

Espectrometria de Massas de Diterpenos do Tipo Clerodano Isolados de *Croton cajucara*

Mass Spectrometry of Clerodane-Type Diterpenes Isolated from *Croton cajucara*

^{1*}Maciel, M. A. M.;

¹Leal, R. de S.;

¹Dantas, T. N. C.;

²Veiga Jr., V. F.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Química, Campus Universitário, Lagoa Nova, 59072-970 Natal, RN, Brasil

²Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amazonas, Av. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 3000, Campus Universitário, Coroado, 69077-040, Manaus, AM, Brasil.

*Correspondência:
E-mail: mammaciél@quimica.ufrn.br

Unitermos:
Croton cajucara; Espectrometria de Massas; Clerodano; 19-nor-Clerodano; Sistema Enona

Keywords:
Croton cajucara; Mass Spectroscopy; Enone-System Clerodane; Enone-System 19-nor-Clerodane

Resumo

Neste trabalho utilizou-se espectrometria de massas objetivando-se a identificação de fragmentos característicos de diterpenos do tipo clerodano contendo carbonila α,β -insaturada no anel A do sistema decalínico. Para tanto, dados de espectrometria de massas foram analisados para os seguintes 19-nor-clerodanos de sistemas enona: trans-desidrocrotonina (1), trans-crotonina (2), cis-cajucarina B (3), trans-cajucarina B (4) e cajucarinolida (5) e para os clerodanos isosacacarina (6) e cajucarina A (7), isolados das cascas do caule de *Croton cajucara* Benth, bem como para clerodanos de sistemas enona isolados de outras espécies. A junção trans de clerodanos foi claramente correlacionada com a presença dos íons característico de m/z 95, 121 e 205; os sistemas de junção cis apresentaram íons característicos de m/z 122 e 124. A junção trans de 19-nor-clerodano foi correlacionada com a presença dos íons característico de m/z 161, 134 e 121.

Abstract

The aim of this work was to identify characteristic fragments on mass spectrometry of both clerodane and 19-nor-clerodane-type diterpenes presenting and α,β -insaturated carbonyl moiety at ring A of the decalin-system. For that study, mass spectroscopy data were analysed for 19-nor-clerodanes [trans-dehydrocrotonin (1), trans-crotonin (2), cis-cajucararin B (3), trans-cajucararin B (4) and cajucarinolide (5)] and clerodanes [isosacacarin (6) and cajucararin A (7)] obtained from the stem bark of *Croton cajucara* Benth, and also clerodane-type from other species. The trans-junction of the enone-system clerodanes was clear correlated with the presence of the characteristic ions at m/z 95, 121 e 205. Meanwhile the characteristics ions at m/z 122 e 124 were correlated to cis-junction. The trans-junction of the enone-system 19-nor-clerodanes showed characteristics ions at m/z 161, 134 e 121.



Introdução

Croton cajucara Benth (Euphorbiaceae), vulgarmente conhecido por sacaca, representa na região Amazônica do Brasil, um recurso medicinal de grande importância no tratamento e cura de várias doenças (MACIEL et al., 2000; 2002a,b; 2005; 2006a,b). Dando continuidade aos estudos fitoquímicos desta espécie (MACIEL et al., 1998a,b; 2000; 2003a,b; 2007), o presente artigo relata os resultados obtidos dos espectros de massas de diterpenos do tipo 19-nor-clerodano [trans-desidrocrotonina (1), transcrotonina (2), cis-cajucarina B (3), trans-cajucarina B (4), cajucarinolida (5)] e clerodano [isosacacarina (6) e cajucarina A (7)], isolados das cascas do caule de Croton cajucara (Figura 1). Estes diterpenos (1-7) foram previamente isolados e caracterizados por RMN (MACIEL et al., 1998a,b; 2003; 2006b). O diterpeno 19-nor-clerodano trans-desidrocrotonina mostrou correlação significativa com as indicações terapêuticas de Croton cajucara (COSTA et al., 2007; MACIEL et al., 2000, 2002a,b; 2006a,b). A importância medicinal desta planta desperta o interesse de vários grupos de pesquisadores em todo o país, com enfoque especial para a toxicidade e viabilização de um fitoterápico com esta espécie, assim como para a biodisponibilização da DCTN (COSTA et al., 2007; MACIEL et al., 2000; 2005; SILVA et al., 2005; SOARES, 2004; VEIGA JR et al., 2005.).

A maioria dos diterpenos do tipo clerodano apresenta junção A/B trans (5α , 10β) com configuração relativa cis para os substituintes das posições C-5, C-8 e C-9 (Figura 2). Os diterpenos com junção A/B cis (5α , 10α), na sua grande maioria, apresentam os substituintes das posições C-8 e C-9 β -orientados (MACIEL et al., 2006b). A (-)clerodina (8) (Figura 2), um neo-clerodano isolado de *Clerodendron infortunatum*, cuja estereoquímica absoluta é conhecida, foi o primeiro diterpeno descrito da série dos clerodanos, tendo generalizado o nome clerodano e suas configurações absolutas, que então são estabelecidas através da correlação química quiral com a (-)clerodina (MACIEL et al., 2006b). Os neo-clerodanos estão biogeneticamente relacionados com os ent-labdanos, nos quais a cadeia carbônica ligada

ao C-9 está α -orientada, enquanto os ent-neo-clerodanos são relacionados aos labdanos da série normal, que são os de maior ocorrência no reino vegetal, onde a cadeia carbônica ligada ao carbono C-9, encontra-se β -orientada (RODRÍGUEZ et al., 1994).

O emprego de prefixos indicando modificações no esqueleto em relação à estrutura básica é bastante comum, como por exemplo, ent, seco, nor. O prefixo 'ent' é usado para indicar inversão em todos os centros quirais; 'seco' evidencia quebra de alguma ligação do esqueleto anelar e 'nor' indica que o produto natural possui um carbono a menos em sua estrutura. Um nor-diterpeno possuirá 19 átomos de carbono e não 20, como seria de se esperar; daí, bisnor, trinor e tetranor indicam a perda de dois, três e quatro átomos de carbono, respectivamente (MACIEL et al., 2006b).

No presente trabalho, foram caracterizados fragmentos padrões para a identificação de clerodanos e 19-nor-clerodanos que apresentem no anel A do sistema decalínico uma enona (carbonila α,β -insaturada) na posição $\Delta^{3,4}$, que foram isolados de Croton cajucara (Figura 2), ou de outras fontes vegetais (BARRETO JR. Et al., 2005).

Material e Métodos

As cascas do caule de Croton cajucara foram coletadas em Jacundá, Pará. A identificação botânica da planta foi feita por Nelson A. Rosa, do Museu Paraense Emílio Goeldi, tendo sido depositada uma exsicata no herbário deste Museu, sob código 247. O material vegetal foi seco em estufa a temperatura de 40 °C, e moído em moinho de facas do tipo Willey. O pó resultante foi extraído em aparelho Soxhlet, com hexano e depois metanol. As soluções foram concentradas em evaporador sob pressão reduzida dando origem aos extratos hexânicos e metanólicos. Estes extratos foram fracionados por cromatografia, utilizando-se como adsorvente gel de sílica 35-70 e/ou 70-230 Mesh (Merck) (MACIEL et al., 1998b). Os dados de espectros na região do infravermelho (IV) e ultravioleta (UV), bem como de Ressonância Magnética Nuclear



Figura 1 – Representação estrutural de diterpenos do tipo 19-nor-clerodano e clerodano isolados de Croton cajucara Benth

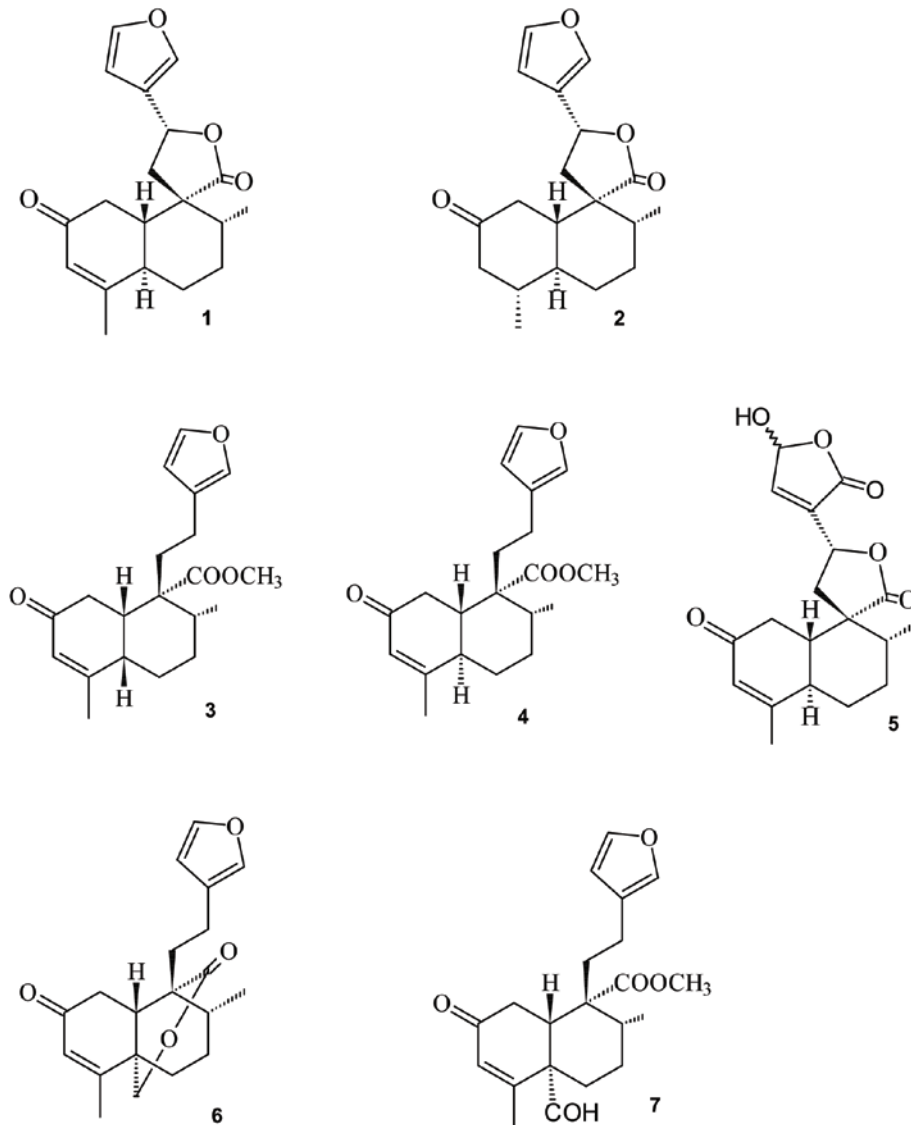
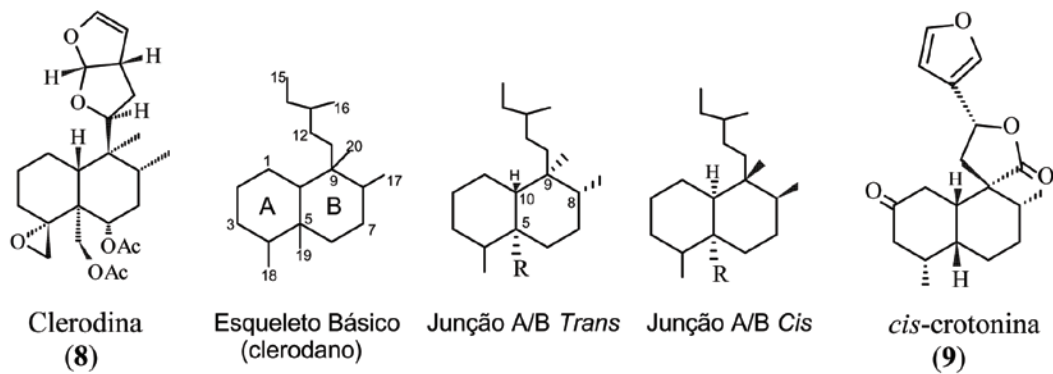


Figura 2 – Representação estrutural de clerodano (8) e 19-nor-clerodano (9)





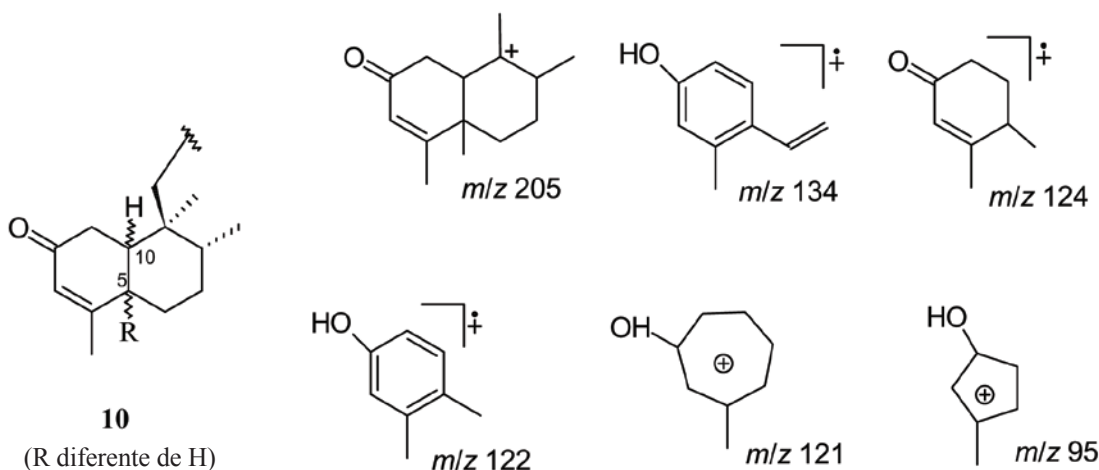
de Hidrogênio (RMN-¹H) e de Carbono-13 (RMN-¹³C) para os diterpenos 1-7 foram previamente reportados (MACIEL et al., 1998a,b; 2003). Os espectros de massas (EM) foram registrados em espectrômetro CG/EM Finnigan-4000 e VG Auto Spec Q-70eV.

O extrato hexânico (471,8 g) de 6 kg de cascas forneceu, após filtração em coluna aberta de gel de sílica (35-70 Mesh), as frações FA (eluída em hexano), FB (eluída em diclorometano) e FC (eluída em metanol). Em seguida, obteve-se deste material vegetal 202,0 g de extrato metanólico. A fração FB sofreu nova filtração em coluna aberta de gel de sílica (35-70 Mesh), eluída com hexano-CH₂Cl₂-MeOH em gradiente crescente de polaridade. Foram coletadas 53 frações, que sofreram monitoramento por cromatografia de camada fina (CCF) e produziram 6 grupos de frações (7-21; 22-25; 26-29; 30-33; 34-41 e 42-53). Da fração FB foram isoladas as substâncias 1 (37,2 g), 2 (0,151 g), 3 (0,064g) e 4 (0,308 g). A fração FC forneceu, após nova filtração em coluna de gel de sílica (70-230 Mesh), 32 frações. Estas, após monitoramento por CCF e reunião das frações similares, geraram 5 outras frações (2-3; 4-10; 11-18; 19-24 e 25-30). Desta fração (FC) foram isolados 1 (22,3 g), 5 (0,020g), 6 (0,029 g) e 7 (0,062 g). Por sua vez, o extrato metanólico forneceu 26,3 g de 1 e 0,072 g de 6 (MACIEL et al., 1998b). Os clerodanos 2, 3 e 4 foram isolados em pequenos percentuais, a partir das frações apolares do óleo fixo obtido das cascas do caule de Croton cajucara (SOUZA et al., 2006).

Resultados e Discussão

Inicialmente, foram avaliados os dados de íons provenientes de espectros de clerodanos reportados na literatura (AQUINO et al., 1992; ATHONSEN et al., 1973; AVILA et al., 1991; EL-BABILI et al., 1998; ETSE et al., 1989; FANG et al., 1988; FAZIO et al., 1992; HASAN, et al., 1982; KHAN et al., 1990; KIJOA et al., 1990; LEITÃO et al., 1992; LOPES et al., 1987; MEDINA et al., 1992; MISRA et al., 1985; PINTO et al., 1994; URONES et al., 1989; dentre outros). Para tanto, tomou-se a subunidade decalínica do sistema enona (10) como padrão de referência, como representada no Esquema 1; onde o substituinte 19 (ligado à posição C-5) é obrigatoriamente diferente de hidrogênio (caracterizando, desta forma um clerodano ao invés de um 19-nor-clerodano). As análises dos dados de espectros de massas divulgados na literatura (referências citadas acima) possibilitaram o reconhecimento de padrões de fragmentações para clerodanos de sistema enona padrão deste tipo (10). Os fragmentos de íons *m/z* 95, 109, 121, 135 e 205 foram os mais encontrados. O fragmento de íon *m/z* 205 (resultante da quebra da cadeia linear) foi observado em todos os isômeros. Na ausência de substituintes nas posições 6 e 7, os fragmentos de íons *m/z* 109 e 121 foram os mais abundantes. Os fragmentos de íons *m/z* 122 e 124 provenientes de rearranjo, foram observados mais freqüentemente nos cis-clerodanos e apresentam abundância relativa mais alta do que os trans-clerodanos. Para os trans-clerodanos, os

Figura 1 – Padrões de fragmentações para clerodanos com sistema decalínico do tipo 10





fragmentos de íon m/z 95, 109, 121 e 205 se destacam em todos os espectros analisados. O esquema da Figura 1 mostra uma proposta de fragmentações para os íons de m/z 205, 134, 124, 122, 121 e 95.

A subunidade decalínica padrão 10a (Figura 2) foi utilizada para o estudo de 19-nor-clerodanos (dentre eles: 1, 3, 4 e 5), tendo sido destacados os padrões de fragmentação de íons m/z 161, 134 e 121 (Figuras 2 e 3). O isômero *trans*-cajucarina B (4) apresentou abundância relativa mais alta [m/z 161 (18%), 134 (95%) e 121 (100%)] do que o *cis*-cajucarina B (3) [m/z 161 (27%), 134 (61%) e 121 (81%)]. Os fragmentos padrões de íons m/z 161, 134 e 121 (característicos de 19-nor-clerodanos) também foram observados para o clerodano isosacarina (6). No entanto, para este clerodano, que apresenta grupo CH_2 na posição C-19, os fragmentos de íons m/z 162 (25%), 122 (57%), 94 (94%) e 82 (100%) foram os mais abundantes (Esquema 4). Em um estudo sintético Grossman e Rasne (2001) obtiveram a síntese total deste clerodano (que possui uma carbonila adicional na posição-C20), bem como do seu isômero sacarina (carbonila adicional na posição-C19 e grupo CH_2 na posição C-20).

O 19-nor-clerodano *trans*-crotonina (2) apesar de não possuir a insaturação $\Delta^{3,4}$ no anel A do sistema decalínico, apresentou os fragmentos padrões de íons de m/z 161 (38%), 134 (24%) e 121 (51%). No entanto, os fragmentos m/z 94 (100%) e 95 (78%) foram os mais abundantes. O isômero *cis*-crotonina (9) isolado do *Croton lucidus* L, também apresentou o fragmento m/z 94 como pico base (CHAN et al., 1968). De acordo com o esperado, para o clerodano *trans*-cajucarina A (7) que possui um grupo formila

na posição C-5, os fragmentos de íons m/z 95 e 121 foram detectados. No entanto, as abundâncias relativas mais altas foram observadas para os fragmentos de íons m/z 330 (47%), 299 (33%), 269 (47%) e 248 (100%).

Conclusão

Utilizando-se dados de espectrometria de massas, foram caracterizados fragmentos padrões para a identificação de diterpenos do tipo clerodano e 19-nor-clerodano que apresentam carbonila α,β -insaturada na posição $\Delta^{3,4}$ do anel A do sistema decalínico, tendo sido possível através de íons característicos, definir a junção dos anéis A e B deste sistema. Os fragmentos de rearranjo com íons m/z 122 e 124 são os mais abundantes em *cis*-clerodanos e, desta forma, permitem correlacioná-los com a estereoquímica dos centros quirais C-5 e C-10. A observação de fragmentos padrões poderá facilitar a identificação de subunidades decalínicas do tipo 10 (onde os fragmentos m/z 95, 121 e 205 são os mais abundantes) e 10a (onde os fragmentos m/z 161, 134 e 121 são os mais característicos). Através deste estudo pôde-se concluir ainda, que o uso de Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada à Espectrometria de Massas (CGAR-EM) torna-se uma ferramenta importante na análise de misturas complexas de extratos provenientes de fontes naturais (vegetais ou marinhas) ricas em diterpenos do tipo clerodano. Desta forma, o trabalho exaustivo de isolamento, purificação, identificação, caracterização e definição da configuração relativa dos centros quirais C-5 e C-10 de substâncias clerodânicas com decalina contendo um sistema enona do tipo 10 e 10a, pode ser economizado, senão evitado.

Figura 2 – Padrões de fragmentação para 19-nor-clerodanos com sistema decalínico do tipo 10a

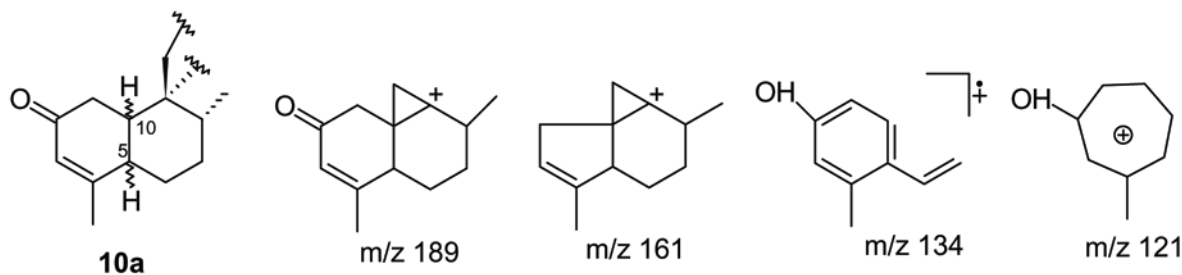




Figura 3 – Proposta de fragmentação para 19-nor-clerodanos trans e cis -cajucarinas B

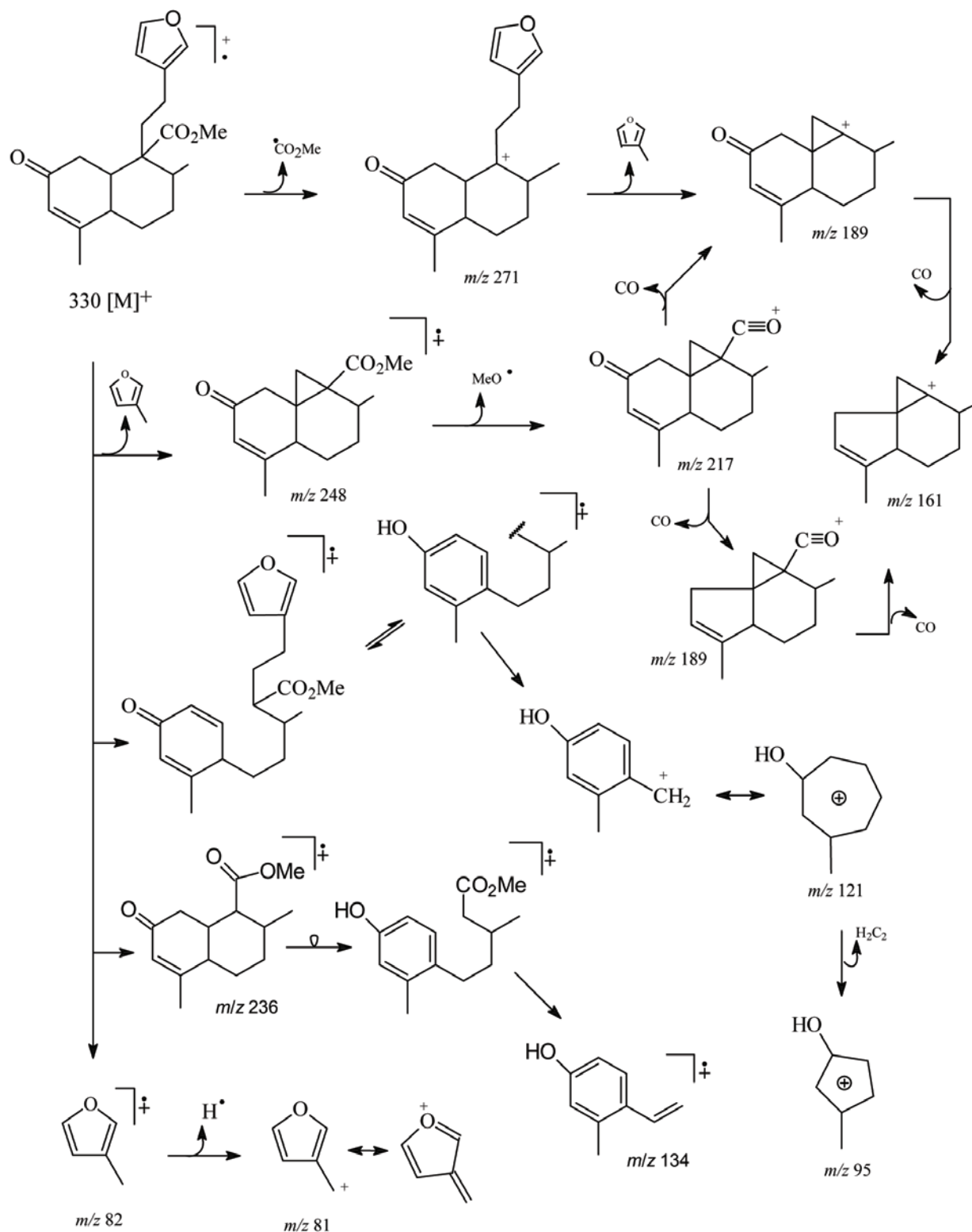
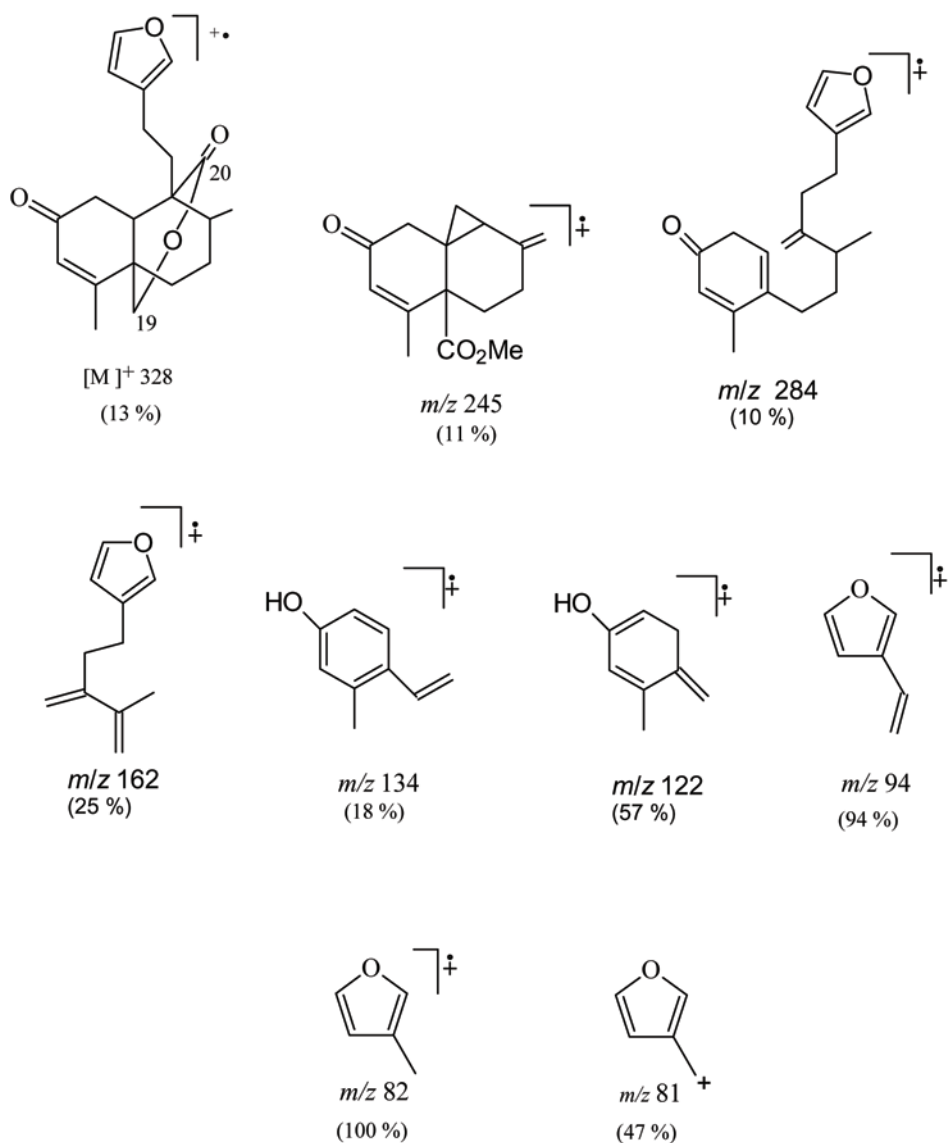




Figura 4 – Proposta de fragmentos relevantes do clerodano isosacarina



Agradecimentos

Os autores agradecem ao Programa Prodoc/CAPES.

Referências

AQUINO, R.; CIAVATTA, M.L.; TOMMASI, N.; GÁCS-BAITZ, E. Tetranorditerpenes from *Detarium microcarpum*. *Phytochemistry*, v.31, n.5, p.1823-1825, 1992.

ANTHONSEN, T.; HENDERSON, M.S.; MARTIN, A.; MURRAY, R.D.H.; McCRINDLE, R.; McMASTER, D. Constituents of *Solidago* Species. IV, *Solidagoic Acid A and B*, Diterpenoids from *Solidago gigantea* var. *Serotina*. *Canadian Journal of Chemistry*, v.51, n.9, p.1332-1345, 1973.

AVILA, D.; MEDINA, J.D. A *cis-clerodane* diterpenic acid from *Eperua purpurea*. *Phytochemistry*, v.30, n.10, p.3474-3475, 1991.



BARRETO JR., A. G.; VEIGA JR., V.F.; MACIEL, M.A.M.; BISCAIA JR.; E.C.; PINTO, A.C.; CARVALHARES, S.F. Cromatografia de troca-iônica aplicada ao isolamento da fração ácida do óleo de copaíba (*Copaifera multijuga*) e da Sacaca. *Química Nova*, v.28, n.4, p.719-722, 2005.

CHAN, W.R.; TAYLOR, D.R.; WILLIS, C.R. Terpenoids from the Euphorbiaceae. Part I. The structure of crotonin, a norditerpene from *Croton lucidus* L. *Journal of the Chemical Society C*, v.22, p. 2781-2785, 1968.

COSTA, M.P.; SANTOS-MAGALHÃES, N.S.; GOMES, F.S.; MACIEL, M.A.M. Uma revisão das atividades biológicas da trans-desidrocrotonina, um produto natural obtido de *Croton cajucara*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.17, n.2, p.141-148, 2007.

EL-BABILI, F.; MOULIS, C.; BON, M.; RESPAUD, M.J.; FOURASTÉ, I. Three furano-diterpenes from the bark of *Croton campestris*. *Phytochemistry*, v.48, n.1, p.165-169, 1998.

ETSE, J.T.; GRAY, A.I.; THOMAS, D.W.; WATERMAN, P.G. Terpenoid and alkaloid compounds from the seeds of *Monodora brevipes*. *Phytochemistry*, v.28, n.9, p. 2489-2492, 1989.

FANG, N., YU, S.; MABRY, T.J.; ABBOUT, K.A.; SIMONSEN, S.H. Terpenoids from *Ageratina saltillensis*. *Phytochemistry*, v.27, n.10, p.3187-3196, 1988.

FAZIO, C.; PASSANNANTI, S.; PATERNOSTRO, M.P.; PIOZZI, F. Neo-clerodane diterpenoids from *Stachys rosea*. *Phytochemistry*, v.31, n.9, p.3147-3149, 1992.

GROSSMAN, R.B.; RASNE, R.M. Short Total synthesis of both the putative and actual structures of the clerodane diterpenoid (\pm)-sacacarin by double annulation. *Organic Letters*, v.3, n.25, p.4027-4030, 2001.

HASAN, C.M.; HEALEY, T.M.; WATERMAN, P.G. Kolavane and kaurane diterpenes from the stem bark of *Xylopia aethiopica*. *Phytochemistry*, v.21, n.6, p.1365-1368, 1982.

KHAN, M.R.; GRAY, A.I.; SADLER, I.H.; WATERMAN, P.G. Clerodane diterpenes from *Casearia corymbosa* stem bark. *Phytochemistry*, v.46, n.11, p.3591-3595, 1990.

KIJJOA, A.; PINTO, M.M.M.; PINHO, P.M.M.; TANTISEWIE, B.; HERZ, W. Clerodane derivatives from *Polyalthia viridis*. *Phytochemistry*, v.29, n.22, p.653-655, 1990.

LEITÃO, G.G.; KAPLAN, A.C.; GALEFFI, C. Epi-poplifolic acid from *Aristolochia cymbifera*. *Phytochemistry*, v.31, n.3, p.3277-3279, 1992.

LOPES, L.M.X.; BOLZANI, V.S.B.; TREVISAN, L.M.V. Clerodane diterpenes from *Aristolochia* species. *Phytochemistry*, v.26, n.10, p.2781-2784, 1987.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; BRABO, S.N.; ARRUDA, A.C. Estudo da variação dos teores de terpenóides bioativos isolados das cascas do caule de *Croton cajucara*, nativos e cultivados no estado do Pará. *Revista da Universidade Rural, Série Ciências Exatas e da Terra*, v.18/20, n.1/2, p.17-34, 1998a.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; BRABO, S.N.; SILVA, M.N. Terpenoids from *Croton cajucara*. *Phytochemistry*, v.49, n.3, p.823-828, 1998b.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; ARRUDA, A.C.; PAMPLONA, S.G.S.R.; VANDERLINE, F.A.; LAPA, A.J.; ECHEVARRIA, A.; GRYNBERG, N.F.; CÔLUS, I.M.S.; FARIAS, R.A.F.; LUNA-COSTA, A.M.; RAO, V.S.N. Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology: a successful combination in the study of *Croton cajucara*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.70, n.1, p.41-55, 2000.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA JR., V.F.; MARTINS, J.R.; GRYNBERG, N.F.; ECHEVARRIA, A.; LAPA, A.J.; VANDERLINDE, F.A. *Croton cajucara* as an alternative to traditional medicine in a modern health system. In: *Phytochemistry and Pharmacology II, Series Recent Progress in Medicinal Plants*, v.8, p.502-517, 2002a.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA JR., V.F.; ECHEVARRIA, A.; GRYNBERG, N.F. *Plantas Medi-*



cinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, v.25, n.3, p.429-438, 2002b.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; KAISER, C.R. NMR and structure review of some natural fluoreclerodanes. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v.41, n.4, p.278-282, 2003a.

MACIEL, M.A.M.; DANTAS, T.N.C.; PINTO, A.C.; ESTEVES-SOUZA, A.; GRYNBERG, N.F.; PISSINATI, K.; ECHEVARRIA, A. Cytotoxic effects of natural and semi-synthetic cajucarinolides from *Croton cajucara*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.39, p.212, 2003b.

MACIEL, M.A.M.; DANTAS, T.N.C.; PINTO, A.C.; VEIGA JR., V.F.; GRYNBERG, N.F.; ECHEVARRIA, A. Medicinal Plants: the need for multidisciplinary scientific studies. Part II. Current Topics in Phytochemistry, v.7, p.73-88, 2005.

MACIEL, M.A.M.; DANTAS, T.N.C.; CÂMARA, J.K.P.; PINTO, A.C.; VEIGA JR., V.F.; KAISER, C.R.; PEREIRA, N.A.; CARNEIRO, C.M.T.S.; VANDERLINDE, F.A.; LAPA A.J.; AGNER, A.R.; CÓLLUS, I.M.S.; ECHEVARRIA-LIMA, J.; GRYNBERG, N.F.; ESTEVES-SOUZA, A.; PISSINATE, K.; ECHEVARRIA, A. Pharmacological and biochemical profiling of lead compounds from traditional remedies: the case of *Croton cajucara*. In: *Advances in Phytomedicine (Lead molecules from natural products, Discovery and New Trends)*, Eds. Khan, M.T.H.; Ather, A., v.2, chapter 14, p.229-257, 2006a.

MACIEL, M.A.M.; CORTEZ, J.K.P.C.; GOMES, F.E.S. O Gênero *Croton* e Aspectos Relevantes de Diterpenos Clerodanos. *Revista Fitos*, v.2, n.3, p.54-73, 2006b.

MACIEL, M.A.M.; MARTINS, J.R.; PINTO, A.C.; KAISER, C.R.; ESTEVES-SOUZA, A.; ECHEVARRIA, A. Natural and semi-synthetic clerodanes of *Croton cajucara* and their cytotoxic effects against Ehrlich carcinoma and human k562 leukemia cells. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.18, n.1, p.391-396, 2007.

MEDINA, J.D.; AVILA, D.; DEEMING, A. New clerodane-type diterpenoid from *Eperua leucantha*. *Journal of Natural Products*, v.55, n.7, p.845-850, 1992.

MISRA, L.N.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F. Isodaucane derivatives, norsesquiterpenes and clerodanes from *Chromolaena laevigata*. *Tetrahedron*, v.41, n.22, p.5353-5356, 1985.

PINTO, A.C.; GARCEZ, W.S.; QUEIROZ, P.P.S.; FIORANI, N.G. Clerodanes and tetranorclerodane from *Vellozia bicolor*. *Phytochemistry*, v.37, n.4, p.1115-1117, 1994.

RODRÍGUEZ, B.; DE LA TORRE, M.C.; PERALES, A.; MALAKOV, P.J.; PAPANOV, G.Y.; SIMMONDS, M.S.J.; BLANEY, W.M. Oxirane-opening reactions of some 6,19-oxygenated 4 α ,18-epoxy-neo-clerodanes isolated from *Teucrium*. Biogenesis and antifeedant activity of their derivatives. *Tetrahedron*, v.50, n.18, p.5451-5468, 1994.

SILVA, R.M.; OLIVEIRA, F.A.; CUNHA, K.M.A.; MAIA, J.L.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; NASCIMENTO, N.R.F.; SANTOS, F.A.; RAO, V.S.N. Cardiovascular effects of trans-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* in rats. *Vascular Pharmacology*, v.43, p.11-18, 2005.

SOARES, M.P. Would *sacaca*, *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae) be an hepatotoxic plant like *Germander*, *Teucrium chamaedrys* L. (Labiatae)? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.37, n.2, p.96-97, 2004.

SOUZA, M.A.A.; SOUZA, S.R.; VEIGA JR.V.F.; CORTEZ, J.K.P.C.; LEAL, R.S.; DANTAS, T.N.C.; MACIEL, M.A.M. Composição química do óleo fixo de *Croton cajucara* e determinação das suas propriedades fungicidas. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.16(supl.), p.599-610, 2006.

URONES, J.G.; MARCOS, I.S.; CUBILLO, L.; MONJE, V.A.; HERNÁNDEZ, J.M.; BASABE, P. Derivatives of malonic acid in *Parentucellia latifolia*. *Phytochemistry*, v.28, n.2, p.651-653, 1989.

VEIGA JR.V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Plantas Medicinais: cura segura? *Química Nova*, v.28, n.3, p.519-528, 2005.