

# Atividade Biológica de Naftoquinonas de Espécies de Bignoniaceae

## Biological Activity of Naphthoquinones from Bignoniaceae Species

<sup>1,2\*</sup>Ana Maria Pereira da Silva; <sup>3</sup>Selma Ribeiro de Paiva; <sup>4</sup>Maria Raquel Figueiredo e <sup>1</sup>Maria Auxiliadora Coelho Kaplan

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Bloco H, Centro de Ciências da Saúde, UFRJ, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21941-902

<sup>2</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – Campus Nilópolis, R. Lúcio Tavares 1045, Centro, Nilópolis, Rio de Janeiro, RJ, CEP 26530-060

<sup>3</sup> Setor de Botânica, Departamento de Biologia Geral, Instituto de Biologia, UFF, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/no, Centro Niterói, Rio de Janeiro, RJ, CEP 24210-130

<sup>4</sup> Laboratório de Química de Produtos Naturais, Far-Manguinhos, FIOCRUZ, R. Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21041-250

\*Correspondência: \*e-mail: ana.pereiradasilva@gmail.com

### Palavras chave:

Naftoquinonas; Bignoniaceae; Angiospermae; atividade biológica.

### Keywords:

Naphthoquinones; Bignoniaceae; Angiospermae; biological activities.

## Resumo

Naftoquinonas são metabólitos secundários produzidos por algas, fungos, plantas e animais, caracterizadas por apresentarem múltiplas atividades biológicas. Em Angiospermae as naftoquinonas são encontradas em diversas famílias com destaque para Bignoniaceae, Ebenaceae, Plumbaginaceae, Verbenaceae, dentre outras. O perfil químico da família Bignoniaceae distingue-se pela ocorrência predominante de terpenóides e quinonas, além de alcalóides, flavonóides e derivados não nitrogenados de cadeia longa, entre outros. Esse trabalho visa apresentar as atividades biológicas descritas na literatura para as naftoquinonas isoladas de espécies da família Bignoniaceae, em particular dos gêneros *Handroanthus*, *Paratecoma*, *Tabebuia* e *Tecoma*.

## Abstract

Naphthoquinones are secondary metabolites produced by algae, fungi, plants and animals and these substances show many biological activities. In the Angiospermae the naphthoquinones are found in several families with emphasis on Bignoniaceae, Ebenaceae, Plumbaginaceae, Verbenaceae, among others. The chemical profile of Bignoniaceae is characterized by the predominant occurrence of terpenoids and quinones, besides alkaloids, flavonoids, long chain non-nitrogenous derivatives and others. This paper presents the biological activities, described in the literature, for the naphthoquinones isolated from Bignoniaceae species, chiefly from the Bignoniaceae genera *Handroanthus*, *Paratecoma*, *Tabebuia* and *Tecoma*.



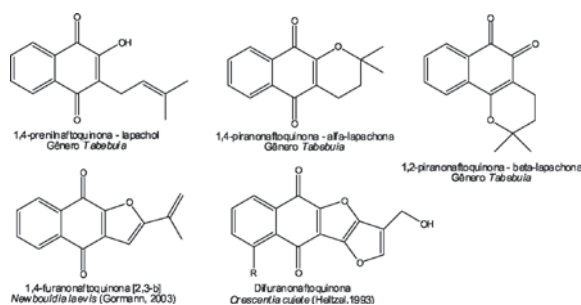


## Introdução

Plantas contendo naftoquinonas são utilizadas pelas populações de diferentes localidades para tratamento de diversos males, incluindo doenças parasitárias e vários tipos de câncer. Países onde há ocorrência de espécies vegetais produtoras de naftoquinonas, como o Brasil, China e Japão, vêm contribuindo intensamente com os estudos químicos e farmacológicos dessas espécies (Oliveira et al., 1990; Wu et al., 1998; Ferreira, Silva e Souza, 2003; Fonseca, Braga e Santana, 2003; Karalai et al., 2010).

Naftoquinonas são metabólitos secundários produzidos por algas, fungos, plantas e animais (Thomson, 1991). Em Angiospermae essas substâncias são encontradas em diversas famílias com destaque para Bignoniaceae, Ebenaceae, Plumbaginaceae, Verbenaceae, dentre outras. As naftoquinonas dividem-se em 1,2- e 1,4-naftoquinonas e, em função da presença de anel heterocíclico oxigenado, ainda podem ser classificadas em prenilnaftoquinonas, furanonaftoquinonas, difuronaftoquinonas e piranonaftoquinonas (Figura 1), demonstrando uma grande variação estrutural para o grupo.

**Figura 1 – Padrões estruturais de algumas naftoquinonas de Bignoniaceae.**



A família Bignoniaceae pertence à ordem Lamiales e apresenta-se constituída por 110 gêneros e cerca de 800 espécies de ocorrência predominantemente tropical (Souza e Lorenzi, 2012). O Brasil possui várias espécies endêmicas, que são encontradas em diversos tipos de ambientes (Gentry, 1980). Muitas espécies de Bignoniaceae apresentam potencial econômico fornecendo, por exemplo, madeiras variadas inclusive algumas com qualidade excepcional em relação à flexibilidade como é o caso da madeira obtida de *Tabebuia aurea* (Silva Manso) Benth. e Hook. f. ex S. Moore. Muitas espécies também exibem grande potencial paisagístico sendo empregadas na arborização urbana (Lorenzi e Matos, 2002). Algumas

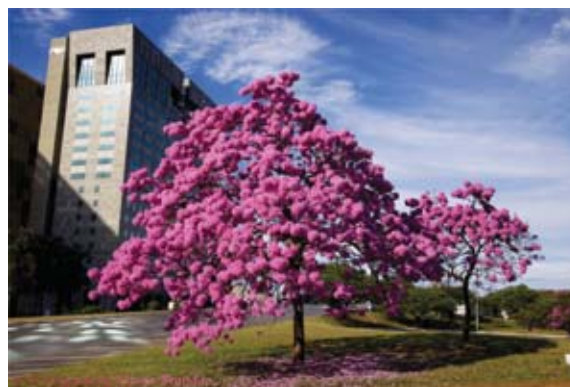
plantas são conhecidas como ipê-roxo (*Handroanthus heptaphyllus* (Vell.) Mattos; *Handroanthus impetiginosus* (Mart. ex DC.) Mattos (sin. *Tabebuia avellanadae* Lorentz ex Griseb). São espécies arbóreas, muito utilizadas como ornamentais, com flores de coloração rosa a lilás, como a exibida na Figura 2, além do seu amplo uso na medicina popular, para o tratamento de inflamações, de doenças parasitárias (Machado et al., 2003) e de câncer (Ferreira, 1996).

Do ponto de vista químico, a família apresenta-se caracterizada pela presença de terpenóides, quinonas, alcaloides, flavonoides e derivados não nitrogenados de cadeia longa da via do acetato. As duas primeiras classes mencionadas merecem destaque, apresentando grande ocorrência na família, o que as caracteriza como marcadores químicos no taxon (Cipriani, 2006).

As naftoquinonas de espécies de Bignoniaceae expressam várias atividades biológicas, sendo uma das classes químicas mais investigadas do ponto de vista farmacológico nas últimas décadas (Oliveira et al., 1990; Castro e Pinto, 2009; Ferreira et al., 2010).

Esse trabalho visa apresentar as atividades biológicas descritas para as naftoquinonas isoladas de espécies da família Bignoniaceae, em particular dos gêneros *Handroanthus*, *Paratecoma*, *Tabebuia* e *Tecoma*.

**Figura 2 – *Tabebuia avellanadae* Lorentz ex Griseb. (Fonte: Flávio Cruvinel Brandão. Disponível em <http://www.flickr.com/photos/flaviocb/7451554>. Acesso em 02/12/2012.**



## Material e métodos

O presente trabalho foi realizado a partir de extensa revisão bibliográfica, até 2010, nas bases de dados Science Direct, Scopus, Web of Science, bem como em obras de referência básica. Foram compilados trabalhos etnobotânicos, químicos e de atividade far-





macológica com citações sobre naftoquinonas em espécies de Bignoniaceae. Posteriormente foi feita a consulta dos artigos, dissertações e testes, visando à aquisição dos dados. Para revisão dos nomes científicos e sinônimas foram consultadas as páginas The plant list (<http://www.theplantlist.org/>) e Angiosperm Phylogeny Website (<http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>).

## Resultados e Discussão

Os representantes da família Bignoniaceae caracterizam-se pela produção de 1,2- e 1,4-naftoquinonas, já tendo sido descrita a ocorrência dessas substâncias nos gêneros: *Bignonia* L. (Cipriani, 2006), *Catalpa* Scopoli (Fujiwara et al., 1998), *Crescentia* L. (Heltzel et al., 1993), *Cybistax* Mart. ex Meisn. (Rodrigues et al., 2005), *Amphilophium* Kunth (Bedir et al., 2009), *Distictella* Kuntze (Bedir et al., 2009), *Dolichandrone* (Fenzl) Seem. (Houghton, Mat Ali e Azizol., 1997), *Fernandoa* Welw. ex Seem. (Houghton, Mat Ali e Azi-

zol., 1997), *Heterophragma* DC. (Hussain et al., 2007), *Kigelia* DC. (Binutu et al., 1996), *Handroanthus* Mattos (= *Tabebuia* Gomes ex DC) (Cipriani, 2006), *Lundia* DC. (Oliveira et al., 1990), *Markhamia* Seem. ex Baillon (Oliveira et al., 1990), *Melloa* Bureau (Lima et al., 2005), *Millingtonia* L.f. (Hussain et al., 2007), *Newbouldia* Seem. ex Bureau (Gormann et al., 2003), *Oroxylum* Vent. (Houghton, Mat Ali e Azizol., 1997), *Paratecoma* Kuhlmann (Thomson, 1971), *Phyllathron* DC. (Hussain et al., 2007), *Radermachera* Zoll. e Moritz (Fonseca, Braga e Santana, 2003), *Stereospermum* Cham. (Thomson, 1971), *Tecoma* Juss., *Tecomella* Seem. (Singh et al., 2008) e *Zeyheria* Mart. (Weinberg, Gottlieb e Oliveira, 1976).

Os resultados apresentados na Tabela 1 relacionam as naftoquinonas isoladas de espécies de Bignoniaceae com as atividades biológicas atribuídas pelo uso popular ou demonstradas em diferentes ensaios farmacológicos. A Figura 3 apresenta algumas estruturas químicas dessas naftoquinonas.

**Tabela 1 – Naftoquinonas encontradas em algumas espécies de Bignoniaceae e suas atividades biológicas.**

Espécie	Substâncias isoladas	Atividade biológica
<i>Paratecoma peroba</i> (Record) Kuhlmann. (sin. <i>Tecoma peroba</i> Record e <i>Paratecoma diandra</i> Kuhlmann.)	Cerne: lapachol, lomatiol, diidro-iso- $\alpha$ -lapachona, $\alpha$ -etilfurano-1,4-naftoquinona, $\beta$ -metilpirano-1,4-naftoquinona (Thomson, 1971).	Lapachol: antitumoral (Oliveira et al., 1990)
<i>Handroanthus impetiginosus</i> (Mart. ex DC.) Mattos (sin. <i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb.)	Cerne: 2-metil-3-( $\gamma$ , $\gamma$ -dimetilal)-1,4-naftoquinona, lapachol e seu éter metílico, desoxilapachol, $\alpha$ - e $\beta$ -lapachonas, diidro- $\alpha$ -lapachona, cloroidrolapachol e $\beta$ -xiloidona (de Lima et al., 1962; Thomson, 1971). Lapachenol, 2-acetil-furanonaftoquinona, 2-hidroxi-etil-furanonaftoquinona, 8-hidroxi-2-acetil-furanonaftoquinona, 8-hidroxi-2-hidroxi-etil-furanonaftoquinona, 2-etil-furanonaftoquinona, 2-isopropil-furanonaftoquinona, 2,3-diidro-2-(2-metiletetil)-furanonaftoquinona (Burnet e Thomson, 1967; Steinert, Khalaf e Rimpler, 1996). Casca interna do tronco: diidro- $\alpha$ -lapachona, lapachol, 2-acetil-8-hidroxi-uranonaftoquinona, 2-acetil-5-hidroxi-furanonaftoquinona, (-)-5-hidroxi- e ( $\pm$ )8-hidroxi-2-(1'-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona (Wagner et al., 1989). Madeira: 5-hidroxi- e 8-hidroxi-2-(2'-hidroxi-isopropil)-furanonaftoquinona, 5-hidroxi- e 8-hidroxi-furanonaftoquinona e 2,3-diidro-5-hidroxi-2-(1'-metiletetil)-furanonaftoquinona além dos derivados diidrofuranos correspondentes (Oliveira et al., 1990).	$\beta$ -lapachona: antibacteriana contra bactérias Gram-positivas <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> e Gram-negativa <i>Brucella</i> sp. (de Lima et al., 1962). Cloroidrolapachol: antibacteriana contra a bactéria Gram-negativa <i>Brucella</i> (de Lima et al., 1962). $\alpha$ -lapachona e diidro $\alpha$ -lapachona: antibacteriana contra <i>S. aureus</i> (Machado et al., 2003). Lapachol, $\alpha$ - e $\beta$ -lapachonas: tripanocida (Pinto e Castro, 2009).





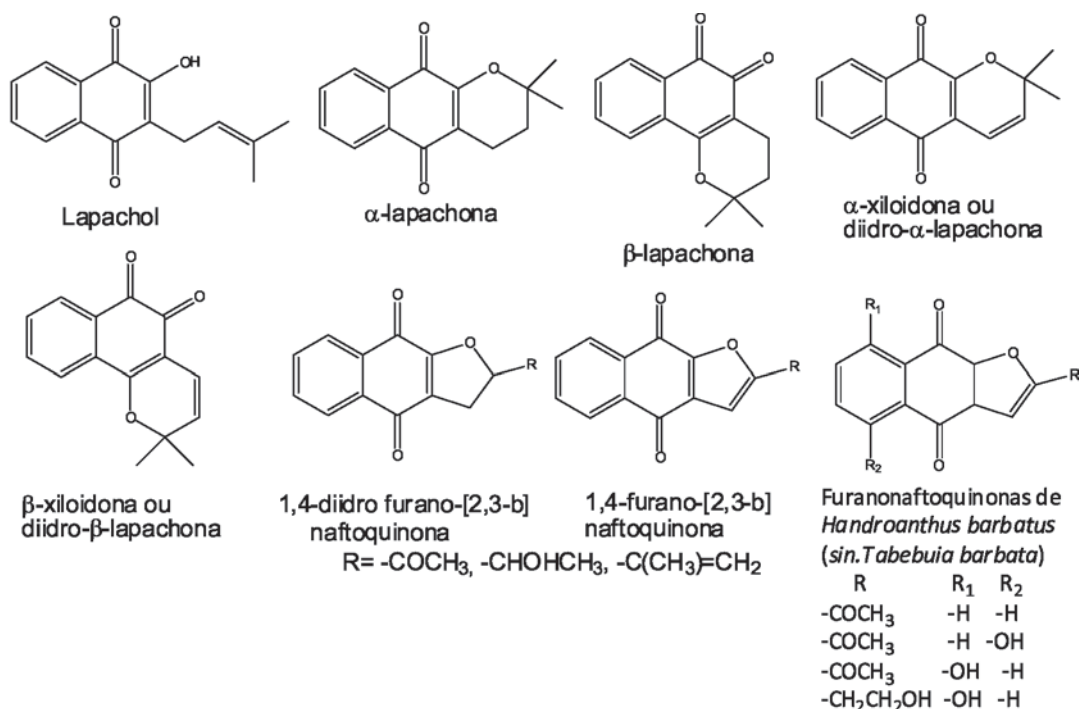
Espécie	Substâncias isoladas	Atividade biológica
<i>Handroanthus barbatus</i> (E. Mey.) Matos [sin. <i>Tabebuia barbata</i> (E.Mey) Sandwith.]	Lapachol; 2-acetil furanonaftoquinona; 2-acetyl-5-hidroxi e 2-acetil-8-hidroxi-furanonaftoquinona; (+)-8-hidroxi-2-(1-hidroxi-etil) furanonaftoquinona. Essas substâncias já foram isoladas de outras espécies de <i>Tabebuia</i> , mas ainda não tinham sido identificadas na <i>T. barbata</i> (Saizarbitoria et al., 1997).	Com exceção do lapachol, as quatro furanonaftoquinonas apresentaram atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais A-549 (adenocarcinoma de pulmão humano), MCF-7 (câncer de mama humano) e HT-29 (carcinoma de cólon humano) (Saizarbitoria et al., 1997).
<i>Handroanthus lapacho</i> (K. Sehum.) S.O. Grose [sin. <i>Tabebuia flavescens</i> (Velloso) Griseb.]	Lapachol	Lapachol: antimalárico, esquistossomocida, antiviral, antiinflamatório e antitumoral (Fonseca, Braga e Santana 2003; Hussain et al., 2007).
<i>Handroanthus heptaphylla</i> (Vell.) Matos [sin. <i>Tabebuia heptaphylla</i> (Vell.) Toledo e <i>Tecoma ipe</i> Mart.]	Lapachol, lapachenol e derivados, $\alpha$ -lapachona, desidro- $\alpha$ -lapachona, desidroiso- $\alpha$ -lapachona, stenocarpoquinona A, stenocarpona B, rinacantina A e avicequinona A (Hirschmann e Papastergiou, 2003)	Lapachol e derivados: moluscicida, tripanocida, antifúngica e antibacteriana (Hirschmann e Papastergiou, 2003). Lapachol: neoplásica contra tumores cancerígenos sólidos; antibacteriana (gênero <i>Brucella</i> ); ativa contra protozoários do gênero <i>Plasmodium</i> (Ferreira, 1996).
<i>Handroanthus impetiginosa</i> (Mart. ex DC.) Matos [sin. <i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart. ex DC.) Standl.]	Casca: 2-acetil furanonaftoquinona; desidro- $\alpha$ -lapachona; lapachol; 2-(1-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona; 5 (ou 8)-hidroxi-2-(1-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona (Girard et al., 1988). Beta-lapachona (Muller, Sellmer e Wiegrebe, 1999). 5-hidroxi- e 8-hidroxi-2-(1-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona e 2-(1-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona (Koyama et al., 2000).	Lapachol: anticâncer (Thomson, 1971). $\beta$ -lapachona, 2-acetil-furanonaftoquinona e 8-hidroxi-2-acetil-furanonaftoquinona: atividade antipsoríase (Muller, Sellmer e Wiegrebe, 1999).
<i>Handroanthus serratifolius</i> (Vahl) S.O. Grose [sin. <i>Tabebuia serratifolia</i> (Vahl) G. Nicholson e <i>Tecoma araliacea</i> (Cham.) DC.]	Tronco: lapachol, $\alpha$ -etilfurano-1,4-naftoquinona, desidro- $\alpha$ -lapachona, $\alpha$ -lapachona, tecomaquinona I, desidroiso- $\alpha$ -lapachona, (Tessier et al., 1988; Oliveira et al., 1990).	Lapachol: antifúngica (Hussain et al., 2007) Lapachol (7,64% em <i>Tecoma araliaceae</i> DC.): antitumoral (Thomson, 1971)
<i>Handroanthus heptaphylla</i> (Vell.) Matos (sin. <i>Tecoma ipe</i> Mart.)	5- ou 8-hidroxi-2-(1-hidroxi-etil)-furanonaftoquinona	Furanonaftoquinonas: ação antimicrobiana em bactérias Gram positivas, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Helicobacter pylori</i> e antifúngica, incluindo espécies patogênicas (Nagata et al., 1998).

(\*) furanonaftoquinona = nafto-[2,3-b]-furan-4,9-diona





Figura 3 – Piranonaftoquinonas e furanonaftoquinonas derivadas de lapachol.



## Reatividade de naftoquinonas

Quinonas são metabólitos que desempenham funções importantes em vários organismos vivos, atuando como co-fatores de proteínas, no transporte de elétrons, e também na defesa contra patógenos (alelopatias e atividade antimicrobiana) (Thomson, 1971; Cape, Bowman e Kramer, 2006). Parte dessa atividade pode ser atribuída ao caráter fortemente eletrofílico das naftoquinonas que promove suas reações com os grupos tióis das proteínas (McKallip et al., 2010) e à sua capacidade de induzir um ciclo redox, que gera espécies reativas de oxigênio (ROS) como peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), o ânion radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e o radical hidroxila (.OH).

A citotoxicidade de quinonas, assim como a investigação bem detalhada dos mecanismos de ação via ciclo redox e via inibição das topoisomerases I e II, têm sido alvo de profusos estudos (O'Brien, 1991; Ferreira, Silva e Souza, 2003; Ferreira et al., 2010; Hillard et al., 2008 e Castro e Pinto, 2009).

Grande contribuição para a pesquisa da farmacologia de naftoquinonas, tem resultado dos estudos QSAR (relação estrutura química – atividade biológica), que comprovaram a importância do caráter hidrofóbico na atividade citotóxica dessa classe de substâncias.

Esse tipo de investigação pode direcionar a síntese de novas naftoquinonas com essa característica e potencial atividade anticâncer. (Verma, 2006)

## Atividade anti-tumoral de naftoquinonas dos gêneros *Handroanthus*, *Paratecoma*, *Tabebuia* e *Tecoma*

A literatura registra a ocorrência de lapachol,  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas, além de furanonaftoquinonas isoladas de várias espécies dos gêneros *Tabebuia*, *Tecoma*, *Handroanthus* (Thomson, 1971; Oliveira et al., 1990; Fonseca, Braga e Santana, 2003; Hussain et al., 2007). Os pesquisadores relacionam a atividade antitumoral demonstrada por diversas espécies desses gêneros à presença das naftoquinonas lapachol (Fonseca, Braga e Santana, 2003) e  $\beta$ -lapachona, mas também, a outras classes de produtos naturais como lignanas (Hirschmann e Papastergiou, 2003).

### Lapachol e $\beta$ -lapachona

Desde a descoberta por Wendel, em 1946, da atividade antiparasitária do lapachol, uma naftoquinona prenilada, os estudos sobre essa substância e seus derivados intensificaram-se (Figura 3). Posteriormente foi descrito que o lapachol apresentou atividade





antineoplásica, com baixa toxidez, em pacientes humanos (Santana et al., 1980). Para o lapachol ainda foram registradas propriedades outras como: antimetabólica, esquistosomicida, antiviral, antiinflamatória e anticâncer (Ferreira, Silva e Souza, 2003; Fonseca, Braga e Santana, 2003; Hussain et al., 2007).

(Ferreira et al., 2010), descreveram que a substância  $\beta$ -lapachona, uma naftoquinona natural derivada do lapachol, encontrava-se em testes clínicos de fase II para tratamento do câncer de pâncreas. Essa substância com grande potencial terapêutico leva a morte celular por apoptose ou necrose através da inibição da replicação do DNA pela clivagem das topoisomerasas I e II. Essa clivagem é induzida pela formação de ligações covalentes entre o anel quinona e as proteínas e ácidos nucleicos, fato constatado por diversos estudos conduzidos sob várias condições (Ferreira, Silva e Souza, 2003; Pinto e Castro, 2009).

As enzimas topoisomerase I e II são essenciais na regulação da topologia do DNA; a topoisomerase I catalisa a relaxação das superhélices positivas via quebra de uma fita simples de DNA, enquanto a topoisomerase II faz uma quebra transitória da fita dupla de DNA (Pinto e Castro, 2009). Por exemplo, a enzima topoisomerase I do DNA foi o primeiro alvo bioquímico da  $\beta$ -lapachona a ser descrito, atuando na clivagem dessa enzima, esta naftoquinona teve seu desempenho comparado a outros inibidores conhecidos como por exemplo, a camptotecina (Averboukh, Li e Pardee, 1993). Posteriormente  $\beta$ -lapachona demonstrou uma fraca inibição da topoisomerase II, numa reação independente de ATP envolvendo a formação de complexos reversíveis (Frydman et al., 1997).

A  $\beta$ -lapachona foi ativa contra linhagens de células malignas humanas em leucemia, melanoma, câncer colorretal, de mama e de próstata, apresentando também ação sinérgica no tratamento radioterápico de tumores com um aumento de 79% no efeito da radiação sobre células de melanoma humano (U1-MEL) resistentes à radiação (Ferreira et al., 2010). Além disso, o uso combinado de  $\beta$ -lapachona com outros fármacos, como por exemplo, o taxol, foi efetivo contra tumores humanos de ovário e próstata (Ferreira et al., 2010). A potencial atividade anticâncer demonstrada pelas naftoquinonas naturais derivadas do lapachol contribuiu para as pesquisas na síntese de derivados com modificações estruturais na cadeia lateral C-2 e no grupo carbonila C1 (Ravelo et al., 2004).

Isolada originalmente de espécies da família Bignoniaceae, incluindo ainda neste artigo mais algumas

espécies de Bignoniaceae brasileiras citadas por Ferreira (1996) como *Handroanthus chryssotrichus* (Mart. ex DC.) [sin. *Tecoma chryssotricha* Mart. (ipê-tabaco verdadeiro)], *Tabebuia angustata* Britton [sin. *Tecoma heptaphylla* (Vell) Mart.) (ipê-roxo)] e *Handroanthus serratifolius* (Vahl) S. O. Grose [sin. *Tecoma serratifolius* (Vahl) G. Don (ipê-do-cerrado)], a naftoquinona lapachol também é biossintetizada por outras famílias tais como: Avicenniaceae, Fabaceae (=Leguminosae), Malvaceae, Proteaceae, Sapotaceae, Scrophulariaceae e Verbenaceae (Hussain et al., 2007). Já o derivado  $\beta$ -lapachona ocorre nas famílias Bignoniaceae e Verbenaceae (Thomson, 1971; Oliveira et al., 1990).

## Considerações finais

O uso popular consagrado de espécies da família Bignoniaceae no tratamento de inflamações, infecções, câncer e doenças parasitárias, aliado à diversidade estrutural das naftoquinonas elaboradas por essa família, que apresentam anéis furano e pirano em estruturas tri e tetracíclicas, torna as Bignoniaceae, candidatas especiais às investigações de perfil químico e do seu potencial farmacológico visando o isolamento de novas substâncias ativas.

As naftoquinonas de origem natural contendo uma cadeia lateral prenila como a  $\beta$ -lapachona e o lapachol isoladas de espécies de Bignoniaceae e de Verbenaceae junto com outras naftoquinonas de Angiospermae, como os isômeros alcanina e chiconina (Boraginaceae), e as naftoquinonas hidroxiladas plumbagina e juglona (Droseraceae, Juglandaceae e Plumbaginaceae) têm sido objeto de intensa investigação tanto em termos de avaliação de múltiplas atividades biológicas e diferentes mecanismos de ação, como também de síntese de derivados, visando a obtenção de novos fármacos mais ativos ou seletivos para se estabelecer uma relação estrutura-atividade. Vale ressaltar que a etnofarmacologia e a quimiosistemática vêm se consolidando como instrumentos poderosos na descoberta de novos medicamentos de origem natural demonstrando a multidisciplinaridade da Química de Produtos Naturais (Maciel, Pinto e Veiga Júnior, 2002).

## Referências

Averboukh, L.; Li, C.J. e Pardee, A.B. 1993 -  $\beta$ -Lapachone, a novel DNA topoisomerase I inhibitor with a mode of action different from camptothecin. *Journal of Biological Chemistry*, v.268, p. 22463-22468.





- Bedir, E.; Pereira, A.M.S.; Khan, S.I.; Chittiboyina, A.; Moraes, R.M. e Khan, I.A. 2009 – A New  $\beta$ -lapachone derivative from *Distictella elongate* (Vahl) Urb. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 20, n. 2, p.383-386.
- Binutu, O.A.; Adesogan, K.E. e Okogun, J.I. 1996 – Antibacterial and antifungal compounds from *Kigelia pinnata*. *Planta Medica*, v.62, n. 4, p. 352-353.
- Burnet, A.R. e Thomson, R.H. 1967 – Naturally occurring quinones. X. Quinonoid constituents of *Tabebuia avellanedae*. *Journal of Chemical Society Section C: Organic*, v. 21, p. 2100-2104.
- Cape, J.L.; Bowman, M.K. e Kramer, D.M. 2006 – Computation of the redox and protonation properties of quinones: Towards the prediction of redox cycling natural products. *Phytochemistry*, v. 67, p. 1781-1788.
- Cipriani, F.A. 2006 - *Aspectos quimiotaxonômicos da família Bignoniaceae*. Dissertação de Mestrado, Museu Nacional, UFRJ. 73f.
- De Lima, O.G.; D'Albuquerque, I.L.; de Lima, C.G. e Maia, M.H.D. 1962 – Antibiotic substances in higher plants. XX. Antimicrobial activity of some derivatives of lapachol as compared with xyloidone, a new natural o-naphthoquinone isolated from extracts of heartwood of *Tabebuia avellanae*. *Revista do Instituto de Antibióticos*, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, v. 4, n. 1-2, p. 3-17
- Ferreira, V.F. 1996 - Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base. *Química Nova na Escola*, n. 4, p. 35-36.
- Ferreira, V.F.; Silva, M.N. e Souza, M.C.B.V. 2003 – Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados. *Química Nova*, v. 26, n. 3, p. 407-416.
- Ferreira, V.F.; Ferreira, S.B.; Gonzaga, D.T.G.; Santos, W.C. e Araújo, K.G.L. 2010 –  $\beta$ -Lapachona: Sua importância em química medicinal e modificações estruturais. *Revista Virtual de Química* v.2, n. 2, p. 140-160.
- Fonseca, S.G.C.; Braga, R.M.C. e Santana, D.P. 2003- Lapachol – química, farmacologia e métodos de dosagem. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 84, n. 1, p.9-16.
- Frydman, B.; Marton, L.J.; Sun, J.S.; Neder, K.; Witak, D.T.; Liu, A.A.; Wang, H.M.; Mao, Y.; Wu, H.Y.; Sanders, M.M. e Liu, L.F. 1997 - Induction of DNA topoisomerase II-mediated DNA cleavage by  $\beta$ -lapachone and related naphthoquinones. *Cancer Research*, v. 57, p. 620–627.
- Fujiwara, A.; Mori, T.; Iida, A.; Ueda, S.; Hano, Y.; Nomura, T.; Tokuda, H. e Nishino, H. 1998 – Antitumor-promoting naphthoquinones from *Catalpa ovata*. *Journal of Natural Products*, v. 61, n. 5, p. 629-632.
- Gentry, A.H. 1980- *Bignoniaceae-Part I (Crescentieae and Tourretieae)*. *Flora Neotropica*. Monograph 25. The New York Botanical Garden, New York, 130p.
- Girard, M.; Kindack, D.; Dawson, B.A.; Ethier, J.C. e Awang, D.V.C. 1988 – Naphthoquinone constituents of *Tabebuia* spp. *Journal of Natural Products*, v. 51, n. 5, p. 1023-1024.
- Gormann, R.; Kaloga, M.; Li, X.C.; Ferreira, D.; Bergenthal, D. e Kolodziej, H. 2003- Furanonaphthoquinones, atraric acid and a benzofuran from the stem barks of *Newbouldia laevis*. *Phytochemistry*, v. 64, n. 2, p. 583-587.
- Hillard, E.A.; Abreu, F.C.; Ferreira, D.C.M.; Jaouen, G.; Goulart, M.O.F. e Amatore, C. 2008 – Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds. *Chemical Communications*, p. 2612-2628.
- Heltzel, C.E.; Gunatilaka, A.A.L.; Glass, T.E. e Kingston, D.G.I. 1993 – Furofuranonaphthoquinones: Bioactive compounds with a novel fused ring system from *Crescentia cujete*. *Tetrahedron*, v. 49, n. 31, p. 6757-6762.
- Hirschmann, G.S. e Papastergiou, F. 2003 - Naphthoquinone derivatives and lignans from the Paraguayan crude drug “Tayi Pytá” (*Tabebuia heptaphylla*, Bignoniaceae). *Journal of Biosciences*, v. 58, n. 7-8, p. 495-501.
- Houghton, P.J.; Mat Ali, R. e Azizol, M. 1997 - Antimicrobial activity of extracts of some Bignoniaceae from Malaysia. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, v.7, n. 2/3, p. 96-98.
- Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V.U.; Miana, G.A. e Green, I.R. 2007- Lapachol: an overview. *Arkivoc*, v.(ii), p. 145-171.
- Koyama, J.; Morita, I.; Kino, A. e Tagahara, K. 2000 – Micellar electrokinetic chromatography (MEKC) separation of furanonaphthoquinones from *Tabebuia impetiginosa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 48, n. 6, 873-875.
- Karalai, C.; Salae, A.W.; Ponglimanont, C.; Kanjana-Opas, A. e Yuenyongsawad, S. 2010 – Naphthalene derivatives from *Dyospiros wallichii*. *Canadian Journal of Chemistry* v. 88, n. 9, p. 922-927.
- Lima, C.S.A.; de Amorim, E.L.C.; Nascimento, S.C.; de Araújo, C.F.; Agra, M.F.; Barbosa-Filho, J.M.; Silva, M.S.; da Cunha, E.V.L.; Vieira, I.J.C. e Braz-Filho, R.





- 2005 – Cytotoxic pyranonaphthoquinones from *Melloa quadrivalvis* (Bignoniaceae). *Natural Products Research*, v. 19, n. 3, p. 217-222.
- Lorenzi, H. e Matos, F.J.A. 2002. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. Nova Odessa, São Paulo, 512p.
- Machado, T.B.; Pinto, A.V.; Pinto, M.C.F.R.; Leal, I.C.R.; Silva, M.G.; Amaral, A.C. F.; Kuster, R.M. e Netto-dos Santos, K.R. 2003 - *In vitro* activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 21, n.3, p. 279-284.
- Maciel, M.A.M.; Pinto, A.C. e Veiga Júnior, V.F. 2002 – Plantas Medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*, v.25, n.3, p.429-438.
- McKallip, R.J.; Lombard, C.; Sun, J. e Ramakrishnan, R. 2010 – Plumbagin-induced apoptosis in lymphocytes is mediated through increased oxygen species production, upregulation of Fas, and activation of the caspase cascade. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 247, p. 41-52.
- Muller, K.; Sellmer, A. e Wiegrebe, W. 1999 – Potential antipsoriatic agents: lapachol compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *Journal of Natural Products*, v. 62, n. 8, p. 1134-1136
- Nagata, K.; Hirai, K.I.; Koyama, J.; Wada, Y. e Tamura, T. 1998 – Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinone analogs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 42, n.3, p. 700-702.
- O'Brien, P.J. 1991 – Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chemico-Biological Interactions*, v. 80, p. 1-41.
- Oliveira, A.B.; Raslan, D.S.; Miraglia, M.C.M. e Mesquita, A.A.L. 1990 - Estrutura química e atividade biológica de naftoquinonas de Bignoniáceas brasileiras. *Química Nova*, v.13, n.4, p. 302-307.
- Pinto, A.V. e Castro, S.L. 2009 - The trypanocidal activity of naphthoquinones: a review. *Molecules*, v. 14, p. 4570- 4590.
- Ravelo, A.G; Estévez-Braun, A; Chávez-Orellana, H.; Pérez-Sacau, E. e Mesa-Siverio, D. 2004 – Recent studies on natural products as anticancer agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v.4, p. 241-265.
- Rodrigues, A.M.S.; de Paula, J.E.; Roblot, F.; Fournet, A. e Espindola, L.S. 2005 - Larvicidal activity of *Cybistax antisiphilitica* against *Aedes aegypti* larvae. *Fitoterapia*, v.76, n. 7-8, p. 755-7.
- Saizarbitoria, T.C.; Anderson, J.E.; Alfonso, D. e McLaughlin, J.L. 1997 – Bioactive furonaphthoquinones from *Tabebuia barbata*. *Acta Científica Venezolana*, v.48, n.1, p. 42-46.
- Santana, C.F.; Lins, L.J.P.; Asfora, J. J.; Melo, A.M.; Lima, O.G. e d'Albuquerque, I.L. 1980/1 - Primeiras observações com emprego do lapachol em pacientes humanos portadores de neoplasias malignas. *Revista do Instituto de Antibióticos*, v.20, p. 61.
- Singh, P.; Khandelwal, P.; Hara, N.; Asai, T. e Fujimoto, Y. 2008 - Radermachol and naphthoquinone derivatives from *Tecomella undulata*: complete <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR assignments of radermachol with the AID of computational <sup>13</sup>C shift prediction. *Indian Journal of Chemistry Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, v. 47B, n. 12, p. 1865-1870.
- Souza, V.C.; Lorenzi, H. 2012. *Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III*. 3ª Ed., Nova Odessa, Instituto Plantarum, São Paulo.
- Steinert, J.; Khalaf, H. e Rimpler, M. 1996 – High-performance liquid chromatographic separation of some naturally occurring naphthoquinones and anthraquinones. *Journal of Chromatography A*, v. 723, n. 1, 206-209.
- Tessier, A.M.V.; Delaveau, P.; Champion, B. e Jacquemin, H. 1988 – Lipophilic quinones of the trunk wood of *Tabebuia serratifolia* (Vahl.) Nichols. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, v. 46, n. 1, p. 55-57.
- Thomson, R.H. 1971. *Naturally occurring quinones*. 2nd Ed., Academic Press, New York.
- Thomson, R.H. 1991 - Distribution of naturally occurring quinones. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition*, v.3, n. 2, p. 70-73.







Verma, R.P. 2006 - Anti-Cancer Activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v.6, p. 489-499.

Wagner, H.; Kreher, B.; Lotter, H.; Hamburger, M.O. e Cordell, G.A. 1989- Structure determination of new isomeric naphtha [2,3-b]furan-4,9-diones from *Tabebuia avellanae* by the selective-INEPT technique. *Helvetica Chimica Acta*, v. 72, n. 4, 659-667.

Weinberg, M.L.D.; Gottlieb, O.R. e Oliveira, G.G. 1976 -The chemistry of Brazilian Bignoniaceae. Part 2. Naphthoquinones from *Zeyhera tuberculosa*. *Phytoche-*

*mistry*, v. 15, n. 4, p. 570.

Wendel, W.B. 1946 - The influence of naphthoquinones upon the respiratory and carbohydrate metabolism of malarial parasites. *Federation Proceedings*, v.5, p. 406.

Wu, T.S.; Hsu, H.C.; Wu, P.L.; Leu, Y.L.; Chan, Y.Y.; Chern, C.H.; Yeh, M.Y e Tien, H.J. 1998 - Naphthoquinone esters from the root of *Rhinacanthus nasutus*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 46, n.3, p. 413-418.

**Recebido em novembro de 2012. Aceito em janeiro de 2013**

