

PRODUTOS NATURAIS BIOATIVOS DE ORIGEM VEGETAL E O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Eliezer J. Barreiro

Departamento de Tecnologia Farmacêutica
Faculdade de Farmácia, U.F.R.J.
C.P. 68006 - 21944 Rio de Janeiro - R.J.

Recebido em 15/02/89

ABSTRACTS

Some aspects of the role of plant natural products as valuable sources of drugs and new potential medicines are described.

INTRODUÇÃO

Há muito tempo o homem aprendeu a utilizar as substâncias naturais – principalmente aquelas de origem vegetal – para tratar suas doenças. Embora mais recentemente a procura por substâncias farmacologicamente ativas tenha aumentado consideravelmente, com a síntese de milhares de novos compostos, muitos deles promissores em termos farmacológicos, a busca por substâncias naturais bioativas ainda desperta grande interesse¹.

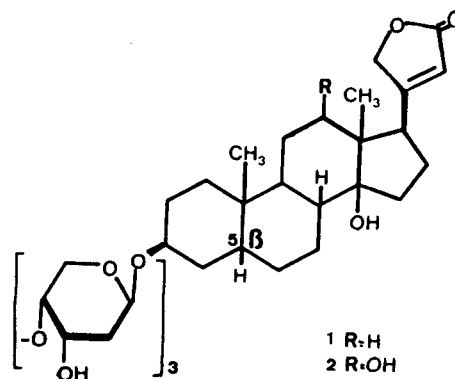
Neste trabalho serão abordadas algumas das mais importantes substâncias naturais bioativas *per se* e que originaram novos medicamentos, sintéticos ou hemi-sintéticos, de maneira a demonstrar que representam autênticos protótipos naturais para o desenvolvimento de novos fármacos².

EXEMPLO HISTÓRICO: CARDIOTÔNICOS

Exemplo relevante e histórico do emprego de produto natural em medicina encontra-se entre os cardiotônicos. Embora tenha sido descrita em 1785, por W. Whitering³, o emprego da *Digitalis* como cardiotônico data de 1250. Entre seus princípios ativos mais importantes estão a digitoxina (1) e a digoxina (2), substâncias classificadas como glicosídeos, responsáveis pela atividade cardiotônica encontrada nesta planta. Estes princípios foram isolados, ainda que sob forma impura, em 1820 pelo Farmacêutico-Chefe do Hospital da Caridade em Paris, motivado em seu estudo pelo prêmio ofertado pela Societé de Pharmacie de Paris, que o instituiu em reconhecimento à importância das propriedades da *Digitalis*⁴. Embora utilizada de longa data como cardiotônico, o conhecimento de seu completo mecanismo de ação ainda não se esclareceu inteiramente⁵, o que, uma vez conseguido, permitirá, de um lado, a compreensão de como se manifestam seus efeitos tóxicos e, de outro, o desenvolvimento de novas drogas cardiotônicas mais seguras⁶.

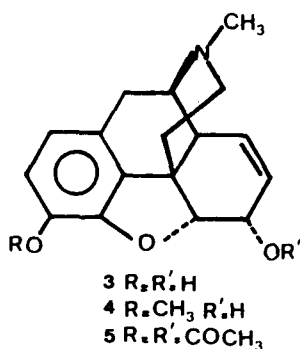
A digitoxina (1) pode ser encontrada em *Digitalis purpurea* L., enquanto a digoxina (2), principal representante da classe, ocorre em *D. lanata* Ehrh. e em *D. orientalis* Lam. Embora tenham decorrido mais de 200 anos desde sua identificação,

a *Digitalis* é ainda hoje a fonte destes glicosídeos cardioativos^{7,8}.



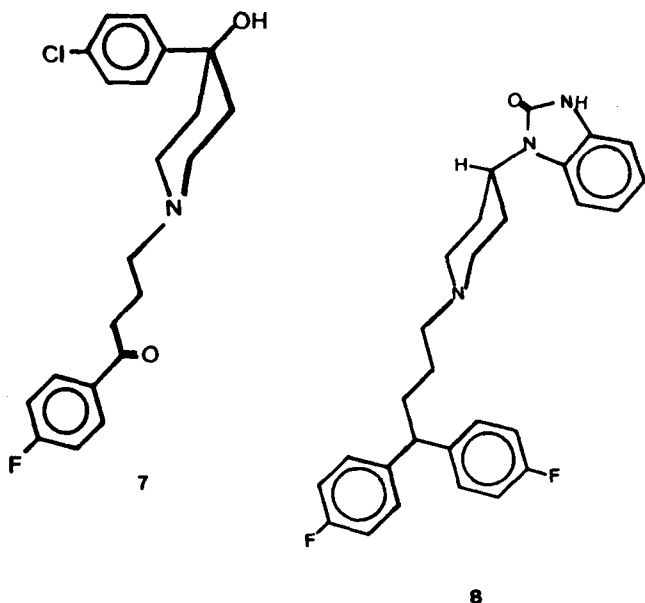
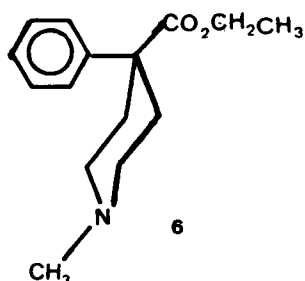
EXEMPLOS CLÁSSICOS: ALCALÓIDES

Historicamente foram os farmacêuticos, desde Galeno (129-199), que procuraram detectar e utilizar drogas naturais sob forma pura. Em 1805, Friedrich W. Serturner, farmacêutico alemão, então com 22 anos de idade, trabalhando em Hannover, identificou o *principium somniferum*, objeto de um trabalho posterior descrevendo a morfina (3)⁹. A publicação do isolamento do princípio de *Papaver somniferum*, planta já conhecida na Europa desde o século XVI por suas propriedades analgésicas, motivou Joseph Gay Lussac a traduzir e publicar o referido trabalho, em francês, nos *Annales de Chimie*, do qual era Editor. A morfina (3) teve sua estrutura determinada apenas em 1923 por Robinson & Gulland¹⁰, sendo sintetizada somente em 1952, por Gates & Tschudi¹¹. Deve-se à morfina a descoberta de outros compostos farmacologicamente ativos. O seu éter metílico (4), a codeína, foi preparado por Robiquet em 1832, e utilizado como poderoso agente antitussígeno⁹. Em 1874 Alder Wright preparou a heroína (5), no Hospital St. Mary da Escola de Medicina de Londres, durante o estudo das propriedades farmacológicas de derivados diretos da morfina⁹. Em 1898 a Bayer industrializou a heroína como sedativo e este derivado teve amplo emprego até ser proscrito por suas propriedades alucinogênicas e pela dependência que causava. Ainda hoje observa-se na literatura uma certa polêmica sobre a conveniência ou não de utilizá-la em terapêutica¹².

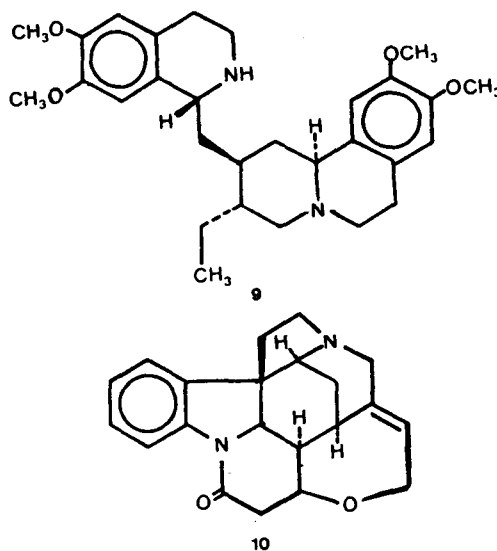


A morfina foi ainda a responsável pela descoberta tanto dos hipnoalérgicos sintéticos do grupo das 4-fenilpiperidinas, em que se encontra a petidina (6), desenvolvida pela Farbenindustrie em 1939¹³, como das substâncias do grupo das butirofenonas desenvolvidas por Janssen em 1958¹⁴, em que o haloperidol (7) é o principal representante.

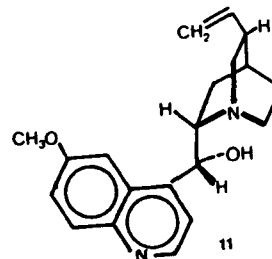
Atualmente, esta categoria terapêutica foi enriquecida por novo membro, a pimozida (8)¹⁵, bioisómero¹⁶ do haloperidol e pertencente ao grupo das difenilbutilpiperidinas. Descoberto ainda por Janssen e colaboradores¹⁵, a pimozida apresenta-se como o mais seguro da classe, manifestando sua ação por antagonismo aos receptores D2 da dopamina¹⁷. Ilustra, pois, a evolução observada nesta classe terapêutica, desenvolvida a partir da morfina, pela aplicação de conceitos e estratégias típicas da Química Farmacêutica.



Por volta de 1820, Joseph Pelletier, trabalhando na Ecole Supérieure de Pharmacie em Paris, isolou o princípio ativo da ipecacuanha de *Cephaelis ipecacuanha*, planta da família Rubiaceas. Trata-se de alcalóide formado por dois ciclos β-fenil-etilaminas. A ipecacuanha foi introduzida na Europa graças aos portugueses, tendo sido relatada na obra de Wilhelm Piso, sobre a flora brasileira, datada de 1684. O princípio ativo isolado por Pelletier foi identificado como sendo a emetina (9), substância largamente utilizada no tratamento de disenterias¹⁸. Ainda deve-se aos trabalhos de Pelletier, desta feita com a contribuição de Caventou, o isolamento e identificação do princípio ativo de *Strichnos nux-vomica*, a estricnina (10).

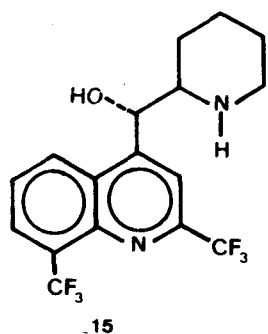
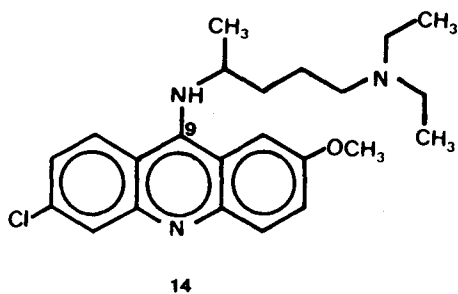
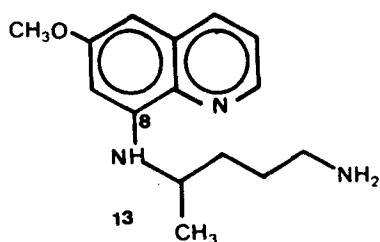
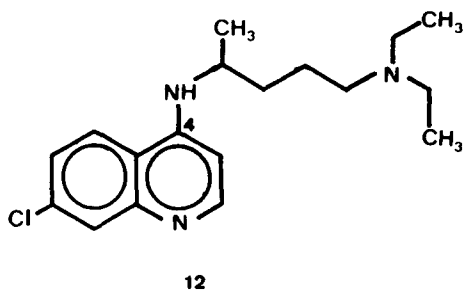


Outro exemplo relevante de produto natural útil em terapêutica é o da quinina (11). Este alcalóide quinolinico foi isolado por Pelletier e Caventou em 1820¹⁹ e teve sua estrutura confirmada por síntese total em 1944 por Woodward & Doering²⁰.



A quinina tem sua história ligada ao continente americano, pois foi introduzida na Europa como agente febrífugo após a colonização espanhola da América do Sul. Este alcalóide pode ser considerado como responsável pelo desenvolvimento dos antimaláricos sintéticos do grupo 4- e 8-aminoquinolinas, de que fazem parte a cloroquina (12), sintetizada na Alemanha em 1934 e a primaquina (13)¹³, sintetizada em 1946. Derivados²² antimaláricos do grupo das 9-aminoacridinas (eg. mepacrina 14)²³ também derivam da quinina, da mesma maneira que a mefloquina (15), antimalárico sintético de última geração, pertencente ao grupo dos quinolilcarbinóis, descoberto no Instituto Walter Reed, nos Estados Unidos²⁴. A mefloqui-

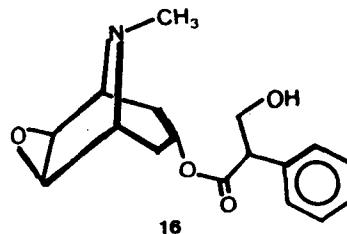
na é considerada como a grande esperança da quimioterapia da malária, pois além de ter espectro de ação mais amplo sobre o *Plasmodium*, apresenta-se ativa mesmo em cepas cloroquina-resistentes^{25,26}



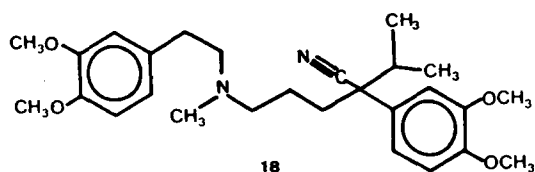
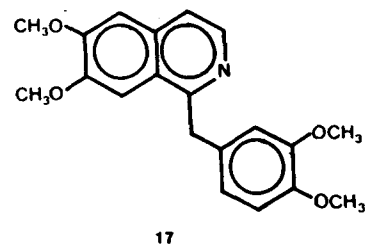
A história da quinina representa testemunho sem paralelo da importância da flora americana na terapêutica moderna. Os ameríndios do altiplano andino utilizavam o chá de quina para combater os sintomas da malária, caracterizados principalmente por febre alta. A propriedade febrífuga deste chá não passou despercebida aos jesuítas, em contacto constante com as tribos durante sua catequese. Foram estes religiosos que recomendaram sua utilização à Condessa del Cinchon, esposa do Vice-rei do Peru, acometida de malária em 1640. Deveu-se a

este fato o nome dado por Lineu à árvore que produz a quinina (*Cinchona officinalis*) de onde se isolou ainda outro alcalóide, isomérico à quinina, (eg. quinidina) utilizado como antiarrítmico.

Entre os alcalóides de Solanáceas encontra-se um composto de estrutura bicíclica, isolado de *Datura stramonium* por Ladenburg em 1881, denominado escopolamina (16)²⁷, em homenagem ao descobridor da planta, o botânico J. Scopoli. Este alcalóide antagoniza as ações muscarínicas da acetilcolina, e tem sido protagonista de diversos fatos pitorescos ao longo do tempo, sendo conhecido como "soro da verdade"²⁸

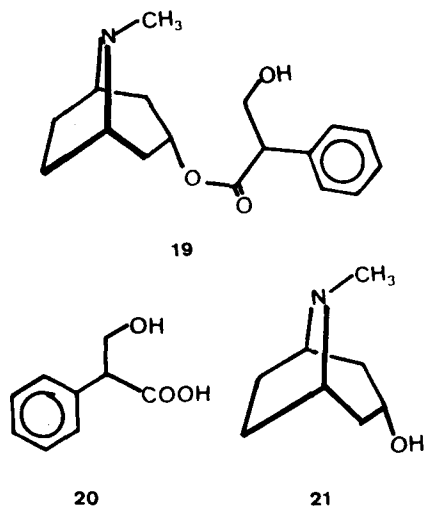


Outro representante da classe dos alcalóides é a papaverina (17), composto isoquinolínico isolado por G. Merck, em 1848, e utilizado devido às suas propriedades antiespasmódicas. Entretanto, contrariamente aos glicosídeos de *Digitalis*, a papaverina hoje empregada em medicina é preparada por síntese total. A sua primeira síntese data de 1909,³⁰ tendo sido desenvolvidos posteriormente métodos mais acessíveis, permitindo, até, a preparação de inúmeros derivados, entre os quais compostos de cadeia aberta que apresentaram atividade. Destes trabalhos resultou a descoberta do verapamil (18), sintetizado em 1962 pela Knoll³¹, e utilizado no tratamento da angina a partir de 1975, sendo atualmente recomendado também como antiarrítmico, antihipertensivo, antianginoso, broncodilatador e vasodilatador coronariano^{32,40}.

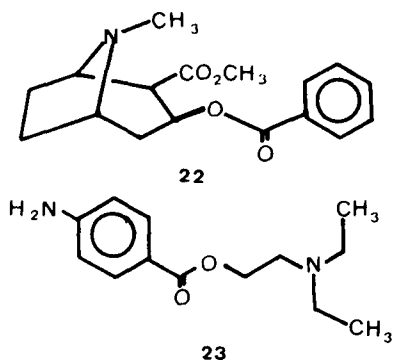


Outro alcalóide de Solanácea com emprego em medicina é a atropina (19), isolada de *Atropa belladonna*, que encontra aplicação atualmente como eficaz bloqueador colinérgico. Este alcalóide, isolado por Meib, farmacêutico alemão, em 1831, foi introduzido na terapêutica somente em 1860³³. A atropina foi responsável pela introdução de diversas substâncias sintéticas com propriedades antiespasmódicas, obtidas por modificações estruturais de sua molécula. Em 1890 foi demonstrado

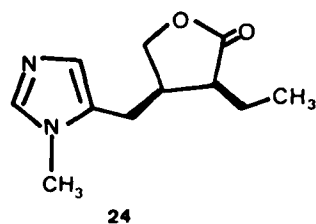
que os produtos de hidrólise ácida da atropina – i.e. ácido trópico (20) e tropina (21).³⁴ base nitrogenada com o esqueleto bicíclico do tropano – apresentavam propriedades biológicas semelhantes às do composto natural. Estudos feitos sobre a esterificação da tropina com diferentes ácidos carboxílicos forneceram novos derivados, superiores em termos de seus efeitos fisiológicos, que podem ser considerados como uns dos primeiros medicamentos sintéticos produzidos. Trabalhos de Julius von Braun,³⁵ nesta área, permitiram compreender que a presença da unidade tropânica não era essencial para a atividade midriática, o que abriu caminho para a síntese de enorme variedade de derivados ativos³⁶.



A cocaína (22), alcalóide com esqueleto tropânico isolado por Niemann em 1859³⁷ da folha de *Erythroxylon coca*, foi a substância protótipo dos anestésicos locais, entre os quais encontra-se a procaína (23)³⁸, representando a classe dos ésteres dialquilaminoalquila, desprovida de efeitos vasoconstritores ou centrais³⁹.

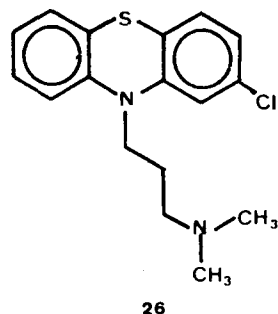
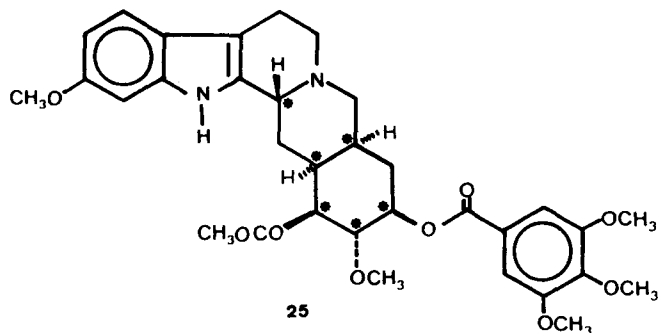


Outro alcalóide ainda hoje empregado por suas propriedades mimetizantes dos efeitos muscarínicos da acetilcolina, responsáveis por sua ação midriática, é a pilocarpina (24), isolada de *Pilocarpus jaborandi*, onde ocorre em 0,5% de abundância⁴⁰.



Em uma descrição cronológica, ainda que resumida, com ênfase na importância dos produtos naturais no desenvolvimento de medicamentos, não se poderia omitir a reserpina (25), alcalóide isolado de *Rauwolfia serpentina* por Mueller e colaboradores em 1952⁴¹. Esta planta era conhecida na Índia há longos anos por suas propriedades hipotensoras e tranquilizantes. Em 1931, Siddiqui⁴² iniciou, em Nova Delhi, um estudo sistemático de identificação das *Rauwolfias* indianas, estudo este que culminou com o lançamento da reserpina como agente terapêutico útil no tratamento da hipertensão, pela Ciba, em 1953⁴³. A reserpina encontra atualmente alguma aplicação como agente hipotensor, a despeito do risco de causar depressão, às vezes agudas, podendo levar ao suicídio.

O emprego da reserpina como tranquilizante foi abandonado, visto que este alcalóide foi suplantado pelos derivados sintéticos do grupo dos fenotiazínicos (eg. clorpromazina, 26), descobertos pela Rhône-Poulenc em 1952⁴⁴.



A reserpina (25) serve para ilustrar, didaticamente, a importância da estereoquímica na atividade biológica dos medicamentos⁴⁵. Este alcalóide possui seis centros quirais, podendo fornecer 64 isômeros, dos quais apenas a (-)-reserpina (25) apresenta atividade anti-hipertensiva. A síntese da reserpina, realizada por Woodward e colaboradores em 1956⁴⁶, permitiu o acesso a outros isômeros, que se mostraram inativos.

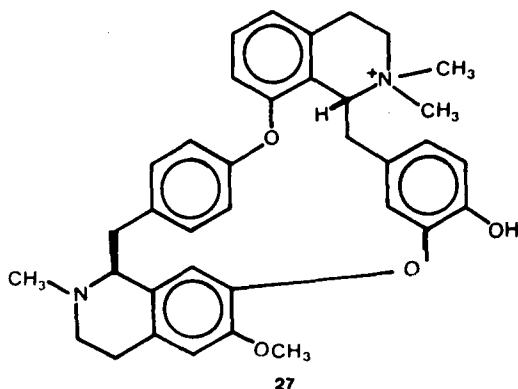
O ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA E ATIVIDADE: O CURARE.

A compreensão da relação íntima existente entre a estrutura química de um determinado composto e suas propriedades biológicas nasceu do estudo da química dos corantes⁴⁷, sintetizados em 1860.

O estabelecimento de estreita dependência entre a presença de grupamento funcional determinado e as propriedades auxocromicas ou batocromicas dos cromóforos presentes permitiu que, variando-se certas sub-unidades estruturais, novos corantes com propriedades antecipadas teoricamente fossem obtidos, para fixação tanto em proteínas quanto em fibras vegetais.

Pela compreensão da relação que havia entre as propriedades de um corante e sua estrutura química, Claude Bernard, em 1856⁴⁸, pôde concluir que o curare agia como poderoso bloqueador neuromuscular.

A despeito de ser conhecido de longa data, descrito em 1805 por Humbolt em virtude de sua utilização pelos ameríndios na caça e na pesca, somente no final do século XIX Boehm isolou a tubocurarina (27), principal princípio ativo desta droga americana, que foi caracterizada em 1935 como sendo um sal quaternário de um núcleo bis-tetraidroisoquinolínico. Entretanto, devido à sua complexa estrutura, somente em 1947 apareceram os sais de amônio quaternários como bloqueadores neuromusculares⁴⁹



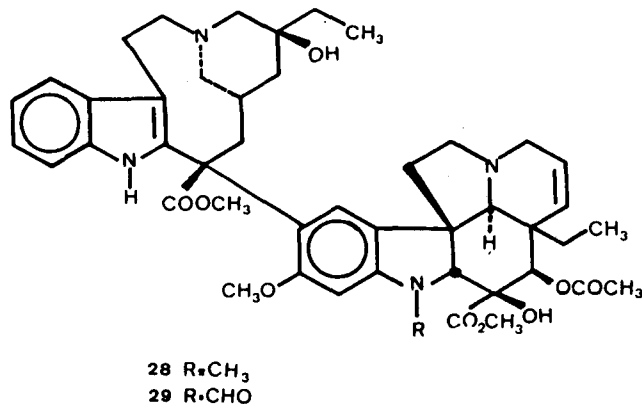
O curare foi também responsável pelo início dos estudos sobre a relação entre a estrutura química e a atividade biológica (SAR) tendo sido, nesta área, o primeiro trabalho publicado sobre SAR em Química Farmacêutica datado de 1869⁴⁷

UM EXEMPLO DE ÊXITO NA TRIAGEM: ALCALÓIDES DA PERVINCA

Quando se considera o número total de substâncias naturais, de origem vegetal, distribuídas em diferentes classes como mono-, sesqui-, di-, tri- e tetraterpenos, cromanos, flavonóides, quassinóides, antocianidinas, esteróides e lignanas, para citarmos apenas algumas⁵⁰, observa-se que o número de produtos naturais empregados em terapêutica, na forma pura, é extremamente modesto⁵⁰.

A introdução da reserpina (25) na terapêutica causou imensa expectativa na indústria farmacêutica, quanto à possibilidade da utilização de produtos naturais em medicina. Em função disto foram destinados volumes consideráveis de re-

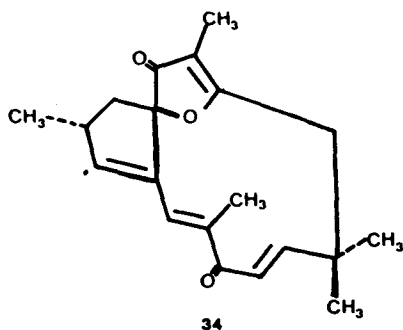
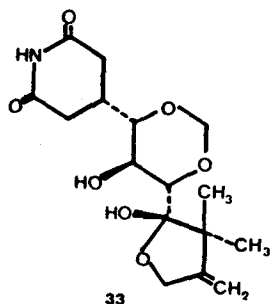
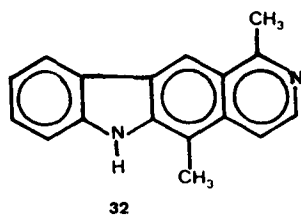
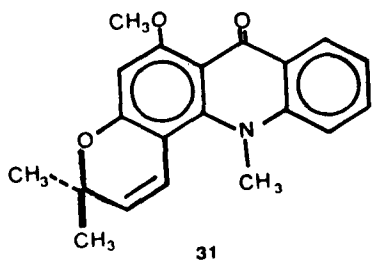
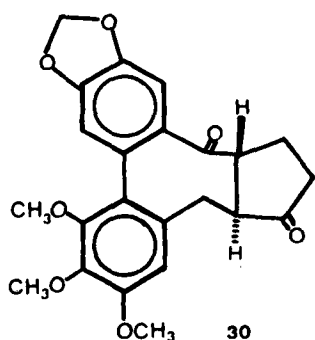
ursos para o financiamento de projetos de pesquisa que visavam à avaliação farmacológica de extratos vegetais e de substâncias naturais sob forma pura. Essa estratégia evidenciou-se um fracasso sob o ponto de vista comercial⁵¹, visto que, a rigor, somente uma droga resultou deste esforço, isolada de *Vinca rosea*. Desta planta, Noble, em 1958⁵², descreveu o isolamento da vimblastina (28), atribuindo a este alcalóide indólico dimérico propriedades capazes de reduzir o nível de leucócitos. Nesta mesma época pesquisadores da Eli Lilly Co. relataram o isolamento da vincristina (29) e sua atividade antileucêmica⁵³.



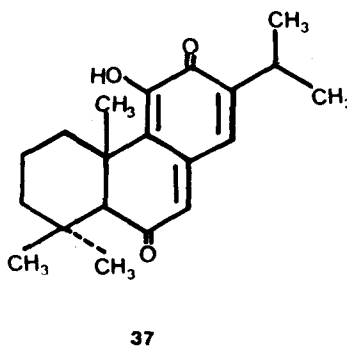
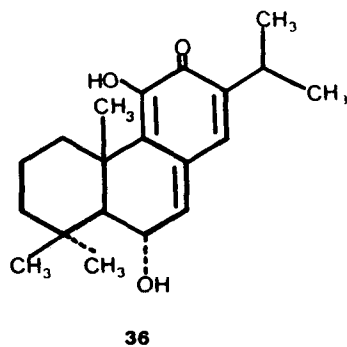
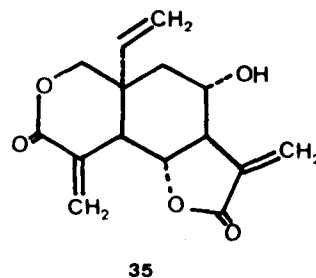
Embora estes dois compostos apresentem como única diferença estrutural o grau de oxidação do substituinte do nitrogênio da porção diindolínica, seus perfis biológicos, quando comparados, mostraram grandes distinções. Ambos os compostos atuam inibindo a metafase da mitose celular por ligarem-se aos microtúbulos cromossômicos; entretanto, seus níveis de toxicidade apresentam-se bem distintos, sendo a vincristina menos tóxica e utilizada atualmente como um dos recursos quimioterápicos de combate à leucemia, especialmente a infantil.

SUBSTÂNCIAS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL COM AÇÃO ANTICÂNCER

À luz dos exemplos citados até o momento, poder-se-ia ter a falsa impressão de que, dentre as diversas classes químicas de produtos naturais, apenas os alcalóides possuem valor terapêutico. Entre as substâncias naturais com propriedades anticâncer, encontra-se a esteganona (30), um agente antileucêmico da classe das lignanas bis-benzociclooctadiênicas, isolada em 1973 por Kupchan e colaboradores⁵⁴, e mais recentemente sintetizada por Meyers e colaboradores⁵⁵. A acronicina (31), isolada por Mac Donald de planta australiana⁵⁶, apresenta propriedades antitumorais significativas⁵⁷. A olivacina (32), alcalóide piridocarbozólico isolado de *Aspidosperma* brasileira⁵⁸, também manifesta importantes propriedades antitumorais. A sesbanimida (33) possui estrutura química com grupos funcionais e esqueleto pouco comuns entre os produtos naturais: foi isolada no Departamento de Agricultura dos Estados Unidos de *Sesbania dumondii* e apresenta importantes propriedades antileucêmicas⁵⁹. A jatrofona (34) é diterpeno macrocíclico isolado de *Jatropha gossypifolia* por Kupchan e colaboradores⁶⁰ que possui propriedades inibidoras do crescimento *in vitro* de células do carcinoma da nasofaringe⁶¹.

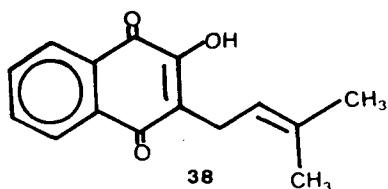


se dedicou exaustivamente ao estudo desta classe de substâncias naturais⁹, foi evidenciado que sua atividade se verifica por inibição da fosfofrutoquinase celular às custas de uma reação de adição nucleofílica do tipo 1,4, em que grupamentos tiois, presentes nas enzimas, funcionam como nucleófilo e a sub-unidade estrutural exo-metilenolactona como acceptor de Michael⁶⁴. Kupchan descreveu, em 1968⁶⁵, como substâncias anticâncer, a taxonona (36) e a taxodiona (37), derivados naturais do tipo quinonametideo, isoladas de *Taxodium distichum*. A presença, em suas estruturas, de unidades acceptoras de Michael parece sugerir que estas substâncias também podem manifestar sua ação por um mesmo mecanismo, embora outros processos de oxi-redução possam estar envolvidos⁶⁶.

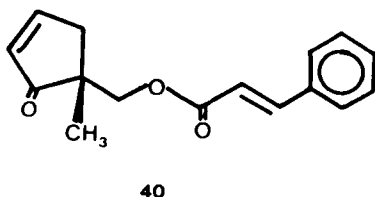
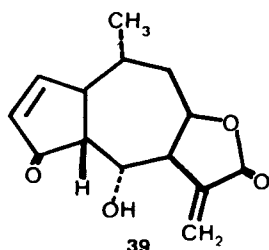


A descoberta de importantes propriedades anticâncer em diversos derivados de lactonas exo-metilenosesquiterpênicas abundantes em diversas espécies de *Compositas* (eg. vernolepina, 35)^{62,63} permitiu elucidar um provável mecanismo de ação para estas substâncias, em função de seu principal grupamento farmacofórico. Graças aos trabalhos de Morris Kupchan, que

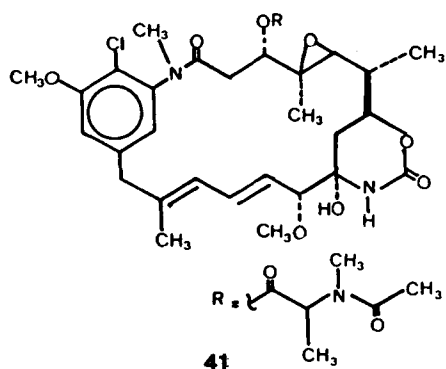
Outra quinona com ações anticâncer é o lapachol (38), que ocorre em diversas *Bignoneáceas* brasileiras, onde foi detectado por Gonçalves de Lima em 1956⁶⁷. Embora abundante, no ipê roxo⁶⁸, esta naftoquinona cristalina não foi estudada a fim de verificar-se a possível relação existente entre sua estrutura química e sua constatada ação anticâncer, etapa essencial à compreensão de seus efeitos biológicos, incluindo os tóxicos, sem a qual seu eventual emprego em terapêutica fica definitivamente inviabilizado⁶⁹.



O estudo da atividade anticâncer de determinados derivados hemi-sintéticos da helenalina (39)^{70,71}, pseudo-guaianólido da classe das lactonas sesquiterpênicas com significativa potência de ação, permitiu antecipar que ésteres cinâmicos derivados da hidroximetilciclopentanona (40) contendo a mesma sub-unidade estrutural presente no anel A de 39 apresentariam atividade contra tumores Walker-256⁷². A confirmação experimental disto parece indicar a participação de sub-unidades estruturais aceptoras de Michael como principal grupamento farmacofórico nesta categoria de agentes terapêuticos.^{73,74}

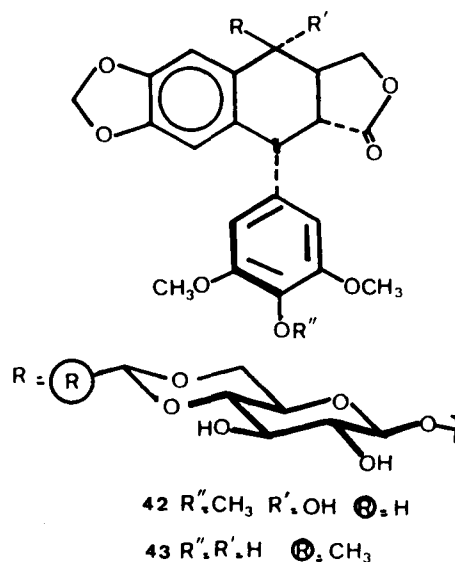


Modificações estruturais introduzidas na molécula de substâncias macrocíclicas nitrogenadas, isoladas da família das *Celastráceas*, ativas como citostáticos, permitiram potencializar suas propriedades biológicas, reduzindo seus efeitos tóxicos. Desta forma, por modificações estruturais introduzidas na molécula da maitansina (41), isolada por Kupchan^{75,76}, prepararam-se diversos derivados⁷⁷ que apresentaram importantes propriedades citotóxicas, indicando que nesta classe de ansamicinas se encontram importantes candidatos a ensaios pré-clínicos visando ao seu emprego terapêutico.⁷⁸



Estudos de modificação molecular feitos com a podofilotoxina (42), potente inibidor da divisão celular, levaram à

descoberta do etoposido (VP-16, 43), derivado hemi-sintético, desenvolvido pela Mead-Johnson⁷⁹. Esta substância representa uma nova classe de agentes anticâncer, úteis no tratamento de tumores pulmonares ou testiculares, resistentes a outros quimioterápicos.

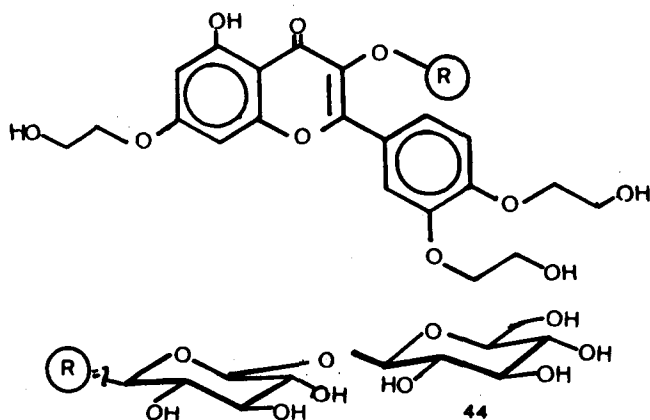


PROGRESSOS RECENTES

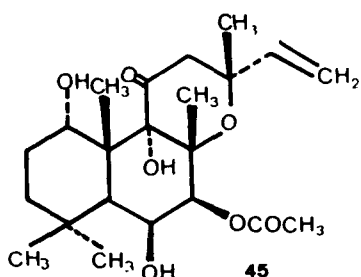
As substâncias naturais compreendem atualmente cerca de apenas 11,5% do total prescrito na medicina moderna^{81,82}.

Entre os compostos naturais encontram-se alguns exemplos que manifestam propriedades antiinflamatórias⁸³ (eg. helenalina, 39) e mesmo compostos que, além desta atividade, apresentam ação sobre a agregação plaquetária. Graças ao conhecimento de algumas funções biológicas dos eicosanóides⁸⁴ – autácidos bioformados a partir do ácido araquidônico, eg. prostaglandinas, tromboxanas, prostaciclina e leucotrienos – foi possível a compreensão da fisiopatologia de determinados males, permitindo antecipar a potencialidade terapêutica de substâncias que apresentem propriedades antiagregantes pela via do ácido araquidônico, seja através de inibição seletiva, quiçá específica, de certas enzimas, seja por se caracterizarem como antagonistas de certos eicosanóides⁸⁵.

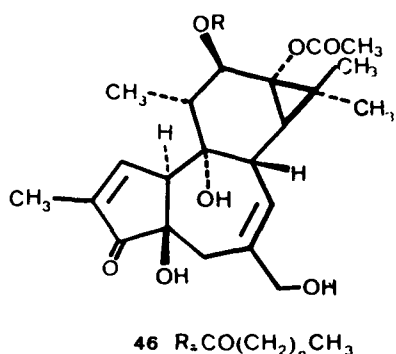
Entre alguns produtos naturais, descobertos mais recentemente, que apresentam este tipo de perfil biológico, encontra-se a toxerutina (44)⁸⁶, derivado que se mostrou como o mais potente agente antiagregação plaquetária, de uma longa série de compostos flavanóides testados⁸⁷.



Atualmente, pode-se considerar que entre as substâncias naturais de maior interesse para os Químicos Farmacêuticos e os Farmacologistas encontra-se a colforsina (45)^{88,89} diterpeno poli-hidroxilado isolado em 1977 de *Coleus forskohlii*, planta indiana⁹⁰. A colforsina apresenta propriedades ao nível da adenilato ciclase – enzima responsável pela formação do c-AMP – ativando sua sub-unidade catalítica⁹¹. Esta ação, única entre os produtos naturais, antecipa para esta substância enorme potencial terapêutico, como regulador deste complexo enzimático, o que é capaz de explicar o interesse de diversos grupos de pesquisa no estudo de análogos, de maneira a se obterem informações sobre a relação estrutura e atividade, assim como sobre o mecanismo molecular de ação⁸⁸.

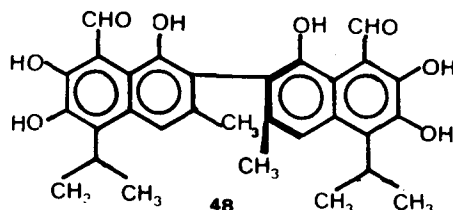
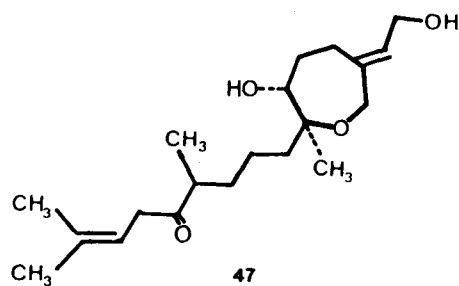


Outra substância que tem atraído interesse acima da média dos Químicos Farmacêuticos e dos Farmacologistas é o forbol (46) com seu derivado ésteres⁹². Este diterpeno apresenta potentes propriedades sobre a atividade celular em mamíferos, tendo-se provado que pode atuar através de proteína cinase-C⁹³, incluindo ação indireta, supressora da imunidade celular mediada *in vitro*⁹³. Verificou-se que estes ésteres diterpênicos atuam sobre o mecanismo de iniciação/promoção/progressão de modelos de crescimento celular, em ratos.

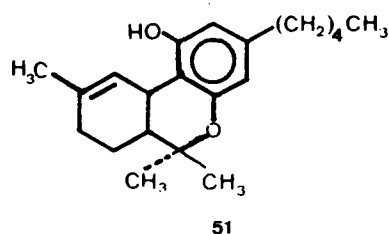
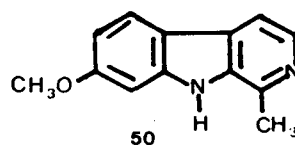
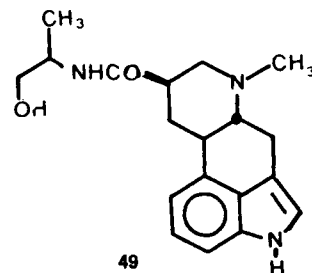


Considerando-se o aspecto terapêutico, alguns produtos naturais apresentam interesse, como o zoapatanol (47)⁹⁵, um dos principais componentes químicos dos extratos de *Montanoa tomentosa*, planta largamente utilizada, desde muito tempo, pelos nativos do altiplano mexicano devido às suas propriedades abortivas⁹⁶.

Da mesma forma o gossipol (48)⁹⁷, responsável pelas propriedades esterilizantes do óleo da semente do algodão, exploradas pelos chineses para inibir, reversivelmente, a espermatogênese, sendo, por conseguinte, protótipo para contraceptivo masculino⁹⁸.

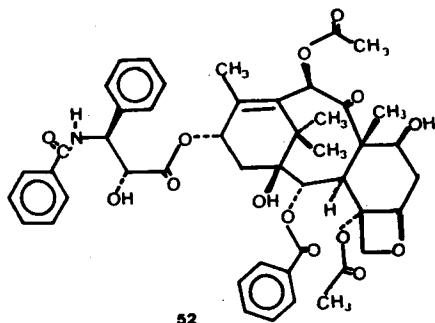


Outra classe de produtos naturais importantes quanto à atividade, que merece menção neste trabalho, compreende as diversas substâncias com propriedades alucinogênicas. Entre elas encontram-se os alcalóides do esporão do centeio, ilustrada pela ergometrina (49)⁹⁹, e os alcalóides β-carbolínicos¹⁰⁰ (eg. harmina, 50), além dos derivados do tetraidrocannabinol (51), princípio ativo de *Cannabis sativa*¹⁰¹, derivados estes que tem sido largamente estudados por diversos grupos de pesquisa.



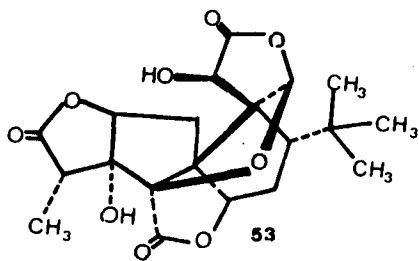
Finalmente, o taxol (52)¹⁰², diterpeno do grupo do taxano, isolado pela primeira vez em 1971 de *Taxus brevifolia*, planta cujo extrato estava sendo testado no National Institute of Cancer dos Estados Unidos, tem sido exaustivamente estudado por suas potentes propriedades antileucêmicas e antitumorais¹⁰³.

A primeira síntese do taxol (52) foi recentemente descrita por Greene e Poitier¹⁰⁴.



52

Entre os compostos naturais que detêm um certo vedetismo, atualmente, encontra-se o gincgolido-A (53), substância poli-oxigenada isolada de *Ginkgo biloba* por Furukawa em 1932¹⁰⁵. Esta planta consta da Farmacopéia chinesa há muito tempo, devido a suas importantes propriedades biológicas. A complexa estrutura do gincgolido-A foi elucidada por Nakaniishi em 1967¹⁰⁶. Este composto tem comprovado ser importante antagonista específico do fator de agregação plaquetária (PAF)¹⁰⁷. Este fosfolípídeo está compreendido em diversos fenômenos fisiológicos vitais¹⁰⁸, entre os quais a agregação plaquetária, em que se admite ser o mais potente fator agregante conhecido¹⁰⁸. A propriedade de antagonista específico do PAF antecipa para esta categoria de substâncias naturais inúmeras aplicações terapêuticas, incluindo o tratamento da asma¹⁰⁹. Por outro lado, a descoberta desta atividade dos gincgolidos tem permitido o estudo das funções fisiológicas do PAF em diversos órgãos. Em 1988, Elias J. Corey, da Universidade de Harvard nos Estados Unidos^{110,111}, descreveu a primeira síntese do gincgolido-A, ampliando as perspectivas em seu estudo, viabilizando a preparação de novos análogos estruturais, facilitando o estudo da relação entre a estrutura e a atividade antagonista específica anti-PAF em substâncias mais acessíveis.



53

CONCLUSÃO

Num trabalho desta natureza não se poderiam abordar todos os aspectos importantes relativos aos produtos naturais, incluindo sua utilização como matéria-prima para a síntese de substâncias bioativas^{112,113}.

A importância dos produtos naturais de origem vegetal, conforme procurou-se confirmar neste trabalho, no desenvolvimento e descoberta de novos fármacos não pode ser desprezada. Atualmente diversos grupos de pesquisa se dedicam ao estudo da atividade biológica de uma determinada família de produtos naturais, utilizando, até, a estratégia de modificação molecular, racional, para compreender seu mecanismo de ação, se possível ao nível molecular, de maneira a permitir, se

não seu emprego em terapêutica, ao menos o desenvolvimento de medicamentos sintéticos mais seguros, originados neste protótipo natural.

Finalmente, considerando o atual estágio de desenvolvimento que esta área observa, podemos concluir que a viabilidade do emprego de substâncias naturais em medicina, direta ou indiretamente, depende estreitamente, por sua característica poli-disciplinar, da capacidade de interação efetiva entre os pesquisadores ativos das disciplinas específicas envolvidas, destacando-se o Químico Farmacêutico e o Farmacologista.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico a concessão de bolsas de pesquisador (CNPq 30.1819/78). Manifestamos nossos sinceros agradecimentos a um dos assessores da Editoria pelas correções apresentadas e pelas valiosas sugestões, que enriqueceram, sobremaneira, a versão final deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA E NOTAS:

1. a) Wagner, H. e Wolff, P., Eds., "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutic Activity", Springer-Verlag, Berlin, (1977). b) Souza, N. J.; Ganguli, B. N.; Reden, J.; *Ann. Rep. Med. Chem.* (1982), 17,301.
2. O conceito de substância-protótipo está discutido em: Burger, A.; "A Guide to the Chemical Basis of Drug Design". Wiley, New York, (1983), p.8.
3. Hammer, R. H.; "Cardiovascular Drugs", em "Principles of Medicinal Chemistry", 2a. Edição, Foye, W.O., Ed., Lea & Febiger, Filadélfia, (1981), p. 234.
4. Para uma abordagem histórica sobre os compostos de *Digitalis*, veja: Sneider, W.; "Drug Discovery: the Evolution of Modern Medicines", Wiley, New York, (1985), p. 136.
5. Os efeitos que os glicosídeos cardíacos apresentam dependem fundamentalmente da concentração empregada: Langer, G. A.; *Biochem. Pharmacol.* (1981), 30,3261.
6. Resultados recentes do esforço de pesquisa na busca de novos cardiotônicos estão descritos em: a) Erhardt, P. W.; *J. Med. Chem.* (1987), 30,231; b) Wetzel, B.; "New Cardiotonic Agents-A Promising Approach to the Treatment of Heart Failure" em "Trends in Medicinal Chemistry", Mutschler, E. e Winterfield, E. Eds., VHC-Verlag, Berlin (1987), p.421.
7. Para um relato sobre a estrutura química e a potência de ação ionotrópica nesta série, veja: Fulerton, D. S.; Kihara, M.; Delfo, T.; Kitatsuji, G.; Ahmed, K.; Simat, B.; From, A. H. L.; Rohrer, D. C.; *J. Med. Chem.* (1984), 27,256.
8. Outra classe de substâncias glicosídicas que tem atraído a atenção de inúmeros pesquisadores por suas propriedades adoçantes é aquela que ocorre em *Stevia rebaudiana*, veja: Crammer, B.; Ikan, R.; *Chem. Brit.* (1986), 22,915.
9. Um histórico da descoberta da morfina é disponível em: Kupchan, S. M.; "Drug Discovery" em "Advances in Chemistry Series", 108, Gould, R. F.; Ed., American Chemical Society, Washington (1971), p.1.
10. Robinson, R.; Gulland, J.M.; *J.Chem.Soc.* (1923), 980.
11. Gates, M.; Tschudi, G.; *J.Am.Chem. Soc.* (1952), 74,1109.
12. Kloss, M. W.; Rosen, G. M.; Rauckman, E. J.; *Biochem. Pharmacol.* (1984), 33,169.
13. Esta substância é também denominada meperidina, nos E.U.A., sendo considerada como protótipo da classe dos hipnoanaléxicos da 4-fenilpiperidinas, veja: Lednicer, D.; Mitschler, L. A.; "Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol.1. Wiley, New York, (1977), p.298.
14. Janssen, P.A.; Van De Westeringhe. C.; Jageneau, A. H. M.; Demoen, P. J. A.; Hermans, B. F. K.; Vanéaele, G. H. P.; Schellekens, K. H. L.; Vanééeycken, C. A. M.; Niemegeer, C. J. E.; *J. Med. Chem.* (1959), 1,281.
15. Janssen, P. A.; Tollenarre, J. P.; "Pimozide" em "Chronicles of Drug Discovery", vol.2, Bindra, J. S.; Lednicer, D. Eds., Wiley, New York, (1983), p. 33.
16. Para uma revisão recente sobre o emprego do bioisosterismo, veja: Lipinski, C.A.; *Ann.Rep.Med.Chem.* (1986), 21,283.
17. Cf. Keabian, J. W.; Calne, D. B.; *Nature* (1979), 277, 93.
18. Para uma descrição sobre este alcalóide e seu isolamento de *Rubiácea* brasileira, veja: Foye, W. O.; "Medicinalis of Plant Origin:

- Historical Aspects", ref. 3, p.697.
19. Um trabalho ilustrando a contribuição destes pesquisadores encontra-se em: Delepine, M.; *J.Chem.Educ.* (1951), 28,454.
 20. Para um artigo relatando a contribuição de Robert Woodward, veja: Dophin, D.; *Aldrichimica Acta* (1977), 10,3.
 21. Surrey, A. R.; Hammer, H. F.; *J.Am.Chem.Soc.* (1946), 18,113.
 22. Elderfield, R. C.; Mertel, H. E.; Mitch, R. T.; Wemper, I. M.; Werble, E.; *J.Am.Chem.Soc.* (1955), 77,4816.
 23. Em relatório recente a Organização Mundial da Saúde afirma que esta classe de antimaláricos somente deve ser empregada no caso em que os clássicos tenham falhado, devido a seus importantes efeitos fotossensibilizantes: *WHO TDR Newsletter* (1986), # 23, Genebra.
 24. Ohnmacht, C. J.; Patel, A. R.; Lutz, E. R.; *J.Med.Chem.* (1971), 14,926.
 25. Esta substância foi introduzida na terapêutica pela Hoffmann-La Roche na Tailândia em 1985 com o nome de Lariam, veja: Prous, J. R., Ed., *Ann. Drug Data Rept.* (1985), 7, 810.
 26. A artemisinina é derivado sesquiterpênico não-isoprenóide, polioxigenado, ativo contra cepas de *P. falciparum*, que se encontra em fase de ensaios clínicos. Este endoperoxido natural é o princípio ativo de *Artemisia annua*, uma planta utilizada na China há vários séculos para o tratamento da malária, veja: Nickel, P.; "New Trends In Chemotherapy and Prophylaxis of Malaria"; ref. 6b, p.597.
 27. Labianca, D. A.; Reeves, W. J.; *J.Chem.Educ.* (1984), 61, 678.
 28. Um relato curioso que ilustra a importância do "soro da verdade" está narrado no filme "Os Canhões de Navarone", onde um oficial inglês, sob efeito da escopolamina, informa aos inimigos os detalhes de uma secreta operação de sabotagem aliada durante a Segunda Guerra Mundial.
 29. Ref. 4, p.125.
 30. Pictel, A.; Finklestein, M.; *Chem. Ber.* (1909), 42, 1979.
 31. Pedersen, O. L.; *Eur. J. Pharmacol.* (1978), 13, 21.
 32. O verapamil inibe a agregação plaquetária induzida pelo PAF liberado por bloqueadores de canais de cálcio, veja: a) Brooks, D. W.; Bell, R. L.; Carter, G. W.; *Ann. Rept. Med. Chem.* (1988), 23, 69; b) Braquet, P.; Godfroid, J.J.; *TIPS* (1986), 397.
 33. Ref. 4, p. 122.
 34. Landerburg, A.; Rugheimer, L.; *Chem. Ber.* (1890), 13, 373.
 35. Von Braun, J.; Brannsdorff, O.; Rath, K.; *Chem. Ber.* (1922), 55, 1666.
 36. A Hoffmann-La Roche lançou um medicamento que previne os enjôos (Navigan), originado pelos trabalhos de von Braun (ref. 35).
 37. Niemann, A.; *Arch. Pharm.* (1860), 153, 146, 291.
 38. Einhorn, A.; Uhlfelder, E.; *Ann.* (1909), 371, 125.
 39. Estes exemplos foram incluídos por sugestão de um assessor.
 40. Korolkovas, A. "Essentials of Medicinal Chemistry", 2a. edição, Wiley, New York, (1988), p. 357,400,431,440,448,488,490,497, 498 e 505.
 41. Mueller, J. M.; Schlittler, E.; Bein, H. J.; *Experientia* (1952), 8, 338.
 42. Siddiqui, S.; Siddiqui, R. H.; *J. Indian. Chem. Soc.* (1935), 12, 37.
 43. Este alcalóide foi lançado pela Ciba, embora sua produção sintética seja decorrência de aprimoramento da metodologia original desenvolvida pelos laboratórios Russell-UCLAF: CF. Velluz, L.; Muller, G.; Joly, R.; Nomine, G.; Alais, A.; Normant, J.; Bucort, R.; Joly, J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1958), 145.
 44. A síntese deste protótipo dos tranquilizantes maiores foi descrita por: Charpentier, P.; Gailliot, P.; Jacob, R.; Gaudemar, J.; Buisson, P.; *Compt. Rend.* (1952), 235, 9.
 45. A importância da estereoquímica para a atividade biológica está bem ilustrada em: Albert, A.; "Selective Toxicity", 6 ed. Chapman & Hall, Londres, (1981), p. 476. e em Ariens, E. J.; Soudjijn, W.; Timmermans, P.B.M.W.M., Eds, "Stereochemistry and Biological Activity", Blackwell, Oxford, 1983.
 46. Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierslad, R. W.; *Tetrahedron* (1958), 2,1; *IDEM, J.Am.Chem.Soc.* (1956), 78, 2023, 2617.
 47. A importância do estudo da química dos corantes na Química Farmacêutica está bem relatada em: Albert, A.; *J. Med. Chem.* (1982), 25, 1.
 48. Bernard, C.; *C.R.Hebd.Seances Acad. Sci.* (1856), 43, 824.
 49. CF. Gearien, J. E.; Mede, K. A.; "Cholinergics, Anticholinesterases and Antispasmodics", ref. 3a, p. 374.
 50. As diferentes classes químicas de substâncias naturais de origem vegetal estão ilustradas em: Torrsell, K.B.G.; "Natural Products Chemistry", Wiley, New York, 1983.
 51. CF. Burger, A.; *J. Med. Chem.* (1978), 21, 1.
 52. Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H.; *Biochem. Pharmacol.* (1958), 1, 347.
 53. Svoboda, G. H.; Johnson, I. S.; Gorman, M.; Neuss, N.; *J. Pharm. Sci.* (1962), 51, 707.
 54. Kupchan, S. M.; Britton, R. N.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. J.; Bryan, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973), 95, 1335.
 55. Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A.; *J.Am.Chem.Soc.* (1987), 109, 5446.
 56. Mac Donald, P. L.; Robertson, A. V.; *Aust.J.Chem.* (1966), 19, 275.
 57. Svoboda, G. H.; Poore, G. A.; Simpson, P. J.; Boder, G. B.; *J.Pharm.Sci.* (1966), 55, 758.
 58. Carvalho Ferreira, P.; Marini-Bettolo, G. B.; Schumutz, J.; *Experientia* (1959), 15 179.
 59. *CF. Chem Brit.* (1983), 19, 35.
 60. Kupchan, S.M.; Sigel, C.W.; Matz, M. J.; Renauld, J. A. S.; Haltiwanger, R. C.; Bryan, R. F.; *J.Am.Chem.Soc.* (1970), 92, 4476.
 61. Para outros exemplos, veja: a) Sainsbury, M.; *Chem. Brit.* (1979), 15, 127; b) Hartwell, L.; *Cancer Treat. Rep.* (1976), 60, 1031.
 62. Esta lactona sesquiterpêntica do grupo do elemmano foi isolada de *Vernonia hymenoleps* e identificada como o principal componente ativo contra o câncer de nasofaringe: a) Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Wearer, D.; Karim, A.; *J. Org. Chem.* (1969), 34, 3902; b) Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A.; Mcóhail, A. T.; Sim, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1968), 90, 3596.
 63. Para uma síntese deste composto, veja: Grieco, P.A.; Hiroi, K.; Reap, J. J.; Noguez, J. A.; *J. Org. Chem.* (1975), 40, 1450.
 64. Kupchan, S. M.; Feester, D. C.; Eakim, M. A.; Giacobbe, T. J.; *Science* (1970), 168, 376.
 65. a) Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1968), 90, 5923; b) Hall, I. H.; Lee, K. H.; Mar, E. C.; Starnes, C. O.; *J. Med. Chem.* 1977), 20, 333.
 66. *CF. Cavallito, C. J.; Haskell, T. A.; J.Am.Chem.Soc.* (1945), 67, 1991.
 67. Gonçalves de Lima, O.; Filho, L. G. de P.; *Rev. Instit. Antibióticos* (1959), 2, 19.
 68. Esta planta do gênero *Tabebuia*, também chamada pau d'arco no norte-nordeste do Brasil, fornece madeira imputrescível rica em lapachol, veja: Rizzini, C. T.; Mors, W. B. "Botânica Econômica Brasileira", EPU, EDUSP, São Paulo, S.P. (1976), p. 125.
 69. Relato recente atribui ao lapachol propriedades antiulcerogênicas em modelo de úlcera experimental, veja: Goel, R. K.; Pathak, N. K. R.; Biswas, M.; Pandey, V. B.; Sangyal, A. K.; *J. Pharm. Pharmacol.* (1987), 39, 138.
 70. Romo, J.; Joseph-Nathan, P.; Diaz, A.F.; *Tetrahedron* (1964), 20, 79.
 71. Lee, K. H.; Kim, S. H.; Furukawa, H.; Piantadosi, C.; Huang, E-S.; *J. Med. Chem.* (1975), 18, 59.
 72. Lee, K. H.; Ibuka, T.; Mar, E. C.; Hall, I. H.; *J. Med. Chem.* (1978), 21, 698.
 73. Para uma revisão recente sobre a síntese de α -metilenolactonas veja: Petrangani, N.; Ferraz, H. C.; Silva, G. V. J.; *Synthesis*, (1986), 157.
 74. Alguns compostos desta classe apresentam atividade inibidora da bioformação de prostaglandinas e leucotrienos, veja: Hall, I. H.; Starnes, C. O.; Lee, K. H.; Waddell, T. G.; *J. Pharm. Sci.* (1980), 69, 1354.
 75. Kupchan, S. M.; Komoda, Y.; Court, W. A.; Thomas, G. J.; Karim, A.; Gilman, C. J.; Haltiwanger, R. C.; Bryan, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1972), 94, 1354.
 76. Kupchan, S. M.; Komoda, Y.; Branfman, A. R.; Sneden, A. T.; Court, W. A.; Thomas, G. J.; Hintz, H. P. G.; Smith, R. M.; Karim, A.; Howie, C. A.; Verma, A. K.; Nagao, Y.; Dailey, Jr., R. G.; Zimmerty, V. A.; Summe Jr., W. C.; *J. Org. Chem.* (1977), 42, 2349.
 77. A síntese deste macrolídeo foi descrita: a) Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Chamberlain, A. R.; Cho, H.; Hua, D. H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 6615; b) Meyers, A. I.; Reider, P. J.; Campbell, A. L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 6597.
 78. Kupchan, S. M.; Sneder, A. T.; Branfman, A. R.; Howie, G. A.; Rebhun, L. I.; Melvor, W. E.; Wang, R. W.; Schnaitman, T. C.; *J. Med. Chem.* (1978), 21, 31.
 79. *CF. Chem. Brit.* (1981), 17, 457.
 80. Sinha, B. K.; Meyers, C. E.; *Biochem. Pharmacol.* (1984), 33, 22, 3725.
 81. Ref. 36, p. 55.
 82. De acordo com um dos assessores, dados da Organização Mundial da Saúde, levantados há 10 anos, comprovam que cerca de 22.000 plantas são utilizadas na medicina, principalmente folclórica, das quais 228 possuem, inegavelmente, princípios ativos naturais.
 83. Para outros exemplos de substâncias naturais de origem vegetal com propriedades antiinflamatórias, veja: a) Cordell, G.A.; Lyon, R. L.; Fong, H. H. S.; Benoit, P. S.; Farnsworth, N. R.; *J. Nat. Prod.* (1977), 40, 361; b) Hall, I. H.; Lee, K. H.; Starnes, C. O.; Sumida, Y.; Wu, R. Y.; Waddell, T. G.; Cochran, J. W.; Gerhart, K. G.; *J. Pharm. Sci.* (1979), 68, 537; c) Jakoulev, V.; Isaac, O.; Thiemer, K.; Kunde, R.; *Planta Medica* (1979), 35, 125; d) Taguchi, H.; Kanchanapee, P.; *Chem. Pharm. Bull.* (1977), 25, 1026; e) Baumann, N.; *Arch. Pharmacol.* (1979), 07, 73; f) Saxena, R. C.; Nath, R.; Palit, G.; Nigam, S. K.; Bhargava, K. P.; *Planta Medica* (1982), 44, 246.
 84. Para uma revisão recente veja: Barreiro, E. J.; *Caderno Farm.* (1987), 3, 67.
 85. Cross, P.E.; Dickinson, R.P.; *Ann. Rept. Med. Chem.* (1987), 22, 95.

86. Mc Kenzie, R. D.; *Ann. Rep. Med. Chem.* (1979), 14, 71.
87. A rutina é um flavonóide abundante no faveiro do nordeste (*Dimorphandra mollis* e *D. gardneriana*), de onde a Merck extrai quantidades correspondente a 100 toneladas por ano, veja: ref. 58, p. 79.
88. Bhat, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornaver, H.; De Souza, N. J.; Fenhauer, H. W.; *Tetrahedron Lett.* (1977), 1669.
89. Agradecemos a um dos assessores do trabalho a informação da nomenclatura UNAM desta substância.
90. Dubey, M. P.; Scrinai, R. C.; Nityaanand, S.; Dhawan, B. N.; *J. Ethnopharm.* (1981), 3, 1.
91. Seamon, K. B.; *Ann. Rep. Med. Chem.* (1984), 19, 293.
92. CF. Hecker, E.; *Arzneim.-Forsch.* (1985), 35, 1890.
93. Para um estudo sobre a relação estrutura química e atividade nesta série, veja: Jeffrey, A. M.; Liskamp, R. M. J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1986), 83, 241.
94. CF. Garrison, J. C.; *Ann. Rep. Med. Chem.* (1985), 20, 277.
95. Knojia, R. M. et al.; *J. Org. Chem.* (1982), 47, 1310.
96. A síntese desde derivado e a avaliação das propriedades abortivas de diversos análogos estão descritas, veja, respectivamente: a) Chen, R.; Rowand, D. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 6609; Nicolaou, K. C.; Clarenon, D. A.; Barnete, W. E.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 6611; b) Kanojia, R. M., Chin, E.; Smith, C.; Chen, R.; Rowand, D.; Levine, S. D.; Wachter, M. P.; Adams, R. C.; Hahn, D-W.; *J. Med. Chem.* (1985), 28, 796.
97. Qian, S-Z.; Wang, Z-G.; *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1984), 24, 329.
98. Este composto tem apresentado ação inibidora sobre diferentes lipoxigenases, sendo o análogo bis-decarbonilado menos tóxico: Hamazaki, Y.; Tai, H.H.; *Biochem. Biophys. Acta* (1985), 834, 37.
99. Geisman, T. A. & Crout, D. H. G.; "Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism", Freeman, Cooper & Co., San Francisco, (1969), p. 562.
100. Marini-Bettolo, G. B.; *Adv. Med. Phytochem.* (1986), 103.
101. O THC sintético é produzido pela UNIMED-EUA, e tem o nome oficial de dronabinol. É utilizado com a denominação de Marinol como agente antiúlcera, recomendado para pacientes com certos tipos de câncer. Foi lançado em 1986, veja: Robinson, C. P.; *Drugs Today* (1986), 22, 202.
102. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggan, P.; McPhail, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971), 93, 2325.
103. Para uma revisão sobre o taxol, veja: Miller, R. W.; *J. Nat. Prod.* (1980), 43, 425.
104. Denis, J-N.; Greene, A. E.; Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Mantagal, L.; Poitier, P.; *J. Am. Chem. Soc.* (1988), 110, 5917.
105. Furukawa, S.; *Sci. Paper Inst. Phys. Chem Res.* (1932), 19, 27.
106. Para uma revisão, veja: Nakanishi, K.; *Pure Appl. Chem.* (1967), 14, 89.
107. Para uma revisão sobre a ação do gincgolido, veja: Braquet, P.; *Drugs Fut.* (1987), 12, 643.
108. Venuti, M. C.; *Ann. Rep. Med. Chem.* (1985), 20, 193.
109. Outras substâncias com esta ação são conhecidas, veja: Shen, T-Y, Hwang, S. B.; Chang, M. N.; Doebber, T. W.; Law, M. H.; Wu, M. S.; Wang, X.; Han, G. Q.; Li, R. Z.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1985), 82, 672.
110. Corey, E. J.; Su, W. G.; Houpis, L. N.; *Tetrahedron Lett.* (1986), 27, 5951.
111. Corey, E. J.; Kang, M. C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N.; *J. Am. Chem. Soc.* (1988), 110, 649.
112. Para uma revisão, veja: Crabbé, P.; *Bull. Soc. Chim. Belges* (1979), 88, 395.
113. A síntese de diversos prostanóides híbridos a partir de produtos naturais brasileiros abundantes têm sido objetivo de nosso grupo de pesquisa. Para uma revisão, veja: Barreiro, E. J.; "Síntese de Prostanóides", em "A Química Orgânica Sintética no Brasil". Comasseto, J. V.; Ed., USP, São Paulo, S. P. (1987), p.23.