Quim. Nova, Vol. 32, No. 6, 1509-1512, 2009

Artigo

CONSTITUINTES 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 ^{1}H 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-picrylhidrazyl (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]

*e-mail: mariana@ufpi.br

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 ^{1}H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Brüker modelo Avance DRX-500, operando a 300, 500 MHz (^{1}H), 75 e 125 MHz (^{13}C). As placas cromatográficas foram preparadas utilizando-se uma mistura de gel de sílica 60 G Vetec e 60 GF_{254} 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 dicroísmo 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 dicroísmo 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.

Material vegetal

As folhas de *T. fagifolia* foram coletadas na cidade de Floriano - Piauí, Brasil, em setembro de 2002. A exsicata 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 H_2O/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/H_2O (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 ºC), 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 H_2O e aplicada em coluna Sep-Pak Waters Vac 35 cc (C_{18},10 g). Em seguida a coluna foi eluída com H_2O/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/CH_2Cl_2 (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/CH_2Cl_2 (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 ^{1}H [300 MHz, CD_3OD, 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$_{sin}$); 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 ^{13}C [75 MHz, CD_3OD, 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 ^{1}H [500 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm)]: 2,13 (s, 6H, CH_3); 2,17 (s, 3H, CH_3); 2,62 (t, *J*=6,7 Hz, 2H-4). RMN ^{13}C [125 MHz, $CDCl_3$, 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 ^{1}H [500 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm)]: 2,09 (s, 3H, CH_3); 2,11 (s, 3H, CH_3); 6,49 (s, 1H-7), 2,61 (t, *J*=6,9 Hz, 2H-4). RMN ^{13}C [125 MHz, $CDCl_3$, 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$^{\bullet}$ 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] = 35,846*X* – 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$_{branco}$) x 100] / 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 - CE_{50} - 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 ^{1}H e ^{13}C e comparação com dados da literatura, sendo a configuração absoluta da catequina determinada por dicroísmo circular.

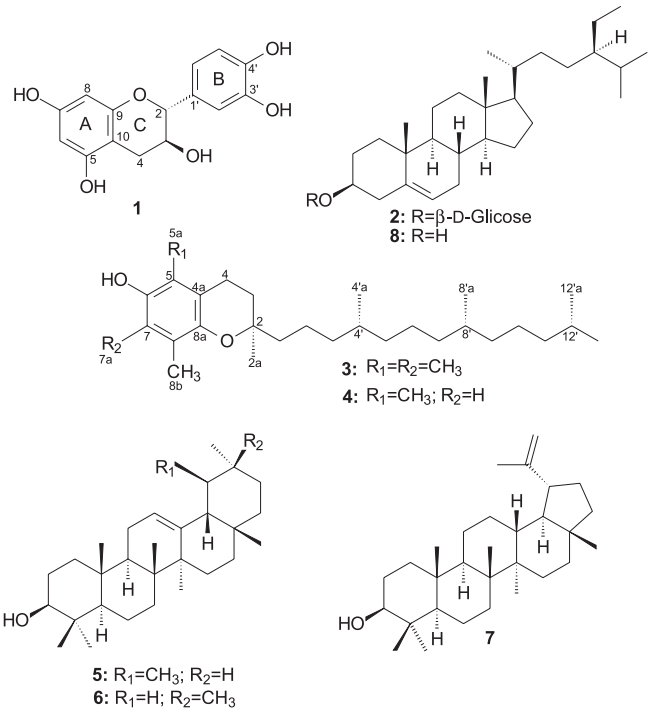


Figura 1. *Estruturas das substâncias isoladas do extrato etanólico das folhas de T. fagifolia*

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 ^{1}H e ^{13}C, 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 diasteriosômeros 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 quiral, 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 ^{1}H, 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 ^{1}H e ^{13}C foram consistentes com aqueles relatados na literatura para a estrutura proposta,[17] sendo adicionalmente observados no espectro de RMN ^{1}H sinais entre δ 2,02-2,19 relativos aos hidrogênios metílicos dos grupos acetatos, e no espectro de RMN ^{13}C, os sinais entre δ 20,5-20,7 e δ 169,3-170,6 atribuídos aos carbonos metílicos e carbonílicos, respectivamente.

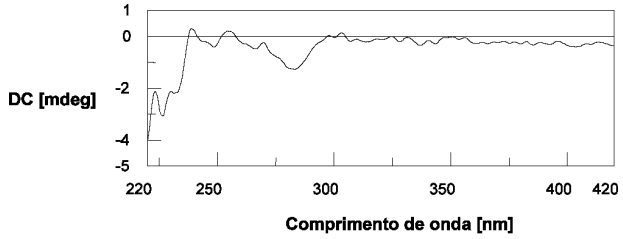


Figura 2. *Curva de dicroísmo circular (DC) da substância* **1**

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% (CE_{50}), conforme apresentado na Figura 3. Os valores da CE_{50} obedecem a seguinte ordem: fração hidroalcoólica < fração aquosa < extrato EtOH.

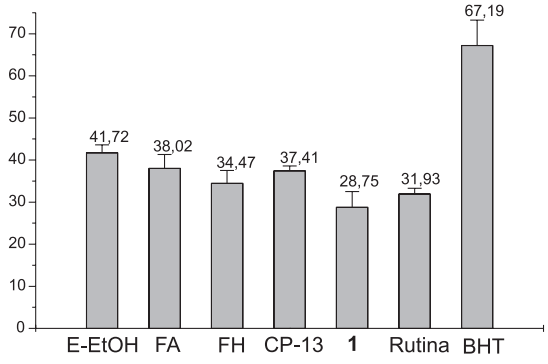


Figura 3. *Concentração eficiente (CE_{50}, em* μg/mL) do extrato etanólico (E-EtOH) e frações da *T. fagifolia. FA: fração aquosa; FH: fração hidroalcoólica; CP-13: mistura de flavonoides glicosilados;* **1***: (+)-catequina*

A CE_{50} em μg/mL da (+)-catequina (28,75 ± 3,78) foi menor que a da CP-13 (37,41 ± 1,18) e dos controles positivos BHT (67,19 ± 6,04) e rutina (31,93 ± 0,52). No entanto, considerando os valores de CE_{50} em μmol/mL, verificou-se que a (+)-catequina (9,90 ± 1,30x10^{-2}) tem menor atividade antioxidante que o controle positivo rutina (5,20 ± 0,09x10^{-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.

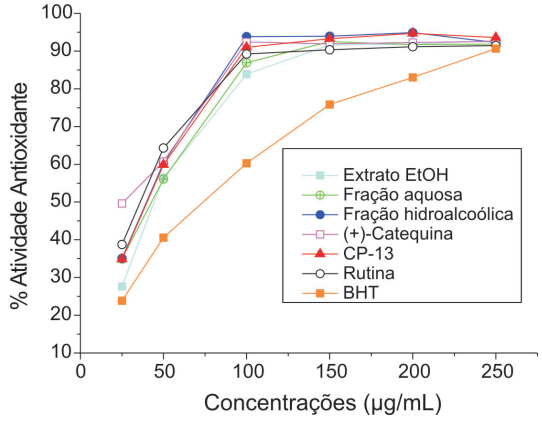


Figura 4. *Porcentagem de atividade antioxidante em função das concentrações no tempo de 30 min de reação*

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*-diidroxi no anel B, uma ligação dupla C_2-C_3 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 C_2-C_3 conjugada com a função 4-oxo no anel C, justificando assim sua menor atividade antioxidante, avaliada pela CE_{50}, 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 hidroalcoólica 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

1. Masoko, P.; Picard, J.; Eloff, J. N.; *S. Afr. J. Bot*. **2007**, *73*, 173.
2. 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.
3. 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.
4. Almeida, S. P.; Proença, C. E. B.; Sano, S. M.; Ribeiro, J. F.; *Cerrado: espécies vegetais úteis*, EMBRAPA-CPAC: Planaltina, Distrito Federal, 1998.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kumaran, A.; Karunakaran, R. J.; *Food Chem.* **2006,** *97*, 109.
9. Materska, M.; Perucka, I.; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 1750.
10. Galotta, A. L.; Boaventura, M. A.; Lima, L. A. R. S.; *Quim. Nova* **2008**, *6*, 1427.
11. Jung, M. J.; Heo, S.-I.; Wang, M.-H.; *Food Chem.* **2008**, *108*, 482.
12. Slade, D.; Ferreira, D.; Marais, J. P.J.; *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2177.
13. Korver, O.; Wilkins, C.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5459.
14. Kashiwad, Y.; *J. Nat. Prod*. **1992**, *55*, 1033.
15. Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Martins, M.; Lopes, F. A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 229.
16. Pizzolatti, M. G.; Cunha Jr., A.; Szpoganicz, B.; Sousa, E.; Braz-Filho, R.; Schripsema, J.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 466.
17. Fang, J.-M.; Wang, K.-C.; Cheng, Y.-S.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3383.
18. Matsuo, M.; Urano, S.; *Tetrahedron* **1976**, *32*, 229.
19. Mahato, S. B.; Nandy, A. K.; Roy, G.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2199.
20. De-Eknamkul, W.; Potduang, B.; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 389.
21. Olea, R. S. G., Roque, N. F.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 278.
22. Burda, S.; Oleszek, W.; *J. Agric. Food Chem*. **2001**, *49*, 2774.
23. Kondo, K.; Kurihara, M.; Miyata, N.; Suzuki, T.; Toyoda, M.; *Arch. Biochem. Biophys*. **1999**, *362,* 79.
24. Vieira Júnior, G. M.; Sousa, C. M. M.; Cavalheiro, A. J.; Lago, J. H. G.; Chaves, M. H.; *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2159.
25. Yilmaz, Y.; *Trends Food Sci. Technol*. **2006**, *17*, 64.