

ASPECTOS QUÍMICOS, BIOLÓGICOS E ETNOFARMACOLÓGICOS DO GÊNERO *Cassia*

Cláudio Viegas Junior*, Amanda de Rezende, Dulce Helena Siqueira Silva, Ian Castro-Gambôa e Vanderlan da Silva Bolzani

Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", CP 355, 14801-970 Araraquara - SP, Brasil

Eliezer J. Barreiro e Ana Luisa Palhares de Miranda

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68006, 21941-590 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Magna Suzana Alexandre-Moreira

Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas, 57020-720 Maceió - AL, Brasil

Maria Cláudia Marx Young

Seção de Bioquímica e Fisiologia de Plantas, Instituto de Botânica, 01061-970 São Paulo - SP, Brasil

Recebido em 4/5/05; aceito em 27/1/06; publicado na web em 11/8/06

ETHNOPHARMACOLOGICAL, BIOLOGICAL AND CHEMICAL ASPECTS OF THE *Cassia* GENUS. Species of *Cassia* are widely distributed in tropical and subtropical regions throughout the world, and have been extensively investigated chemically and pharmacologically. They are known to be a rich source of phenolic derivatives, most of them with important biological and pharmacological properties. Some Asian, African and Indian tribes use these species as a laxative, purgative, antimicrobial, antipyretic, antiviral and anti-inflammatory agent. Among a number of other classes of secondary metabolites, such as anthracene derivatives, anthraquinones, steroids and stilbenoids, biologically active piperidine alkaloids are an especially important bioactive class of compounds that showed to be restricted to a small group of *Cassia* species. In this paper we present an overview of the chemical, biological and ethnopharmacological data on *Cassia* published in the literature.

Keywords: *Cassia*; Fabaceae; Leguminosae.

INTRODUÇÃO

O gênero *Cassia* (Fabaceae) é constituído por mais de 600 espécies incluindo arbustos, árvores e ervas, distribuídas em regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo¹.

Recentemente, revisões na classificação botânica dos gêneros *Cassia* e *Senna* levaram à transposição taxonômica de espécies do gênero *Cassia* para o táxon *Senna*. Com a separação das leguminosas em três grupos distintos (Subfamílias Caesalpiniaceae, Mimosaceae e Papilionaceae), o gênero *Cassia*, agora incluído em Fabaceae (Leguminosae), diminuiu em tamanho; estudos de morfologia floral sustentam a classificação inalterada de muitas espécies, muito embora várias cassias ainda continuem sendo descritas como sinonímias de sennas². Espécies de *Cassia*, juntamente com aquelas com sinonímia *Senna* ou com algumas que mudaram para o grupo *Senna* após o novo sistema de classificação taxonômica adotado, constituem um dos maiores gêneros da família Fabaceae.

Em 1999, Agarkar e Jadge¹ publicaram uma pequena revisão descrevendo 10 espécies de *Cassia* quanto às suas indicações populares e composição química. Além deste, vários trabalhos destacam espécies como *C. auriculata*, *C. occidentalis*, *C. obtusifolia*, *C. tora*, *C. alata*, *C. angustifolia*, *C. autifolia*, *C. nodosa*, *C. sophera*, *C. torosa*, *C. nigrigans* e *C. cinnamom*, *C. fistula* por sua utilização popular em algumas regiões da Índia, Ásia e África, como laxativos e purgativos, sendo que estudos fitoquímicos e farmacológicos com algumas destas espécies comprovaram também propriedades antibacteriana³⁻⁵, antifúngica³⁻⁵, hepatoprotetora⁶ e antimalárica^{7,8}, o que demonstra o potencial farmacológico deste gênero vegetal.

Atualmente, cerca de 30 espécies vêm sendo estudadas e relatadas como fontes ricas em derivados fenólicos, antracênicos e

antraquinônicos, como *C. fistula*^{1,9,10}, *C. torosa*¹¹⁻¹⁴ e *C. sophera*¹⁵⁻¹⁷, descritos como as substâncias responsáveis pela atividade dos extratos de várias espécies medicinais (Tabela 1) utilizadas na Índia, Paquistão, Ceilão, Egito e vários outros países como purgativos, mas que também apresentam atividades antimicrobiana, bactericida, anti-ulcerogênica, anti-inflamatória, dentre outras aplicações^{1,3,4,6,9}.

Nos ecossistemas brasileiros, particularmente na Mata Atlântica, o gênero *Cassia* é muito freqüente, sendo que na região sudeste algumas espécies são bastante apreciadas devido à beleza de suas flores e, por consequência, muito utilizadas como plantas ornamentais¹⁸. Algumas espécies como *Cassia acutifolia*, *C. angustifolia* e *C. fistula* são bastante usadas na medicina tradicional como purgativos⁴. *C. fistula*, também conhecida como chuva-de-ouro ou simplesmente Senna, é muito apreciada pela beleza de seus cachos de flores amarelas e pelas propriedades laxativas de suas vagens, folhas e flores⁴. Além da ação laxativa^{4,19}, esta planta também é indicada em diversos países para tratamento de infecções bacterianas^{4,7}, reumatismo e lesões cutâneas¹⁹ (Tabela 1).

Esta revisão reúne dados etnofarmacológicos, biológicos (Tabela 1), farmacológicos (Tabela 2) e químicos (Figuras 1-8) descritos na literatura para espécies do gênero *Cassia* (sinonímia *Senna*), complementando trabalho anterior¹. Algumas das estruturas moleculares apresentadas estão descritas sem a estereoquímica definida, conforme sua citação na literatura.

PRINCIPAIS PROPRIEDADES BIO/FARMACOLÓGICAS E CONSTITUIÇÃO QUÍMICA DE ESPÉCIES DO GÊNERO *Cassia*

Uma das espécies mais representativas do potencial medicinal deste gênero é *C. fistula*, intensamente cultivada na Índia, Ceilão, China e Egito, onde tem várias indicações na medicina tradicional,

*e-mail: clauvieg@posgrad.iq.unesp.br

Tabela 1. Indicações etnofarmacológicas e biológicas de extratos de *Cassia* utilizados em medicina popular

Espécie de <i>Cassia</i>	Propriedades etnofarmacológicas e biológicas	Ref.
<i>C. abbreviata</i>	Contra dores abdominais e dor de dente	97
<i>C. absus</i>	Antitumoral e anti-asmática	68
<i>C. acutifolia</i>	Purgativa	98
<i>C. alata</i>	Tóxica para o gado, anti-ulcerogênica, contra doenças de pele, eczemas, bronquite, anti-asmática, antibacteriana e anti-helmíntica	3,94-96
<i>C. angustifolia</i>	Purgativa, laxativa e contra doenças cutâneas	86-88
<i>C. auriculata</i>	Adstringente, anti-helmíntica, antidiabética, ativa em desordens urinárias, contra conjuntivites e antibacteriana	3,76
<i>C. biflora</i>	Contra tumores quelóides, picadas de insetos e anti-reumática	92
<i>C. corymbosa</i>	Mutagênica	91
<i>C. fistula</i>	Purgativa, repelente de insetos, anti-reumática, anti-inflamatória, hipoglicemiante, antidermatite, anti-ofídica, antibacteriana, antiviral, antifúngica	1,3,4,9,19,21
<i>C. floribunda</i>	Nutricional	103
<i>C. frandis</i>	Antifúngica	3
<i>C. grandis</i>	Purgativa, anti-anêmica, adstringente, expectorante, sedativa	90, 91
<i>C. holosericea</i>	Antimicrobiana	31
<i>C. itálica</i>	Purgativa, contra gota, inibidor biliar, anti-reumática e parasiticida	93
<i>C. jahni</i>	Purgativa	48, 77
<i>C. kleinii</i>	Purgativa, hepatoprotetora	100, 101
<i>C. laevigata</i>	Contra dores de ouvido, alopecia, doenças biliares, cólera, expectorante, purgativa, uso oftálmico	102
<i>C. multijuga</i>	Antibiótica, contra infecções dérmicas e uso oftálmico	78, 79
<i>C. nigrigans</i>	Anti-ulcerogênica, anti-diarréica, vermífuga, anti-reumática, contraceptiva	24
<i>C. noname</i>	Diurética, tônica	75, 82
<i>C. obtusa</i>	Antipirética, antidiabética, anti-diarréica, uso oftálmico e contra doenças cutâneas	99
<i>C. obtusifolia</i>	Purgativa, diurética, aumenta acuidade visual, contra doenças oculares e hepatite, muito ativa contra larvas de mosquitos	73-75
<i>C. occidentalis</i>	Purgativa, tônica hepática, bactericida, antipirética, antitumoral, expectorante, anti-inflamatória, diurética, antifúngica, neurotóxica para bovinos	3, 85, 120
<i>C. petersiana</i>	Anti-sífilis, bactericida, antiviral, antitussígena, antipirética, contra gonorréia, purgativa, contra dores estomacais, anti-helmíntica, contra infecções cutâneas, inseticida	3, 33, 80
<i>C. pumila</i>	Purgativa	89
<i>C. purpúrea</i>	Antimicrobiana	31
<i>C. putibunda</i>	Antimicrobiana	34
<i>C. roxburghii</i>	Antimicrobiana	31
<i>C. siamea</i>	Purgativa	10,70,71,108
<i>C. siebereiana</i>	Tóxica	72
<i>C. singueana</i>	Anticonvulsivante, anti-ofídica, contra dores estomacais, constipação, gonorréia	69
<i>C. spectabilis</i>	Citotóxica, tóxica	49, 52-57, 65, 67
<i>C. tora</i>	Diurética, anti-astênica, antibacteriana, contra doenças cutâneas e eczemas, correção da visão	3, 75, 83, 84
<i>C. torosa</i>	Contra picadas de insetos, tônica, digestiva	11-14, 30
<i>C. trachypus</i>	Antimicrobiana	81
<i>C. zeylanicum</i>	Anti-ulcerogênica e anti-alérgica	1

como descritas na Tabela 1. Os extratos de várias partes desta planta são utilizados por algumas tribos indianas como agente anti-ofídico e no tratamento de infecções^{3,4} (Tabela 1). As folhas desta espécie apresentam atividades laxativa, purgativa e anti-reumática¹⁹ e o suco das folhas é utilizado em erisipelas e doenças cutâneas¹⁹ (Tabela 2). Estudos das frações de extratos de várias partes dessa planta demonstraram atividade significativa⁴ contra *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus vulgaris* e *Pseudomonas aerogenes* (bactérias gram-negativas), em dosagens entre 1000-5000 ppm e utilizando o cloranfenicol (30 µg/disco) como padrão positivo. Estes dados ressaltaram a importância desta planta como um potencial antibiótico natural⁴. A capacidade hepatoprotetora deste extrato foi demonstrada por uma fração rica em antraquinonas e esteróides obtida por fracionamento em alumina. Esta fração foi

administrada em ratos com danos hepáticos induzidos por CCl₄ e foi capaz de reverter significativamente as lesões hepáticas¹⁹.

No Nepal, *C. fistula* é uma espécie endêmica e a medicina tradicional local utiliza seu fruto para tratamento do reumatismo e da inflamação. Devido a estas indicações, o extrato metanólico de seus frutos foi avaliado quanto à atividade inibitória de mediadores pró-inflamatórios, como os leucotrienos. A inibição da biossíntese de LTB₄ em leucócitos polimorfonucleares bovinos foi efetiva (CI₅₀ = 38 µg/mL) e de modo dose-dependente. Em outro ensaio, este extrato também foi capaz de inibir a peroxidação de lipídios em fosfolipídeos cerebrais bovinos, o que indicou sua atividade antioxidante²⁰. Gupta e colaboradores⁹ avaliaram a atividade antitumoral das sementes de *C. fistula* em linhagens de carcinoma de Erlich. Os resultados indicaram claramente atividade antitumoral

por um mecanismo ainda desconhecido. A utilização desta planta na Indonésia como repelente de insetos estimulou um outro estudo, envolvendo a purificação de proteínas de defesa, que demonstrou atividade inibitória de protease associada à atividade antifúngica e repelente de insetos²¹.

O extrato das folhas de *C. occidentalis*, que é indicado como anti-inflamatório⁶ e bactericida³, consta de uma lista de plantas selecionadas para controle de doenças tropicais devido às indicações em alguns países africanos como antimalárica^{7,8} (Tabela 2). Estudos de inibição do crescimento de *Plasmodium falciparum* revelaram a atividade inibitória do extrato em concentrações de 6-600 µg/mL, quando comparado ao cloridrato de quinina⁷. Outros estudos farmacológicos confirmaram que o extrato diclorometânico das folhas de *C. occidentalis* possui atividade antimalárica *in vitro*, sendo capaz de inibir até 81% do desenvolvimento do parasita. Por outro lado, há relatos de que cada parte da planta possui atividade e aplicação distintas. Em particular, infusões das folhas são utilizadas em alguns países africanos como purgativo, diurético e como loção ocular⁸; quando ferveridas, as folhas são úteis também no tratamento da febre⁸ (Tabela 1). A presença abundante de derivados antraquinônicos nos extratos estudados indicou que tais substâncias poderiam ser as responsáveis por tais atividades^{7,8}. Em especial a 1,8-diidroxiantraquinona (**1**) (Figura 1) foi considerada uma dos constituintes ativos por apresentar atividade antimalárica *in vitro*²², o que confirmou os resultados obtidos por Tona e colaboradores⁸.

As folhas e raízes de *C. nigricans*, muito comuns na medicina tradicional nigeriana, são indicadas para tratamento de úlceras gástricas²³, disfunções gastrointestinais, dor reumatóide e como contraceptivo²⁴; no Senegal e na Guiné Francesa é utilizada como vermífugo²³ (Tabelas 1 e 2). Entretanto, não há relatos na literatura que validem tais atividades, o que estimulou Nwafor e Okwuasaba²⁴ a investigarem o extrato das folhas quanto à atividade anti-diarréica e anti-ulcerogênica. Modelos farmacológicos baseados na indução de lesão gástrica por etanol e indometacina revelaram a capacidade do extrato em reverter tal lesão de modo dose-dependente, aparentemente por mobilização de prostaglandinas na mucosa gástrica. Por outro lado, os resultados obtidos em vários experimentos sugerem que o extrato estudado é capaz de atuar como inibidor das funções gastrointestinais, mobilidade e secreção, efeito que pode ser relacionado à ativação do sistema α_2 -adrenoceptor e pode resultar no controle da diarréia²⁴. A análise fitoquímica do extrato das folhas de *C. nigricans* revelou a presença de taninos, saponinas e flavonóides, substâncias conhecidas por afetarem a integridade de membranas²¹. Os taninos são vasoconstritores, mas principalmente sua adstringência está relacionada à prevenção de desenvolvimento de úlcera por precipitação de microproteínas que, por sua vez, formarão uma película protetora contra enzimas proteolíticas²⁵. Os flavonóides podem atuar na prevenção da úlcera por aumentarem a resistência capilar e melhorar a microcirculação²⁶.

Algumas comunidades indígenas indianas utilizam as sementes de *C. italica*, uma erva perene de regiões subtropicais e áridas, como purgativa (Tabela 1). Estudos fitoquímicos relataram a ocorrência de senosídeos^{27,28}, carboidratos, taninos, saponinas²⁷, flavonóides²⁹ e antraquinonas²⁸ nas vagens e folhas dessa planta.

Outra espécie de alto valor medicinal é *C. torosa*. No Japão, muitos trabalhos foram realizados com várias espécies nativas e exóticas de *Cassia*, com objetivo de validar suas propriedades medicamentosas e isolar os metabólitos ativos. Na medicina popular japonesa, as folhas frescas dessa planta são utilizadas no tratamento de picadas de insetos¹¹, como digestivo, tônico e antídoto³⁰ (Tabela 1). O estudo fitoquímico das sementes, raízes e folhas de *C. torosa* levou ao isolamento de diversos flavonóides, hidroantracenos, lactonas naftalênicas e antraquinonas^{11-14,30}. Destes constituintes, algumas

antraquinonas, biantraquinonas glicosiladas e flavonas foram os constituintes responsáveis pelas atividades mencionadas¹¹⁻¹³.

Estudos sobre a atividade anti-alérgica do torosósideo A (**2**)¹³, torosósideo B (**3**), torosacrisona-8-O-6''-malonil- β -gentiobiosídeo (**4**) e torosacrisona 8-O-gentiobiosídeo (**5**)¹² (Figura 1) confirmaram a forte atividade inibitória de **3** e moderada de **4** e **5** sobre leucotrienos B₄, C₄, D₄ e E₄ liberados em peritônio de ratos^{12,13}.

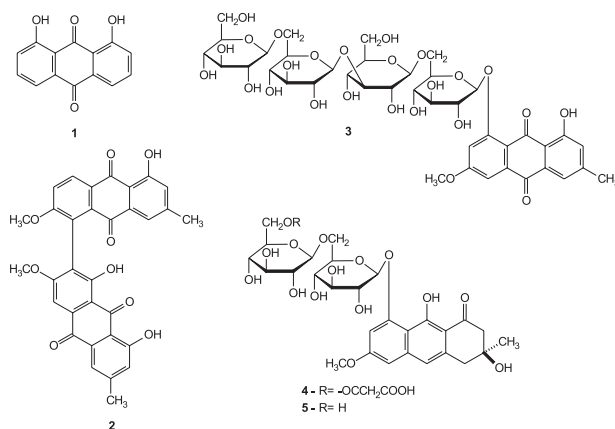


Figura 1. Substâncias bioativas isoladas de *C. occidentalis* e *C. torosa*

Das flores e folhas desta planta foram isolados a fissiona (**6**), (-)-floribundona-2 (**7**), (-)-floribundona-1 (**8**), torosanina-9,10-quinona (**9**), 5,7-diidroxicromona (**10**), crisoeriol (**11**), torosaol-III (**12**), torosaflavona C (**13**) e torosaflavona D (**14**, Figura 2). Ensaios utilizando culturas de tecidos demonstraram a atividade citotóxica pronunciada da quinona **9** (ED₅₀ = 2,4 µg/mL), da bitorosacrisona **12** (ED₅₀ = 1,8 µg/mL) e da flavona **13** (ED₅₀ = 2,74 µg/mL) contra linhagens de células KB^{14,30} (Tabela 2).

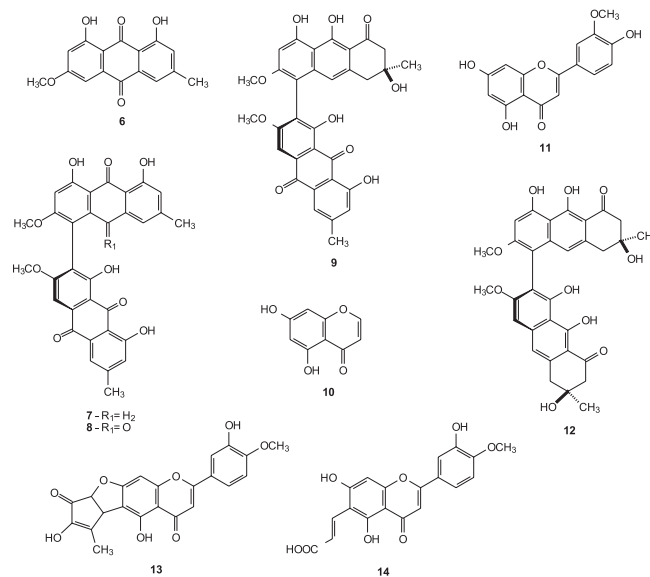


Figura 2. Metabólitos ativos presentes nas flores e nas folhas de *C. torosa*

Várias espécies da subfamília Caesalpinioideae foram coletadas no Paquistão e submetidas à avaliação das atividades antibacteriana e antifúngica³¹. Dez espécies de *Cassia* foram avaliadas na concentração de 400 µg/mL e, de modo geral, todos os extratos metanólicos (na maioria ricos em flavonóides e outros compostos fenólicos) foram eficientes na inibição de bactérias e fungos. Os extratos

metanólicos de *C. angustifolia* e *C. alata*, ricos em terpenos e quinonas, respectivamente, demonstraram 100% de inibição no crescimento de *Staphylococcus pyogenes* e *Corynebacterium diphtheriae* e o de *C. fistula* inibiu em 100% a cultura de *Candida albicans*³¹.

As protobutinidinas **15-17** (Figura 3), uma classe de antocianidinas, foram isoladas de *C. petersiana*³³ e demonstraram bons resultados quanto à capacidade inibitória de lipases. Dímeros estruturalmente semelhantes também foram obtidas dos frutos de *C. noname*. Estes compostos e alguns análogos sintéticos foram investigados quanto à atividade inibitória de lipases. Esses resultados evidenciaram que as flavanas simples são mais potentes na inibição de lipases, podendo ainda atuar como inibidoras de crescimento em insetos³⁴.

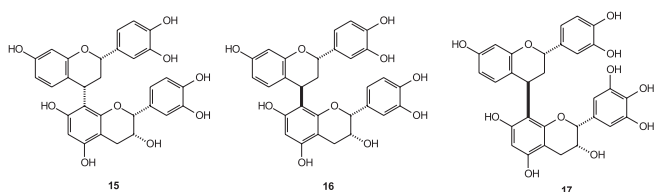


Figura 3. Flavanas diméricas inibidoras de lipases isoladas de *C. petersiana*

A presença de estilbenóides não é muito comum no gênero *Cassia*, sendo restritos a *C. putibunda*³⁵ e *C. garretiana*^{36,37}. Esta última, forneceu os cassigaróis A-D (**18-21**) e cirpusina B (**22**), bem como os estilbenóides, cassigaróis E-G (**23-25**)^{36,37} (Figura 4).

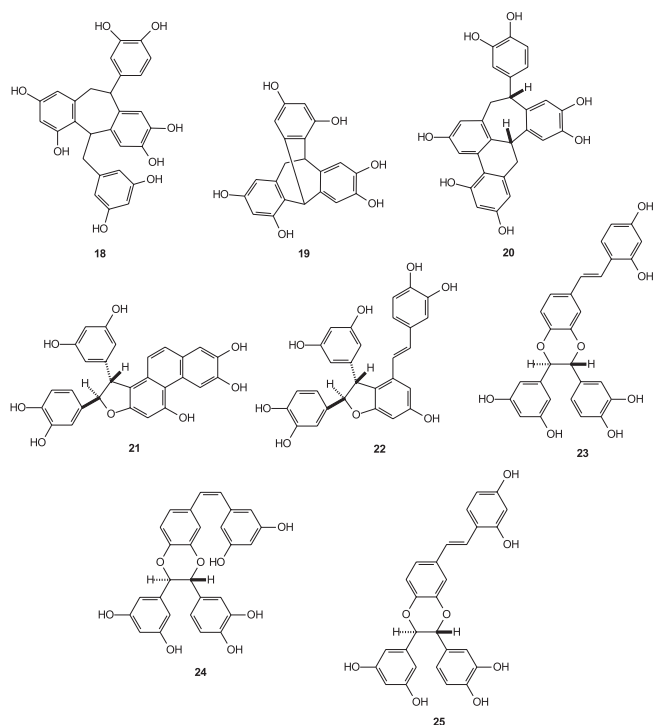


Figura 4. Estilbenóides isolados de *C. garretiana*

Cassia mimosoides é um exemplo muito peculiar quanto ao seu metabolismo e interação com o ambiente, uma vez que faz parte de um grupo vegetal bastante restrito de plantas, conhecidas como nictinásticas ou plantas que “dormem”. À noite, suas folhas se “fecham” e “acordam” ao amanhecer, permanecendo no período diurno com as folhas abertas. Este mecanismo fisiológico é chamado de movimento nictinástico e é controlado por um “relógio bioló-

gico” que depende da luminosidade solar. O estudo dos mediadores químicos responsáveis por este movimento permitiu concluir que o movimento nictinástico foliar é controlado por um balanço entre substâncias envolvidas no mecanismo de abertura das folhas. Primeiramente, foi isolado de *C. mimosoides*, o chelidonato de potássio (**26**) (Figura 5), substância reconhecida como responsável pela capacidade de fechar as folhas. Mais recentemente, foi isolado pelo mesmo grupo, o 4-*O*-β-*D*-glicopiranosil-*cis*-*p*-cumarato de cálcio (**27**) (Figura 5), que parece atuar no processo de abertura foliar. Estes estudos foram guiados por ensaios que utilizam folhas da própria planta e têm servido como sistema para estudo de outras substâncias envolvidas no movimento nictinástico de espécies de outros gêneros vegetais³⁸.

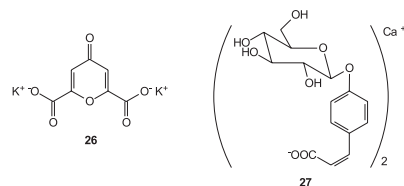


Figura 5. Metabólitos isolados de *C. mimosoides* responsáveis pelo processo nictinástico

Cassias no Brasil e a bioprospeção de novos fármacos

A maioria das espécies de *Cassia* e de *Senna* que ocorrem no Brasil, tais como *C. spectabilis*, *C. carnaval* e *C. excelsa*, revelou a presença de alcalóides piperidínicos como constituintes majoritários e, portanto, de grande importância na bioprospeção de novos fármacos. Estas substâncias são particularmente interessantes em virtude das propriedades tóxicas e farmacológicas demonstradas em diversos ensaios *in vitro* e *in vivo* realizados com extratos e substâncias puras isoladas de *C. excelsa* e *C. spectabilis*, dentre outras.

Nestas espécies, os metabólitos secundários de maior interesse são os alcalóides do tipo 2,6-dialquil-piperidin-3-óis. Alguns poucos exemplos de outras classes químicas isoladas destas espécies são as flavonas glicosiladas **28** e **29**³⁹, os ésteres alifáticos de cadeia longa **30** e **30a**, a cromona glicosilada **31**⁴⁰ (Figura 6) e polissacarídeos⁴¹, obtidos das sementes de *C. spectabilis*.

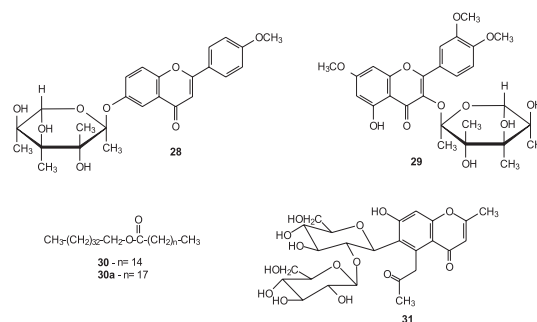


Figura 6. Flavonas, ésteres e cromona isolados das sementes de *C. spectabilis*

Em 1964, foi isolada pela primeira vez a (-)-cassina (**32**, Figura 7) presente nas folhas de *C. excelsa*⁴². Sua estrutura e estereoquímica foram discutidas e propostas várias vezes, por diferentes grupos⁴³.

Mais tarde, Christofidis^{44,45} estudando os extratos das sementes de *C. spectabilis*, re-isolaram a cassina (**32**) e a carnavalina (**33**), relatadas por Lythgoe e Vernengo⁴⁶ e suas estruturas corretas foram

Tabela 2. Propriedades farmacológicas evidenciadas para espécies de *Cassia* e *Senna*

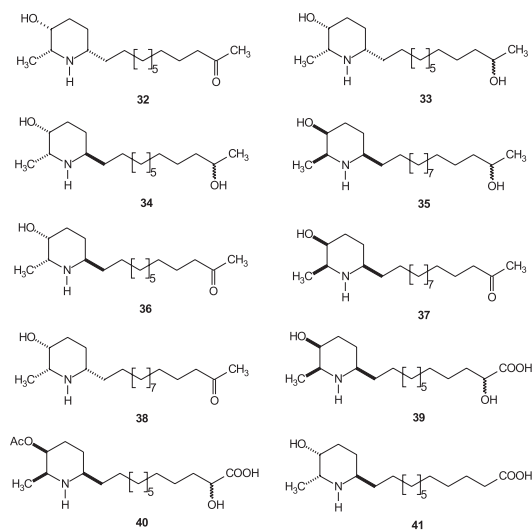
Espécie de <i>Cassia</i>	Propriedades farmacológicas	Ref.
<i>C. abbreviata</i>	Contra doenças venéreas, bactericida	117
<i>C. acutifolia</i>	Purgativa	98
<i>C. alata</i>	Antimicrobiana, antifúngica, efeitos tóxicos	95, 116
<i>C. angustifolia</i>	Antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana	31, 88, 104
<i>C. aurantifolia</i>	Antibiótica, antimalárica, antitumoral, purgativa, ação cardiovascular, neuronal e bactericida	115
<i>C. auriculata</i>	Bactericida, fungicida e antidiabética	3, 31, 107
<i>C. eucalyptus</i>	Antibiótica, antimalárica, antitumoral, purgativa, ação cardiovascular, neuronal e bactericida	115
<i>C. fistula</i>	Bactericida, anti-inflamatória, hepatoprotetora, fungicida, antitumoral, laxativa, anti-reumática, antioxidante	4, 10, 19, 21, 31, 75
<i>C. hirta</i>	Antibiótica, antimalárica, antitumoral, purgativa, ação cardiovascular, neuronal, bactericida	115
<i>C. holosericea</i>	Bactericida, fungicida	31
<i>C. itálica</i>	Antibacterina, antitumoral, citotóxica, anti-inflamatória, antipirética, analgésica, liberadora de prostaglandinas, antiviral	31, 32, 93
<i>C. nigrigans</i>	Anti-úlceras, anti-diarréica	23, 24
<i>C. noname</i>	Inibitória de lipases	34, 75
<i>C. obtusifolia</i>	Antiagregante plaquetária, anti-histamínica	74, 75, 106
<i>C. occidentalis</i>	Bactericida, fungicida, antiviral, hepatoprotetora, antimalárica	3, 6, 8, 31, 32, 76, 113-115
<i>C. petersiana</i>	Inibidora de lipases	37
<i>C. purpúrea</i>	Bactericida, fungicida	31
<i>C. putibunda</i>	Citotóxica	35
<i>C. roxburghii</i>	Bactericida, fungicida	31
<i>C. siamea</i>	Bactericida, fungicida, antiviral, antioxidante	31, 71, 105
<i>C. singueana</i>	Bactericida	105
<i>C. singueana</i>	Contra doenças venéreas, bactericida	117
<i>C. spectabilis</i>	Analgésica, anti-inflamatória, inibitória de superóxido, anestésica	50, 51, 53, 57, 66, 103
<i>C. tora</i>	Hepatoprotetora, citoprotetora, fungicida, bactericida, antimutagênica, anti-inflamatória	4, 75, 76, 84, 109-112, 118, 119
<i>C. torosa</i>	Citotóxica, anti-inflamatória	37, 57

propostas. Também foram isoladas a (-)-6-*iso*-carnavalina (**34**), a (-)-espectralina (**35**), 6-*iso*-cassina (**36**) e a (+)-espectralina (**37**)⁴⁷ (Figura 7). Em 1971, a cassina e a carnavalina foram identificadas nas flores de *C. jahni*, usada como purgativo nos Andes Venezuelanos⁴⁸ (Tabela 1).

Cassia spectabilis é a espécie de *Cassia* nativa do Brasil que tem apresentado a maior diversidade de alcalóides piperidínicos⁴⁹ e vários efeitos farmacológicos dessas substâncias vêm sendo confirmados⁵⁰⁻⁵³.

Na busca por substâncias potencialmente ativas e candidatas a fármacos antineoplásicos, Bolzani e colaboradores⁴⁹ estudaram a atividade de alcalóides piperidínicos isolados das folhas de *C. spectabilis* no reparo do DNA de linhagens mutantes de *S. cerevisiae*. Foi a primeira vez que um estudo foi dirigido para tal atividade, tendo sido isolados 7 alcalóides: (-)-espectralina (**38**), leptofilina-A (**39**), 3-acetil-leptofilina-A (**40**), a leptofilina-B (**41**), a (-)-espectralina (**35**), a carnavalina (**33**) e a 6-*iso*-carnavalina (**34**) (Figura 7). Destes, os compostos **38-40** inibiram seletivamente o desenvolvimento das linhagens mutantes de *S. cerevisiae*, demonstrando citotoxicidade seletiva^{49,54-56}.

Alguns autores associam a importância biológica de alguns tipos de alcalóides piperidínicos hidroxilados com sua semelhança estrutural com carboidratos, denominando-os aza-açúcares. Estes alcalóides capazes de mimetizar monossacarídeos, devido à semelhança estrutural da subunidade açúcar do substrato natural, onde o átomo de oxigênio é substituído por nitrogênio, são largamente dis-

**Figura 7.** Alcalóides piperidínicos isolados de *C. spectabilis* e *C. jahni*

tribuídos em plantas e microorganismos⁵⁷⁻⁵⁹. Compostos com estas características passaram a receber atenção especial no planejamento de novos fármacos seletivos, em virtude das características estruturais singulares que têm fundamentado sua classificação por alguns autores como compostos híbridos carboidrato-lipídicos. Isto se

deve à similaridade estrutural da cadeia alifática ao fosfolípido de membrana, a esfingosina (**42**)^{57,60-63} (Figura 8).

Os piperidínicos 2,6-dissubstituídos são um grupo de aza-açúcares ativos, restritos a poucas espécies vegetais dos gêneros *Cassia* e *Prosopis* (Leguminosae) (*P. Africana*⁵⁷ e *P. Juliflora*⁶⁴) e que revelaram atividades analgésica⁵⁷, anestésica⁵⁷ e antibiótica^{57,64}. Recentemente, alguns alcalóides deste tipo foram também isolados em hidróides marinhos (*Corydendrium parasiticum*) nos quais exercem função de defesa⁶⁵.

Alguns grupos de pesquisa estudaram, independentemente, a constituição química de extratos de *C. spectabilis* (sinonímia *Senna spectabilis*) obtidos no Brasil, na África e Tailândia e isolaram alcalóides piperidínicos diferentes que demonstraram atividades biofarmacológicas, reforçando ainda mais o interesse neste tipo de substâncias^{50-53,66,67}.

A (-)-espectralina (**38**) isolada das flores de *C. spectabilis*⁵¹ foi avaliada em modelos farmacológicos *in vivo*, que confirmaram sua potente atividade analgésica periférica, apesar de ser muito tóxica. Aparentemente, sem ação central e com atividade anti-inflamatória pouco significativa, esta substância age por um mecanismo ainda desconhecido, mas que está provavelmente associado a receptores vanilóides^{50,51}. Por outro lado, a 3-*O*-acetil-espectralina (**43**, Figura 9), presente nas flores e nos frutos da mesma planta⁵¹, demonstrou atividade analgésica um pouco menor que **38**, entretanto não apresentou nenhum dos efeitos tóxicos agudos observados para (-)-espectralina⁵³.

Kamo e colaboradores⁶⁶ conduziram uma pesquisa com plantas africanas na busca por novos inibidores da produção de ânions superóxido, espécies químicas que podem estar associadas à inflamação, câncer e hipertensão. Os estudos guiados por testes em macrófagos demonstraram a capacidade do extrato metanólico de *C. spectabilis* de suprimir a produção de superóxido. O fracionamento desse extrato levou ao isolamento da espectamina A (**44**) e B (**45**, Figura 8), dois alcalóides piperidínicos inéditos, análogos da 6-*iso*-cassina (**36**). Estas duas substâncias foram avaliadas em testes com macrófagos e xantina oxidase, o que evidenciou a capacidade de suprimir a produção de superóxido de ambas, embora o composto **44** tenha sido muito mais ativo que seu análogo **45**.

Na Tailândia, *C. spectabilis* também é uma planta ornamental e o conhecimento de que suas folhas e sementes contêm alcalóides tipo 3-piperidínicos, muitos dos quais com atividade citotóxica, levaram Sriphong e colaboradores⁶⁷ a investigar a constituição química de suas flores. Neste estudo, foi re-isolada a cassina (**32**), juntamente com o derivado inédito 3-*O*-benzoilado **46** e dois novos alcalóides piperidínicos, **47** e **48** (Figura 8). Estas substâncias foram submetidas a ensaios de letalidade frente a *Artemia salina* e de citotoxicidade frente a linhagens de células KB. No ensaio de citotoxicidade, a cassina (**32**), seu análogo **46** e o *N*-óxido piperidínico **48** mostraram-se bastante ativos (CI₅₀ = 5,2, 3,7 e 2,0 µg/mL, respectivamente)⁶⁷.

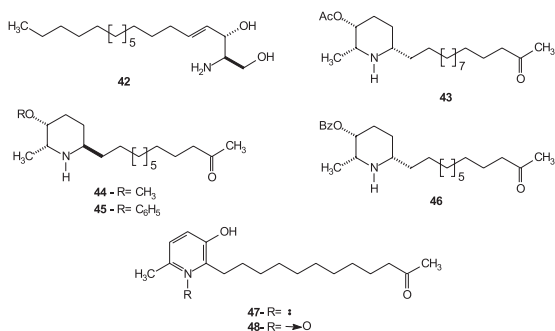


Figura 8. Esfingosina e alcalóides bioativos isolados de *C. spectabilis*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Espécies do gênero *Cassia* revelaram uma grande diversidade de substâncias inéditas e bioativas, com padrões moleculares variados. A literatura relata o isolamento de mais de 350 metabólitos secundários em espécies deste gênero distribuídas em regiões tropicais e subtropicais de várias partes do mundo. Estes estudos evidenciaram a ocorrência de substâncias de várias classes, sendo as antraquinonas, flavonóides e outros compostos fenólicos os constituintes mais freqüentes na maioria das espécies.

Estudos de validação dos dados etnofarmacológicos confirmaram inúmeras indicações populares para diversas espécies de *Cassia*, incluindo atividade anti-ulcerogênica, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antipirética e analgésica. Por serem bastante raros e responsáveis por atividades farmacológicas importantes, os alcalóides piperidín-3-óis 2,6-dissubstituídos merecem destaque, uma vez que são muito abundantes em pelo menos três espécies da família Fabaceae-Caesalpinioideae.

Cassia spectabilis mostrou-se uma fonte valiosa de alcalóides piperidínicos e piperidínicos com características carboidrato-lipídicas, dada sua natureza híbrida constituída por um núcleo *N*-heterocíclico hidroxilado polar e uma cadeia alifática hidrofóbica. Desta espécie já foram isolados e identificados cerca de 20 alcalóides, incluindo alguns inéditos, que vêm sendo alvo de estudos farmacológicos sem precedentes na literatura. O padrão molecular singular apresentado por estes derivados deve ser responsável pelo largo espectro de atividades farmacológicas, incluindo analgesia⁵⁰, citotoxicidade^{51,52,67}, atividade anti-inflamatória⁵¹ e inibitória de superóxido⁶⁶.

O interesse pela investigação farmacológica dessa classe de compostos vem estimulando vários grupos de pesquisa a desenvolverem metodologias sintéticas que possibilitem sua obtenção em quantidades superiores àquelas produzidas pelas fontes naturais, mas com elevado controle e rendimento estereoquímicos.

A identificação, por alguns autores, da natureza híbrida dessas substâncias, que a princípio reforçaria uma característica lipofílica desejável em vários mecanismos de ação, aliada à semelhança com os aza-açúcares, trouxe uma nova forma de investigação, sobretudo na busca por derivados antivirais e antitumorais. A contínua identificação de novos metabólitos de *Cassia*, aliada aos novos métodos de avaliação farmacológica e biológica em projetos de bioprospecção de fármacos está sendo determinante na reavaliação de vários extratos vegetais, objetivando a busca por novas classes químicas, a identificação de metabólitos ativos e, preferencialmente, seletivos a determinados alvos biológicos.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa Biota-FAPESP, à FAPESP e ao CNPq pelos financiamentos à pesquisa e pelas bolsas concedidas.

REFERÊNCIAS

- Agarkar, S. V.; Jadge, D. R.; *Asian J. Chem.* **1999**, *11*, 295.
- <http://www.blackwoodconservation.org>; <http://www.zimbabweflora.co.zw/>; <http://www.mgonline.com/cassiafistula.html>, acessadas em Setembro 2005.
- Samy, R. P.; Ignacimuthu, S.; *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *69*, 63.
- Samy, R. P.; Ignacimuthu, S.; Sen, A.; *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *62*, 173; Asseleih, L. M. C.; Hernandez, O. H.; Sanchez, J. R.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3095.
- Palamichamy, S.; Amala, B.; Nagaragan, S.; *Fitoterapia* **1991**, *62*, 249.
- Jafri, M. A.; Subhani, M. J.; Javed, K.; Singh, S.; *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *66*, 355.
- Tiwari, R. D.; Misra, G. R.; *Planta Med.* **1985**, *28*, 182.
- Tona, L.; Ngimbi, N. P.; Tsakala, M.; Mesia, K.; Cimanga, K.; Apers, S.; Bruyne, T. D.; Pieters, L.; Totté, J.; Vlietinck, A. J.; *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *68*, 193.

9. Gupta, V.; Agrawal, A.; Singh, J.; Tiwari, H. P.; *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1989**, *28*, 282; Maresh, V. K.; Sharma, R.; Singh, R. S.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 733.
10. Kuo, Y-H.; Lu, P-H.; Wein, Y-S.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1165.
11. Kitanaka, S.; Ogata, K.; Takido, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2441.
12. Kanno, M.; Shibano, T.; Takido, M.; Kitanaka, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 915.
13. Kitanaka, S.; Takido, M.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 717; Takido, M.; Kitanaka, S.; Takahashi, S.; Tanaka, T.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 425.
14. Kitanaka, S.; Takido, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2588; Kitanaka, S.; Takido, M.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2103.
15. Joshi, T.; Dass, A.; Pandey, S.; Shukla, S.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 3073; Dass, A.; Joshi, T.; Shukla, S.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2689.
16. Malhotra, S.; Misra, K.; *Planta Med.* **1982**, *46*, 247.
17. Malhotra, S.; Misra, K.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 197.
18. Lorenzi, H.; *Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil*, 2ª ed., Plantarum: Nova Odessa, 1998, vol. 1.
19. Bhakta, T.; Mukherjee, P. K.; Mukherjee, K.; Banerjee, S.; Mandal, S. C.; Maity, T. K.; Pal, M.; Saha, B. P.; *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *66*, 277.
20. Sunil, K. K. C.; Müller, K.; *Phytoter. Res.* **1998**, *12*, 526.
21. Gupta, M.; Mazumder, U. K.; Ath, N.; Mukhopadhyay, D. K.; *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *72*, 151.
22. Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Pieters, L.; Turger, C. A.; Vlietinck, A. J.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 688.
23. Akah, P. A.; Orisakwe, O. E.; Gamaniel, K. S.; Shittu, A.; *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *62*, 123.
24. Nwafor, P. A.; Okwuasaba, F. K.; *Fitoterapia* **2001**, *72*, 206.
25. Aguwa, C. N.; Nwago, S. O.; *Nig. J. Pharm. Sci.* **1988**, *4*, 16.
26. John, T. A.; Onabanjo, A. O.; *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *29*, 87.
27. Sharma, H. K.; Daiya, K. S.; Chauhan, D. D.; *J. Econ. Taxon. Bot.* **1982**, *3*, 230.
28. Jain, S. C.; Sharma, R. A.; Jain, R.; *Fitoterapia* **1996**, *67*, 82; Jain, S. C.; Sharma, R. A.; Jain, R.; *Plant Physiol. Biochem.* **1997**, *24*, 43.
29. El-Sayed, N. H.; Dooh, A. M.; El-Khrisy, E. A. M.; Mabry, T. J.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2187.
30. Kitanaka, S.; Takido, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3254.
31. Ali, M. S.; Azhar, I.; Amtul, Z.; Ahmad, V. U.; Usmanghani, K.; *Fitoterapia* **1999**, *70*, 299.
32. Jain, S. C.; Jain, R.; Sharma, R. A.; Capasso, F.; *J. Ethnopharmacol.* **1997**, *58*, 135.
33. Coetzee, J.; Mciteka, L.; Malan, E.; Ferreira, D.; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 737; Coetzee, J.; Mciteka, L.; Malan, E.; Ferreira, D.; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 795.
34. Hatano, T.; Yamashita, A.; Hashimoto, T.; Ito, H.; Kubo, N.; Yoshiyama, M.; Shimura, S.; Itoh, Y.; Okuda, T.; Yoshida, T.; *Phytochemistry* **1997**, *46*, 893.
35. Messana, I.; Ferrari, F.; Cavalcanti, M. S. B.; Morace, G.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 708.
36. Baba, K.; Kido, T.; Maeda, K.; Taniguchi, M.; Kozawa, M.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3215.
37. Baba, K.; Kido, T.; Taniguchi, M.; Kozawa, M.; *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1509.
38. Ueda, M.; Ohnuki, T.; Yamamura, S.; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 633.
39. Singh, M.; Singh, J.; *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1985**, *40*, 550.
40. Singh, M.; Singh, J.; *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1984**, *39*, 1425.
41. Kapoor, V. P.; Taravel, F. R.; Joseleau, J-P.; Milas, M.; Chanzy, H.; Rinaudo, M.; *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 231.
42. Highet, R. J.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 471.
43. Highet, R. J.; Highet, P. F.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1275.
44. Christofidis, I.; Welter, A.; Jadot, J.; *Tetrahedron* **1977**, *33*, 977.
45. Christofidis, I.; Welter, A.; Jadot, J.; *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3005.
46. Lythgoe, D.; Vernengo, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1133.
47. Rice, W. Y.; Coke, J. L.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1010.
48. Mendez, A. M.; *Phytochemistry* **1971**, *10*, 2255.
49. Bolzani, V. S.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5929.
50. Alexandre-Moreira, M. S.; Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; *Planta Med.* **2003**, *69*, 795.
51. Viegas Jr., C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2003.
52. Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Young, M. C. M.; Tomazela, D.; Eberlin, M. N.; Barreiro, E. J.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 908.
53. Viegas Jr., C.; de Rezende, A.; Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S.; *Resumos da 48ª Jornada Farmacêutica da UNESP, Araraquara, Brasil, 2001*; Viegas Jr., C.; Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S.; *Resumos da 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 2002; Viegas Jr., C.; Moreira, M. S. A.; Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S.; *Resumos da 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, em Poços de Caldas, Brasil, 2002; Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; *Resumos da 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 2003.
54. Bolzani, V. S.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I.; *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1683.
55. Bolzani, V. S.; Trevisan, L. M. V.; Izumizawa, C. M.; Young, M. C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 157.
56. Bolzani, V. S.; Young, M. C. M.; Furlan, M.; Cavalheiro, A. J.; Araújo, A. R.; Silva, D. H. S.; Lopes, M. N.; *An. Acad. Bras. Ci.* **1999**, *71*, 181.
57. Cook, G. R.; Beholz, L. G.; Stille, J. R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1669.
58. Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Momose, T.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3715.
59. Banba, Y.; Abe, C.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 817.
60. Pahl, A.; Oetting, J.; Holzkamp, J.; Meyer, H. H.; *Tetrahedron* **1997**, *57*, 7255.
61. Momose, T.; Toyooka, N.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5785.
62. Inoue, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T.; *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.
63. Inoue, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T.; *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.
64. Ahmad, V. U.; Basha, A.; Haque, W.; *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1978**, *33*, 347.
65. Linquist, N.; Shigematsu, N.; Pannell, L.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1290.
66. Kamo, T.; Machara, K.; Sato, K.; Hirota, M.; *Heterocycles* **2003**, *60*, 1303.
67. Sripthong, L.; Sotanaphun, U.; Limsirichaikul, S.; Wetwitayaklung, P.; Chaichantipiyuth, C.; Pummangura, S.; *Planta Med.* **2003**, *69*, 1054.
68. Rao, R. V. K.; Rao, J. V. L. N. S.; Vimaladevi, M.; *J. Nat. Prod.* **1978**, *42*, 299.
69. Mutasa, S. L.; Khan, M. R.; Jewers, K.; *Planta Med.* **1990**, *56*, 244.
70. Wagner, H.; El-Sayyad, S. M.; Seligmann, O.; Chari, V. M.; *Planta Med.* **1978**, *33*, 258.
71. Thongsard, W.; Chainakul, S.; Bennet, G. W.; Marsden, C. A.; *J. Pharm. Biochem. Anal.* **2001**, *25*, 853.
72. Waterman, P. G.; Faulkner, D. F.; *Planta Med.* **1979**, *37*, 178.
73. Kitanaka, S.; Takido, M.; *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1951; Yang, Y-C.; Lim, M-Y.; Lee, H-S.; *J. Agric. Food. Chem.* **2003**, *51*, 7629.
74. Kitanaka, S.; Nakayama, T.; Shibano, T.; Ohkoshi, E.; Takido, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1650.
75. Hatano, T.; Uebayashi, H.; Ito, H.; Shiota, S.; Suchiya, T.; Yoshida, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1121.
76. Lohar, D. R.; Garg, S. P.; Chawan, D. D.; *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, *58*, 989.
77. Rao, G. N.; Kumar, P. M.; Dhandapani, V. S.; Rama, Krishna, T. R.; Hayashi, T.; *Fitoterapia* **2000**, *71*, 82.
78. Singh, J.; *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1177.
79. Dubey, P.; Gupta, P. C.; *Planta Med.* **1980**, *38*, 165.
80. Msonthi, J. D.; *Planta Med.* **1984**, *42*, 114.
81. Monache, F. D.; D'Albuquerque, I. L.; Chiappeta, A. D. A.; De Mello, J. F.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 259.
82. Kitanaka, S.; Takido, M.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2927.
83. Wong, S-M.; Wong, M. M.; Seligmann, O.; Wagner, H.; *Phytochemistry* **1989**, *28*, 211.
84. Choi, J. S.; Jung, J. H.; Lee, H. J.; Lee, J. H.; Nag, S. S.; *Phytochemistry* **1995**, *40*, 997.
85. Singh, M.; Singh, J.; *Planta Med.* **1985**, *51*, 525.
86. Lemli, J.; Cuveele, J.; *Planta Méd.* **1978**, *33*, 293.
87. Kinjo, J.; Ikeda, T.; Watanabe, K.; Nohara, T.; *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1685.
88. Cuéllar, M. J.; Giner, R. M.; Recio, M. C.; Máñez, S.; Riós, J. L.; *Fitoterapia* **2001**, *72*, 221.
89. Mukherjee, K. S.; Chakraborty, C. K.; Chatterjee, T. P.; Bhattacharya, P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, *66*, 66.
90. Verma, R. P.; Sinha, K. S.; *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1995**, *34*, 75; González, A. C.; Bernejo, J.; Valencia, E.; *Planta Med.* **1996**, *62*, 176.
91. Ferreira, I. C. F. S.; Vargas, V. M. F.; *Phytoter. Res.* **1999**, *13*, 397.
92. Meenarani; Kalidhar, S. B.; *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 386.
93. Kazmi, M. H.; Malik, A.; Hameed, S.; Akhtar, N.; Ali, S. N.; *Phytochemistry* **1994**, *36*, 761.
94. Yadav, S. K.; Kalidhar, S. B.; *Planta Med.* **1994**, *60*, 601.
95. Sodipo, O. A.; Effraim, K. D.; Emmagun, E.; *Phytoter. Res.* **1998**, *12*, 431.
96. Lans, C.; Harper, T.; Georges, K.; Bridgewater, E.; *Preventive Vet. Med.* **2000**, *45*, 201; Ibrahim, D.; Osman, H.; *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *45*, 151.
97. Malan, E.; Swinny, E.; Ferreira, D.; Steynberg, P.; *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1209.
98. Mascolo, N.; Capasso, R.; Capasso, F.; *Phytoter. Res.* **1998**, *12*, S143.
99. Sekar, M.; Prasad, K. J. R.; Sidduraju, P.; Janardhanan, K.; *Fitoterapia* **1999**, *70*, 330.

100. Anu, S. J.; Rao, J. M.; *Phytochemistry* **2001**, *57*, 583.
101. Anu, S. J.; Rao, J. M.; *Phytochemistry* **2002**, *59*, 425.
102. Jones, L.; Bartholomew, B.; Latif, Z.; Sarker, S. D.; Nash, R. J.; *Fitoterapia* **2000**, *71*, 580.
103. Vadivel, V.; Janardhanan, K.; *Food Chem.* **2001**, *73*, 209.
104. Müller, B. M.; Kraus, J.; Franz, G.; *Planta Med.* **1989**, *55*, 536.
105. Endo, M.; Naoki, H.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2449.
106. Yun-Choi, H. S.; Kim, J. H.; *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 630.
107. Sabu, M. C.; Subburaju, T.; *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *80*, 1.
108. Wong, S.-M.; Wong, M. M.; Seligmann, O.; Wagner, H.; *Planta Med.* **1989**, *55*, 276.
109. Kitanaka, S.; Takido, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3254.
110. Mukherjee, P. K.; Saha, K.; Saha, B. P.; Pal, M.; *Phytoter. Res.* **1996**, *10*, 521.
111. Choi, J. S.; Lee, H. J.; Park, K.-Y.; Ha, J.-O.; Kang, S. S.; *Planta Med.* **1997**, *63*, 11.
112. Maity, T. K.; Mandal, S. C.; Mukherjee, P. K.; Saha, K.; Das, J.; Pal, M.; Saha, B. P.; *Phytoter. Res.* **1998**, *12*, 221.
113. Hatano, T.; Mizuta, S.; Ito, H.; Yoshida, T.; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1379.
114. Bin-Hafeez, B.; Ahmad, I.; Haque, R.; Raisuddin, S.; *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *75*, 13.
115. Evans, C. E.; Bansa, A.; Samuel, O. A.; *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *80*, 21.
116. Khan, M. R.; Kihara, M.; Omoloso, A. D.; *Fitoterapia* **2001**, *72*, 561.
117. Kambizi, L.; Afolayan, A. J.; *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *77*, 5.
118. Koyama, J.; Morita, I.; Tagahara, K.; Ogata, M.; Mukainaka, T.; Tokuda, H.; Nishino, H.; *Cancer Lett.* **2001**, *170*, 15.
119. Koyama, J.; Morita, I.; Tagahara, K.; Aqil, M.; *Phytochemistry* **2001**, *56*, 849.
120. Barros, C. S. L.; Ilha, M. R. S.; Bezerra Jr., P. S.; Langohr, I. M.; Kommers, G. D.; *Pesq. Vet. Bras.* **1999**, *19*, 68.