

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE ESPÉCIES DE ANACARDIACEAE

Suzimone de J. Correia

Departamento de Química e Exatas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 45200-000 Jequié - BA, Brasil

Juceni P. David

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, 40170-290 Salvador - BA, Brasil

Jorge M. David*

Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus Univ. Ondina, 40170-290 Salvador - BA, Brasil

Recebido em 18/5/05; aceito em 14/11/05; publicado na web 13/7/06

SECONDARY METABOLITES FROM SPECIES OF ANACARDIACEAE. This review describes some aspects of the family Anacardiaceae dealing with the presence and distribution of secondary metabolites in the main genera of this family and their biological activities. It reports the occurrence of different natural compounds present in their species with special emphasis on phenolic lipids, flavonoids and triterpenes that are typical metabolites of this family.

Keywords: Anacardiaceae; phenolic lipids; flavonoids.

INTRODUÇÃO

Anacardiaceae é uma família constituída por cerca de 76 gêneros e 600 espécies. Seus gêneros são subdivididos em cinco tribos (Anacardieae, Dobineae, Rhoeae, Semecarpeae e Spondiadeae). Cerca de 25% dos gêneros dessa família são conhecidos como tóxicos e causadores de dermatite de contato severa. De modo geral, as espécies venenosas desta família estão restritas às tribos Anacardieae, Rhoeae e Semecarpeae^{1,2}. A dermatite de contato provocada por essas plantas é atribuída principalmente a compostos fenólicos e catecólicos ou a mistura destas substâncias, denominados lipídios fenólicos. Estas substâncias podem estar presentes em diferentes partes do material vegetal, ocorrendo principalmente em espécies do gênero *Rhus*^{3,4}. Nos últimos anos, a origem dos lipídios fenólicos e derivados também foi objeto de investigação; além disso, espécies da família Anacardiaceae têm se mostrado bastante promissoras na busca de substâncias bioativas. Do ponto de vista químico, os gêneros mais estudados nesta família são *Mangifera*, *Rhus* (*Toxicodendron*), *Anacardium*, *Spondias*, *Lanea*, *Semecarpus*, *Schinus*, *Pistacia*, *Lithraea*, *Tapirira* e *Melanorrhoea*. *Mangifera*, *Rhus* e *Anacardium* destacam-se pelo número de investigações relativas à composição química de suas espécies e atividades biológicas de seus extratos e metabólitos. Os estudos destas espécies possibilitaram verificar a ocorrência de flavonóides, terpenos, esteróides, xantonas e, principalmente, dos lipídios fenólicos e derivados. Destaca-se que entre os flavonóides, os biflavonóides são os mais frequentes.

O GÊNERO *Mangifera*

São conhecidas 58 espécies do gênero *Mangifera* distribuídas em dois subgêneros. O subgênero *Mangifera* é constituído por quatro secções: *Marchandora*, *Eurantherae*, *Rawa*, *Mangifera*. *Limus* é o segundo subgênero, consistindo das secções *Deciduae* e *Perrennis*⁵. *M. indica* (manga comum) é uma espécie muito consumida, cultivada nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. É empregada na medicina popular para uma ampla variedade de enfermidades e,

na literatura, encontram-se vários trabalhos descrevendo atividades antiviral, antimicrobiana e antiinflamatória. Nos últimos anos, estudos realizados com extratos aquosos das cascas de uma variedade selecionada de *M. indica* resultaram em uma formulação farmacêutica com nome fantasia de Vimang[®]. O principal componente deste extrato é a mangiferina (Figura 1). Porém, além desta substância, o extrato contém também uma mistura de componentes polifenólicos, terpenóides, esteróides, ácidos graxos e microelementos⁶. Encontra-se descrito na literatura que Vimang[®] apresenta atividades imunoestimulante⁷, antiinflamatória⁶, antioxidante⁸⁻¹⁰, citotóxica e antineoplásica¹¹. Estudos realizados com o extrato aquoso das cascas de *M. indica* demonstraram que é um poderoso sequestrador de radicais hidroxil e ácido hipocloroso, exerce efeito inibitório sobre a peroxidação de fosfolipídios em cérebro de ratos e inibição de danos no DNA⁸. Além destes, apresenta propriedades de proteção contra a produção de espécies reativas de oxigênio, sendo mais ativo que as vitaminas C e E, mangiferina e β -caroteno⁸.

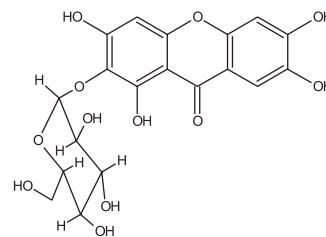


Figura 1. Estrutura da mangiferina

No entanto, os terpenóides, principalmente os triterpenos, são as substâncias mais representativas do gênero *Mangifera*. De *M. indica* foram obtidos triterpenos de esqueletos cicloartano, damarano, taraxastano e hopano¹² (Tabela 1). Além da mangiferina, foram isolados de *M. indica* compostos fenólicos simples com comprovada atividade antioxidante, tais como ácido hidroxil-benzóico, galatos de alquila, ésteres do ácido benzóico, além dos flavonóides catequina e *epi*-catequina¹⁰, e de seu látex foram identificados compostos conhecidos como lipídios fenólicos¹³.

*e-mail: jmdavid@ufba.br

O GÊNERO *Rhus*

Este gênero é o maior da família, com cerca de 200 espécies. Estudos fitoquímicos realizados até o presente momento têm demonstrado que as espécies deste gênero são ricas em flavonóides,

principalmente biflavonóides (Tabela 2). Dentre estes destacam-se hinokiflavona (**95**), amentoflavona (**96**), agathisflavona (**97**), robustaflavona (**98**), rhusflavanona (**113**), succedaneaflavanona (**115**) e rhusflavona (**116**)³⁰⁻³². O interesse nestes compostos está relacionado à expressiva atividade biológica apresentada por eles.

Tabela 1. Terpenóides e esteróides no gênero *Mangifera* e demais espécies de Anacardiaceae

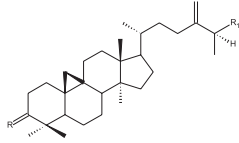
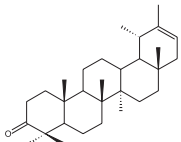
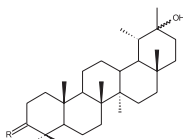
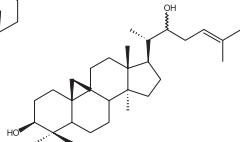
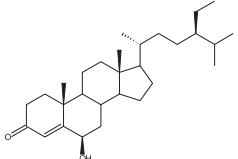
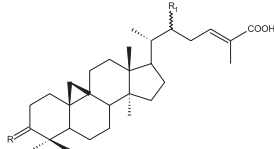
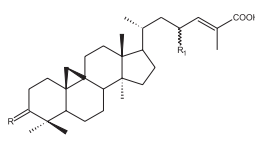
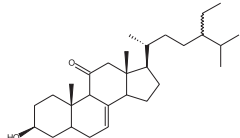
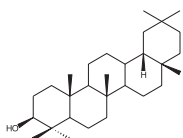
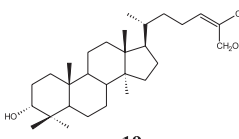
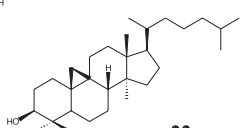
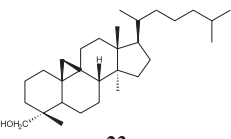
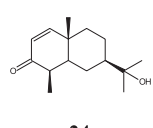
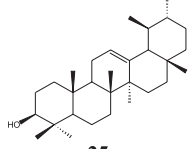
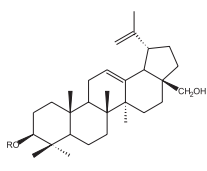
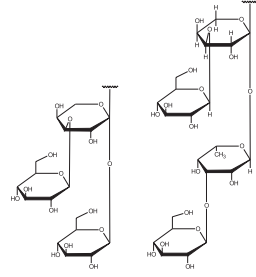
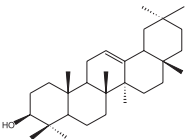
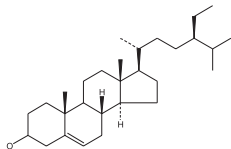
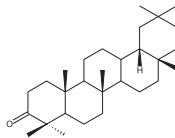
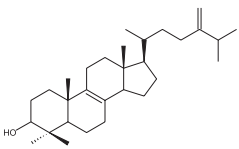
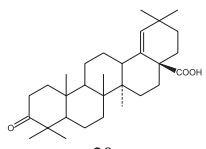
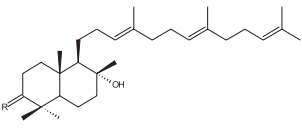
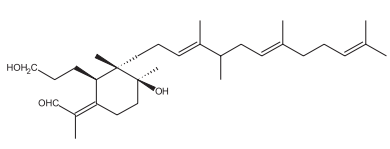
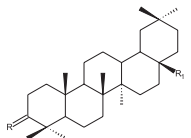
| <i>Mangifera indica</i> ^{13,14} | | |
|---|--|---|
|  |  |  |
| 1: R=O, R ₁ =CH ₂ OH | 6 | 7: R=O |
| 2: R=O, R ₁ =CH ₃ | | 8: R=β-OH |
| 3: R=β-OH, R ₁ =CH ₂ OH | |  |
| 4: R=O, R ₁ =CO ₂ H | | 9 |
| 5: R=β-OH, R ₁ =CO ₂ H | |  |
| | | 10 |
|  |  |  |
| 11: R=O, R ₁ =H | 14: R=O, R ₁ =OH | 17 |
| 12: R=β-OH | 15: R=β-OH, R ₁ =OH (R) |  |
| 13: R ₁ =OH | 16: R=β-OH, R ₁ =OH (S) | 18 |
|  |  |  |
| 19 | 22 | 23 |
| |  |  |
| | 24 | 25 |
|  |  |  |
| | 20: R= | 26 |
| | 21: R= |  |
| | | 27 |
| <i>Mangifera persiciformis</i> ¹⁵ | | |
|  |  |  |
| 18 | 29 | 30 |
| | | |
| <i>Pistacia lentiscus</i> ¹⁸ | | |
|  |  |  |
| 31: R=β-OH, H | 33 | 34: R=O, R ₁ =H |
| 32: R=O | | 35: R=β-OH, H; R ₁ =H |
| | | 36: R=O, R ₁ =CH ₂ OH |

Tabela 1. continuação

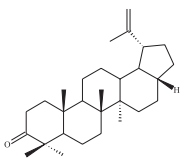
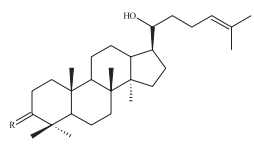
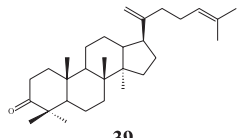
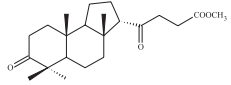
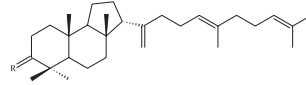
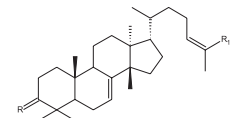
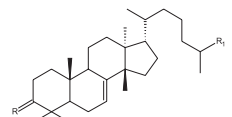
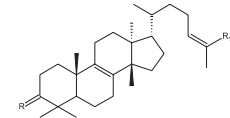
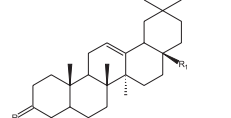
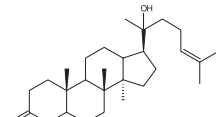
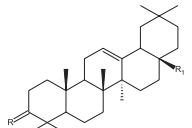
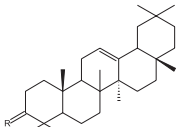
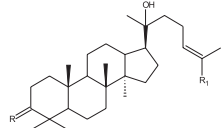
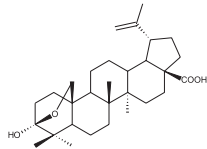
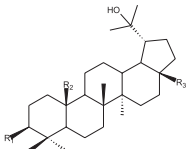
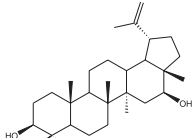
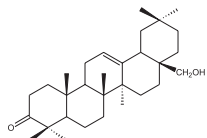
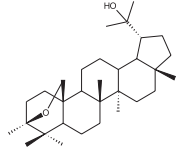
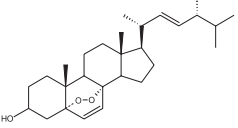
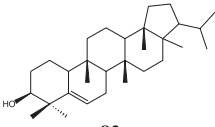
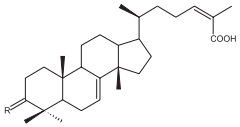
| <i>Pistacia lentiscus</i> ¹⁸ | | | | |
|--|---|---|--|---|
|  |  |  |  |  |
| 37 | 38: R=β-OAc | 39 | 40 | 41: R=β-OH 42: R=O |
| <i>Pistacia vera</i> ¹⁹ | | | | |
|  |  |  |  |  |
| 43: R=O, R ₁ =COOCH ₃ 44: R=α-OAc, R ₁ =COOCH ₃ 45: R=β-OH, R ₁ =COOCH ₃ 46: R=α-OH, R ₁ =COOCH ₃ 47: R=β-OH, R ₁ =CH ₂ OH 48: R=O, R ₁ =CHO | 49: R=O, R ₁ =COOCH ₃ 50: R=α-OAc, R ₁ =COOCH ₃ | 51: R=O, R ₁ =COOCH ₃ 52: R=α-OAc, R ₁ =COOCH ₃ 53: R=βOH, R ₁ =CH ₃ 54: R=O, R ₁ =CH ₂ OH 55: R=β-OH, R ₁ =CH ₂ OH 56: R=O, R ₁ =CH ₃ | 57: R=O, R ₁ =COOCH ₃ 58: R=O, R ₁ =CH ₃ 59: R=O, R ₁ =CHO 60: R=β-OH, R ₁ =CHO | 61: R=O 62: R=β-OH |
| <i>Pistacia terebinthus</i> ²⁰ | | | | |
|  |  |  | | |
| 63: R=O, R ₁ =CHO 64: R=β-OH, R ₁ =CH ₂ OH 65: R=β-OH, R ₁ =CHO 66: R=O, R ₁ =COOH 67: R=O, R ₁ =CH ₂ OH 68: R=β-OH, R ₁ =COOH | 69: R=O 26: R=H, β-OH | 70: R=O, R ₁ =COOH 71: R=OH, R ₁ =COOH 72: R=O, R ₁ =CHO 73: R=β-OH, R ₁ =CH ₂ OH | | |
| <i>Rhus semeliata</i> ²¹ | | <i>Rhus taitensis</i> ²² | | |
|  |  |  |  | |
| 74 | 75 R ₁ =β-OH, R ₂ =CH ₂ OH, R ₃ =CH ₃ 76: R ₁ =β-OH, R ₂ =CH ₃ , R ₃ =CH ₃ 77 R ₁ =O, R ₂ =CH ₃ , R ₃ =CH ₃ 78: R ₁ =O, R ₂ =CH ₃ , R ₃ =CH ₂ OH | 79 | 80 | |
| <i>Rhus typhina</i> ²³ | | <i>Schinopsis brasiliensis</i> ²⁴ | | <i>Schinus terebenthifolius</i> ²⁵ |
|  |  |  |  | |
| 81 | 82 | 83 | 84: R=O 85: R=OH | |

Tabela 1. continuação

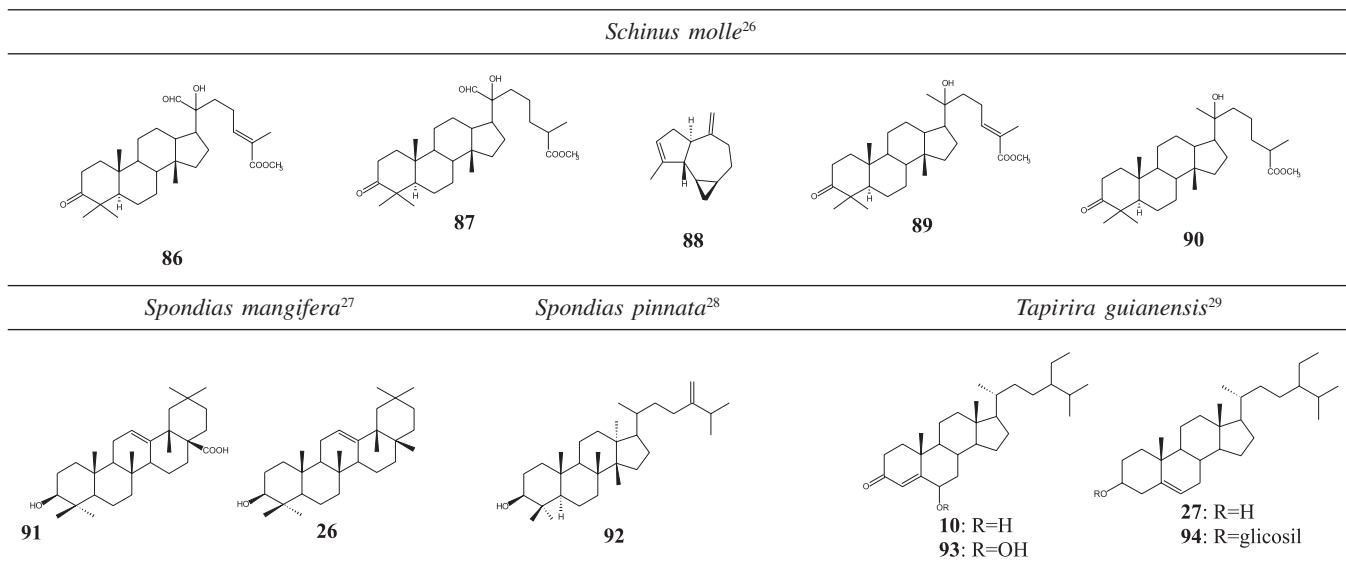
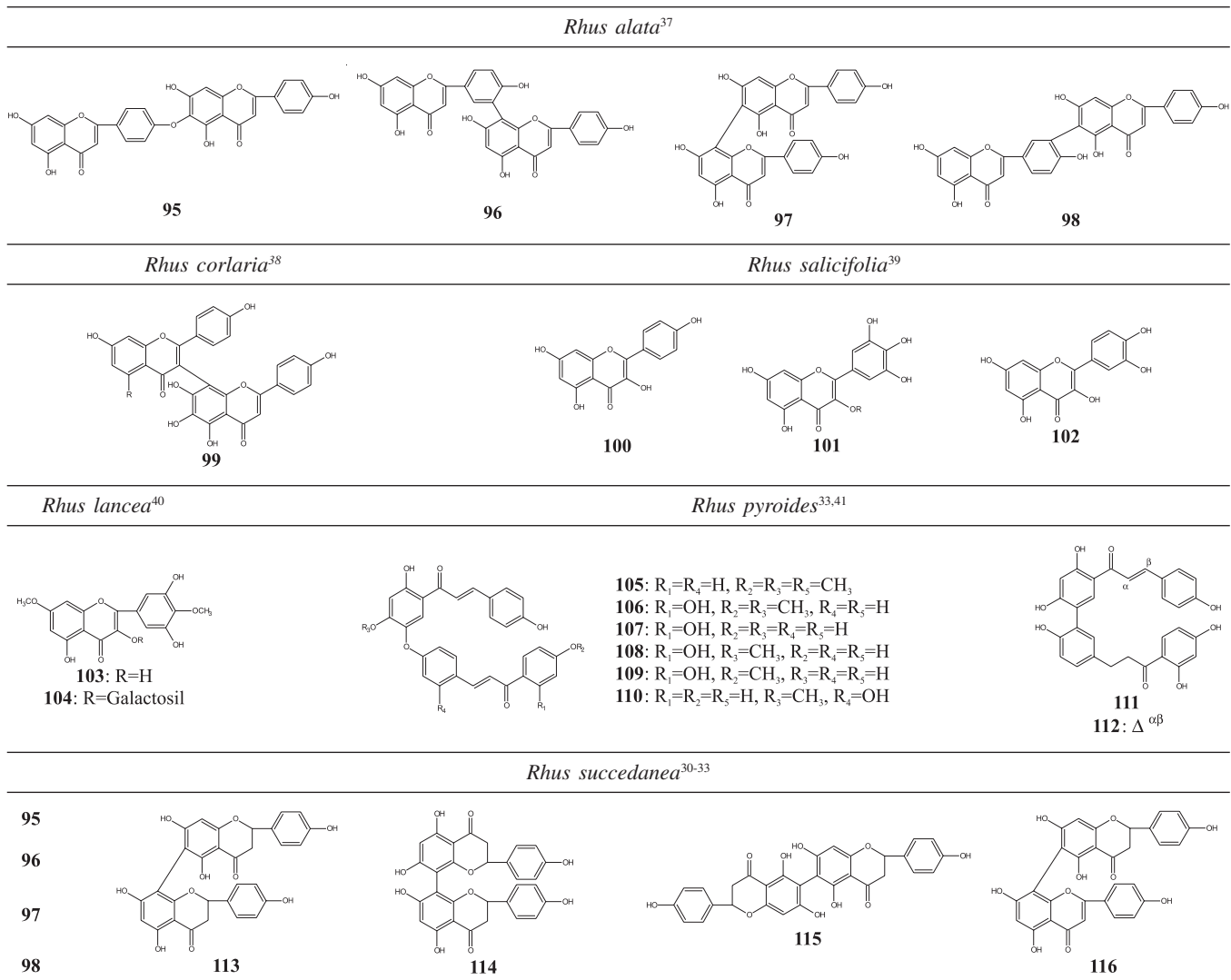
Tabela 2. Flavonóides do gênero *Rhus* e demais espécies de Anacardiaceae

Tabela 2. continuação

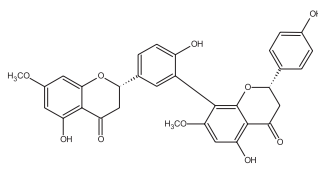
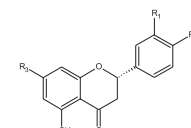
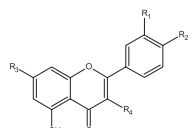
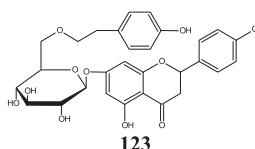
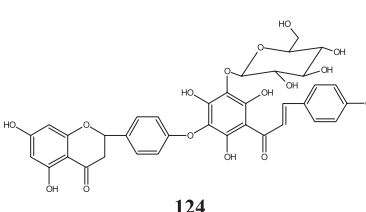
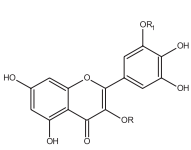
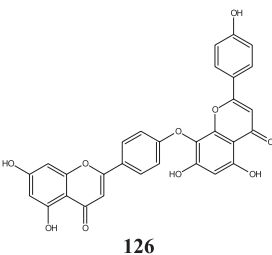
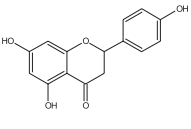
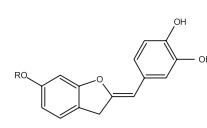
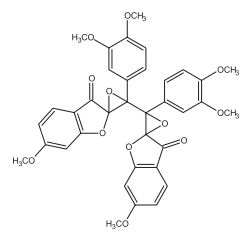
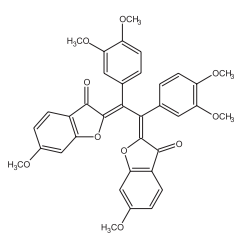
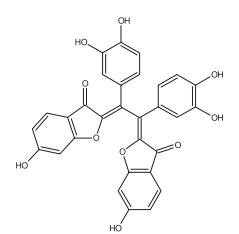
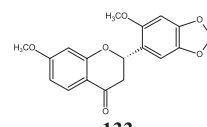
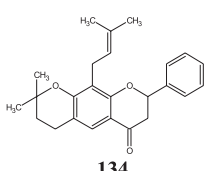
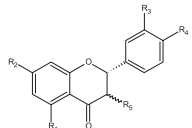
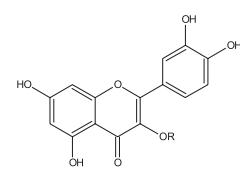
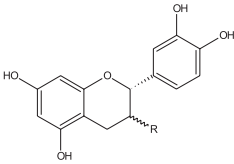
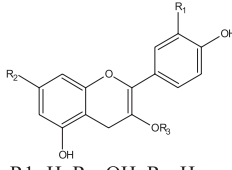
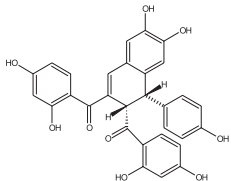
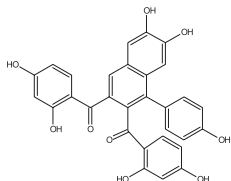
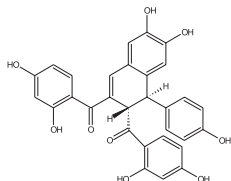
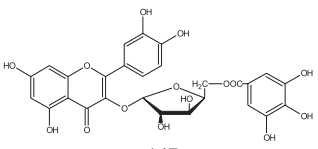
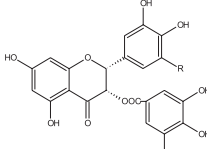
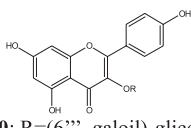
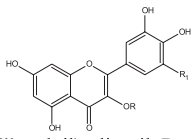
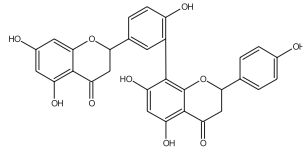
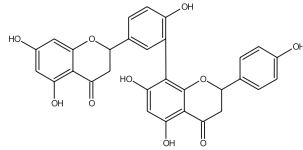
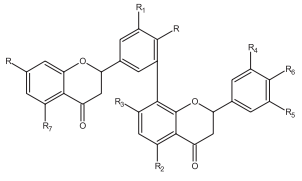
| <i>Rhus retinorrhoea</i> ³⁵ | | |
|---|--|---|
|  <p>117</p> |  <p>118: R₁=H, R₂=OH, R₃=OMe 119: R₁=R₂=R₃=OH</p> |  <p>120: R₁=R₃=OMe, R₂=R₄=OH 121: R₁=R₄=H, R₂=OH, R₃=OMe 122: R₁=R₂=OH, R₃=OMe, R₄=H</p> |
| <i>Anacardium occidentale</i> ^{4,42,43} | | <i>Buchanania lazan</i> ⁴⁴ |
|  <p>123</p> |  <p>124</p> |  <p>125: R=D-galactosil; R₂=L-ramnosil</p> |
| <i>Camposperma panamense</i> ⁴⁵ | | <i>Cloerospondias axiliaris</i> ⁴⁶ |
|  <p>126</p> |  <p>127</p> | |
| <i>Cotinus coggygria</i> ⁴⁷ | | |
|  <p>128: R=H 129: R=glicosil</p> |  <p>130</p> |  <p>131</p> |
| | |  <p>132</p> |
| <i>Lannea acida</i> ⁴⁸ | | <i>Lannea coromandelica</i> ⁴⁹ |
|  <p>133</p> |  <p>134</p> |  <p>135: R₁=OH, R₂=OCH₃, R₃=OH, R₄=OCH₃, R₅=3S-OH 136: R₁=OCH₃, R₂=OCH₃, R₃=H, R₄=OCH₃, R₅=3R-OH 137: R₁=OH, R₂=OCH₃, R₃=OH, R₄=OCH₃, R₅=3R-OH 138: R₁=OH, R₂=OCH₃, R₃=H, R₄=OCH₃, R₅=3R-OH 139: R₁=OH, R₂=OH, R₃=OH, R₄=OCH₃, R₅=3R-OH</p> |
| | |  <p>102: R=H 140: R=arabinosil</p> |

Tabela 2. continuação

| <i>Mangifera indica</i> ^{13,14} | |
|---|--|
|  <p>141: R=3R-OH 142: R=3S-OH</p> |  <p>100: R₁=H, R₂=OH, R₃=H 102: R₁=OH, R₂=OH, R₃=H 143: R₁=OH, R₂=OCH₃, R₃=glicosil</p> |
| <i>Myracrodruon urundeuva</i> ⁵⁰ | |
|  <p>144</p> |  <p>145</p> |
|  <p>146</p> | |
| <i>Sclerocarya birrea</i> ⁵² | <i>Rengas heatwood</i> ⁵¹ |
|  <p>147</p> |  <p>148: R=H; 149: R=OH</p> |
|  <p>150: R=(6'''-galoil)-glicosil, 151: R=ramnosil</p> |  <p>152: R=(6'''-galoil)-glicosil, R₁=H 153: R=(6'''-galoil)-galactosil, R₁=H 154: R=ramnosil, R₁=H 155: R=glicosil, R₁=H 156: R=ramnosil, R₁=OH</p> |
| |  <p>157</p> |
| <i>Semecarpus prainii</i> ⁵³ | |
| |  <p>158: R=R₂=R₄=R₆=R₇=OH, R₁=R₃=R₅=H 159: R=R₂=R₄=R₆=R₇=OH, R₁=R₃=R₅=H 160: R=R₃=R₆=R₇=OH, R₁=R₂=R₄=R₅=H 161: R=R₃=R₄=R₅=R₆=R₇=OH, R₁=R₂=H 162: R=R₁=R₃=R₄=R₅=R₆=R₇=OH, R₂=H 163: R=R₂=R₃=R₄=R₆=R₇=OH, R₁=R₅=H 164: R=R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=OCH₃, R₆=R₇=OH, R₇=H 165: R=R₄=R₆=OCH₃, R₁=R₃=OH, R₅=R₇=R₂=H</p> |
| <i>Semecarpus anacardium</i> ⁵⁴ | |
|  | <p>158: R=R₂=R₄=R₆=R₇=OH, R₁=R₃=R₅=H 159: R=R₂=R₄=R₆=R₇=OH, R₁=R₃=R₅=H 160: R=R₃=R₆=R₇=OH, R₁=R₂=R₄=R₅=H 161: R=R₃=R₄=R₅=R₆=R₇=OH, R₁=R₂=H 162: R=R₁=R₃=R₄=R₅=R₆=R₇=OH, R₂=H 163: R=R₂=R₃=R₄=R₆=R₇=OH, R₁=R₅=H 164: R=R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=OCH₃, R₆=R₇=OH, R₇=H 165: R=R₄=R₆=OCH₃, R₁=R₃=OH, R₅=R₇=R₂=H</p> |

Hinokiflavona (**95**), agathisflavona (**97**) e robustaflavona (**98**), por ex., atuam na replicação do vírus HIV pela inibição da enzima transcriptase reversa (HIV-1-RT)³³. Quando comparada com outros 65 flavonóides, a hinokiflavona (**17**) mostrou-se mais ativa na inibição da atividade pró-coagulante de monócitos humanos aderentes, estimulada por endotoxina e interleucina-1 β ³⁴. Outros biflavo-

nóides de *Rhus* apresentaram atividades biológicas importantes, como antimalárica³⁵, antiviral³⁶ e citotóxica³¹.

A seiva de espécies deste gênero é aproveitada há mais de 5000 anos na China na produção das conhecidas lacas orientais. A espécie mais apreciada para esse fim é *R. vernicifera*. Porém, *R. succedanea*, usada no Vietnã e Formosa, e espécies de outros gêne-

ros da família como *Melanorrhoea* (*M. usitate*) também são aproveitadas com o mesmo propósito⁵⁵. Na medicina tradicional, algumas espécies do gênero *Rhus* são usadas como antimicrobianos ou mesmo por suas propriedades citotóxica e inseticida³⁵. Espécies deste gênero também são conhecidas por provocarem dermatite alérgica de contato (DAC) muito severa, contraída por manuseio ou ingestão de partes das plantas. Na América do Norte, admite-se que 50-60% dos americanos sofrem desta dermatite provocada por *R. radicans* (“poison ivy”), *R. diversibolum* (“poison oak”), *R. vernix* e *R. verniciflua*⁵⁷. Estas espécies possuem uma oleoresina conhecida no Ocidente como urushiol. No Japão, a resina conhecida como *kiurushi* é constituída da seiva de *R. vernicifera*. As resinas são formadas por mistura de *n*-alquilcatecóis com cadeia lateral de 15 e 17 carbonos sendo que os 3-*n*-alquenilcatecóis são mais frequentes que os 4-alquilcatecóis. Em outras espécies de *Rhus* foram descritas as ocorrências de *n*-alquifenóis e *n*-alquil-hidroquinonas⁵⁶.

Estudos realizados com urushiol isolado de espécies de *Rhus* mostraram que os verdadeiros antígenos envolvidos na dermatite alérgica são quinonas produzidas a partir da oxidação dos alquilcatecóis, haja vista que estas, além de serem capazes de reagir com os centros nucleofílicos das proteínas, são absorvidas pelo sistema imunológico⁵⁷.

O GÊNERO *Anacardium*

O gênero *Anacardium* possui 11 espécies descritas e *A. occidentale* é seu representante mais conhecido. O caju (*A. occidentale*), além de ser muito conhecido pelo sabor e valor nutricional de suas amêndoas e pendúculos (pseudofruto), é uma cultura de grande importância sócio-econômica para o Brasil. A amêndoa e o líquido extraído da casca da castanha de caju (CNSL ou LCC) são produtos de exportação⁵⁸.

Os ácidos anacárdicos, juntamente com os alquilresorcinóis, constituem cerca de 90% da composição do CNSL e apresentam propriedades tóxicas e irritantes. Porém, no pseudofruto, a proporção das substâncias fenólicas é muito baixa⁵⁹. Além dos ácidos anacárdicos, os 1,3-diidroxi-5-alquilbenzenos, conhecidos como lipídios resorcinólicos (cardol), também ocorrem naturalmente em pequenas proporções não só em *A. occidentale*, como também em outras espécies da família. A ocorrência destas substâncias e seus derivados tem sido verificada também em um número crescente de plantas de outras famílias e microorganismos^{60,61}. Alquilresorcinóis podem ser encontrados em cereais⁶², como centeio, cevada, trigo, triticale, algas, e sob condições fisiológicas especiais foi encontrado na bactéria *Azotobacter vinelandii*⁶⁰. Os ácidos anacárdicos são uma mistura de ácidos 6-alquil-salicílico, onde os grupos alquílicos variam tanto no comprimento da cadeia como no grau de insaturação das mesmas, sendo mais frequentes cadeias mono, di ou triinsaturadas⁴⁰. Devido à termolabilidade do grupo carboxílico eles são prontamente descarboxilados durante o processamento e, assim, tendem a se converter em cardanol, de forma que o principal componente do CNSL é o cardol (mistura dos homólogos insaturados do 5-*n*-pentadecil resorcinol)⁴².

Nos últimos anos foi descoberta uma série de atividades biológicas para os ácidos anacárdicos; além de atividade antitumoral, destaca-se a habilidade em inibir as enzimas tirosinase⁶³, prostaglandina sintase e lipooxigenase⁶⁴. Estes ácidos também são conhecidos por suas atividades antiacne⁴³, antibacteriana⁶⁵, moluscocida⁶⁷ e antifúngica⁶⁰. Foram testados 16 compostos fenólicos isolados de *A. occidentale*, dentre estes, 4 ácidos anacárdicos exibiram considerável atividade inibitória contra as bactérias Gram-positivas *Streptococcus mutans*, *Brevibacterium ammoniagenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Propionibacterium acnes*.

Deve-se destacar que o comprimento das cadeias alquílicas destes ácidos influi na atividade. Este fato foi confirmado a partir da comparação da atividade destas substâncias com a do ácido salicílico, que também apresentou atividade contra a maioria dos microorganismos mencionados acima. Apesar dos ácidos anacárdicos exibirem um espectro de atividade limitado contra bactérias, as atividades foram consideravelmente maiores que as apresentadas pelo ácido salicílico. O exemplo que reflete a importância da cadeia lateral dos ácidos anacárdicos para atividade foi dada pelo ácido 6-[8-(Z), 11(Z), 14-pentadecatrienil]salicílico. Quando avaliado contra *S. mutans* e *S. aureus*, mostrou-se 2048 e 64 vezes mais efetivo que o ácido salicílico, respectivamente. Isto sugere que a cadeia alquílica exerce papel importante na aumento da atividade⁶⁵. É digno de nota que, recentemente, têm sido desenvolvidos estudos para uso da semente do cajueiro na preparação de vernizes⁶⁶.

LIPÍDIOS FENÓLICOS E DERIVADOS

Os metabólitos encontrados em espécies de *Anacardium*, *Rhus* (*n*-alquilcatecóis), *Mangifera* e em muitos outros gêneros da família Anacardiaceae, listados na Tabela 3, são classificados por alguns autores como lipídios não-clássicos, lipídios fenólicos, alquilfenóis ou ainda como fenóis de cadeia longa^{4,68}.

O primeiro lipídio fenólico, do tipo lipídio resorcinólico, foi isolado de *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae)⁶⁸. Posteriormente sua ocorrência foi verificada em outras famílias de plantas superiores, tais como Proteaceae, Myrsinaceae, Primulaceae, Miristicaceae, Iridaceae, Araceae, Asteraceae, Leguminosae e Gramineae. No entanto, Anacardiaceae tem sido sua principal fonte. Inicialmente estas substâncias foram encontradas em frutos e sementes de espécies das referidas famílias e, mais recentemente, sua ocorrência também tem sido observada em tecidos ou órgãos verdes, tais como folhas e caules⁶⁸.

Os lipídios fenólicos e derivados são definidos como produtos naturais não-isoprênicos, que apresentam em sua estrutura grupos aromáticos e alifáticos e exibem ambos os comportamentos, hidrofílico e lipofílico. Normalmente são caracterizados pela presença de grupo fenol ligado a uma cadeia alquílica com número ímpar de carbono. Ocorrem como fenóis simples⁶⁹ ou derivados catecólicos^{70,71}, resorcinólicos^{61,72} ou hidroquinônicos^{73,74}, sendo os resorcinólicos os mais abundantes na natureza^{4,68}.

Além da variação em número e posição relativa dos grupos hidrofílicos no anel aromático, os lipídios fenólicos apresentam cadeias alquílicas com diferentes comprimentos, grau de insaturação e posição das ligações duplas¹. De modo geral, têm comprimento de cadeia lateral com um número ímpar de átomos de carbono, que varia de C₁₅-C₂₉. No entanto, os comprimentos mais comuns são C₁₅ e C₁₇. Em cereais, ao contrário das outras fontes, misturas de lipídios fenólicos contêm uma variedade de homólogos com comprimento da cadeia lateral variando de C₁₅-C₂₇⁶². Considerando-se as posições das ligações duplas, elas ocorrem mais frequentemente em Δ⁸, Δ¹¹ e Δ¹⁴^{4,68}.

A presença de regiões hidrofílica e hidrofóbica nas estruturas das moléculas dos lipídios fenólicos em geral confere um caráter anfipático, responsável pela elevada afinidade entre estes e as bicamadas lipídicas e membranas biológicas. Esta característica permite que os lipídios fenólicos sejam facilmente incorporados às membranas celulares, provocando mudanças na sua estrutura e propriedades. O efeito de estabilização dos lipídios fenólicos e derivados nas membranas também é resultado da interação dos grupos hidrofílicos do anel aromático com fosfolipídios, por meio de ligações de hidrogênio⁶⁸.

As cadeias alquílicas exercem influência significativa na atividade biológica que pode estar relacionada com o aumento da solu-

Tabela 3. Lipídios fenólicos e derivados isolados de espécies de *Anacardium* e demais gêneros de Anacardiaceae

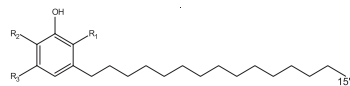
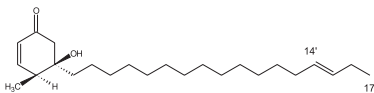
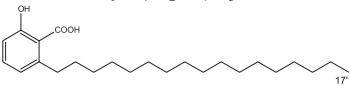
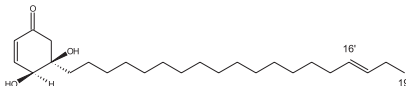
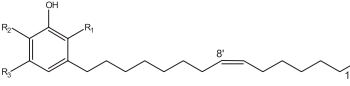
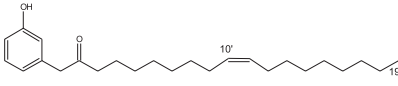
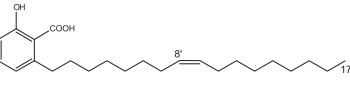
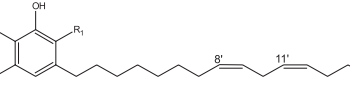
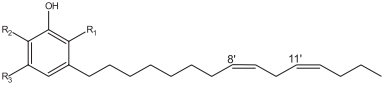
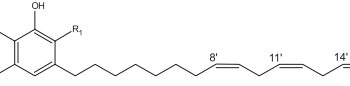
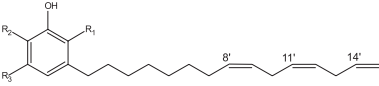
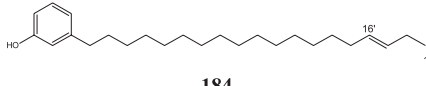
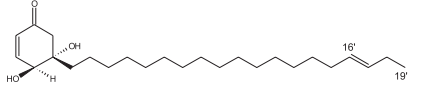
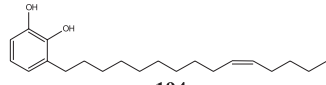
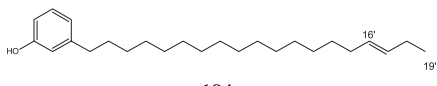
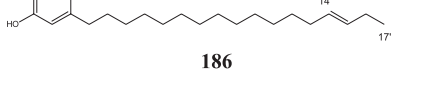
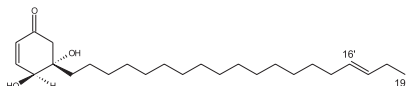
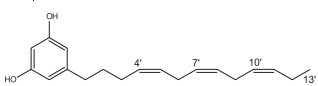
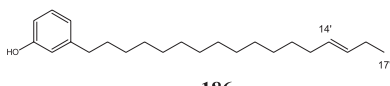
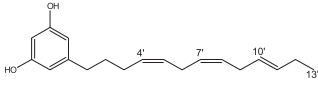
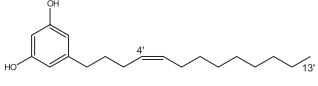
| <i>Anacardium occidentale</i> ^{4,42,65} | <i>Lansea edulis</i> ⁷⁷ |
|--|---|
|  <p> 166: R₁=COOH; R₂=H; R₃=H 167: R₁=H; R₂=H; R₃=OH 168: R₁=H; R₂=CH₃; R₃=OH 169: R₁=H; R₂=H; R₃=H </p> |  <p>187</p> |
|  <p>170</p> |  <p>188</p> |
| <i>Camposperma auriculata</i> ⁴ | <i>Lansea edulis</i> ⁷⁷ |
|  <p> 171: R₁=COOH; R₂=H; R₃=H 172: R₁=H; R₂=H; R₃=OH 173: R₁=H; R₂=CH₃; R₃=OH 174: R₁=H; R₂=H; R₃=H </p> |  <p>189</p> |
|  <p>175</p> | <i>Lansea welwitschii</i> ⁷³ |
|  <p> 176: R₁=COOH; R₂=H; R₃=H 177: R₁=H; R₂=H; R₃=OH 178: R₁=H; R₂=CH₃; R₃=OH 179: R₁=H; R₂=H; R₃=H </p> |  <p> 190: R₁=H 191: R₁=OH </p> |
|  <p> 180: R₁=COOH; R₂=H; R₃=H 181: R₁=H; R₂=CH₃; R₃=OH 182: R₁=H; R₂=H; R₃=H </p> |  <p> 192: R₁=5β-OH 193: R₂=5α-OH </p> |
| <i>Gluta renghas</i> ³ | <i>Lansea edulis</i> ⁷⁷ |
|  <p>184</p> | <i>Lithraea caustica</i> ⁷⁰ |
|  <p>185</p> |  <p>194</p> |
|  <p>186</p> | <i>Lithraea molleoides</i> ^{78,79} |
|  <p>186</p> |  <p>195</p> |
|  <p>196</p> |  <p>197</p> |
|  <p>198</p> |  <p>199</p> |

Tabela 3. continuação

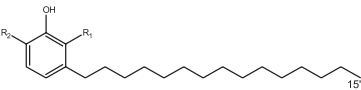
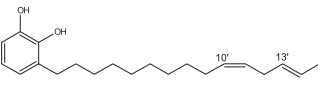
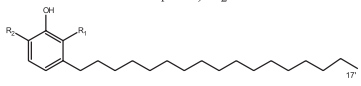
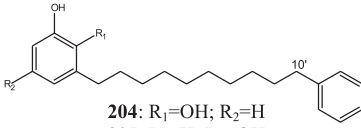





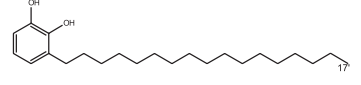
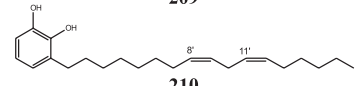
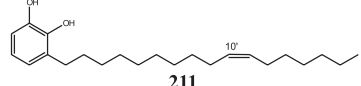
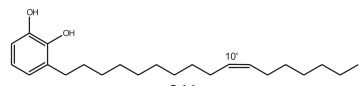
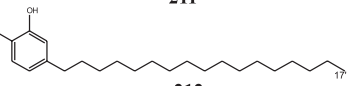
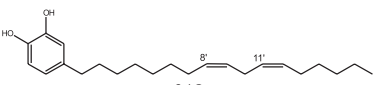
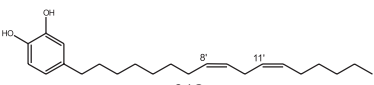
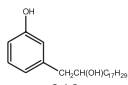


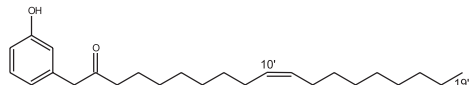
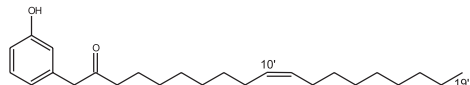
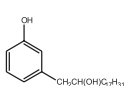
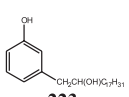
| <i>Melanorrhoea usitate</i> ⁸⁰ | <i>Metopium brownei</i> ⁷¹ |
|---|---|
|  <p>200: R₁=OH; R₂=H 201: R₁=H; R₂=OH</p> |  <p>200</p> |
|  <p>202: R₁=OH; R₂=H 203: R₁=H; R₂=OH</p> | <p>226</p> |
|  <p>204: R₁=OH; R₂=H 205: R₁=H; R₂=OH 206: R₁=H; R₂=H</p> | <p><i>Pistachia vera</i>⁶⁹</p>  <p>228: R=C₁₃H₂₃* 229: R=C₁₃H₂₁* 230: R=C₁₃H₂₅* 231: R=C₁₃H₂₇</p> <p>232: R=C₁₅H₂₉* 166 233: R=C₁₅H₂₇* 234: R=C₁₃H₂₅* 235: R=C₂₃H₄₅* 236: R=C₂₃H₄₉* 237: R=C₂₅H₄₇*</p> |
|  <p>207: R₁=OH; R₂=H 208: R₁=H; R₂=OH</p> |  <p>238: R=C₁₅H₂₇* 239: R=C₁₅H₂₅* 240: R=C₁₅H₂₉</p> <p>167</p>  <p>241</p> |
|  <p>209</p> |  <p>242</p> |
|  <p>210</p> | <p><i>Rhus semeliata</i>^{4,42,65}</p> <p>166</p> |
|  <p>211</p> | <p><i>Rhus succedanea</i>⁵⁶</p>  <p>243</p> |
|  <p>212</p> |  <p>244</p> |
| <p>213: R=C₁₇H₂₉* 214: R=C₁₇H₂₉ (<i>trans</i>)* 215: R=C₁₅H₂₇* 216: R=C₁₅H₂₉* 217: R=C₁₅H₂₇</p>  <p>218</p>  <p>219</p>  <p>220*</p> |  <p>245</p> |
|  <p>221</p> |  <p>222</p> |
|  <p>223</p> <p>224: R₁=O 225: R₁=OH</p>  | |

Tabela 3. continuação

| <i>Rhus vernicifera</i> ^{4,55,81} | | <i>Semecarpus gardneri</i> , <i>S. obscura</i> , <i>S. petalta</i> e <i>S. walkeri</i> ⁸² | |
|--|--|--|------------|
| | 246 | | 262 |
| | 247 | 200, 209 | |
| | 248: R ₁ =OH; R ₂ =H 249: R ₁ =H; R ₂ =H | <i>Semecarpus anacardium</i> ⁸³ | |
| | 250: R ₁ =OH; R ₂ =H 251: R ₁ =R ₂ =H | 216*, 209, 248 | |
| | 252 | | 263 |
| | 253 | <i>Spondias mombin</i> ⁸⁴ | |
| | 254 | | 264 |
| | 255 | <i>Tapirira guianensis</i> ⁷⁴ | |
| | 256 | 245 | |
| | 257: R ₁ =H; R ₂ =OH 258: R ₁ =R ₂ =H | | 265 |
| | 259: R ₁ =H; R ₂ =OH 260: R ₁ =OH; R ₂ =H | <i>Tapirira obtusa</i> ⁸⁵ | |
| | 261 | | 266 |
| | | | 267 |
| | | | 268 |
| | | | 269 |
| | | | 270 |
| | | | 271 |
| <i>Schinopsis brasiliensis</i> ²⁴ | | | |

* Substâncias em que as posições das ligações duplas não foram determinadas.

bilidade das porções fenólicas nas regiões lipídicas, nas quais é requerida proteção contra degradação biológica ou oxidação química. A influência da cadeia alquílica no mecanismo de proteção é similar ao efeito que é proposto para a cadeia poliprenílica do tocoferol⁷⁵. Observou-se que os alquilresorcinóis, por ex., em concentrações micromolares, comportam-se como antioxidantes ativos, protegendo os ácidos graxos livres e fosfolipídios contra a peroxidação induzida por íon ferro, auto-oxidação de ácidos graxos insaturados e triglicerídeos, assim como da oxidação das membranas biológicas. Estas atividades possivelmente são a razão para a atividade antimutagênica apresentada por estes compostos⁶².

Além das funções biológicas, esses compostos possuem elevada importância como matéria-prima industrial. Os lipídios não clássicos isolados das cascas da castanha do caju (Tabela 3), um subproduto agrícola, constituem uma fonte potencial de monômeros para produção de polímeros. Polímeros derivados do CNSL e cardonol geralmente são preparados pela condensação com agentes eletrofílicos, como formaldeído, pela polimerização da cadeia por meio das insaturações da cadeia lateral usando catálise ácida ou pela funcionalização da hidroxila fenólica e subsequente oligopolimerização para se conseguirem pré-polímeros funcionalizados⁷⁶. Estes polímeros têm despertado interesse, pois o CNSL advém de uma fonte renovável. Apesar de apresentarem uma distribuição relativamente ampla, a princípio, os lipídios fenólicos poderiam ser considerados como marcadores quimiotaxonômicos da família, haja visto que ocorrem em vários gêneros da família (Tabela 3).

Biossíntese de lipídios fenólicos

O pioneirismo no estudo da biossíntese dos lipídios fenólicos pode ser atribuído a Arthur Birch que, em 1952, propôs a participação do acetato na biossíntese do ácido 6-metilsalicílico. A incorporação do [¹⁴C]-ácido acético no ácido-6-metilsalicílico foi obtida a partir de *Penicillium griseofulvum*. Neste estudo foi verificado o padrão de marcação alternado no produto e demonstrado que [¹⁴C-¹⁸O]-ácido acético é incorporado no ácido orselínico (ácido-4-hidroxi-6-metilsalicílico) com retenção de marcação. Este fato demonstrou que os átomos de oxigênio do anel são oriundos do grupo carboxílico do acetato. Por outro lado, um dos oxigênios do grupo carboxílico do ácido metilsalicílico é oriundo da hidrólise do éster da coenzima-A por H₂¹⁸O⁸⁶.

A origem das cadeias alquílicas é atribuída aos ácidos graxos de cadeia longa, por ex. o ácido palmitoléico, haja vista que este pode sofrer condensação com três unidades de malonato, que seriam responsáveis pela formação do anel aromático. Esta hipótese foi confirmada a partir de experimentos enzimáticos utilizando possíveis precursores marcados com isótopos radiativos. Por extrapolação concluiu-se que a natureza do complexo enzimático envolvido na formação dos ácidos anacárdicos poderia ser semelhante ao complexo enzimático ácido 6-metilsalicílico sintase, partindo-se da observação que o comprimento das cadeias alquílicas é a principal diferença estrutural entre o ácido-6-metilsalicílico e os ácidos anacárdicos. Com a obtenção do ácido-6-etilsalicílico em um experimento *in vitro*, quando acetil-CoA foi substituído por propionil-CoA, foi possível concluir que a enzima ácido-6-metilsalicílico sintase participa destas reações e que, a partir de um precursor de cadeia mais longa, os ácidos anacárdicos podem ser obtidos pela mesma rota⁸⁷. Estudos posteriores demonstraram a semelhança entre as enzimas 6-metilsalicílico sintase e ácido graxo sintase. Foi ainda demonstrado que é possível obter a enzima ácido 6-metilsalicílico sintase a partir da derivatização da enzima ácido graxo sintase⁸⁸.

Estudos sobre a participação dos ácidos graxos na biossíntese dos ácidos anacárdicos foram realizados administrando-se estearato,

oleato, palmitato e miristato de metila nos tecidos de flores e folhas de *Pelargonium xhortorum*⁸⁷. Após alimentação com [¹⁴C]-palmitato de metila houve a formação do ácido anacárdico C₂₂ saturado, significando que o precursor administrado à espécie é incorporado antes de sofrer qualquer transformação. Por outro lado, quando foi administrado [¹⁴C]-estearato de metila foram detectados os ácidos anacárdicos saturados (C₂₂ e C₂₄) e os ácidos anacárdicos C₂₂ e C₂₄ ω-5 insaturados. Desse modo, parte do estearato de metila administrado foi incorporado à rota direta de formação dos lipídios fenólicos levando à formação do correspondente ácido anacárdico com cadeia alquílica também saturada. Porém, outra parte do precursor sofre β-oxidação formando o acetil-CoA que é incorporado a outras rotas de formação de metabólitos, inclusive à rota de formação dos ácidos graxos (Figura 2). Os diferentes ácidos graxos formados pela rota indireta podem ser convertidos nos demais ácidos anacárdicos de cadeia maior, também com padrão de insaturação diferente do esperado para o precursor que fora administrado. Caso o estearato fosse incorporado apenas pela rota direta, somente o [¹⁴C]-ácido anacárdico C₂₄ saturado seria formado. Na possibilidade de que apenas o caminho indireto se processasse, a marcação seria encontrada em todos os ácidos anacárdicos em quantidades proporcionais ao total dos ácidos anacárdicos, situação não observada. Estes resultados estão de acordo tanto com a rota direta quanto com a indireta. No caso [10-¹⁴C]-oleato de metila também se verificou incorporação através de um caminho indireto, sugerindo que a β-oxidação que leva à rota indireta depende do comprimento da cadeia do precursor⁸⁷.

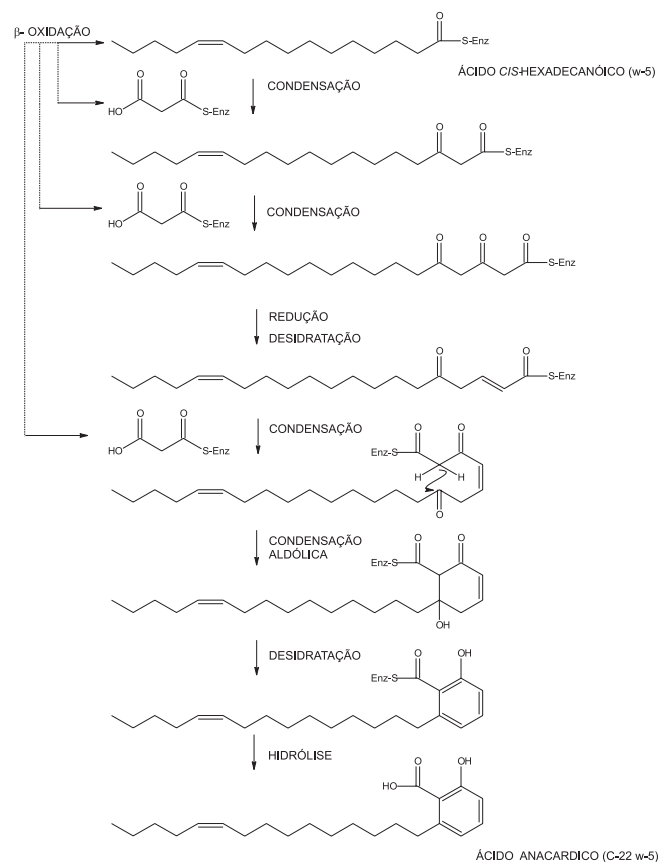


Figura 2. Proposta biossintética para os ácidos anacárdicos a partir de ácidos graxos. Adaptada da ref. 44

Lipídios fenólicos não usuais na família Anacardiaceae

Em espécies dos gêneros *Tapirira* e *Lansea* foi observada a

ocorrência de lipídios fenólicos não usuais à família. O gênero *Tapirira* é composto de aproximadamente 15 espécies, que ocorrem principalmente na América do Sul. Nos últimos anos, de *Tapirira* foram isolados derivados alquilados da ciclo-hexanona (**265** e **271**)⁸⁵, que parecem ser possíveis precursores dos lipídios fenólicos. O isolamento dessas substâncias é mais um dado que corrobora a proposta biossintética de Walters e colaboradores⁸⁷. Estes derivados alquilados da ciclo-hexanona também já foram relatados em duas espécies do gênero *Lansea*, *L. welwitschii* e *L. edulis*^{73,77} (Tabela 3).

Além dos possíveis precursores dos lipídios fenólicos, de *Tapirira* foram obtidos derivados ω -fenilalquílico da ciclo-hexanona, bem como ω -fenilalquilfenóis. Os compostos fenólicos substituídos com cadeia longa ω -fenilalquímica foram isolados pela primeira vez de *Melanorrhoea usitate* (Anacardiaceae)⁸⁰. Os ácidos cinâmicos e benzóico são os possíveis precursores do grupo ω -fenil na cadeia lateral das referidas substâncias. Deste modo, foi sugerido que os ω -fenilalquilfenóis (**204-208**, **222**, **224-225**, **267-270**) são derivados de duas rotas biossintéticas consecutivas, a do ácido chiquímico e a dos policetídeos⁸⁰ (Figura 3), diferentemente do que se poderia esperar se comparados com os lipídios fenólicos, sem a participação dos ácidos graxos.

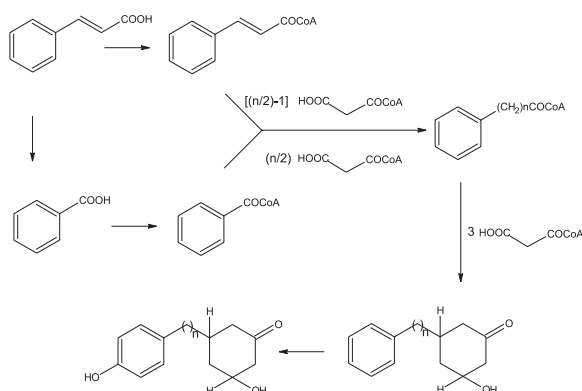


Figura 3. Proposta biossintética para ω -fenil-alquilfenóis e derivados. Adaptada da ref 52

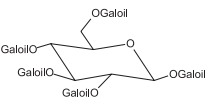
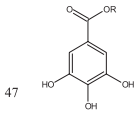
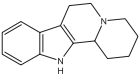
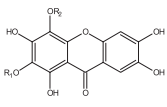
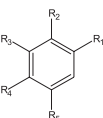
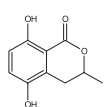
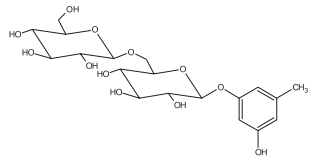
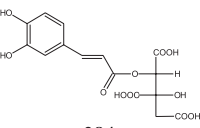
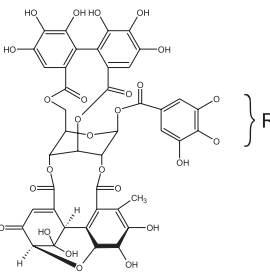
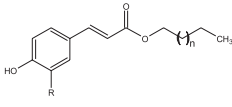
BENZENÓIDES DE ANACARDIACEAE

Além dos triterpenos, biflavonóides e lipídeos fenólicos, que são as substâncias de maior ocorrência nas espécies da família, também se encontram relatos do isolamento de outras classes de substâncias diferentes (Tabela 4). Uma vez mais, o exemplo importante é a xantona glicosilada conhecida como mangiferina, que é o principal componente da formulação farmacêutica Vimang[®]. Outras substâncias que ocorrem em espécies da família caracterizam-se pela simplicidade estrutural de derivados de fenóis e ácidos cinâmicos. Apesar de existir somente um estudo químico relacionado com espécies do gênero *Dracontomelum*, o isolamento de **275** é o único relato de ocorrência de alcalóides na família.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As espécies de Anacardiaceae mais estudadas do ponto de vista químico têm sido *Mangifera indica*, *Anacardium occidentale* e algumas espécies de *Rhus*, provavelmente devido à importância econômica e toxicidade demonstrada pelas espécies da família. Deve-se salientar, entretanto, que estes estudos com as espécies citadas representam menos de 10% das espécies descritas para estes gêneros. Mesmo do ponto de vista geral, menos de 7% das

Tabela 4. Benzenóides isolados de espécies de Anacardiaceae

| <i>Cotinus coggygria</i> ⁴⁷ | | |
|--|---|--|
|  |  | |
| 272 | 273: R=H 274: R=CH₃ | |
| <i>Dracontomelum mangiferum</i> ⁸⁹ | <i>Mangifera indica</i> ^{13,14} | |
|  |  | |
| 275 | 1: R₁=glicosil, R₂=H 276: R₁=H, R₂=glicosil | |
| |  | |
| | 277: R₁=COOH; R₂=H; R₃=H, R₄=R₅=OH 278: R₁=COOCH₃; R₂=H; R₃=OH, R₄=R₅=OH 279: R₁=COO(CH₂)₂CH₃; R₂=H; R₃=R₄=R₅=OH 273 280: R₁=COO(CH₂)₂CH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H 281: R₁=COOCH₃; R₂=H; R₃=H, R₄=R₅=OH | |
| <i>Mangifera persiciformis</i> ¹⁵ | <i>Rengas heatwood</i> ⁵¹ | <i>Rhus retinorrhoea</i> ³⁵ |
| 1 | 273 | 273 |
| <i>Semecarpus</i> sp. ⁸² | <i>Semecarpus anacardium</i> ⁵⁴ | |
|  |  | |
| 282 | 283 | |
| <i>Spondias mombin</i> ⁹⁰ | | |
|  |  | |
| 284 | 285: R=H, H 286: R=H, Galoil | |
| <i>Tapirira guianensis</i> ² | | |
|  | 287: R=OMe; n=20 288: R=OMe; n=22 289: R=OMe; n=24 290: R=OMe; n=26 291: R=OMe; n=28 292: R=H; n=17 | |

espécies conhecidas da família tiveram estudos fitoquímico e de atividade já realizados. Nesses poucos estudos pode-se constatar que duas classes de substâncias são características na família: flavonóides, especialmente biflavonóides, e lipídios fenólicos, encontrados em espécies que normalmente apresentam propriedades tóxicas ou alergênicas. A diversidade de metabólitos e atividades biológicas têm justificado o enorme interesse no estudo de espécies desta família. A atividade antioxidante ampla e elevada apresentada pelo Vimang[®] está entre os resultados mais promissores até o momento. Os lipídeos fenólicos, derivados da rota policetílica, são metabólitos frequentes em espécies desta família e muitas atividades biológicas relatadas e comprovadas destas espécies são atribuídas a esta classe de substâncias. Pesquisas com espécies ainda não estudadas têm possibilitado a comprovação das propostas biossintéticas dos lipídios fenólicos, bem como registrar a ocorrência de substâncias não usuais e de elevada atividade biológica.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à CAPES pelas bolsas de estudo e à FAPESB, ao CNPq e ao Instituto do Milênio do Semi-Árido (IMSEAR/CNPq/MCT) pelos auxílios financeiros.

REFERÊNCIAS

- Vogl, O.; Mitchell, J. D.; *Pure Appl. Chem.* **1996**, *33*, 1581.
- Vogl, O.; Qin, M.; Mitchell, J. D.; *Cellul. Chem. Technol.* **1995**, *29*, 273.
- Evans, F. J.; Schmidt, R. J.; *Planta Med.* **1980**, *38*, 289.
- Tyman, J. H. P.; *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 499.
- Eiadthong, W.; Yonemori, K.; Sugiura, A.; Utsunomiya, N.; Subhadrabandhu, S.; *Scientia Hort.* **1999**, *80*, 145.
- Garrido, G.; González, D.; Lemus, Y.; García, D.; Lodeiro, L.; Quintero, G.; Delporte, C.; Núñez-Sellés, A. J.; Delgado, R.; *Pharmacol. Res.* **2004**, *50*, 143.
- Makare, N.; Bodhankar, S.; Rangari, V.; *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *78*, 133.
- Sanchez, G. M.; Re, L. A.; Giuliani, A.; Núñez-Sellés, J.; Davison, G. P.; León-Fernández, O. S.; *Pharmacol. Res.* **2000**, *42*, 6.
- Muruganandan, S.; Gupta, S.; Kataria, M.; Lal, J.; Gupta, P. K.; *Toxicology* **2002**, *176*, 165.
- Selles, A. J. N.; Castro, H. T.; Aguero-Aguero, V. J.; González-González, J.; Naddeo, F.; De Simone, F.; Rastrelli, L.; *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 762.
- Beltrán, A. E.; Alvarez, Y.; Xavier, F. E.; Herranz, R.; Rodríguez, J.; Núñez, A. J.; Alonso, M. J.; Salaices, M.; *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *499*, 297.
- Anjaneyulu, V.; Satyanarayana, P.; Viswanadham, K. N.; Jyothi, V. G.; Rao, K. N.; Radhika, P.; *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1229.
- Bandyopadhyay, C.; Gholap, A. S.; Mamdapur, V. R.; *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 377.
- Sharma, S. K.; Ali, M.; *J. Indian Chem. Soc.* **1995**, *72*, 339; Khan, M. N. I.; Nizami, S. S.; Khan, M. A.; *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 767; Khan, M. A.; Nizami, S. S.; Khan, M. N. I.; Azeem, S. W.; Ahamed, Z.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 988; Anjaneyulu, V.; Radica, P.; *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2000**, *39*, 883.
- Si, X.; Wei, S.; Xu, X.; Fang, X.; Wu, W.; *Chin. J. Chin. Mater. Med.* **1995**, *20*, 295.
- Anjaneyulu, V.; Krishna, M. M.; Babu, J. S.; Babu, B. H.; *Acta Cienc. Indica Chem.* **1991**, *17c*, 395. (CA 117:44568e).
- Khan, M. A.; Nizami, S. S.; Khan, M. N. I.; Azeem, S. W.; Ahamed, Z.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 988.
- Marner, F.-J.; Freyer, A.; Lex, J.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3709.
- Caputo, R.; Mangoni, L.; Monaco, P.; Palumbo, G.; Aynehchi, Y.; Bagheri, M.; *Phytochemistry* **1978**, *17*, 815.
- Monaco, P.; Caputo, R.; Palumbo, G.; Mangoni, L.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 939.
- Kuo, S.-C.; Teng, C.-M.; Lee, L.-G.; Chiu, T.-H.; Wu, T.-S.; Huang, S.-C.; Wu, J.-B.; Shieh, T.-Y.; Chang, R.-J.; Chou, T.-C.; *Planta Med.* **1991**, *247*.
- Yürüker, A.; Orjala, J.; Sticher, O.; Rali, T.; *Phytochemistry* **1998**, *48*, 863.
- Schmidt, J.; Porzel, A.; Adam, G.; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2049.
- Cardoso, M. P.; David, J. M.; David, J. P.; *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 431.
- Campello, J. de P.; Marsaioli, A. J.; *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2300.
- Pozzo-Balbi, T.; Nobile, L.; Scarpini, G.; Cini, M.; *Gazz. Chim. Ital.* **1976**, *106*, 785 (CA 86:140290v); Terhune, S.; Hogg, J. W.; Lawrence, B. M.; *Phytochemistry* **1974**, *13*, 865.
- Singh, R. B.; Saxena, V. K.; *J. Inst. Chem.* **1976**, *48*, 299. (CA 87:18994h).
- Tandon, S.; Rastogi, R. P.; *Planta Med.* **1976**, *29*, 190.
- Correia, S. de J.; David, J. P.; David, J. M.; *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 36.
- Lin, Y. M.; Chem, F. C.; *Phytochemistry* **1974**, *13*, 658.
- Lin, Y. M.; Chem, F. C.; Lee, K. H.; *Planta Med.* **1989**, *55*, 166.
- Lin, Y. M.; Chem, F. C.; *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1617.
- Lin, Y. M.; Anderson, H.; Flavin, M. T.; Pai, Y. H. S.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 884.
- Mesesane, I. B.; Yeboah, S. O.; Liebscher, J.; Mügge, C.; Abegaz, B. M.; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1005.
- Ahamed, M. S.; Galal, A. M.; Ross, S. A.; Ferreira, D.; Elsohly, M. A.; Ibrahim, A. R. S.; Mossa, J. S.; El-Ferally, F. S.; *Phytochemistry* **2001**, *58*, 599.
- Zembower, D. E.; Lin, Y.; Flavin, M. T.; Chen, F.; Korba, B. E.; *Antiviral Res.* **1998**, *39*, 81; Lin, Y.M.; Zembower, D. E.; Flavin, M. T.; Schure, R. M.; Anderson, H. M.; Korba, B. E.; Chen, F.-C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2325.
- Parveen, M.; Khan, N. U.; *Curr. Sci.* **1987**, *56*, 1171.
- Van Loo, P.; De Bruyn, A.; Verzele, M.; *Chromatographia* **1988**, *25*, 15.
- Wollenweber, E.; *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **1974**, *29*, 52.
- Nair, A. G. R.; Kotiyal, J. P.; Bhardwaj, D. K.; *Phytochemistry* **1983**, *22*, 318.
- Mdee, L. K.; Yeboah, S. O.; Abegaz, B. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 599.
- Shobha, S. V.; Krishnaswamy, P. R.; Ravindranath, B.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2295.
- Kubo, I.; Muroi, H.; Kubo, A.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 9.
- Arya, R.; Ilyas, M.; Nasim, K. T.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2569.
- Weniger, B.; Vonthron-Senecheau, C.; Arango, G. J.; Kaiser, M.; Brun, R.; Anton, R.; *Fitoterapia* **2004**, *75*, 764.
- Phan, T. S.; Nguyen, V. D.; Le T. H.; Nguyen, H. K.; *Tap. Chi. Hoa. Hoc.* **1993**, *31*, 76 (CA 122:235279z).
- Westenburg, H. E.; Lee, K.-J.; Lee, S. K.; Fong, H. H. S.; van Breemen, R. B.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1696.
- Sultana, S.; Ilyas, M.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 963.
- Islam, M. T.; Tahara, S.; *Phytochemistry* **2000**, *54*, 901; Subramanian, S. S.; Nair, A. G. R.; *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1939.
- Viana, G. S. B.; Bandeira, M. A. M.; Matos, F. J. A.; *Phytomedicine* **2003**, *10*, 189.
- Imamura, H.; Ohta, H.; Kiriya, S.; Ohashi, H. I.; *Gifu Daigaku Nogakubu Kenkyu Hokoku* **1979**, *42*, 117 (CA 93:22611x).
- Braca, A.; Politi, M.; Sanogo, R.; Sanou, H.; Morelli, I.; Pizza, C.; Tommasi de, N.; *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 6689.
- Ahamad, I.; Ishratullah, K.; Ilyas, M.; Rahman, W.; Seligmann, O.; Wagner, H.; *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1169.
- Murthy, S. S. N.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1065; Gil, R. R.; Lin, L.-Z.; Cordell, G. A.; Kumar, M. R.; Ramesh, M.; Reddy, B. M.; Mohan, G. K.; Rao, A. V. N. A.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 405; Murthy, S. S. N.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3020; Murthy, S. S. N.; *Proc. Indian Acad. Sci.* **1986**, *97*, 63.
- Kumanotani, J.; *Prog. Org. Coat.* **1995**, *26*, 163.
- Wu, P.-L.; Lin, S.-B.; Huang, C.-P.; Chiou, R. Y.-Y.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1719.
- Goetz, G. M.; Lepoittevin, J. P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1141.
- Dos Santos, M. L.; De Magalhães, G. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 13.
- Agostini-Costa, T. S.; Jales, K. A.; Garruti, D. S.; Padilha, V. A.; De Lima, J. B.; Aguiar, M. J.; Paiva, J. R.; *Ciência Rural* **2004**, *34*, 1075.
- Prithiviraj, B.; Manickam, M.; Singh, U. P.; Ray, A. B.; *Can. J. Bot.* **1997**, *75*, 207.
- Bouillant, M. L.; Jacoud, C.; Zanella, I.; Favre-Bonvin, J.; Bally, R.; *Phytochemistry* **1994**, *35*, 769.
- Deszcz, L.; Kozubek, A.; *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1483*, 241.
- Kubo, I.; Kinst-Hori, I.; Yokokawa, Y.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 545.
- Paramashivappa, R.; Kumar, P. P.; Vithayathil, P. J.; Rao, A. S.; *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 2548.
- Kubo, I.; Muroi, H.; Himejima, M.; *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1016.
- Kumar, K. P. V.; Sethuraman, M. G.; *Prog. Org. Coat.* **2004**, *49*, 244.
- Sullivan, J. T.; Richards, C. S.; Lloyd, H. A.; Krishna, G.; *Planta Med.* **1982**, *44*, 175.
- Kozubek, A.; Tyman, J. H. P.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1.
- Yalpani, M.; Tyman, J. H. P.; *Phytochemistry* **1983**, *10*, 2263.
- Gambaro, V.; Chamy, M. C.; Von Brand, E.; Garbarino, J. A.; *Planta Med.* **1986**, *1*, 20.
- Rivero-Cruz, J. F.; Chavez, D.; Bautista, B. H.; Anaya, A. L.; Mata, R.; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1003.
- Reffstrup, T.; Boll, P. M.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2563; Canedo, L. M.; Delcorral, J. M. M.; Sanfeliciano, A.; *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1559.

73. Groweiss, A.; Cardellina II, J. H.; Pannell, L. K.; Uyakul, D.; Kashaman, Y.; Boyd, M.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 116.
74. David, J. M.; Chavez, J. P.; Chai, H. -B.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 287.
75. Metzger, P.; Casadevall, E.; *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2097.
76. Bhunia, H. P.; Nando, G. B.; Baasak, A.; Lenka, S.; Nayak, P. L.; *Eur. Polym. J.* **1999**, *35*, 1713.
77. Queiroz, E. F.; Kuhl, C.; Terreaux, C.; Mavi, S.; Hostettmann, K.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 578.
78. Lopéz, P.; Ruffa, M. J.; Cavallaro, L.; Campos, R.; Ferraro, G.; *Phytomedicine* **2005**, *12*, 108.
79. Valcic, S.; Wächter, G. A.; Eppler, C. M.; Timmermann, B. N.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1270.
80. Du, Y.; Oshima, R.; Yamanotani, J.; Miyakoshi, T.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2211.
81. Adawadkar, P. D.; Elsohly, M. A.; *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1280.
82. Carpenter, R. C.; Sotheeswaran, S.; Sultanbawa, M. U. S.; Balasubramaniam, S.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 445.
83. Rao, N. S. P.; Row, R.; *Phytochemistry* **1973**, *12*, 671.
84. Coates, N. J.; Gilpin, M. L.; Gwynn, M. N.; Lewis, D. E.; Milner, P. H.; Spear, S. R.; Tyler, J. W.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 4.
85. Correia, S. De J.; David, J. M.; David, J. P.; Chai, H.-B.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; *Phytochemistry* **2001**, *56*, 781.
86. Birch, A. J.; *Science* **1967**, *156*, 202; Staunton, J.; Weissman, K. J.; *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
87. Walters, D. S.; Craig, R.; Mumma, R. O.; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1815.
88. Dimroth, P.; Ringelmann, E.; Lynen, F.; *Eur. J. Biochem.* **1976**, *68*, 591; Dimroth, P.; Walter, H.; Lynen, F.; *Eur. J. Biochem.* **1970**, *13*, 98.
89. Johns, S. R.; Lamberto, J. A.; Occolowi, J. L.; *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 1951.
90. Corthout, J.; Pieters, L.; Claeys, M.; Berghe, D. V.; Vlietinck, A.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1979; Corthout, J.; Pieters, L. A.; Claeys, M.; Berghe, D. A. V.; Vlietinck, A. J.; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1129.