

RESUMO

Lignóides, arilpropanóides oligoméricos, possuem atividade aleloquímica nas plantas nas quais ocorrem a ação farmacológica no homem, fato que já levou a aplicações terapêuticas importantes. Os grupos mais numerosos são constituídos pelas lignanas, derivadas pela condensação oxidativa de álcoois cinâmicos entre si ou com ácidos cinâmicos, e pelas neolignanas, derivadas pela condensação oxidativa de alilfenóis e de propenilfenóis entre si ou cruzada. A química das lignanas é conhecida desde longa data. A química das neolignanas começou a ficar conhecida em época recente, principalmente através de nossos trabalhos próprios com plantas da Amazônia.

Atividade Aleloquímica

Entre os mais importantes grupos do metabolismo secundário vegetal citam-se tradicionalmente os alcalóides, os terpenóides e talvez ainda os flavonóides. Ficou claro apenas em época recente que os lignóides também ocupam um lugar de destaque, pois são de utilidade não só para as plantas que as produzem, como para o homem que as extrai ou sintetiza. Com respeito às plantas terrestres, fitoquímica comparada evidencia que lignóides podem servir como marcadores do processo evolutivo, tornando-se razoável supor que desempenham um papel em adaptação ecológica. Não surpreende assim a descoberta, hoje bem documentada, que lignanas são acumuladas em madeira como resposta a ferimento mecânico ou a invasão fungal ou bacteriana. Há, outrossim, evidência concreta que inoculação por microorganismos produz um aumento da atividade de peroxidase e de polifenoloxidase de folhas. Este fato foi evidenciado para o caso da ferrugem do café. Pode se esperar em consequência, um incremento da biossíntese de lignanas e de ligninas, o que, se comprovado, consubstanciaria a hipótese de que também estas últimas integram o sistema de defesa vegetal contra seus predadores.

Atividade Farmacológica

Com respeito à utilidade dos lignóides para o homem, obtem-se dos dados das Tabelas 1 a 3 uma idéia da amplitude do seu espectro de ação, mas não do seu impacto em terapêutica moderna. Uma droga derivada de um arbusto do Himalaia, *Podophyllum emodi*, foi utilizada em casos de doenças malignas na Índia por mais de 2 mil anos, enquanto preparados da raiz da mandrágora, *P. peltatum*, serviram no tratamento popular de verrugas vené

(*) Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508, São Paulo, SP.

reas na América do Norte por mais de 40 anos. Investigando estes usos, Hartwell obteve três lignanas ativas, podofilotoxina (1.1a), α -peltatina (1.1b) e β -peltatina (1.1c), e o "may-apple" é hoje cultivado com fins extrativistas. Este sucesso, publicado em 1947¹⁷, foi responsável pela consideração séria de produtos vegetais como anticancerígenos potenciais quando o Cancer Chemotherapy National Service Center, hoje National Cancer Institute, U.S.A., começou a avaliar plantas em escala mundial em 1957. Em consequência conhecem-se hoje muitas substâncias anticancerígenas pertencentes a diferentes grupos biossintéticos: terpenóides como monoterpenos (iridóides), sesquiterpenos (germacranolidos, elemanolidos, tricotecanos), diterpenos (triptolidos, taxol, jatrofona, forbois) triterpenóides (quassinóides, maiteninas, cucurbitacinas, witaferinas, cardenolidos); alcalóides (pirrolizidinas, isoquinolinas, benzofenantridinas, berberinas, indóis, bisindóis, camptotecina, cefalotaxinas, maitansinóides); vários (com lapachol como exemplo conspícuo); e lignóides. Apesar de tamanho esforço, devido principalmente a S. Morris Kupchan, vitimado pelo cancer em 19.10.1976, entre muitos milhares de produtos naturais ensaiados pouquíssimos chegaram à fase de experimentação clínica e somente um ou outro está sendo comercializado para uso. Significativamente, entre estes há ao lado dos bisindóis vincalécoblastina (VLB) e leurocristina (VCR), os dois mais importantes agentes antitumorais de plantas em uso clínico corrente, dois derivados de podofilotoxina produzidos pela Sandoz. Outros dois derivados, os etenil (VM-26) e etilideno (VP-213) β -D-glucosídeos de 4'-desmetil-epipodofilotoxina, são de interesse clínico. VM-26 é ativo contra a doença de Hodgkin e o sarcoma celular do retículo. Ambos mostraram respostas significativas em leucemia monocítica. Finalmente vepesido (VP-16-213), mais outro derivado semissintético da podofilotoxina, é manufaturado pela Mead Johnson. Um grama é vendido a hospitais por £ 145.83. Vepesido é licenciado para o tratamento de um tipo particular de câncer do pulmão, conhecido como carcinoma bronquial das pequenas células e de câncer testicular resistente. A droga é descrita como a mais ativa até hoje testada, sendo seus efeitos terapêuticos semelhantes aos da radiação ionizante. Aliás, o ácido nor-diidroguaiarético (Tabela 2, 2.1a), em tempos passados também utilizado em terapia do câncer, foi descrito como o mais poderoso antimetabolito do câncer *in vitro*. A substância possui atividade farmacológica antimicrobiana e bioquímica surpreendentemente variada e serviu durante dezenas de anos como antioxidante adicionado a alimentos. Seria altamente desejável prosseguir no esclarecimento de atividade antileucêmica de outras neolignanas já iniciado no Brasil.

Para finalizar este relato sobre exemplos práticos do uso de lignóides cabe mencionar as flavonolignanas (Tabela 3) silibina (3.1), silidianina (3.2) e silicristina (3.3) conhecidas sob o nome coletivo de silimarina, constituintes do cardo de leite (*Silybum marianum*). Até recentemente se admitiu quase como dogma que não havia e que não poderia haver qualquer tratamento farmacológico de doenças do fígado. As únicas drogas usadas eram corticoesteróides e agentes imunossupressivos, às vezes em alta dosagem. Agora, no entanto, existe a silimarina objeto de patente da firma Dr. Madaus & Co., com uma influência quase específica sobre o parênquima do fígado. A silimarina antagoniza os efeitos tóxicos das hepatotoxinas, estabilizando a membrana e ativando a síntese protei-

ca. Constitue a única salvação conhecida contra intoxicação pelo fungo mortífero *Amanita muscaria* e tem aplicação no tratamento das hepatites e da cirrose do fígado.

Essas são as impressionantes conquistas passadas dos lignóides no mercado dos produtos terapêuticos. Implícito nas Tabelas 1 e 3, porém, também há esperanças de descobertas futuras via pistas da medicina popular. Para citar apenas um exemplo: A comissão de seleção de plantas brasileiras que mereceriam um estudo de aproveitamento farmacológico, instituída pela Central de Medicamentos, escolheu entre 21 espécies, que a ela pareciam mais promissoras, o abacateiro, *Persea americana* (Lauraceae), e o quebra-pedra, *Phyllanthus niruri* (Euphorbiaceae), por sua propalada ação diurética e/ou antilítica. Acontece que as espécies da família Lauraceae figuram entre as mais importantes fontes de neolignanas e no quebra-pedra já foram localizadas seis lignanas (Esquema 4). Como hipótese de trabalho pode-se assim sugerir que a atividade biológica destas plantas de uso tradicional em medicina popular, seja devida a lignóides, o que, evidentemente, necessita de investigação.

De importância, possivelmente até maior do que tudo isto, é o isolamento de lignanas de animais, inclusive de seres humanos que levou à sugestão que tais substâncias sejam exemplos de um novo tipo de hormônio de controle de crescimento celular.

Ocorrência

Como já indicado no início, as lignanas, como as ligninas, têm sua biossíntese estribada em álcoois cinâmílicos. Como visto, lignanas acompanham ligninas em todas as plantas vasculares, Pteridophyta, Gymnospermae e Angiospermae. Este fato fica patente mesno examinando apenas a distribuição daquela minúscula fração de moléculas lignânicas que possui atividade biológica comprovada (Tabela 1) e encontra-se amplamente documentado. Já neolignanas são de ocorrência muito mais restrita. A maior parte das neolignanas de atividade biológica comprovada (Tabela 2) se encontra nos taxons aparentados Magnoliiflorae e Piperales da divisão Angiospermae, *sensu* Dahlgren. Esta constatação, de novo baseada na diminuta amostragem de substâncias de atividade biológica comprovada, também recebe apoio através da consideração de todas as neolignanas conhecidas. Isto não significa, no entanto, que neolignanas sejam restritas a esses taxons. De fato, já foram isoladas de Rutiflorae (Tabela 2, Zyg 1-5, Kra 1) e até de uma espécie de Lamiiflorae (família Verbenaceae).

Trabalhos Realizados

As considerações precedentes ilustram o fabuloso interesse prático dos lignóides dos pontos de vista ecológico (resistência das plantas e patógenos e herbívoros), da atividade biológica (terapêutica animal e humana) e da biossistemática (classificação evolutiva vegetal). O Brasil é a região mais adequada do mundo para realizar as promessas inerentes ao assunto, pois a Amazônia possui o maior acervo em espécies arbóreas, primitivas de Angiospermae que acumulam neolignanas.

Nossos trabalhos sobre lignóides de fato se referem principalmente a árvores da Amazônia e incluem investigações sobre alguns monômeros, inclusive o nitrofeniletano, vários heterolignóides, entre os quais a primeira xantonolignana e a primeira cumarinoneo

lignana, e algumas lignanas, entre as quais a própria podofilotoxina. O interesse mais amplo, no entanto, girou em torno do tema das neolignanas, como demonstra uma revisão anterior publicada em 1978, e é posto em evidência mais uma vez pela revisão escrita em 1984 em homenagem ao cinquentenário da Universidade de São Paulo (Gottlieb & Yoshida, 1985).

SUMMARY

Lignoids, oligomeric arylpropanoids, possess allelochemical activity in plants and pharmacological activity in humans, a fact which has led to important therapeutic applications. The most diversified groups are formed by lignans, derived by the oxidative condensation of cinnamyl alcohols among themselves or with cinnamic acids, and by neolignans, derived by the oxidative condensation of allylphenols, of propenylphenols or of both. The chemistry of lignans has been well known for decades. The chemistry of neolignans was described only recently, chiefly through our own work with Amazonian plants.

Tabela 1. Algumas lignanas de atividade biológica comprovada (revisão abrangente: ver MacRae & Towers, 1984). As letras indicam o tipo de neoplasma contra o qual a substância atua.

LIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	OCORRÊNCIA	REFS.
podofilotoxina	1.1a	antimitótico antineoplásico PS, WA, KB	Ber 2,3 Cup 1,2 Lin 1	1,3
α-peltatina	1.1b	PS, LE, KB	Y Ari 1 Ber 1,3 X Lin 1	1,2
β-peltatina	1.1c	PS, WA, KB		
justicidina-A	1.2a	ictiotóxico	Aca 1	4
justicidina-B	1.2b	ictiotóxico	Aca 1	
esteganacina	1.3a	antileucêmico anti-carcinoma da nasofaringe PS, KB	Ara 1	4
esteganagina	1.3b	KB	Ara 1	
esteganona	1.3c	KB	Ara 1	
	1.4	inibidor de germinação	Poa 1	6
sesamina	1.5a	sinérgico de inseticidas	Ped 1	7
cobusina	1.5b	inibidor de crescimento de <i>Bombyx mori</i>	Mag 1	8
cubebina	1.6	antissético urinário	Pip 1	9
hordatina	1.7	antifúngico	Poa 2	10

Tabela 2. Neolignanas de atividade biológica comprovada.

NEOLIGNANAS	FÓRMULAS	ATIVIDADES	OCORRÊNCIAS	REFS
ácido diidroguaiarético	2.1a	antissifilítico	Zyg 1	11
		antimicrobiano		12
ácido nordidroguaiarético	2.1b	antioxidante	Zyg 2-5	13
		inibidor de oxidases		14-16
		antitumoral		14
		antifúngico		17
norisoguaiacina	2.2	antimicrobiano	Zyg 3	12
		inibidor de oxidases		18
otobaina	2.3	antifúngico	Myr 1	19
esquizandrina	2.4a	psico- trópico antihepato- tóxico	Sch 2	20
esquizandrol	2.4b			21,22
desoxiesquizandrina	2.4c			
γ-esquizandrina	2.4d			
gomisina-A	2.5a	anti- pirético		23,24
gomisina-J	2.5b			
cadsurina	2.5c	estimulante do SNC	Sch 1	25
cadsurarina	2.6a			
esquizerina-A	2.6b	anti- hepato- tóxico	Sch 2	26,27
esquizerina-B	2.6c			
esquizerina-C	2.6d			
esquizerina-D	2.6e			
licarina-A	2.7a	citotóxico	Lau 2	28
rataniafenol II	2.7b	filtrante de UV	Kra 1	29
piperenona	2.8	antialimentar de Spodoptera litura	Pip 2	30
megafona	2.9a	cito- tóxico	Lau 1	31
acetato de megafona	2.9b			
acetato de megafilona	2.9c			
surinamensina	2.10	cercaricido	Myr 3	32
extrato contendo a substância	2.11	narcótico	Myr 2	33
magnolol	2.12a	sedativo relaxante muscular	Mag 2,3	34
könokiol	2.12b			
nanassantina-A	7.3*	neuroléptico	Sau 1	36
asatona	22.5	antileucêmico	Ari 2,3	37

* ambos os grupos Ar substituídos por 4-O-CHMeCH(OH)Ar.

Tabela 3. Heterolignóides de atividade biológica comprovada.

HETEROLIGNÓIDES	FÓRMULAS	ATIVIDADES	OCORRÊNCIAS	REFS.
sibilina	3.1	ativadores de síntese protéica	Ast 1	38
silidianina	3.2			
silicristina	3.3			

Tabelas 1 a 3. Glossário de ocorrências.

Acanthaceae: 1 *Justicia hayatai*. Apiaceae: 1 *Steganotaenia araliacea*. Aristolochiaceae: 1 *Asarum canadense*, 2 *A. taitoense*, 3 *Heterotropa takaoui*. Asteraceae: *Sylibum marianum*. Berberidaceae: 1. *Diphylleia cymosa*, 2 *Podophyllum emodi*, 3 *P. peltatum*. Cupressaceae: *Juniperus chinensis*, 2 *J. virginiana*. Krameriaceae: 1 *Krameria triandra*. Lauraceae: 1 *Aniba megaphylla*, 2 *Nectandra rigida*. Linaceae: 1 *Linum album*. Magnoliaceae: 1 *Magnolia kobus*, 2 *M. officinale*, 3 *M. obovata*. Myristicaceae: 1 *Dialyanthera otoa*, 2 *Myristica fragrans*, 3 *Virola surinamensis*. Pedaliaceae: 1 *Sesamum* spp. Piperaceae: 1 *Piper cubeba*, 2. *P. futokadzura*. Poaceae: 1 *Aegilops ovata*, 2 *Hordeum vulgare*. Saururaceae: 1 *Saururus cernuus*. Schizandraceae: 1 *Kadsura japonica*, 2 *Schizandra chinensis*. Zygophyllaceae: 1 *Guaiacum officinale*, 2 *Larrea cuneifolia*, 3 *L. divaricata*, 4 *L. nitida*, 5 *L. tridantata*.

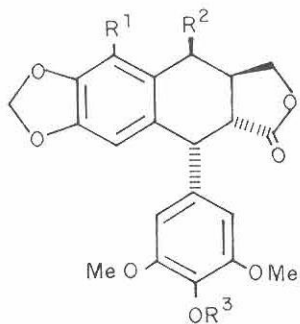
Tabelas 1 a 3. Referências bibliográficas.

1. J. L. Hartwell & A.W. Schrecker, Progr. Chem. Org. Nat. Prod., 15, 83 (1958).
2. G. A. Cordell, em Progress in Phytochemistry, 5, 273 (1979).
3. S. G. Weiss, M. Tin-Wa, R. E. Perdue Jr. & N. R. Farnsworth, J. Pharm. Sci., 64, 95 (1975).
4. K. Munakata, S. Marumo, K. Ohta & L. -H. Chen, Tetrahedron Lett., 4167 (1965).
5. S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo & R. F. Bryan, J. Amer. Chem. Soc., 95, 1335 (1973).
6. R. Cooper, H. E. Gottlieb, D. Lavie e E. C. Levy, Tetrahedron, 15, 861 (1979).
7. P. Budowski, J. Amer. Oil Chemists Soc., 41, 280 (1964).
8. T. Kamikado, C. -F. Chang, S. Murakoshi, A. Sakurai & S. Tamura, Agric. Biol. Chem. (Jpn), 39, 833 (1975).
9. The Merck Index, 9a. ed., p. 340 (1976).
10. A. Stoessel, Tetrahedron Lett., 2287 (1966).
11. F. E. King & J. G. Wilson, J. Chem. Soc., 4011 (1964).
12. O. Gisvold & E. Thaker, J. Pharm. Sci., 63, 1905 (1974).
13. T. J. Mabry & A. Ulubelen, J. Agric. Food. Chem., 28, 188 (1980).
14. D. Burk & M. Woods, Radiat. Res. Suppl. 3, 212 (1963).

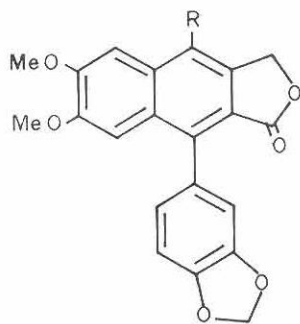
15. R. S. Pardini, J. C. Heidekar & D. C. Fletcher, *Biochem. Pharmacol.*, 19, 2695 (1970).
16. C. Bhuvaneshvaren & K. Dakshinamurti, *Biochemistry*, 11, 85 (1972).
17. S. Fernandez, L. M. Hurtado & Hernandez, em *Advances in Pesticide Science* (H. Geissbuhler, G. T. Brooks & P. C. Fletcher, eds.), part 2, Pergamon Press, Oxford (1979).
18. R. S. Pardini, C. H. Kim, R. Biagini, R. J. Morris & D. C. Fletcher, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1921 (1973).
19. M. S. Adjangba, *Bull. soc. chim. France*, 2344 (1963).
20. L. Volicer, M. Sramka, I. Janku, R. Capek, R. Smetana & V. Ditteova, *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 163, 249 (1966).
21. S. Maeda, K. Sudo, Y. Miyamoto, S. Takeda, M. Shimbo, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi & M. Harada, *Yakugaku Zasshi*, 102, 579 (1982); apud *Chem. Abstr.*, 97, 157710.
22. V. Y. Ovsyanikova & A. V. Lupandin, *Farm. Dal'nem Vostoke* 2, 43 (1977); apud *Chem. Abstr.* 90, 197673.
23. S. Maeda, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi & I. Yoshioka, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79/32, 633 (Cl. A61K31/09), 10 Mar 1979, *Appl.* 77/97,795, 17 Aug 1977, 4pp; apud *Chem. Abstr.*, 91, 62734.
24. H. Taguchi & Y. Iketami, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79/32, 462 (Cl. C07C43/22), 09 Mar 1979, *Appl.* 77/98, 774, 19 Aug 1977, 5pp; apud *Chem. Abstr.*, 91, 35978.
25. T. Snipochliev & St. Ilieva, *Farmatsiya*, 17, 56 (1967); apud *Chem. Abstr.*, 68, 1870.
26. C. -H. Liu, S. -D. Fang, M. -F. Huang, Y. -L. Kao, J. -S. Hsu, *Sci. Sin.*, 21, 483, (1978); apud *Chem. Abstr.* 90, 83582.
27. S. -D. Fang, M. -F. Huang, J. -S. Liu, Y. -L. Kao & J. -S. Hsu, *Hua Hsueh Hsueh Pao* 33, 57 (1975); apud *Chem. Abstr.*, 84, 155557.
28. P. W. Le Quesne, J. E. Larrahondo & R. F. Raffauf, *Lloydia*, 43, 353 (1980).
29. E. Stahl & I. Ittel, *Planta Medica*, 42, 144 (1981).
30. K. Matsui & Munakata, *Tetrahedron Letters*, 1905 (1975).
31. S. M. Kupchan, K. L. Stevens, E. A. Rohlfing, B. R. Sickles, A. T. Sneden, R. W. Miller & R. F. Bryan, *J. Org. Chem.*, 43, 586 (1978).
32. L. E. S. Barata, P. M. Baker, O. R. Gottlieb & E. A. Rúveda, *Phytochemistry*, 17, 783 (1978).
33. J. E. Forrest, R. A. Heacock & J. P. Forrest, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 205 (1974).
34. E. P. Oliveto, *Chem. Ind.*, 677 (1977).
35. K. Watanabe, Y. Goto & K. Yoshitomi, *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1700 (1973).
36. K. V. Rao & F. M. Alvarez, *Tetrahedron Letters*, 24, 4947 (1983).
37. A. Nishiyama, H. Eto, Y. Terada, M. Iguchi & S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 2820 (1983).
38. G. Vogel, em *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity* (H. Wagner & P. Wolff, eds.), p. 249, Springer-Verlag, Berlin (1977).

Esquema 1. Lignanas biologicamente ativas.

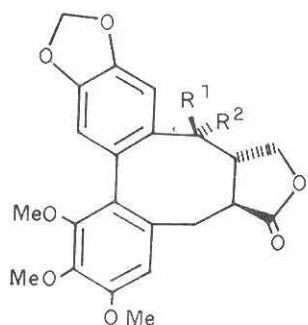
1.1a $R^1 = H$, $R^2 = OH$, $R^3 = Me$; 1.1b $R^1 = OH$, $R^2 = R^3 = H$; 1.1c $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; 1.2a $R = OMe$; 1.2b $R = H$; 1.3a $R^1 = OAc$, $R^2 = H$; 1.3b $R^1 = OAng$, $R^2 = H$; 1.3c $R^1 = R^2 = O$; 1.5a $R^1 - R^2 = CH_2$; 1.5b $R^1 = R^2 = OMe$.



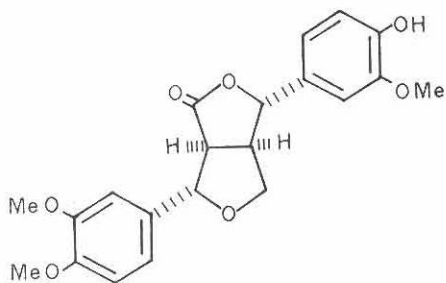
1.1



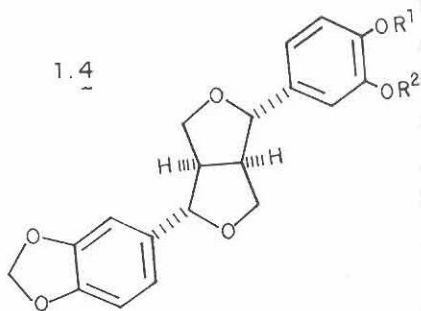
1.2



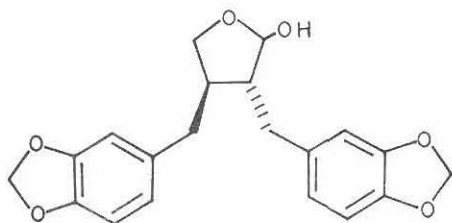
1.3



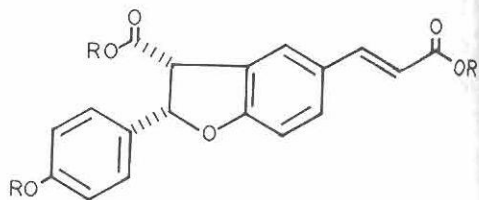
1.4



1.5

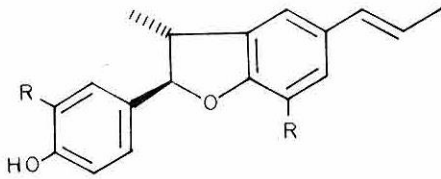


1.6

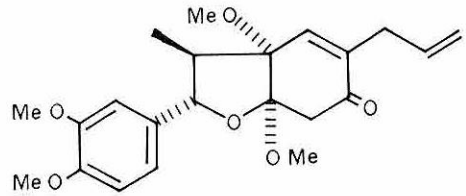


1.7

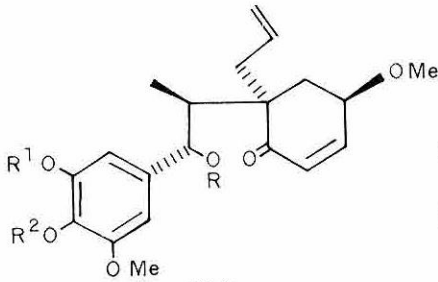
Esquema 2 - Continuação



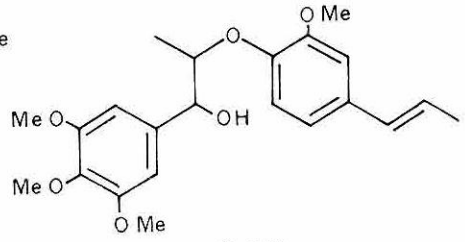
2.7
~



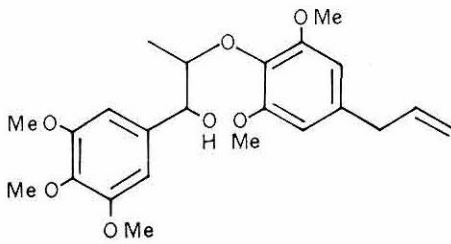
2.8
~



2.9
~



2.10
~

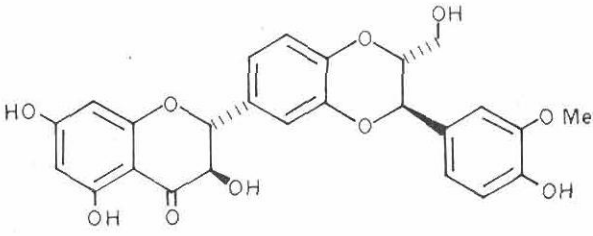


2.11
~

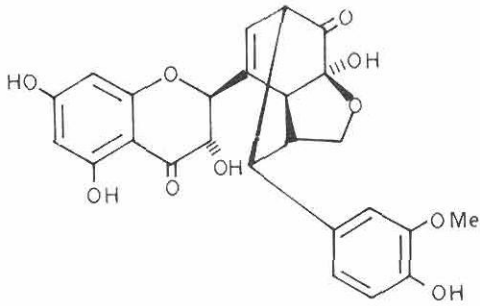


2.12
~

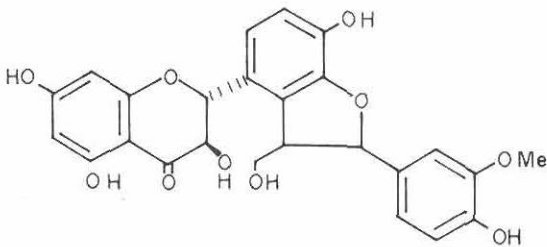
Esquema 3. Flavonolignanas biologicamente ativas.



3.1

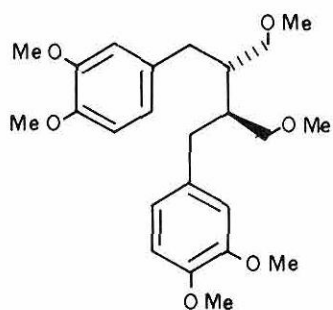


3.2

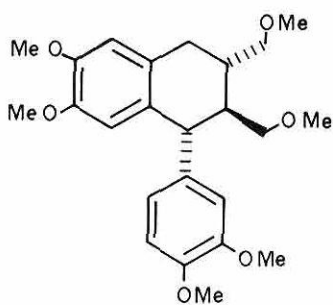


3.3

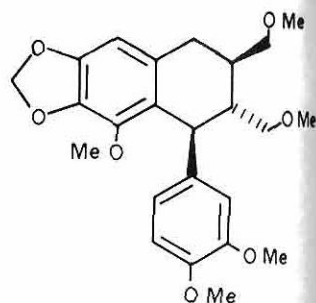
Esquema 4. Lignanas de *Phyllanthus niruri*: filantina (4.1), nirantina (4.2), filtetralina (4.3), lintetralina (4.4), nirtetralina (4.5) e hipofilantina (4.6).



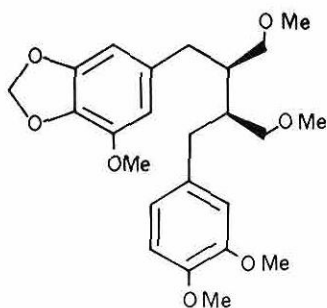
4.1



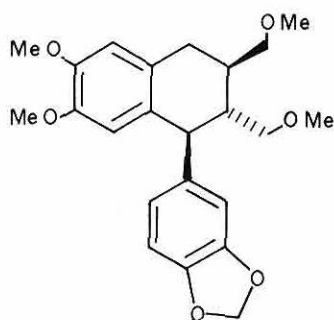
4.2



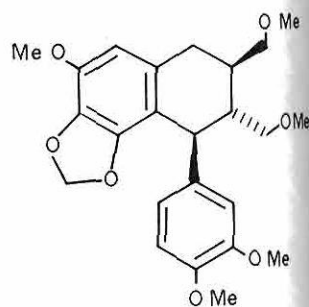
4.3



4.4



4.5



4.6

Referências bibliográficas

- Gottlieb, O. R. - 1982. *Micromolecular Evolution Systematics and Ecology, An Essay into a Novel Botanical Discipline*, XI + 170 pp, Springer-Verlag, Berlin.
- Gottlieb, O. R. - 1984. *Phytochemistry and the evolution of angiosperms. Anais Acad. Brasil. Cienc.*, 56 (1): 43-50.
- Gottlieb, O. R. - 1978. Neolignans. *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, 35: 1-72.
- Gottlieb, O. R. - 1977. *Chemistry of neolignans with potential biological activity. Em: New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity (Wagner, H. & Wollf, P., eds), pp 227-248, Springer-Verlag, Berlin.*
- Gottlieb, O. R. & Yoshida, M. - 1984. Lignoides, com atenção especial à química das neolignanas. *Química Nova*, 7 (4).
- Macrae, W. D. & Towers, G. H. N. - 1984. Biological Activities of Lignans. *Phytochemistry*, 23 (6): 1207-1220.