

## ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE NAFTOQUINONAS DE BIGNONIÁCEAS BRASILEIRAS\*

Alaide B. de Oliveira; Délio S. Raslan; M. do Carmo M. Miraglia; Antônio A.L. Mesquita

Departamento de Química, ICEx, UFMG, Caixa Postal 702; CEP 30161 Belo Horizonte – MG.

Carlos L. Zani

Centro de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ, Caixa Postal 1743; CEP 30190 Belo Horizonte – MG.

Dalva T. Ferreira

Universidade Estadual de Londrina, Caixa Postal 6001; CEP 86051 Londrina – PR.

José G.S. Maia

Museu Paraense Emílio Goeldi, Caixa Postal 399; CEP 66000 Belém – PA.

This paper is the first communication about the naphtoquinones present in four species of Bignoniaceae: *Lundia densiflora* (Pyr.) DC., *Tabebuia incana* A. Gentry from Amazonas State, *T. ochracea* (Cham.) Standley and *T. serratifolia* (Vahl.) Nichols from Minas Gerais State. Four new piranonaftoquinones and eight new furanonaftoquinones are described. A review of furanonaftoquinones of Bignoniaceae is presented and the biological activity of naphtoquinones of this family is focussed.

### 1. INTRODUÇÃO

Plantas da família Bignoniaceae apresentam uma diversidade de classes de constituintes químicos entre os quais se incluem lignanas, flavonóides, monoterpenos (principalmente iridóides), triterpenos, ácidos cinâmicos e benzóicos; alcalóides são raramente encontrados<sup>1</sup>. Naftoquinonas são os mais freqüentes, distinguindo-se um grupo estrutural mais simples constituído por prenilnaftoquinonas, piranonaftoquinonas e furanonaftoquinonas e um outro representado por estruturas mais complexas, em geral diméricas (Quadro 1). O primeiro grupo conta com o maior número de representantes, sendo o lapachol (1) o mais freqüente e algumas vezes abundante. Isolado pela primeira vez no final do século passado por Paternó<sup>2</sup>, o lapachol (1) teve a sua química amplamente investigada por Hooker<sup>3-5</sup>. Sua síntese e de outras 2-hidroxi-1,4-naftoquinonas substituídas com grupos alquila em C-3 foi realizada por Fieser, reconhecendo-se a atividade antimalárica destas substâncias<sup>6,7</sup>.

Mas foi, sem dúvida, a comprovação de diversas atividades biológicas e farmacológicas do lapachol (1) e de vários de seus produtos de transformações biossintéticas ou químicas<sup>8</sup> que motivaram um maior interesse pela química de Bignoniaceae nas duas últimas décadas.

As plantas dessa família ocorrem nas regiões tropicais e sub-tropicais do Velho e Novo Mundos, contando com cerca de 700-800 espécies e, aproximadamente, 100 gêneros<sup>9</sup>. Poucas espécies brasileiras tiveram a sua composição química investigada<sup>8,10</sup>. Um estudo químico sistemático dessa família foi iniciado pelo Prof. Geovane Geraldo de Oliveira, no Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFMG, com a análise de *Zehyera digitalis*<sup>11,12</sup> e *Z. tuberculosa*<sup>13,14</sup>.

\* Parte dos trabalhos de tese apresentados na UFMG por C.L. Zani (doutorado); D.S. Raslan (mestrado e doutorado); M. do C.M. Miraglia (doutorado em fase de redação) e D.T. Ferreira (doutorado).

O presente artigo relata os trabalhos que se seguiram, na UFMG, e faz uma revisão completa sobre furanonaftoquinonas de Bignoniaceae. Além do isolamento e determinação estrutural são consideradas as propriedades biológicas e farmacológicas de naftoquinonas dessa família, evidenciadas após a revisão de Gottlieb e Mors<sup>8</sup>.

### 2. TRABALHOS REALIZADOS

#### 2.1. *Zehyera digitalis* e *Z. tuberculosa*

As únicas naftoquinonas isoladas de *Z. digitalis* foram o lapachol (1) e a  $\beta$ -lapachona (2) que também estão presentes na *Z. tuberculosa*, ao lado de  $\alpha$ -lapachona (3) e da 4-hidroxi- $\alpha$ -lapachona (4)<sup>11-14</sup>. Essa última quinona ocorre, também, em *Catalpa ovata*, planta japonesa<sup>15,16</sup>.

#### 2.2. Piranonaftoquinonas de *Lundia densiflora*<sup>1</sup>

A madeira de *Lundia densiflora*, da região de Manaus, estado do Amazonas, forneceu nove piranonaftoquinonas, das quais cinco são conhecidas:  $\alpha$ -lapachona (3), 9-hidroxi e 9-metoxi- $\alpha$ -lapachona (5 e 6), 4-hidroxi- $\alpha$ -lapachona (4) e 4,9-diidroxi- $\alpha$ -lapachona (7), sendo que as duas últimas foram obtidas anteriormente apenas de *Catalpa ovata*<sup>15,16</sup>.

Das quatro piranonaftoquinonas inéditas, três são derivados da  $\alpha$ -lapachona (3) e a quarta é um derivado da desidro- $\alpha$ -lapachona (xiloidona) (8).

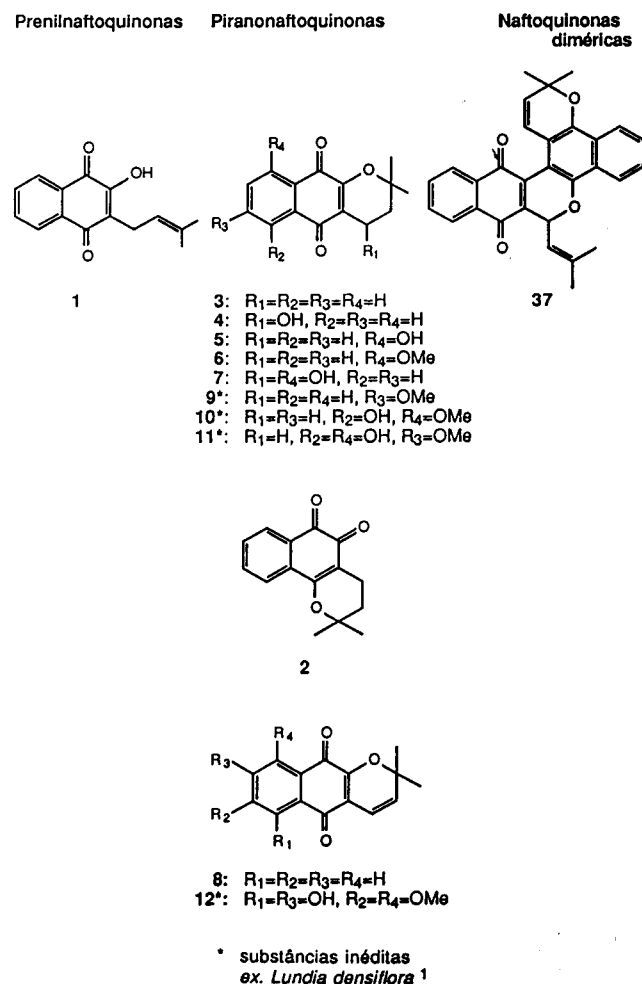
Duas estruturas isoméricas, da 7- e 8-metoxi- $\alpha$ -lapachona, são possíveis, a partir dos dados espectrais, para uma dessas substâncias. Os dois isômeros foram sintetizados<sup>17</sup> ficando definida como sendo a 7-metoxi- $\alpha$ -lapachona (9) o constituinte de *L. densiflora*. De fato, esta era a estrutura favorecida quando se comparavam as absorções das carbonilas quinônicas dessas substâncias ( $\gamma$  CO 1665 e 1645  $\text{cm}^{-1}$ ) com aquelas da  $\alpha$ -lapachona (3) ( $\gamma$  CO 1675 e 1630  $\text{cm}^{-1}$ ).

A localização de uma hidroxila e uma metoxila nas posições 6 e 9 de uma outra quinona inédita resultou da obser-

vação, no espectro de RMN<sup>1</sup>H, de dois dupletos para dois prótons aromáticos vicinais (7,22 e 7,46δ, J9,0Hz), em (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (em CDCl<sub>3</sub> observa-se um simpleto). As posições relativas desses grupos foram definidas como 6-hidroxi-9-metoxi (10) pelo comportamento da substância no ultravioleta: em presença de AlCl<sub>3</sub> ocorrem deslocamentos batocromicos dos máximos de absorção e esta curva permanece inalterada em presença de HCl concentrado. Este comportamento evidencia um complexo estável, em meio ácido, característico de grupo hidroxila em 6, em piranonaftoquinonas. Quando o grupo hidroxila se localiza em 9, a regeneração da curva (em AlCl<sub>3</sub> + HCl) é observada, evidenciando uma menor estabilidade do complexo. Ressonância, envolvendo o oxigênio heterocíclico, explica a maior estabilidade do complexo com 6-hidroxi-piranonaftoquinonas<sup>18</sup>.

A estrutura da 6,9-diidroxi-7-metoxi-α-lapachona (11) ficou definida pela presença de uma absorção múltipla no espectro no ultravioleta, em torno de 500 nm, feição de valor diagnóstico para naftazarinas (5,8-diidroxi-1,4-naftoquinonas) e pela observação de que as absorções no visível coincidem com aquelas da 2,6-dimetoxi-naftazarina e diferem daquelas da 2,7-dimetoxi-naftazarina<sup>19</sup>.

Finalmente, uma xiloidona totalmente substituída no anel benzenóide deve corresponder à 6,8-diidroxi-7,9-dimetoxidesidro-α-lapachona (12), como se deduziu a partir do peso molecular (M<sup>+</sup>332) e do espectro no ultravioleta (λ<sub>max</sub> nm



Quadro 1. Naftoquinonas de Bignoniaceae

235, 289, 475 e resp. 25900, 12500, 6000). Este permitiu excluir a possibilidade de se tratar de uma 6,9-diidroxi-naftoquinona, pela ausência de absorções múltiplas em torno de 500 nm, como observado para naftazarinas<sup>19</sup>. A localização de uma das hidroxilas na posição 6 foi indicada pelo comportamento frente aos aditivos AlCl<sub>3</sub> e AlCl<sub>3</sub> + HCl<sup>18</sup>. A ausência de um sistema *orto*-diidroxi foi evidenciada pela não modificação da curva em presença de AcONa + H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, por analogia com o comportamento de outras substâncias fenólicas naturais<sup>20,21</sup>.

### 2.3. Furanonaftoquinonas de Bignoniaceae

\**Tabebuia ochracea*<sup>22,23</sup>

*T. incana*<sup>24,25</sup>

\**T. serratifolia*<sup>17</sup>

A 2-etil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona (α-etilfuran-1,4-naftoquinona) (13), primeiro representante desse tipo estrutural, foi isolada em 1968, de *Paratecoma peroba*<sup>26</sup> e, mais recentemente, de um exemplar de *T. serratifolia*, da Guiana<sup>27</sup>.

Do tronco de *T. ochracea*, espécie conhecida como ipê-amarelo ou piúva<sup>28</sup>, foram isolados o lapachol (1) (0,001%) e sete furanonaftoquinonas incluindo a 2-(1'-hidroxietil)-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona (14), já conhecida<sup>29,30</sup>. As seis novas furanonaftoquinonas compreendem três pares álcool-cetona na cadeia em C<sub>2</sub>, localizada na posição 2, como comprovado por oxidações com clorocromato de piridínio<sup>31</sup>. As estruturas 22-27 ficaram definitivamente estabelecidas, excluindo-se os possíveis isômeros, uma vez que a 2-acetil-6-metoxi-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona (23) se mostrou diferente do isômero 7-metoxi sintético enquanto que a 2-acetil-8-metoxi- e a 2-acetil-7,8-dimetoxi-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona (25 e 27) foram idênticas aos produtos de síntese<sup>22,23,32</sup>. Em *T. cassinoides* ocorrem três furanonaftoquinonas, 14-16<sup>29</sup>, as quais também estão presentes em *T. rosea*, enquanto que em *T. impetiginosa* e *T. chrysantha* ocorrem apenas 14 e 15<sup>30</sup>. Permanece indefinida como 5(ou 8)-hidroxi-2-(1'-hidroxietil)-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona (16) a estrutura da naftoquinona isolada de *T. cassinoides*<sup>29</sup> e *T. rosea*<sup>30</sup>. Já a kigelina, obtida da planta japonesa *Kigelia pinnata*, foi postulada como sendo o isômero 8-hidroxi (17)<sup>33</sup>. Considerando que esta proposição não apresenta evidências espectrais e químicas convincentes, Wagner e colaboradores<sup>34</sup> sugerem uma revisão da estrutura da kigelina de 8-hidroxi (17) para 5-hidroxi (18). Esta revisão resultou da obtenção dos dois isômeros (±) - 17 e (-) - 18 das cascas de *T. avellanedae*, um dos quais apresenta, em RMN<sup>1</sup>H, o sinal do grupo hidroxila fenólico quelatogênico em 12,17δ e, o outro em 12,06δ. O primeiro deve corresponder ao 5-hidroxi (18), uma vez que a conjugação da C<sub>4</sub>=O com o oxigênio heterocíclico fortalece a ponte de hidrogênio e, conseqüentemente, o próton hidroxílico na posição 5 é mais desprotegido do que em 8. Experimentos de RMN de acoplamento heteronuclear a longa distância (INEPT seletivo) confirmaram essa proposição e levaram à sugestão de revisão da estrutura da kigelina. Esta apresenta o sinal da hidroxila fenólica em 12,16δ<sup>33</sup>. Estas ob-

\*Agradecemos ao Prof. José Luiz Pedersoli, ICB, UFMG, pela coleta dessas duas espécies vegetais.

servações permitem, ainda, uma definição da estrutura do constituinte de *T. cassinoides* como sendo, também, o isômero 5-hidroxi (18) (8 OH 12,18) sendo que a estrutura da 8-hidroxi (17) era considerada favorecida por razões biogênicas<sup>29</sup>. Com o isolamento de ambos os isômeros 17 e 18<sup>34</sup> fica claro que argumento de biossíntese não é válido para justificar posição de oxigrupos no anel benzenóide de naftoquinonas de Bignoniaceae.

Tabela 1 - Furanonaftoquinonas de Bignoniaceae

Substituintes	Espécies Vegetais	Referências
2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (13)	<i>Paratecoma peroba</i>	26
	<i>Tabebuia serratifolia</i> <sup>a</sup>	27
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> (14)	<i>T. cassinoides</i> <sup>b</sup>	29
	<i>T. rosea</i>	30
	<i>T. impetiginosa</i>	30
	<i>T. chrysantha</i>	30
	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
	<i>T. avellanedeae</i>	34
2-COCH <sub>3</sub> (15)	<i>T. cassinoides</i> <sup>b</sup>	29
	<i>T. argentea</i> <sup>c</sup>	43
	<i>T. rosea</i>	30
	<i>T. impetiginosa</i>	30
	<i>T. chrysantha</i>	30
	<i>T. avellanedeae</i>	34
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -5(ou 8)-OH (16)	<i>T. cassinoides</i> <sup>b</sup>	29
	<i>T. rosea</i>	30
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -8-OH (17)	<i>Kigelia pinnata</i>	33
	<i>T. avellanedeae</i>	34
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -5-OH (18)	<i>T. argentea</i> <sup>c</sup>	43
	<i>T. incana</i> <sup>b</sup>	24
	<i>T. avellanedeae</i>	34
2-COCH <sub>3</sub> -5-OH (19)	<i>T. avellanedeae</i>	34
2-COCH <sub>3</sub> -8-OH (20)	<i>T. avellanedeae</i>	34
2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -5-OH (21)	<i>T. incana</i> <sup>b</sup>	25
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -6-OMe (22)	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
2-COCH <sub>3</sub> -6-OMe (23)	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -8-OMe (24)	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
2-COCH <sub>3</sub> -8-OMe (25)	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -7,8-di-OMe (26)	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
2-COCH <sub>3</sub> -7,8-di-OMe (27)	<i>T. ochracea</i> <sup>b</sup>	22,23
2-CH(OH)CH <sub>3</sub> -5-OH-6-OMe (28)	<i>T. incana</i> <sup>b</sup>	25
2-C(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> (29)	<i>Radermachera sinica</i>	42
	<i>Markhamia hildebrandii</i>	41
2-C(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> -5-OH (30)	<i>T. argentea</i> <sup>c</sup>	43
2-C(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> -8-OH (31)	<i>Catalpa ovata</i>	16
	<i>Kigelia pinnata</i>	33

<sup>a</sup>: Coletadas na Guiana; <sup>b</sup>: coletadas no Brasil; <sup>c</sup>: cultura de tecidos

Além do par de isômeros 17 e 18, este trabalho recente sobre *T. avellanedeae*<sup>34</sup>, a mesma espécie da qual se isolou lapachol (1), no final do século passado<sup>2</sup>, levou a três outras furano-naftoquinonas inéditas: o par de cetonas isoméricas-5-hidroxi (19) e 8-hidroxi (20) e a 2,3-diidro-5-hidroxi-2-(1'-metiletenil)-nafto[2,3-b]furano-4,9-diona [desidro 5-hidroxi-iso- $\alpha$ -lapachona (33) (Tabela 2)].

A forma levógira de 18 foi isolada da madeira de *T. incana*, coletada em Manaus, estado do Amazonas<sup>24</sup>. A localização do grupo hidroxila em 5, e não em 8, foi considerada a partir do deslocamento químico observado (8 OH 12,16), coerente com as observações de Wagner e colaboradores<sup>34</sup>. Esta proposta fica definitivamente estabelecida com a verificação de que a 2-acetil-5-metoxi-nafto[2,3-b]furano-4,9-diona

(38), obtida por oxidação da substância natural com dicromato de piridínio, seguida de metilação com iodeto de metila, em presença de óxido de prata, é idêntica à substância sintética<sup>35</sup> e diferente do isômero 8-metoxi (25), isolado de *T. ochracea* e, também, sintetizado<sup>22,23</sup>. Outro constituinte inédito de *T. incana* é a 2-etil-5-hidroxi-nafto[2,3-b]furano-4,9-quinona (21), idêntica ao produto de hidrogenólise de 18<sup>24</sup>. Das estruturas isoméricas 5(ou8)-hidroxi-2-(1'-hidroxietil)-6(ou7)-metoxi-nafto[2,3-b]furano-4,9-diona possíveis para uma terceira substância inédita dessa espécie aquela da 5-hidroxi-6-metoxi (28) é favorecida em vista do deslocamento químico (12,47 $\delta$ ) da hidroxila quelatogênica, levando-se em conta observações anteriores para distinção entre 5-hidroxi e 8-hidroxi-furanonaftoquinonas<sup>34</sup>.

Desidro iso- $\alpha$ -lapachona (32) (Tabela 2), tecomaquinona I (37) (Quadro 1) e lapachenol (39) também ocorrem em *T. incana*<sup>24,25</sup>. Tecomaquinona I (37) é um raro exemplo de pigmento verde, além da clorofila. Ocorre em *Tectona grandis*<sup>36</sup> e *Lippia sidoides*<sup>37</sup>, ambas da família Verbenaceae, e em várias Bignoniaceae<sup>38,39</sup>. A constatação da identidade de tecomaquinona I e desidrotectol e a revisão das estruturas anteriormente propostas (40 e 41) para a atual (37) (Quadro 1) é recente<sup>40</sup>.

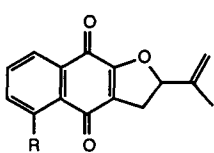
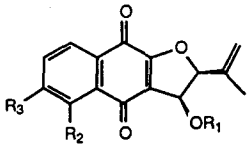
*Tabebuia serratifolia*, também um ipê-amarelo, coletado na região de Belo Horizonte (MG), é rico em lapachol (1) (5% na madeira). Forneceu, ainda, tecomaquinona I (37), desidro iso- $\alpha$ -lapachona (32) (Tabela 2) e desidro- $\alpha$ -lapachona (8) (Quadro 1)<sup>17</sup>. Já, de um exemplar dessa mesma espécie, coletado na Guiana, outras substâncias obtidas além do lapachol (1), foram a  $\alpha$ -etilfurano-1,4-naftoquinona (13) (Tabela 1), desidro- $\alpha$ -lapachona (8) e  $\alpha$ -lapachona (3) (Quadro 1)<sup>40</sup>.

Três furano-naftoquinonas de Bignoniaceae (29 - 31) (Tabela 1) apresentam um grupo isopropenila na posição 2, em vez do grupo C<sub>2</sub> presente em todas as demais<sup>16,33,41-49</sup>.

Além da desidro iso- $\alpha$ -lapachona (32) (Tabela 2), cinco outras diidrofuranonaftoquinonas foram isoladas de Bignoniaceae (33 - 37) (Tabela 2).

Do total de 23 furano-naftoquinonas, incluindo as diidro (Tabelas 1 e 2), presentes em Bignoniaceae, 11 ocorrem nas

Tabela 2 - Diidrofuranonaftoquinonas de Bignoniaceae

Estruturas	Espécies Vegetais	Referências
	<i>T. avellanedeae</i>	34
	<i>Catalpa ovata</i>	15
	<i>Radermachera sinica</i>	42
	<i>T. incana</i> <sup>a</sup>	25
	<i>T. serratifolia</i> <sup>a</sup>	17
	<i>T. avellanedeae</i>	34
32: R=H 33: R=OH		
	<i>Radermachera sinica</i>	42
34: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H 35: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =OMe 36: R <sub>1</sub> =Me, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =OMe 37: R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =OH, R <sub>3</sub> =OMe		

<sup>a</sup>: Coletadas no Brasil

espécies *T. ochracea*, *T. incana* e *T. serratifolia*, sendo oito destas inéditas. Além dessas três espécies, apenas a *T. cassinoides*, entre aquelas que já forneceram furanonaftoquinonas, foi também coletada no Brasil.

Outras espécies de Bignoniaceae por nós analisadas nos últimos anos e nas quais não se constatou a presença de naftoquinonas são *Tecoma stans*<sup>44</sup>, *Tynnanthus chumanianum*<sup>15</sup>, *Memora parviflora*, *Memora flavida*<sup>46</sup>, *Pachyptera herere*<sup>47</sup>.

### 3. ATIVIDADE BIOLÓGICA

*Tabebuia avellanedeae*, o ipê-preto, ipê-rosa, ipê-roxo, pau-d'arco, tahebo ou lapacho<sup>48</sup> é uma espécie de Bignoniaceae amplamente empregada como droga anticancerígena, antifúngica, antibacteriana e antiinflamatória na América do Sul e do Norte<sup>34</sup>. *Tabebuia serratifolia*, o ipê-do-cerrado, de flores amarelas, e *Zehyera tuberculosa*, a bolsa-de-pastor, cujas composições químicas em naftoquinonas foram aqui focalizadas, também encontram indicações semelhantes<sup>27,48,49</sup>.

A presença de naftoquinonas nessas espécies poderia justificar o seu uso medicinal. De fato, foram comprovadas diversas atividades biológicas e farmacológicas do lapachol (1) e alguns dos seus produtos de transformações biossintéticas ou químicas como citostática, bacteriostática, fungistática, cercaricida, tripanosomicida e antitermita, já consideradas em revisão anterior<sup>8</sup>. O presente artigo compreende trabalhos publicados após a revisão de Gottlieb e Mors<sup>8</sup>, incluindo resultados envolvendo colaboração entre o nosso grupo e pesquisadores da área biológica.

As propriedades citostáticas do lapachol contra diversos tipos de tumores<sup>50-52</sup> levaram à condução de ensaios clínicos. Observou-se regressão definitiva em 30% dos pacientes portadores de neoplasias, em pesquisa realizada pelo grupo do Instituto de Antibióticos, Recife<sup>53</sup>. No entanto, foram colocadas restrições ao seu uso clínico tendo em vista efeitos colaterais, observados em ensaios realizados nos Estados Unidos da América do Norte, como problemas gastrointestinais, anemia e aumento do tempo de coagulação, nas doses elevadas necessárias para atingir níveis plasmáticos adequados<sup>54</sup>. A observada inibição de enzimas envolvidas na bioquímica da vitamina K explicaria o efeito anticoagulante do lapachol<sup>55</sup>. Um análogo sintético do lapachol, a dicloroalil-lawsona (42), apresentou, em estudos pré-clínicos, maior atividade que o lapachol contra o carcinoma Walker 256, mas, em testes em macacos, revelou-se muito tóxica<sup>54</sup>.

Uma avaliação da atividade antiinflamatória do lapachol em animais de laboratório mostrou que o mesmo é mais eficaz que a fenilbutazona na inibição de processos inflamatórios agudos induzidos pela carragenina<sup>56</sup>. Também, em animais, por via oral, promoveu uma proteção significativa contra úlceras gástricas e duodenais. Este efeito justifica o uso medicinal, na Índia, de *Tectona grandis* (Verbenaceae) cujo extrato contém o lapachol<sup>57</sup>. Ensaios clínicos utilizando o lapachol foram completamente satisfatórios (100 % de êxito) em pacientes portadores de bursites e tendinites e altamente satisfatórios em portadores de otites e sinusites agudas e crônicas, com resultados significativos em 95,2 e 92% dos casos, respectivamente<sup>58</sup>.

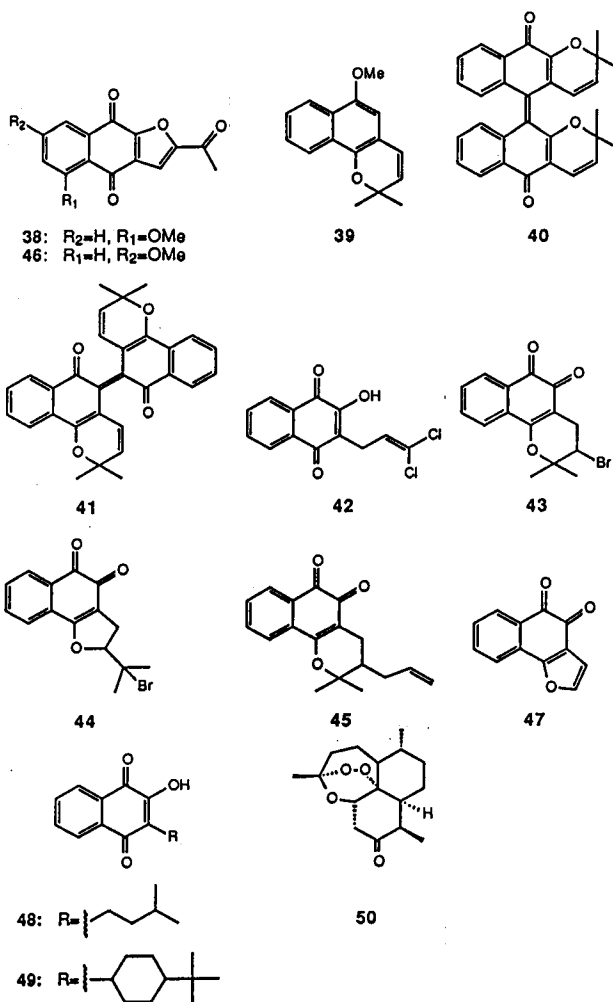
A  $\beta$ -lapachona (2)(Quadro 1), em concentrações micromoleculares, inibiu a reparação do ADN em culturas de fibroblastos de pele humana normal tratados com metanossulfonato

de metila, aumentando acentuadamente a letalidade das células lesadas. Apresentou, no entanto, baixa toxicidade para células não lesadas<sup>59</sup>. Ela, também, potencia a ação de radiosensibilizadores empregados na radioterapia de neoplasias. O seu uso poderia, portanto, aumentar os índices terapêuticos de drogas antineoplásicas e, na radioterapia, viabilizaria doses menores dos agentes sensibilizadores que são, em geral, tóxicos<sup>60</sup>. É, também, um potente inibidor da transcriptase reversa de dois retrovírus: o vírus da mieloblastose aviária (AMV) e o vírus da leucemia murina de Rauscher (RLV), além de inibir, também, a  $\alpha$ -polimerase do ADN. A ação inibitória sobre estas enzimas se revelou específica, várias outras não sendo afetadas. Comparada com outros inibidores, a  $\beta$ -lapachona mostrou possuir características inéditas e distintas no seu modo de ação<sup>61</sup>. A atividade antivirótica da  $\beta$ -lapachona para enterovírus foi, também, observada<sup>62</sup>.

As quinonas 1898 (43) e 8158 (44), obtidas a partir do lapachol, se mostraram ativas em testes *in vitro* contra formas sanguíneas (tripomastigotas) do *Trypanosoma cruzi*<sup>63</sup>. Como a  $\beta$ -lapachona (2) e a 3-alil- $\beta$ -lapachona (45), reconhecidas anteriormente como tripanosomicidas, estas são, também, 1,2-naftoquinonas, mais ativas do que 1,4-naftoquinonas<sup>64</sup>. A primeira (43), como as duas últimas (2 e 45), é uma piranonaftoquinona enquanto que a outra (44) é uma furanonaftoquinona<sup>63</sup>. Duas das naftoquinonas naturais e sintéticas relatadas na presente publicação se mostraram muito ativas contra formas de cultura (epimastigotas) do *T. cruzi*: 22 (Tabela 1), isolada de *T. ochracea* e a 2-acetil-7-metoxinafto[2,3-b]furan-4,9-diona (46), obtida por síntese, além de uma orto-furanonaftoquinona não substituída (47), também sintética<sup>22,23</sup>. As  $DI_{50}$  (doses que inibem 50% do crescimento) para estas três quinonas, 1,04; 0,82 e 3,94  $\mu$ M, respectivamente, foram menores que para as drogas nifurtimox (5,57  $\mu$ M) e benznidazol (13,08  $\mu$ M)<sup>65</sup>. Observou-se, ainda, que estas furanonaftoquinonas inibiram a síntese de proteínas pelos parasitas mais eficientemente do que as drogas benznidazol, nifurtimox e megazol, mas não ocorreu alteração das unidades açúcar de glicoproteínas reconhecidas por concanavalina A e aglutinina de germe de trigo<sup>66</sup>. Destas furanonaftoquinonas apenas 47 foi capaz de inibir completamente o crescimento de formas sanguíneas (tripomastigotas) do *T. cruzi*<sup>67</sup>. Essas quinonas tripanosomicidas representam potenciais agentes profiláticos para controle da transmissão da doença de Chagas. Uma série restrita ao seu uso resulta da insolubilidade das mesmas em água, não podendo, assim, serem adicionadas diretamente no sangue. A obtenção de derivados hidrossolúveis é, portanto, de grande relevância.

As furanonaftoquinonas de *Tabebuia cassinoides* são citotóxicas para culturas de células KB, com  $DE_{50}$ ( $\mu$ g/ml) de 2,0 (14), 1,0 (15) e 2,0 (16)<sup>29</sup>. Uma patente para furanonaftoquinonas citostáticas, entre as quais 14, e o processo para obtenção desta a partir de cascas de *T. avellanedeae* e *T. impetiginosa*, foi registrada no Japão<sup>68</sup>.

Uma nova estratégia para descoberta de drogas anticancerígenas está sendo desenvolvida, desde 1986, no U. S. National Cancer Institute. Esta compreende uma triagem primária *in vitro* com um painel formado por um total de sessenta linhagens de células tumorais derivadas de sete tipos de câncer: pulmão, cólon, melanona, rim, ovário, cérebro e leucemia. Aproximadamente 10.000 substâncias estão sendo testadas a cada ano e os resultados geram um extraordinário volume de dados. Esta estratégia representa um avanço em relação àquela do período de 1975 a 1985, quando a triagem primária con-



sistia em teste *in vitro* contra leucemia P388. Sem dúvida a estratégia atual amplia as possibilidades de se identificar novos candidatos a agentes antitumorais<sup>69</sup>. A desidro iso- $\alpha$ -lapachona (32) (Tabela 2), isolada de *Tabebuia incana*<sup>25</sup>, foi submetida a esta nova triagem, no U.S. National Cancer Institute, e observou-se uma baixa atividade para os seguintes tipos de células cancerosas: melanoma, cólon, leucemia/linfoma, pulmão e rim<sup>70</sup>.

A atividade antimalárica do lapachol e seu diidroderivado, o chamado hidrolapachol (48), levou ao desenvolvimento de uma série de 2-alkil-3-hidroxi-1,4-naftoquinonas, durante a segunda guerra mundial<sup>7</sup>. Algumas destas apresentaram atividade contra diversos protozoários, inclusive *Plasmodia*. A bu-parvaquona (49), por exemplo, é 650 vezes mais ativa contra o *P. falciparum* do que a cloroquina, droga antimalárica em uso clínico<sup>71</sup>. Ela age inibindo a diidroorotato desidrogenase e, conseqüentemente, a síntese de pirimidinas<sup>72</sup>. É reconhecida a sensibilidade do *Plasmodium* a oxidantes, como o são as quinonas, e a mais recente droga antimalárica, a artemisinina ou "qinghaosu" (50) obtida a partir de uma planta medicinal, a *Artemisia annua* (Compositae) é uma lactona sesquiterpênica de caráter oxidante tendo em vista a presença de uma unidade peróxido em sua estrutura<sup>73,74</sup>.

Um total de dezenove naftoquinonas, sendo dez sintéticas e nove constituintes naturais de espécies de Bignoniaceae, todas obtidas pelo nosso grupo, foram submetidas a testes *in vitro* contra formas eritrocíticas do *Plasmodium falciparum*, dentro

de uma colaboração com o grupo da Profa. Antoniana Ursine Krettlí (Departamento de Parasitologia, ICB, UFMG e Centro de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte). Entre as naftoquinonas testadas se incluem o lapachol (1), a  $\beta$ -lapachona (2) e a  $\alpha$ -lapachona (3), que são freqüentes em Bignoniaceae<sup>38,39</sup>, e dez furanonaftoquinonas. As naftoquinonas mais ativas foram a  $\alpha$ - e a  $\beta$ -lapachona que inibiram completamente o crescimento dos parasitas nas concentrações de 200 e  $20 \times 10^{-7} M$ , seguindo-se a  $\alpha$ -etilfuranonaftoquinona (13) (Tabela 1), substância obtida por síntese<sup>25</sup>, mas descrita como constituinte de *Paratecoma peroba*<sup>26</sup>, a qual promoveu inibição total do crescimento dos parasitas na dose de  $200 \times 10^{-7} M$  e 74% de inibição na dose de  $20 \times 10^{-7} M$ . Uma avaliação da relação dose-resposta forneceu as CI<sub>50</sub> (concentração que inibe 50% do crescimento dos parasitas) para estas três naftoquinonas como  $1,8 \times 10^{-7} M$  para a  $\alpha$ -lapachona (3),  $6,0 \times 10^{-7} M$  para a  $\beta$ -lapachona (2) e  $9,0 \times 10^{-7} M$  para a  $\alpha$ -etilfuranonaftoquinona (13)<sup>75,76</sup>.

Finalmente as naftoquinonas 15, 17, 18 (Tabela 1) e 32 (Tabela 2), quando em doses muito baixas, apresentam efeito imunoestimulante, justificando, em parte, o efeito observado com o extrato de cascas de *T. avellanedae*<sup>77</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Ferreira, D.T.; "Estudo químico de *Lundia densiflora* (Pyr.) DC. e síntese de diidropirano-naftoquinonas". Tese de Doutorado, ICEx, UFMG, Belo Horizonte (1986).
2. Paternó, E.; *Gazz. Chim. Ital.* (1882), **12**, 337.
3. Hooker, S.; *J. Chem. Soc.* (1892), **61**, 611.
4. Hooker, S.; *J. Chem. Soc.* (1896), **69**, 1355.
5. Hooker, S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1936), **58**, 1190.
6. Fieser, L.F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1927), **49**, 857.
7. Fieser, L.F.; Berlinger, E.; Bondhus, F.J.; Chang, F.C.; Dauben, W.G.; Etlinger, M.G.; Fawaz, G.; Fields, M.; Fieser, M.; Heidelberg, C.; Heymann, H.; Seligmann, A.M.; Vaughan, W.R.; Wilson, A.G.; Wu, M.-I.; Leffler, M.T.; Hamlin, K.E.; Hathway, R.J.; Matson, E.J.; Moore, E.E.; Moore, M.B.; Rapala, R.T.; Zangg, H.E.; *J. Am. Chem. Soc.* (1948), **70**, 3151.
8. Gottlieb, O.R.; Mors, W.B.; *J. Agric. Food Chem.* (1980), **28**, 196.
9. Gibbs, R.D.; *Chemotaxonomy of Flowering Plants*, University Press, Montreal (1974).
10. Gottlieb, O.R.; Barros, J.R.T.; *Cadastro Fitoquímico Brasileiro*, I.Q., USP, São Paulo (1990).
11. Silveira, J.C.; "Estudo químico de *Zeyhera digitalis* (Vell.) Hoehne". Dissertação de Mestrado, ICEx, UFMG, Belo Horizonte (1976).
12. Silveira, J.C.; Gottlieb, O.R.; Oliveira, G.G.; *Phytochemistry* (1975), **14**, 1829.
13. Weinberg, M.L.D.; "Estudo químico de *Zeyhera tuberculosa* (Vell.) Bur". Dissertação de Mestrado, ICEx, UFMG, Belo Horizonte (1975).
14. Weinberg, M.L.D.; Gottlieb, O.R.; Oliveira G.G.; *Phytochemistry* (1976), **15**, 570.
15. Inouye, H.; Okuda, T.; Hayashi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* (1975), **23**, 384.
16. Ueda, S.; Inoue, K.; Shiobara, Y.; Kimura, I.; Inouye, H.; *Planta Medica* (1980), **40**, 168.
17. Miraglia, M. do C.M.; Mesquita, A.A.L.; Raslan, D.S.; Oliveira, A.B. de; (1990), resultados não publicados.
18. Oliveira, A.B. de; Ferreira, D.T.; Raslan, D.S.; *Tetrahedron Lett.* (1988), **29**, 155.
19. Singh, I.; Ogata, R.T.; Moore, R.E.; Chang, B.W.; Scheuer P.J.; *Tetrahedron Lett.* (1968), **24**, 6053.
20. Mabry, T.J.; Markham; Thomas, M.B.; *The systematic identification of flavonoid compounds*. New York, Springer (1970) Cap. V, p. 41-164.
21. Mesquita, A.A.L.; Correa, D.B.; Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T.; *Anal. Chim. Acta* (1968), **42**, 311.

22. Zani, C.L.; "Constituintes químicos de *Tabebuia ochracea* (Cham.) Standley e síntese de furanonaftoquinonas". Tese de Doutorado, ICEX, UFMG, Belo Horizonte (1988).
23. Zani, C.L.; Oliveira, A.B. de; Oliveira, G.G. de (in memorian); *Phytochemistry* (1990), no prelo.
24. Raslan, D.S.; "Constituintes químicos de *Tabebuia incana* A. Gentry". Dissertação de Mestrado, ICEX, UFMG, Belo Horizonte (1980).
25. Raslan, D.S.; Constituintes químicos de *Tabebuia incana* A. Gentry. Síntese de furanonaftoquinonas". Tese de Doutorado, ICEX, UFMG, Belo Horizonte (1988).
26. Sandermann, W.; Simatupang, M.H.; Wendeborn, W.; *Naturwissenschaften*. (1968), **55**, 38.
27. Vidal-Tessier, A.M.; Delaveau, P.; Champion, B.; Jacquemin, H.; *Ann. Pharm. Françaises* (1988), **46**, 55.
28. Ferri, M.G.; *Plantas do Brasil: espécies do cerrado*, 1ª ed., Editora Edgard Blucher Ltda, São Paulo (1969).
29. Rao, M.M.; Kingston, D.G.I.; *J. Nat. Products* (1982), **45**, 600.
30. Girard, M.; Kindack, D.; Dawson B.A.; Ethier, J.-C.; Awang, D.V.C.; *J. Nat. Products* (1988), **51**, 1023.
31. Piancantelli, G.; Scettri, A.; D'auria, M.; *Synthesis* (1982), 245.
32. Zani, C.L.; Oliveira, A.B. de; Sneckus, V.; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 656.
33. Inoue, K.; Inouye, H.; Chem, C-C; *Phytochemistry* (1981), **20**, 2271.
34. Wagner, H.; Kreher, B.; Lotter, H.; Hamburguer, M.O.; Cordell, G.A.; *Helv. Chim. Acta* (1989), **72**, 659.
35. Starling, S.M.; "Síntese de furanonaftoquinonas. Dissertação de Mestrado", em redação, ICEX, UFMG, Belo Horizonte.
36. Sandermann, W.; Simatupang, M.H.; *Chem. Ber.* (1964), **97**, 588.
37. Macambira, L.M.A.; Andrade, C.H.S.; Matos, F.J.A.; Craveiro, A.A.; Braz Filho, R.; *Ciênc. e Cult.* (1985), **37**, (Supl.), 502.
38. Thomson, R.H.; *Naturally Occurring Quinones*. Academic Press, Londres (1971).
39. Thomson, R.H.; *Naturally Occurring Quinones III, Recent Advances*, Chapman and Hall, Londres (1987).
40. Khanna, R.N.; Sharma, P.K.; Thomson, R.H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1987), 1821.
41. Chen, C-C; Lee, M.H.; *Hua Hsueh* (1986), **44**, 61; apud *Chem. Abst.* (1986), **105**, 168912 j.
42. Inoue, K.; Chen, C-C; Inouye, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1981), 2764.
43. Inouye, H.; Ueda, S.; Inoue, K.; Nayeshiro, H.; Moritome, N.; *Plant Tissue Culture* (1982), 375.
44. Caetano, L.C.; "Constituintes químicos de *Tecoma stans* Juss." Dissertação de Mestrado, ICEX, UFMG, Belo Horizonte (1983).
45. Oliveira, A.B. de; Raslan, D.S.; Lima, D.P.; *Ciênc. e Cult.* (1986), **38** (Supl.), 625.
46. Brandão, M.A.F.; Vidigal, M.C.S.; Raslan, D.S.; Oliveira, A.B. de; (1990), resultados não publicados.
47. Brandão, M.N.L.; Raslan, D.S.; Oliveira, A.B. de; (1990), resultados não publicados.
48. Pio Corrêa, M.; *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas* (1969), Vol. IV, com a colaboração de L. de A. Penna, Ministério da Agricultura, Rio de Janeiro.
49. Cruz, G.L.; *Dicionário das plantas úteis do Brasil*, Civilização Brasileira, Rio de Janeiro (1978), p.115.
50. Rao, K.V.; McBride, T.J.; Oleson, J.J.; *Cancer Res.* (1968), **26**, 1952.
51. Lima, O.G. de; Maia, M.H.D.; d'Albuquerque, I.L.; *Rev. Inst. Antibiot., Univ. Fed. Pernambuco, Recife* (1961), **3**, 61.
52. Santana, C.F.; Lima, O.G. de; d'Albuquerque, I.L.; Lacerda A.L.; Martins, D.G.; *Rev. Inst. Antibiot., Univ. Fed. Pernambuco, Recife* (1968), **8**, 89.
53. Santana, C.F.; Lins, L.J.P.; Asfora, J.J.; Melo, A.M.; Lima, O.G. de; d'Albuquerque, I.L.; *Rev. Inst. Antibiot., Univ. Fed. Pernambuco, Recife* (1980), **20**, 61.
54. McKelvey, E.M.; Lomedico, M.; Lu, K.; Chadwick, M.; Loo, T.L.; *Clinical Pharmacol. and Therap.* (1979), **25**, 586.
55. Preusch, C.P.; Suttie, J.W.; *Arch. Biochem. Biophys.* (1984), 405.
56. Almeida, E.R.; Silva Filho, A.A.; Santos, E.R.; Lopes, C.A.C.; *J. Ethnopharm.* (1990), **29**, 239.
57. Goel, R.K.; Pathak, N.K.R.; Biswas, M.; Pandey, V.B.; Sanyal, A.K.; *J. Pharm. Pharmacol.* (1987), **39**, 138.
58. Lopes, C.A.C. e Silva Filho, A.A.; X Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Resumos, p.66 (1988a); p.67 (1988b); p.68 (1988c), São Paulo.
59. Boorstein, R.; Pardee, A.B.; *Biochem. and Bioph. Res. Commun.* (1984), **118**, 828.
60. Boothmann, D.A.; Geer, S.; Pardee, A.B.; *Cancer Res.* (1987), **47**, 5361.
61. Schuerch, A.R.; Wehrli, W.; *Eur. J. Biochem.* (1978), **84**, 197.
62. Lagrota, M.H.C.; Wigg, M.D.; Aguiar, A.N.S.; Pinto, M.C.F.R.; Pinto, A.V.; *Rev. Latinoamer. Microbiol.* (1988), **19**, 338.
63. Pinto, A.V.; Ferreira, V.F.; Capella, R.S.; Gilbert, B.; Pinto, M.C.R.; Silva, J.S.; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* (1987), **81**, 609.
64. Lopes, J.N.; Cruz, F.S.; DoCampo, R.; Vasconcelos, M.E.; Sampaio, M.C.R.; Pinto, A.V.; Gilbert, B.; *Ann. Trop. Med. and Parasitol.* (1978), **72**, 1.
65. Ribeiro-Rodrigues, R.; Zani, C.L.; Oliveira, A.B. de; Romanha, A.J.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* (1989), **84**, (Supl.11), 102.
66. Santos, W.G.; Chaves, A.C.L.; Zani, C.L.; Oliveira, A.B. de; Romanha, A.J.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* (1990), **85**, (Supl. I), 39.
67. Chiari, E.; Zani, C.L.; Oliveira, A.B. de; (1990), resultados não publicados.
68. Ikegawa, T.; Furanonaphthoquinone derivative and carcinostatic agent and production thereof. 63.1965.76(A), 15.08.88 (19) *Jp. Int. Cl. C07D307/92, A61K31/34*.
69. Boyd, M.R.; *Principles and Practice of Oncology Updates* (1989), **3**, 1.
70. Raslan, D.S.; Oliveira, A.B. de; (1990), resultados não publicados.
71. Hudson, A.T.; Randall, A.W.; Fry, M.; Ginger, C.D.; Hill, B.; Latter, V.S.; McHardy, N.; Williams, R.B.; *Parasitol.* (1985), **90**, 45.
72. Hammond, D.J.; Burchell, J.R.; Pudney, M.; *Mol. Biochem. Parasitol.* (1985), **14**, 97.
73. Vennerstrom, J.L.; Eaton, J.W.; *J. Med. Chem.* (1988), **31**, 1269.
74. Klayman, D.L.; *Science* (1985), **228**, 1049.
75. Carvalho, L.H.; Rocha, E.M.M.; Raslan, D.S.; Oliveira, A.B. de; Krettli, A.U.; *Braz. J. Med. Bio. Res.* (1988), **21**, 485.
76. Carvalho, L.H.; "Quimioterapia experimental antimalárica com extratos brutos de plantas e compostos quimicamente definidos". Tese de Mestrado, Departamento de Parasitologia, ICB, UFMG/Belo Horizonte (1990).
77. Wagner, H.; Kreher, B.; Jurcic, K.; *Arzneim. Forsch./Drug Res.* (1988), **38**, 273.