

O gênero *Croton* e Aspectos Relevantes de Diterpenos Clerodanos

Croton Genus and Relevant Aspects of Clerodane Diterpenes

*Maciel, M. A. M.; Cortez, J. K. P. C.; Gomes, F. E. S.

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

*Autor para correspondência: E-mail: mammaciel@hotmail.com

Resumo

O gênero *Croton* (*Euphorbiaceae*) encontra-se amplamente distribuído em todo o mundo, com concentração significativa na África, Brasil e México. As espécies *Croton zambesicus* Muell Arg. (África), *Croton lechleri* Muell Arg. (EUA) e *Croton tiglium* Klotzsch (Ásia), lideram as pesquisas internacionais com documentação de 58 artigos publicados em periódicos indexados. Dentre as espécies nativas do Brasil, destacam-se o *Croton cajucara* Benth, *Croton zehntneri* Pax e Hoffm. e *Croton sonderianus* Müll Arg. por serem os mais representativos com 86 artigos publicados. O *Croton cajucara* representa a espécie mais estudada do gênero, perfazendo 60 publicações inseridas em um contexto científico multidisciplinar. A fonte mais abundante de diterpenos do tipo clerodano são plantas pertencentes ao gênero *Teucrium* (*Labiatae*). No entanto, os gêneros *Ajuga*, *Scutellaria*, *Clerodendrum* e *Croton*, representam também, uma fonte rica em clerodanos. As espécies *Croton schiedeana* Schlecht, *Croton sonderianus* e *Croton cajucara* Benth são exemplos a serem citados, já que nestas espécies, a ocorrência de clerodanos é abundante. Atualmente, o diterpeno do tipo 19-nor-clerodano trans-desidrocrotonina (DCTN) por ter sido correlacionado com grande parte das indicações tradicionais de *Croton cajucara*, é um dos mais representativos desta classe de diterpeno. O presente artigo enfoca aspectos relevantes sobre o gênero *Croton* e os diterpenos do tipo clerodano, com enfoque especial para os resultados quimiofarmacológicos obtidos para a espécie medicinal *Croton cajucara*.

Abstract

The genus *Croton* (*Euphorbiaceae*) is widely distributed around the world, with significant concentration in Africa, Brazil, and México. The species *Croton zambesicus* Muell Arg. (Africa), *Croton lechleri* Muell Arg. (USA), and *Croton tiglium* Klotzsch (Asia), lead the international researches with 58 papers. Among the native species from Brazil, *Croton cajucara* Benth, *Croton zehntneri* Pax et Hoffm., and *Croton sonderianus* Müll Arg. are distinguished for being the most representatives with 86 papers. The *Croton cajucara* was investigated in a multidisciplinary scientific context representing the most studied specie with 60 published papers. The most abundant source of clerodane-type diterpenes are plants from genus *Teucrium* (*Labiatae*). However, the genus *Ajuga*, *Scutellaria*, *Clerodendrum*, and *Croton* also represents a rich source of clerodanes. The species *Croton schiedeana* Schlecht, *Croton sonderianus*, and *Croton cajucara* Benth are rich sources of clerodanes. Actually, the diterpene-type 19-nor-clerodane trans-dehydrocrotonin (DCTN) is one of the most representative diterpene-type clerodane since it is correlated with the main biological properties of *Croton cajucara*. This paper focuses relevant aspects about the genus *Croton* and clerodane, with special emphasizes on chemical and pharmacological results obtained with the medicinal specie *Croton cajucara*.

Unitermos

Croton, Clerodanos, Química, Farmacologia, *Croton cajucara*, trans-Desidrocrotonina.

Key words

Croton, Clerodanes, Chemistry, Pharmacology, *Croton cajucara*, trans-Desidrocrotonin.

Introdução

O gênero *Croton* pertence à família Euphorbiaceae e compreende aproximadamente 300 gêneros e 8000 espécies amplamente distribuídas em todo o mundo, com concentração significativa nas Américas e África. As euforbiáceas são encontradas em habitats variados e têm representantes que variam de acordo com o tamanho das árvores. As flores são sempre monogâmicas e as frutas possuem normalmente, cápsulas com três partes, onde cada parte contém uma semente oleosa. Os gêneros desta família que mais se destacam em números de espécies existentes são: *Euphorbia* (~1600 espécies), *Croton* (~700), *Phyllanthus* (~480), *Acalypha* (~430), *Manihot* (~160), *Jatropha* (~150), *Tragia* (~140), *Vigia* (101), *Alchornea* (~60) (PAX E HOFFMAN, 1931; WEBSTER, 1967; 1994; WILSON et al., 1976).

Distribuição do gênero *Croton*

De acordo com Silveira (1985) aproximadamente 1000 espécies do gênero *Croton* encontram-se distribuídas em todo o mundo. No entanto, entre 1971 e 1994 há apenas o registro da existência de 700 espécies (HANSON, 1985; WEBSTER, 1994); constata-se, portanto, uma incompatibilidade de dados. Este assunto merece um levantamento bibliográfico mais rigoroso, envolvendo trabalhos divulgados por botânicos, químicos e farmacólogos, para a atualização deste dado.

De maneira geral, o gênero de qualquer espécie vegetal, se divide em tribo e subtribo. O gênero *Croton*, por exemplo, pertence à família Euphorbiaceae, subfamília Crotonoideae e tribo Crotonaeae (MACIEL, 1997). A Tabela 1 mostra exemplos de espécies do gênero *Croton* que se encontram distribuídas no Brasil (WEBSTER, 1994; MACIEL, 1997).

<i>Croton abegii</i>	<i>Croton hemiargyreus</i>	<i>Croton pullei</i>
<i>Croton aff. mucronifolius</i>	<i>Croton heterocalyx</i>	<i>Croton rhamnifolius</i>
<i>Croton antisiphiliticus</i>	<i>Croton inaequilobus</i>	<i>Croton sacaquinha</i>
<i>Croton argyrophyloides</i>	<i>Croton jacobinensis</i>	<i>Croton salutaris</i>
<i>Croton cajucara</i>	<i>Croton junceus</i>	<i>Croton sampatik</i>
<i>Croton caperoniifolius</i>	<i>Croton maracayuensis</i>	<i>Croton sepotubensis</i>
<i>Croton celtidifolius</i>	<i>Croton matourensis</i>	<i>Croton sincorensis</i>
<i>Croton cordiifolius</i>	<i>Croton micans</i>	<i>Croton sonderianus</i>
<i>Croton crustulifer</i>	<i>Croton microgyne</i>	<i>Croton sphaerogynus</i>
<i>Croton cuneatus</i>	<i>Croton nepetifolius</i>	<i>Croton tessmannii</i>
<i>Croton echiooides</i>	<i>Croton nummularius</i>	<i>Croton tetradenius</i>
<i>Croton essequiiboensis</i>	<i>Croton ocalia</i>	<i>Croton urucurana</i>
<i>Croton glechomifolius</i>	<i>Croton organensis</i>	<i>Croton zehntneri</i>
<i>Croton goyazensis</i>	<i>Croton pipitocalyx</i>	
<i>Croton graciliscens</i>	<i>Croton priscus</i>	

*Levantamento realizado entre 1970 - 2006.

Em um amplo levantamento bibliográfico realizado no portal CAPES de periódicos, sobre o gênero *Croton*, entre 1970 a 2006, algumas espécies foram selecionadas. O critério de seleção contemplou espécies que foram alvo de pesquisas multidisciplinares envolvendo estudos etnobotânico, químico e farmacológico. Dentre estas espécies destaca-se *Croton cajucara* Benth (originário do Brasil), com 60 artigos publicados, sendo 3 na área de etnobotânica, 40 de farmacologia, 11 de fitoquímica, 5 multidisciplinares (etnobotânica, fitoquímica, síntese orgânica e farmacologia) e um artigo em química orgânica sintética (síntese total de dois clerodanos que foram isolados deste *Croton*). Na seqüência, surgem as espécies *Croton tiglium* Klotzsch (originário da Tailândia; 20 artigos publicados), *Croton lechleri* Muell. Arg. (EUA; 17 artigos), *Croton zehntneri* Pax e Hoffm. (Brasil; 15 artigos), *Croton sonderianus* Müll Arg. (Brasil; 11 artigos), *Croton zambesicus* Muell Arg. (África; 11 artigos). A Tabela 2 mostra um perfil científico dos estudos que foram realizados com espécies do gênero *Croton* e encontram-se documentados em periódicos indexados que tenham sido divulgados OnLine (*Science Direct*; *Scielo-Scientific Electronic Library*; *Chemical Abstract*).

Tabela 2 - Estudos documentados com de Espécies do Gênero *Croton*

***Croton cajucara* Benth (60 artigos)**
Etnobotânica (3): VAN DEN BERG, 1982; DI STASI, 1989; SOARES, 2004. **Farmacologia (40):** CARVALHO et al., 1996; FARIAS et al., 1996; 1997; 2005; SOUZA-BRITO et al., 1998; HIRUMA-LIMA et al., 1999a; 1999b; 2000; 2002a; 2002b; LUNA COSTA et al., 1999; GRYNBERG et al., 1999; BIGHETTI et al., 1999; 2004; AGNER et al., 1999; 2001; RODRÍGUEZ et al., 1999; 2004; SILVA et al., 2001a; 2001b; 2001c; 2005; CAMPOS et al., 2002; MACIEL et al., 2003b; GRASSI-KASSISSE et al., 2003; MELO et al., 2001; 2002; 2003; 2004; ALMEIDA et al., 2003; ANAZETTI et al., 2003; 2004; ROSA et al., 2003; FREIRE et al., 2003a; 2003b; CORRÊA et al., 2005; ALVIANO et al., 2005; PAULA et al., 2006; SANTOS et al., 2006; TIEPPO et al., 2006. **Fitoquímica (11):** SIMÕES et al., 1979; ITOKAWA et al., 1989; 1990; ICHIHARA et al., 1992; KUBO et al., 1991; MACIEL et al., 1998a, 1998b, 2003a; LEMOS et al., 1999; LOPES et al., 2000; BARRETO JR. et al., 2005. **Química (síntese total) (1):** GROSSMAN; RASNE, 2001. **Multidisciplinar (5):** MACIEL et al., 2000; 2002a; 2002b; 2006; VEIGA JR. et al., 2005.

***Croton tiglium* Klotzsch (20 artigos)**
Farmacologia (12): SIVAK; VAN DUUREN, 1968; STIRPE et al., 1976; KUPCHAN et al., 1976; OHUCHI; LEVINE; 1980; ITO et al., 1981; BANERJEE; SEN; 1981; 1983; KIM et al., 1994; EL-MEKKAWY et al., 1999; 2000; SAMPSON et al., 2000; TSAI et al., 2004. **Fitoquímica (7):** ARROYO; HOLCOMB, 1965; HECKER et al., 1965; 1967; PIETERS; VLIETINCK, 1986; 1987; ERDELMEIER et al., 1988; KINGHORN et al., 1991. **Química (cristalografia) (1):** CHEN et al., 1993.

***Croton lechleri* Muell Arg. (17 artigos)**
Farmacologia (8): VAISBERG et al., 1989; CHEI et al., 1994; UBILLAS et al., 1994; DESMARCHELIER et al., 1997;

RISCO et al., 2003; ROSSI et al., 2003; LOPES et al., 2004; FISCHER et al., 2004. **Fitoquímica (3):** PERDUE et al., 1979; CARLIN et al., 1996; PIETERS et al., 1993. **Química (síntese total) (1):** COSTA et al., 2000. **Multidisciplinar (5):** CAI et al., 1991; 1993a, 1993b; PHILLIPSON, 1995; MILANOWSKI et al., 2002.

***Croton zehntneri* Pax e Hoffm. (15 artigos)**
Farmacologia (12): BERNARDI et al., 1991; GIORGI et al., 1991; ALBUQUERQUE et al., 1995; BATATINHA et al., 1995; SOUZA et al., 1997, 1998; LAZARINI et al., 2000; OLIVEIRA et al., 2001; COSENTINO et al., 2004; NORTE et al., 2005; SIQUEIRA et al., 2006a; 2006b. **Fitoquímica (3):** CRAVEIRO; LEMOS; 1980; CRAVEIRO et al.; 1978a; SOUSA et al., 1998; 2005.

***Croton sonderianus* Müll Arg. (11 artigos)**
Farmacologia (3): McCHESNEY et al., 1991a, 1991b; SANTOS et al., 2005. **Fitoquímica (8):** CRAVEIRO et al., 1978b, 1981; CRAVEIRO; SILVEIRA; 1982; McCHESNEY et al., 1984; McCHESNEY; SILVEIRA; 1989; 1990; SILVEIRA; McCHESNEY, 1994; CARVALHO et al., 1998.

***Croton zambesicus* Muell Arg. (11 artigos)**
Farmacologia (2): ABO et al., 1999; BLOCK et al., 2005a. **Fitoquímica (9):** MEKKAWI et al., 1985; NGADJUI et al., 1999; 2002; BOYOM et al., 2002; BLOCK et al., 2002; 2004; 2005b; 2006; BACCELLI et al., 2005.

***Croton nepetaefolius* Baill. (10 artigos)**
Farmacologia (8): ABDON et al., 2002; LAHLOU et al., 1999; 2000; MORAIS et al., 2006a; 2006b; MAGALHÃES et al., 1998; 2003; 2004. **Fitoquímica (2):** CRAVEIRO et al., 1980; MOURA et al., 1990.

***Croton sublyratus* Kurz (9 artigos)**
Fitoquímica: OGISO et al., 1978; KITAZAWA et al., 1979; 1980; KITAZAWA; OGISO, 1981; TAKAHASHI et al., 1983; TANSAKUL; DE-EKNAMKUL 1998; HARUYAMA et al., 1983; VONGCHAREONSATHIT; DE-EKNAMKUL, 1998; DE-EKNAMKUL et al., 2003.

***Croton schiedeianus* Schldl (8 artigos)**
Farmacologia (4): GUERRERO et al., 2001; 2002a; 2002b; 2002c. **Fitoquímica (2):** PUEBLA et al., 2003; 2005a. **Química (semi-síntese) (1):** PUEBLA et al., 2005b. **Multidisciplinar (1):** GUERRERO et al., 2004.

***Croton eluteria* Bennett (7 artigos)**
Farmacologia (2): APPENDINO et al., 2003; CAMPAGNUOLO et al., 2005. **Fitoquímica (5):** HAGEDORN; BROWN, 1991; MOTL et al., 1972; VIGOR et al., 2001; FATTORUSSO et al., 2002; VIGOR et al., 2002.

***Croton urucurana* Baillon (8 artigos)**
Farmacologia (5): PERES et al., 1997; 1998a; ESMEALDINO et al.; 2005; GURGEL et al., 2001; 2005. **Fitoquímica (3):** LOPES et al., 1998; PERES et al., 1998b; MILO et al., 2002.

***Croton megalocarpus* Hutch (5 artigos)**
Farmacologia (2): YANASE, ITO, 1984; TACHIBANA et al., 1993. **Fitoquímica (5):** ADDAE-MENSAH et al., 1989; 1992; WECKERT et al., 1992.

Croton com máximo de 3 artigos
***Croton caudatus* Geiseler:** CHATTERJEE et al., 1977; 1978; LOURENÇO et al., 1991. ***Croton linearis* Jacq.:** STUART, GRAHAM, 1973; ALEXANDER et al., 1991; SMITT, HÖGGER, 2002. ***Croton erythrochilus* Muell Arg.:** PIETERS et al., 1990; MONGELLI, et al., 1995. ***Croton levatii* Guill.:** MOULIS et al., 1992a; 1992b. ***Croton poilanei* Gagnep.:** SATO et al., 1981.

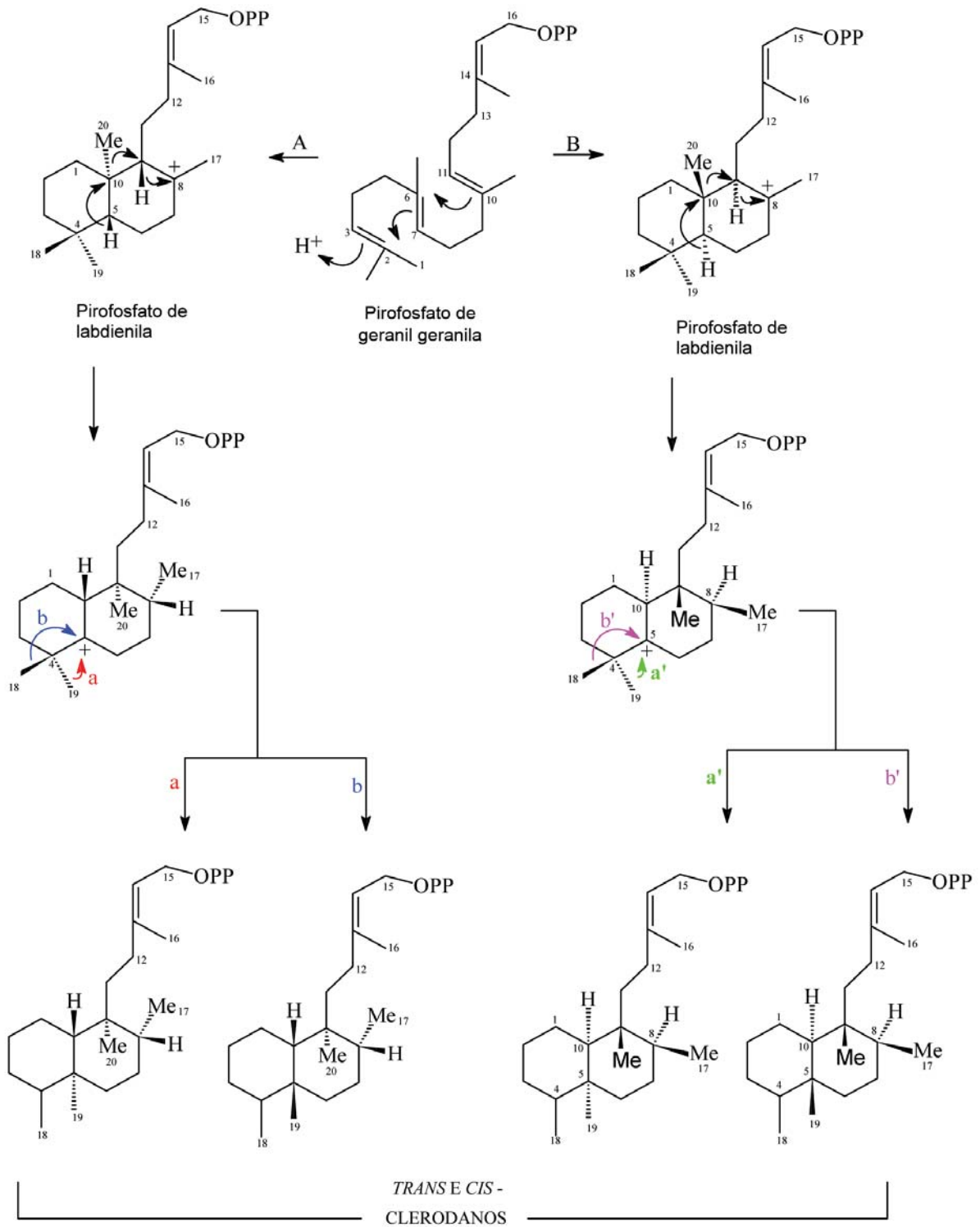
Aspectos Relevantes e Nomenclatura de Terpenóides

Os isoprenóides, também conhecidos como terpenóides, constituem uma classe de metabólitos especiais amplamente encontrados no reino vegetal. Seu nome deriva do isopreno, uma ramificação na molécula de cinco carbonos. Wallach observou em 1914, que muitos compostos, particularmente os que fazem parte da composição química de óleos essenciais, poderiam ser analisados a partir de suas unidades isoprênicas. Esses compostos foram denominados de *terpenos*, o nome deriva de uma resina terpenoídica presente na espécie *Pistacia terebinthus*. O *isopreno dominante* foi postulado por Wallach e modificado por Ruzicka (RUZICKA, 1953). Esta modificação no encadeamento e estrutura original da molécula conduz a um vasto número de compostos que abrangem os isoprenóides (BARKOVICH; LIAO, 2001; RUZICKA, 1963). Os terpenóides representam uma classe de produtos naturais formados por duas ou mais unidades isoprênicas, amplamente distribuídos no reino vegetal. Estudos indicam que di, tri e tetraterpenos são biossintetizados na célula dentro dos cloroplastos (NABETA et al., 1995). A biossíntese de terpenóides evoluiu com o reconhecimento do ácido mevalônico como sendo o precursor geral desta classe de compostos, e também, com a proposta das estruturas terpenoídicas, que obedecem às regras do isopreno (RUZICKA, 1953; 1963).

Os diterpenos possuem esqueleto básico com 20 átomos de carbono e derivam biogeneticamente do pirofosfato de geranyl geranila, que resulta do encadeamento cabeçacauda de quatro unidades de isopreno (MUKHERJEE; AXT, 1984; TORSELL, 1983).

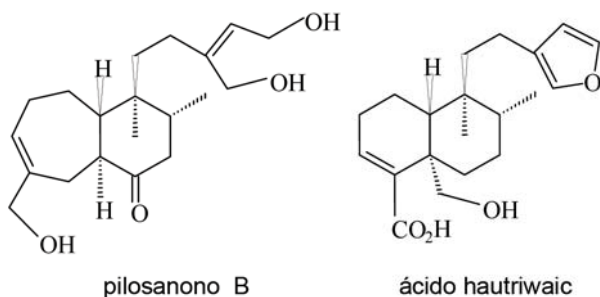
Os diterpenos do tipo clerodano são originados do esqueleto labdano por rearranjo concertado, envolvendo migrações consecutivas de hidreto e metila (BOONYARATHANAKORNKIT et al., 1988). Os *trans*-clerodanos são obtidos por migração da metila 19 e os *cis*-clerodanos por migração da metila 18 (Figura 1) (AKHILA et al., 1991). Desde o desenvolvimento de novas técnicas genômicas, a engenharia metabólica tem sido uma ferramenta de grande utilidade, já que possui a capacidade de mudar rapidamente a velocidade das reações biossintéticas. Vários trabalhos em engenharia metabólica de isoprenóides detêm o foco em carotenóides, demonstrando como os genes estão envolvidos em sua biossíntese (BARKOVICH; LIAO, 2001).

Figura 1 - Esquema da formação de diterpenos do tipo clerodano



Novos clerodanos modificados contendo um triciclo [5.4.0.0] com um sistema de anel undecano foram isolados de *Dodonaea viscosa*, tendo sido propostos como intermediários hipotéticos no caminho biogenético dos diterpenos que possuem sistemas de anel undecano biciclo [5.4.0] ou decano biciclo [5.3.0]. Os clerodanos cujo núcleo decalínico foi modificado a um undecano biciclo ou a um decano biciclo, foram isolados de diversas espécies pertencentes ao gênero *Portulaca* (Portulacaceae) e algumas espécies de Asteraceae. Diversos caminhos biogenéticos foram postulados para explicar a formação de suas estruturas originais. A maioria das rotas biossintéticas propõe a formação de um diterpenóide do tipo clerodano ciclopropil que corresponde a um undecano triciclo [5.4.0.0], como sendo o intermediário principal do processo. No entanto, até o momento, estes tipos de metabólitos não foram encontrados na natureza; o que se tem é a confirmação da formação dos clerodanos pilosanono B e do ácido hautriwaic (ORTEGA et al., 2001) que se formam através de uma rota biossintética alternativa (ROHMER et al., 1993; BARKOVICH; LIAO, 2001).

Figura 2 - Estrutura do pilosanono B e ácido hautriwaic

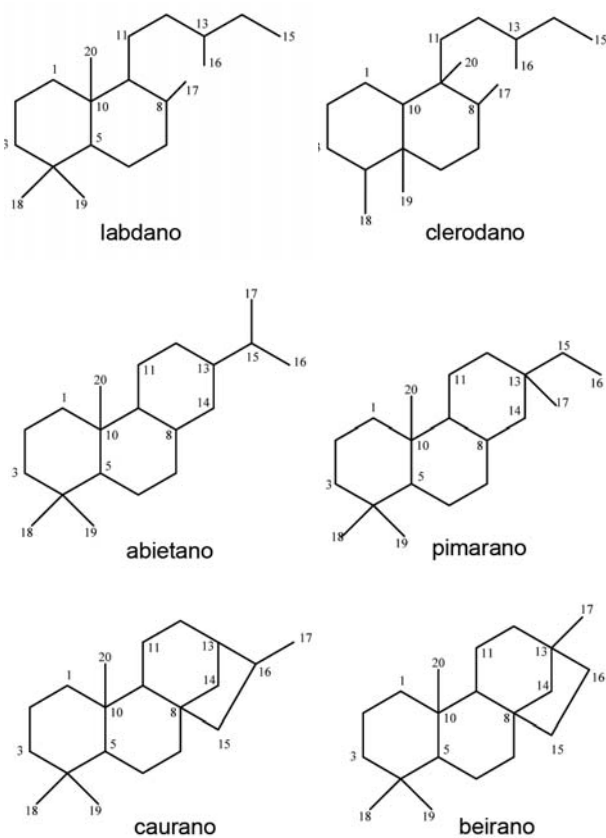


Nomenclatura e Estrutura de Terpenóides

A exemplo de outras classes de produtos naturais, normalmente dá-se um nome trivial a um novo terpeno, correlacionando-o com o nome da família, gênero, ou espécie. Em alguns casos há correlações com o nome vulgar da espécie vegetal ou até mesmo com o nome do local onde a planta foi coletada (MACIEL, 1997). 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, o *seco* evidencia quebra de alguma ligação do esqueleto anelar e o *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 seriam de se esperar; *bisnor*, *trinor* e *tetranor* indicam a perda de dois, três e quatro átomos de carbono, respectivamente (Nomenclature of Organic Chemistry: Section F-Natural Products and Related Compounds, 1976). De certa maneira, o estudo dos diterpenos tem sido dificultado pela complexidade das regras gerais de nomenclatura estabelecidas pela IUPAC. De modo geral, são utilizados nomes semisistemáticos baseados em alguns esqueletos básicos (Nomenclature of Organic Chemistry: Section F-Natural Products and Related Compounds, 1976), adicionando-se a estes nomes a posição dos grupos funcionais existentes na estrutura molecular. Os esqueletos carbônicos dos terpenos apresentam-se de forma acíclica ou cíclica. Terpenos cíclicos podem constituir-se de um ou mais anéis, sendo divididos em mono, bi e tricíclicos, dentre outros. São subdivididos em diversos grupos de acordo com o esqueleto carbônico da substância. O esqueleto básico dos diterpenos cíclicos labdano, clerodano, abietano, pimarano, caurano e beirano foram selecionados como exemplos (Figura 3).

Figura 3 - Esqueleto básico de diterpenos cíclicos



Os Diterpenos Clerodanos

A (-)-clerodina (Figura 4) primeiro diterpeno da série dos clerodanos, isolado de *Clerodendron infortunatum*, generalizou o nome deste tipo de diterpenos. As configurações absolutas de clerodano foram estabelecidas através da correlação química quiral com a (-)-clerodina, um *neo*-clerodano com estereoquímica absoluta conhecida. Dados de RMN de ^{13}C comprovaram que trocas químicas do grupo metil foram fundamentais para a determinação estereoquímica da junção A/B de clerodanos. A grande maioria dos diterpenos clerodanos apresenta junção A/B *trans* (5α , 10β) com configuração relativa *cis* para os substituintes das posições C-5, C-8 e C-9 e os com junção A/B *cis*

(5 , 10α), apresentam orientação β para os substituintes das posições C-8 e C-9 (Figura 4) (MACIEL, 1997). Existe um número reduzido de *trans* e *cis*-clerodanos que possuem configuração relativa diferenciada, nos carbonos C-8 e C-9, bem como todos os *cis* e *trans*-clerodanos reportados na literatura, possuem configuração relativa *trans* para os carbonos C-9 e C-10 (Figura 5). Os *neo*-clerodanos estão relacionados com os *ent*-labdanos, nos quais a cadeia carbônica ligada a C-9 está α -orientada, enquanto os *ent*-*neo*-clerodanos são biogeneticamente relacionados aos labdanos da série normal, os de maior ocorrência no reino vegetal, onde a cadeia carbônica ligada ao carbono C-9, encontra-se β -orientada (RODRÍGUEZ et al., 1994).

Figura 4 - Representação estrutural de *cis* e *trans*-clerodanos de maior ocorrência

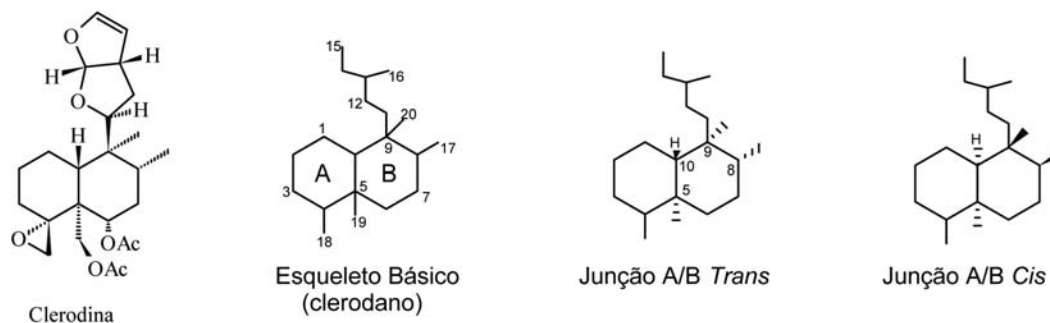
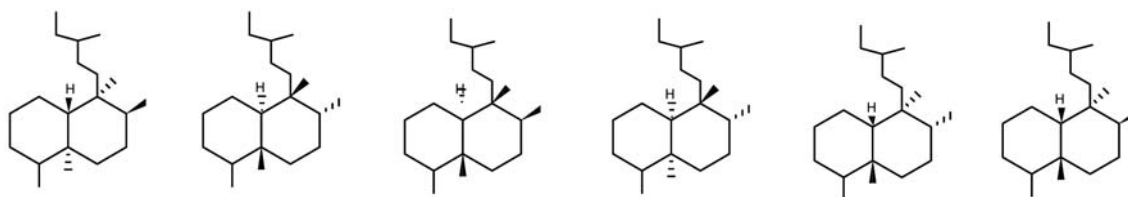


Figura 5 - Representação estrutural de *cis* e *trans*-clerodanos de menor ocorrência



A fonte mais abundante dos diterpenos do tipo clerodano são plantas pertencentes ao gênero *Teucrium* (Labiatae). Os gêneros *Ajuga*, *Scutellaria*, *Croton* e *Clerodendrum*, representam também, uma fonte rica em clerodanos (PANDEY et al., 2005). A estrutura mais comum desta classe de diterpenos apresenta um oxirano espirociclo na posição 4α , 18. Esse epóxido é acompanhado por funções oxigenadas nos carbonos C-6 e C-19, ambas encontradas em todos os *neo*-clerodanos biossintetizados pelas espécies *Teucrium*. Os clerodanos 19-acetilnalfina, teucjaponina A e teucjaponina B (Figura 6) foram selecionados como exemplos (RODRÍGUEZ et al., 1994).

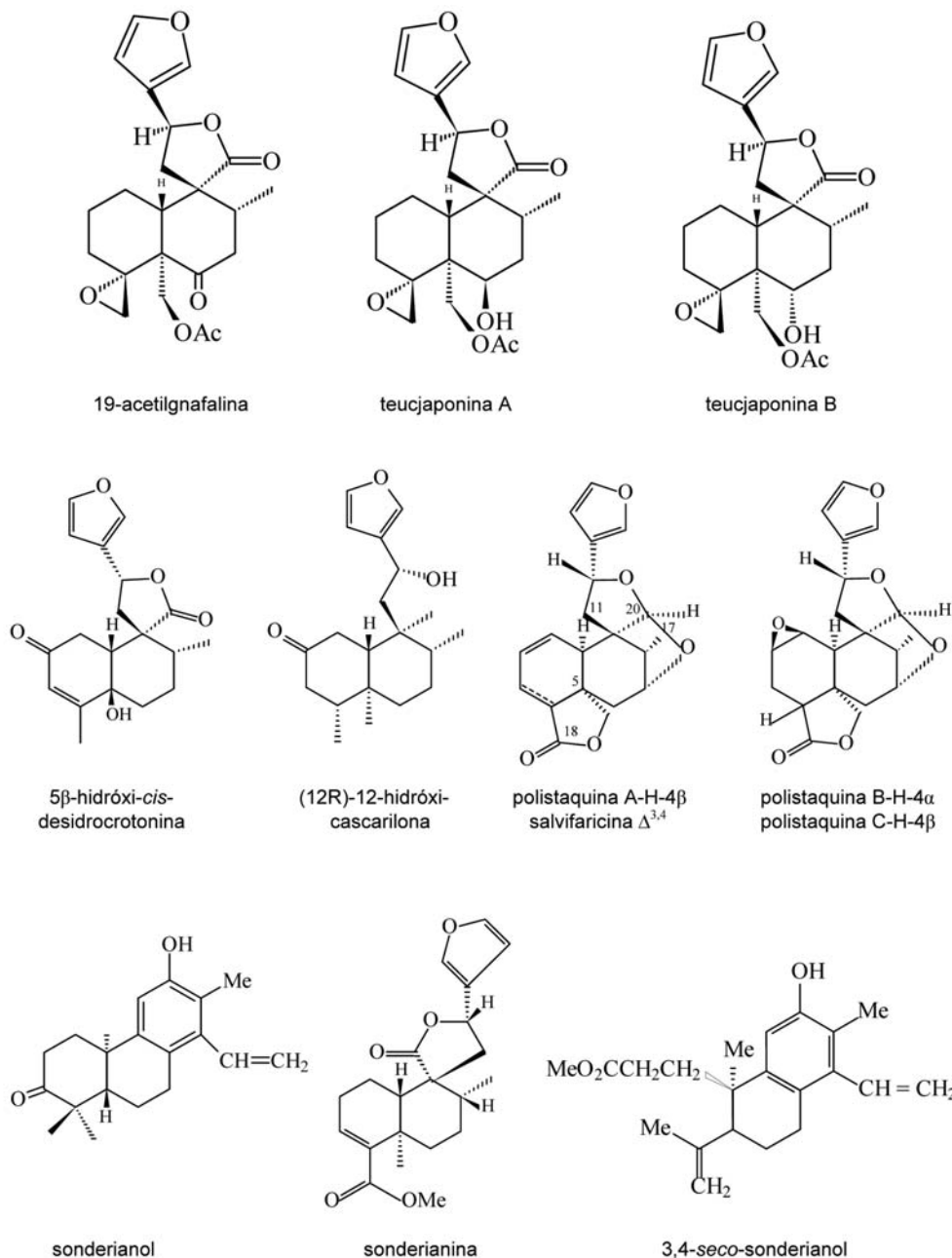
As espécies *Croton schiedeana* Schlecht, *Croton sonderianus* Müll Arg. e *Croton cajucara* Benth são outros exemplos a serem citados, já que nestas espécies, a ocorrência de clerodanos é abundante. O *Croton schiedeana* é uma árvore abundante na Colômbia, onde é utilizado na medicina tradicional para o tratamento de hipertensão. Foram isolados da partes aéreas desta espécie, dois novos diterpenóides *neo*-clerodano, o 5 α -hidróxi-*cis*-desidrocrotonina e o (12R)-12-hidróxicascarilona (Figura 6) (PUEBLA et al., 2003).

A busca por novos compostos naturais bioativos, levou Maldonado e Ortega (2000) a investigarem as partes aéreas da espécie *Salvia polystachya*

(Labiatae), que vem sendo utilizada na medicina popular mexicana como antiulcerogênico, antidiarético,

purgativo e emoliente, tendo sido isolados diversos clerodanos (Figura 6).

Figura 6 – Clerodanos isolados de *Croton schiedeanus*; *Salvia polystachya* e *Croton sonderianus*.



Da espécie *Croton sonderianus* (ocorrência Brasil) foram isolados os seguintes clerodanos: 6á-hidróxiannonana, 6á,7â-dihidróxiannonana, 6á,7â-diacetóxiannonana, sonderianol (12-hidróxi-3-oxocleistanth-8,11,13,15-tetraeno), 3, 4-seco-sonderianol (metil 12-hidróxi-3,4-seco-cleistanth-8,11,13,15,18(4)-penten-3-oato) e o sonderianina

(Figura 6) (McCHESNEY; SILVEIRA, 1989, 1990; McCHESNEY et al., 1991a, 1991b; SILVEIRA; McCHESNEY, 1994). Dentre eles, destaca-se o clerodano sonderianina com atividade específica contra *Mycobacterium smegmatis* e *Staphylococcus aureus* (CRAVEIRO et al., 1981; CRAVEIRO; SILVEIRA, 1982).

A espécie *Croton cajucara* Benth

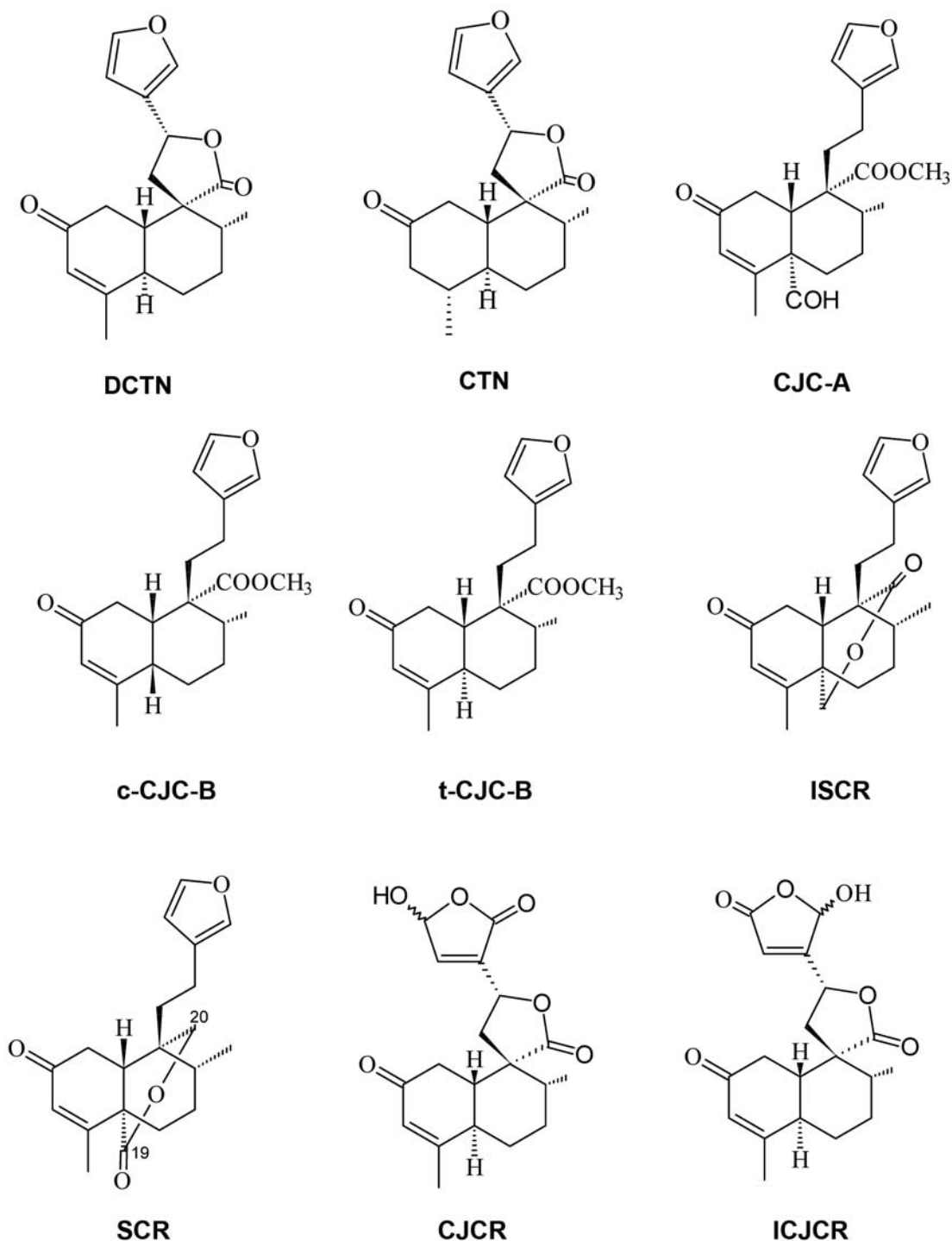
Croton cajucara, vulgarmente conhecido como “sacaca” (feitiço, na língua indígena), é uma árvore de 4-6 metros de altura, nativa da Amazônia, com centro de dispersão no estado do Pará. O plantio desta árvore pode ser realizado por estaca em qualquer tipo de terreno e a primeira colheita das folhas pode ser feita após 6-8 meses do plantio. Este *Croton* possui cascas aromáticas, folhas inteiras, cartáceas, elípticas ou elíptico-oblongas com 7-16 cm de comprimento e 3,5-5,0 cm de largura, ápice agudo ou ligeiramente acuminado, base arredondada, glabras na face ventral e pubescentes na face dorsal. Inflorescências racemosas com brácteas pequenas, envolvendo flores de sexo separado, reunidas em inflorescências racemosas com flores femininas inferiores e geralmente 1-3 flores masculinas. O cálice da flor feminina é cônico, 5-laciniado; o da flor masculina globoso, tomentoso. Androceu com 15 estames com filetes vilosos e anteras globosas, elipsóides; gineceu com ovário seríceo, estiletos concrecidos, livres e bipartidos no ápice. Cápsula tricoca. Fruto seco, esquizocárpico, separando-se em 3 cocos; sementes ricas em endosperma. O nome do gênero *Croton* significa “carrapato” pela semelhança das sementes com esse inseto (DI STASI et al., 1989; VAN DEN BERG, 1982). Esta espécie medicinal ocorre na região norte do Brasil, onde as cascas do caule desta planta são utilizadas em forma de chá ou pílulas, no combate a diabetes, diarreia, malária, febre, problemas estomacais, inflamações do fígado, rins, vesícula e no controle de índices elevados de colesterol (MACIEL et al., 2002a; 2002b). O *Croton cajucara* representa atualmente, uma fonte promissora de clerodanos bioativos, das cascas do caule desta planta foram isolados os clerodanos *trans*-desidro-crotonina (DCTN) e a *trans*-crotonina (CTN) (Figura 7) (MACIEL et al., 1998a). Os diterpenos DCTN e CTN são do tipo 19-*nor*-clerodano (não há carbono na posição 19). A CTN difere da DCTN pela ausência da ligação dupla $\Delta^{3,4}$. Esta diferença estrutural é significativa quando se compara o potencial biológico destas substâncias; tendo sido comprovado que a DCTN está correlacionada com todas as indicações terapêuticas do *Croton cajucara* (MACIEL et al., 2000).

O estudo fitoquímico clássico realizado com 6 Kg das cascas deste *Croton* levou ao isolamento da DCTN e CTN, bem como de outros terpenóides bioativos, dentre

eles o triterpeno ácido acetilauritólico (AAA) e os clerodanos minoritários *cis*-cajucarina B (c-CJC-B), *trans*-cajucarina B (t-CJC-B), cajucarinolida (CJCR), isocajucarinolida (ICJCR), cajucarina A (CJC-A) e isosacacarina (ISCR) (Figura 7) (MACIEL et al., 1998a; 1998b; 2000; 2003a). Com relação à caracterização química destes clerodanos apenas a sacacarina [19-oxo-20-metileno-sacacarina (SCC) (Figura 7)] teve sua estrutura química revisada. Inicialmente, este clerodano teve sua estrutura química elucidada via RMN de resolução moderada (300MHz) (MACIEL et al., 1998a). No entanto, a posição-20 do grupo metileno-lactona da SCC era incomum aos clerodanos de anel 20-C-19-lactona. O interesse de Maciel e colaboradores em confirmarem a estrutura química desta substância, levou a revisão da estrutura da SCC, tendo sido utilizado experimentos de RMN de alta resolução (600MHz) [^{13}C { ^1H }, DEPT135, COSY, HMQC, HMBC] (MACIEL et al., 2003a). Os espectros de RMN de ^1H (300MHz) mostraram picos imprecisos em C-6, em C-11 e em H-20 principalmente devido às sobreposições de sinais ou por efeitos de ordem no espectro de ^1H , desta forma o erro foi cometido, tendo sido sugerido via correlação de RMN-2D, que o clerodano em estudo era a SCC. No entanto, os experimentos de RMN de alta resolução mostraram que a estrutura correta corresponde a 20-oxo-19-metileno-isosacacarina (ISCC), que é isômero da SCC (Figura 7) e tem o grupo do metileno-lactona na posição-19 na unidade 20-C-19-lactona (MACIEL et al., 2003a). Em um trabalho recente, Grossman e Rasne (2001) relataram as sínteses totais destes novos clerodanos (ISCC e SCC).

Através de um amplo estudo sazonal evidenciou-se que a DCTN é o componente majoritário das cascas do caule da árvore com idade variando entre 3 e 6 anos. Nas árvores com idade de 3 anos, este clerodano foi isolado com um teor (0,26%) inferior ao observado nas árvores com 4-6 anos (1,4%). No entanto, sua presença não foi evidenciada nas cascas de árvores com 1½ de idade. Nestas árvores, o triterpeno AAA foi isolado como componente majoritário (0,18%) de árvores com idade de 1½ ano, provenientes de área com pouco grau de insolação. O rendimento de isolamento do AAA em árvores com 1½ de idade, provenientes de área exposta ao sol (grau máximo de insolação) foi 0,08%. O AAA foi também isolado com 0,08% de rendimento, nas árvores com idade variando entre 3-6 anos (MACIEL et al., 1998b; 2000).

Figura 7 - Clerodanos isolados de *Croton cajucara*



Diferentes ensaios farmacológicos comprovam a correlação da DCTN com grande parte das propriedades terapêuticas do *Croton cajucara*, dentre elas: efeito hipoglicemiante e hipolipidêmico (FARIAS et al., 1997; 2005; SILVA et al., 2001a;

2001b; 2001c); atividade antiespasmódica (MACIEL et al., 2000); atividade antiulcerogênica (HIRUMALIMA et al., 1999a; MACIEL et al., 2000; SOUZA-BRITO et al., 1998; RODRÍGUES et al., 2004); ação antiinflamatória e antinociceptiva (CARVALHO et

al., 1996); atividade antitumoral (GRYNBERG et al., 1999); atividade antimutagênica (AGNER et al., 1999; 2001); atividade citotóxica (FREIRE et al., 2003a; 2003b; RODRÍGUEZ; HAUN, 1999; RODRÍGUEZ et al., 2004); atividade cardioprotetora (SILVA et al., 2005); bem como a propriedade fagorrepelente (KUBO et al., 1991). Com relação à ação cardiovascular, foi possível observar os efeitos da DCTN nos parâmetros hemodinâmicos. As injeções intravenosas da DCTN (5, 10, ou 15 mg/kg) em ratos, reduziram a pressão arterial e frequência cardíaca de maneira dose-dependente. Os efeitos hipotensivo e a diminuição da frequência cardíaca foram possivelmente relacionados à liberação do óxido nítrico, aos efeitos diretos causados na musculatura lisa vascular e na atividade do ritmo cardíaco (SILVA et al., 2005).

Os outros terpenóides isolados das cascas do caule de *Croton cajucara* também foram correlacionados com algumas das suas propriedades terapêuticas: o triterpeno AAA é um agente antiespasmódico (MACIEL et al., 2000), antiinflamatório e antinociceptivo (PERAZZO et al., 1997); o clerodano CTN é um agente antiinflamatório, antinociceptivo (PERAZZO et al., 1997; MACIEL et al., 2002a), antiulcerogênico (MACIEL et al., 2000; ICHIHARA et al., 1992) e antiespasmódico (MACIEL et al., 2000); as cajucarinas B (c-CJC-B e t-CJC-B) apresentaram ação citotóxica (ESTEVES-SOUZA et al., 2003; MACIEL et al., 2006); as cajucarinolidas (CJCR e ICJCR) são agentes antiinflamatórios (ICHIHARA et al., 1992) e citotóxicos (MACIEL et al., 2003b; 2006). Segundo informações dos usuários (da região Amazônica) de *Croton cajucara*, as folhas são utilizadas para distúrbios do fígado e auxilia na digestão, principalmente após ingestão de alimentação rica em gorduras. Durante toda a década de 1990 o chá das folhas desta planta foi indicado em academias de ginástica da cidade de Belém-PA, para diminuição de peso corporal, auxiliando, portanto, em dietas de emagrecimento. No entanto, o uso indevido do *Croton cajucara* (folhas com indicação de cascas em tratamentos prolongados e dosagens concentradas) pode causar hepatite tóxica, com diversos casos notificados em hospitais públicos de Belém-PA (MACIEL et al., 2002a; 2002b; VEIGA JR. et al., 2005). Em contra partida, a ação medicinal das cascas do caule deste *Croton* pode ser validada pelos resultados toxicológicos obtidos até o momento,

não tendo sido observados efeitos colaterais significativos nos animais tratados em laboratório (MACIEL et al., 2000, 2006).

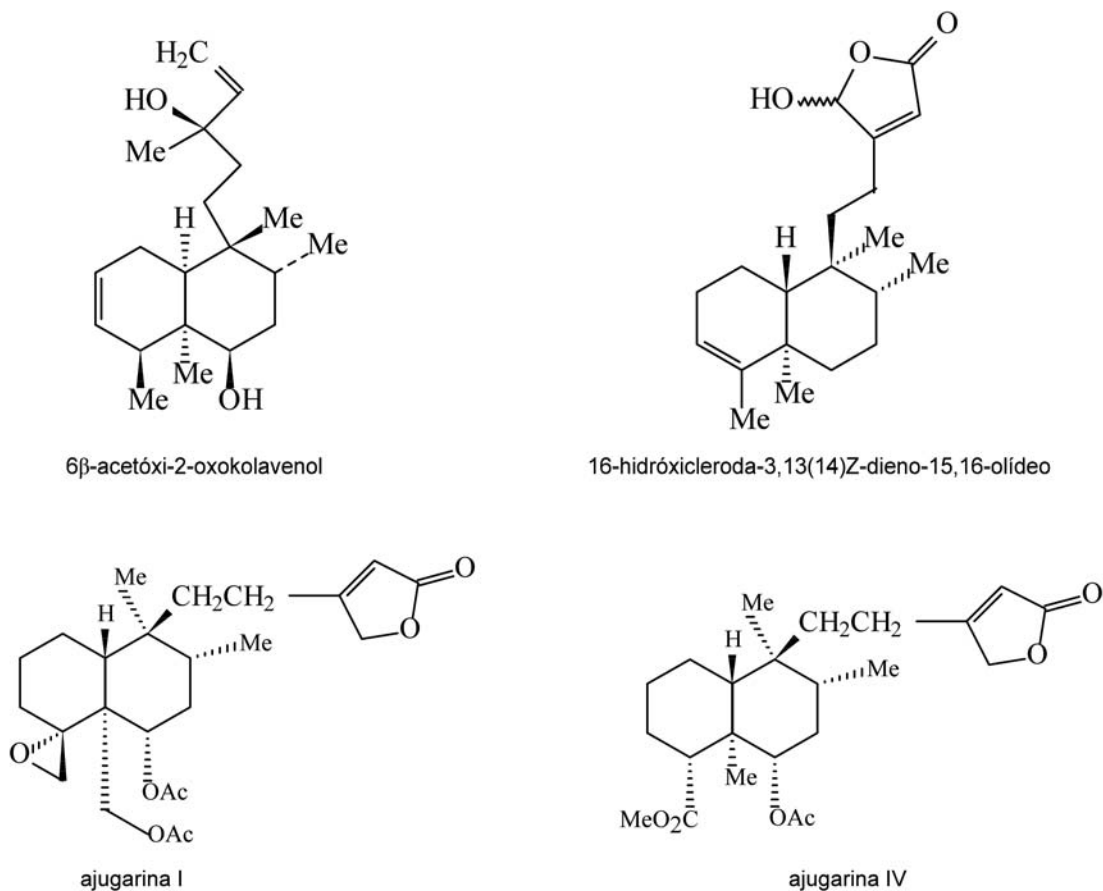
Abordagem Farmacológica de Clerodanos

As várias substâncias diterpenoídicas encontradas na natureza possuem esqueletos diversificados incluindo desde acíclicos, monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos, até policíclicos (DEV, 1985). Um número significativo de diterpenos do tipo clerodano apresenta grande variedade de atividades biológicas, muitas das quais podendo ser essenciais para a sobrevivência e o bem estar de animais (GONZALES et al., 1990). Os diterpenos constituem uma grande e diversificada classe de metabólitos especiais que podem ser considerados como o resultado de fatores naturais, tais como: síntese ocasional de um produto para uma dada função fisiológica; estratégia alternativa metabólica para aumentar a vida média de determinadas substâncias orgânicas dentro da célula; defesa química contra predadores, fitófagos, patógenos, injúria mecânica, interações ecológicas e fatores ambientais (DEV, 1985; ELLIGER et al., 1976; FIGUEIREDO, 1992). Os clerodanos apresentam com muita frequência, a propriedade fagorrepelente e/ou inseticida, bem como reguladora do crescimento de plantas, fungicida e bactericida. Variadas atividades biológicas são citadas para diferentes tipos estruturais de clerodanos (antibiótica, antimicrobiana, antiviral, antiulcerogênica, antiinflamatória, antitumoral, citotóxica, psicotrópica, dentre outras). A diversificação farmacológica desta classe de diterpenos promove o crescente interesse de químicos sintéticos que buscam desenvolver trabalhos de sínteses parciais e totais de clerodanos fortemente ativos, evidenciando-se, porém, uma forte tendência para clerodanos que possuem propriedade fagorrepelente. Apesar do grande esforço, até o atual momento, apenas sete sínteses totais de clerodanos óptica e biologicamente ativos haviam sido concluídas, tendo sido obtidos: 6â-acetóxi-2-oxokolavenol na sua forma racêmica com propriedades inseticida e medicinais, tais como: antitumoral, antifúngica, antibiótica, antiulcerogênica e psicotrópica (LIU et al., 2002; MERRITT; LEY, 1992); sacararina (SCR) e o seu isômero isosacararina (ISCR) (GROSSMAN; RASNE, 2001); ajugarinas I e IV, com propriedade inseticida (GOLDSMITH, DESHPANDE, 1995; JONES et al., 1986); 16-hidróxicleroda-3,13(14)Z-dieno-15,16-olídeo com ação antibacteriana

(HAGIWARA et al., 1995); o linaridial (ASADA et al., 1986); (-)-metil kolavenato um clerodano obtido na

sua forma opticamente ativa (IIO et al., 1987) (Figuras 7 e 8).

Figura 8 - Representação estrutural de clerodanos bioativos que foram alvo de síntese total



Considerações Finais

Atualmente o *Croton cajucara* representa a espécie do gênero *Croton* que detém o maior número de pesquisas científicas. A ampla documentação científica deste *Croton* mostra que através de trabalho de pesquisa multidisciplinar, foi possível validar as informações terapêuticas empíricas, divulgadas pela etnobotânica, para esta planta. Para tanto, foram utilizadas grandes quantidades de cascas e folhas de árvores com idades variando entre 1 1/2 e 6 anos, buscando o isolamento de substâncias majoritárias, tornando possíveis suas avaliações farmacológicas (MACIEL et al., 2000). Maciel e colaboradores, bem como outros grupos de pesquisadores, trabalhando separadamente, puderam através de diversos estudos farmacológicos, comprovar a eficácia biológica da DCTN, um diterpeno do tipo 19-*nor*-clerodano isolado

das cascas do caule de *Croton cajucara*. Atualmente, estes estudos instigam pesquisadores para a aquisição de dados científicos adicionais que sejam satisfatórios para a elucidação do seu mecanismo de ação. Em decorrência dos elevados teores de isolamento da DCTN e diante da possibilidade deste componente majoritário ser o responsável por efeitos hepatotóxicos que podem ser desencadeados em tratamentos prolongados, há a necessidade de se ampliar o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que possam melhorar as atividades biológicas avaliadas em ensaios pré-clínicos e diminuir os possíveis efeitos adversos associados a este produto natural.

O mecanismo de ação antitumoral da DCTN continua não completamente elucidado. No entanto, avanços foram obtidos, tendo sido evidenciado a indução de apoptose e uma possível atividade imunomoduladora. Apesar dos estudos de toxicidade aguda e subcrônica

da DCTN em animais mostrarem uma baixa toxicidade, o uso indevido da sacaca na medicina alternativa, pode acarretar efeitos hepatotóxicos irreversíveis. Portanto, uma das estratégias viáveis para permitir o uso terapêutico da DCTN consiste na incorporação da DCTN em sistemas nano e micro-particulados de liberação controlada de fármacos, visando melhoria da biodisponibilidade e redução de possíveis efeitos hepatotóxicos que estejam envolvidos com este produto natural.

Referências

- ABDON, A.P.V.; CARDOSO, J.H.L.; SOUZA, A.N.C.; MORAIS, S.M.; SANTOS, C.F. Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* on mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.35, n.10, p.1215-1219, 2002.
- ABO, K.A.; OGUNLEYE, V.O.; ASHIDI, J.S. Antimicrobial potential of *Spondias mombin*, *Croton zambesicus* and *Zygotritonia crocea*. *Phytotherapy Research*, v.13, n.6, p.494-497, 1999.
- ADDAE-MENSAH, I.; WAIBEL, R.; ACHENBACH, H.; MURIUKI, G.; PEARCE, C.; SANDERS, J.K.M. Constituents of tropical medicinal plants. Part 37. A clerodane diterpene and other constituents of *Croton megalocarpus*. *Phytochemistry*, v.28, n.10, p.2759-2761, 1989.
- ADDAE-MENSAH, I.; ACHENBACH, H.; THOITHI, G.N.; WAIBEL, R.; MWANGI, J.W. Constituents of tropical medicinal plants. 51. Epoxychiromodine and other constituents of *Croton megalocarpus*. *Phytochemistry*, v.31, n.6, p.2055-2058, 1992.
- AGNER, A.R.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; PAMPLONA, S.G.S.R.; CÔLUS, I.M.S. Investigation of genotoxicity activity of *trans*-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*, v.19, n.6, p.377-384, 1999.
- AGNER, A.R.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; CÔLUS, I.M.S.. Antigenotoxicity of *trans*-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, v.67, n.9, p.815-819, 2001.
- AKHILA, A.; RANI, K.; THAKUR, R.S. Biosynthesis of the clerodane furano-diterpene lactone skeleton in *Tinospora cordifolia*. *Phytochemistry*, v.30, n.8, p.2573-2576, 1991.
- ALBUQUERQUE, A.A.C.; SORENSON, A.L.; LEAL-CARDOSO, J.H. Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, and of anethole and estragole on skeletal muscles. *Journal of Ethnopharmacology*, v.49, n.1, p.41-49, 1995.
- ALEXANDER, I.C.; PASCOE, K.O.; MANCHARD, P.; WILLIAMS, L.A.D. An insecticidal diterpene from *Croton linearis*. *Phytochemistry*, v.30, n.6, p.1801-1803, 1991.
- ALMEIDA, A.B.A.; MELO, P.S.; HIRUMA-LIMA, C.A.; GRACIOSO, J.S.; CARLI, L.; NUNES, D.S.; HAUN, M.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Antiulcerogenic effect and cytotoxic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Croton cajucara* Benth. *European Journal of Pharmacology*, v.472, n.3, p.205-212, 2003.
- ALVIANO, W.S.; MENDONÇA-FILHO, R.R.; ALVIANO, D.S.; BIZZO, H.R.; SOUTO-PADRÓN, T.; RODRIGUES, M.L.; BOLOGNESE, A.M.; SOUZA, M.M.G. Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth. linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. *Oral Microbiology and Immunology*, v.20, n.2, p.101-105, 2005.
- ANAZETTI, M.C.; MELO, P.S.; DURÁN, N.; HAUN M. Comparative cytotoxicity of dimethylamide-crotonin in the promyelocytic leukemia cell line (HL60) and human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology*, v.188, n.2-3, p.261-274, 2003.
- ANAZETTI, M.C.; MELO, P.S.; DURÁN, N.; HAUN M. Dehydrocrotonin and its derivative, dimethylamide-crotonin induce apoptosis with lipid peroxidation and activation of caspases-2, -6, and -9 in human leukemic cells HL60. *Toxicology*, v.203, n.1-3, p.123-137, 2004.
- APPENDINO, G.; BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; CAMPAGNUOLO, C.; FATTORUSSO, E.; PETRUCCI, F.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. Minor diterpenoids from Cascarilla (*Croton eluteria* Bennett) and evaluation of the cascarilla extract and cascarillin effects on gastric acid secretion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.51, n.24, p.6970-6974, 2003.
- ARROYO, E.R.; HOLCOMB, J. Structural studies of an active principle from *Croton tiglium*. *Journal of Medicine Chemistry*, v.8, n.5, p.672-675, 1965.
- ASADA, T.; TSUKAMOTO, M.; IIO, H.; TOKOROYAMA, T. Synthetic studies on clerodane diterpenoids. One-pot stereospecific construction of *cis*-clerodane skeleton by multiply stereocontrolled cyclization and total syntheses of natural products. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, v.28, p.377-384, 1986.
- BACCELLI, C.; BLOCK, S.; VAN HOLLE, B.; SCHANCK, A.; CHAPON, D.; TINANT, B.; VAN MEERVELT, L.; MOREL, N.; QUETIN-LECLERCQ, J. Diterpenes isolated from *Croton zambesicus* inhibit KCl-induced contraction. *Planta Medica*, v.71, n.11, p.1036-1039, 2005.
- BANERJEE, K.K.; SEN, A. Purification and properties of a lectin from the seeds of *Croton tiglium* with hemolytic activity toward rabbit red cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v.212, n.2, p.740-753, 1981.
- BANERJEE, K.K.; SEN, A. Glycolipid-dependent agglutination of liposomes by *Croton tiglium* lectin. *FEBS Letters*, v.162, n.2, p.248-251, 1983.
- BARRETO Jr., A.G.; BISCAIA Jr., E.C.; VEIGA Jr., V.F.; PINTO, A.C.; CARVALHAES, S.F.; MACIEL, M.A.M. Ion-exchange chromatography applied to the isolation of acidic fraction from copaiba (*Copaifera multijuga*) oil and from sacaca (*Croton cajucara*). *Química Nova*, v.28, n.4, p.719-722, 2005.
- BARKOVICH, R.; LIAO, J.C. Metabolic engineering of isoprenoids. *Metabolic Engineering*, v.3, n.1, p.27-39, 2001.
- BATATINHA, M.J.M.; SOUZA-SPINOSA, H.; BERNARDI, M.M. *Croton zehntneri*: Possible central nervous system effects of the essential oil in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, v.45, n.1, p.53-57, 1995.
- BERNARDI, M.M.; SOUZA-SPINOSA, H.; BATATINHA,

- M.J.M.; GIORGI, R. *Croton zehntneri*: possible central nervous systems effects in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, v.33, n.3, p.285-287, 1991.
- BIGHETTI, E.J.B.; HIRUMA-LIMA, C.A.; GRACIOSO, J.S.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents of the essential oil of *Croton cajucara* Benth. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.51, n.12, p.1447-1453, 1999.
- BIGHETTI, E.J.B.; SOUZA-BRITO, A.R.M.; FARIA, E.C.; OLIVEIRA, H.C.F. Chronic treatment with bark infusion from *Croton cajucara* lowers plasma triglyceride levels in genetic hyperlipidemic mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v.82, n.6, p.387-392, 2004.
- BLOCK, S.; STEVIGNY, C.; PAUW-GILLET, M.C.; HOFFMANN, E.; LLABRÈS, G.; ADJAKIDJE, V.; QUETIN-LeCLERCQ, J. *ent*-Trachyloban-3 α -ol, a new cytotoxic diterpene from *Croton zambesicus*. *Planta Medica*, v.68, n.7, p.647-649, 2002.
- BLOCK, S.; BACCELLI, C.; TINANT, B.; VAN MEERVELT, L.; ROZENBERG, R.; JIWAN, J.L.-H.; LLABRÈS, G.; PAUW-GILLET, M.C.; QUETIN-LeCLERCQ, J. Diterpenes from the leaves of *Croton zambesicus*. *Phytochemistry*, v.65, n.8, p.1165-1171, 2004.
- BLOCK, S.; GERKENS, P.; PEULEN, O.; JOLOIS, O.; MINGEOT-LeCLERCQ, M.P.; PAUW-GILLET, M.-C.; QUETIN-LeCLERCQ, J. Induction of apoptosis in human promyelocytic leukemia cells by a natural trachylobane diterpene. *Anticancer Research*, v.25, n.1A, p.363-368, 2005a.
- BLOCK, S.; BRKIC, D.; HUBERT, P.; QUETIN-LeCLERCQ, J. A validated method for the quantification of primarane and trachylobane diterpenes in the leaves of *Croton zambesicus* by capillary gas chromatography. *Phytochemical Analysis*, v.16, n.5, p.342-348, 2005b.
- BLOCK, S.; FLAMINI, G.; BRKIC, D.; MORELLI, I.; QUETIN-LeCLERCQ, J. Analysis of the essential from leaves of *Croton zambesicus* Muell. Arg. growing in Benin. *Flavour and Fragrance Journal*, v.21, n.2, p.222-224, 2006.
- BOONYARATHANAKORNKIT, L.; CHE, C.T.; FONG, H.H.; FARNSWORTH, N.R. Constituents of *Croton crassifolius* roots. *Planta Medica*, v.54, n.1, p.61-63, 1988.
- BOYOM, F.F.; KEUMEDJIO, F.; DONGMO, P.M.J.; NGADJUI, B.T.; ZOLLO, P.H.A.; MENU, C.; BESSIERE, J.M. Essential oils from *Croton zambesicus* Muell. Arg. growing in Cameroon. *Flavour and Fragrance Journal*, v.17, n.3, p.215-217, 2002.
- CAI, Y.; EVANS, F.J.; ROBERTS, M.F.; PHILLIPSON, J.D.; ZENK, M.H.; GLEBA, Y.Y. Biological and chemical investigation of Dragon's Blood from *Croton* species of South America. Part 1. Polyphenolic compounds from *Croton lechleri*. *Phytochemistry*, v.30, n.6, p.2033-2040, 1991.
- CAI, Y.; CHEN, Z.P.; PHILLIPSON, J.D. Biological and chemical investigation of Dragon's Blood from *Croton* species of South America. Part 2. Diterpenes from *Croton lechleri*. *Phytochemistry*, v.32, n.3, p.755-760, 1993a.
- CAI, Y.; CHEN, Z.P.; PHILLIPSON, J.D. Biological and chemical investigation of Dragon's Blood from *Croton* species of South America. Part 3. Clerodane diterpenoids from *Croton lechleri*. *Phytochemistry*, v.34, n.1, p.265-268, 1993b.
- CAMPAGNUOLO, C.; FATTORUSSO, E.; PETRUCCI, F.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; APPENDINO, G.; MARQUEZ, N.; MUÑOZ, E. A prenylbisabolane with NF- κ B inhibiting properties from Cascarilla (*Croton eluteria*). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.13, n.13, p.4238-4242, 2005.
- CAMPOS, A.R.; ALBUQUERQUE, F.A.A.; RAO, V.S.N.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C. Investigations on the antinociceptive activity of crude extracts from *Croton cajucara* leaves in mice. *Fitoterapia*, v.73, n.2, p.116-120, 2002.
- CARLIN, L.; VAISBERG, A.J.; HAMMOND, G.B. Isolation of sinoacutine from the leaves of *Croton lechleri*. *Planta Medica*, v.62, n.1, p.90-91, 1996.
- CARVALHO, J.C.T.; SILVA, M.F.C.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; NUNES, D.S.; LIMA, R.M.; BASTOS, J.K.; SARTI, S.J. Investigation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *trans*-dehydrocrotonin, a 19-*nor*-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. Part 1. *Planta Medica*, v.62, n.5, p.402-404, 1996.
- CARVALHO, F.C.; ARAÚJO FILHO, J.A.; RÊGO, M.C.; TELES, F.F.F. Flutuações dos níveis dos carboidratos de reserva disponíveis nas raízes e no caule do marmeleiro (*Croton sonderianus* Muell.Arg.), ao longo dos diferentes estádios fenológicos. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.27, n.4, p.670-675, 1998.
- CHATTERJEE, A.; BANERJEE, A.; BOHLMANN, F. Crotaudin: a rearranged labdane type *nor*-diterpene from *Croton caudatus* Geisel. *Tetrahedron*, v.33, n.18, p.2407-2414, 1977.
- CHATTERJEE, A.; BANERJEE, A.; BOHLMANN, F. Isocrotaudin, a new *nor*-clerodane-type diterpene from *Croton caudatus*. *Phytochemistry*, v.17, n.10, p.1777-1779, 1978.
- CORRÊA, D.H.A.; MELO, P.S.; CARVALHO, C.A.A.; AZEVEDO, M.B.M.; DURÁN, N.; HAUN, M. Dehydrocrotonin and its α -cyclodextrin complex: Cytotoxicity in V79 fibroblasts and rat cultured hepatocytes. *European Journal of Pharmacology*, v.510, n.1-2, p.17-24, 2005.
- CHEI, Z.P.; CAI, Y.; PHILLIPSON, J.D. Studies on the antitumor, antibacterial, and wound-healing properties of dragon's blood. *Planta Medica*, v.60, n.6, p.541-545, 1994.
- CHEN, M.-H.; ZHOU, K.-J.; FU, Z.-J.; PAN, K.-Z. Preliminary crystallographic studies of crotin II. *Journal of Molecular Biology*, v.234, n.3, p.908-909, 1993.
- COSENTINO, R.M.; NORTE, M.C.B.; LAZARINI, C.A. Estragole-induced behavioral changes in rats. *Phytotherapy Research*, v.18, n.11, p.921-928, 2004.
- COSTA, A.M.; PERLES, E.C.; FUJIWARA, F.Y.; IMAMURA, P.M. Synthesis of methyl dihydrohardwickiate and its C-4 epimer. Structural amendment of natural colechinic acid. *Phytochemistry*, v.53, n.8, p.851-854, 2000.
- CRAVEIRO, A.A.; ANDRADE, C.H.S.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W. Anise-like flavor of *Croton aff. Zehntneri* Pax

- et Hoffm. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.26, n.3, p.772-773, 1978a.
- CRAVEIRO, A.A.; SILVEIRA, E.R.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W. Essential and fatty oils from *Croton sonderianus*. *Revista Latinoamericana de Química*, v.9, n.2, p.95-97, 1978b.
- CRAVEIRO, A.A.; LEMOS, T.L.G. Interconversion of arylpropanoids in the essential oil of *Croton aff. Zehntneri*. *Journal of Natural Products*, v.43, n.5, p.634-636, 1980.
- CRAVEIRO, A.A.; ANDRADE, C.H.S.; MATOS, F.J.A.; ALENCAR, J.W.; DANTAS, T.N.C. Fixed and volatile constituents of *Croton aff. nepetaefolius*. *Journal of Natural Products*, v.43, n.6, p.756-757, 1980.
- CRAVEIRO, A.A.; SILVEIRA, E.R.; BRAZ FILHO, R.; MASCARENHAS, I.P. Sonderianin, a furanoid diterpene from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry*, v.20, n.4, 852-854, 1981.
- CRAVEIRO, A.A.; SILVEIRA, E.R. Two cleistanthane type diterpenes from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry*, v.21, n.10, p.2571-2574, 1982.
- DE-EKNAMKUL, W.; POTDUANG, B. Biosynthesis of β -sitosterol and stigmasterol in *Croton sublyratus* proceeds via a mixed origin of isoprene units. *Phytochemistry*, v.62, n.3, p.389-398, 2003.
- DESMARCHELIER, C.; SCHAUS, F.W.; COUSSIO, J.; CICCIA, G. Effects of Sangre de Drago from *Croton lechleri* Muell.-Arg. on the production of active oxygen radicals. *Journal of Ethnopharmacology*, v.58, n.2, p.103-108, 1997.
- DEV, S. *CRC Handbook of Terpenoids: Diterpenoids*. Florida: CRC Press, 1985.
- DI STASI, L.C.; SANTOS, E.M.G.; SANTOS, C.M.; HIRUMA, C.A. *Plantas Medicinais na Amazônia*. São Paulo: UNESP, p.127, 1989.
- ELLIGER, C.A.; ZINKEL, D.F.; CHAN, B.G.; WAISS JR., A.C. Diterpene acids as larval growth inhibitors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v.32, n.11, p.1364-1366, 1976.
- EL-MEKKAWY, S.; MESELHY, M.R.; NAKAMURA, N.; HATTORI, M.; KAWAHATA, T.; OTAKE, T. 12-O-acetylphorbol-13-decanoate potently inhibits cytopathic effects of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), without activation of protein kinase C. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.47, n.9, p.1346-1347, 1999.
- EL-MEKKAWY, S.; MESELHY, M.R.; NAKAMURA, N.; HATTORI, M.; KAWAHATA, T.; OTAKE, T. Anti-HIV-1 phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium*. *Phytochemistry*, v.53, n.4, p.457-464, 2000.
- ERDELMEIER, C.A.J.; VAN LEEUWEN, P.A.S.; KINGHORN, A.D. Phorbol diester constituents of *Croton* oil: separation by two-dimensional TLC and rapid purification utilizing reversed-phase overpressure layer chromatography (RP-OPLC). *Planta Medica*, v.54, n.1, p.71-75, 1988.
- ESMERALDINO, L.E.; SOUZA, A.M.; SAMPAIO, S.V. Evaluation of the effect of aqueous extract of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae) on the hemorrhagic activity induced by the venom of *Bothrops jararaca*, using new techniques to quantify hemorrhagic activity in rat skin. *Phytomedicine*, v.12, n.8, p.570-576, 2005.
- ESTEVES-SOUZA, A.; ECHEVARRIA, A.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Síntese e Avaliação Citotóxica de Derivados da *trans*-Desidrocrotonina, 26ª Reunião Anual-SBQ, 2003.
- FARIAS, R.A.F.; NETO, M.F.O.; VIANA, G.S.B.; RAO, V.S.N. Effects of *Croton cajucara* extract on serum lipids of rats fed a high fat diet. *Phytotherapy Research*, v.10, n.8, p.697-699, 1996.
- FARIAS, R.A.F.; RAO, V.S.N.; VIANA, G.S.B.; SILVEIRA, E.R.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C. Hypoglycemic effect of *trans*-dehydrocrotonin, a *nor*-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, v.63, n.6, p.558-560, 1997.
- FARIAS, R.A.F.; GONZÁLEZ, R.P.; LEYVA, A.; MAIA, L.S.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA JR., V.F.; PESSOA, C.; MORAES, M.O. Chromatographic fractions from *Croton cajucara* inhibit cell proliferation and induce differentiation in a human leukemia cell line. *Journal of Cancer Integrative Medicine*, v.3, n.2, p.75-80, 2005.
- FATTORUSSO, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; CAMPAGNUOLO, C.; SANTELIA, F.U.; APPENDINO, G.; SPAGLIARDI, P. Diterpenoids from *Cascarilla* (*Croton eluteria* Bennett). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.50, n.18, p.5131-5138, 2002.
- FISCHER, H.; MACHEN, T.E.; WIDDICOMBE, J.H.; CARLSON, T.J.S.; STEVEN, R.K.; CHOW, J.W.S.; ILLEK, B. A novel extract SB-300 from the stem bark latex of *Croton lechleri* inhibits CFTR-mediated chloride secretion in human colonic epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, v.93, n.2-3, p.351-357, 2004.
- FIGUEIREDO, M.R. *Significado quimiosistemático de diterpenos*. Universidade de São Paulo: São Paulo, p. 125, 1992.
- FREIRE, A.C.G.; ASSIS, C.F.; FRICK, A.O.; MELO, P.S.; HAUN, M.; AOYAMA, H.; DURÁN, N.; SAUER, M.M.; KALLÁS, E.G.; FERREIRA, C.V. Influence of protein phosphatase inhibitors on HL60 cells death induction by dehydrocrotonin. *Leukemia Research*, v.27, n.9, p.823-829, 2003a.
- FREIRE A.C.G.; SILVA M.P.; AOYAMA H.; HAUN M.; DURAN N.; FERREIRA C.V. Cytotoxic effect of the diterpene lactone dehydrocrotonin from *Croton cajucara* on human promyelocytic leukemia cells. *Planta Medica*, v.69, n.1, p.67-69, 2003b.
- GIORGI, R.; BATATINHA, M.J.M.; BERNARDI, M.M.; SOUZA-SPINOSA, H.; SPINOSA, F.R.N.; PALERMO-NETO, J. Effects of *Croton zehntneri* aqueous extracts on some cholinergic- and dopaminergic-related behaviours of laboratory rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, v.34, n.2-3, p.189-193, 1991.
- GOLDSMITH, D.J.; DESHPANDE, R. Total synthesis of ajugarin-IV and annonene: a Diels-Alder approach. *Synlett*, special issue, p.495-497, 1995.
- GONZÁLES, A.G.; LUIS, J.G.; RAVELO, A.G. *Plantas Iberoamericanas Fuentes de Moléculas Bioactivas*. Tenerife: Litografía A. Romero, 1990.
- GRASSI-KASSISSE, D.M.; WOLF-NUNES, V.; MIOTTO,

- A.M.; FARIAS-SILVA, E.; SOUZA-BRITO, A.R.M.; NUNES, D.S.; SPADARI-BRATFISCH, R.C. Sensitivity to β -adrenoceptor agonists of adipocytes from rats treated with an aqueous extract of *Croton cajucara* Benth. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.55, n.2, p.253-257, 2003.
- 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.
- GRYNBERG, N.F.; ECHEVARRIA, A.; LIMA, J.E.; PAMPLONA, S.G.S.R.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Anti-tumour activity of two 19-nor-clerodane diterpenes, *trans*-dehydrocrotonin and *trans*-crotonin, from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, v.65, n.8, p.687-689, 1999.
- GUERRERO, M.F.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M.L.; SAN ROMÁN, L.; REGUERO, M.T. Antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extracts from *Croton schiedeanus* Schlecht in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.75, n.1, p.33-36, 2001.
- GUERRERO, M.F.; PUEBLA, P.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M.L.; ARTEAGA, L.; SAN ROMÁN, L. Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v.80, n.1, p.37-42, 2002a.
- GUERRERO, M.F.; PUEBLA, P.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M.L.; SAN ROMÁN, L. Quercetin 3,7-dimethyl ether: a vasorelaxant flavonoid isolated from *Croton schiedeanus*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.54, n.10, p.1373-1378, 2002b.
- GUERRERO, M.F.; PUEBLA, P.; MARTÍN, M.L.; CARRÓN, R.; SAN ROMÁN, L.; REGUERO, M.T.; ARTEAGA, L. Inhibitory effect of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on the antiadrenergic response elicited by ayanin in the pithed rat. *Planta Medica*, v.68, n.4, p.322-325, 2002c.
- GUERRERO, M.F.; PUEBLA, P.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M.L.; SAN ROMÁN, L. Vasorelaxant effect of new neo-clerodane diterpenoids isolated from *Croton schiedeanus*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.94, n.1, p.185-189, 2004.
- GURGEL, L.A.; SILVA, R.M.; SANTOS, F.A.; MARTINS, D.T.; MATTOS, P.O.; RAO, V.S. Studies on the antidiarrhoeal effect of dragon's blood from *Croton urucurana*. *Phytotherapy Research*, v.15, n.4, p.319-322, 2001.
- GURGEL, L.A.; SIDRIM, J.J.C.; MARTINS, D.T.; CECHINEL FILHO, V.; RAO, V.S. *In vitro* antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. *Journal of Ethnopharmacology*, v.97, n.2, p.409-412, 2005.
- HAGEDORN, M.L.; BROWN, S.M. The constituents of cascarilla oil (*croton eluteria* Bennett). *Flavour and Fragrance Journal*, v.6, n.3, p.193-204, 1991.
- HAGIWARA, H.; INOME, K.; UDA, H. A total synthesis of an antibacterial clerodane, 16-hydroxycleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-olide. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, v.7, p.757-764, 1995.
- HANSON, J.R. *Terpenoids*. In: *The Chemistry of Natural Products*. Ed. Thompson, R. H., Glasgow: Blackie and Son Ltd., v.4, p.154, 1985.
- HARUYAMA, H.; HATA, T.; OGISO, A.; TAMURA, C.; KITAZAWA, E. Structure of plaunolide, a new furanoid diterpene from *Croton sublyratus*, C₂₀H₂₀O₅. *Acta Crystallographica*, v.C39, n.2, p.255-257, 1983.
- HECKER, E.; KUBINYI, H.; SZCZEPANSKI, Ch.V.; HAERLE, E.; BRESCH, H. Phorbol, a new tetracyclic diterpene from *Croton tiglium*. *Tetrahedron Letters*, v.6, n.23, p.1837-1842, 1965.
- HECKER, E.; BARTSCH, H.; BRESCH, H.; GSCHWENDT, M.; HAERLE, E.; KUBINYI, H.; SCHAIRER, H.U.; SZCZEPANSKI, Ch.V.; THIELMANN, H.W.; KREIBICH, G. Structure and stereochemistry of the tetracyclic diterpene phorbol from *Croton tiglium* L. *Tetrahedron Letters*, v.8, n.33, p.3165-3170, 1967.
- HIRUMA-LIMA, C.A.; SPADARI-BRATFISCH, R.C.; GRASSI-KASSISSE, D.M.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Antiulcerogenic mechanisms of dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, v.65, n.4, p.325-330, 1999a.
- HIRUMA-LIMA, C.A.; GRACIOSO, J.S.; NUNES, D.S.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Effects of an essential oil from the bark of *Croton cajucara* Benth. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.51, n.3, p.341-346, 1999b.
- HIRUMA-LIMA, C.A.; GRACIOSO, J.S.; RODRÍGUEZ, J.A.; HAUN M.; NUNES, D.S.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Gastroprotective effect of essential oil from *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, v.69, n.3, p.229-234, 2000.
- HIRUMA-LIMA, C.A.; TOMA, W.; GRACIOSO, J.S.; ALMEIDA, A.B.A.; BATISTA, L.M.; MAGRI, L.; PAULA, A.C.B.; SOARES, F.R.; NUNES, D.S.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Natural *trans*-Crotonin: The Antiulcerogenic Effect of Another Diterpene Isolated from the Bark of *Croton cajucara* Benth. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.25, n.4, p.452-456, 2002a.
- HIRUMA-LIMA, C. A.; GRACIOSO, J. S.; BIGHETTI, E. J. B.; GRASSI-KASSISSE, D. M.; NUNES, D. S.; SOUZA-BRITO, A. R. M. Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara* Benth. on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. *Phytomedicine*, v.9, n.6, p.523-529, 2002b.
- ICHIHARA, Y.; TAKEYA, K.; HITOTSUYANAGI, Y.; MORITA, H.; OKUYAMA, S.; SUGANUMA, M.; FUJIKI, H.; MOTIDOME, M.; ITOKAWA, H. Cajucarinolide and isocajucarinolide: anti-inflammatory diterpenes from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, v.58, n.6, p.549-551, 1992.
- IIO, H.; MONDEN, M.; OKADA, K.; TOKOROYAMA, T. Asymmetric synthesis of clerodane diterpenoids. Total synthesis of (-)-methyl kolavenate. *Journal of the Chemical Society: Chemical Communications*, v.5, p.358-359, 1987.
- ITO, Y.; KAWANISHI, M.; HARAYAMA, T.; TAKABAYASHI, S. Combined effect of the extracts from *Croton tiglium*, *Euphorbia lathyris* or *Euphorbia tirucalli* and *n*-butyrate on Epstein-Barr virus expression in human lymphoblastoid P3HR-1 and Raji cells. *Cancer Letters*, v.12, n.3, p.175-180, 1981.

ITOKAWA, H.; ICHIHARA, Y.; KOJIMA, H.; WATANABE, K.; TAKEYA, K. *Nor-clerodane diterpenes from Croton cajucara*. *Phytochemistry*, v.28, n.6, p.1667-1679, 1989.

ITOKAWA, H.; ICHIHARA, Y.; SHIMIZU, M.; TAKEYA, K.; MOTIDOME, M. *Cajucarins A and B, new clerodane diterpenes from Croton cajucara, and their conformations*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.38, n.3, p.701-705, 1990.

JONES, P.S.; LEY, S.V.; SIMPKINS, N.S.; WHITTLE, A.J. Total synthesis of the insect antifeedant ajugarin I and degradation studies of related clerodane diterpenes. *Tetrahedron*, v.42, n.23, p.6519-6534, 1986.

KIM, J.H.; LEE, S.J.; HAN, Y.B.; MONN, J.J.; KIM, J.B. Isolation of isoguanosine from *Croton tiglium* and its antitumor activity. *Archives of Pharmacological Research*, v.17, n.2, p.115-118, 1994.

KINGHORN, A.D.; ERDELMEIER, C.A.J. Analysis of croton oil by reversed-phase overpressure layer chromatography. *Modern Methods of Plant Analysis*, v.12, p.175-184, 1991.

KITAZAWA, E.; OGISO, A.; TAKAHASHI, S.; SATO, A.; KURABAYASHI, M.; KUWANO, H.; HATA, T.; TAMURA, C. *Plaunol A and B, new antiulcer diterpene lactones from Croton sublyratus*. *Tetrahedron Letters*, v.20, n.13, p.117-120, 1979.

KITAZAWA, E.; SATO, A.; TAKAHASHI, S.; KUWANO, H.; OGISO, A. Novel diterpene lactones with anti-peptic ulcer activity from *Croton sublyratus*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.28, n.1, p.227-234, 1980.

KITAZAWA, E.; OGISO, A. Two diterpene alcohols from *Croton sublyratus*. *Phytochemistry*, v.20, n.2, p.287-289, 1981.

KUBO, I.; ASAKA, Y.; SHIBATA, K. Insect growth inhibitory *nor*-diterpenes, *cis*-dehydrocrotonin and *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. *Phytochemistry*, v.30, n.8, p.2545-2546, 1991.

KUPCHAN, S.M.; UCHIDA, I.; BRANFMAN, A.R.; DAILEY Jr., R.G.; FEI, B.Y. Antileukemic principles isolated from Euphorbiaceae plants. *Science*, v.194, n.4227, p.571-572, 1976.

LAHLOU, S.; CARDOSO, J.H.L.; MAGALHÃES, P.J.C.; SOUZA, A.N.C.; DUARTE, G.P. Cardiovascular effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* in rats. Role of the autonomic nervous system. *Planta Medica*, v.65, n.6, p.553-557, 1999.

LAHLOU, S.; CARDOSO, J.H.L.; MAGALHÃES, P.J.C. Essential oil of *Croton nepetaefolius* decreases blood pressure through an action upon vascular smooth muscle: studies in DOCA-salt hypertensive rats. *Planta Medica*, v.66, n.2, p.138-143, 2000.

LAZARINI, C.A.; UEMA, A.H.; BRANDÃO, G.M.S.; GUIMARÃES, A.P.C.; BERNARDI, M.M. *Croton zehntneri* essential oil: effects on behavioral models related to depression and anxiety. *Phytomedicine*, v.7, n.6, p.477-481, 2000.

LIU, H.J.; HO, Y.L.; WU, J.D.; SHIA, K.S. An efficacious

synthetic strategy for *cis*-clerodane diterpenoids. Application to the total synthesis of (\pm)-6 β -acetoxy-2-oxocolavenool. *Synlett*, v.11, p.1805-1807, 2002.

LEMOS, T.L.G.; MACHADO, M.I.L.; MENEZES, J.E.S.A.; SOUSA, C.R. Essential oil of *Croton cajucara*. *Journal of Essential Oil Research*, v.11, n.4, p.411-412, 1999.

LOPES, M.T.; PERES, P.; PIZZOLATTI, M.G.; YUNES, R.A.; MONACHE, F.D. Clerodane diterpenes of *Croton urucana*. *Phytochemistry*, v.49, n.1, p.171-174, 1998.

LOPES, D.; BIZZO, H.R.; SA, A.F.S.; PEREIRA, M.V.G. Linalool-rich essential oil from leaves of *Croton cajucara* Benth. *Journal of Essential Oil Research*, v.12, n.6, p.705-708, 2000.

LOPES, M.I.L.; SAFFI, J.; ECHEVERRIGARAY, S.; HENRIQUES, J.A.P.; SALVADOR, M. Mutagenic and antioxidant activities of *Croton lechleri* sap in biological systems. *Journal of Ethnopharmacology*, v.95, n.2-3, p.437-445, 2004.

LOURENÇO, A.; DE LA TORRE, M.C.; RODRÍGUEZ, B. Transformation of montanin A into isocrotonin. A revision of structures of crotonin and isocrotonin. *Tetrahedron Letters*, v.32, n.49, p.7305-7308, 1991.

LUNA-COSTA, A.M.; SILVA, J.C.R.; CAMPOS, A.R.; RAO, V.S.N.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C. Antiestrogenic effect of *trans*-dehydrocrotonin, a *nor*-clerodane diterpene from *Croton cajucara*. *Phytotherapy Research*, v.13, n.8, p.689-691, 1999.

MACIEL, M.A.M. *Croton cajucara: Uma Escolha Etnobotânica*, Tese de Doutorado em Química, Rio de Janeiro, IQ, UFRJ, 1997.

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, *Phytochem. Pharmacol. II Ser. Recent Prog. Med. Plants*, v.8, p.502-517, 2002a.

MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; VEIGA JR., V.F. Plantas Medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, v.25, n.3, p.429-438, 2002b.

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, 2003a. Como parte do 4th Congress Pharmaceutical Sciences-CIFARP, Ribeirão Preto, São Paulo, SP.
- MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; KAISER, C.R. NMR and structure review of some natural fluoro-clerodanes. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v.41, n.4, p.278-282, 2003b.
- 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, 2006.
- MAGALHÃES, P.J.C.; CRIDDLE, D.N.; TAVARES, R.A.; MELO, E.M.; MOTA, T.L.; CARDOSO, J.H.L. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. *Phytotherapy Research*, v.12, n.3, p.172-177, 1998.
- MAGALHÃES, P.J.C.; LAHLOU, S.; SANTOS, M.A.V.; PRADINES, T.L.; CARDOSO, J.H.L. Myorelaxant effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* on the contractile activity of the guinea-pig tracheal smooth muscle. *Planta Medica*, v.69, n.9, p.874-877, 2003.
- MAGALHÃES, P.J.C.; LAHLOU, S.; CARDOSO, J.H.L. Antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* on guinea-pig ileum: A myogenic activity. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v.18, n.5, p.539-546, 2004.
- MEKKAWI, A.G. The essential oil of *Croton zambesicus*. *Fitoterapia*, v.56, n.3, p.181-183, 1985.
- MALDONADO, E.; ORTEGA, A. Polystachynes A-E, five cis-neo-clerodane diterpenoids from *Salvia polystachya*. *Phytochemistry*, v.53, n.1, p.103-109, 2000.
- MELO, P.S.; DURÁN, N.; HAUN M. Cytotoxicity of derivatives from dehydrocrotonin on V79 cells and *Escherichia coli*. *Toxicology*, v.159, n.3, p.135-141, 2001.
- MELO P.S.; DURAN N.; HAUN M. Derivatives of dehydrocrotonin, a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara*: cytotoxicity in rat cultured hepatocytes and in V79 cells. *Human & Experimental Toxicology*, v.21, n.5, p.281-288, 2002.
- MELO, P.S.; DURÁN, N.; HIRUMA-LIMA, C.A.; SOUZA BRITO, A.R.M.; HAUN, M. Comparison of the gastroprotective effect of a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara* with its synthetic derivatives. *Journal of Ethnopharmacology*, v.87, n.2-3, p.169-174, 2003.
- MELO, P.S.; JUSTO, G.Z.; DURÁN, N.; HAUN, M. Natural killer cell activity and anti-tumor effects of dehydrocrotonin and its synthetic derivatives. *European Journal of Pharmacology*, v.487, n.1-3, p.47-54, 2004.
- MERRITT, A.T.; LEY, S.V. Clerodane diterpenoids. *Natural Products Reports*, v.9, p.243-287, 1992.
- McCHESNEY, J.D.; SILVEIRA, E.R.; CRAVEIRO, A.A.; SHOOLERY, J.N. The use of carbon-carbon connectivity in the structure determination of marmelerin, a novel benzofuran sesquiterpene from *Croton sonderianus*. *Journal of Organic Chemistry*, v.49, n.26, p.5154-5157, 1984.
- McCHESNEY, J.D.; SILVEIRA, E.R. 12-Hydroxyhardwickic acid and sonderianial, neo-clerodanes from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry*, v.28, n.12, p.3411-3414, 1989.
- McCHESNEY, J.D.; SILVEIRA, E.R. Ent-clerodanes of *Croton sonderianus*. *Fitoterapia*, v.61, n.2, p.172-175, 1990.
- McCHESNEY, J.D.; CLARK, A.M.; SILVEIRA, E.R. Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*. I. Hardwickic and 3,4-secotrachylobanoic acids. *Journal of Natural Products*, v.54, n.6, p.1625-1633, 1991a.
- McCHESNEY, J.D.; CLARK, A.M.; SILVEIRA, E.R. Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*. I. ent-Beyer-15-en-18-oic acid. *Pharmaceutical Research*, v.8, n.10, p.1243-1247, 1991b.
- MILANOWSKI, D.J.; WINTER, R.E.K.; ELVIN-LEWIS, M.P.F.; LEWIS, W.H. Geographic distribution of three alkaloid chemotypes of *Croton lechleri*. *Journal of Natural Products*, v.65, n.6, p.814-819, 2002.
- MILO, B.; RISCO, E.; VILA, R.; IGLESIAS, J.; CANIGUERAL, S. Characterization of a fucoarabinogalactan, the main polysaccharide from the gum exudate of *Croton urucurana*. *Journal of Natural Products*, v.65, n.8, p.1143-1146, 2002.
- MONGELLI, E.; DESMARCHELIER, C.; GIULIETTI, A.; COUSSIO, J.; CICCIA, G. Bioactivity of certain medicinal latexes used by the Ese'ejas. *Journal of Ethnopharmacology*, v.47, n.3, p.159-163, 1995.
- MORAIS, S.M.; CATUNDA Jr., F.E.A.; SILVA, A.R.A.; MARTINS NETO, J.S.; RONDINA, D.; CARDOSO, J.H.L. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de *Croton* no nordeste do Brasil. *Química Nova*, v.29, n.5, p.907-910, 2006a.
- MORAIS, S.M.; CAVALCANTI, E.S.B.; BERTINI, L.M.; OLIVEIRA, C.L.L.; RODRIGUES, J.R.B.; CARDOSO, J.H.L. Larvicidal activity of essential oils from Brazilian *Croton* species against *Aedes aegypti* L. *Journal of the American Mosquito Control Association*, v.22, n.1, p.161-164, 2006b.
- MOTL, O.; AMIN, M.; SEDMERA, P. Structure of cascarillic acid from cascarilla essential oil. *Phytochemistry*, v.11, n.1, p.407-408, 1972.
- MUKHERJEE, R.; AXT, E.M. Cyclitols from *Croton celtidifolius*. *Phytochemistry*, v.23, n.11, p.2682-2684, 1984.
- MOULIS, C.; BON, M.; JAUD, J.; FOURASTE, I. Crovatin, a furanoid diterpene from *Croton levatii*. *Phytochemistry*, v.31, n.4, p.1421-1423, 1992a.
- MOULIS, C.; FOURASTE, I.; BON, M. Levatin, an 18-nor-clerodane diterpene from *Croton levatii*. *Journal of Natural Products*, v.55, n.4, p.445-449, 1992b.
- MOURA, V.L.A.; MONTE, F.J.O.; BRAZ FILHO, R. A new

casbane-type diterpenoid from *Croton nepetaefolius*. *Journal of Natural Products*, v.53, n.6, p.1566-1571, 1990.

NABETA, K.; ISHIKAWA, T.; OKUYAMA, H. Sesqui- and diterpene biosynthesis from ¹³C labelled acetate and mevalonate in cultured cells of *Heteroscyphus planus*. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I*, p.3111-3115, 1995.

NGADJUI, B.T.; FOLEFOC, G.G.; KEUMEDJIO, F.; DONGO, E.; SONDEGAM, B. L.; CONNOLLY, J.D. Crotonadiol, a labdane diterpenoid from the stem bark of *Croton zambesicus*. *Phytochemistry*, v.51, n.1, p.171-174, 1999.

NGADJUI, B.T.; ABEGAZ, B.M.; KEUMEDJIO, F.; FOLEFOC, G.N.; KAPCHE, G.W.F. Diterpenoids from the stem bark of *Croton zambesicus*. *Phytochemistry*, v.60, n.4, p.345-349, 2002.

NORTE, M.C.B.; COSENTINO, R.M.; LAZARINI, C.A. Effects of methyl-eugenol administration on behavioral models related to depression and anxiety, in rats. *Phytomedicine*, v.12, n.4, p.294-298, 2005.

OHUCHI, K.; LEVINE, L. α -tocopherol inhibits 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-stimulated deacylation of cellular lipids, prostaglandin production, and changes in cell morphology of Madin-Darby canine kidney cells. *Biochimica et Biophysica Acta, Lipids and Lipid Metabolism*, v.619, n.1, p.11-19, 1980.

OLIVEIRA, A.C.; LEAL-CARDOSO, J.H.; SANTOS, C.F.; MORAIS, S.M.; SOUZA, A.N.C. Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton zehntneri* in mice. *Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas*, v.34, n.11, p.1471-1474, 2001.

OGISO, A.; KITAZAWA, E.; KURABAYASHI, M.; SATO, A.; TAKAHASHI, S.; NOGUCHI, H.; KUWANO, H.; KOBAYASHI, S.; MISHIMA, H. Isolation and structure of anti-peptic ulcer diterpene from a Thai medicinal plant. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.26, n.10, p.3117-3123, 1978.

ORTEGA, A.; GARCÍA, P.E.; CÁRDENAS, J.; MANCERA, C.; MARQUINA, S.; GARDUÑO, M.L.C.; MALDONADO, E. Methyl dodonates, a new type of diterpenes with a modified clerodane skeleton from *Dodonaea viscosa*. *Tetrahedron*, v.57, n.15, p.2981-2989, 2001.

PAULA, A.C.; TOMA, W.; GRACIOSO, J.S.; HIRUMA-LIMA, C.A.; CARNEIRO, E.M.; SOUZA-BRITO, A.R. The gastroprotective effect of the essential oil of *Croton cajucara* is different in normal rats than in malnourished rats. *The British Journal of Nutrition*, v.96, n.2, p.310-315, 2006.

PANDEY, R.; VERMA, R.K.; GUPTA, M.M. Neo-clerodane diterpenoids from *Clerodendrum inerme*. *Phytochemistry*, v.66, n.6, p.643-648, 2005.

PAX, F.; HOFFMAN, H. *Die natürlichen Pflanzenfamilien*. Ed. Engler, A., Prantl, K., Leipzig: Engelmann, 2ed., v.19C, p.208, 1931.

PERAZZO, F.F.; RODRIGUES, M.; CARVALHO, J.C.T.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; ARRUDA, A.C.; PAMPLONA, S.G.S.R. *II World Congress on Medicinal and Aromatic Plants for Human Welfare*, ICMAP-ISHS-SAIPA, Mendoza, República Argentina, p.378, 1997.

PERDUE, G.P.; BLOMSTER, R.N.; BLAKE, D.A.; FARNSWORTH, N.R. South America plants. II: Taspine isolation and anti-inflammatory activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.68, n.1, p.124-126, 1979.

PERES, M.T.L.P.; MONACHE, F.D.; CRUZ, A.B.; PIZZOLATTI, M.G.; YUNES, R.A. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, v.56, n.3, p.223-226, 1997.

PERES, M.T.L.P.; MONACHE, F.D.; PIZZOLATTI, M.G.; SANTOS, A.R.S.; BEIRITH, A.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A. Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmacological criteria used in their isolation. *Phytotherapy Research*, v.12, n.3, p.209-211, 1998a.

PERES, M.T.L.P.; PIZZOLATTI, M.G.; YUNES, R.A.; MONACHE, F.D. Clerodane diterpenes of *Croton urucurana*. *Phytochemistry*, v.49, n.1, p.171-174, 1998b.

PHILLIPSON, J.D. A matter of some sensitivity. *Phytochemistry*, v.38, n.6, p.1319-1343, 1995.

PIETERS, L.A.C.; VLIETINCK, A.J. Rotation locular countercurrent chromatography and quantitative proton-nuclear magnetic resonance spectroscopy of the phorbol ester constituents of *Croton* oil. *Planta Medica*, n.6, p.465-468, 1986.

PIETERS, L.A.C.; VLIETINCK, A.J. Carbon-13 NMR spectroscopy of phorbol esters. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v.25, n.4, p.368-370, 1987.

PIETERS, L.A.C.; VANDEN BERGHE, D.A.; VLIETINCK, A.J. A dihydrobenzofuran lignan from *Croton erythrochilus*. *Phytochemistry*, v.29, n.1, p.348-349, 1990.

PIETERS, L.; De BRUYNE, T.; CLAEYS, M.; VLIETINCK, A.; CALOMME, M.; VAN DEN BERGHE, D. Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (*Croton* spp.) as an inhibitor of cell proliferation. *Journal of Natural Products*, v.56, n.6, p.899-906, 1993.

PUEBLA, P.; LÓPEZ, J.L.; GUERRERO, M.F.; CARRÓN, R.; MARTÍN, M.L.; SAN ROMÁN, L.; SAN FELICIANO, A. Neo-clerodane diterpenoids from *Croton schiedeanus*. *Phytochemistry*, v.62, n.4, p.551-555, 2003.

PUEBLA, P.; CORREA, S.X.; GUERRERO, M.; CARRÓN, R.; SAN FELICIANO, A. New cis-clerodane diterpenoids from *Croton schiedeanus*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.53, n.3, p.328-329, 2005a.

PUEBLA, P.; CORREA, S.X.; GUERRERO, M.F.; SAN FELICIANO, A. Phenylbutanoid derivatives from *Croton schiedeanus*. *Biochemical Systematics and Ecology*, v.33, n.8, p.849-854, 2005b.

RISCO, E.; GHIA, F.; VILA, R.; IGLESIAS, J.; ALVAREZ, E.; CANIGUERAL, S. Immunomodulatory activity and chemical characterisation of sangre de drago (dragon's blood) from *Croton lechleri*. *Planta Medica*, v.69, n.9, p.785-794, 2003.

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.
- RODRÍGUEZ, J.A.; HAUN M. Cytotoxicity of *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara* on V79 cells and rat hepatocytes. *Planta Medica*, v.65, n.6, p.522-525, 1999.
- RODRÍGUEZ, J.A.; HIRUMA-LIMA, C.A.; SOUZA BRITO, A.R.M. Antiulcer activity and subacute toxicity of *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. *Human and Experimental Toxicology*, v.23, n.9, p.455-461, 2004.
- ROHMER, M.; KNANI, M.; SIMONIN, P.; SUTTER, B.; SAHM, H. Isoprenoid biosynthesis in bacteria: a novel pathway for the early steps leading to isoprenyl diphosphate. *Biochemical Journal*, v.295, n.2, p.517-524, 1993.
- ROSA, M.S.S.; MENDONÇA-FILHO, R.R.; BIZZO, H.R.; RODRIGUES, I.A.; SOARES, R.M.A.; SOUTO-PADRÓN, T.; ALVIANO, C.S.; LOPES, A.H.C.S. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.47, n.6, p.1895-1901, 2003.
- ROSSI, D.; BRUNI, R.; BIANCHI, N.; CHIARABELLI, C.; GAMBARI, R.; MEDICI, A.; LISTA, A.; PAGANETTO, G. Evaluation of the mutagenic, antimutagenic and antiproliferative potential of *Croton lechleri* (Muell. Arg.) latex. *Phytomedicine*, v.10, n.2-3, p.139-144, 2003.
- RUZICKA, L. The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compounds. *Experientia*, v.9, n.10, p.357-367, 1953.
- RUZICKA, L. Perspectives of the biogenesis and chemistry of terpenes. *Pure and Applied Chemistry*, v.6, p.493-495, 1963.
- SAMPSON, J.H.; PHILLIPSON, J.D.; BOWERY, N.G.; O'NEILL, M.J.; HOUSTON, J.G.; LEWIS, J.A. Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of *in vitro* biological activity in receptor binding assays. *Phytotherapy Research*, v.14, n.1, p.24-29, 2000.
- SANTOS, F.A.; JEFERSON, F.A.; SANTOS, C.C.; SILVEIRA, E.R.; RAO, V.S.N. Antinociceptive effect of leaf essential oil from *Croton sonderianus* in mice. *Life Sciences*, v.77, n.23, p.2953-2963, 2005.
- SANTOS, F.V.; MESQUITA, S.F.P.; FARIA, M.J.S.S.; POERSH, A.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; MORIMOTO, H.K.; CÔLUS, I.M.S. Absence of mutagenicity in somatic and germ cells of mice submitted to subchronic treatment with an extract of *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). *Genetic and Molecular Biology*, v.29, n.1, p.159-165, 2006.
- SATO, A.; KURABAYASHI, M.; OGISO, A.; KUWANO, H. Poilaneic acid, a cembranoid diterpene from *Croton poilanei*. *Phytochemistry*, v.20, n.8, p.1915-1918, 1981.
- SILVA, R.M.; SANTOS, F.A.; RAO, V.S.N.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C. Blood glucose- and triglyceride-lowering effect of *trans*-dehydrocrotonin, a diterpene from *Croton cajucara* Benth., in rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v.3, n.6, p.452-456, 2001a.
- SILVA, R.M.; SANTOS, F.A.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C.; RAO, V.S.N. Effect of *trans*-dehydrocrotonin, a 19-*nor*-clerodane diterpene from *Croton cajucara* on experimental hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia induced by triton WR 1339 (tyloxapol) in mice. *Planta Medica*, v.67, n.8, p.763-765, 2001b.
- SILVA, R.M.; SANTOS, F.A.; RAO, V.S.N.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C. The lipid-lowering effect of *trans*-dehydrocrotonin, a clerodane diterpene from *Croton cajucara* Benth. in mice fed on high-fat diet. (2001c) *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.53, n.4, p.535-539, 2001c.
- SILVA, R.M.; OLIVEIRA, F.M.; 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, n.1, p.11-18, 2005.
- SILVEIRA, E.R. *Biological Evaluation and Chemical Constitution of "Marmeleiro Preto" (Croton sonderianus Muell. Arg.)*, Dissertação de mestrado. The University of Mississippi, M.S., EUA, 1985.
- SILVEIRA, E.R.; McCHESNEY, J.D. 6,7-oxygenated *neo*-clerodane furan diterpenes from *Croton sonderianus*. *Phytochemistry*, v.36, n.6, p.1457-1463, 1994.
- SIMÕES, J.C.; SILVA, A.J.R.; SERRUYA, H.; BENTES, M.H.S. Desidrocrotonina, um *nor*-diterpeno de *Croton cajucara* Benth. *Ciência e Cultura*, v.31, n.10, p.1140-1141, 1979.
- SIQUEIRA, R.J.B.; CARDOSO, J.H.L.; COUTURE, R.; LAHLOU, S. Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in mediation of the cardiovascular effects of the essential oil of *Croton zehntneri* leaves in anaesthetized rats. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, v.33, n.3, p.238-247, 2006a.
- SIQUIERA, R.J.B.; MAGALHÃES, P.J.C.; CARDOSO, J.H.L.; DUARTE, G.P.; LAHLOU, S. Cardiovascular effects of the essential oil of *Croton zehntneri* leaves and its main constituents, anethole and estragole, in normotensive conscious rats. *Life Sciences*, v.78, n.20, p.2365-2372, 2006b.
- SIVAK, A.; VAN DUUREN, B.L. Studies with carcinogens and tumor-promoting agents in cell culture. (1968) *Experimental Cell Research*, v.49, n.3, p.572-583, 1968.
- SMITT, O.; HÖGGER, H.E. Synthesis of a prenylbisabolane diterpene, a natural insecticide from *Croton linearis*, and of the bisabolane sesquiterpenes (-)-delobane and (-)-epi-delobane. *Tetrahedron*, v.58, n.38, p.7691-7700, 2002.
- 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, E.M.B.D.; MARTÍNEZ, J.; CHIAVONE-FILHO, O.; ROSA, P.T.V.; DOMINGOS, T.; MEIRELES, M.A.A. Extraction of volatile oil from *Croton zehntneri* Pax et Hoffm. with pressurized CO₂: Solubility, composition and kinetics. *Journal of Food Engineering*, v.69, n.3, p.325-333, 2005.
- SOUZA-BRITO, A.R.M.; RODRÍGUEZ, J.A.; HIRUMA-LIMA, C.A.; HAUN, M.; NUNES, D.C. Antiulcerogenic activity of *trans*-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, v.64, n.2, p.126-129, 1998.
- SOUZA, A.N.C.; BARATA, E.L.; MAGALHÃES, P.J.C.; LIMA,

- C.C.; CARDOSO, J.H.L. Effects of the essential oil of *Croton zehntneri* and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. *Phytotherapy Research*, v.11, n.4, p.299-304, 1997.
- SOUZA, A.N.C.; CRIDDLE, D.N.; CARDOSO, J.H.L. Selective modulatory effects of the essential oil of *Croton zehntneri* on isolated smooth muscle preparations of the guinea-pig. *Phytotherapy Research*, v.12, n.3, p.189-194, 1998.
- STIRPE, F.; PESSION-BRIZZI, A.; LORENZONI, E.; STROCCHI, P.; MONTANARO, L.; SPERTI, S. Studies on the proteins from the seeds of *Croton tiglium* and of *Jatropha curcas*. Toxic properties and inhibition of protein synthesis *in vitro*. *Biochemical Journal*, v.156, n.1, p.1-6, 1976.
- STUART, K.L.; GRAHAM, L. Alkaloids from *Croton* species. XIV. Alkaloid biosynthesis in *Croton linearis*. *Phytochemistry*, v.12, n.8, p.1973-1975, 1973.
- TACHIBANA, Y.; KATO, A.; NISHIYAMA, Y.; KAWANISHI, K.; TOBE, H.; JUMA, F.D.; OGETO, J.O.; MATHENGE, S.G. Mitogenic activities in African traditional herbal medicines. *Planta Medica*, v.59, n.4, p.354-358, 1993.
- TAKAHASHI, S.; KURABAYASHI, M.; KITAZAWA, E.; HARUYAMA, H.; OGISO, A. Plaunolide, a furanoid diterpene from *Croton sublyratus*. *Phytochemistry*, v.22, n.1, p.302-303, 1983.
- TANSAKUL, P.; DE-EKNAMKUL, W. Geranylgeraniol-18-hydroxylase: the last enzyme on the plaunotol biosynthetic pathway in *Croton sublyratus*. *Phytochemistry*, v.47, n.7, p.1241-1246, 1998.
- TIEPPO, M.; PORAWSKI, M.; SALVADOR, M.; MOREIRA, A.J.; COLLADO, P.S.; GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; MARRONI, N.P. *Croton cajucara* Benth. leaf extract scavenges the stable free radical DPPH and protects against oxidative stress induced by paraquat. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.29, n.1, p.161-165, 2006.
- TORSSELL, K.G.B. *The Mevalonic Acid Pathway*. New York: John Wiley & Sons, p.189, 1983.
- TSAI, J.C.; TSAI, S.; CHANG, W.C. Effect of ethanol extracts of three Chinese medicinal plants with laxative properties on ion transport of the rat intestinal epithelia. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.27, n.2, p.162-165, 2004.
- UBILLAS, R.; JOLAD, S.D.; BRUENING, R.C.; KERNAN, M.R.; KING, S.R.; SESIN, D.F.; BARRET, M.; STODDART, C.A.; FLASTER, T. SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechleri* (Sangre de Drago). *Phytomedicine*, v.1, n.2, p.77-106, 1994.
- VAISBERG, A.J.; MILLA, M.; PLANAS, M.C.; CORDOVA, J.L.; AUGUSTI, E.R.; FERREYRA, R.; MUSTIGA, M.C.; CARLIN, L.; HAMMOND, G.B. Taspine is the cicatrizant principle in Sangre de Drago extracted from *Croton lechleri*. *Planta Medica*, v.55, n.2, p.140-143, 1989.
- VAN DEN BERG, M.E. *Plantas Medicinais na Amazônia: Contribuição ao seu conhecimento sistemático*. Belém: Falangola, p.159, 1982.
- 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.
- VIGOR, C.; FABRE, N.; FOURASTÉ, I.; MOULIS, C. Three clerodane diterpenoids from *Croton eluteria* Bennett. *Phytochemistry*, v.57, n.8, p.1209-1212, 2001.
- VIGOR, C.; FABRE, N.; FOURASTÉ, I.; MOULIS, C. Neoclerodane diterpenoids from *Croton eluteria*. *Journal of Natural Products*, v.65, n.8, p.1180-1182, 2002.
- VONGCHAREONSATHIT, A.; DE-EKNAMKUL, W. Rapid TLC-densitometric analysis of plaunotol from *Croton sublyratus* leaves. *Planta Medica*, v.64, n.3, p.279-280, 1998.
- WEBSTER, G.L. *The genera of the Euphorbiaceae in the South-Eastern United States*. *J. Arnold Arbor*, v.48, p.303, 1967.
- WEBSTER, G.L. Systematics of the Euphorbiaceae. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, v.81, n.1, p.1-144, 1994.
- WECKERT, E.; HÜMMER, K.; ADDAE-MENSAH, I.; ACHENBACH, H. Constituents of tropical medicinal plants. 50. The absolute configuration of chiromodine. *Phytochemistry*, v.31, n.6, p.2170-2172, 1992.
- WILSON, S.R.; NEUBERT, L.A.; HUFFMAN, J.C. The Chemistry of the Euphorbiaceae. A new diterpene from *Croton californicus*. *Journal of the American Chemical Society*, v.98, n.12, p.3669-3674, 1976.
- YANASE, S.; ITO, Y. Heat durability of Epstein-Barr virus-activating substances of plant origin: 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate, 12-O-hexadecanoyl-16-hydrophorbol 13-acetate, croton oil, tung oil and *Croton megalocarpus* extract. *Cancer Letters*, v.22, n.2, p.183-186, 1984.