

Artigo

A Beleza Invisível da Biodiversidade: O Táxon Rubiaceae

Valli, M.; Young, M. C. M.; Bolzani, V. S.*

Rev. Virtual Quim., 2016, 8 (1), 296-310. Data de publicação na Web: 8 de janeiro de 2016<http://rvq.sbq.org.br>**The Invisible Beauty of the Biodiversity: The Rubiaceae Taxon**

Abstract: The Brazilian Biodiversity is one of the richest in the world, distributed in different biomes, among the most important, are the Cerrado, Atlantic Forest and Amazon Rainforest. It is estimated that these ecosystems are home to about 2 million plants, animals and microorganisms, representing a vast field of research. This immense biological treasure visually fills the beauty of the landscapes that has delighted generations and represents an incalculable molecular wealth, often unnoticed, because they are not visually noticeable. In this paper the beauty of the plant species is highlighted by presenting a formidable beauty, which is not visible to the eyes, the molecules can provide great utility. Thus, the chemistry of metabolites extracted from our biodiversity and especially of plants is fascinating and architecturally beautiful. As a highly sophisticated laboratory, plants produce novel structures that stimulate the creativity of chemists and may be useful as drugs, dietary supplements, cosmetics and agrochemicals. Given the molecular complexity and diversity of the many plant groups, the Rubiaceae family was chosen for this short review, for suitably representing the visible and the invisible beauty of our biodiversity.

Keywords: Rubiaceae; Biodiversity.

Resumo

A Biodiversidade brasileira é uma das mais ricas do mundo, distribuída em biomas distintos, dentre os mais importantes, encontram-se o Cerrado, Mata Atlântica e Floresta Amazônica. Estima-se que esses ecossistemas abrigam, cerca de 2 milhões de plantas, animais e microorganismos, representando um vasto campo de pesquisa. Essa imensa riqueza biológica, visualmente enche as paisagens de beleza que vem encantando gerações e representam uma riqueza molecular incalculável, muitas vezes despercebida, por não serem visualmente perceptíveis. Neste texto a beleza das espécies vegetais é ressaltada por constituir uma beleza formidável que não é aparente, as moléculas, que pode fornecer ampla utilidade humana. Assim, a química dos metabólitos extraídos de nossa biodiversidade e especialmente de plantas é fascinante e arquitetonicamente bela. Como num laboratório altamente sofisticado, as plantas produzem estruturas inéditas, que estimulam a criatividade dos químicos e podem ser úteis como fármacos, suplementos alimentares, cosméticos e agroquímicos. Dado a complexidade e diversidade molecular dos inúmeros grupos vegetais, a família Rubiaceae foi escolhida para esta pequena revisão, por representar satisfatoriamente a beleza visível e a invisível de nossa biodiversidade.

Palavras-chave: Rubiaceae; Biodiversidade.

* Universidade Estadual Paulista, Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 14800-900, Araraquara-SP, Brasil.

✉ bolzaniv@iq.unesp.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20160020](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160020)

A Beleza Invisível da Biodiversidade: O Táxon Rubiaceae

Marília Valli,^a Maria Claudia M. Young,^b Vanderlan S. Bolzani^{a,*}

^a Universidade Estadual Paulista, Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 14800-900, Araraquara-SP, Brasil.

^b Seção de Fisiologia e Bioquímica de Plantas, Instituto de Botânica, CP 4005, 10051, São Paulo-SP, Brasil.

* bolzaniv@iq.unesp.br

Recebido em 3 de janeiro de 2016. Aceito para publicação em 3 de janeiro de 2016

A cultura humana tem sido profundamente influenciada pela biodiversidade e espécies vegetais, particularmente as identificadas como possuindo usos medicinais. Isto foi estabelecido por um longo processo de seleção realizado por populações antigas em todo o planeta. Hoje em dia, o conhecimento a respeito das propriedades medicinais das plantas tem sido um dos focos da investigação científica na área de produto naturais, devido aos grandes avanços que essa área tem proporcionado à fitoquímica moderna e química medicinal.¹ Dado o número de espécies de plantas na Terra e as numerosas vias biossintéticas capazes de produzir a extraordinária diversidade química, a biodiversidade em ambientes tropicais e equatoriais, oferece um potencial particularmente rico em compostos biologicamente ativos que podem ser usados como modelos para a química medicinal e descoberta de fármacos.²

A família Rubiaceae, com suas folhagens majestosas, e belas flores, representam também a beleza invisível de nossa rica biodiversidade. Espécies de Rubiaceae estão distribuídas em cerca de 600 gêneros, e muitas têm importância econômica e terapêutica reconhecida no Brasil e em

outras regiões do planeta. Um exemplo é a *Coffea arábica*, o popular café, fonte de riqueza econômica para vários países. O estado de São Paulo tem ca. ca. 204 200 espécies registradas, entre elas, ervas, arbustos ou árvores, ocorrentes especialmente no Cerrado Brasileiro.³ Essas espécies contêm grande diversidade de metabólitos secundários: iridoides, alcaloides indólicos, antraquinonas, flavonoides, derivados fenólicos, diterpenos, triterpenos, e outros tipos de alcaloides.⁴ Algumas espécies estudadas previamente pelo grupo de pesquisa acumulam substâncias bioativas de classes distintas. *Rudgea virbunoides*, uma espécie abundante em todo o Cerrado brasileiro, é rica em triterpenos e saponinas pentacíclicos Figura 1. Nosso grupo de pesquisa vem estudando espécies de Rubiaceae ao longo de 15 anos e resultados obtidos são interessantes, por terem contribuído para o perfil químico da família, ainda pouco estudada e para a quimiotaxonomia, uma vertente importante para a taxonomia de um grupo vegetal complexo.⁵ No decorrer do texto estão descritos alguns resultados decorrentes de estudos de espécies vegetais deste táxon de Angiospermae, e especialmente as com relatos de usos na medicina tradicional e, portanto, como potencial para estudos de

química, farmacologia e toxicologia objetivando a descoberta de potenciais candidatos a fitofármacos.

Uma grande quantidade de metabólitos secundários isolados de Rubiaceae estão também disponíveis na base de dados do NuBBE (NuBBE_{DB}). A NuBBE_{DB} foi recentemente criada de modo a tentar suprir uma das dificuldades das áreas de produtos naturais e química medicinal que é a falta de dados organizados disponíveis. A NuBBE_{DB}

está disponível online de livre acesso (<http://www.nubbe.iq.unesp.br/portal/nubbedb.html>) contendo informações botânicas, químicas e biológicas dos metabólitos secundários e derivados obtidos da biodiversidade brasileira. A base de dados pode ser útil para a pesquisa em química de produtos naturais, planejamento de moléculas bioativas, metabolômica e *dereplication*.⁶



Figura 1. *Rudgea viburnioides*, espécie de Rubiaceae do Cerrado brasileiro

Um dos primeiros estudos sobre a química do gênero *Alibertia* foi realizado pelo grupo de pesquisa NuBBE com *A. macrophylla*, Figura 2, comum nos cerrados brasileiros e popularmente conhecida como marmelo do campo. Sem qualquer registro fitoquímico na literatura, a espécie *A. macrophylla* foi escolhida para estudo de fracionamento e purificação dos metabólitos secundários de um extrato polar obtido de folhas, previamente diagnosticado como sendo fungitóxico.³ Pesquisas anteriores com diversas espécies de Rubiaceae de Cerrado e Amazônia comprovaram a presença de fitoalexinas em resposta a inoculação de

fungos fitopatogênicos.⁷ No entanto, nossos experimentos com as espécies *A. macrophylla* e *A. myrcifolia* mostraram resposta fitoalexínica negativa durante todo o ano. Por outro lado, *A. macrophylla* exibiu forte atividade antifúngica demonstrando a presença de substâncias de natureza constitutivas, identificadas como sendo iridoides.⁸ Além desta classe especial de monoterpenos, o gênero *Alibertia* é também conhecido pela ocorrência de triterpenos e derivados fenólicos.⁴ Derivados fenólicos como o ácido cafeico (1) e seus ésteres (2, 3) também foram isolados do extrato polar das folhas de *A. macrophylla* (Figura 3).



Figura 2. *A. Macrophylla*, espécie frequente nos cerrados brasileiros, popularmente conhecida como marmelo do campo é rica em iridoides antifúngicos

O ácido cafeico e outros ésteres hidroxicinâmicos têm função biológica importante contra herbívoros e patógenos.⁹

Em outro estudo, o extrato alcoólico das folhas de *A. macrophylla* revelou uma mistura epimérica de iridoides não glicosilados (4-7, Figura 4) que mostrou

atividade inibitória de crescimento dos fungos *Aspergillus niger*, *Cladosporium cladosporioides*, *C. sphaerospermum* e *Colletotrichum gloesporioides*. A ocorrência dessas substâncias nas folhas de *A. macrophylla* explica suas propriedades fungitóxicas.^{3,8}

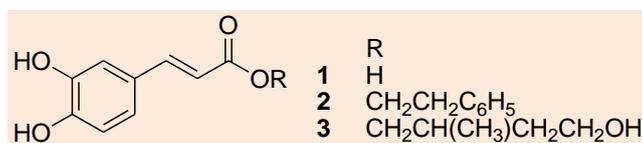


Figura 3. Ácido cafeico (1) e seus ésteres (2, 3) isolados de *A. macrophylla*

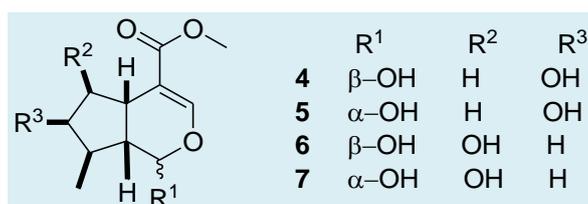


Figura 4. Iridoides (4-7) isolados de *A. macrophylla*

Não apenas as folhas, mas também os galhos acumulam metabólitos secundários de estrutura química intrincada, que fascinam pela beleza de seus arranjos moleculares de grande complexidade. Dos galhos de *A. macrophylla* foram isolados e identificados, triterpenos (α -amirina, β -amirina, α -amirenone, β -amirenone, lupeol, lupenone, germanicone, ácido ursólico e oleanólico), iridoides (6 α - e 6 β -hidroxigeniposídeo, gardenosídeo, shanzisídeo metil éster, e ácidos fenólicos (cafeico, vanílico e protocatecuico).^{5,10} A ocorrência dessas substâncias em *Alibertia* está em concordância com a correlação quimiosistemática e posicionamento botânico do gênero na subfamília

Ixoroideae.¹⁰ Adicionalmente, dos galhos de *A. macrophylla* foi isolado o diterpeno ent-caurano-2 β ,3 α ,16 α -triol (**8**, Figura 5), até então inédito na literatura, constituindo-se o primeiro registro do isolamento de um diterpeno cauranoídico no gênero *Alibertia* em Rubiaceae.¹⁰ Mesmo que a família Rubiaceae seja caracterizada pela biossíntese de iridoides e alcaloides indólicos, a presença do diterpeno cauranoídico na espécie é de interesse quimiotaxonômico e pode ser um indicativo de afinidade filogenética entre *Alibertia* e o gênero *Coffea*, também conhecido pelos cafestóis (**9**, Figura 4), diterpenos do tipo caurânico muito peculiar e ocorrência restrita ao táxon.¹¹

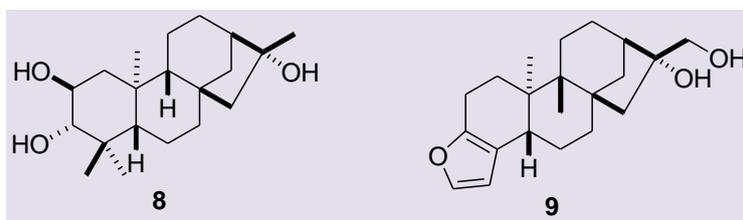


Figura 5. Diterpeno (**8**) isolado de *A. macrophylla* e cafestol (**9**) isolado do gênero *Coffea*

Alibertia edulis conhecida como “marmelada-bola” é uma pequena árvore amplamente distribuída no Cerrado brasileiro, especialmente nos estados de Goiás, Mato Grosso e São Paulo, cujos frutos são apreciados pelo sabor doce Figura 6. O extrato de AcOEt de *A. edulis* demonstrou forte atividade contra os patógenos *Candida*

sp. e *Cryptococcus neoformans*. Dos galhos dessa espécie foram isolados o iridoide éster metílico 6 β -hidroxi-7-epigardosídeo (**10**) e a saponina pomolato de 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1-2)-O- β -D-glucopiranosil-(1-2)-O- β -D-glucopiranosil]-28-O- β -D-glicopiranosídeo (**11**) (Figura 7).¹²



Figura 6. Os Frutos *Alibertia edulis*, popularmente conhecida como marmelada-bola são comestíveis e saborosos

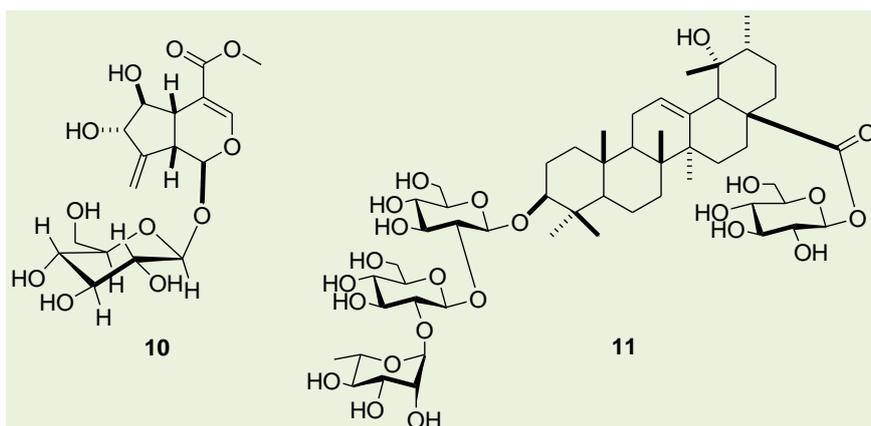


Figura 7. Iridoide (10) e saponina (11) isoladas de *A. edulis*

O iridoide (10) e a saponina (11) até então inéditos na literatura mostraram atividade inibitória moderada nas cepas de *Candida albicans* e *C. krusei*. Taninos também foram detectados pelo teste com FeCl_3 e gelatina/ NaCl , o que poderia justificar a toxicidade observada nos microorganismos usados no experimento.⁴ A presença dos triterpenos oleanólico e ursólico no extrato das folhas de *A. edulis* está de acordo com o posicionamento de *Alibertia* na tribo Gardenieae da família Rubiaceae, caracterizada pela ocorrência de iridoides e da ocorrência significativa de triterpenos tencáclicos.¹³

Dados taxonômicos sobre o gênero *Tocoyena* registram cerca de 30 espécies, todas de natureza arbórea. As de pequeno porte e arbustos são típicas do Cerrado, sendo que algumas também ocorrem na Floresta Amazônica. O gênero *Tocoyena* pertence à subfamília Ixoroideae, e tribo Gardenieae-Gardeniineae e, assim como *Alibertia*, biossintetizam iridoides, considerados os marcadores quimiotaxonômicos em todos os níveis hierárquicos da subfamília.¹⁴

Tocoyena formosa Figura 8 é uma pequena árvore ornamental que cresce nas

regiões secas do Brasil central, é conhecida como “genipapo do campo”, e se destaca na época da floração pelas belas flores amarelas. O extrato das folhas desta espécie após serem submetidos a uma série de ensaios para avaliação de atividade antitumoral com cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, mostrou-se inativo, mas ao serem testados nos fungos *Cladosporium cladosporioides* e *C. esphaerospermum* inibiram todas as cepas testadas, indicando a presença de substâncias antifúngicas. O fracionamento bioguiado do extrato das folhas levou ao isolamento dos iridoides com propriedades antifúngicas α - e β -gardiol (12, 13) éster metílico de mollugosideo (14) e, formosinosideo (15) (Figura 9), até então inédito na literatura. O extrato dos galhos também foi fracionado e o 11-*O-trans*-feruloil teucreina (16) (Figura 9) isolado, foi descrito como inédito, ao lado de uma saponina e um flavanol glicosilado, previamente descritos.^{15,16} A atividade fungitóxica foi detectada também nos iridoides isolados de *A. Macrophylla*, evidenciando os iridoides como uma classe de monoterpene com propriedades antifúngicas bastante interessantes, além de serem marcadores químicos bastante peculiares nas de Rubiaceae da região de cerrado.¹⁶



Figura 8. *T. Formosa*, conhecida como “genipapo do campo,” é uma árvore pequena e ornamental devido a beleza de suas flores, ocorre nas regiões secas do Brasil central

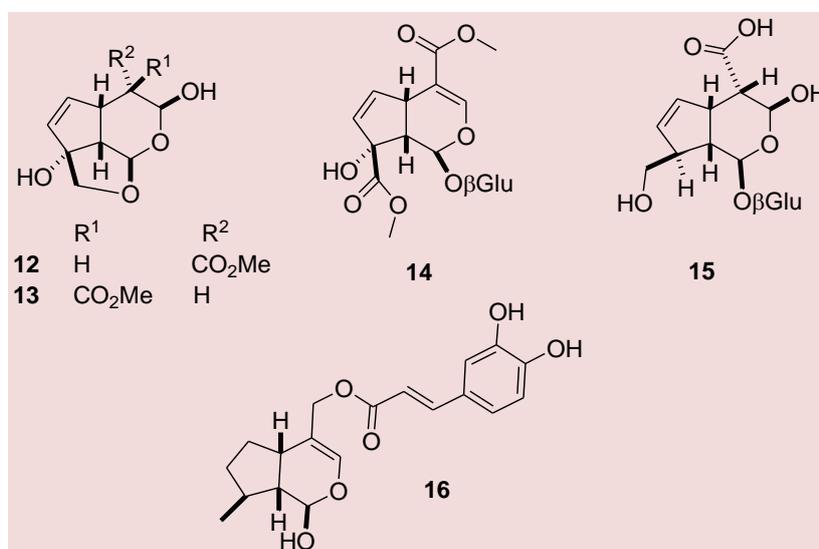


Figura 9. Iridoides (12-16) isolados de *Tocoyena formosa*

Tocoyena brasiliensis, conhecida popularmente por genipapinho, é outra espécie de Rubiaceae, estudada por Bolzani e colaboradores, tendo sua composição química relatada na literatura pela primeira vez. Do extrato clorofórmico das folhas foram descritas as saponinas triterpênicas 3-O-β-D-quinovopiranosil ácido quinovico, 3-O-β-D-

quinovopiranosil ácido cinchólico, 3-O-β-D-glucopiranosil ácido quinovico e o éster do 28-O-β-D-glucopiranosil ácido quinovico como misturas binárias, com atividade moderada sobre as cepas de *C. cladosporioides*.¹⁴

O gênero *Rudgea* é amplamente

distribuído ao longo da costa brasileira, sendo que para algumas espécies há registros de uso medicinal.¹⁷ A espécie *R. jasminoides* além de chamar atenção pela sua beleza delicada é especialmente apreciada pelo aroma agradável de jasmim de suas belas flores brancas. Ácido canárico, um derivado triterpênico do tipo seco-lupânico, foi

relatado pela primeira vez no extrato das folhas de *Rudgea jasminoides*, além dos já conhecidos ácidos ursólico e oleanólico, de larga ocorrência no gênero.¹⁸ Vários triterpenos e saponinas pentahidroxiladas (**17-20**, Figura 10) de ocorrência menos frequentes no táxon foram isoladas de *R. viburnioides*.¹⁷

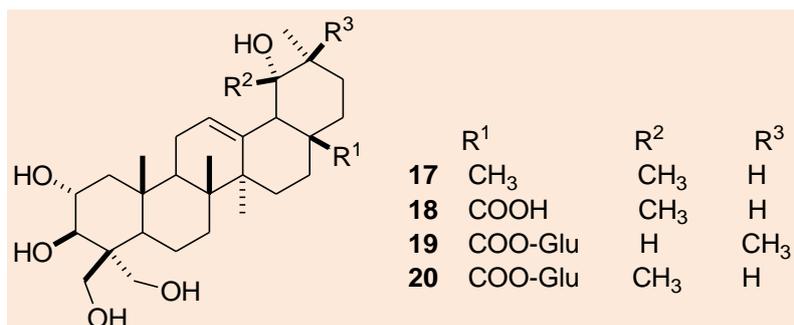


Figura 10. Triterpenos e saponinas pentahidroxiladas (**17-20**) isoladas de *R. viburnioides*

Outro gênero de Rubiaceae comum nos biomas brasileiros é *Chiococca*. Com cerca de 22 espécies endêmicas do continente americano, ocorre desde os Estados Unidos da América até o Brasil. Diversos usos medicinais são relatados para espécies de *Chiococca*, sobressaindo-se como antiinflamatório e antiviral.¹⁹ *Chiococca alba* é a espécie mais usada na medicina popular

como diurético e antiinflamatório Figura 11. As raízes desta espécie são descritas em farmacopeias europeias desde o século 19. Foi verificada a presença de iridoídeos (**21-24**, Figura 11) nas raízes de *C. alba*, sendo que o seco-iridoídeo **24** apresentou atividade moderada contra RS321 de *Saccharomyces cerevisiae*.²⁰



Chiococca alba

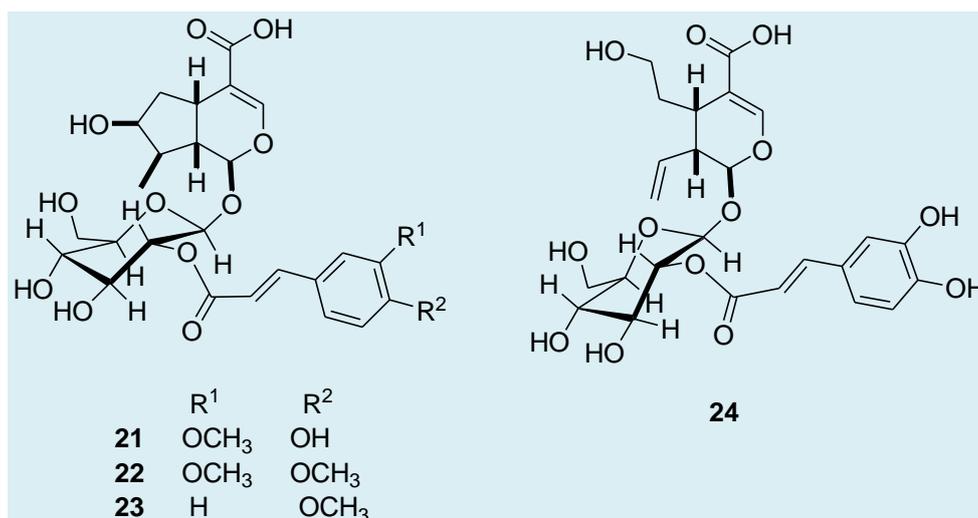


Figura 11. Iridoides glicosilados (**21-24**) isolados das raízes de *Chiococca alba*

Já o extrato das folhas de *C. braquiata* mostrou forte atividade antifúngica contra *C. Cladosporioides*, e o fracionamento bioguiado levou ao isolamento de flavonoides e triterpenos que não mostraram atividade antifúngica significativa que justificasse a atividade potente observada no extrato bruto. Neste estudo foi relatada a diminuição de atividade durante o processo de fracionamento, até a perda total da atividade antifúngica das substâncias puras isoladas, indicativos de um possível efeito sinérgico, deduzido após experimento de recombinação dos flavonoides puros isolados e aumento da atividade perdida no processo de purificação.¹⁹

Outro aspecto particularmente valioso da diversidade molecular é a informação abstraída de inúmeras substâncias que se formam em determinados táxons, a partir de classes biossinteticamente distintas, podendo ser ferramentas valiosas no arranjo filogenético de determinado grupo. Uma classe de metabólitos secundários de complexidade molecular e rara beleza são os alcaloides indolo mono terpênicos, considerado um excelente marcador quimiotaxonômico dentro de Angiospermae, pelo fato de posicionar Rubiaceae em

Gentianales ao lado de Apocynaceae e Loganiaceae, mas principalmente por permitir cladísticas de afinidades quimiotaxonômicas internas na família auxiliares na identificação taxonômica, muito complexa nos níveis hierárquicos de tribo, gênero e espécie.⁵

Calycophyllum spruceanum é uma árvore endêmica da Amazônia usada tradicionalmente para o tratamento de infecções, câncer e micoses (Figura 12). A decoção da casca é utilizada na medicina popular. Desta forma, o extrato etanólico da casca de *C. spruceanum* foi estudado e diversos iridoides foram isolados. A subfamília Cinchonoideae, na qual *C. spruceanum* está inserida, é caracterizada pelos alcaloides indólicos. A comparação da composição química desta espécie com outras morfologicamente relacionadas como *Chimarrhis* revela grandes diferenças nos principais metabólitos secundários isolados. Essas espécies são frequentemente dispostas erroneamente em outros gêneros, portanto estudos adicionais são úteis para a classificação taxonômica de Rubiaceae, um táxon complexo. Esses iridoides mostraram atividade tripanocida.²¹



Figura 12. *C. spruceanum*, uma árvore endêmica da Amazônia usada tradicionalmente para o tratamento de diversas patologias

Parâmetros apenas morfológicos não são suficientes para posicionar taxonomicamente diversas espécies em subfamílias e tribos na família Rubiaceae devido à falta de informação sobre ocorrência geográfica e características morfoanatômicas em níveis mais baixos, como por exemplo, do gênero *Chimarrhis*. Assim, o perfil metabólico de diferentes espécies pode contribuir para o posicionamento taxonômico, especialmente para as que têm morfologia controversa, já que metabolitos secundários são expressões de evolução e adaptação de uma espécie.

Chimarrhis turbinata é uma árvore, popularmente conhecida como “pau de remo”, que cresce do Caribe à América do Sul tropical, ocorrendo predominantemente em

regiões amazônicas. Os alcaloides indólicos monoterpênicos (25-30) isolados de *C. turbinata* (Figura 13) tiveram grande contribuição nos estudos de quimiotaxonomia da família Rubiaceae.²²⁻²⁴ Esses alcaloides corroboram com a classificação feita por Robbrecht, em que classifica *Chimarrhis* como um gênero da tribo Condamineae e subfamília Cinchonoideae.

Os alcaloides indólicos corinanteanos (31-35, Figura 14) isolados de *C. turbinata* revelaram afinidade desta espécie com *Cinchonoideae*. Nesta subfamília predomina a ocorrência de alcaloides indólicos, enquanto iridoides são exclusivamente encontrados na subfamília *Ixoroideae*.^{5,25}

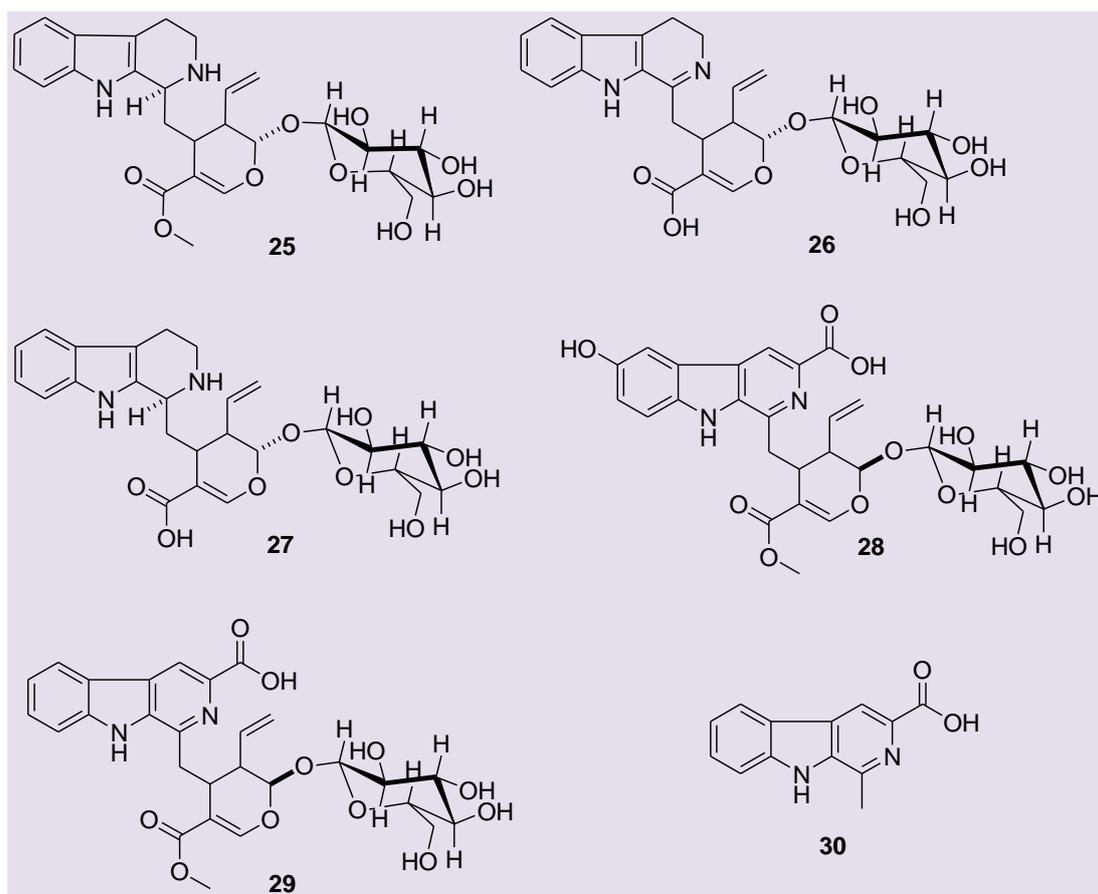


Figura 13. Alcaloides indólicos monoterpênicos (25-30) isolados de *C. turbinata*

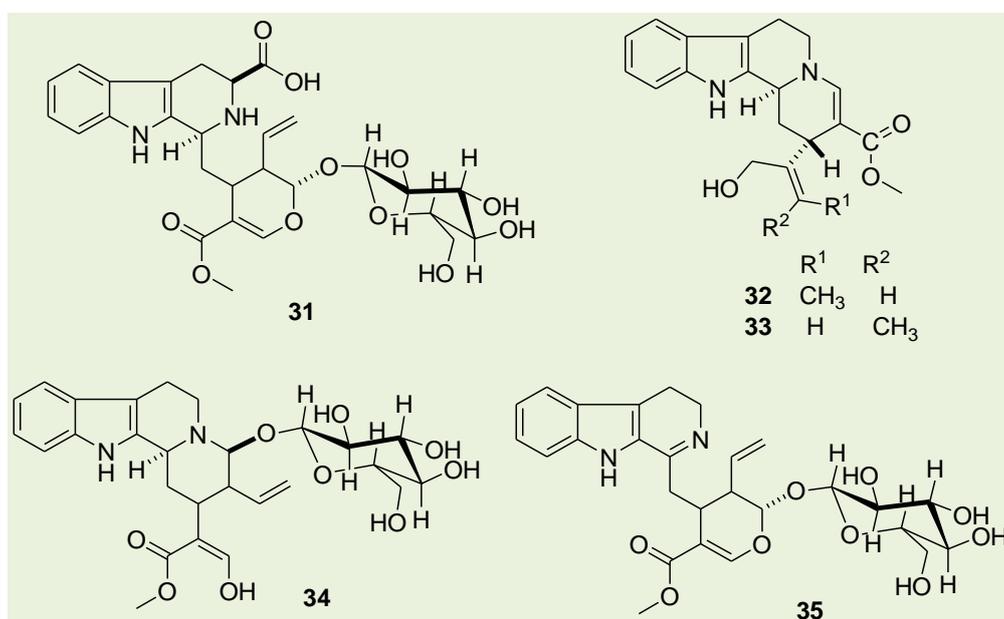


Figura 14. Alcaloides indólicos corinanteanos (31-35) isolados de *C. turbinata*

Além dos estudos de taxonomia, a avaliação do extrato etanólico desta espécie

levou ao isolamento de diversos flavonoides glicosilados e de um dímero inédito com

propriedade antioxidante. Flavonoides são reconhecidos como a maior classe de metabolitos secundários com potencial antioxidante devido à alta capacidade de sequestrar radicais livres. Estas propriedades são vitais para as espécies, pois funcionam como protetor natural contra as radiações ultravioletas, prejudiciais a várias formas de vida na terra. As propriedades antioxidantes dos flavonoides destacam esta classe como agentes potenciais nos processos inflamatórios, na hipertensão, câncer e doenças vasculares. O extrato etanólico das folhas e as substâncias isoladas foram avaliados quanto à propriedade antioxidante e alguns flavonoides se mostraram mais ativos que os padrões de referência.²⁴

Mais recentemente, chimarrhinina (**36**, Figura 15), com um novo esqueleto, foi

isolada do extrato das folhas de *C. turbinata*.²⁶ Além da intrincada complexidade estrutural atribuída a uma nova junção C6-C3, configurando um esqueleto de neolignana completamente inédito, a presença de neolignana é um dado que carece de mais investigação no gênero. A estrutura do novo esqueleto C₆.C₃ foi deduzida pelos dados espectrométricos, especialmente de ressonância magnética nuclear (RMN) bidimensional, permitindo a determinação de configuração relativa. Estudos de modelagem molecular foram importantes para verificar que os dados de RNM são completamente compatíveis com a estrutura molecular inédita de **36**. A nova substância apresentou atividade antioxidante mais pronunciada que o padrão BHT, um conhecido antioxidante para alimentos.²⁷

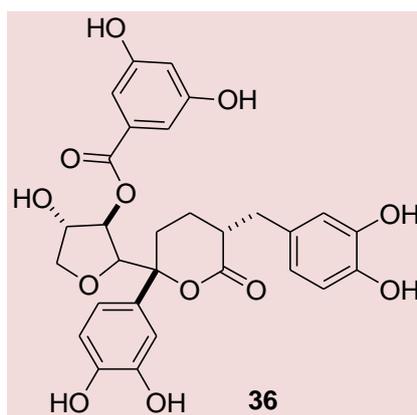


Figura 15. Nova lignana, chimarrhinina (**36**), isolada de *C. turbinata*

Visualmente, os fungos endofíticos podem não ser tão belos como as flores de inúmeras espécies de plantas pertencentes ao táxon Rubiaceae, porém possuem uma rica diversidade química, formidavelmente bela e útil por suas propriedades biológicas. O estudo de produtos naturais isolados de fungos é bastante promissor visto que esses compostos possuem propriedades terapêuticas já descritas e exploradas, como antibiótica, antifúngica e antitumoral. Estudos químicos e biológicos de fungos endofíticos associados a espécies vegetais de Cerrado e da Mata Atlântica são escassos, e,

portanto, de grande interesse na busca de novas substâncias com propriedades farmacológicas. Espécies de *Xylaria* isoladas de *Palicourea marcgravii* foram selecionadas para estudo devido à atividade antifúngica do extrato bruto nos fungos fitopatogênicos *Cladosporium cladosporioides* e *C. sphaerospermum*, sugerindo presença de metabolitos com tal atividade. O estudo químico dos extratos de *Xylaria* sp. levou ao isolamento da citocalasina D (**37**, Figura 16) com atividade antifúngica e interesse comercial. A produção de substâncias antifúngicas por espécies de *Xylaria* indica

que o fungo associado a *P. marcgravii* tem relação de simbiose que produz compostos antifúngicos contra possíveis fungos fitopatogênicos.²⁷

Em outro estudo, espécies de *Penicillium* foram isoladas das folhas de *Alibertia macrophylla*. O estudo de uma das espécies levou ao isolamento de diidrocurmarinas (**38-**

40, Figura 17), obtidas pela primeira vez no gênero *Penicillium*. Esses compostos revelaram atividade antifúngica moderada contra *C. cladosporioides* e *C. sphaerospermum* e fraca atividade anticolinesterásica, mais uma vez mostrando que os fungos endofíticos são promissores na busca por compostos bioativos.²⁸

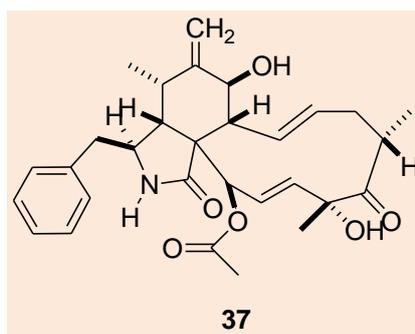


Figura 16. Citocalasina D (**37**), isolada dos extratos de *Xylaria* SP

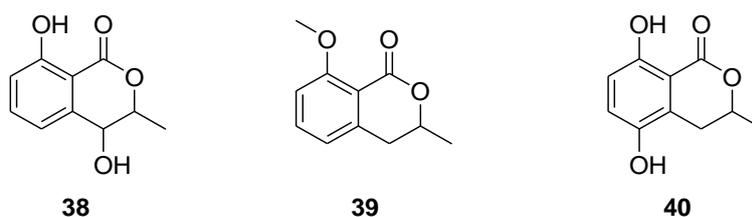


Figura 17. Diidrocurmarinas (**38-40**) isoladas de *Penicillium* sp.

A beleza ornamental das espécies de Rubiaceae é bastante evidente e conhecida, porém a beleza da diversidade química ainda é muito pouco explorada. Neste capítulo foram particularizados metabólitos secundários de várias classes, mas de uma única família vegetal, evidenciando a riqueza molecular da biodiversidade que continua sendo uma fonte de inspiração constante para várias áreas do conhecimento, especialmente para a química, exemplificados pela síntese orgânica e química medicinal; para a biologia, ilustrados pela ecologia, fisiologia, entre outras áreas. Assim, tanto as espécies vegetais quanto os fungos endofíticos associados são fontes abundantes de novas estruturas químicas, de beleza e criatividade inimagináveis.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)*, *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)* e *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)*.

Referências Bibliográficas

¹ Valli, M.; Pivatto, M.; Danuello, A.; Silva, D. H. S.; Castro-Gamboa, I.; Cavalheiro, A. J.; Araújo, A. R.; Furlan, M.; Lopes, M. N.; Bolzani, V. S. The Tropical Biodiversity: has it been a potential source of secondary

- metabolites useful for medicinal chemistry? *Química Nova* **2012**, *35*, 2278. [CrossRef]
- ² Bolzani, V.S.; Valli, M.; Pivatto, M.; Viegas, Jr., C. Natural products from Brazilian biodiversity as a source of new models for medicinal chemistry. *Pure and Applied Chemistry* **2012**, *84*, 1837. [CrossRef]
- ³ Bolzani, V. S.; Trevisan, L. M. V.; Young, M. C. M. Caffeic acid esters and triterpenes of *Alibertia macrophylla*. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2089. [CrossRef]
- ⁴ Silva, V. C.; Giannini, M. J. S. M.; Carbone, V.; Piacente, S.; Pizza, C.; Bolzani, V. S.; Lopes, M.N. New Antifungal Terpenoid Glycosides from *Alibertia edulis* (Rubiaceae). *Helvetica Chimica Acta* **2008**, *91*, 1355. [CrossRef]
- ⁵ Young, M. C. M.; Braga, M. R.; Dietrich, S. M. C.; Bolzani, V. S.; Trevisan, L. M. V.; Gottlieb, O. R. Chemosystematic markers of Rubiaceae. *Opera Botanica Belgica* **1996**, *7*, 205.
- ⁶ Valli, M.; Santos, R. N. dos; Figueira, L. D.; Nakajima, C. H.; Andricopulo, A. D.; Bolzani, V. S. Development of a Natural Products Database from the Biodiversity of Brazil. *Journal of Natural Products*. **2013**, *76*, 439. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Braga, M. R.; Young, M. C. M.; Ponte, J. V. A.; Dietrich, S. M. C.; Emerenciano, V. P.; Gottlieb, O. R. Phytoalexin induction in plants of tropical environment. *Biochemical Systematics and Ecology* **1986**, *14*, 507. [CrossRef]
- ⁸ Young, M. C. M.; Braga, M. R.; Dietrich, S. M. C.; Gottlieb, H. E.; Trevisan, L. M. V.; Bolzani, V. S. Fungitoxic non-glycosidic iridoids from *Alibertia macrophylla*. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3433. [CrossRef]
- ⁹ Molgaard, P.; Ravn, H. Evolutionary aspects of caffeoyl ester distribution in dicotyledons. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2411. [CrossRef]
- ¹⁰ Silva, V. C.; Faria, A. O.; Bolzani, V. S.; Lopes, M. N. A New ent-Kaurane Diterpene from Stems of *Alibertia macrophylla* K-Schum. (Rubiaceae). *Helvetica Chimica Acta* **2007**, *90*, 1781. [CrossRef]
- ¹¹ De Roos, B.; Van Der Weg, G.; Urgert, R.; Van De Bovenkamp, P.; Charrier, A.; Katan, M. B. Levels of Cafestol, Kahweol, and Related Diterpenoids in Wild Species of the Coffee Plant *Coffea*. *Journal Of Agriculture And Food Chemistry* **1997**, *45*, 3065. [CrossRef]
- ¹² Brochini, C. B.; Martins, D.; Roque, N. F.; Bolzani, V. S. An Oleanane Acid From *Alibertia Edulis*. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 121. [CrossRef]
- ¹³ Robbrecht, E. Tropical Woody Rubiaceae. *Opera Botanica Belgica* 1988, *1*, Meise, National Plantintuen Van Belgie.
- ¹⁴ Hamerski, L.; Carbonezi, C. A.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Young, M. C. M. Saponinas triterpênicas de *Tocoyena brasiliensis* Mart. (Rubiaceae). *Química Nova* **2005**, *28*, 601. [CrossRef]
- ¹⁵ Bolzani, V. S.; Trevisan, L. M. V.; Izumisawa, C. M.; Young, M. C. M. Antifungal Iridoids from the stems of *Tocoyena formosa*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1996**, *7*, 157. [CrossRef]
- ¹⁶ Bolzani, V. S.; Izumisawa, C. M.; Young, M. C. M.; Trevisan, L. M. V.; Kingston, D. G. I.; Gunatilaka, A. L. Iridoids from *Tocoyena formosa*. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 305. [CrossRef]
- ¹⁷ Young, M. C. M.; Lopes, M. N.; Araújo, A. R.; Aduato, C.; Bolzani, V. S. Triterpenes and saponins from *Rudgea viburnioides*. *Journal of Natural Products* **1998**, *61*, 936. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Lopes, M. N.; Mazza, F. C.; Young, M. C. M.; Bolzani, V. S. Complete Assignments of ¹H and ¹³C-NMR Spectra of the 3,4-seco-Triterpene Canaric Acid isolated from *Rudgea jasminoides*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1999**, *10*, 237. [CrossRef]
- ¹⁹ Lopes, M. N.; Oliveira, A. C.; Young, M. C. M.; Bolzani, V. S. Flavonoids from *Chiococca braquiata* (Rubiaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2004**, *15*, 468. [CrossRef]

- ²⁰ Carbonezi, C. A.; Martins, D.; Young, M. C. M.; Lopes, M. N.; Furlan, M.; Rodrigues Filho, E.; Bolzani, V. S. Iridoids and seco-iridoids glucosides from *Chiococca alba* (RUBIACEAE). *Phytochemistry* **1999**, *51*, 781. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Zuleta, L. M. C.; Cavalheiro, A. J.; Silva, D. H. S.; Furlan, M.; Young, M. C. M.; Albuquerque, S.; Castro-Gamboa, I.; Bolzani, V. S. Seco-Iridoids from *Calycophyllum spruceanum* (Rubiaceae). *Phytochemistry* **2003**, *64*, 549. [[CrossRef](#)]
- ²² Cardoso, C. L.; Silva, D. H. S.; Tomazela, D. M.; Verli, H.; Young, M. C. M.; Furlan, M.; Eberlin, M. N.; Bolzani, V. S. Turbinatine, a Potential Key Intermediate in the Biosynthesis of Corynanthean-Type Indole Alkaloids. *Journal Of Natural Products* **2003**, *66*, 1017. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Cardoso, C. L.; Castro-Gamboa, I.; Silva, D. H. S.; Furlan, M.; Epifânio, R. A.; Pinto, A. C.; Rezende, C. M.; Lima, J. A.; Bolzani, V. S. *Journal Of Natural Products* **2004**, *67*, 1882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Cardoso, C. L.; Silva, D. H. S.; Castro-Gamboa, I.; Bolzani, V. S. Indole glucoalkaloids from *Chimarrhis turbinata* and their evaluation as antioxidant agents and acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16*, 1353. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Cardoso, C. L.; Silva, D. H. S.; Young, M. C. M.; Castro-Gamboa, I.; Bolzani, V. S. Indole monoterpene alkaloids from *Chimarrhis turbinata* DC Prodr.: a contribution to the chemotaxonomic studies of the Rubiaceae family. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2008**, *18*, 26.
- ²⁶ Cardoso, C. L.; Castro-Gamboa, I.; Bergamini, G. M.; Cavalheiro, A. J.; Silva, D. H. S.; Lopes, M. N.; Araújo, A. R.; Furlan, M.; Verli, H.; Bolzani, V. S. An Unprecedented Neolignan Skeleton from *Chimarrhis turbinata*. *Journal of Natural Products*. **2011**, *74*, 487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Cafêu, M. C.; Silva, G. H.; Teles, H. L.; Bolzani, V. S.; Araújo, A. R.; Young, M. C. M.; Pfenning, L. H. Substâncias antifúngicas de *Xylaria* sp., um fungo endofítico isolado de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). *Química Nova* **2005**, *28*, 991. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Oliveira, C. M.; Silva, G. H.; Regasini, L. O.; Zanardi, L. M.; Evangelista, A. H.; Young, M. C. M.; Bolzani, V. S.; Araujo, A. R. Bioactive Metabolites Produced by *Penicillium* sp.1 and sp.2, Two Endophytes Associated with *Alibertia macrophylla* (Rubiaceae). *Z. Naturforsch.* **2009**, *64*, 82.