbonos oximetínicos de açúcares (δ 3,35-5,20).¹⁶

A substância **2**, após tratamento com anidrido acético e piridina, foi identificada como o derivado tetra-acetilado do 3-O- β -D-glicopiranosídeo do sitosterol. Os dados de RMN de ¹H e ¹³C foram consistentes com aqueles relatados na literatura para a estrutura proposta,¹⁷ sendo adicionalmente observados no espectro de RMN

¹H sinais entre δ 2,02-2,19 relativos aos hidrogênios metílicos dos grupos acetatos, e no espectro de RMN ¹³C, os sinais entre δ 20,5-20,7 e δ 169,3-170,6 atribuídos aos carbonos metílicos e carbonílicos, respectivamente.

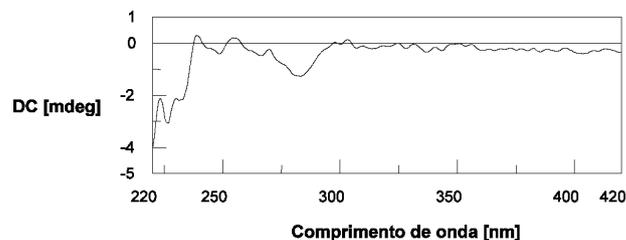


Figura 2. Curva de dicroísmo circular (DC) da substância **1**

O fracionamento do material solúvel em MeOH, proveniente da fração hexânica da partição do extrato EtOH, resultou no isolamento e identificação de dois tocoferóis (α e β),¹⁸ uma mistura de triterpenoides pentacíclicos (lupeol, α - e β -amirina)¹⁹ e o sitosterol.²⁰ Estas substâncias são comumente relatadas em outras espécies vegetais, inclusive da família Combretaceae, sendo identificadas por comparação com dados da literatura. Para identificação da mistura de triterpenos foi utilizada a metodologia de Olea e Roque.²¹

Atividade antioxidante

O extrato etanólico da *T. fagifolia* apresentou atividade antioxidante (AA) avaliada pelo ensaio do DPPH, conforme relatado anteriormente.⁶

Após partição do extrato etanólico, a atividade antioxidante foi maior na fração hidroalcoólica, evidenciada pelos valores de concentração eficiente capazes de reduzir o DPPH em 50% (CE₅₀), conforme apresentado na Figura 3. Os valores da CE₅₀ obedecem a seguinte ordem: fração hidroalcoólica < fração aquosa < extrato EtOH.

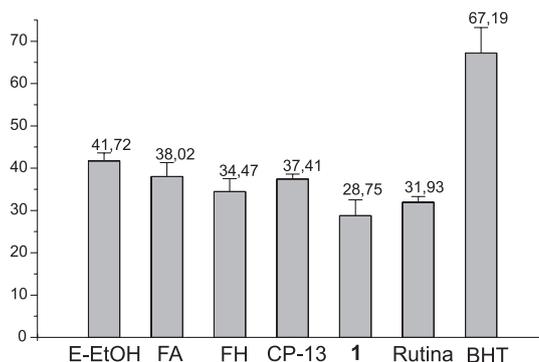


Figura 3. Concentração eficiente (CE₅₀ em µg/mL) do extrato etanólico (E-EtOH) e frações da *T. fagifolia*. FA: fração aquosa; FH: fração hidroalcoólica; CP-13: mistura de flavonoides glicosilados; **1**: (+)-catequina

A CE₅₀ em µg/mL da (+)-catequina (28,75 \pm 3,78) foi menor que a da CP-13 (37,41 \pm 1,18) e dos controles positivos BHT (67,19 \pm 6,04) e rutina (31,93 \pm 0,52). No entanto, considerando os valores de CE₅₀ em µmol/mL, verificou-se que a (+)-catequina (9,90 \pm 1,30 $\times 10^{-2}$) tem menor atividade antioxidante que o controle positivo rutina (5,20 \pm 0,09 $\times 10^{-2}$), devido às massas moleculares serem bem diferentes, 290 e 600 g/mol, respectivamente. Os resultados obtidos mostraram que o alto potencial antioxidante da fase hidroalcoólica e do extrato EtOH da *T. fagifolia* foi decorrente, pelo menos em parte, da presença da (+)-catequina e da fração CP-13.

A porcentagem de atividade antioxidante (%AA) das amostras de *T. fagifolia* e dos controles positivos (rutina e BHT), nas concentrações de 25, 50, 100, 150, 200 e 250 µg/mL, está apresentada na Figura 4. Foi verificado que a %AA é dependente da concentração, porém acima de 150 µg/mL não ocorre variação significativa, exceto para a (+)-catequina, fração hidroalcoólica e rutina (controle positivo), as quais não apresentaram variação a partir de 100 µg/mL. O extrato EtOH e frações da *T. fagifolia* exibiram atividade antioxidante superior ao BHT em todas as concentrações testadas. A (+)-catequina apresentou %AA superior à fração CP-13, nas concentrações de 25 a 100 µg/mL, sendo a única das amostras analisadas a atingir o valor de aproximadamente 50% a 25 µg/mL; no entanto, a 50 µg/mL a rutina foi superior à (+)-catequina.

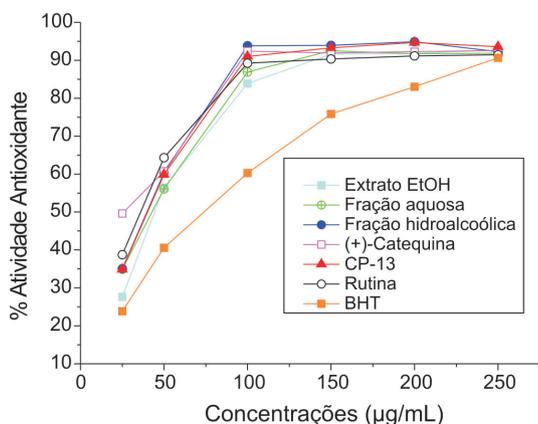


Figura 4. Porcentagem de atividade antioxidante em função das concentrações no tempo de 30 min de reação

Os flavonoides possuem diferentes atividades antioxidantes decorrentes da habilidade para sequestrarem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, as quais estão diretamente relacionadas a alguns critérios estruturais tais como o número de hidroxilas fenólicas, a presença do sistema *orto*-diidroxil no anel B, uma ligação dupla C₂-C₃ conjugada com a função 4-oxo no anel C ou de um grupo hidroxila no C-3.²²⁻²⁴

A (+)-catequina (**1**) não apresenta em sua estrutura a ligação dupla em C₂-C₃ conjugada com a função 4-oxo no anel C, justificando assim sua menor atividade antioxidante, avaliada pela CE₅₀, em relação à rutina. Contudo, seu excelente desempenho como antioxidante natural é justificado não só pelos demais critérios estruturais citados anteriormente, mas também por apresentar, diferentemente de outros flavonoides como a rutina, um hidrogênio benzílico em relação ao anel B, que poderá ser facilmente abstraído por radicais livres.²³

As propriedades das catequinas têm sido amplamente reportadas na literatura, mostrando que são responsáveis pelos efeitos benéficos de muitos alimentos e bebidas, como chocolates, chás, frutos e vinhos. Catequina e epicatequina apresentam atividade sequestradora do radical peroxila dez vezes maior que o L-ascorbato (vitamina C) e β-caroteno.²⁵ Portanto, todas estas informações justificam a excelente atividade antioxidante encontrada no extrato etanólico e fração hidro-

alcoólica da *T. fagifolia*, uma vez que a principal substância isolada e responsável por esta atividade é a (+)-catequina (**1**).

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, CAPES e FINEP pela bolsa concedida a M. H. Chaves e pelo apoio financeiro. Ao CENAUREMN pelos espectros. À Dra. G. M. Sousa do Herbário Graziela Barroso, UFPI, pela identificação do material botânico.

REFERÊNCIAS

- Masoko, P.; Picard, J.; Eloff, J. N.; *S. Afr. J. Bot.* **2007**, *73*, 173.
- Araújo, D. S.; Chaves, M. H.; *Quim. Nova* **2005**, *6*, 996; Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Miguel, D. L. S.; Serea, A. A. T.; Prado, F. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 461.
- Araújo, D. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Piauí, Brasil, 2005; Dwivedi, S.; *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *114*, 114; Manna, P.; Sinhá, M.; Sil, P. C.; *Pathophysiology* **2007**, *14*, 71.
- Almeida, S. P.; Proença, C. E. B.; Sano, S. M.; Ribeiro, J. F.; *Cerrado: espécies vegetais úteis*, EMBRAPA-CPAC: Planaltina, Distrito Federal, 1998.
- Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Santana, A. L. B. D.; Alves, M. M.; Matos, M. F. C.; Scaliante, A. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1223.
- Sousa, C. M. M.; Silva, H. R.; Vieira Jr., G. M.; Ayres, M. C. C.; Costa, C. L. S.; Araújo, D. S.; Cavalcante, L. C. D.; Barros, E. D. S.; Araújo, P. B. M.; Brandão, M. S.; Chaves, M. H.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 351.
- Barreiros, A. L. B. S.; David, J. M.; David, J. P.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 113; Bianchi, M. L. P.; Antunes, L. M. G.; *Rev. Nutr.* **1999**, *12*, 123; Valko, M.; Izakovic, M.; Mazur, M.; Rhodes, C. J.; Telser, J.; *Mol. Cell. Biochem.* **2004**, *266*, 37.
- Kumaran, A.; Karunakaran, R. J.; *Food Chem.* **2006**, *97*, 109.
- Materska, M.; Perucka, I.; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1750.
- Galotta, A. L.; Boaventura, M. A.; Lima, L. A. R. S.; *Quim. Nova* **2008**, *6*, 1427.
- Jung, M. J.; Heo, S.-I.; Wang, M.-H.; *Food Chem.* **2008**, *108*, 482.
- Slade, D.; Ferreira, D.; Marais, J. P. J.; *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2177.
- Korver, O.; Wilkins, C.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5459.
- Kashiwad, Y.; *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1033.
- Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Martins, M.; Lopes, F. A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 229.
- Pizzolatti, M. G.; Cunha Jr., A.; Szpoganicz, B.; Sousa, E.; Braz-Filho, R.; Schripsema, J.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 466.
- Fang, J.-M.; Wang, K.-C.; Cheng, Y.-S.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3383.
- Matsuo, M.; Urano, S.; *Tetrahedron* **1976**, *32*, 229.
- Mahato, S. B.; Nandy, A. K.; Roy, G.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2199.
- De-Eknamkul, W.; Potduang, B.; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 389.
- Olea, R. S. G.; Roque, N. F.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 278.
- Burda, S.; Oleszek, W.; *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 2774.
- Kondo, K.; Kurihara, M.; Miyata, N.; Suzuki, T.; Toyoda, M.; *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *362*, 79.
- Vieira Júnior, G. M.; Sousa, C. M. M.; Cavalheiro, A. J.; Lago, J. H. G.; Chaves, M. H.; *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2159.
- Yilmaz, Y.; *Trends Food Sci. Technol.* **2006**, *17*, 64.