

Artigo

Celastráceas: Fontes de Triterpenos Pentacíclicos com Potencial Atividade Biológica

Silva, F. C.;* Duarte, L. P.; Vieira Filho, S. A.

Rev. Virtual Quim., 2014, 6 (5), 1205-1220. Data de publicação na Web: 20 de junho de 2014

<http://www.uff.br/rvq>**Celastraceae Family: Source of Pentacyclic Triterpenes with Potential Biological Activity**

Abstract: The Celastraceae family, commonly known as bitter-sweet family due to flavor of its fruits, has several use reports in folk medicine. In South America it is mainly represented by the *Maytenus* genus, which has attracted the attention of many researchers for its anti-tumor properties. From the isolated metabolites, the pentacyclic triterpenes stand out, and of the skeleton of quinonamethide are chemotaxonomic markers of this family. The pentacyclic triterpene is based on a skeleton of 30 carbons comprising five six-membered rings or four six-membered rings plus one five-membered ring. They are of great interest due to the diverse biological activities presented, being candidates or prototypes of new drugs. Because of all these features recently numerous studies have been devoted to triterpenes.

Keywords: Celastraceae; Pentacyclic Triterpenes; Biological Activity.

Resumo

A família Celastraceae, comumente conhecida como família agridoce, devido ao sabor de seus frutos, possui diversos relatos de uso na medicina popular. Na América do Sul é representada, principalmente, pelo gênero *Maytenus*, que tem atraído a atenção de muitos pesquisadores por suas propriedades antitumorais. Dos metabólitos isolados, os triterpenos pentacíclicos se destacam, sendo que, os de esqueleto quinonametideo são os marcadores quimiotaxômicos dessa família. Os esqueletos triterpênicos têm 30 carbonos compreendendo cinco anéis de seis membros cada ou quatro anéis de seis membros mais um anel de cinco. Eles são de grande interesse devido às diversas atividades biológicas apresentadas, servindo como candidatos ou protótipos de novos fármacos. Devido a todas essas características, em poucos anos, inúmeros estudos têm sido dedicados aos triterpenos.

Palavras-chave: Celastraceae; Triterpenos Pentacíclicos; Atividade Biológica.

* Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química, Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

✉ fcsquimico@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20140079](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140079)

Celastráceas: Fontes de Triterpenos Pentacíclicos com Potencial Atividade Biológica

Fernando César Silva,^{a,*} Lucienir P. Duarte,^a Sidney A. Vieira Filho^b

^a Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química, Setor de Química Orgânica, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

^b Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia, Rua Costa Sena, 171, CEP 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil.

* fcsquimico@yahoo.com.br

Recebido em 23 de janeiro de 2014. Aceito para publicação em 18 de junho de 2014

1. Introdução

2. A família Celastraceae

2.1. *Maytenus*: um gênero que se destaca

3. Triterpenos pentacíclicos

3.1. Diversidades dos esqueletos triterpênicos

4. Atividades Biológicas de triterpenos pentacíclicos e derivados

5. Considerações Finais

1. Introdução

A UNESCO (Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura) divulga, a cada cinco anos, um documento sobre o desenvolvimento da ciência no mundo. Neste documento, capítulos especiais são dedicados a países que apresentaram características de evolução de políticas ou investimentos. No Relatório da UNESCO sobre Ciência de 2010, o Brasil foi o único país da América do Sul contemplado com um capítulo exclusivo, dada a sua importância regional neste campo. Os investimentos em Ciência e Tecnologia (C&T) no Brasil aumentaram e um dos resultados deste aumento pode ser

observado pela participação mundial do país em termos de artigos, que cresceu de 0,8% em 1992 para 2,7% em 2008. No campo da Química, este crescimento foi de cerca de 31% entre os anos de 2002 e 2008. A criação de programas especiais de pesquisa, dentre os quais merece destaque o Programa de Pesquisas Biotá, que é um dos maiores do mundo no campo da ciência de biodiversidade, foi fundamental para o desenvolvimento de diversas áreas da ciência no Brasil. Em 2002, o programa lançou uma nova iniciativa intitulada BIOprospecTA, com o objetivo de procurar novos compostos economicamente viáveis para aplicações em termos de medicamentos ou cosméticos. Como resultado, três novos medicamentos foram apresentados para o registro de

patente.¹

A busca por substâncias bioativas e com valor agregado é um campo de destaque na ciência brasileira, visto que o Brasil abriga a maior biodiversidade do planeta, contando com cerca de 13% da biota global. A biota brasileira possui de 170.000 a 210.000 espécies conhecidas, mas essa estimativa pode aumentar para 1,8 a 2,4 milhões de espécies se considerarmos as espécies desconhecidas.² Somente o cerrado, abriga mais de 10.000 espécies de plantas,³ sendo que muitas são utilizadas na medicina popular pelas comunidades nativas. Neste cenário, espécies da família Celastraceae merecem destaque, como por exemplo, *Austroplenckia populnea* utilizada para tratamento de disenterias,⁴ *Salacia elliptica* para tratamento da febre, ferimentos e diabetes,⁵ *Maytenus rigida* para tratamento de infecções e inflamações,⁶ entre outras.

2. A família Celastraceae

A família Celastraceae inclui, aproximadamente, 1.264 espécies em 98 gêneros distribuídos principalmente em climas tropicais e subtropicais, embora existam alguns representantes em climas temperados.^{7,8}

No Brasil a família Celastraceae é representada por três gêneros: *Maytenus* Juss., *Austroplenckia* Lund. e *Franhoferia* Mart.⁹ O reconhecimento de *Goupia* Reiss. em Celastraceae, proposto por alguns autores, não encontrou sustentação nos trabalhos de filogenia e este gênero tem sido

tratado em uma família à parte, Goupiaceae.¹⁰ A posição taxonômica de Hippocrateaceae também é debatida. Alguns taxonomistas consideram Hippocrateaceae pertencente à família Celastraceae, devido às semelhanças quimiotaxonômicas entre as duas famílias, possuindo em comum compostos tais como: dulcitol, poli-isoprenos e quinonametídeos.¹¹ Geralmente, as espécies da família Celastraceae se caracterizam por serem árvores, arbustos e raras vezes trepadeiras; possuem folhas simples, opostas e dentadas; flores não vistosas e pequenas (tetrâmeras ou pentâmeras), verdes claras ou brancas; frutos encapsulados e, sementes com arilo branco ou laranja^{7,10}. Na Figura 1 é mostrada a fotografia de folhas e galhos de uma espécie da família Celastraceae.

Numerosas espécies da família Celastraceae são conhecidas especialmente na China e América Latina por seu uso como inseticida na agricultura tradicional e também para o tratamento de doenças como distúrbios estomacais, artrite reumatoide e câncer.¹²

Diversas substâncias isoladas de espécies da família Celastraceae apresentam propriedades biológicas interessantes, por exemplo:

Glicosídeos cardiotônicos, um glicosídeo da aglicona digitoxigenina. O composto elaeodendrosídeo W (Figura 2), isolado dos troncos de *Elaeodendron alluadianum*, apresenta atividade antiproliferativa contra câncer de ovário humano. Existem aproximadamente, 40 espécies do gênero *Elaeodendron*, sendo encontradas no México, Madagascar, Índia e Austrália.¹³



Figura 1. Fotografia de folhas e galhos de *Maytenus gonoclada* Mart., uma espécie da família Celastraceae. Foto: Fernando César Silva

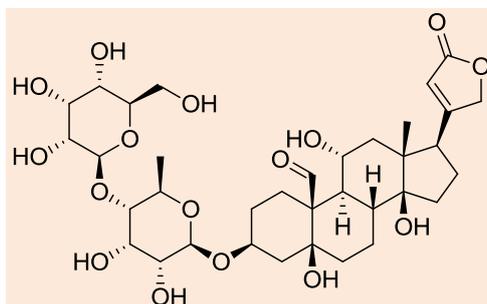


Figura 2. Estrutura química do eleodendrosídeo W

Sesquiterpenos, com esqueleto básico de di-hidro- β -agarofurano. Essa estrutura compreende anéis A e B na forma de uma decalina, possuindo uma ponte tetra-hidrofuranil fundida. O sesquiterpeno 1-acetiloxi-9-benzoiloxi-8-cinamoiloxi-4,6-di-hidroxi-hidro- β -agarofurano (Figura 3), isolado das folhas de *Celastrus vulcanicola*,

apresenta atividade de inibição fotossintética. Os constituintes isolados desta planta e suas atividades biológicas ainda não tinham sido investigados. *Celastrus vulcanicola* é uma trepadeira lenhosa subtropical distribuída na América Central e no Caribe.¹⁴

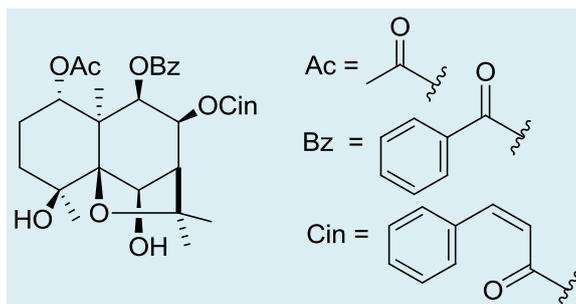


Figura 3. Estrutura química do sesquiterpeno 1-acetiloxi-9-benzoiloxi-8-cinamoiloxi-4,6-dihidroxi-hidro- β -agarofurano

Alcaloides sesquiterpênicos piridínicos com esqueleto básico de sesquiterpeno do tipo di-hidro- β -agarofurano com ácido dicarboxílico piridínico incorporado. A substância opositina A (Figura 4), isolada dos troncos de *Pleurostyliia opposita*, apresenta moderada atividade citotóxica contra células tumorais de colo humano.¹⁵ *P. opposita* é uma árvore de tamanho médio encontrada na zona seca do Sri Lanka.¹⁶

Flavonoides glicosilados, da classe dos flavan-3-ol. O metabólito 3-benzoato(-)-epicatequin-5-O- β -D-glicosila (Figura 5), isolado das partes aéreas de *Celastrus orbiculatus*, apresenta moderada atividade antioxidante. Esta planta é utilizada na medicina popular para o tratamento de artrite, infecções bacterianas e como tranquilizante¹⁷ e é amplamente distribuída na China.¹⁸

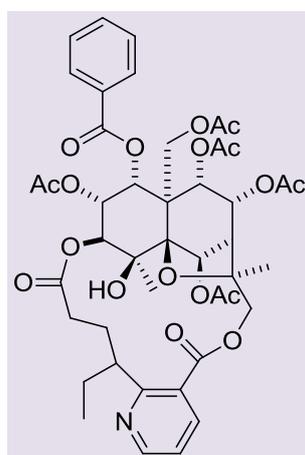


Figura 4. Estrutura química da opositina A

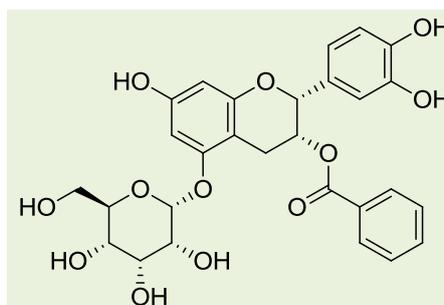


Figura 5. Estrutura química de 3-benzoato(-)-epicatequin-5-O- β -D-glicosila

Diterpenos são pouco frequentes na família, mas os de esqueleto isopimarano e abietano já foram isolados.¹¹ A substância triptolida (Figura 6), isolada das cascas das raízes de *Tripterygium wilfordii*, apresenta potente atividade contra a larva de *Mythimna separata*,¹⁹ que é uma praga de

cereais e gramíneas forrageiras.²⁰ Além disso, essa substância possui atividade antileucêmica e imunossupressora.¹¹ Os extratos de *T. wilfordii* já são utilizados como anticancerígeno e inseticida por centenas de anos na China.²¹

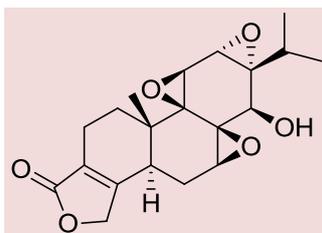


Figura 6. Estrutura química da triptolida

Triterpenos quinonametídeos são metabólitos secundários restritos à plantas superiores desta família.²² Tingenona (Figura 7) é uma substância isolada das raízes de várias espécies da família Celastraceae, por exemplo, *Austroplenckia populnea* (nativa do Brasil e conhecida como mangabarana),²³ *Maytenus acanthophylla* (nativa do Brasil e conhecida como espinheira-santa)²⁴ e *Hippocratea excelsa*.²⁵ Apresentam numerosas atividades biológicas, tais como: atividade contra *Trypanosoma cruzi*,²³ *Giardia intestinalis*²⁵ e inibição da proteína tubulina que pode ser o modo de ação que justifica a atividade citotóxica e antitumoral.²⁶ Estudos

recentes realizados por Silva e colaboradores (2013), indicam que a tingenona possui potente atividade contra *Microcystis novacekii*, uma espécie de cianobactéria que possui alta capacidade de formar florações e produzir toxinas, denominadas microcistinas, as quais estão envolvidas em acidentes ambientais, e são responsáveis pela maioria dos casos de intoxicação de animais e seres humanos. Essas cianobactérias são um problema para as empresas de abastecimento de água. Nesse estudo a tingenona foi 1.000 vezes mais ativa do que o metilparation, o composto de referência utilizado para combatê-las.²⁷

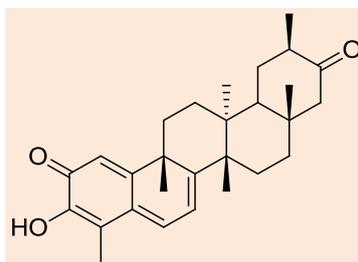


Figura 7. Estrutura química da tingenona

Os laboratórios de pesquisa no Brasil e no mundo estudam as celastráceas não somente pela diversidade de atividades biológicas, mas também por sua ampla distribuição botânica, natureza química e complexidade

de seus metabólitos, com destaque para os triterpenos pentacíclicos. No Brasil, existem atualmente, 10 grupos de pesquisa cadastrados no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

(CNPq), que estudam espécies da família Celastraceae. Esses grupos estão distribuídos por todo o Brasil, sediados em universidades, como: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), Universidade Estadual Paulista (Unesp), Universidade Federal Fluminense (UFF) etc. De acordo com uma consulta realizada à base de dados Sci Finder®, utilizando o termo Celastraceae, somente no ano passado foram publicados 49 trabalhos. Na base de dados PubMed esse número aumentou para 89 publicações. Esse aumento pode estar relacionado com a importância dessas espécies para a área médica.

2.1 *Maytenus*: um gênero que se destaca

O gênero *Maytenus* é um dos maiores da família Celastraceae, possuindo, aproximadamente, 225 espécies tropicais, das quais 77 são nativas do Brasil.⁹ As espécies *Maytenus ilicifolia* (nativa do Brasil e conhecida como espinheira-santa) e *Maytenus aquifolium* (nativa do Brasil e conhecida, também, como espinheira-santa) são amplamente utilizadas na medicina popular brasileira. São ingeridas, na forma de infusão aquosa, para o tratamento de úlcera e outras afecções gastrointestinais. Em várias regiões do Brasil são encontrados locais onde esta planta é comercializada na forma verde, seca, em pó ou em cápsulas.²⁸

Os extratos de plantas do gênero *Maytenus* apresentam uma variedade de atividades biológicas: o extrato etanólico das raízes de *Maytenus putterlickoides* apresenta atividade antileucêmica,²⁹ o extrato metanólico das cascas e o clorofórmico das raízes de *M. senegalensis* apresentam, respectivamente, atividade antibacteriana³⁰ e anti-inflamatória,³¹ os extratos de acetato de etila e metanólico das folhas de *M. truncata* (nativa do Brasil e conhecida também, como espinheira-santa) apresentam atividade analgésica e antiulcerogênica³² e o extrato etanólico das cascas de *M. rigida* (nativa do

Brasil e conhecida como bom-nome) apresenta atividade anti-inflamatória, antiulcerogênica e anti-diarréica.³³

Vários metabólitos bioativos já foram isolados de espécies do gênero *Maytenus*, como por exemplo: maitensinoides com atividade inseticida,³⁴ poliésteres sesquiterpênicos com atividade antitumoral,³⁵ dímeros triterpênicos com atividade antimicrobiana,³⁶ triterpenos lupânicos com potente atividade anti-inflamatória,³⁷ sesquiterpenos com esqueleto básico de di-hidro- β -agarofurano com atividade inibitória à resistência do parasita *Leishmania* à algumas drogas³⁸ e triterpenos friedelânicos com atividade antiulcerogênica e antimicrobiana.³⁹ Niero e colaboradores (2011) descreveram o uso dos constituintes isolados e as propriedades farmacológicas de várias espécies do gênero *Maytenus*, principalmente as encontradas no Brasil. Estas espécies foram confirmadas como fontes promissoras de substâncias de interesse medicinal. Dos metabólitos secundários encontrados em espécies do gênero *Maytenus*, destacam-se os triterpenos pentacíclicos.⁴⁰

3. Triterpenos pentacíclicos

Os triterpenos são um dos grupos de terpenos mais estruturalmente diversificados.⁴¹ Os terpenos constituem uma ampla classe de produtos naturais, que possuem muitas funções no reino vegetal e na saúde humana.⁴² Esta classe de substâncias defendem muitas espécies de plantas, animais e micro-organismos contra predadores, patógenos e competidores, e estão envolvidas na transmissão de mensagens sobre a presença de alimento e organismos nocivos. No entanto, o papel biológico de diversos terpenoides ainda não é conhecido.⁴³ Nessa classe, existem mais de 40 mil estruturas diferentes, com vários compostos que servem como importantes agentes farmacêuticos.⁴²

O pirofosfato de isopentenila (IPP) e o seu isômero pirofosfato de γ,γ -dimetilalila (DMAPP), também chamados de unidades de isopreno, são os precursores dos

terpenoides. Os diversos tipos de terpenoides são formados pela condensação de moléculas de IPP por meio de enzimas conhecidas como preniltransferases (Figura 8).⁴²

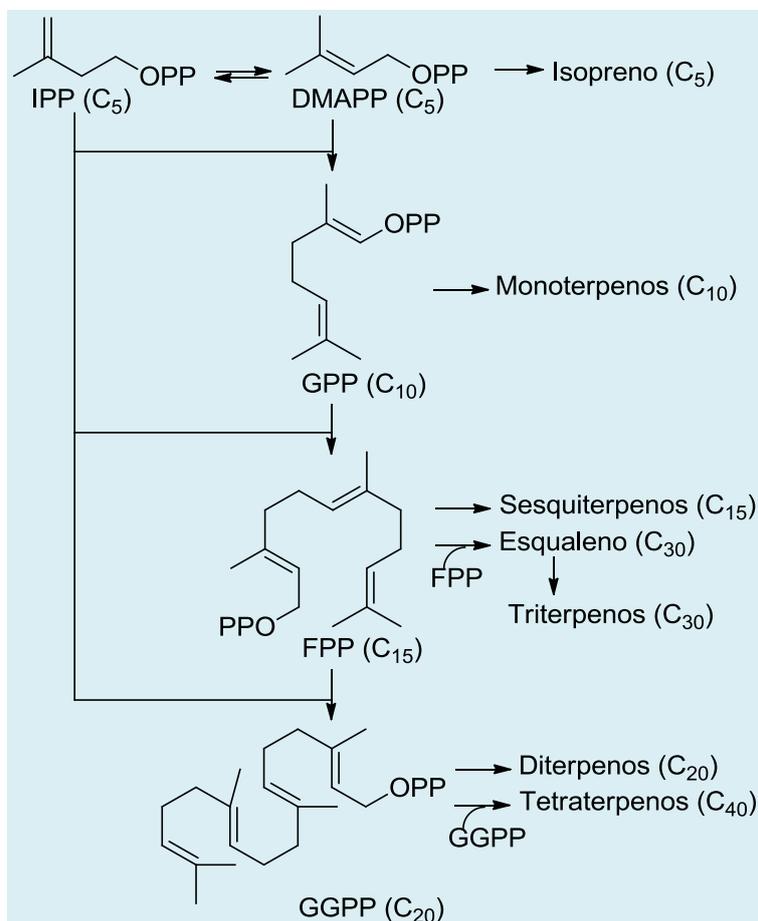


Figura 8. Resumo da biossíntese dos terpenos. A combinação de uma molécula de IPP e uma de DMAPP produz o difosfato de geranila (GPP), que é o precursor dos monoterpenos. A adição de uma molécula de IPP ao GPP produz o pirofosfato de farnesila (FPP) que constitui o precursor dos sesquiterpenos. A adição de uma molécula de IPP ao FPP produz o difosfato de geranilgeranila (GGPP), que forma os diterpenos, a combinação de duas moléculas de FPP produz o esqualeno que forma os triterpenos e, a combinação de duas moléculas de GGPP dá origem aos tetraterpenos^{42,44}

Duas vias distintas podem gerar os precursores dos terpenos. A clássica via do mevalonato (MVA) foi descoberta na década de 1950 e foi considerada a única fonte de IPP e DMAPP. A rota MVA que ocorre no citoplasma é ativa em bactérias, fungos, plantas e animais, fornecendo os precursores para a formação de sesquiterpenos e triterpenos. Recentemente, descobriu-se um

caminho alternativo para o fornecimento de IPP e DMAPP, a chamada rota metileritritol fosfato (MEP). A rota MEP ocorre nos plastídios e é geralmente usada para fornecer os precursores dos monoterpenos, diterpenos e tetraterpenos.⁴²

A maioria dos triterpenos são tetracíclicos 6-6-6-5 e, principalmente, pentacíclicos 6-6-6-6-5 e 6-6-6-6-6, mas podendo ocorrer

acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e hexacíclicos, contendo acima de 100 esqueletos descritos como produtos naturais.⁴⁵ A origem desta diversidade está no mecanismo envolvido durante a sua biossíntese.⁴¹ Por mais de meio século, cientistas estudam o mecanismo de formação dos triterpenos, “orquestrado” pelas triterpeno sintases, e considerada uma das mais complexas reações da natureza. A ampla ocorrência e diversidade estrutural deste grupo de terpenos suscitam uma questão: por que um organismo gastaria tanta energia na produção e acúmulo destes metabólitos? Ainda não há uma resposta completa, mas acredita-se que eles fornecem meios para os organismos se relacionarem com o meio ambiente.⁴⁶ Além disso, os triterpenos são importantes componentes estruturais de membranas celulares de plantas e os triterpenos livres servem para estabilizar bicamadas de fosfolípidos nas membranas celulares de plantas, assim como colesterol faz em membranas de células animais.⁴⁷

3.1. Diversidades dos esqueletos triterpênicos

Ruzicka e colaboradores, na década de 1950, deduziram que todos os triterpenos hidroxilados $C_{30}H_{50}O$ conhecidos foram biossintetizados da mesma forma e propuseram um conjunto de princípios para

explicar a formação de cada esqueleto triterpênico.⁴⁵ A ciclização do squaleno ocorre a partir do intermediário 2,3-epoxiesqualeno, um produto de oxidação enzimática que requer uma flavoproteína e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), que pode assumir diferentes conformações como, por exemplo: cadeira-cadeira-cadeira-barco e cadeira-barco-cadeira-barco.⁴⁸ As enzimas conhecidas como triterpenos sintases provocam adições eletrofílicas às ligações duplas promovendo as ciclizações, clivagem do epóxido e formação de carbocátion, conforme está representado na Figura 9.^{41,45,48} O 2,3-epoxiesqualeno é provavelmente o precursor da maioria dos triterpenoides 3β -hidroxilados.⁴⁵

Com os esqueletos formados, transformações complementares, como oxidação, redução e isomerização, podem ocorrer levando aos vários compostos conhecidos.⁴⁵ O 3β -hidroxifriedelano (um triterpeno formado a partir do cátion friedelanila), sob ação da enzima oxidoreductase, é transformado em 3-oxofriedelano, que é uma substância amplamente isolada das espécies da família Celastraceae. Experimentos indicam que o 3-oxofriedelano biossintetizado nas folhas dessas espécies deslocam para as raízes formando os quinonametídeos, que são os marcadores quimiotaxonômicos da família Celastraceae.²²

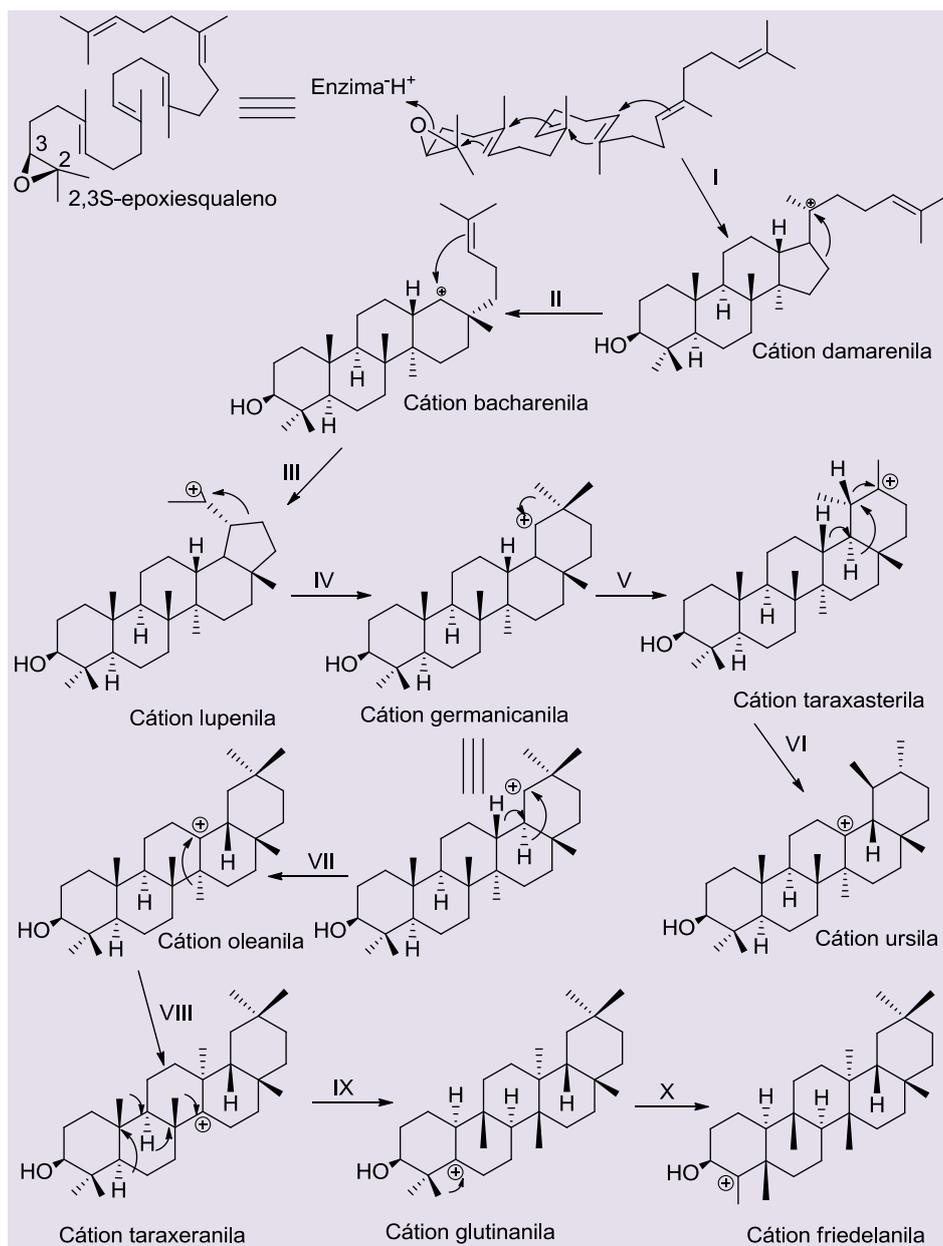


Figura 9. Rota biossintética de alguns esqueletos de triterpenos pentacíclicos. Após as ciclizações iniciais forma-se um esqueleto do tipo 6-6-6-5 com um carbocátion terciário, chamado de cátion damarenila (Etapa I). A expansão do anel de 5 para um de 6 leva a formação do cátion bacharenila (Etapa II). A ocorrência de mais uma ciclização e a formação de um carbocátion terciário leva a formação do cátion lupenila (Etapa III). Mesmo com a formação de um carbocátion secundário, a expansão de anel ocorre e leva a formação do cátion germanicanila (Etapa IV). Com a formação deste cátion há possibilidades de duas rotas biossintéticas e rearranjos do tipo Wagner-Meerwein ocorrem em todas as etapas. Na primeira possibilidade acontece migração 1,2 de metila levando a formação do cátion taraxasterila (Etapa V). A migração em cadeia 1,2 de hidreto leva a formação do cátion ursila (Etapa VI). Na segunda possibilidade a migração em cadeia 1,2 de hidreto leva a formação do cátion oleanila (Etapa VII). Desta vez, a migração 1,2 de metila leva a formação do cátion taraxeranila (Etapa VIII). A migração em cadeia 1,2 de hidreto e 1,2 de metila levam a formação do cátion glutinanila (Etapa IX). E por fim a migração 1,2 de metila leva a formação do cátion friedelanila (Etapa X)⁷

4. Atividades Biológicas de triterpenos pentacíclicos e derivados

Os triterpenos pentacíclicos são de grande interesse devido às diversas atividades biológicas apresentadas, servindo como candidatos ou protótipos de novos medicamentos.⁴⁹ Estudos com a friedelina (I, Figura 10) indicaram a atividade antiproliferativa, proapoptótica,⁵⁰ anti-inflamatória, analgésica e antipirética.⁵¹ O extrato de casca de bétula é utilizado como um suplemento dietético, conhecido como Betual®, sendo a betulina (II) um dos principais componentes. Estudos clínicos indicam que o Betual® pode reduzir tanto a intoxicação alcoólica como a intensidade dos efeitos provocados pela ingestão do álcool, sendo a betulina o componente responsável pelo efeito hepatoprotetor.⁵²

De acordo com trabalhos realizados na Alemanha, os triterpenos pentacíclicos são responsáveis pela atividade no tratamento de queratose actínica, uma lesão de pele causada pelo sol que se caracteriza por áreas avermelhadas ou ligeiramente acastanhadas com uma superfície áspera, indicam que os triterpenos pentacíclicos são as substâncias responsáveis pela atividade. As pomadas são constituídas de, aproximadamente, 87% de triterpenos, tais como, a betulina (80%) (II), ácido betulínico (3%) (III), ácido oleanólico (1%) (IV), lupeol (2%) (V), e eritrodiol (1%) (VI).⁵³

Os ácidos madasiático (VII) e asiático (VIII) são componentes de uma preparação magistral conhecida como Madécassol®, de uso tópico e interno, utilizada como cicatrizante em queimaduras e no tratamento de insuficiência venosa crônica.⁵⁴

Outro triterpeno que tem recebido atenção é o ácido ursólico (IX). Um estudo desenvolvido na Universidade de Iowa, nos Estados Unidos, verificou que o ácido ursólico reduz a atrofia muscular, gorduras, glicemia, colesterol e triglicérides, além de promover o crescimento da massa muscular. Já se

encontra no mercado um suplemento contendo como principal componente o ácido ursólico, vendido em cápsulas de 150 mg e indicado para quem realiza atividades físicas diversas.⁵⁵

O derivado NVX-207 (X) está sendo testado para tratamento de câncer em cães, sendo obtido a partir da esterificação do ácido betulínico (III). Neste estudo, os autores ressaltam que, oito meses depois os cães continuaram em boas condições clínicas, sem sinais de progressão do tumor.⁵⁶

Um triterpeno conhecido como bevirimat (XI), é considerado um inibidor do HIV, por meio de um novo mecanismo de ação, conhecido como inibidor de maturação. Este triterpeno bloqueia a última etapa do ciclo de vida viral. O bevirimat foi avaliado quanto à sua segurança e perfil farmacocinético em voluntários saudáveis, sendo que repetidas doses parecem ser bem toleradas. Ele é bem absorvido após administração oral e sua meia-vida é incrivelmente longa (60-80 horas), o que pode facilitar a adesão ao tratamento, sendo administrado apenas duas vezes na semana. Entretanto, dificuldades na formulação e também na descoberta de que o bevirimat não é ativo em pessoas com polimorfismos (variações naturais) no gene gag do HIV, faz com que novos derivados sejam desenvolvidos. Um derivado (XII) semelhante ao bevirimat, foi produzido e apresentou atividade 20 vezes maior.⁵⁷

Durante a última década, tem aumentado o interesse em estudar os triterpenos pentacíclicos. Alguns dados sobre os triterpenos merecem ser destacados. Eles são componentes naturais de dietas humanas e no Ocidente, em média 250 mg por dia de triterpenos, encontrados em óleos vegetais, cereais, frutas e verduras são consumidos. Existem estudos que sugerem que a ingestão média de triterpenos nos Estados Unidos é de 30 mg/kg/dia, e em países mediterrâneos a ingestão de triterpenos pode chegar a 400 mg/kg/dia. Há pelo menos 25 estudos clínicos com diferentes triterpenos. Estima-se que mais de 2.400 pacientes participaram desses estudos, com doses de até 25 g ou mais por dia e sem apresentarem efeitos adversos

relatados. Existem 20 patentes depositadas e pelo menos 10 produtos baseados em triterpenos já são vendidos em todo o mundo.⁴⁷

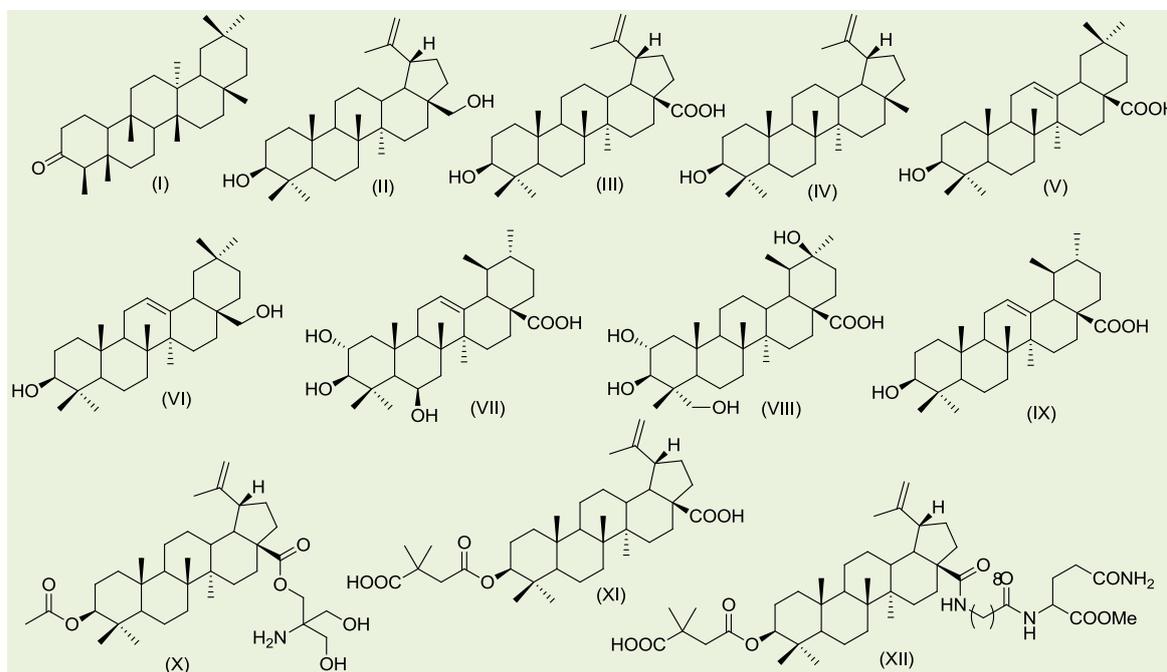


Figura 10. Estrutura química de triterpenos pentacíclicos e derivados com potencial atividade biológica

5. Considerações Finais

O estudo fitoquímico de espécies da família Celastraceae, com o isolamento de triterpenos pentacíclicos, e a modificação estrutural desses metabólitos são promissores para busca de moléculas bioativas, dentre outras aplicações. No Núcleo de Estudo de Plantas Medicinais (NEPLAM) do Departamento de Química (DQ) da UFMG, desde os anos 80, diversos projetos sobre o estudo fitoquímico de espécies da família Celastraceae encontradas no cerrado e que apresentam uma utilidade etnomédica vem sendo desenvolvidos. Essa é a motivação para avaliar os extratos e metabólitos secundários isolados das espécies estudadas a fim de buscar potenciais fitoterápicos e fármacos de aplicação futura. No isolamento desses metabólitos, dirige-se a atenção para os triterpenos pentacíclicos. Em função do

grande teor de triterpenos isolados, modificações estruturais são realizadas, objetivando a produção de derivados mais ativos e que respondam às características necessárias para o desenvolvimento de um fármaco.

Este artigo é uma homenagem à Professora Doutora Grácia Divina de Fátima Silva do DQ da UFMG, em função de sua aposentadoria ocorrida no final de 2013. A professora Grácia exerceu atividades de ensino, pesquisa e administrativa no DQ da UFMG, sempre com muito carinho e dedicação. É um exemplo para os diversos estudantes que orientou e formadora de muitos químicos de produtos naturais distribuídos por diversas universidades brasileiras. Durante sua vida acadêmica, desenvolveu diversos trabalhos de isolamento de novos tipos de estruturas de triterpenos, renovando o interesse pelo estudo dos metabólitos secundários de

celastráceas. Além disso, possibilitando o conhecimento sobre novos compostos bioativos e contribuindo para o estudo de rotas biossintéticas.

Agradecimentos

À FAPEMIG, CAPES, CNPq e Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências Bibliográficas

- ¹ UNESCO (Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura). Relatório UNESCO sobre Ciência 2010 – Resumo Executivo, novembro de 2010. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001898/189883por.pdf>>. Acesso em: 17 outubro 2011. [[Link](#)]
- ² CGEE (Centro de Gestão e Estudos Estratégicos). Rumo ao Amplo Conhecimento da Biodiversidade do Semi-árido Brasileiro, 2006. Disponível em <<http://www.cgee.org.br/busca/ConsultaProdutoNcomTopo.php?f=1&idProduto=2981>>. Acesso em: 18 outubro 2011. [[Link](#)]
- ³ Simon, M. F.; Grether, R.; Queiroz, L. P.; Skema, C.; Pennington, R. T.; Hughes, C. E. Recent assembly of the Cerrado, a neotropical plant diversity hotspot, by in situ evolution of adaptations to fire. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2009**, *106*, 20359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Miranda, R. R. S.; Duarte, L. P.; Silva, G. D. F.; Vieira Filho, S. A.; Carvalho, P. B.; Messas, A. C. Evaluation of antibacterial activity of “Mangabarana” *Austroplenckia populnea* Rissek (Celastraceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2009**, *19*, 370. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Silva, G. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Goiás, 2009. [[Link](#)]
- ⁶ Estevam, C. S.; Cavalcanti, A. M.; Canbui, E. V. F.; Araújo Neto, V.; Leopoldo, P. T. G.; Fernandes, R. P. M.; Araújo, B. S.; Porfírio, Z.; Sant’ana, A. E. G. Phytochemistry and microbiological assay of the bark extracts of *Maytenus rigida* (Celastraceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2009**, *19*, 299. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Núñez Rivas, M. J.; *Tesis Doctoral*, Universidad de La Laguna, 2004. [[Link](#)]
- ⁸ Oliveira, C. R.; Menezes, A. C. S.; Moraes, M. O.; Vieira, L. M.; Pereira, A. G.; Lima, R. S.; Santos, M. L. Avaliação citotóxica em três linhagens de células tumorais das frações obtidas da casca do caule de *Salacia crassifolia* (MART. ex. Schult.) G. Dom. (Celastraceae). *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas* **2012**, *41*, 133. [[Link](#)]
- ⁹ Carvalho-Okano, R. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, 1992. [[Link](#)]
- ¹⁰ Souza, V. C.; Lorenzi, H.; *Botânica Sistemática - Guia ilustrado para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II*. Second ed., Nova Odessa, Instituto Plantarum: São Paulo, 2008. [[Link](#)]
- ¹¹ Rodríguez Pérez, F. M.; *Tesis Doctoral*, Universidad de La Laguna, 2000. [[Link](#)]
- ¹² Spivey A. C.; Weston, M.; Woodhead, S. Celastraceae sesquiterpenoids: biological activity and synthesis. *Chemical Society Reviews* **2002**, *31*, 43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Hou, Y.; Cao, S.; Brodie, P.; Callmander, M.; Ratovoson, F.; Randrianaivo, R.; Rakotobe, E.; Rasamison, V. E.; Rakotonandrasana, S.; TenDyke, K.; Suh, E. M.; Kingston, D. G. I. Antiproliferative cardenolide glycosides of *Elaeodendron alluaudianum* from the Madagascar Rainforest. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 2215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Torres-Romero, D.; King-Díaz, B.; Jiménez, I. A.; Lotina-Hennsen, B.; Bazzocchi, I. L. Sesquiterpenes from *Celastrus vulcanicola* as photosynthetic inhibitors. *Journal of Natural Products* **2008**, *71*, 1331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Whitson, E. L.; Damayanthi Mala, S. M. V.; Veltri, C. A.; Bugni, T. S.; Dilip de Silva, E.; Ireland, C. M. Oppositines A and B, sesquiterpenes pyridine alkaloids from a Sri Lankan *Pleurostyliia opposita*. *Journal of*

- Natural Products* **2006**, *69*, 1833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Dantanarayana, A. P.; Kumar, N. S.; Sultanbawa, M. U. S.; Balasubramaniam, S. Structures of four new oxygenated lupanes from *Pleurostyliya opposita* (Celastraceae). *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1981**, 2717. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Hwang, B. Y.; Kim, H. S.; Lee, J. H.; Hong, Y. S.; Ro, J. S.; Lee, K. S.; Lee, J. J. Antioxidant Benzoylated Flavan-3-ol Glycoside from *Celastrus orbiculatus*. *Journal of Natural Products* **2001**, *64*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Guo, Y. Q.; Li, X.; Xu, J.; Li, N.; Meng, D. L.; Wang, J. H. Sesquiterpene esters from the fruits of *Celastrus orbiculatus*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **2004**, *52*, 1134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Luo, D. Q.; Zhang, X.; Tian, X.; Liu, J. K. Insecticidal compounds from *Tripterygium wilfordii* active against *Mythimna separata*. *Zeitschrift für Naturforschung* **2004**, *59C*, 421. [[PubMed](#)]
- ²⁰ Han, E. N.; Gatehouse, A. G. Genetics of precalling period in the oriental armyworm, *Mythimna separate* (Walker) (Lepidoptera: Noctuidae), and implications for migration. *Evolution* **1991**, *45*, 1502. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Li, K.; Duan, H.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y.; Terpenoids from *Tripterygium wilfordii*. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 791. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Corsino, J.; Carvalho, P. R. F.; Kato, M. J.; Latorre, L. R.; Oliveira, O. M. M. F.; Araújo, A. R.; Bolzani, V. da S.; França, S. C.; Pereira, A. M. S.; Furlan, M. Biosynthesis of friedelane and quinonemethide triterpenoids is compartmentalized in *Maytenus aquifolium* and *Salacia campestris*. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Duarte, L. P.; Vieira Filho, S. A.; Silva, G. D. F.; Sousa, J. R.; Pinto, A. S. Anti-trypanosomal activity of pentacyclic triterpenes isolated from *Austroplenckia populnea* (Celastraceae). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* **2002**, *44*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Oliveira, D. M.; Silva, G. D. F.; Duarte, L. P.; Vieira Filho, S. A. Chemical constituents isolated from roots of *Maytenus acanthophylla* Reissek (Celastraceae). *Biochemical Systematics and Ecology* **2006**, *34*, 661. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Mena-Rejón, G. J.; Pérez-Espadas, A. R.; Moo-Puc, R. E.; Cedillo-Rivera, R.; Bazzocchi, I. L.; Jiménez-Díaz, I. A.; Quijano, L. Antigiardial activity of triterpenoids from root bark of *Hippocratea excelsa*. *Journal of Natural Products* **2007**, *70*, 863. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Morita, H.; Hirasawa, Y.; Muto, A.; Yoshida, T.; Sekita, S.; Shirota, O. Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 1050. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Silva, F. C.; Guedes, F. A. F.; Franco, M. W.; Barbosa, F. A. R.; Marra, C. A.; Duarte, L. P.; Silva, G. D. F.; Vieira Filho, S. A. Algistatic effect of a quinonemethide triterpene on *Microcystis novacekii*. *Journal of Applied Phycology* **2013**, *25*, 1723. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Oliveira, M. L. G.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.
- ²⁹ Schneberg, B. T.; Green, D. K.; Sneden, A. T. Dihydroagarofuran sesquiterpene alkaloid from *Maytenus putterlickoides*. *Journal of Natural Products* **2001**, *64*, 624. [[CrossRef](#)]
- ³⁰ Lindsey, K. L.; Budesinsky, M.; Kohout, L.; Staden, J. V. Antibacterial activity of maytenonic acid isolated from the root-bark of *Maytenus senegalensis*. *South African Journal of Botany* **2006**, *72*, 473. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Sosa, S.; Morelli, C. F.; Tubaro, A.; Cairoli, P.; Speranza, G.; Manitto, P. Anti-inflammatory activity of *Maytenus senegalensis* root extracts and of maytenonic acid. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Fonseca, A. P. N. D.; Silva, G. D. F.; Carvalho, J. J.; Salazar, G. C. M.; Duarte, L. P.; Silva, R. P.; Jorge, R. M.; Tagliati, C. A.; Zani, C. L.; Alves, T. M. A.; Peres, V.; Vieira Filho, S. A. Estudo fitoquímico do decocto das folhas de *Maytenus truncata* Reissek e avaliação das atividades antinociceptiva, antiedematogênica e antiulcerogênica de extratos do decocto. *Química Nova* **2007**, *30*, 842. [[CrossRef](#)]

- ³³ Santos, V. L.; Costa, V. B. M.; Agra, M. F.; Silva, B. A.; Batista, L. M. Pharmacological studies of ethanolic extracts of *Maytenus rígida* Mart (Celastraceae) in animal models. *Revista Brasileira de farmacognosia* **2007**, *17*, 336. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Madrigal, R. V.; Zilkowski, B. W.; Smith Jr., C. R.; Structure – activity relationships among maytansinoids in their effect on the European Corn Borer. *Journal of Chemical Ecology* **1985**, *11*, 501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Shirota, O.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H.; Iitaka, Y. Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhuasca*. *Journal of Natural Products* **1994**, *57*, 1675. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ González, A. G.; Alvarenga, N. L.; Ravelo, A. G.; Bazzocchi, I. L.; Ferro, E. A.; Navarro, A. G.; Moujir, L. M. Scutione, a new bioactive norquinonemethide triterpene from *Maytenus scutiodes* (Celastraceae). *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1996**, *4*, 815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Reyes, C. P.; Núñez, M. J.; Jiménez, I. A.; Busserolles, J.; Alcaraz, M. J.; Bazzocchi, I. L. Activity of lupane triterpenoids from *Maytenus* species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E₂. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 1573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Delgado-Méndez, P.; Herrera, N.; Chávez, H.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Cortes, F.; Castanys, S.; Gamarro, F. New terpenoids from *Maytenus apurimacensis* as MDR reversal agents in the parasite *Leishmania*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 1425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Andrade, S. F.; Comunello, E.; Noldin, V. F.; Monache, F. D.; Cechinel Filho, V.; Niero, R. Antiulcerogenic activity of fractions and 3,15-Dioxo-21 α -hydroxyfriedelane isolated from *Maytenus robusta* (Celastraceae). *Archives of Pharmacal Research* **2008**, *31*, 41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Niero, R.; Andrade, S. F.; Filho, V. C. A review of the ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of plants the *Maytenus* genus. *Current Pharmaceutical Design* **2011**, *17*, 1851. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Moral, J. F. Q.; Barrero, A. F. Unusually cyclized triterpenes: occurrence, biosynthesis and chemical synthesis. *Natural Product Reports* **2009**, *26*, 115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Roberts, S. C. Production and engineering of terpenoids in plant cell culture. *Nature Chemical Biology* **2007**, *3*, 387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Gershenzon, J.; Dudareva, N. The function of terpene natural products in the natural world. *Nature Chemical Biology* **2007**, *3*, 408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*. Second ed. John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2002.
- ⁴⁵ Xu, R.; Fazio, G. C.; Matsuda, S. P. T. On the origins of triterpenoid skeletal diversity. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Gallo, M. B. C.; Sarachine, M. J. Biological activities of lupeol. *International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* **2009**, *3*, 46. [[Link](#)]
- ⁴⁷ Saleem, M. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene. *Cancer Letters* **2009**, *285*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Lobo, A. M.; Lourenço, A. M. *Biosíntese de produtos naturais*. First ed. IST Press: Lisboa, 2007.
- ⁴⁹ Alvarenga, E.; Ferro, E. A. Bioactive triterpenes and related compounds from Celastraceae. *Studies in Natural Products Chemistry* **2006**, *33*, 239. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Martucciello, S.; Balestrieri, M. L.; Felice, F.; Estevam, C. S.; Sant'ana, A. E. G.; Pizza, C.; Piacente, S. Effects of triterpene derivatives from *Maytenus rigida* on VEGF-induced Kaposi's sarcoma cell proliferation. *Chemico-Biological Interactions* **2010**, *183*, 450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵¹ Antonisamy, P.; Duraipandiyan, V.; Ignacimuthu, S. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from *Azima tetraacantha* Lam. in mouse and rat models. *Journal of Pharmacy and Pharmacological* **2011**, *63*, 1070. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Wan, Y.; Jiang, S.; Lian, L-H.; Bai, T.; Cui, P-H.; Sun, X-T.; Jin, X-J.; Wu, Y-L.; Nan, J-X. Betulinic acid and betulin ameliorate acute ethanol-induced fatty liver *via* TLR4 and

- STAT3 *in vivo* and *in vitro*. *International Immunopharmacology* **2013**, *17*, 184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Huyke, C.; Laszczyk, M.; Scheffler, A.; Ernst, R.; Schempp, C. M. Treatment of actinic keratoses with birch bark extract: a pilot study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* **2006**, *4*, 132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ James, J. T.; Dubery, I. A. Pentacyclic Triterpenoids from the Medicinal Herb, *Centella asiatica*(L.) Urban. *Molecules* **2009**, *14*, 3922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Kunkel, S. D.; Elmore, C. J.; Bongers, K. S.; Ebert, S. M.; Fox, D. K.; Dyle, M. C.; Bullard, S. A.; Adams, C. M. Ursolic Acid Increases Skeletal Muscle and Brown Fat and Decreases Diet-Induced Obesity, Glucose Intolerance and Fatty Liver Disease. *PLoS ONE* **2012**, *7*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Willmann, M.; Wacheck, V.; Buckley, J.; Nagy, K.; Thalhammer, J.; Paschke, R.; Triche, T.; Jansen, B.; Selzer, E. Characterization of NVX-207, a novel betulinic acid-derived anti-cancer compound. *European Journal of Clinical Investigation* **2009**, *39*, 384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Dang, Z.; Ho, P.; Zhu, L.; Qian, K.; Lee, K-H.; Huang, L.; Chen, C-H. New Betulinic Acid Derivatives for Bevirimat-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type-1. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 2029. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]