

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 12/07/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE QUÍMICA DE ARARAQUARA

PAULO VINÍCIUS GARCIA DE ANTONIO

**Lignanas do extrato etanólico de folhas de
Aristolochia warmingii Mast.**

Araraquara
2021

PAULO VINÍCIUS GARCIA DE ANTONIO

**Lignanas do extrato etanólico de folhas de
Aristolochia warmingii Mast.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química

Orientadora: Profa. Dra. Lourdes Campaner dos Santos

Coorientadora: Profa. Dra. Isabele Rodrigues Nascimento

Araraquara
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

A635L Antonio, Paulo Vinícius Garcia de
Lignanas do extrato etanólico de folhas de *Aristolochia warmingii* Mast. / Paulo Vinícius Garcia de Antonio. –
Araraquara : [s.n.], 2021
99 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química

Orientador: Lourdes Campaner dos Santos
Coorientador: Isabele Rodrigues Nascimento

1. Aristolochiaceae. 2. Aristolochia. 3. Lignanas.
4. Ressonância magnética nuclear. 5. Cromatografia líquida de
alta eficiência. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Lignanas do extrato etanólico de folhas de Aristolochia warmingii Mast"

AUTOR: PAULO VINÍCIUS GARCIA DE ANTONIO

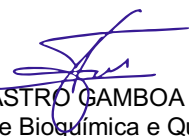
ORIENTADORA: LOURDES CAMPANER DOS SANTOS

COORIENTADORA: ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:



Prof.^a Dr.^a ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. IAN CASTRO GAMBOA (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Profa. Dra. HOSANA MARIA DEBONZI (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biomoleculares / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP - Ribeirão Preto

Araraquara, 12 de julho de 2021

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Paulo Vinícius Garcia de Antonio

Nome em citações bibliográficas: ANTONIO, P. V. G.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química de Araraquara

Rua Professor Francisco Degni, n. 55

Jardim Quitandinha

14800-060 – Araraquara, SP – Brasil

URL da Homepage: www.iq.unesp.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

Graduação em Bacharelado em Química

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Título: Fenilpropanoides de *Aristolochia warmingii* Mast.

Orientador: Isabele Rodrigues Nascimento

Período: 2015 – 2018

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Período: 2015 – 2015

Produção de Cervejas Artesanais (Carga horária: 12h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Período: 2015 – 2015

Técnicas Analíticas de Determinação (Carga horária: 12h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Período: 2016 – 2016

A Beleza Estrutural da Natureza aos Olhos dos Químicos Medicinais (Carga horária: 8h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Período: 2017 – 2017

Perícia Criminal: Toxicologia Forense (Carga horária: 9h)

Helix Cursos, HELIX, Brasil

Período: 2017 – 2017

Química Forense (Carga horária: 8h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Período: 2018 – 2018

Treinamento Base de Dados SciFinder (Carga horária: 2h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Período: 2018 – 2018

Treinamento Bases de Dados Elsevier (Carga horária: 3h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

Período: 2020 – 2020

Química dos Alcaloides Aporfinoídeos e Propriedades Farmacológicas (Carga horária: 5h)

Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil

Período: 2021 – 2021

Modelando sistemas moleculares e biológicos com métodos de Química Quântica (Carga horária: 9h)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Brasil

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

CUNHA, C. L.; **ANTONIO, P. V. G.**; NASCIMENTO, I, R. Tetrahydrofuran lignans from leaves of *Aristolochia warmingii* Mast.. 2019 (*In*: 42^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, período de 27 a 30/05/2019 - Joinville/SC).

ANTONIO, P. V. G.; NASCIMENTO, I. R.; CUNHA, C. L. Fenilpropanoides de folhas de *Aristolochia warmingii*. 2018 (*In*: 40^o Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 1^a Fase, período de 26 a 27/09/2018 - Araraquara/SP)

ANTONIO, P. V. G.; NASCIMENTO, I. R.; CUNHA, C. L. Fenilpropanoides de folhas de *Aristolochia warmingii*. 2018 (*In*: 40^o Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2^a Fase, período de 21 a 22/11/2018 - São Paulo/SP)

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS, CONGRESSOS, EXPOSIÇÕES E FEIRAS

3^o Escola de Modelagem Molecular da UNESP (3^o EMMUnesp). 2021.

Ciclo de Seminário Docente: "O incrível mundo dos vidros" (Prof. Dr. Marcelo Nalin). 2018.

Ciclo de Seminário Docente: "Síntese e estudo de peptídeos com ação antimicrobiana (Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido). 2018.

X Encontro dos PET Química do Estado de São Paulo - EPQuiSP. 2018.

1ª Escola de Modelagem Molecular - UNESP Araraquara. 2017.

IX Encontro dos PET Química do Estado de São Paulo - EPQuiSP. 2017.

Palestra: Aplicações da Química na Guerra - 47º Semana da Química. 2017.

Palestra: Cafeína, herói ou vilão? - 47º Semana da Química. 2017.

Palestra: Motivação para Ensinar e Aprender - 47º Semana da Química. 2017.

Palestra: O fazer ciência em dez palavras ou, de onde vem, mesmo, o conhecimento - 47ª Semana da Química. 2017.

Palestra: Uma Química mais Verde - 47º Semana da Química. 2017.

Palestra de Abertura Solene e Homenagem - 47º Semana da Química. 2017.

VI Para Pensar o PET. 2017.

Palestra: Biocatálise, Biotransformação e Biodegradação de Moléculas Orgânicas - 46º Semana da Química. 2016.

Palestra: Química das Drogas - 46º Semana da Química. 2016.

Palestra: Síntese de Compostos Bioativos empregando Química Verde - 46º Semana da Química. 2016.

Palestra de Abertura e Homenagem - X Dia do Químico. 2015.

Dedico este trabalho aos meus pais, Afonso e Cláudia, por todo amor, carinho, paciência e incentivo que me deram ao longo de toda essa jornada. Vocês são meus pilares.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todos os conselhos, apoio, amor, carinho e paciência ao longo dessa jornada, mesmo nos momentos mais difíceis. Vocês foram e são meus maiores incentivadores e por tudo isso sou muito grato.

À Profa. Dra. Isabele Rodrigues Nascimento, por toda confiança depositada, pela paciência, ensinamentos, conselhos e, principalmente, por sempre acreditar no potencial de seus estudantes e dar o seu melhor a cada dia por cada um de nós. Seu jeito bondoso e respeitoso de ser e seu entusiasmo fez do ambiente de trabalho por todos esses anos um lugar prazeroso e agradável de se estar.

À Profa. Dra. Lourdes Campaner dos Santos, pelas contribuições a este trabalho.

À Camila Luiza Cunha, por todo o companheirismo, paciência e apoio, desde a época da Iniciação Científica. Sua alegria sempre deixou as manhãs e tardes no laboratório mais leves e agradáveis. Aprendi muito com você, a eterna “rainha do RMN”, e sua amizade é um dos presentes valiosos que levo dessa jornada com muito carinho.

Aos companheiros de laboratório, Mayra, Leonardo e Lara, por todas as risadas, bons momentos e aprendizados.

Aos meus queridos amigos Fauller e Letícia, pelo apoio, risadas e momentos alegres que tivemos juntos. Vocês são muito especiais para mim.

Ao Dr. Nivaldo Boralle, pela realização dos experimentos de RMN e pelos momentos de muito aprendizado e boas conversas.

A todos os funcionários do Instituto de Química, independente de função ou departamento, que sempre estão dispostos a ajudar no que for necessário e que, por suas ações, tornam o ambiente da Universidade um lugar melhor e agradável.

Ao Instituto de Química, pelo espaço cedido, bem como por todo o suporte e infraestrutura necessários para a realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida, processo nº 132412/2019-5.

A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

“When life gives you lemonade, make lemons. Life will be all like whaaat?!”

(Phil Dunphy)

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo determinar a composição química do extrato etanólico de folhas da espécie *Aristolochia warmingii* Mast. (Aristolochiaceae). O extrato foi fracionado utilizando técnicas cromatográficas, tais como Cromatografia em Coluna (CC) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em fase reversa acoplada a Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD). As substâncias isoladas foram analisadas por Ressonância Magnética Nuclear e Polarimetria. Ao final foram identificadas dez substâncias, sendo elas: as lignanas tetraidrofurofurânicas epiudesmina, filigenina, episesamina, fargesina, eudesmina e kobusina; a lignana dibenzilbutirolactônica kusunoquinina; duas lignanas tetraidrofurânicas; e o ciclitol metoxilado sequitol.

Palavras-chave: Aristolochiaceae; *Aristolochia warmingii*; lignanas.

ABSTRACT

The present study aimed to determine the chemical composition of the ethanolic extract from the leaves of *Aristolochia warmingii* Mast. (Aristolochiaceae). The extract was fractionated using chromatographic techniques, such as Column Chromatography (CC) and High-Pressure Liquid Chromatography in reverse phase coupled with a Diode-Array Detector (HPLC-DAD). The compounds were analyzed by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Polarimetry for the measure of optical activity. Ten compounds were identified: six tetrahydrofuran lignans (epieudesmin, phillygenin, episesamin, fargesin, eudesmin, and kobusin); one dibenzylbutyrolactone lignan (kusunokinin); two tetrahydrofuran lignans; and one methoxylated cyclitol (sequoitol).

Keywords: Aristolochiaceae; *Aristolochia warmingii*; lignans.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Página do Papiro de Éber	17
Figura 2 - Estrutura química dos corantes brasilina, genipina e bixina.....	20
Figura 3 - Algumas substâncias isoladas de produtos naturais e/ou sintetizadas durante os séculos XIX e XX.....	22
Figura 4 - Distribuição geográfica das espécies de plantas da família Aristolochiaceae	25
Figura 5 - Alguns exemplos de espécies de plantas do gênero <i>Aristolochia</i>	26
Figura 6 - Algumas substâncias bioativas identificadas em espécies de <i>Aristolochia</i>	28
Figura 7 - Mecanismo de ação sugerido para AAI e AAI.....	31
Figura 8 - <i>Aristolochia warmingii</i>	32
Figura 9 - Substâncias isoladas do extrato acetônico de folhas de <i>A. warmingii</i>	33
Figura 10 - Esqueletos carbônicos de lignanas	37
Figura 11 - Rota biossintética para formação do álcool coniferílico.....	38
Figura 12 - Acoplamento oxidativo entre moléculas de álcool coniferílico na formação das lignanas furofurânica (+)-pinoresinol e (-)-pinoresinol (DIR: Proteína Dirigente)	39
Figura 13 - Principais acoplamentos oxidativos para o álcool coniferílico	41
Figura 14 - Rotas biossintéticas de algumas lignanas principais (setas tracejadas: rota não determinada)	42
Figura 15 - Algumas lignanas com atividades biológicas reportadas	44
Figura 16 - Fracionamento do extrato etanólico de <i>Aristolochia warmingii</i>	49
Figura 17 - Lignanas tetraidrofurofurânicas isoladas.....	51
Figura 18 - Intervalos de deslocamentos químicos para H-7 e H-7' de lignanas tetraidrofurofurânicas	52
Figura 19 - Valores de $\Delta\delta_{H-9}$ e $\Delta\delta_{H-9}$ observados para diferentes configurações relativas em lignanas tetraidrofurofurânicas	53
Figura 20 - Kusunoquinina.....	62
Figura 21 - Lignanas tetraidrofurânicas isoladas.....	64
Figura 22 - Diferenciação dos valores de deslocamento químico dos hidrogênios H-7, H-7', H-8 e H-8' das lignanas tetraidrofurânicas. Espectros obtidos em CD ₃ OD.	65

Figura 23 - Principais correlações no mapa de contornos HMBC para IX	68
Figura 24 - Fórmula estrutural do myo-inositol e da substância X	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de RMN de ^1H de I (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	54
Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H de II (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	55
Tabela 3 - Dados de RMN de ^1H de III (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	56
Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H de IV (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	57
Tabela 5 - Dados de RMN de ^1H de V (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	58
Tabela 6 - Dados de RMN de ^1H de VI (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	59
Tabela 7 - Dados de rotação óptica $[\alpha]_D$ para as substâncias I-VI (CHCl_3 , $c = \text{g}/100 \text{ mL}$)	60
Tabela 8 - Dados de RMN de ^1H de VII (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$)	63
Tabela 9 - Dados de RMN de ^1H de VIII (CDCl_3 , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	66
Tabela 10 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de IX (CD_3OD , $J = \text{Hz}$, 14,1 T)	69
Tabela 11 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de X (D_2O , $J = \text{Hz}$)	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ	Deslocamento químico
$[\alpha]_D$	Rotação óptica
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
DAD	Detector de Arranjo de Diodos
EM	Espectrometria de Massas
FM	Fase móvel
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
MeOH	Metanol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<i>s</i>	Simpleto
<i>s/</i>	Simpleto largo
<i>t</i>	Triplete
<i>t/</i>	Triplete largo
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 A família Aristolochiaceae	24
1.2 O gênero <i>Aristolochia</i>	25
1.3 A espécie <i>Aristolochia warmingii</i> Mast.	32
1.4 Lignanas e neolignanas	36
2 OBJETIVOS	45
2.1 Objetivos específicos	45
3 METODOLOGIA	46
3.1 Solventes	46
3.2 Equipamentos	46
3.3 Análises cromatográficas	47
3.4 Coleta e identificação do material vegetal, e preparação dos extratos	47
3.5 Isolamento e purificação das substâncias	48
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1 Triagem química dos extratos etanólico e etanólico Soxhlet	50
4.2 Lignanas tetraidrofurofurânicas (I-VI)	50
4.2.1 Análise das medidas de rotação óptica das lignanas furofurânicas I-VI.....	59
4.3 Lignana dibenzilbutirolactônica (VII)	62
4.4 Lignanas tetraidrofurofurânicas (VIII e IX)	64
4.5 Ciclitol metoxilado (X)	70
5 CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE	83

1 INTRODUÇÃO

Desde tempos imemoriais, a humanidade nutre fascínio pela Natureza e seu incrível e complexo maquinário químico e biológico. Fascínio esse que, além de derivar de um senso de apreço e anseio de adquirir conhecimento sobre o mundo ao redor, também é motivado pela necessidade dos seres humanos de aproveitar os recursos naturais para suprir suas necessidades mais básicas. Neste contexto, a Química de Produtos Naturais se faz muito presente. De fato, pode-se dizer que a área de Produtos Naturais sempre andou lado a lado com o próprio decorrer da história humana, sobretudo na área medicinal para cura ou tratamento de doenças, que pode ter sido uma das primeiras e principais razões do emprego de plantas pela humanidade.

Muito antes do surgimento dos primeiros sistemas de escrita, as civilizações já faziam uso de plantas para fins alimentícios ou mesmo como remédios. No período Pré-histórico, por exemplo, é provável que a descoberta das propriedades úteis ou nocivas de vegetais se desse por meio de tentativas e erros. Ou seja, o conhecimento era exclusivamente de âmbito empírico e limitado apenas a conclusões que se obtinham por observar os efeitos que determinadas plantas exerciam em outros humanos, ou mesmo o comportamento de animais em relação a elas. Algumas eram também tidas como lendárias ou capazes de conceder poderes divinos, o que as incluíam em rituais religiosos como uma forma de aproximar o ser humano primitivo com a figura de seus deuses. É claro que, devido à inexistência de um sistema caligráfico, muito do conhecimento adquirido por uma geração era transmitido, a princípio, de forma unicamente oral às gerações seguintes (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

Com o advento dos primeiros sistemas de escrita, o uso de plantas com fins terapêuticos passa a ser documentado em detalhes pelas civilizações. Os primeiros registros nesse sentido remontam à pelo menos 2900-2600 AEC, e relatam o uso de aproximadamente 1000 produtos derivados de plantas utilizadas na região da Mesopotâmia, dentre elas óleos de cedro (*Cedrus* sp.), alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), mirra (*Commiphora* sp.) e até mesmo a papoula (*Papaver somniferum*). Essas espécies ainda são utilizadas atualmente para o tratamento de gripes, resfriados, infecções parasitárias e bacterianas, e inflamação. É ainda durante o período da Antiguidade que surge, no

Egito, um dos documentos mais representativos e notáveis acerca do uso de plantas medicinais pelo homem, o Papiro de Éber (Figura 1). Datado de cerca de 1550-1500 AEC, este tratado médico enumera mais de 100 doenças e descreve cerca de 700-800 drogas de origem vegetal e animal como formas de tratamento. Também inclui remédios populares, incluindo extratos de plantas, venenos de animais e até mesmo óleos vegetais. Algumas das plantas ali citadas ainda são utilizadas hoje em dia, como, por exemplo, funcho, coentro, genciana, zimbro, sene, timo e losna (CRAGG; NEWMAN, 2013; MONTEIRO; BRANDELLI, 2017)

Figura 1 - Página do Papiro de Éber



Fonte: Eber papyrus. US National Library of Medicine. Disponível em: <http://resource.nlm.nih.gov/101436767>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

Venenos também foram descobertos durante a Idade Antiga e aproveitados para fins de defesa e caça. Extratos vegetais eram até mesmo utilizados como uma forma de execução, algo comum de ocorrer na Grécia Antiga. O exemplo mais conhecido nesse contexto é o de Sócrates, que foi sentenciado à morte por ingestão de uma bebida a base de cicuta (*Conium maculatum*), que continha em sua composição química o alcaloide altamente tóxico coniina. Nesse período destacam-se dois filósofos importantes que contribuíram com estudos de história natural. O primeiro deles foi Hipócrates (460-377 AEC), considerado o “pai da medicina”. Hipócrates se destacou por observar a natureza como guia para a escolha de remédios, fato este que o levou a escrever sua obra *Corpus Hipocraticum*, um conjunto de cerca de 70 livros que sintetizavam os conhecimentos médicos de seu tempo e indicavam tratamentos e remédios vegetais adequados para vários tipos de enfermidades. O segundo foi Teofrasto (372-287 AEC), que escreveu uma série de livros detalhando a história das plantas de sua época. Em suas obras, chegou a listar mais de 455 plantas tidas como medicinais e que formaram o primeiro herbário ocidental. Teofrasto também registrou o uso da espécie *Papaver somniferum* e suas propriedades analgésicas oriundas da presença do, na época desconhecido, alcaloide morfina (PINTO et al., 2002; VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

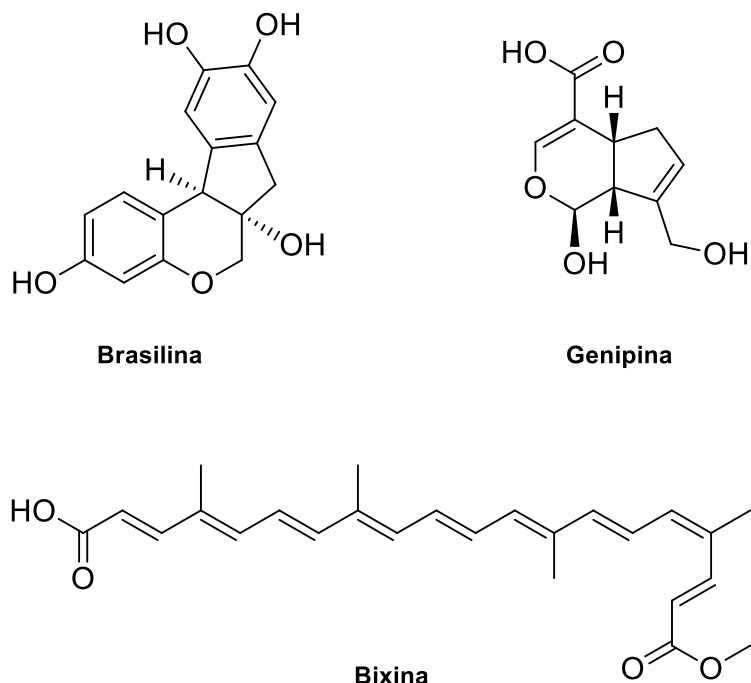
Já durante a era cristã, mais especificamente em seu primeiro século, Pedanius Dioscorides (40-90 EC), médico grego e militar, viajou com os exércitos romanos pelo então “mundo conhecido” e catalogou as coleções e uso de ervas medicinais pelos lugares em que passava. Seus dados e observações foram compilados em sua obra *De Materia Medica*. Nela, Dioscorides já descrevia o uso do ópio tanto como medicamento, quanto veneno, e ainda sugeriu o uso do salgueiro branco (*Salix alba* L.) como tratamento para dor, fato este que seria corroborado séculos mais tarde pela descoberta da presença de salicinas em sua composição química. Logo no século seguinte, Claudius Galeno (129-216 EC), médico e filósofo grego, desenvolve misturas complexas com base em preparações antigas relatadas pelos egípcios e gregos. Essas misturas vieram a ficar conhecidas como “misturas galênicas”, ou também “cura-tudo” (PINTO et al., 2002; CRAGG; NEWMAN, 2013; MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

Com a chegada da Idade Moderna, o mundo se tornava um lugar maior em consequência das Grandes Navegações e, com elas, a descoberta de novos continentes, o que expandiu consideravelmente o arsenal terapêutico de origem vegetal. Paralelo a este evento, surgiam as ideias de Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), também conhecido como Paracelso, sendo a mais famosa a teoria da assinatura dos corpos, segundo o qual a atividade farmacológica de uma planta estaria relacionada ao aspecto morfológico da mesma. É também de Paracelso a noção de que a diferença entre o efeito terapêutico e o efeito tóxico está na dose do medicamento (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

O contato com os mais diferentes grupos étnicos lograram valiosas contribuições para o avanço dos Produtos Naturais, bem como no entendimento de suas propriedades biológicas. Neste contexto, a história do Brasil está intimamente ligada ao próprio comércio de Produtos Naturais. Diante da escassez de remédios trazidos da Europa, os médicos portugueses que aqui chegaram em 1500 logo precisaram perceber a importância dos remédios aos quais os indígenas faziam uso. Não só isso, notaram também o enorme potencial natural que a terra em que haviam desembarcado possuía. Quando Portugal começou a perder suas fontes de especiarias, uma corrida se iniciou atrás daquelas que eram facilmente encontradas em solo brasileiro, tais como canela, baunilha, cravo, anil, raízes aromáticas, sementes oleaginosas, e outras. Em meio a tudo isso, também se destacava uma das espécies mais importantes da época: o pau-brasil (*Cesalpinia echinata*). Dela se extraía um corante avermelhado que mais tarde atribuiu-se à presença de uma substância batizada de brasilina. Este corante era largamente utilizado no tingimento de roupas e também como tinta de escrever, e o mesmo já era conhecido pelas Índias Orientais desde a Idade Média. Quando se leva em conta que, até o final do século XIX, somente corantes naturais eram disponíveis, então é fácil perceber que esses produtos eram altamente valiosos para os colonizadores, tanto que o pau-brasil ocupou o centro da história brasileira durante todo o primeiro século de colonização. Outros corantes também eram extraídos e utilizados pelos indígenas, tais como a bixina, encontrada nas sementes do fruto de urucum (*Bixa orellana*), e a genipina, da seiva do fruto de jenipapo (*Genipa americana*) (PINTO et al., 2002; VIEGAS JR;

BOLZANI; BARREIRO, 2006; ALMEIDA; MARTINEZ; PINTO, 2017). A Figura 2 ilustra a estrutura química dos corantes mencionados.

Figura 2 - Estrutura química dos corantes brasilina, genipina e bixina



Fonte: Elaborado pelo autor

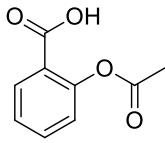
A partir do início do século XIX se tem início à descoberta racional de drogas oriundas de plantas, com o pontapé inicial sendo dado pelo alemão Friedrich Serturmer, que foi bem-sucedido em isolar o agente analgésico e indutor de sono do ópio, o qual ele batizou de *morphium* (morfina), em alusão ao deus grego do sono, Morfeu. A grande importância da morfina como analgésico foi reconhecida após a invenção da seringa hipodérmica (1853), sendo amplamente utilizada pelas tropas dos Estados Unidos durante a Guerra da Secessão (1861-1865). O trabalho de isolamento desenvolvido por Serturmer desencadeou estudos de outras ervas medicinais, e durante as décadas seguintes, vários produtos naturais bioativos, sobretudo alcaloides, foram isolados de suas fontes naturais, tais como capsaicina (1816, *Capsicum* sp.), cafeína (1819, sementes de café), atropina (1819, *Atropa beladonna* L.), colchicina (1820, *Colchicum autumnale*), nicotina (1828, *Nicotiana tabacum*), cocaína (1860, *Erithroxylum coca*) e

também a quinina. Esta última foi isolada por Pelletier e Caventou em 1820 da quina (*Cinchona* L.), e por muitos anos foi o único princípio ativo eficaz no tratamento de malária. De notável menção são também os estudos conduzidos por Johann A. Buchner em 1828 no Instituto de Munique, em que isolou uma pequena quantidade de salicina a partir do extrato de *Salix alba*. Em 1860, Hermann Kolbe, visando melhorar a qualidade e rendimento das salicinas obtidas do extrato natural, sintetiza, junto aos seus alunos, o ácido salicílico e seu sal sódico a partir do fenol. Por fim, em 1898, Felix Hofmann, buscando uma substância que apresentasse menos efeitos colaterais que os salicilatos de sódio, descobre o ácido acetilsalicílico (AAS), que embora possuísse caráter ácido reduzido, ainda assim mantinha sua propriedade analgésica (SNEADER, 2005; VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; ATANASOV et al., 2015).

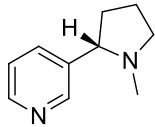
Ao longo do século XX há um aumento expressivo de trabalhos envolvendo não somente isolamento de substâncias, mas também propostas de suas sínteses. É durante esta época que se tem os primeiros relatos de síntese de substâncias de natureza esteroideal que, até então, somente haviam sido isoladas, tais como colesterol (1951) e a cortisona (1952). Também ocorrem as primeiras sínteses dos alcaloides quinina (1945), estriquinina (1954) e reserpina (1958). Paralelo a isso são reportados os isolamentos da galantamina, um inibidor colinesterásico presente na espécie *Galanthus nivalis* L.; da artemisinina, derivada da erva chinesa tradicional *Artemisia annua* L. e dotada de atividade antimalárica e anticâncer; e do paclitaxel, um poderoso agente anticâncer obtido a partir da casca da espécie *Taxus brevifolia*. Com o descobrimento da penicilina em 1928, uma era de exploração de fármacos a partir de micro-organismos se iniciou na década de 30, que forneceu os fundamentos científicos e financeiros para a indústria farmacêutica moderna pós-Segunda Guerra Mundial. O uso de extratos e produtos naturais parcialmente purificados passaram a ser substituídos gradativamente pelo uso de substâncias puras (PINTO et al., 2002; SNEADER, 2005; VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006; ATANASOV et al., 2015).

A Figura 3 ilustra algumas das substâncias isoladas e/ou sintetizadas durante os séculos XIX e XX.

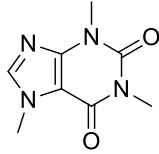
Figura 3 - Algumas substâncias isoladas de produtos naturais e/ou sintetizadas durante os séculos XIX e XX



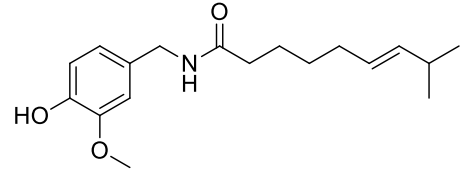
Ácido acetilsalicílico



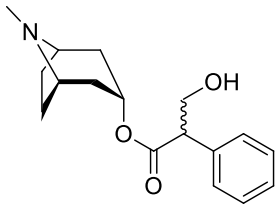
Nicotina



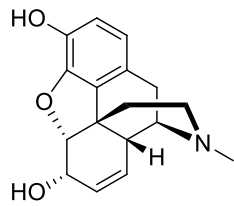
Cafeína



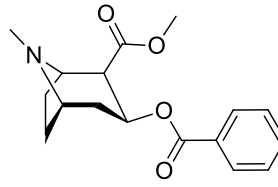
Capsaicina



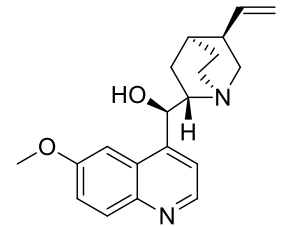
Atropina



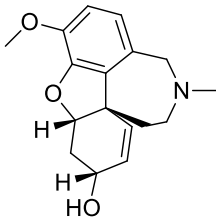
Morfina



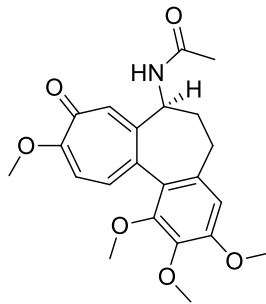
Cocaína



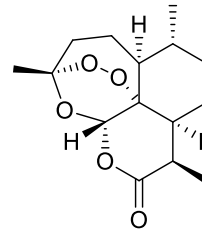
Quinina



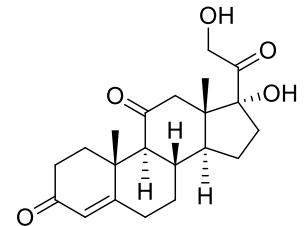
Galantamina



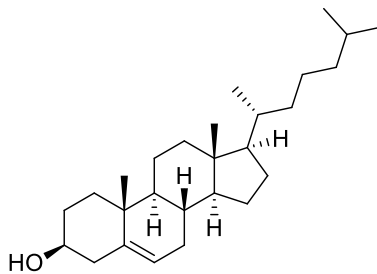
Colchicina



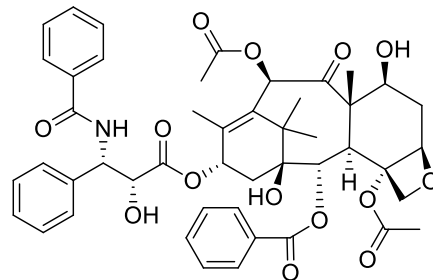
Artemisinina



Cortisona



Colesterol



Paclitaxel

Fonte: Elaborado pelo autor

Com certeza, a área de Produtos Naturais carrega consigo um legado histórico extremamente rico e cujas contribuições e importância perduram até os dias atuais. Para se ter uma ideia, das 1073 entidades químicas pertencentes ao grupo de moléculas pequenas aprovadas entre 1981 e 2010, apenas 36% eram puramente sintéticas, enquanto mais da metade eram derivadas ou inspiradas em fontes naturais (ATANASOV et al., 2015). Ainda outro levantamento recente realizado por Cragg e Newman (2020) revelou que, mesmo em anos recentes, novas substâncias bioativas foram descobertas em razão de novas pesquisas e estudos, com cerca de 506 fármacos baseados em Produtos Naturais aprovados entre 1981 e 2019, sobretudo com capacidades antiviral, bactericida, antiparasitária, antitumoral e muitas outras (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Atualmente, o paradigma de grandes indústrias farmacêuticas se apoia no uso de bibliotecas sintéticas, química combinatorial e técnicas como a de *high throughput screening* (HTS) para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Limitações na descoberta de novos compostos com atividade biológica desejada e a dificuldade em adaptar algumas dessas técnicas para produtos naturais tem levado a um declínio, em anos recentes, no interesse por produtos naturais. Entretanto, estruturas químicas sintéticas muitas vezes apresentam atividades biológicas menos específicas por conta de fatores como: número reduzido de centros estereogênicos, massas moleculares menores, maior número de ligações com rotações livres permitidas, tamanhos de cadeia maiores, e quantidade e complexidade reduzida de anéis em suas estruturas. Por outro lado, moléculas oriundas de produtos naturais são tidas como privilegiadas e possuem propriedades que são otimizadas para servir a diferentes funções biológicas. Não raro elas apresentam também atividades biológicas seletivas e afinidades de ligação por receptores específicos e relevantes para sua função biológica, além de serem dotadas de uma alta diversidade e complexidade química características de suas rotas biossintéticas. Sendo assim, embora haja desafios no desenvolvimento de fármacos baseados em produtos naturais, ela pode ser um aliado importante na descoberta de novas substâncias, sobretudo com o avanço expressivo ocorrendo em tecnologia nas áreas de determinação analítica, engenharia genética e de sistemas de cultivo (ATANASOV et al., 2015, 2021; KHAN, 2018; LI; VEDERAS, 2009; NEWMAN; CRAGG, 2020).

Uma estimativa proposta por Cragg e Newman (2013) aponta que apenas 6% de um total de cerca de 500.000 espécies de plantas foi sistematicamente investigado quanto às suas propriedades farmacológicas, e apenas 15% quanto à sua fitoquímica. Embora o número de espécies caracterizadas muito provavelmente seja maior atualmente devido aos esforços contínuos em pesquisas na área, é razoável pensar que, com certeza, existe muito trabalho a ser feito que, aliado aos avanços tecnológicos e científicos, ainda poderá render muitas descobertas notáveis ao longo das próximas décadas (CRAGG; NEWMAN, 2013).

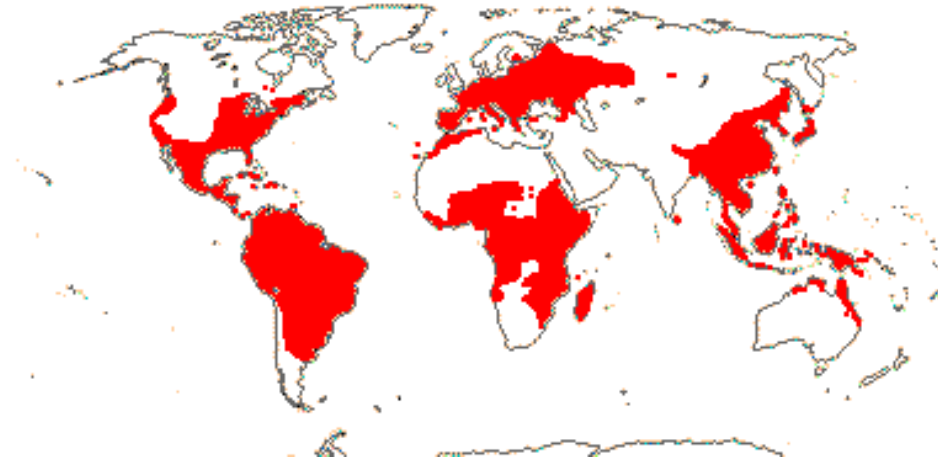
Tendo em vista o que foi discutido, é de suma importância que mais estudos sejam conduzidos na área de Produtos Naturais para aprofundar cada vez mais o conhecimento que a humanidade tem acerca do potencial da flora, em especial a possibilidade de descoberta de novas substâncias bioativas e mais eficazes no tratamento de doenças. Há mais de 35.000 espécies vegetais somente no Brasil, que é um país extremamente privilegiado em termos de biodiversidade (Flora do Brasil 2020). Nesse sentido, este trabalho teve como objeto de estudo uma planta cujo gênero, *Aristolochia*, possui pelo menos 550 espécies catalogadas, muitas das quais ainda não foram investigadas quimicamente ou farmacologicamente, ou até foram, mas não em sua totalidade, e as que foram apresentaram resultados promissores no isolamento e identificação de substâncias bioativas. Desta forma, um detalhamento acerca da família, gênero e espécie tratados neste estudo será dado nas próximas seções.

1.1 A família Aristolochiaceae

A família Aristolochiaceae é caracterizada sob a ordem das Piperales (APG IV, 2016), que é um dos clados mais ricos em espécies dentre as angiospermas. Embora muitas divisões já tenham sido propostas para esta família, ela é tradicionalmente dividida em duas subfamílias e quatro gêneros: Asaroideae, contendo os gêneros *Asarum* L. e *Saruma* Oliv.; e Aristolochioideae, contendo os gêneros *Aristolochia* L. e *Thottea* Rottb. Juntos, esses gêneros somam 600-700 espécies de plantas, sendo *Aristolochia* o mais representativo, com cerca de 550 espécies, seguido por *Asarum*, com um pouco mais de 100 espécies reportadas. Espécies dentre a subfamília Asaroideae são

encontradas principalmente em regiões temperadas mais ao norte, com um centro de diversidade na região asiática, como ocorre com as espécies do gênero *Saruma*, endêmicas à China central. Já para o caso da subfamília Aristolochioideae, as espécies do gênero *Thottea* são restritas às regiões tropicais da Ásia, enquanto espécies de *Aristolochia* podem ser encontradas tanto em regiões tropicais quanto subtropicais ao redor do mundo (Figura 4) (GONZÁLEZ, 2012; NASCIMENTO; CERVI; GUIMARÃES, 2010; TIAN-SHUNG et al., 2005; WANKE et al., 2007).

Figura 4 - Distribuição geográfica das espécies de plantas da família Aristolochiaceae



Fonte: *Angiosperm Phylogeny Website*. Disponível em: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/welcome.html>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

1.2 O gênero *Aristolochia*

O gênero *Aristolochia* é o único dentre aqueles descritos para a família Aristolochiaceae a ser encontrado em território brasileiro, em que se tem, pelo menos, 83 espécies catalogadas (Flora do Brasil, 2020). Plantas deste gênero recebem muitos nomes populares, alguns deles sendo “jarrinha”, “papo-de-peru”, “caçaú”, “cipó mil-homens”, “mata-porcos” e “milome”, e são geralmente observadas nas formas de trepadeiras, arbustos, subarbustos e ervas (Figura 5) (CAPPELARI JR., 2002; FREITAS; ALVES-ARAÚJO, 2017). Já seu nome científico provém da contração entre os termos gregos *aristos* (melhor) e *lochios* (descarga uterina ou expulsão da placenta). Isso porque essas espécies são muito utilizadas como forma de tratamento para males do estômago

e intestino, bem como por suas propriedades abortivas. Outros usos na medicina popular remetem, ainda, às suas capacidades antiofídicas, anti-inflamatórias, antissépticas, analgésicas, antifúngicas, expectorantes e outras (CHAWLA et al., 2013; FREITAS, 2016; KUO; LI; WU, 2012; LOPES; NASCIMENTO; SILVA, 2001).

Figura 5 - Alguns exemplos de espécies de plantas do gênero *Aristolochia*.

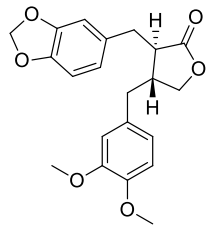


Fonte: Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br>. Acesso em: 20 de maio de 2021.

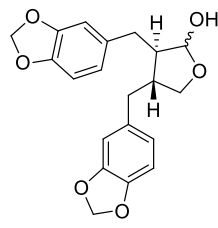
Quando se trata de sua composição química, o gênero *Aristolochia* se destaca por conter uma diversidade considerável de metabólitos secundários reportados na literatura, tais como terpenoides, lignoides, alcaloides, flavonoides, derivados fenólicos, ácidos graxos e outros. A grande variabilidade química de substâncias encontradas é responsável por atividades biológicas interessantes, o que as tem tornado alvo de interesse crescente entre estudos envolvendo essas espécies. Por exemplo, em se tratando de compostos isolados de espécies de *Aristolochia*, vale mencionar as lignanas tetraidrofurfurânicas (-)-epieudesmina e (+)-sesamina por suas atividades antitripanossomal; as lignanas tetraidrofurfurânicas talaumidina, aristolignina e nectrandina B por suas atividades neuroprotetoras; os terpenos (-)-kaur-15-en-17-ol, ácido (-)-kaur-16-en-19-oico e ácido (-)-copálico por suas atividades inseticida, antiespasmódica e

antitripanossomal, respectivamente; a cumarina 7,9-dimetoxitariacuripirona, com atividade antibacteriana; o flavonoide kaempferol, com propriedades anti-inflamatórias; e o ácido aristolóquico IVa, aristolamida II e aristolactama IIIa, por suas atividades anti-inflamatórias (CHAWLA et al., 2013; LOPES; NASCIMENTO; SILVA, 2001). Também são de grande relevância as lignanas (-)-cubebina, com atividades antitripanossomal, anti-inflamatória, analgésica, vasorelaxante, antiprotozoária e neuroprotetora; e (-)-kusunoquinina, com atividades antitripanossomal, anti-inflamatória, analgésica, antimutagênica e quimiopreventiva (Figura 6) (PISSURNO; LAURENTIZ, 2017; RAJALEKSHMI et. al., 2016; SOMANI et. al., 2017)

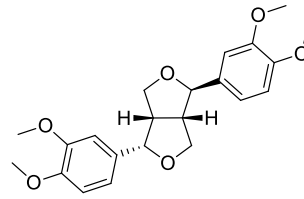
Figura 6 - Algumas substâncias bioativas identificadas em espécies de *Aristolochia*



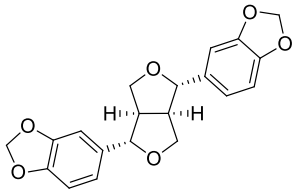
(-)-kusunoquinina



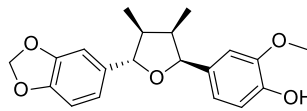
(-)-cubebina



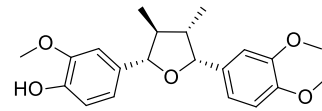
(-)-epieudesmina



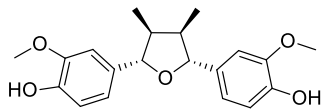
(+)-sesamina



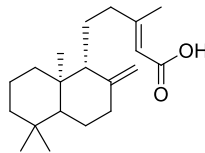
talaumidina



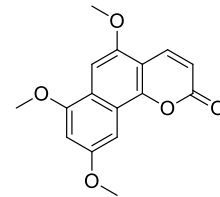
aristolignina



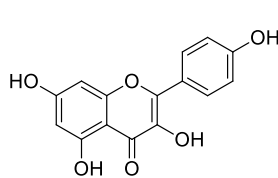
nectandrina B



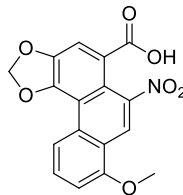
ácido copálico



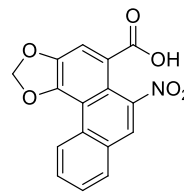
7,9-dimetoxitariacuripirona



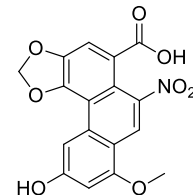
kaempferol



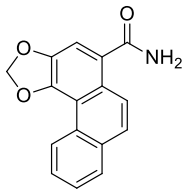
ácido aristolóquico I



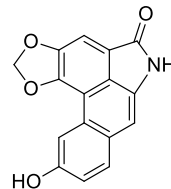
ácido aristolóquico II



ácido aristolóquico IVa



aristolamida II



aristolactama IIIa

Fonte: Elaborado pelo autor

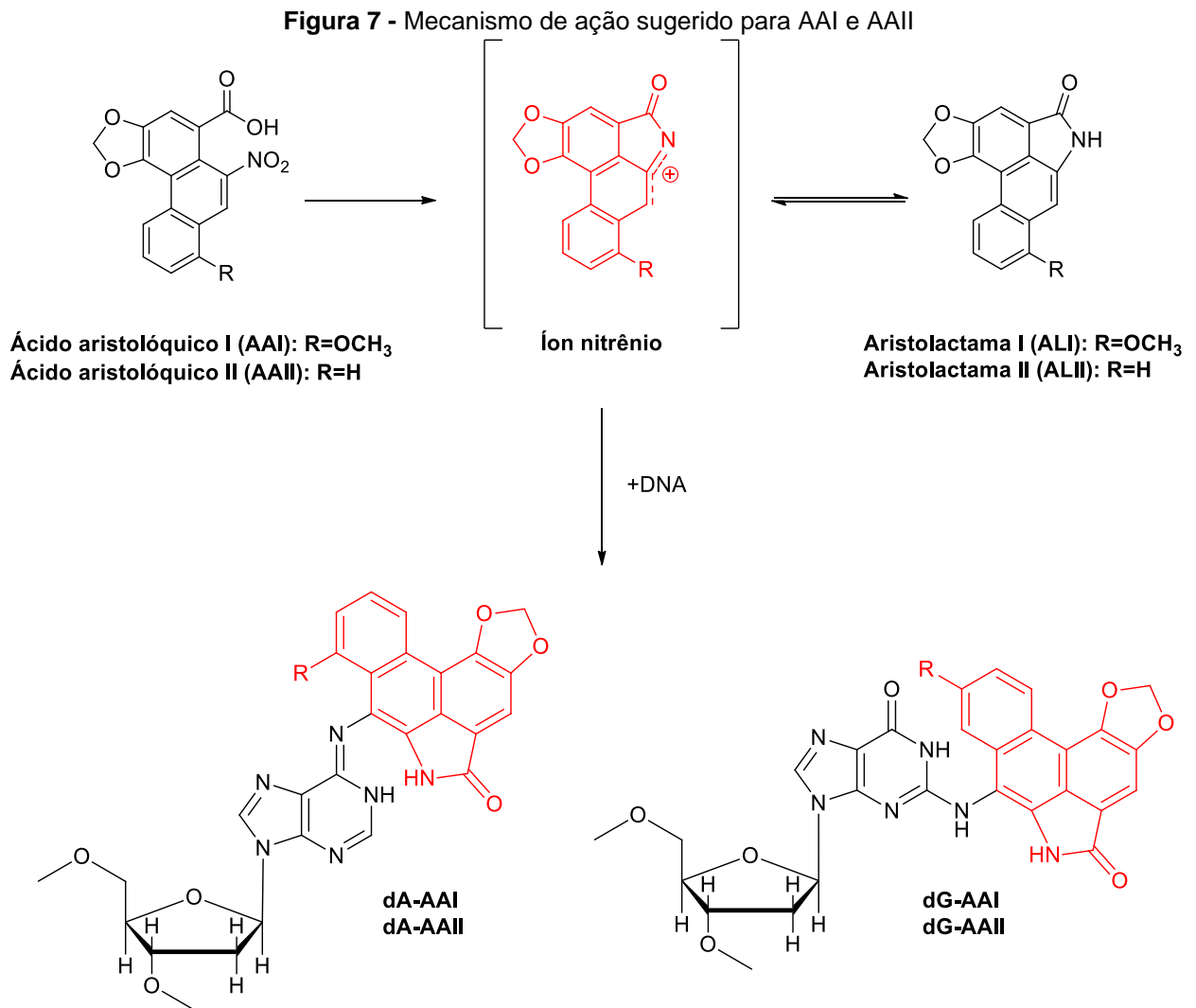
Embora espécies do gênero *Aristolochia* apresentem perspectivas promissoras para estudos químicos e biológicos, é necessário cautela em seus usos com fins terapêuticos, uma vez que algumas espécies contêm em sua composição química os chamados ácidos aristolóquicos, cujas propriedades carcinogênicas e nefrotóxicas trazem graves riscos, a médio e longo prazo, para quem faz uso indiscriminado dessas plantas.

O contexto histórico envolvendo o perigo dessas substâncias remonta à década de 1990. Entre os anos 1991 e 1992, na Bélgica, houve um aumento expressivo do número de pacientes que deram entrada em salas de emergência com sintomas de insuficiência renal. Os pacientes eram majoritariamente do sexo feminino e tiveram seus sintomas rapidamente progredidos de uma nefrite intersticial para sinais de falência renal em questão de meses. Estudos epidemiológicos, conduzidos por centros de Nefrologia, revelaram um aumento na admissão de pacientes exibindo o mesmo padrão de sintomas e que precisaram passar por hemodiálise entre 1991 e 1992. Estima-se que os casos tenham superado a marca de 100 indivíduos afetados na época. A razão daquele quadro clínico era o uso de pílulas de emagrecimento a base de ervas chinesas. No entanto, as espécies de ervas que normalmente faziam parte da composição daquelas pílulas eram *Stephania tetrandia* e *Magnolia officinalis*, que não apresentam nefrotoxicidade aparente. Na verdade, a real causa do problema se deu por conta de uma substituição acidental ocorrida em 1990 da erva *Stephania tetrandia* (“Han Fang Ji”) pela espécie *Aristolochia fangchi* (“Gang Fang Ji”), muito por conta de ambas pertencerem à família “fang ji” de ervas tradicionais chinesas e terem nomenclatura similar. Estudos químicos puderam demonstrar, então, que os ácidos aristolóquicos I e II presentes em *Aristolochia fangchi* estavam causando os sintomas observados na época. De início, essa patologia ficou conhecida como Nefropatia das Ervas Chinesas, mas após a constatação dos ácidos aristolóquicos serem responsáveis pelos sintomas, a doença teve sua identificação apropriadamente alterada para Nefropatia do Ácido Aristolóquico (AAN, *Aristolochic Acid Nephropathy*), uma nefrite intersticial progressiva caracterizada pelo aumento de creatinina sérica, profunda anemia e leve proteinúria, bem como fibrose severa. Frequentemente, AAN é também acompanhada de carcinoma, mais comumente carcinoma urotelial do

trato superior (UUC, *Upper Urothelial Carcinoma*) (DEBELLE; VANHERWEGHEM; NORTIER, 2008; LUCIANO; PERAZELLA, 2015).

Ácido aristolóquico é um termo genérico que se refere a um grupo de ácidos carboxílicos nitrofenantrênicos derivados de plantas da família Aristolochiaceae, com relatos de sua presença sendo mais comuns em espécies dos gêneros *Aristolochia* e *Asarum*. Os ácidos aristolóquicos I e II, que diferem entre si apenas pela presença de um grupo metoxila na posição 8, são considerados os componentes mais abundantes e ativos dentre os ácidos aristolóquicos conhecidos. Quanto ao mecanismo de ação, estudos sugerem que os ácidos aristolóquicos I e II passam por processos de demetilação e redução via catálise enzimática para a formação de aristolactamas capazes de se ligarem covalentemente com grupos purina presentes no DNA por meio da formação de um intermediário nitrênio, gerando, ao final, adutos DNA-AA. Essa interação bloqueia processos chave nas células, como a replicação e a transcrição celular (Figura 7). O resultado é a apoptose celular. Pacientes com AAN diagnosticados tiveram esses adutos de DNA-AA detectados em seus rins, e aqueles que consumiram altas dosagens de ácidos aristolóquicos desenvolveram a doença a ponto de progredir para sintomas de falência renal em uma média de um a sete anos (ANGER; YU; LI, 2020; DEBELLE; VANHERWEGHEM; NORTIER, 2008; LUCIANO; PERAZELLA, 2015) .

Devido à gravidade do consumo de ácidos aristolóquicos, muitos países baniram o uso de remédios e plantas contendo esses metabólitos. No Brasil, o uso de produtos de higiene pessoal com ácidos aristolóquicos ou sais dos mesmos em sua composição são proibidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de acordo com a resolução número 83 de 17 de junho de 2016 (ANVISA, 2016). Entretanto, devido à distribuição mundial de espécies da família Aristolochiaceae, muitas regiões fazem uso das mesmas como ervas medicinais e, portanto, ainda se tem relatos de casos de indivíduos expostos à intoxicação por ácidos aristolóquicos (ANGER; YU; LI, 2020).



Fonte: Adaptado de Debelle e colaboradores (2008)

Ácidos aristolóquicos também são conhecidos por apresentarem toxicidade incomum para insetos em geral, atuando na inibição alimentar. No entanto, insetos de várias espécies da ordem das Lepidopteras, tais como a lagarta *Battus polydamas*, são especialistas e se alimentam quase que exclusivamente de plantas da família Aristolochiaceae. Isso por conta da capacidade desses insetos de sequestrar e armazenar os ácidos aristolóquicos em seus tecidos, o que os torna, tanto na fase larval, quanto adulta, impalatáveis para predadores (PRIESTAP et al., 2012; TRIGO, 2000).

Levando em conta o que foi discutido acerca do gênero *Aristolochia*, é possível concluir que a continuação de estudos químicos e biológicos com essas espécies se faz extremamente necessária, não somente pelo claro potencial de descoberta de novas

substâncias bioativas, mas também para aumentar o conhecimento que se tem disponível acerca do gênero e, assim, determinar o real benefício que o uso dessas plantas pode trazer ao ser humano.

1.3 A espécie *Aristolochia warmingii* Mast.

A espécie *Aristolochia warmingii* Mast. (Figura 8) é encontrada pelo Brasil nos estados do Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, em que é conhecida pelos nomes populares “batatinha” e “jarrinha-bico-de-passarinho” (Flora do Brasil, 2020). Na região de Monte Alegre – GO, o chá das raízes é muito utilizado para má digestão e como expectorante (CUNHA, C. L., comunicação pessoal).

Figura 8 - *Aristolochia warmingii*



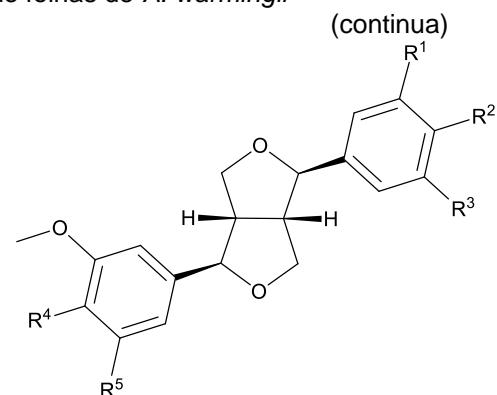
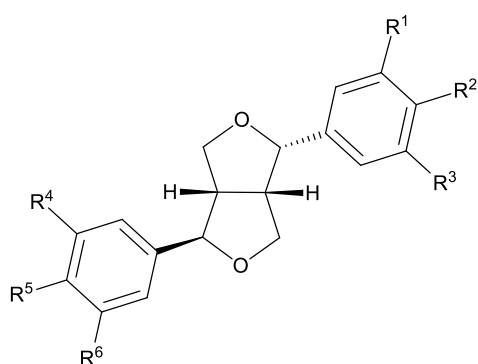
Fonte: Foto à esquerda por Camila L. Cunha; foto à direita obtida de: Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br>. Acesso em: 19/05/2021.

Curiosamente, há uma escassez de dados de composição química e propriedades biológicas da espécie *Aristolochia warmingii* na literatura. Na verdade, os únicos registros se referem a dois trabalhos desenvolvidos pelo próprio grupo de pesquisa, que analisaram o extrato acetônico a partir das folhas da planta. Os autores dos estudos empregaram técnicas cromatográficas como Cromatografia em Coluna (CC), Cromatografia em Camada Delgada Preparativa (CCDP) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD) para fracionamento e purificação, bem como técnicas espectrométricas e espectroscópicas, tais como Espectrometria de Massas (EM), Espectroscopia de Absorção na região do Ultravioleta

(UV), Espectroscopia de Absorção Vibracional na região do Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais para identificação dos compostos. Em conjunto, os dois trabalhos permitiram o isolamento de 34 substâncias, sendo elas: quatorze lignanas tetraidrofurofurânicas, onze lignanas tetraidrofurânicas, uma lignana dibenzilbutirolactônica, cinco neolignanas diidrobzofurânicas, uma dilignana tetraidrofurânica, um derivado butirolactônico e um derivado C_6C_2 (Figura 9) (ANTONIO, 2018; CUNHA, 2018).

A riqueza de lignanas isoladas do extrato acetônico das folhas de *Aristolochia warmingii* sugere a possibilidade desses metabólitos serem parte importante do metabolismo específico da espécie em questão. Sendo assim, a próxima seção trata em mais detalhes as definições e propriedades interessantes de lignanas e neolignanas.

Figura 9 - Substâncias isoladas do extrato acetônico de folhas de *A. warmingii*

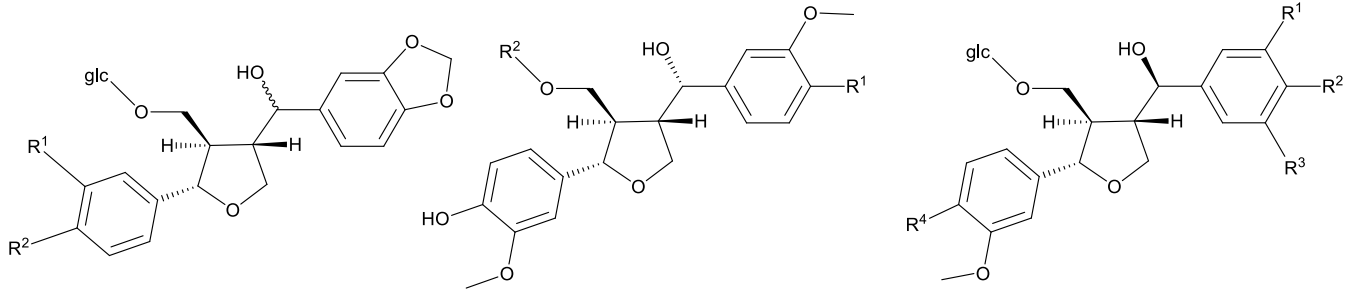


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
2	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H
3		-OCH ₂ O-	H	OCH ₃	OCH ₃	H
4		-OCH ₂ O-	H		-OCH ₂ O-	H
5		-OCH ₂ O-	H	OCH ₃	OH	H
6	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OH
7	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
8	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	H

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
9	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	H
10	OCH ₃	OH	H	OH	H
11	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H
12		-OCH ₂ O-	H	OCH ₃	H
13		-OCH ₂ O-	H	OH	H
14	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OCH ₃

Figura 9 - Substâncias isoladas do extrato acetônico de folhas de *A. warmingii*

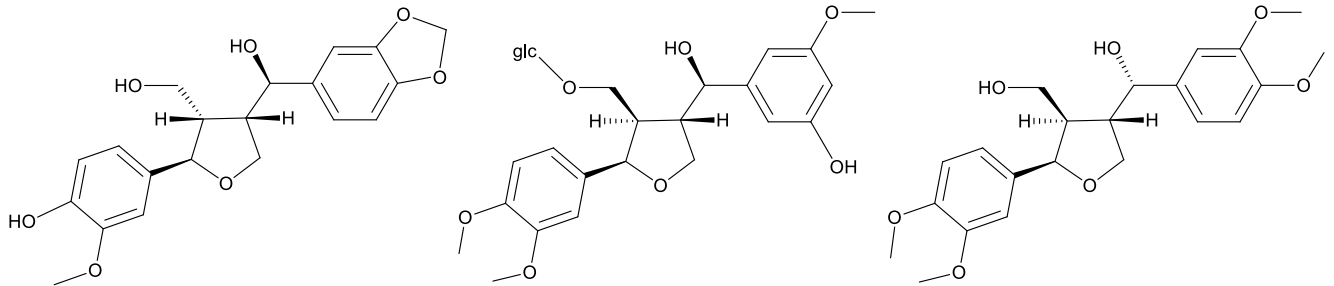
(continuação)



	R ¹	R ²
15	OCH ₃	OH
16	-OCH ₂ O-	

	R ¹	R ²
17	OH	H
18	OCH ₃	H
19	OH	β-glc

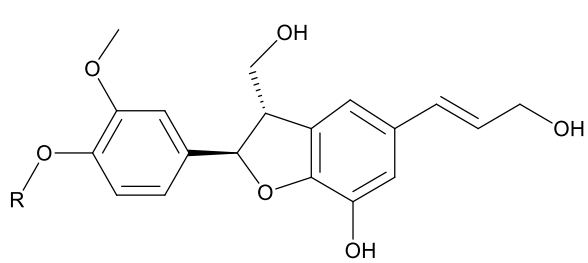
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
20	OCH ₃	H	OH	OH
21	-OCH ₂ O-		H	OCH ₃
22	OCH ₃	OH	H	OH



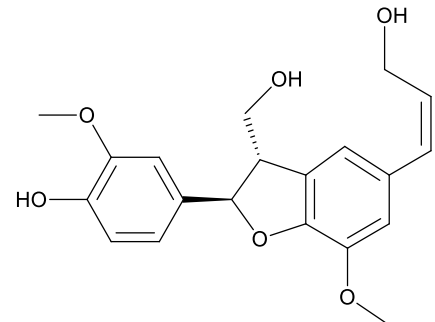
23

24

25



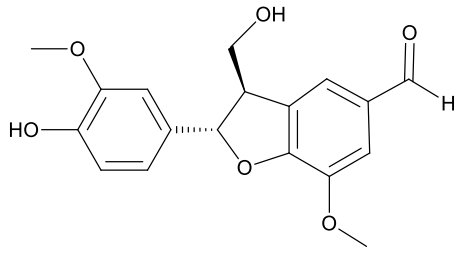
	R
26	H
27	CH ₃
28	β-glc



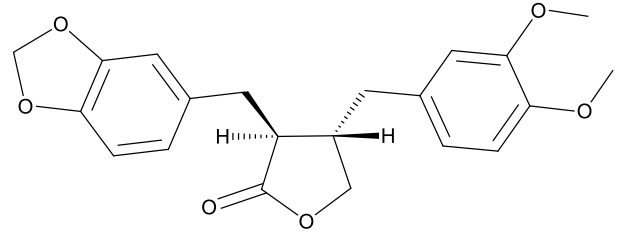
29

Figura 9 - Substâncias isoladas do extrato acetônico de folhas de *A. warmingii*

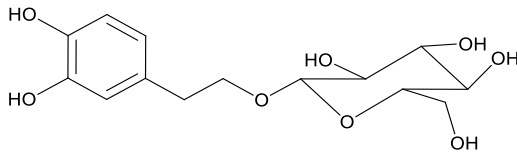
(continuação)



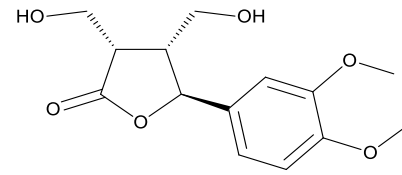
30



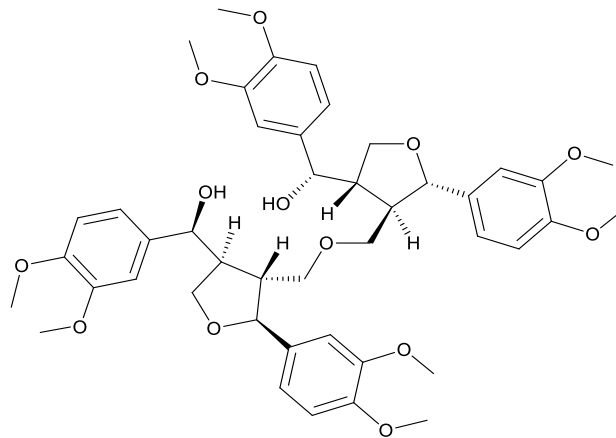
31



32



33



34

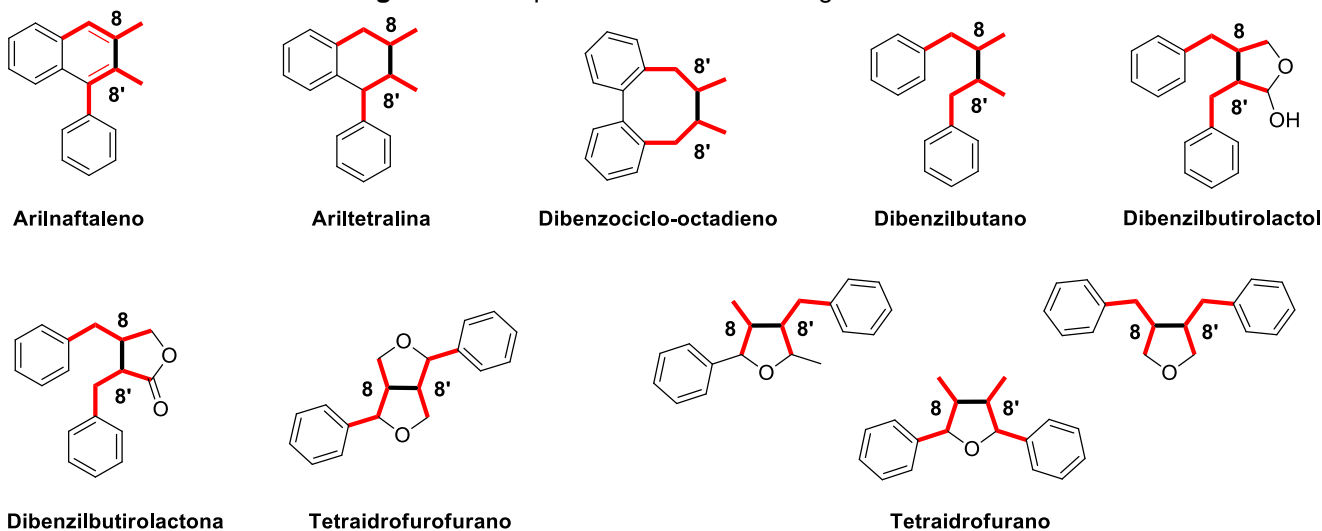
Fonte: Elaborado pelo autor

1.4 Lignanas e neolignanas

O termo “lignana” foi sugerido pela primeira vez em 1936 por Haworth e colaboradores para descrever uma classe de produtos naturais baseada em esqueletos carbônicos contendo dímeros de unidades fenilpropânicas (C_6C_3), ligadas entre si pelos carbonos das posições β/β' (ou C-8/C-8') de suas cadeias laterais (HAWORTH, 1942; TURNER et al., 1936). Entretanto, nos anos seguintes foram descobertos muitos esqueletos adicionais, cujas uniões se davam entre outras posições que não aquelas especificadas pela antiga definição, tornando-a obsoleta. Assim, para englobar a nova variação, Gottlieb propôs o termo “neolignana” para definir os dímeros isentos de ligação β/β' , e posteriormente expandiu essa definição à luz da biossíntese para classificar neolignanas como derivadas do acoplamento oxidativo de propenilfenóis e alilfenóis, enquanto o termo lignanas seria mantido para os derivados de acoplamento oxidativo de álcoois cinâmicos e/ou ácidos cinâmicos (GOTTLIEB, 1972; GOTTLIEB; YOSHIDA, 1984). Atualmente, lignanas são definidas pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) como sendo, em tradução simples: “produtos vegetais de baixa massa molecular formados primariamente pelo acoplamento oxidativo entre os átomos de carbono em β de duas unidades *p*-propilfenol; produtos com unidades acopladas de outras formas são neolignanas” (MOSS, 2000).

Esses metabólitos possuem uma variabilidade química muito rica, uma vez que exibem diversos padrões de ligações, diferentes substituintes e configurações estereogênicas, e uma variedade de níveis de oxidação em algumas posições. Todos esses fatores permitem às lignanas existirem em até oito tipos diferentes de esqueletos carbônicos, conforme ilustrado na Figura 10. A depender da forma como o oxigênio é incorporado, as lignanas ainda podem ser subclassificadas em: lignanas com 9(9')-oxigênio (também chamadas oxilignanas), lignanas ausentes de 9(9')-oxigênio e ácidos dicarboxílicos de lignanas (SUZUKI; UMEZAWA, 2007; TEPONNO; KUSARI; SPITELLER, 2016).

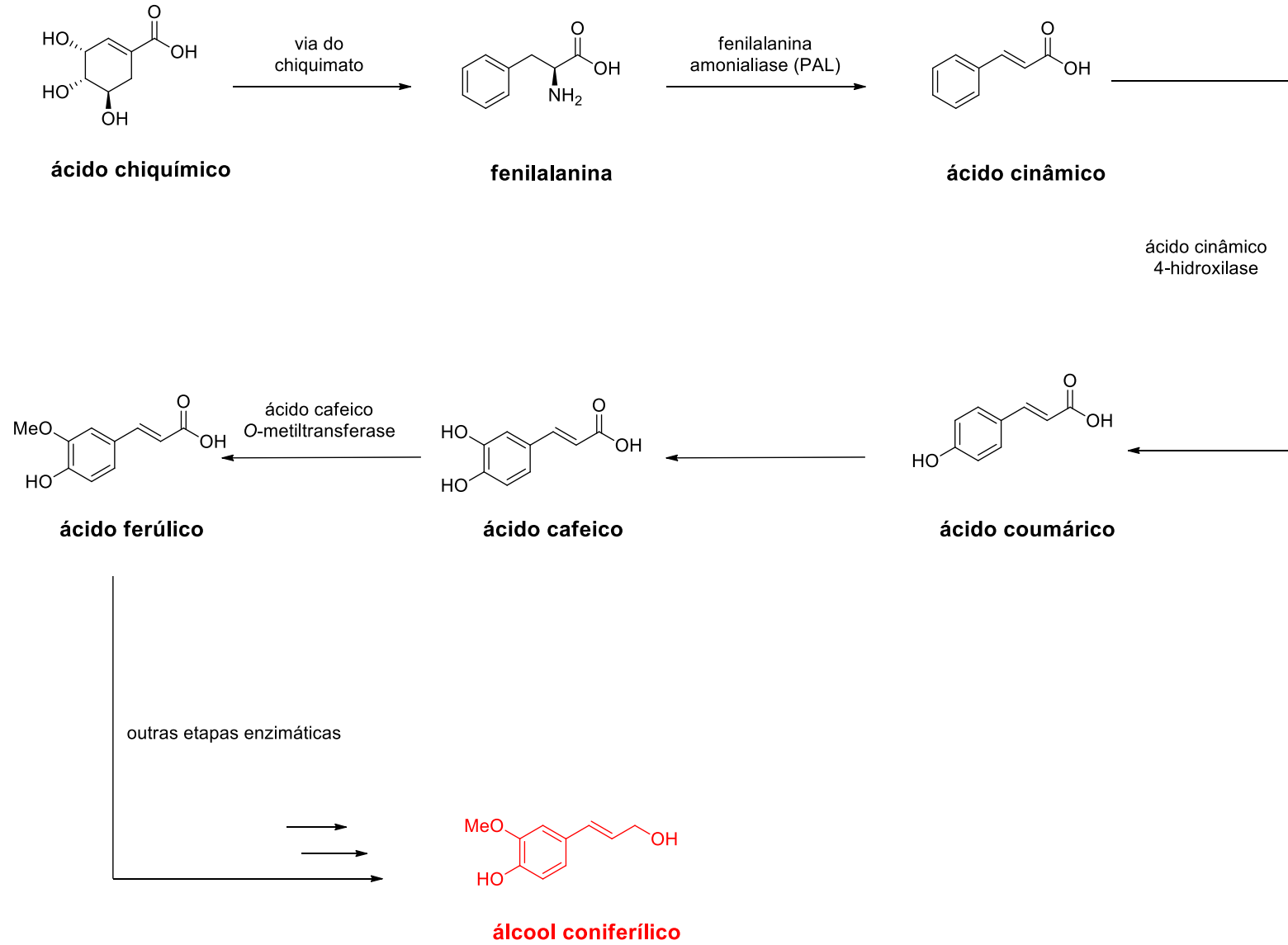
Figura 10 - Esqueletos carbônicos de lignanas



Fonte: Adaptado de Teponno e colaboradores (2016)

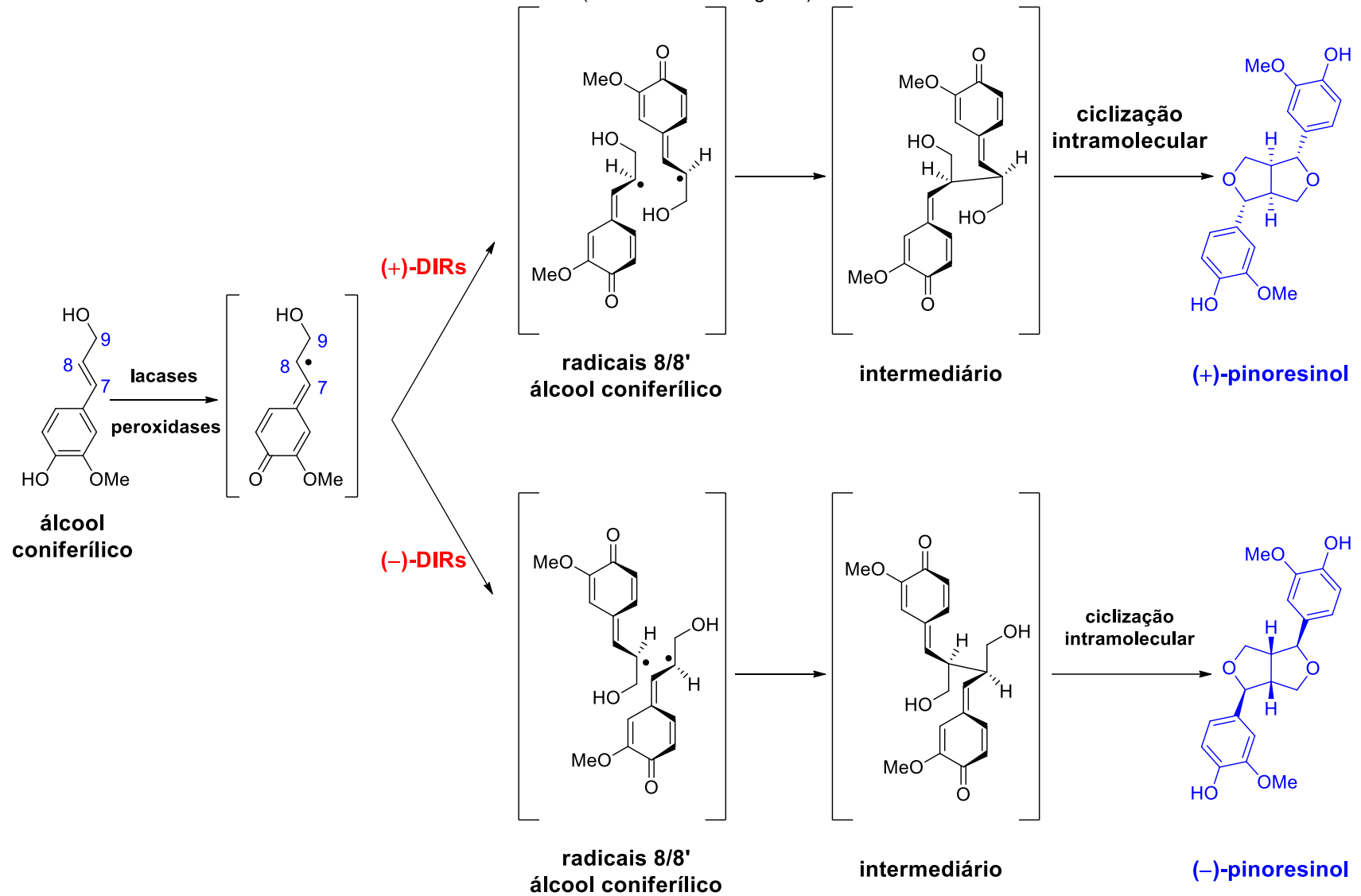
Biossinteticamente, lignanas e neolignanas se originam do ácido cinâmico e seus derivados, que por sua vez estão relacionados ao metabolismo da fenilalanina, um dos aminoácidos formados a partir do ácido chiquímico na via do chiquimato. Por meio de uma série de etapas enzimáticas, o ácido cinâmico é convertido em álcool coniferílico, que então atua como precursor na formação de lignanas em gimnospermas e angiospermas (Figura 11). O álcool coniferílico passa então por acoplamento oxidativo para gerar a lignana furofurânica pinoresinol. Este acoplamento tem sido extensivamente estudado e envolve um mecanismo que se inicia pela oxidação de um elétron do fenol, mediado por oxidases (por exemplo, lacases e peroxidases), seguido pela interação com uma proteína chamada de dirigente (DIR, *dirigent protein*), que assegura a estereoseletividade da dimerização entre as unidades de álcool coniferílico. O resultado é a formação de um intermediário que sofre subsequente ciclização intramolecular para formar a lignana furofurânica (+)-pinoresinol ou (-)-pinoresinol, a depender da orientação favorecida durante o acoplamento pelo tipo de proteína dirigente (Figura 12) (ALBERTSON; LUMB, 2019; PANIAGUA et al., 2017; TEPONNO; KUSARI; SPITELLER, 2016).

Figura 11 - Rota biossintética para formação do álcool coniferílico



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 12 - Acoplamento oxidativo entre moléculas de álcool coniferílico na formação das lignanas furofurânicas (+)-pinoresinol e (-)-pinoresinol (DIR: Proteína Dirigente)

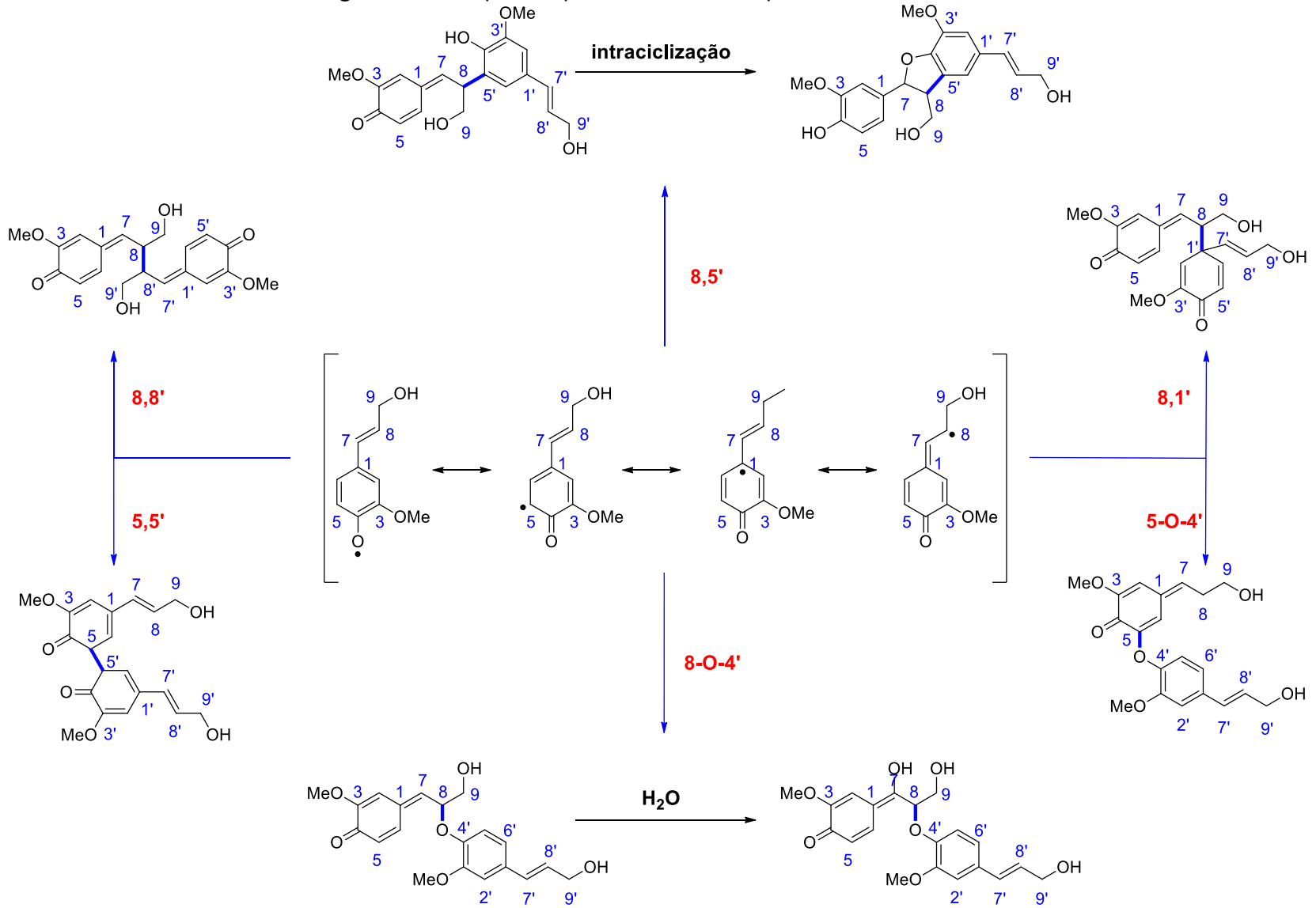


Fonte: Adaptado de Paniagua e colaboradores (2017)

As proteínas dirigentes exibem um controle excepcional na regio e estereosseletividade do acoplamento C-C dos radicais fenoxi, mesmo elas não possuindo atividade oxidante, o que as faz dependentes de agentes oxidantes exógenos (tais como as oxidases). Estudos *in vitro*, envolvendo tentativas de dimerização de unidades de álcool coniferílico por agentes oxidantes orgânicos ou inorgânicos, levaram à formação de uma mistura complexa de dímeros contendo acoplamentos com os carbonos 8, 5 e oxigênio na posição 4, além de extensa polimerização e decomposição. Nessas condições, o pinoresinol, principal produto da rota biossintética do álcool coniferílico, é gerado em concentrações traço. Ou seja, na ausência de proteínas dirigentes, a seletividade dos acoplamentos é comprometida em resultado da deslocalização do elétron não emparelhado do radical fenoxi, que gera densidade de spin parcial nos carbonos 1, 3, 5, 8 e o oxigênio 4. Destas posições, acoplamentos aleatórios envolvendo os carbonos 1 e 3 são extremamente improváveis de ocorrerem devido ao impedimento estérico e a incapacidade de restauração da aromaticidade das unidades uma vez que estejam acopladas. Dímeros de acoplamentos 8,5 e 8-O-4 geram as estruturas chaves para a classe das neolignanas. A Figura 13 ilustra as possibilidades de acoplamento discutidas. As ligações C-C adjacentes que unem as unidades de álcool coniferílico são conservadas em todas as lignanas, e transformações subsequentes da estrutura central levam a outros derivados (Figura 14) (ALBERTSON; LUMB, 2019; DAVIN et al., 1997; DAVIN; LEWIS, 2003; PANIAGUA et al., 2017; PICKEL; SCHALLER, 2013).

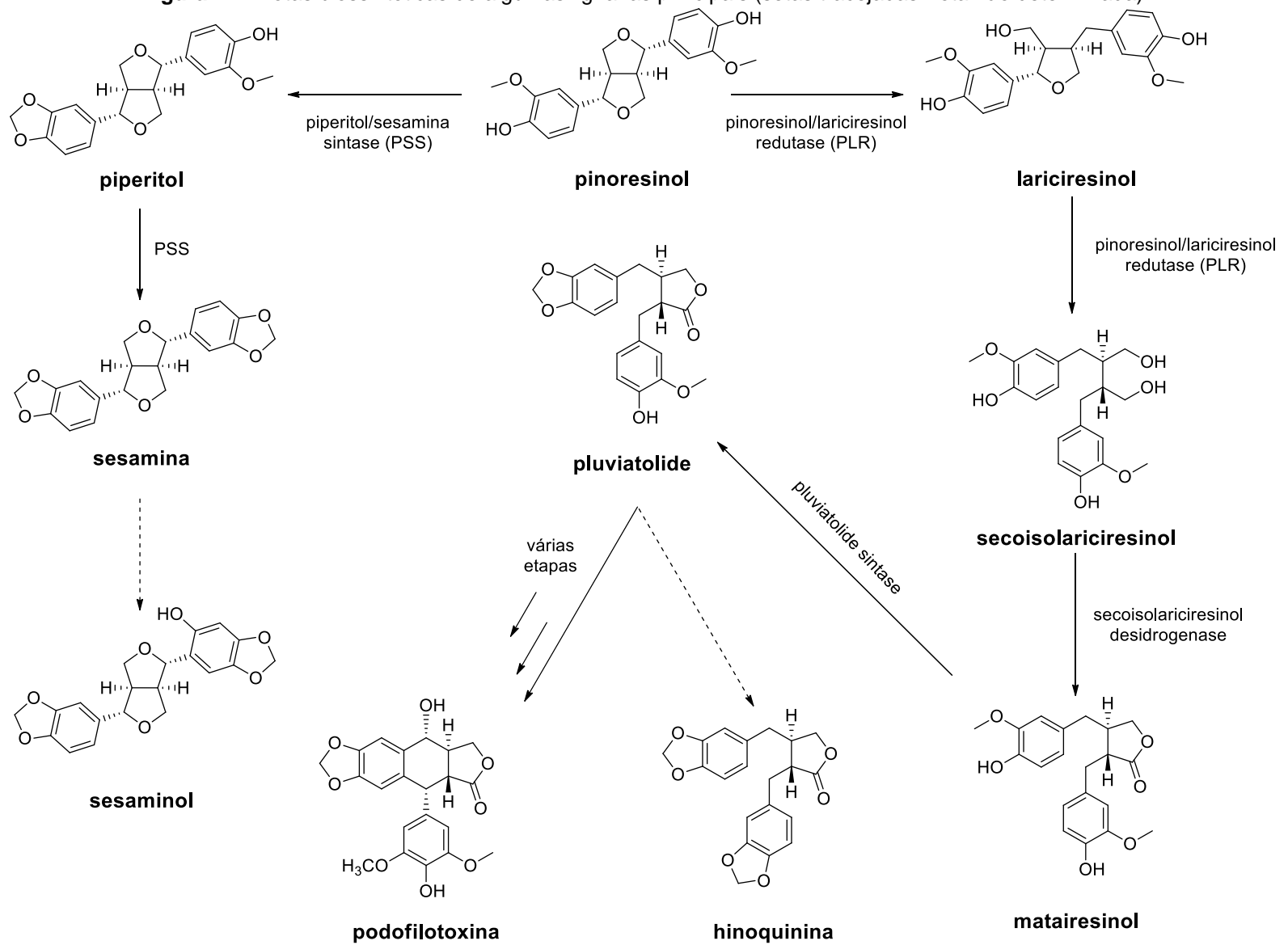
Lignanas têm um papel importante como sistema de defesa de plantas vasculares contra patógenos, por inibir enzimas degradativas secretadas por microorganismos como celulases, glicosidases e lacases. Além disso, lignanas também podem agir como inibidores alimentares de insetos predadores por causar perturbações em seus sistemas endócrinos. Ainda outro papel de lignanas está na formação de ligninas, polímeros naturais biossintetizados a partir de unidades básicas de lignanas. As ligninas compõem a parede celular de muitas plantas vasculares, e são responsáveis por conferir estabilidade e hidrofobicidade ao sistema vascular e atuarem como barreira contra o espalhamento de toxinas e enzimas de microorganismos. Isso se dá por meio de alterações na compressibilidade e porosidade da parede celular (PANIAGUA et al., 2017).

Figura 13 - Principais acoplamentos oxidativos para o álcool coniferílico



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 14 - Rotas biossintéticas de algumas lignanas principais (setas tracejadas: rota não determinada)



Fonte: Adaptado de Teponno e colaboradores (2016)

Com uma química tão rica e complexa, lignanas e neolignanas têm atraído interesse de muitos pesquisadores frente às suas mais variáveis e notáveis atividades biológicas. De fato, a literatura relata para esses metabólitos uma gama de propriedades interessantes, como bactericida, antifúngica, antiviral, antitumoral, anti-inflamatória, antialérgica, antiparasitária, inseticida, antiesquistossomal, antitripanossomal, antiosteoporótica e muitas outras (CHAWLA et al., 2013; KUO; LI; WU, 2012; TEPONNO; KUSARI; SPITELLER, 2016).

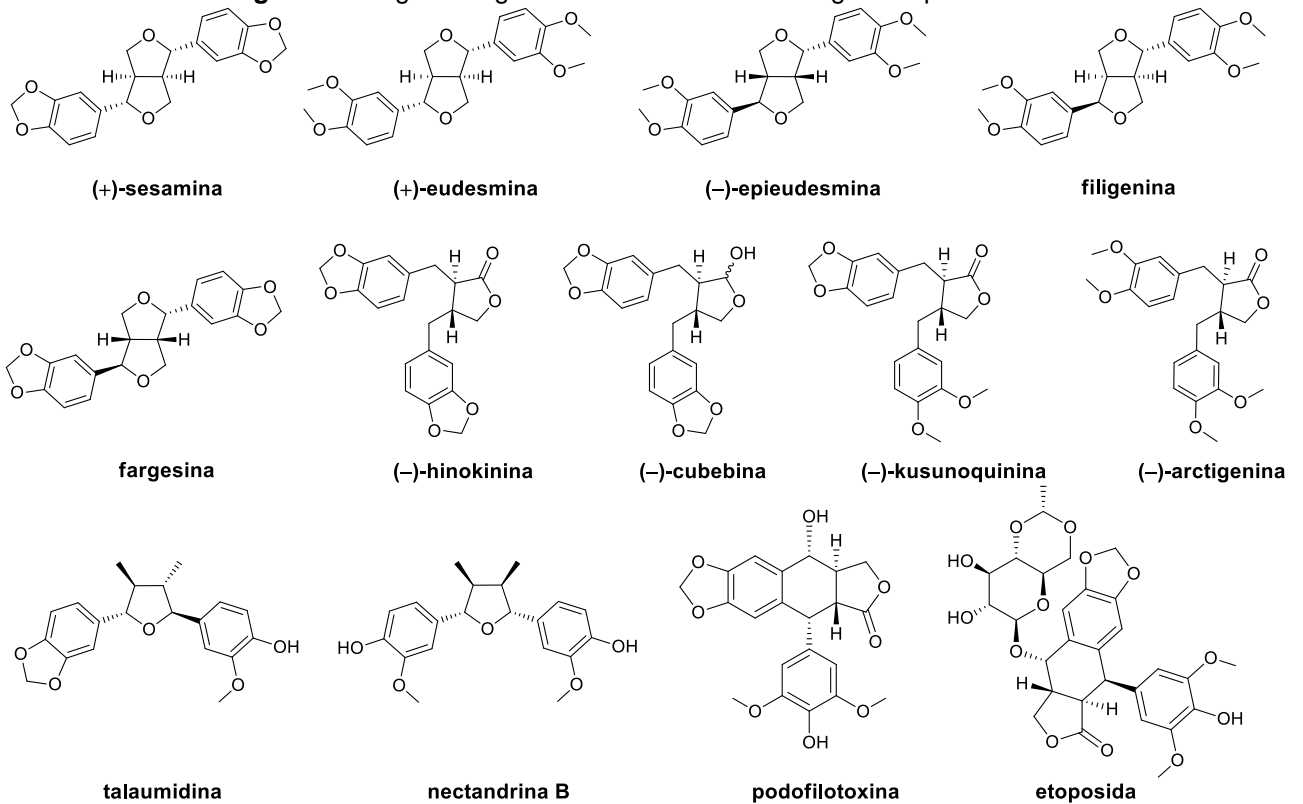
Possivelmente o membro mais conhecido da família de lignanas é a podofilotoxina, uma das substâncias majoritárias encontrada nos extratos das raízes e rizomas de *Podophyllum peltatum*. Ela é empregada na forma de cremes para tratamento de verrugas genitais. Dois derivados da podofilotoxina, etoposida e teniposida, são administrados em conjunto com outras drogas anticâncer para tratamento quimioterápico de quadros como sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, câncer de pulmão, câncer testicular, linfoma, leucemia e glioblastoma multiforme (TEPONNO; KUSARI; SPITELLER, 2016; ZÁLEŠÁK; BON; POSPÍŠIL, 2019).

Alguns outros relatos encontrados na literatura são das lignanas (-)-epieudesmina, por sua atividade antitripanossomal (CHAWLA et al., 2013); (+)-sesamina e (+)-eudesmina, por suas atividades inseticidas contra larvas de *Anticarsia gemmatalis* (NASCIMENTO et al., 2004); talaumidina, aristolignina e nectandrina B por suas atividades neuroprotetoras (CHAWLA et al., 2013; KUO; LI; WU, 2012); (-)-cubebina e (-)-kusunoquinina, por uma série de atividades biológicas, como anti-inflamatória, analgésica, antitripanossomal e quimiopreventiva (PISSURNO; LAURENTIZ, 2017; RAJALEKSHMI et al., 2016; SOMANI et al., 2017); e (-)-arctigenina, com propriedades anticâncer interessantes, além de efeito protetor em células hepáticas (CHENG et al., 2018; ZÁLEŠÁK; BON; POSPÍŠIL, 2019). Recentemente foram relatados também estudos com a lignana filigenina, onde foi constatado seu potencial protetivo contra osteoartrite por reprimir processos inflamatórios associados a essa condição (ZHOU et al., 2021), e a capacidade de supressão do crescimento de células de câncer de cólon pela lignana fargesina por interferir em uma das vias sinalizadoras envolvidas na doença (LEE et al., 2021). Há relatos até mesmo de lignanas tetraidrofurofurânicas com atividades anticolinesterásicas que mostraram resultados contra doenças

neurodegenerativas como as de Alzheimer e Parkinson, bem como lignanas e neolignanas como substâncias principais ou intermediárias no tratamento de patologias crônicas como quadros cardiovasculares, diabetes, obesidade e atividades antineuroinflamatórias (HU et al., 2021; WORAWALAI et al., 2019). A Figura 15 ilustra algumas das estruturas químicas mencionadas.

Esses são apenas alguns poucos exemplos do potencial biológico que lignanas e neolignanas podem oferecer. Com certeza, ainda há todo um universo a ser desbravado para essa família de compostos. Assim, a continuidade de estudos envolvendo essas substâncias poderá abrir caminho para a descoberta de outras lignanas e neolignanas com novas propriedades biológicas e/ou até mesmo prover estruturas bases para protótipos e derivados mais eficientes do que aqueles disponíveis atualmente para uma série de doenças.

Figura 15 - Algumas lignanas com atividades biológicas reportadas



Fonte: Elaborado pelo autor

5 CONCLUSÃO

O estudo parcial da composição química do extrato etanólico de folhas da espécie *Aristolochia warmingii* Mast. permitiu o isolamento de dez substâncias, sendo elas: seis lignanas tetraidrofurfurânicas, uma lignana dibenzilbutirolactônica, duas lignanas tetraidrofurfurânicas e um ciclitol metoxilado.

O fato de grande parte das substâncias encontradas em *Aristolochia warmingii* neste estudo, e em trabalhos anteriores conduzidos pelo grupo de pesquisa, terem sido da classe das lignanas ou neolignanas sugere que esta espécie possa ser especialista na produção desses metabólitos, e que eles tenham papel central na manutenção de seu metabolismo, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar essa hipótese.

REFERÊNCIAS

- AIMAITI, S.; SAITO, Y.; FUKUYOSHI, S.; GOTO, M.; MIYAKE, K.; NEWMAN, D. J.; O'KEEFE, B. R.; LEE, K-H.; NAKAGAWA-GOTO, K. Isolation, structure elucidation, and antiproliferative activity of butanolides and lignan glycosides from the fruit of *Hernandia nymphaeifolia*. **Molecules**, v. 24, n. 21, 2019.
- ALMEIDA, M. R.; MARTINEZ, S. T.; PINTO, A. C. Chemistry of Natural Products: Plants that witness histories. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 1117–1153, 2017.
- AL-SUOD, H. I.; LIGOR, M.; RATIU, I-A.; RAFINSKA, K.; GÓRECKI, R.; BUSZEWSKI, B. A window on cyclitols: Characterization and analytics of inositols. **Phytochemistry Letters**, v. 20, p. 507–519, 2017.
- ALBERTSON, A. K. F.; LUMB, J.-P. The Lignans. In: **Recent Advances in Polyphenol Research**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2019. v. 6, p. 1–70.
- ANGER, E. E.; YU, F.; LI, J. Aristolochic acid-induced nephrotoxicity: Molecular mechanisms and potential protective approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 1157-1167, 2020.
- ANTONIO, P. V. G. de. **Fenilpropanoides de folhas de *Aristolochia warmingii* Mast**. 2018. 62 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2018.
- Angiosperm Phylogeny Website. Disponível em: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/welcome.html>. Acesso em: 19 de maio de 2021.
- ANVISA. **RDC nº 83**, 17 de junho de 2016.
- APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1–20, 2016.
- ATANASOV, A. G.; WALTENBERGER, B.; PFERSCHY-WENZIG, E-M.; LINDER, T.; WAWROSCH, C.; UHRIN, P.; TEMML, V.; WANG, L.; SCHWAIGER, S.; HEISS, E. H.; ROLLINGER, J. M.; SCHUSTER, D.; BREUSS, J. M.; BOCHKOV, V.; MIHOVILOVIC, M. D.; KOPP, B.; BAUER, R.; DIRSCH, V. M.; STUPPNER, H. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 8, p. 1582–1614, 2015.
- ATANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; SUPURAN, C. T. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.

BANERJEE, B.; ROY, S. C. Concise enantioselective synthesis of furan lignans (–)-dihydrosesamin and (–)-acuminatin and furofuran lignans (–)-sesamin and (–)-methyl piperitol by radical cyclization of epoxides. **Synthesis**, n. 17, p. 2913-2919, 2005.

BICALHO, K. U.; TEREZAN, A. P.; MARTINS, D. C.; FREITAS, T. G.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. G. F.; VIEIRA, P.; PAGNOCCA, F. C.; BUENO, O. C. Evaluation of the toxicity of *Virola sebifera* crude extracts, fractions and isolated compounds on the nest of leaf-cutting ants. **Psyche: A Journal of Entomology**, v. 2012, 2012.

CAPELLARI JR., L. Aristolochiaceae. **Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo**, v. 2, p. 39-49, 2002.

CÉSPEDES, C. L.; AVILA, J. G.; GARCÍA, A. M.; BECERRA, J.; FLORES, C.; AQUEVEQUE, P.; BITTNER, M.; HOENEISEN, M.; MARTINEZ, M.; SILVA, M. Antifungal and antibacterial activities of *Araucaria araucana* (Mol.) K. Koch heartwood lignans. **Zeitschrift fur Naturforschung C**, v. 61, n. 1-2, p. 35-43, 2006.

CHANG, S-W.; KIM, K. H.; LEE, I. K.; CHOI, S. U.; LEE, K. R. Phytochemical constituents of *Geranium eriostemon*. **Natural Product Sciences**, v. 15, n. 3, p. 151-155, 2009.

CHAWLA, P.; CHAWLA, A.; SHAH, G.; BAGHEL, U. S.; DHAWAN, R. A review on pharmacognosy and biological activities of *Aristolochia*. **Asian Journal of Research in Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 101-110, 2013.

CHENG, X.; WANG, H.; YANG, J.; CHENG, Y.; WANG, D.; YANG, F.; LI, Y.; ZHOU, D.; WANG, Y.; XUE, Z.; ZHANG, L.; ZHANG, Q.; YANG, L.; ZHANG, R.; DA, Y. Arctigenin protects against liver injury from acute hepatitis by suppressing immune cells in mice. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 102, p. 464–471, 2018.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica**, v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, 2013.

CUNHA, C. L. **Lignoides de *Aristolochia warmingii* Mast.** 2018. 178 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2018.

DAVIN, L. B.; WANG, H. B.; CROWELL, A. L.; BEDGAR, D. L.; MARTIN, D. M.; SARKANEN, S.; LEWIS, N. G. Stereoselective bimolecular phenoxy radical coupling by an auxiliary (dirigent) protein without an active center. **Science**, v. 275, n. 5298, p. 362-367, 1997.

DAVIN, L. B.; LEWIS, N. G. An historical perspective on lignan biosynthesis: Monolignol, allylphenol and hydroxycinnamic acid coupling and downstream metabolism. **Phytochemistry Reviews**, v. 2, n. 3, p. 257–288, 2003.

DEBELLE, F. D.; VANHERWEGHEM, J.-L.; NORTIER, J. L. Aristolochic acid nephropathy: A worldwide problem. **Kidney International**, v. 74, n. 2, p. 158–169, 2008.

Eber papyrus. US National Library of Medicine. Disponível em: <http://resource.nlm.nih.gov/101436767>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

ENDERS, D.; LAUSBERG, V.; SIGNORE, G. D.; BERNER, O. M. A general approach to the asymmetric synthesis of lignans: (–)-methyl piperitol, (–)-sesamin, (–)-aschantin, (+)-yatein, (+)-dihydroclusin, (+)-burseran, and (–)-isostegane. **Synthesis**, n. 4, p.515-522, 2002.

FERREIRA, A. G.; MOTIDOME, M.; GOTTLIEB, O. R.; FERNANDES, J. B.; VIEIRA, P. C.; COJOCARU, M.; GOTTLIEB, H. E. The chemistry of brazilian Myristicaceae. Part XXX. Farnesyl-homogentisic acid derivatives from *Otoba parvifolia*. **Phytochemistry**, v. 28, n. 2, p. 579-583, 1989.

Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

FREITAS, J. **Aristolochiaceae Juss. no Espírito Santo, Brasil**. 2016. 142 f. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Tropical) - Universidade Federal do Espírito Santo, São Mateus, 2016.

FREITAS, J.; ALVES-ARAÚJO, A. Flora do Espírito santo: Aristolochiaceae. **Rodriguesia**, v. 68, n. 5, p. 1505–1539, 2017.

FU, T.; CHAI, B.; SHI, Y.; DANG, Y.; YE, X. Fargesin inhibits melanin synthesis in murine malignant and immortalized melanocytes by regulating PKA/CREB and P38/MAPK signaling pathways. **Journal of Dermatological Science**, v. 94, n. 1, p. 213-219, 2019.

GIBBONS, S.; CRAVEN, L.; DUNLOP, C.; GRAY, A. I.; HARTLEY, T. G.; WATERMAN, P. G. The secondary metabolites of aff. *Samadera* SAC-2825: An australian simaroubaceae with unusual chemistry. **Phytochemistry**, v. 44, n. 6, p. 1109–1114, 1997.

GONZÁLEZ, F. Florística y sistemática filogenética innecesariamente disyuntas: El caso de *Aristolochia*, *Euglypha* y *Holostylis* (Aristolochiaceae). **Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, v. 36, n. 139, p. 193–202, 2012.

GOTTLIEB, O. R. Chemosystematics of the Lauraceae. **Phytochemistry**, v. 11, n. 5, p. 1537–1570, 1972.

GOTTLIEB, O. R.; YOSHIDA, M. Lignóides - com atenção especial à química das neolignanas. **Química Nova**, v. 7, n. 4, p. 250–273, 1984.

GU, J.; ZHANG, L.; WANG, Z.; CHEN, Y.; ZHANG, G.; ZHANG, D.; WANG, X.; BAI, X.; LI, X.; LILI, Z. The effect of asarinin on toll-like pathway in rats after cardiac allograft implantation. **Transplantation Proceedings**, v. 47, n. 2, p. 545-548, 2015.

HAWORTH, R. D. The chemistry of the lignan group of natural products. **Journal of the Chemical Society**, p. 448, 1942.

HOLZBACH, J. C.; LOPES, L. M. X. Aristolactams and alkamides of *Aristolochia gigantea*. **Molecules**, v. 15, n. 12, p. 9462–9472, 2010.

HOU, Y.; HU, T.; WEI, D.; GAO, J.; CHE, D.; WANG, X.; WANG, C.; HE, H. (–)-Asarinin inhibits mast cells activation as a Src family kinase inhibitor. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 121, 2020.

HU, N.; GUO, C.; DAI, X.; WANG, C.; GONG, L.; YU, L.; PENG, C.; LI, Y. Forsythiae Fructose water extract attenuates liver fibrosis via TLR4/MyD88/NF- κ B and TGF- β /smads signaling pathways. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 262, 2020a.

HU, N.; WANG, C.; DAI, X.; ZHOU, M.; GONG, L.; YU, L.; PENG, C.; LI, Y. Phillygenin inhibits LPS-induced activation and inflammation of LX2 cells by TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 248, 2020b.

HU, F.; HU, Y.-J.; SU, B.-J.; WANG, Y.-Q.; LIAO, H.-B.; LIANG, D. Enantiomeric lignans with antineuroinflammatory activities from *Mappianthus iodoides*. **Phytochemistry Letters**, v. 42, p. 18–23, 2021.

JANG, S.; PARK, S. H.; KIM, H. K. Simultaneous determination of 6 anti-allergic components in *Asarum sieboldii* using High-Performance Liquid Chromatography. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 10, p. 1-10, 2020.

JEONG, M.; KIM, H. M.; LEE, J. S.; CHOI, J.-H.; JANG, D. S. (–)-Asarinin from the roots of *Asarum sieboldii* induces apoptotic cell death via caspase activation in human ovarian cancer cells. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 1849, 2018.

JIANG, L.-L.; SUN, B.-R.; ZHENG, C.; YANG, G.-L. The antitumor effects of eudesmin on lung cancer by inducing apoptosis via mitochondria-mediated pathway in the tumour cells. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 2259-2263, 2017.

JIANTAO, H.; WEI, W.; YANG, Q.; WANG, Y. Phillygenin exerts *in vitro* and *in vivo* antitumor effects in drug-resistant human esophageal cancer cells by inducing mitochondrial-mediated apoptosis, ROS generation, and inhibition of the nuclear factor kappa β NF- κ B signalling pathway. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 739-745, 2019.

JIN, J.-S.; HATTORI, M. A new mammalian lignan precursor, asarinin. **Food Chemistry**, v. 124, n. 3, p. 895-899, 2011.

KANG, W.; WANG, J. *In vitro* antioxidant properties and *in vivo* lowering blood lipid of *Forsythia suspense* leaves. **Medicinal Chemistry Research**, v. 19, p. 617-628, 2010.

KATO, M. J. **Policetídeos e lignóides do tegumento de *Virola elongata* Warb. (Myristicaceae)**. 1984. 86 f. (Mestrado em química) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1984.

KHAN, R. A. Natural products chemistry: The emerging trends and prospective goals. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26, n. 5, p. 739–753, 2018.

KIM, S. K.; POKHAREL, Y. R.; KIM, O.; WOO, E-R.; KANG, K. W. Inhibition of the induction of nitric oxide synthase by kobusin. **Journal of Toxicology and Public Health**, v. 23, n. 2, p. 123-126, 2007.

KIM, J. Y.; LIM, H. J.; LEE, D. Y.; KIM, D. H.; LEE, H. J.; KIM, H. D.; JEON, R.; RUY, J-H. *In vitro* anti-inflammatory activity of lignans isolated from *Magnolia fargesii*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 3, p. 937-940, 2009.

KISE, N.; FUJIMOTO, A.; MORIYAMA, N.; UEDA, N. Stereoselective intramolecular coupling of diaroylacetates of (1R,1'R)-exo,exo'-3,3'-biisoborneol by oxidation with Br₂. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 17, p. 2495–2497, 2003.

KUO, P. C.; LI, Y. C.; WU, T. S. Chemical constituents and pharmacology of the *Aristolochia* (mǎdōu ling) species. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 2, n. 4, p. 249–266, 2012.

LEE, Y-S.; CHA, B-Y.; CHOI, S-S.; HARADA, Y.; CHOI, B-K.; YONEZAWA, T.; TERUYA, T.; NAGAI, K.; WOO, J-T. Fargesin improves lipid and glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes and high-fat diet-induced obese mice. **BioFactors**, v. 38, n. 4, p. 300-308, 2012.

LEE, G.-E.; LEE, C-J.; AN, H-J.; KANG, H. C.; LEE, H. S.; LEE, J. Y.; OH, S-R.; CHO, S-J.; KIM, D. J.; CHO, Y-Y. Fargesin Inhibits EGF-Induced Cell Transformation and Colon Cancer Cell Growth by Suppression of CDK2/Cyclin E Signaling Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 2073, 2021.

LI, C-Y.; CROW, T. J.; WU, T-S. The epimerization of sesamin and asarinin. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 11, p. 1622-1624, 2005.

LI, J. W. H.; VEDERAS, J. C. Drug discovery and natural products: End of an era or an endless frontier? **Science**, v. 325, n. 5937, p. 161–165, 2009.

LI, S-L.; WU, H-C.; HWANG, T-L.; LIN, C-H.; YANG, S-S.; CHANG, H-S. Phytochemical investigation and anti-inflammatory activity of the leaves of *Machilus japonica* var. *kusanoi*. **Molecules**, v. 25, n. 18, 4149, 2020.

LIN, C. L.; KAO, C. L.; LI, W. J.; LI, H. T.; CHEN, C. Y. Secondary metabolites from the stems of *Cinnamomum kanehirai*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 54, n. 4, p. 762–763, 2018.

LIU, H.; SONG, ZHI.; LIAO, D-G.; ZHANG, T-Y.; LIU, F.; ZHUANG, K.; LUO, K.; YANG, L.; HE, J.; LEI, J-P. Anticonvulsant and sedative effects of eudesmin isolated from *Acorus tatarinowii* on mice and rats. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 7, p. 996-1003, 2015.

LIU, W.; LU, Y.; CHU, S.; JIANG, M.; BAI, G. Phillygenin, a lignan compound, inhibits hypertension by reducing PLC β 3-dependent Ca²⁺ oscillation. **Journal of Functional Foods**, v. 60, 2019.

LOPES, L. M. X.; YOSHIDA, M.; GOTTLIEB, O. R. Dibenzylbutyrolactone lignans from *Virola sebifera*. **Phytochemistry**, v. 22, n. 6, p. 1516–1518, 1983.

LOPES, L. M. X.; NASCIMENTO, I. R.; SILVA, T. Phytochemistry of the Aristolochiaceae family. In: **Research Advances in Phytochemistry**, Ed. Kerala: Global Research Network, v. 2, p. 19-108, 2001.

LUCIANO, R. L.; PERAZELLA, M. A. Aristolochic Acid Nephropathy: Epidemiology, clinical presentation, and treatment. **Drug Safety**, v. 38, n. 1, p. 55–64, 2015.

LUTZ, G.; HOFER, O.; BRADER, G.; KRATKY, C. Conformational analysis of tetrahydrofurofuran lignans: Sesamol. **Heterocycles**, v. 45, n. 2, p. 287, 1997.

MESSIANO, G. B.; VIEIRA, L.; MACHADO, M. B.; LOPES, L. M. X.; BORTOLI, S. A.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. Evaluation of insecticidal activity of diterpenes and lignans from *Aristolochia malmeana* against *Anticarsia gemmatalis*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 8, p. 2655–2659, 2008.

MONTEIRO, S. C.; BRANDELLI, C. L. C. **Farmacobotânica: Aspectos Teóricos e Aplicação**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2017

MOSS, G. P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recommendations 2000). **Pure and Applied Chemistry**, v. 72, n. 8, p. 1493-1523, 2000.

NAM, K. H.; YI, S. A.; LEE, J.; LEE, M. G.; PARK, J. H.; OH, H.; LEE, J.; PARK, J. W.; HAN, J-W. Eudesmin impairs adipogenic differentiation via inhibition of S6K1 signaling pathway. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 505, n. 4, p. 1148-1153, 2018.

NAVARRETE, A.; FLORES, A.; SIXTOS, C.; REYES, B. Isobolographic analysis of interactions among, α -sanshool, asarinin, fagaramide and piperine on the larvicidal activity in *Culex quinquefasciatus* Say. **Revista de la Sociedad Química de México**, v. 47, n. 2, p. 178-185, 2003.

NASCIMENTO, D. S. DO; CERVI, A. C.; GUIMARÃES, O. A. A família Aristolochiaceae Juss. no estado do Paraná, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 2, p. 414–422, 2010.

NASCIMENTO, I. R.; MURATA, A. T.; BORTOLI, S. A.; LOPES, L. M. X. Insecticidal activity of chemical constituents from *Aristolochia pubescens* against *Anticarsia gemmatalis* larvae. **Pest Management Science**, v. 60, n. 4, p. 413–416, 2004.

NEWMAN, D.; CRAGG, G. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

OH, J.; HWANG, I. H.; KIM, D. C.; KANG, S-C.; JANG, T-S.; LEE, S. H.; NA, M. K. Anti-listerial compounds from *Asari Radix*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 33, n. 9, p. 1339-1345, 2010.

ORTET, R.; PRADO, S.; REGALADO, E. L.; VALERIOTE, F. A.; MEDIA, J.; MENDIOLA, J.; THOMAS, O. P. Furfuran lignans and a flavone from *Artemisia gorgonum* Webb and their *in vitro* activity against *Plasmodium falciparum*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 2, p. 637-640, 2011.

PANIAGUA, C.; BILKOVA, A.; JACKSON, P.; DABRAVOLSKI, S.; RIBER, W.; DIDI, V.; HOUSER, J.; GIGLI-BISCEGLIA, N.; WIMMEROVA, M.; BUDÍNSKÁ, E.; HAMANN, T.; HEJATKO, J. Dirigent proteins in plants: Modulating cell wall metabolism during abiotic and biotic stress exposure. **Journal of Experimental Botany**, v. 68, n. 13, p. 3287–3301, 2017.

PARK, H. J.; LEE, K. S.; ZHAO, T. T.; LEE, K. E.; LEE, M. K. Effects of asarinin on dopamine biosynthesis and 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity in PC12 cells. **Archives of Pharmacal Research**, v. 40, p. 631-639, 2017.

PHAM, T-H.; KIM, M-S.; LE, M-Q.; SONG, Y-S.; BAK, Y.; RYU, H-W.; OH, S-R.; YOON, D-Y. Fargesin exerts anti-inflammatory effects in THP-1 monocytes by suppressing PKC-dependent AP-1 and NF- κ B signaling. **Phytomedicine**, v. 24, n. 15, p. 96-103, 2017.

PICKEL, B.; SCHALLER, A. Dirigent proteins: Molecular characteristics and potential biotechnological applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 97, n. 19, p. 8427–8438, 2013.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, p. 45–61, 2002.

PISSURNO, A. P. R.; LAURENTIZ, R. S. Cubebina: uma pequena molécula com grande potencial. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 656-671, 2017.

PRIESTAP, H. A.; VELANDIA, A. E.; JOHNSON, J. V.; BARBIERI, M. A. Secondary metabolite uptake by the *Aristolochia*-feeding papilionoid butterfly *Battus polydamas*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 40, p. 126–137, 2012.

RAJALEKSHMI, D. S.; KABEER, F. A.; MADHUSOODHANAN, A. R.; BAHULAYAN, A. K.; PRATHAPAN, R.; PRAKASAN, N.; VARUGHESE, S.; NAIR, M. S. Anticancer activity studies of cubebin isolated from *Piper cubeba* and its synthetic derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 7, p. 1767-1771, 2016.

RATTANABUREE, T.; THONGPANCHANG, T.; WONGMA, K.; TEDASEN, A.; SUKPONDMA, Y.; GRAIDIST, P. Anticancer activity of synthetic (\pm)-kusunokinin and its derivative (\pm)-bursehernin on human cancer cell lines. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 117, 2019.

RATTANABUREE, T.; TIPMANEE, V.; TEDASEN, A.; THONGPANCHANG, T.; GRAIDIST, P. Inhibition of CSF1R and AKT by (\pm)-kusunokinin hinders breast cancer cell proliferation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, 2020.

SARTORELLI, P.; CARVALHO, C. S.; REIMÃO, J. Q.; LORENZI, H.; TEMPONE, A. G. Antitrypanosomal activity of a diterpene and lignans isolated from *Aristolochia cymbifera*. **Planta Medica**, v. 76, p. 1454-1456, 2010.

SCHMIDT, T. J.; HEMMATI, S.; FUSS, E.; ALFERMANN, A. W. A combined HPLC-UV and HPLC-MS method for the identification of lignans and its application to the lignans of *Linum usitatissimum* L. and *L. bienne* Mill. **Phytochemical Analysis**, v. 17, n. 5, p. 299-311, 2006.

SEO, Y. Antioxidant activity of the chemical constituents from the flower buds of *Magnolia denudata*. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 15, n. 3, p. 400-406, 2010.

SHA, S.; XU, D.; WANG, Y.; ZHAO, W.; LI, X. Antihypertensive effects of fargesin *in vitro* and *in vivo* via attenuating oxidative stress and promoting nitric oxide release. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 94, n. 8, 2016.

SHAO, S.-Y.; YANG, Y.-N.; FENG, Z.-M.; JIANG, J.-S.; ZHANG, P.-C. An efficient method for determining the relative configuration of furofuran lignans by ^1H NMR spectroscopy. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 4, p. 1023-1028, 2018.

SNEADER, W. **Drug Discovery: A History**. Glasgow: John Wiley & Sons Ltd, 2005.

SOMANI, G. S.; NAHIRE, M. S.; PARIKH, A. D.; MULIK, M. B.; GHUMATKAR, P. J.; LADDHA, K. S.; SATHAYE, S. Neuroprotective effect of cubebin: A dibenzylbutyrolactone lignan on scopolamine-induced amnesia in mice. **Indian Journal of Medical Research**, v. 146, n. 2, p. 255-259, 2017.

SONG, W.; WE, J.; YU, L.; PENG, Z. Evaluation of the pharmacokinetics and hepatoprotective effects of phillygenin in mouse. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

SRIWIRIYAJAN, S.; SUKPONDMA, Y.; SRISAWAT, T.; MADLA, S.; GRAIDIST, P. (-)-Kusunokinin and piperloguminine from *Piper nigrum*: An alternative option to treat breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 732-743, 2017.

SULTANA, N.; HARTLEY, T. G.; WATERMAN, P. G. Two novel prenylated flavones from the aerial parts of *Melicope micrococca*. **Phytochemistry**, v. 50, n. 7, p. 1249-1253, 1999.

SUZUKI, S.; UMEZAWA, T. Biosynthesis of lignans and norlignans. **Journal of Wood Science**, v. 53, n. 4, p. 273-284, 2007.

SWAIN, N. A.; BROWN, R. C. D.; BRUTON, G. A versatile stereoselective synthesis of *endo*, *exo*-furofuranones: Application to the enantioselective synthesis of furofuran lignans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 1, p. 122-129, 2004.

- TAKAHASHI, K.; NAKAGAWA, T. Studies on constituents of medicinal plants. VIII. The stereochemistry of Paulownin and Isopaulownin. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 14, n. 6, p. 641-647, 1966.
- TANAWATTANASUNTORN, T.; THONGPANCHANG, T.; RUNGROTMONGKOL, T.; HANPAIBOOL, C.; GRAIDIST, P.; TIPMANEE, V. (–)-Kusunokinin as a potential aldose reductase inhibitor: equivalency observed via AKR1B1 dynamics simulation. **ACS Omega**, v. 6, n. 1, p. 606-614, 2021.
- TEDASEN, A.; DOKDUANG, S.; SUKPONDMA, Y.; LAILERD, N.; MADLA, S.; SRIWIRIJAJAN, S.; RATTANABUREE, T.; TIPMANEE, V.; GRAIDIST, P. (–)-Kusunokinin inhibits breast cancer in *N*-nitrosomethylurea-induced mammary tumor rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 882, 2020.
- TEPONNO, R. B.; KUSARI, S.; SPITELLER, M. Recent advances in research on lignans and neolignans. **Natural Product Reports**, v. 33, n. 9, p. 1044–1092, 2016
- TIAN-SHUNG, W.; DAMU, A. G.; SU, C-R.; KUO, P-C. Chemical constituents and pharmacology of *Aristolochia* species. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 32, p. 855–1018, 2005.
- TRIGO, J. R. The chemistry of antipredator defense by secondary compounds in neotropical Lepidoptera: Facts, perspectives and caveats. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 11, n. 6, p. 551–561, 2000.
- TURNER, E. E.; HIRST, E. L.; PEAT, S.; HAWORTH, R. D.; BAKER, W.; LINSTED, R. P.; COOK, J. W. Organic chemistry. **Annual Reports on the Progress of Chemistry**, v. 33, p. 266–279, 1936.
- VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. DA S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006.
- XIAO, Y.; LIU, Z.; GU, H.; YANG, F.; ZHANG, L.; YANG, L. Improved method to obtain essential oil, asarinin and sesamin from *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* using microwave-assisted steam distillation followed by solvent extraction and antifungal activity of essential oil against *Fusarium* spp. **Industrial Crops and Products**, v. 162, 2021.
- WANG, G.; GAO, J-H.; HE, L-H.; YU, X-H.; ZHAO, Z-W.; ZOU, J.; WEN, F-J.; ZHOU, L.; WAN, X-J.; WAN, X-J.; TANG, C-K. Fargesin alleviates atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and reducing inflammatory response. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1865, n. 5, 2020.
- WANKE, S.; JARAMILLO, M. A.; BORSCH, T.; SAMAIN, M-S.; QUANDT, D.; NEINHUIS, C. Evolution of Piperales - matK gene and trnK intron sequence data reveal lineage specific resolution contrast. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 42, n. 2, p. 477–497, 2007.

WORAWALAI, W.; DOUNGWICHITRUKUL, T.; RANGUBPIT, W.; TAWEECHAT, P.; SOMPORNPIST, P.; PHUWAPRAISIRISAN, P. Furofuran lignans as a new series of antidiabetic agents exerting α -glucosidase inhibition and radical scavenging: Semisynthesis, kinetic study and molecular modeling. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, p. 783–793, 2019.

WU, X-Y.; XIONG, J.; LIU, X-H.; HU, J-F. Chemical constituents of the rare cliff plant *Oresitrophe rupifraga* and their antineuroinflammatory activity. **Chemistry and Biodiversity**, v. 13, n. 8, p. 1030-1037, 2016.

WU, H-B.; LIU, T-T.; ZHANG, Z-X.; WANG, W-S.; ZHU, W-W.; LI, L-F.; LI, Y-R.; CHEN, X. Leaves of *Magnolia liliflora* Desr. as a high-potential by-product: Lignans composition, antioxidant, anti-inflammatory, antiphytopathogenic fungal and phytotoxic activities. **Industrial Crops and Products**, v. 125, n. 1, p. 416-424, 2018.

YANG, J-S.; WANG, C-M.; SU, C-H.; HO, H-C.; CHANG, C-H.; CHOU, C-H.; HSU, Y-M. Eudesmin attenuates *Helicobacter pylori*-induced epithelial autophagy and apoptosis and leads to eradication of *H. pylori* infection. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 3, p. 2388-2396, 2018.

YU, H.-J.; CHEN, C.-C.; SHIEH, B.-J. The constituents from the leaves of *Magnolia coco*. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 45, n. 6, p. 773–778, 1998.

YU, M.; LI, Y.; LI, M.; LU, D. Eudesmin exerts antitumor effects by down-regulating EZH2 expression in nasopharyngeal carcinoma cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 307, p. 51-57, 2019.

YUE, B.; REN, Y-J.; ZHANG, J-J.; LUO, X-P.; YU, Z-L.; REN, G-Y.; SUN, A-N.; DENG, C.; WANG, Z-T.; DOU, W. Anti-inflammatory effects of fargesin on chemically induced inflammatory bowel disease in mice. **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1380, 2018.

ZÁLEŠÁK, F.; BON, D. J.-Y. D.; POSPÍŠIL, J. Lignans and neolignans: Plant secondary metabolites as a reservoir of biologically active substances. **Pharmacological Research**, v. 146, p. 104284, 2019.

ZHANG, W.; WANG, Y.; GENG, Z.; GUO, S.; CAO, J.; ZHANG, Z.; PANG, X.; CHEN, Z.; DU, S.; DENG, Z. Antifeedant activities of lignans from stem bark of *Zanthoxylum armatum* DC. against *Tribolium castaneum*. **Molecules**, v. 23, n. 3, p. 617, 2018.

ZHOU, S.; WEN, H.; HAN, X.; LI, H. Phillygenin protects against osteoarthritis by repressing inflammation via PI3K/Akt/NF- κ B signaling: In vitro and vivo studies. **Journal of Functional Foods**, v. 80, p. 104456, 2021a.

ZHOU, M.; TANG, Y.; LIAO, L.; LIU, M.; DENG, Y.; ZHAO, X.; LI, Y. Phillygenin inhibited LPS-induced RAW 264.7 cell inflammation by NF- κ B pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 899, 2021b.