

2

CAPÍTULO

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DO CAULE E DAS FOLHAS DE ERIOTHECA PUBESCENS (Malvaceae)

**Machado, Michelle Aparecida¹;
Severino, Vanessa Gisele Pasqualotto¹;
Severino, Richele Priscila^{1*}**

¹ Universidade Federal de Goiás, Regional Catalão, Departamento de Química, Catalão/GO

*** email: richeleps@yahoo.com.br**

Resumo: A espécie *Eriotheca pubescens*, conhecida popularmente como paineira do cerrado, é uma espécie pertencente à família Malvaceae e ocorre em áreas do bioma Cerrado. Análise fitoquímica de espécies pertencentes a esta família descreve o isolamento de ácidos graxos, óleos essenciais, sesquiterpenoides do tipo cadineno, lactonas sesquiterpênicas, triterpenoides, flavonoides, entre muitos outros compostos. A espécie *E. pubescens* não possui estudos sobre sua composição química e portanto, o presente trabalho teve por objetivo realizar o estudo químico dos extratos etanólicos do caule e das folhas desta espécie buscando o isolamento, purificação e caracterização de metabólitos secundários. O estudo permitiu o isolamento e identificação de quatro metabólitos secundários presentes no extrato etanólico do caule, sendo estes os triterpenoides α -amirina (I) e β -amirina (II) e os ácidos 3,4-diidroxibenzoico (III) e *p*-hidroxibenzoico (V); além dos triterpenoides lupeol (IV) e lupenona (VI) presentes no extrato etanólico das folhas.

Palavras-chave: *Eriotheca pubescens*; Cerrado; metabólitos secundários

1. Introdução

1.1 O Cerrado

O Cerrado, por ser um bioma rico em espécies vegetais, vem sendo amplamente utilizado em várias pesquisas como fonte de material vegetal para estudos de comprovação do potencial farmacológico (LIRA, 2007). Localizado essencialmente no Planalto Central do Brasil, o Cerrado é o segundo maior bioma do país em área (204 milhões de hectares), apenas superado pela Floresta Amazônica. Como área contínua, o Cerrado abrange os estados de Goiás, Tocantins e Distrito Federal, parte dos estados da Bahia, Ceará, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Piauí, Rondônia e São Paulo, e

também ocorre em áreas isoladas ao norte nos estados do Amapá, Amazonas, Pará e Roraima, e ao sul, em pequenas ilhas no Paraná (SANO; ALMEIDA; RIBEIRO, 2008).

Considerado como um dos hotspots mundiais de biodiversidade, o Cerrado apresenta extrema abundância de espécies endêmicas e sofre uma excepcional perda de habitat. Além dos aspectos ambientais, esse bioma tem grande importância social. Mais de 220 espécies têm uso medicinal e outras 416 podem ser usadas na recuperação de solos degradados. Apesar do reconhecimento de sua importância biológica, de todos os hotspots mundiais, o Cerrado é o que possui a menor porcentagem de áreas sobre proteção integral (MMA, 2014).

1.2 A família Malvaceae

Na diversidade de espécies da flora do Cerrado encontram-se espécies da família Malvaceae que possui distribuição predominantemente tropical, incluindo cerca de 250 gêneros e 4.200 espécies. Os membros desta família são comuns principalmente na América do Sul. No Brasil, ocorrem cerca de 80 gêneros e 400 espécies. A família Malvaceae é uma fonte valiosa de fibras, alimentos, bebidas, fármacos, madeira e paisagismo (CARVALHO & GAIAD, 2014).

Produtos naturais extraídos de plantas que pertencem à família das Malvaceae são utilizados no tratamento de muitas enfermidades em todo o mundo, incluindo picada de cobra, asma, diurético, tratamento de reumatismo e distúrbios gastrointestinais, entre outros (GOMES et al., 2011). Análise fitoquímica de espécies de Malvaceae descreve o isolamento de ácidos graxos, óleos essenciais, sesquiterpenoides do tipo cadineno (para as quais tem sido atribuída atividade inseticida), lactonas sesquiterpênicas, triterpenoides, flavonoides, entre muitos outros compostos (COSTA et al., 2007).

Pieme et al. (2010) realizaram estudo das potenciais atividades antiproliferativa e antioxidante com extrato metanólico bruto de cinco espécies de plantas medicinais da família Malvaceae. Os testes foram realizados *in vitro* em células de hepatoma humano (HepG-2). Os resultados obtidos demonstraram que os extratos de duas espécies, *Sida acuta* e *Urena lobata*, apresentaram atividades antiproliferativa e antioxidante significativas. Estes potenciais efeitos encontrados podem ser atribuídos a compostos presentes nos extratos de *S. acuta* e *U. lobata*, tais como os flavonoides kaempferol e quercetina.

1.3 O gênero *Eriotheca*

O gênero *Eriotheca* Schott & Endl. pertence à família Malvaceae e é constituído por 24 espécies distribuídas exclusivamente na América do Sul. No Brasil, *Eriotheca* é representado por 16 espécies, que são encontradas na Mata Atlântica, Floresta Amazônica e no Cerrado sendo distribuídas desde os estados da região Norte até a região Sudeste, no Estado de São Paulo onde está o limite sul de distribuição do gênero (DUARTE & ESTEVES, 2011). No Cerrado ocorrem *E. pubescens* e *E. gracilipes*, sendo a primeira espécie muito comum nas áreas de Cerrado do Distrito Federal, Goiás e Minas Gerais, enquanto *E.*

gracilipes é mais comum nos Cerrados do sul de Minas Gerais, São Paulo e Mato Grosso, tendo distribuição mais ampla no Brasil (OLIVEIRA et al., 1992).

1.4 A espécie *Eriotheca pubescens*

Eriotheca pubescens, conhecida popularmente como paineira do cerrado (DF) ou colher de vaqueiro (SP), é uma espécie pertencente à família Malvaceae, que ocorre em áreas do bioma Cerrado, sendo encontrada também nas bordas das matas de galeria (CAMARGOS et al., 2008). Esta espécie não é utilizada na medicina popular e até o momento não possui estudos químicos e biológicos.

A espécie *E. pubescens* tem período de floração de junho a setembro e período de frutificação de outubro a novembro. Suas árvores são hermafroditas, melíferas e ornamentais pelas suas belas flores claras, próprias para paisagismo, usadas principalmente no traçado de grandes jardins e praças públicas (ALMEIDA et al., 1998). Como planta adaptada a terrenos secos e pobres, pode ser incluída na composição de reflorestamentos heterogêneos destinados à reconstituição da vegetação de áreas degradadas de preservação permanente (LORENZI, 2002).

Em relação à distribuição geográfica, *E. pubescens* está presente nos estados de Goiás, Tocantins, Bahia, Mato Grosso, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo (MEDEIROS, 2011).

2. Objetivos

Realizar o estudo químico dos extratos etanólicos do caule e das folhas de *E. pubescens* buscando o isolamento, purificação e caracterização dos metabólitos secundários. Além disso, pretende-se realizar a avaliação biológica dos extratos e das substâncias isoladas frente às enzimas do tipo cisteíno peptidases, catépsinas K, V e L.

3. Metodologia

3.1 Coleta do material vegetal

A espécie *E. pubescens* foi coletada aleatoriamente nas dependências da Universidade Federal de Goiás – *Campus Catalão* (UFG/CAC), no município de Catalão - GO em 20 de maio de 2010. Os dados e as coordenadas do GPS (S18°09'16.4"; W47°55'43.2") foram armazenados para coletas futuras. Esta parte do trabalho foi auxiliada pelo Prof. Dr. Hélder Nagai Consolaro (Departamento de Ciências Biológicas – UFG/CAC), o qual realizou a identificação do material vegetal e a catalogação do mesmo. A exsiccata do material coletado foi depositada no herbário do Instituto de Ciências Biológicas da UFG (Goiânia).

3.2 Preparação dos extratos vegetais

O material vegetal (caule e folhas) da espécie *E. pubescens* coletado foi seco, moído e submetido à maceração em etanol a temperatura ambiente, sendo realizadas três extrações de sete dias cada. Após cada extração, o material foi filtrado e o solvente evaporado em evaporador rotativo à baixa pressão, sendo obtidos os extratos etanólicos. Os extratos obtidos foram submetidos à partição líquido-líquido e posteriormente fracionados utilizando-se técnicas cromatográficas.

3.3 Isolamento de metabólitos secundários

Os extratos etanólicos foram analisados por cromatografia em camada delgada (CCD), de maneira a avaliar a natureza dos compostos a serem separados. A avaliação por CCD foi feita utilizando as seguintes condições: misturas de solventes orgânicos (Hex/CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH) em diferentes proporções. Como reveladores para CCD foram utilizados: solução ácida de vanilina e radiação ultravioleta nos comprimentos de onda 254 e 365 nm.

Após a análise por CCD, os extratos foram fracionados por cromatografia em coluna (CC). As frações foram secas, pesadas e reavaliadas por CCD. Posteriormente as frações foram avaliadas quanto à sua polaridade. Quando pouco polares, foram submetidas a separações por cromatografia em fase normal, via de regra sílica-gel. Já quando eram relativamente polares ou totalmente polares, foram submetidas à separação por cromatografia em coluna de Sephadex LH-20 (utilizando-se usualmente MeOH e água como eluente).

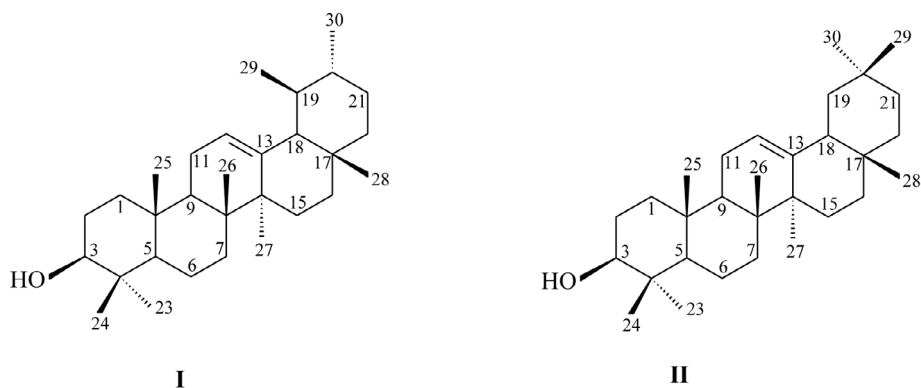
3.4 Elucidação e/ou identificação estrutural das substâncias isoladas

Para caracterização e elucidação estrutural, as substâncias isoladas foram submetidas às técnicas espectrométricas destacando-se: RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas de baixa resolução. Os experimentos de RMN foram realizados no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos em um equipamento 400 Bruker, AVANCE III, 9,4 Tesla, em colaboração com o Prof. Dr. Antônio Gilberto Ferreira, e no Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Regional Goiânia em um equipamento 500 Bruker, AVANCE III, 11,75 Tesla, em colaboração com o Prof. Dr. Luciano Morais Lião.

4. Resultados e discussões

4.1 Identificação estrutural das substâncias I e II

A amostra obtida na forma de um sólido amarelado (117,1 mg), a partir de cromatografia em coluna resultante do fracionamento do extrato etanólico do caule de *E. pubescens*, quando analisada por CCD e revelada em solução ácida de vanilina, apresentou-se como uma mancha de coloração violeta. A identificação estrutural foi feita utilizando a técnica espectroscópica de RMN de ^1H , em comparação com dados da literatura.



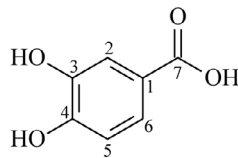
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} (mult.; J em Hz; H): 0,78 (s; CH_3); 0,79 (s; CH_3); 0,80 (s; CH_3); 0,88 (s; CH_3); 0,90 (s; CH_3); 0,91 (s; CH_3); 0,92 (s; CH_3); 0,94 (s; CH_3); 1,00 (s; CH_3); 1,09 (s; CH_3); 1,11 (s; CH_3); 1,15 (s; CH_3); 3,23 (dd; J=10,5 e 4,3; H-3); 5,26 (t; J=7,1; H-12a); 5,30 (t; J= 7,1; H-12b).

A comparação dos dados de RMN de ^1H com dados da literatura permitiu identificar a amostra como sendo uma mistura de triterpenoides denominados urs-12-en-3 β -ol e olean-12-en-3 β -ol, mais conhecidos como α -amirina (I) e β -amirina (II), respectivamente (MATOS, 2006; MAGINA 2008; SOUTO 2011). Pesquisas realizadas nos últimos anos demonstraram, através de teste in vitro e in vivo, que os triterpenoides α -amirina e β -amirina possuem atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antiúlcera, entre outras atividades biológicas (VÁZQUEZ et al., 2012).

4.2 Identificação estrutural da substância III

A substância III foi obtida na forma de um sólido amarelo (148,3 mg), a partir de cromatografia em coluna resultante do fracionamento do extrato etanólico do caule de *E. pubescens*. A amostra, quando analisada por CCD e revelada em solução ácida de vanilina, apresentou-se como uma mancha azulada e melhor resolução quando revelada sob radiação

UV (365 nm). A identificação estrutural foi feita utilizando as técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , em comparação com dados da literatura.



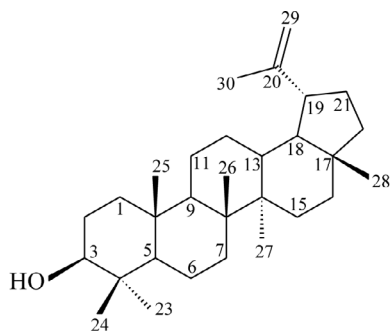
III

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} (mult.; J em Hz; H): 6,79 (d; J=7,8; H-5); 7,41 (dl; J=2,0; H-6); 7,44 (sl; H-2). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ_{C} : 115,9 (C-5); 117,8 (C-2); 123,3 (C-1); 124,0 (C-6); 146,2 (C-3); 151,6 (C-4); 170,4 (C-7).

A comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C com dados da literatura permitiu identificar a amostra como sendo o ácido 3,4-diidroxibenzoico ou ácido protocatecuico (SOUZA FILHO et al., 2006; HE et al., 2009; LEE et al., 2010; KIM et al., 2011). O ácido 3,4-diidroxibenzoico está presente em muitas plantas comestíveis e medicinais. Pesquisas realizadas nos últimos anos indicam que este ácido pode ser utilizado na medicina convencional para a prevenção de câncer e doenças cardiovasculares. O mecanismo da ação preventiva do ácido 3,4-diidroxibenzoico está baseado em suas propriedades antioxidantes e na sua capacidade de aumentar a atividade catalítica de enzimas envolvidas na neutralização de radicais livres (TANAKA et al., 2011).

4.3 Identificação estrutural da substância IV

A substância IV foi obtida na forma de um sólido branco (91,9 mg), a partir de cromatografia em coluna resultante do fracionamento do extrato etanólico das folhas de *E. pubescens*. A amostra, quando analisada por CCD e revelada em solução ácida de vanilina, apresentou-se como uma mancha de coloração violeta. A identificação estrutural foi feita utilizando técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massa (CG-EM), em comparação com dados da literatura e da biblioteca "NIST/EPA/NHI" contida no software do equipamento de CG-EM.



IV

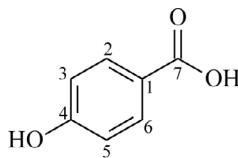
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} (mult.; J em Hz; H): 0,77 (s; CH_3); 0,79 (s; CH_3); 0,83 (s; CH_3); 0,95 (s; CH_3); 0,97 (s; CH_3); 1,03 (s; CH_3); 1,69 (s; CH_3); 2,39 (ddd; J=5,8; 10,9 e 11,0; H-19); 3,19 (dd; J=11,3 e 5,0; H-3); 4,57 (dd, J= 2,5 e 1,2; H-29a); 4,69 (d, J= 2,5; H-29b).

Os dados RMN de ^1H sugeriram que a substância IV tratava-se de um triterpenoide com esqueleto lupânico (FIGUEIREDO, 2009; MARTINS, 2009; GOIS, 2010; MARQUES 2011). Na análise por cromatografia gasosa foi possível observar no cromatograma um único pico com tempo de retenção de 27,79 minutos. O espectro de massas obtido para a substância IV apresentou um pico em m/z 426, que corresponde ao pico do íon molecular do triterpenoide lupeol. Outros picos oriundos da fragmentação do anel C são típicos de triterpenoides pentacíclicos, principalmente os de maiores intensidades como m/z 189 e 207, que são característicos de fragmentações de compostos do tipo lupeno (ZANON, 2006; MATOS, 2006; FIGUEIREDO, 2009). Após a análise dos dados pode-se determinar a substância IV como sendo o triterpenoide lupeol, com fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$.

O triterpenoide lupeol é amplamente encontrado em frutas e vegetais comestíveis. Pesquisas realizadas nos últimos trinta anos demonstraram importantes atividades farmacológicas do lupeol. Vários estudos realizados *in vitro* e *in vivo* (em animais) sugeriram que este triterpenoide tem potencial para atuar como agente anti-inflamatório, antimicrobiano, antiprotozoário, antiproliferativo e na redução do colesterol. Lupeol também demonstrou eficácia no tratamento de doenças cardiovasculares, doenças renais e artrite (SIDDIQUE & SALEEM, 2011).

4.4 Identificação estrutural da substância V

A substância V foi obtida na forma de um sólido marrom (43,9 mg), a partir de cromatografia em coluna resultante do fracionamento do extrato etanólico do caule de *E. pubescens*. A amostra, quando analisada por CCD e revelada em solução ácida de vanilina, apresentou-se como uma mancha cinza-azulada, uma mancha verde quando revelada sob radiação UV em comprimento de onda 254 nm e mancha azul quando revelada sob radiação UV em comprimento de onda 365 nm. A identificação estrutural foi feita utilizando as técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , em comparação com dados da literatura.



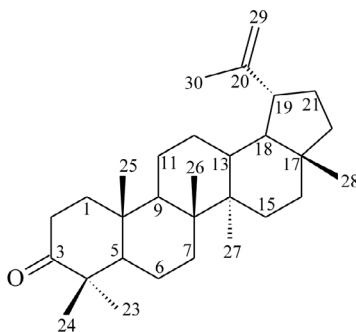
V

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (mult.; J em Hz; H): 6,81 (d; J=8,9; H-3 e H-5); 7,87 (d; J=8,8; H-2 e H-6). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} : 116,1 (C-3 e C-5); 123,2 (C-1); 133,1 (C-2 e C-6); 163,4 (C-4); 170,5 (C-7).

A comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C com dados da literatura permitiu identificar a amostra como sendo o ácido p-hidroxibenzoico ou ácido 4-hidroxibenzoico (DHAKAL et al., 2009; CHEN et al., 2010; ZHANG et al., 2012). Estudos realizados in vitro e em ratos demonstraram que o ácido p-hidroxibenzoico possui atividade frente a diversos micro-organismos e efeito hipoglicemiante (PEUNGVICHA et al., 1998; CHO et al., 1998).

4.5 - Identificação estrutural da substância VI

A substância VI foi obtida na forma de um sólido branco (62,5 mg), a partir de cromatografia em coluna resultante do fracionamento do extrato etanólico das folhas de *E. pubescens*. A amostra, quando analisada por CCD e revelada em solução ácida de vanilina, apresentou-se como uma mancha de coloração violeta. A identificação estrutural foi feita utilizando técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massa (CG-EM), em comparação com dados da literatura e da biblioteca "NIST/EPA/NHL" contida no software do equipamento de CG-EM.



VI

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} (mult.; J em Hz; H): 0,80 (s; CH_3); 0,94 (s; CH_3); 0,95 (s; CH_3); 0,96 (s; CH_3); 1,03 (s; CH_3); 1,08 (s; CH_3); 1,69 (sl; CH_3); 2,39 (m; H-19); 4,58 (dd, J= 2,6 e 1,5; H-29a); 4,70 (d, J= 2,4; H-29b).

Os dados RMN de ^1H sugeriram que a substância VI tratava-se de um triterpenoide com esqueleto lupânico (KIM; JUNG; MIN, 2001; AMBROZIN, 2004; PRACHAYASITTIKUL et al., 2010). Na análise por cromatografia gasosa foi possível observar no cromatograma um único pico com tempo de retenção de 28,96 minutos. O espectro de massas obtido para a substância VI apresentou um pico em m/z 424, que corresponde ao pico do íon molecular do triterpenoide lupenona. O pico base com m/z 205 é oriundo da fragmentação do anel C. Após a análise dos dados pode-se determinar a substância VI como sendo o triterpenoide lupenona, com fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}$.

Estudos realizados in vivo (em ratos) demonstraram que o triterpenoide lupenona possui atividade anticarcinogênica. Além disso, testes realizados in vitro demonstraram que este triterpenoide possui atividade antimicrobiana e atua como inibidor da proteína tirosina fosfatase, sendo alvo para o desenvolvimento de novos fármacos para a diabetes tipo 2 e obesidade (POLANCO-HERNÁNDEZ et al., 2013; TSAI et al., 2012).

5 - Conclusão e perspectivas

O estudo da espécie *E. pubescens* permitiu isolar e identificar alguns de seus constituintes químicos e assim contribuir para o conhecimento químico desta espécie, visto que não foram encontrados relatos na literatura para a mesma. Até o momento foi possível isolar e identificar quatro metabólitos secundários presentes no extrato etanólico do caule de *E. pubescens*, sendo estes os triterpenoides α -amirina (I) e β -amirina (II) e os derivados do ácido benzoico, o ácido 3,4-diidroxibenzoico (III) e o ácido *p*-hidroxibenzoico (V); e também dois metabólitos secundários presente no extrato etanólico das folhas de *E. pubescens*, sendo estes os triterpenoides lupeol (IV) e lupenona (VI).

Como perspectiva deste trabalho, pretende-se dar continuidade ao processo de isolamento, purificação e identificação de outros metabólitos secundários, sendo que algumas outras substâncias isoladas estão em fase de identificação estrutural e posteriormente todas as substâncias isoladas deverão ser submetidas à avaliação biológica, sendo realizados testes in vitro em enzimas do tipo cisteíno peptidases (catepsinas K, L e V). Estes ensaios serão realizados em colaboração com o Laboratório de Química de Produtos Naturais da UFSCar, respectivamente.

Isolation and Structural Identification of Secondary Metabolites of the Stem and Leaves of *Eriotheca pubescens* (Malvaceae)

Abstract: *Eriotheca pubescens* is a species of the Malvaceae family and is found in areas of Cerrado, popularly known as the cerrado paineira. Previous phytochemical investigations of Malvaceae species describe the isolation of fatty acids, essential oils, sesquiterpenoids of cadinene-type, sesquiterpenelactones, triterpenoids and flavonoids, among many other compounds. There are no previous studies on *E. pubescens* on their chemical composition and therefore, the present study aimed to carry out the chemical study of the ethanol extracts of the stem and leaves of this species in the isolation, purification and characterization of secondary metabolites. The study has isolated and identified four secondary metabolites present in the ethanol extract of the stem, which are the triterpenoid α -amyrin (I) and β -amyrin (II) and 3,4-dihydroxybenzoic (III) and *p*-hydroxybenzoic (V) acids; beyond the triterpenoid lupeol (IV) and lupenona (VI) present in the ethanol extract of the leaves.

Keywords: *Eriotheca pubescens*; Cerrado; secondary metabolites.

Referências bibliográficas

ALMEIDA, S. P.; PROENÇA, C. E. B.; SANO, S. M.; RIBEIRO, J. P. **Cerrado: espécies vegetais úteis**. Planaltina, DF: Embrapa - Centro de Pesquisa Agropecuária dos Cerrados, p. 174-177, 1998.

AMBROZIN, A. R. P. **Estudo fitoquímico de plantas das famílias Rutaceae e Meliaceae visando o isolamento de substâncias protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos antichagásicos e antileishmanioses**. 2004. 241 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2004.

CAMARGOS, M. G.; SILVA, J. O.; CARDOSO, C. M.; BATISTA, W. B.; FERNANDES, B. H. A.; NUNES, Y. R. F. **Efeito da arquitetura da planta na abundância de galhas em *Eriotheca pubescens* (Malvaceae)**. In: IX Simpósio Nacional sobre o Cerrado e II Simpósio Internacional sobre Savanas Tropicais, 2008, Planaltina. Anais. Distrito Federal: Embrapa Cerrados, 6 p. 2008.

CARVALHO, P. E. R.; GAIAD, S. EMBRAPA – **Agência de Informação. Espécies Arbóreas Brasileiras. Malvaceae.** Disponível em: http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/especies_arboreas_brasileiras/arvore/CONT000fu1ekyj602wyiv807nyi6s9rqihfq.html . Acesso em 27 out. 2014.

CHEN, G. Y.; DAI, C. Y.; WANG, T. S.; JIANG, C. W.; HAN, C. R.; SONG, X. P. **A new flavonol from the stem-bark of *Premna fulva*.** *Archive for Organic Chemistry*, v. 2, p- 179-185, 2010.

CHO, J. Y.; MOON, J. H.; SEONG, K. Y.; PARK, K. H. **Antimicrobial activity of 4-hydroxybenzoic acid and trans 4-hydroxycinnamic acid isolated and identified from rice hull.** *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 62, p. 2273-2276, 1998.

COSTA, D. A.; SILVA, D. A.; CAVALCANTI, A. C.; MEDEIROS, M. A. A.; LIMA, J. T.; CAVALCANTE, J. M. S.; SILVA, B. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. **Chemical constituents from *Bakeridesia pickelii* Monteiro (Malvaceae) and the relaxant activity of kaempferol-3-o-β-d-(6"-e-p-coumaroyl) glucopyranoside on guinea-pig ileum.** *Química Nova*, v. 30, n. 4, p. 901-903, 2007.

DHAKAL, R. C.; RAJBHANDARI, M.; KALAUNI, S. K.; AWALE, S.; GEWALI, M. B. **Phytochemical Constituents of the Bark of *Vitex negundo* L.** *Journal of Nepal Chemical Society*, v. 23, p. 89-92, 2009.

DUARTE, M. C.; ESTEVES, G. L. **A new species of *Eriotheca* (Malvaceae, Bombacoideae) from Bahia, Brazil.** *Brittonia: A Journal of Systematic Botany*, v. 63, n. 3, p. 338-342, 2011.

FIGUEIREDO, U. S. **Química de *Acosmium dasycarpum*: identificação de alcaloides quinolizidinicos por CG-EM.** 2009. 208 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2009.

GOIS, R. W. S. **Estudo fitoquímico e biológico de *Bauhinia acuruana* Moric.** 2010. 126 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

GOMES, R. A.; RAMIREZ, R. R. A.; MACIEL, J. K. S.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-Jr, J. P. **Phenolic compounds from *Sidastrum micranthum* (a. St.-hil.) Fryxell and evaluation of acacetin and 7,4'-di-o-methylisoscutearein as motulator of bacterial drug resistance.** *Química Nova*, v. 34, n. 8, p. 1385-1388, 2011.

HE, D.; GU, D.; HUANG, Y.; AYUPBEK, A.; YANG, Y.; AISA, H. A.; ITO, Y. **Separation and purification of phenolic acids and myricetin from black currant by high speedcountercurrent chromatography.** *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, v. 32, n. 20, p.3077–3088, 2009.

KIM, E. M.; JUNG, H. R.; MIN, T. J. **Purification, Structure Determination and Biological Activities of 20(29)-lupen-3-one from *Daedaleopsis tricolor* (Bull. ex Fr.) Bond. et Sing. Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 22, n. 1, p 59-62, 2001.

KIM, T. H.; LEE, I.-C.; BAE, J.-S.; KIM, T.; KWON, O. J. **Polyphenolic constituents from the aerial parts of *Thymus quinquecostatus* var. *Japonica* collected on Ulleung Island**. Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry, v. 54, n. 5, p. 811-816, 2011.

LEE, E. J.; KIM, J. S.; KIM, H. P.; LEE, J.-H.; KANG, S. S. **Phenolic constituents from the flower buds of *Lonicera japonica* and their 5-lipoxygenase inhibitory activities**. Food Chemistry, v. 120, p. 134–139, 2010.

LIRA, W. M. **Avaliação do potencial mutagênico e antimutagênico de extratos e compostos vegetais obtidos a partir dos gêneros *Byrsonima* e *Davilla***. 2007. 182 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2007.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa, SP : Instituto Plantarum, v. 1, 4 ed., p. 80, 2002.

MAGINA, M. D. A. **Estudo fitoquímico e biológico de espécies do gênero *Eugenia***. 2008. 178 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

MARQUES, E. F. **Estudo de produtos naturais e derivados sintéticos buscando inibidores seletivos das catepsinas L e V**. 2011. 135 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.

MARTINS, L. R. **Avaliação do potencial biotecnológico de fungos brasileiros em reações de biotransformação e biorremediação**. 2009. 203 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

MATOS, A. P. **Busca de compostos inseticidas: estudo de espécies do gênero *Trichilia* (Meliaceae)**. 2006. 170 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

MEDEIROS, J. D. **Guia de campo: vegetação do Cerrado 500 espécies**. Brasília: Ministério do Meio Ambiente/Secretaria de Biodiversidade e Florestas, p. 321, 2011.

MMA – Ministério do Meio Ambiente. O Bioma Cerrado. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biomas/cerrado>. Acesso em: 26 out. 2014.

OLIVEIRA, P. E.; GIBBS, P. E.; BARBOSA, A. A.; TALAVERA, S. **Contrasting breeding systems in two *Eriotheca* (Bombacaceae) species of the Brazilian cerrados.** *Plant Systematics and Evolution*. v. 179, p. 207-219, 1992.

PEUNGVICHA, P.; TEMSIRIRIRKKUL, R.; PRASAIN, J. K.; TEZUKA, Y.; KADOTA, S.; THIRAWARAPAN, S. S.; WATANABE, H. **4-Hydroxybenzoic acid: a hypoglycemic constituent of aqueous extract of *Pandanus odoratus* root.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 62, p. 79-84, 1998.

PIEME, C. A.; PENLAP, V. N.; NGOGANG, J.; COSTACHE, M. **In vitro cytotoxicity and antioxidant activities of five medicinal plants of Malvaceae family from Cameroon.** *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 29, p. 223-228, 2010.

POLANCO-HERNÁNDEZ, G.; ESCALANTE-EROSA, F.; GARCÍA-SOSA, K.; ROSADO, M. E.; GUZMÁN-MARÍN, E.; ACOSTA-VIANA, K. Y.; GIMÉNEZ-TURBA, A.; SALAMANCA, PEÑA-RODRÍGUEZ, L. M. **Synergistic Effect of Lupenone and Caryophyllene Oxide against *Trypanosoma cruzi*.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, ID 435398, p. 1-6, 2013.

PRACHAYASITTIKUL, S.; SARABAN, P.; CHERDTRAKULKIAT, R.; RUCHIRAWAT, S.; PRACHAYASITTIKUL, V. **New bioactive triterpenoids and antimalarial activity of *Diospyros rubra* Lec.** *Experimental and Clinical Sciences International Journal*, v. 9, p. 1-10, 2010.

SANO, S. M.; ALMEIDA, S. P.; RIBEIRO, J. F. **Cerrado: ecologia e flora.** *Embrapa Cerrados – Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica*, v. 1, p. 71-72, 2008.

SIDDIQUE, H. R.; SALEEM, M. **Beneficial health effects of lupeol triterpene: a review of preclinical studies.** *Life Sciences*, v. 88, p. 285-293, 2011.

SOUTO, A. L. **Constituintes químicos de *Combretum fruticosum* (Loefl.) Stuntz (Combretaceae).** 2011. 151 f. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.

SOUZA FILHO, A. P. S.; SANTOS, R. A.; SANTOS, L. S.; GUILHON, G. M. P.; SANTOS, A. S.; ARRUDA, M. S. P.; MULLER, A. H.; ARRUDA, A. C. **Potencial alelopático de *Myrcia guianensis*.** *Revista Planta Daninha*, v. 24, n. 4, p. 649-656, 2006.

T

ANAKA, T.; TANAKA, T.; TANAKA, M. **Potential cancer chemopreventive activity of protocatechuic acid.** *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, v. 3, p. 27-33, 2011.

TSAI, P. W.; DE CASTRO-CRUZ, K. A.; SHEN, C. C.; RAGASA, C. Y. **Chemical constituents of *Broussonetia luzonicus*. *Pharmacognosy Journal***, v. 4, n. 31, p. 1-4, 2012.

VÁSQUEZ, L. H.; PALAZON, J.; NAVARRO-OCAÑA, A. **The pentacyclic triterpenes α , β -amyriins: a review of sources and biological activities. *Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health***, cap. 23, p. 487-502, 2012.

ZHANG, H.; CONTE, M. M.; HUANG, X. C.; KHALIL, Z.; CAPON, R. J. **A search for BACE inhibitors reveals new biosynthetically related pyrrolidones, furanones and pyrroles from a southern Australian marine sponge, *Ianthella* sp. *Organic & Biomolecular Chemistry***, v. 10, p. 2656–2663, 2012.

ZANON, R. B. **Metabólitos secundários em *Vernonia Tweedieana* Baker**. 2006. 180 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.