

Avanços na Síntese, Atividades Biológicas e Aplicações de Cordiaquinonas presentes no gênero *Cordia*: Uma Revisão

Advances in the Synthesis, Biological Activities and Applications of Cordiaquinones in the Cordia Genus: A Review

Danilo L. Dantas,^a Carolina A. de Araújo,^a Pedro R. de Souza Neto,^a Jucleiton J. Rufino de Freitas,^{b,c} Cláudio A. Gomes da Câmara,^a Ronaldo N. de Oliveira,^a Juliano C. Rufino de Freitas,^{a,c,*} João R. de Freitas Filho^{a,#}

^a Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Av. Dom Manoel de Medeiros s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

^b Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica do Cabo de Santo Agostinho, Rua Cento e Sessenta e Três 300, Cohab, CEP 54518-430, Cabo de Santo Agostinho-PE, Brasil.

^c Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Olho D'água da Bica s/n, CEP 58175-000, Cuité-PB, Brasil.

*E-mail: julianocrufino@yahoo.com.br

#E-mail: joaoveronice@yahoo.com.br; rufinofreitas@dq.ufrpe.br

Recebido em: 10 de novembro de 2020

Aceito em: 28 de Maio de 2021

Publicado online: 27 de Setembro de 2021

Cordiaquinones are a special type of quinones (naphthoquinones) that have terpenic differential units added in their structure, being found in plants of the genus *Cordia*. Species of the genus *Cordia*, Boraginaceae family, are widely studied regarding different ethnobotanical and ethnopharmacological aspects. In the last decades, scientific studies of *Cordia* species were intensified, demonstrating the great interest in phytochemical, biological and pharmacological studies. This class of compounds has a wide range of applications, such as larvicidal, antifungal and anticancer. In view of its importance, the scope of this review was to present the chemical methods of extraction and isolation, syntheses, and applications of cordiaquinones. The searches were carried out in multiple databases, such Scifinder, Web of Science, Science Direct e Scielo, using the descriptors cordiaquinone and *Cordia*, targeting the results for chemical application. The crude extracts and fractions, essential oils and pure compounds isolated from various *Cordia* species have been reported with pharmacological activities. We conclude that the genus *Cordia* has great potential in new drugs discovery through studies of the biological profile and mechanisms of action of pure phytochemicals.

Keywords: Cordiaquinones; genus *Cordia*; synthesis; applications

1. Introdução

Desde os primórdios da humanidade, o homem utiliza recursos da natureza em seu benefício, seja na produção de alimentos, no controle de pragas ou em suas práticas de saúde.¹ A partir da Revolução Industrial e do desenvolvimento da ciência, o processo de beneficiamento dos recursos naturais tornou-se cada vez mais aprimorado, e técnicas de aproveitamento vêm crescendo de forma gradativa.

O avanço da química dos produtos naturais e da etnobotânica também foi essencial para o desenvolvimento de produtos para fins medicinais extraídos de fontes naturais, como extratos combinados ou formulações, que se tornaram uma prática de grande eficácia dentro dos meios de saúde.²

Existe um grande número de processos para a obtenção de compostos ativos de materiais biológicos, principalmente de fontes vegetais. As técnicas de extração, isolamento e síntese a partir de fontes naturais vêm sendo amplamente utilizadas na área de produtos naturais, principalmente para a obtenção de fármacos e descoberta de novos produtos.³

De acordo com Ansarullah *et al.*,⁴ formulações ou extratos combinados de plantas são frequentemente utilizados para o tratamento de uma variedade de doenças na medicina tradicional. Apesar disso, de acordo Newman e Cragg,⁵ muitas das suposições quanto à eficiência dos produtos naturais utilizados pela medicina tradicional ainda são vistas com certo ceticismo. Entretanto, os muitos benefícios dos produtos naturais estão mais que comprovados. Os diversos compostos naturais ativos foram isolados e identificados em função do conhecimento etnofarmacológico de algumas plantas. A disponibilidade das fontes naturais em abundância oferece as melhores possibilidades de encontrar substâncias de interesse terapêutico. Harvey⁶ relatou que uma variedade de compostos derivados de produtos naturais está em fase de testes clínicos, principalmente aqueles para tratamento do câncer e de doenças infecciosas. Diante dos desafios globais de saúde pública, a pesquisa e o desenvolvimento (P&D) de produtos naturais potencialmente ativos desempenham um papel central na descoberta de medicamentos inovadores.⁷

Dentre as diversas fontes vegetais que vêm sendo alvos de estudos na área de produtos naturais, incluem a família Boraginaceae, que apresenta cerca de 2500 espécies distribuídas em 130 gêneros, sendo uma importante fonte de compostos bioativos utilizados na indústria farmacêutica como a benzoquin-1,4-ona e a naftoquin-1,4-ona (Figura 1).⁸

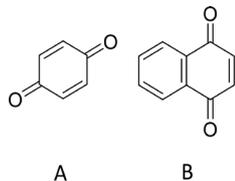


Figura 1. Estruturas químicas da benzoquin-1,4-ona (A) e naftoquin-1,4-ona (B)

1.1. Considerações sobre a família Boraginaceae

A família Boraginaceae descrita em 1789 por Jussieu pertence à ordem Lamiales, à sub-classe Asteridae e à classe Magnoliatae. Compreende atualmente 2500 espécies e 130 gêneros, com representantes distribuídas nas regiões tropicais, subtropicais e temperadas, poucas delas nas zonas temperadas do hemisfério Norte.⁸ Essa família possui distribuição em praticamente todo o mundo, sendo encontrada em regiões com clima tropical, subtropical, temperado e ártico.⁸⁻¹⁰ Seus maiores centros de dispersão localizam-se nas regiões mediterrâneas e nos Estados Unidos da América.¹¹

Quanto à morfologia, a família Boraginaceae é caracterizada por apresentar um tamanho variado de folhas, geralmente simples e alternadas. As suas flores podem ser hermafroditas ou com sexos separados e possuem cálice gamossépalo, com lobos curtos ou profundos, corola tubulosa, infundibiforme, hipocretiforme, campanulada ou rotácea, as sementes podem possuir ou não endosperma, com embrião reto ou curvo, constituídos por cotilédones planos ou plicados.¹²

Essas plantas são classificadas nas subfamílias Codonoideae, Wellstedioideae, Cordioideae, Ehretioideae, Heliotropioideae e Boraginoideae, sendo diferenciadas a partir de suas características de acordo com a complexidade e características dos frutos.¹⁰ A subfamília Cordioideae caracteriza-se pelo estilete com quatro ramificações, cotilédones plicados e ausência de endosperma.^{13,14} O gênero *Cordia* encontra-se na subfamília Cordioideae junto com os gêneros *Auxemma* e *Patagonula*.¹⁵

No Brasil, essa família encontra-se representada por 12 gêneros, sendo *Cordia*, *Heliotropium* e *Tournefortia* os gêneros mais numerosos. O nordeste do Brasil se destaca por concentrar cerca de 70 espécies distribuídas em seis gêneros desta família: *Auxemma* M., *Cordia* L., *Heliotropium* L., *Patagonula* L., *Rotula* L. e *Tournefortia* L.^{12,16}

As propriedades químicas desse gênero de plantas são de grande interesse industrial, sobretudo na área da farmacologia e cosmetologia. Entre os compostos mais estudados nessa família estão os terpenoides, flavonoides e

quinonas.¹² Dentre o grande número de espécies e gênero da família Boraginaceae, o *Cordia* é um gênero que vem ganhando destaque nos meios científicos, em especial, devido ao seu grande número de compostos bioativos, diversidade estrutural e aplicação.¹⁷ Por esse motivo, foi dado enfoque a esse gênero nos itens a seguir.

1.2. Considerações farmacológicas e botânicas sobre o gênero *Cordia*

O gênero *Cordia* é um dos gêneros mais promissores da família Boraginaceae, uma vez que esse inclui mais de 320 espécies, que ainda são pouco estudadas do ponto de vista químico, apesar de muitas espécies apresentarem grande interesse como fonte de substâncias para a indústria farmacêutica ou de cosméticos.¹⁸ As espécies são divididas entre arbustos, árvores e ervas.¹⁹ Na medicina popular, o gênero *Cordia* é utilizado utilizada como anti-inflamatório, anti-helmíntico, adstringente, larvicida, diurético, no tratamento de infecções urinárias, pulmonar, da pele, entre outros fins.^{2,20}

Ao longo dos tempos foram realizados estudos com diversas espécies de *Cordia*, os quais apontam o potencial terapêutico dessas plantas para o tratamento de diferentes sintomas. Por exemplo, nos estudos de Rojas-Armas *et al.*,²¹ o extrato etanólico de flores da espécie de *Cordia Lutea* teve efeito quimiopreventivo em células do câncer de próstata induzido por *N*-metil-*N*-nitrosourea (NMU) em ratos. Segundo os autores, é provável que os flavonoides quercetina e rutina do extrato de *Cordia lutea*, por suas propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas, apoptóticas e antioxidantes, sejam parcialmente responsáveis pelo efeito antineoplásico observado.

Algumas espécies têm o potencial etnofarmacológico ainda pouco explorado, como é o caso da *Cordia polycephala*, conhecida popularmente como “maria preta”. No que diz respeito a *Cordia polycephala*, Freitas *et al.*,²² isolaram, das raízes da planta, cinco naftoquinonas terpenoídicas, sendo duas delas inéditas, a 6-[10-(12,12-dimetil-13 α -(22-metil-21-butenoilóxi)-16-metenilciclohexil)etil]-naftaleno-1,4-diona (**1**) e a (6-[10-(12,12-dimetil-13 α -(tigloilóxi)-16-metenilciclohexil)etil]-naftaleno-1,4-diona (**2**) (Figura 2). De acordo com os autores, o isolamento de novas quinonas terpenoides adicionais de espécies de *Cordia polycephala* reforça a importância destes compostos como possíveis quiomarcadores para o gênero.

O gênero *Cordia* inclui um grande número de espécies de plantas distribuídas em continentes de todo o mundo. O Brasil é detentor de muitas destas espécies, e vem ganhando notoriedade devido a elevada quantidade de compostos bioativos que podem fornecer.²³

As principais espécies que são reportadas acerca desse gênero são a *Cordia curassica*/*Cordia verbenacea*, *Cordia leucocephala*, *Cordia corymbosa*, *Cordia multicephala*, *Cordia oblique* Willd, *Cordia dodecandra*, *Cordia linnaei* e *Cordia polycephala*. Na Tabela 1, pode ser visto a

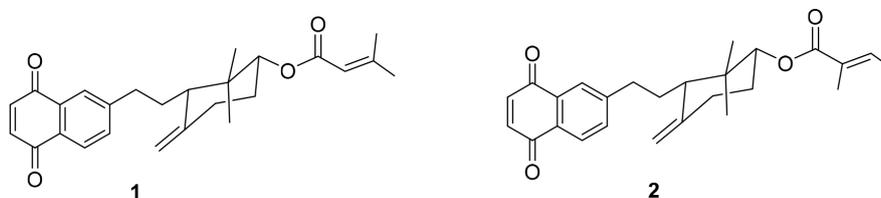


Figura 2. Estruturas químicas de novas naftoquinonas **1** e **2** isoladas das raízes de *Cordia polycephala*

Tabela 1. Algumas espécies do gênero *Cordia*, suas aplicações e distribuição geográfica

Espécies	Distribuição Geográfica	Aplicação
<i>C. leucocephala</i>	Nordeste do Brasil ²⁶	As folhas e raízes são utilizadas em problemas gastrointestinais, cólica menstrual e reumatismo. ²⁶
<i>C. verbenácea</i> / <i>C. curassica</i>	Brasil(Mata Atlântica e áreas baixas da Amazônia) ²⁶	O extrato preparado de várias partes dessa planta é utilizado como analgésico, anti-inflamatório, antitumoral e agente antireumático ²⁶
<i>C. corymbosa</i>	Peru, Equador, Brasil ²⁶	O cataplasma de folhas é usado como analgésico e as folhas são usadas em inflamações. ²⁶
<i>C. multispicata</i>	Brasil ²⁶	Expectorante e tratamento de contusão. ²⁶
<i>C. dodecandra</i>	México, Guatemala ²⁶	As folhas são utilizadas no tratamento de resfriados e desintéria. ²⁶
<i>C. linnaei</i>	Nordeste e Sudeste da América ²⁶	A decocção da folha é usada para tratar doenças do fígado e febre. ²⁶
<i>C. polycephala</i>	Espanha, Porto Rico, América do Sul, especialmente no Brasil ²⁶	As folhas são utilizadas especialmente no tratamento de distúrbios gastrointestinais. ²⁶
<i>C. globosa</i>	Nordeste do Brasil ³²	As folhas são utilizadas principalmente para o tratamento de dores menstruais. ²⁶
<i>C. rothii</i> Roem	Índia, Sri Lanka e Abissínia ²⁷	Antidiarréicas, anti-diabética e a anti-inflamatória. ²⁷
<i>C. insignis</i>	Bolívia, Brasil ²⁸	Atividade anti-inflamatória e tratamento do reumatismo. ²⁸
<i>C. salicifolia</i>	América do Sul ²⁶	Atividade anticancerígena. ²⁸
<i>C. americana</i>	Todo continente americano ²⁶	Utilizada no tratamento do vírus da herpes. ²⁸
<i>C. platythyrsa</i>	América do Sul e Central ²⁶	Atividade anti-inflamatória e anticancerígena. ²⁸
<i>C. sellowiana</i>	Brasil ²⁹	Antihelmíntico, diurético e expectorante. ³³
<i>C. sinensis</i>	Arábia Saudita, África e Índia ³⁴	Atividade anti- inflamatória e antioxidante ³⁴
<i>C. exaltata</i>	Brasil ²⁶	Atividade antimicrobiana ^{30,31}

distribuição geográfica e aplicações de algumas espécies do gênero *Cordia*. Outras espécies do gênero *Cordia* são descritas na literatura.^{24,25}

A erva-baleeira, como é popularmente conhecida no Brasil, recebe o nome de *Cordia curassica* ou *Cordia verbenácea*. Trata-se de uma das espécies de plantas atualmente bastante exploradas visando à produção de um fitoterápico extraído a partir das folhas. Geralmente essa espécie é arbustiva de 0,5 a 4 m de altura simples, alternadas, com poliformismo floral e com flores de 5 a 10 cm de comprimento, possui uma abundância de aplicações na medicina popular como analgésico, no tratamento de dores de cabeça, além de apresentar outras atividades biológicas comprovadas, tais como, anti-inflamatória e cicatrizante.³⁵

Convém destacar que em novembro de 2004 foi publicada no Diário Oficial a aprovação do registro do primeiro anti-inflamatório tópico feito a partir do óleo essencial de uma planta brasileira. O Acheflan®, fabricado pelo Laboratório

Farmacêutico Aché, tem em sua composição de 2,3-2,9% α -humuleno obtido exclusivamente do óleo essencial de erva-baleeira, sendo indicado para o tratamento de tendinite crônica e dores miofasciais.³⁶

A *Cordia leucocephala* é uma espécie endêmica do nordeste do brasileiro, conhecida popularmente pelo nome de “moleque-duro”. Devido a sua beleza é cultivada como flor ornamental. As suas folhas são utilizadas para o tratamento de indigestão e problemas gastrointestinais diversos, além disso, pode ser utilizada na elaboração de tônico para o tratamento do raquitismo infantil.³⁷ Assim como a *Cordia leucocephala*, a *Cordia multispicata* também é encontrada apenas no Brasil, especialmente na floresta Amazônica, sendo caracterizada por uma planta arbustiva de média de 2 m de altura com distribuição desigual, suas flores são brancas e com cheiro agradável, com frutos de coloração avermelhada. As folhas dessas plantas são utilizadas como infusões ou xarope expectorante.²

Além dessas, outras plantas da espécie do gênero *Cordia*, tipicamente brasileiras são a *Cordia polycephala*, *Cordia corymbosa* e a *Cordia globosa*, que também é encontrada em outros locais da América do Sul, como o Equador e o Peru, apresentando-se como uma planta arbustiva com flores de coloração clara e com aroma agradável, com grande utilização no tratamento de feridas, além de ter uma poderosa ação antifúngica e larvicida.^{32,38}

As espécies *Cordia linnaei* e *Cordia dodecandra* são plantas originárias da América Central e do continente asiático com aspectos arbustivos de poliformismo floral, contudo apresentam uma ótima adaptação ao clima do

Brasil. A *Cordia dodecandra* apresenta flores de cores quentes, enquanto a *Cordia linnaei* apresenta flores claras; ambas apresentam aplicações em problemas gastrointestinais, porém a *Cordia dodecandra* também pode ser aplicada na elaboração de expectorante para tratamento de tosse.^{38,39} Na Figura 3 podem ser visto espécies de *Cordias* e suas respectivas inflorescências.

Outros trabalhos sobre espécies do gênero *Cordia* são descritos na literatura, por exemplo, os autores Chahuan e Chavan,²⁷ Correia *et al.*,²⁸ Melo, Lopes e Ferraz,²⁹ Musayeib *et al.*³⁰ fizeram a análises das espécies *Cordia rothii*, *Cordia insignis*, *Cordia americana*, *Cordia*



Figura 3. Planta inteira e inflorescência da *Cordia leucocephala* (A e B),^{40,41} *Cordia verbenacea* (C e D),⁴¹⁻⁴³ *Cordia corymbosa* (E e F),⁴¹ *Cordia multispicata* (G e H),⁴¹ *Cordia dodecandra* (I e J),⁴¹ *Cordia linnaei* (K e L),⁴¹ *Cordia polycephala* (M e N),^{29,41,46} *Cordia globosa* (O e P),^{41,2} *Cordia Salicifolia* (Q e R),^{41,44} *Cordia americana* (S e T),⁴¹ *Cordia platythyrsa* (U e V), *Cordia sellowiana* (W e X),^{41,36} *Cordia taguayhensis* (Y e Z)⁴¹

taguayhensis e *Cordia exaltata*, e concluíram que as mesmas se apresentavam originárias e/ ou adaptadas ao domínio morfoclimático do continente americano, demonstrando uma vasta diversidade tanto nas características morfológicas quanto nas suas aplicações. Algumas, dessas espécies, tal como, a *Cordia exaltata* tem seus frutos e folhas utilizadas pela população na Amazônia (Brasil) devido a suas propriedades anti-inflamatórias. Nesta espécie foi detectada a presença de compostos fenólicos, bem como elevada atividade antioxidante nos testes realizados.^{26,30,31}

1.3. Considerações sobre as cordiaquinonas

As plantas do gênero *Cordia* possuem variados compostos, sendo a maior parte constituída por quinonas meroterpenoides ou suas respectivas formas reduzidas, as hidroquinonas. Interessantemente, as quinonas isoladas de *Cordias* se caracterizam por apresentar uma unidade terpênica, o que as difere da grande maioria das quinonas em geral. Por ter maior predominância no gênero *Cordia*, estes compostos quinônicos passaram a ser denominados cordiaquinonas (Figura 4), sendo diferenciado por

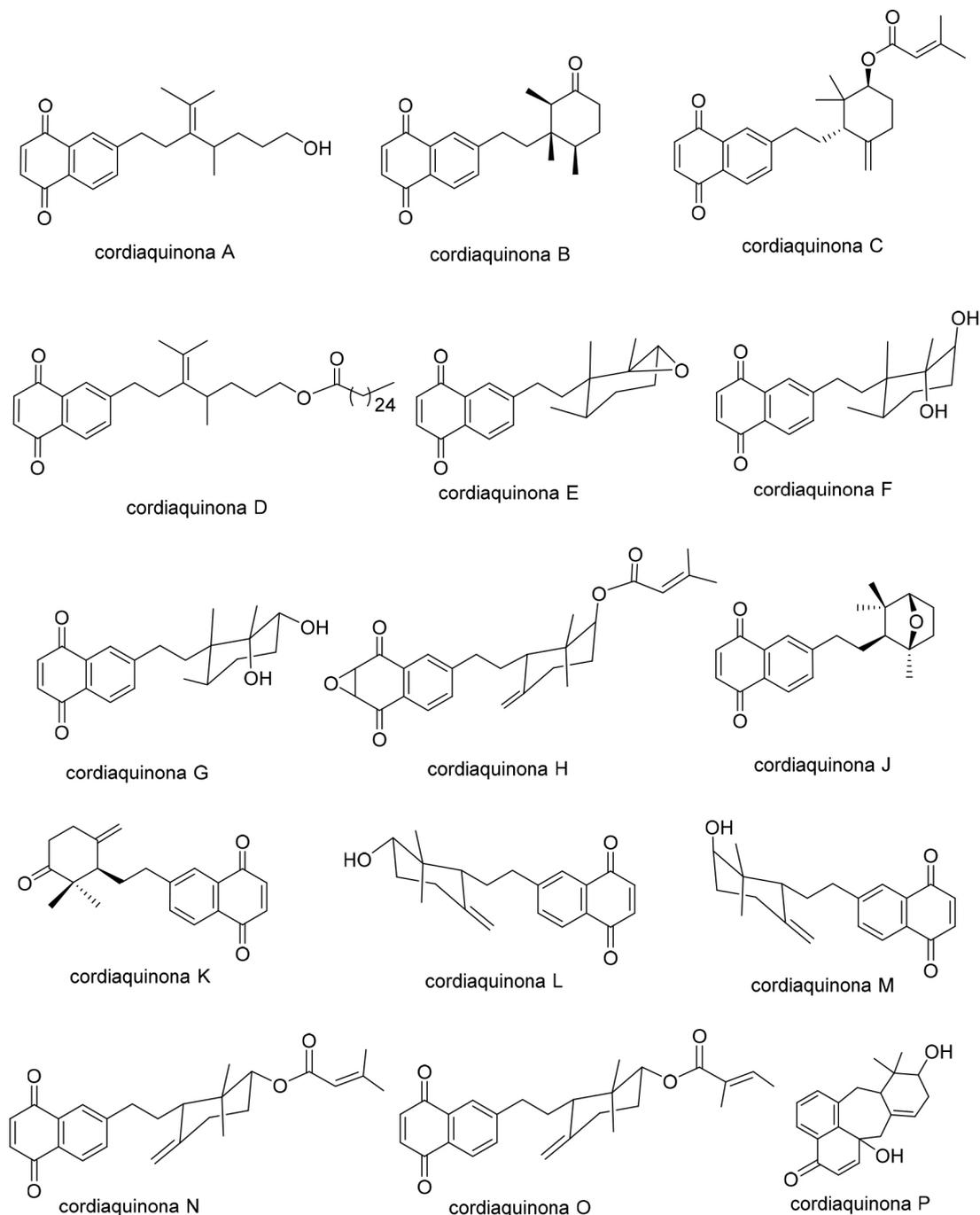


Figura 4. Estruturas químicas das cordiaquinonas

letras que variam de A até P. As cordiaquinonas têm sido isoladas das espécies do gênero *Cordia*, mas especificamente *Cordia linnaei*,^{35,47} *Cordia polycephala*,¹⁷ *Cordia corymbosa*,^{48,49} *Cordia curassavica*⁵⁰ e *Cordia leucocephala*.⁵¹ Algumas delas apresentam interessantes atividades biológicas, tais como: citotóxica, antifúngica, larvívica e tripanomicida.⁵²⁻⁵⁴

Tendo em vista a grande variedade das cordiaquinonas, o presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão sistemática acerca dos principais métodos químicos de extração, isolamento, síntese e aplicações das cordiaquinonas.

2. Delineamento da Pesquisa

O uso de plantas de espécies do gênero *Cordia* é bastante antigo e teve destaque nas literaturas tradicionais da medicina Ayurveda e Materia Medica.²⁵ Ao longo dos tempos foram realizados estudos com diversas espécies do gênero *Cordia*, os quais apontam o potencial terapêutico dessas plantas através do relato do seu uso para o tratamento de diferentes sintomas.

Com o objetivo de esclarecer a respeito do estado da arte sobre as espécies do gênero *Cordia*, uma pesquisa bibliográfica foi realizada em bases periódicas internacionais e nacionais, tais como, Scifinder, Web of Science, Science Direct e Scielo, usando as palavras-chave “*Cordia*” e “Cordiaquinone” e abrangendo artigos publicados no período de 1994 a 2021. As informações relacionadas à botânica, usos tradicionais e nomes comuns foram obtidas de livros, dissertações de mestrado e teses de doutorado. A pesquisa revelou registros de estudos para 65 espécies do gênero *Cordia*, das quais, somente doze são produtoras de metabólitos secundários conhecidos por quinonas, uma classe de compostos que apresenta diversas atividades biológicas. Não foram incluídos na revisão os dados relacionados à agronomia, fitopatologia, ecologia e outros tópicos não relacionados, como aplicação farmacêutica de mucilagem de frutas em várias formas de dosagem e triagem

farmacológica de formulação polifarbal em que espécies do gênero *Cordia* é um dos ingredientes.

Os dados obtidos foram organizados em forma de um gráfico (Figura 5), que mostra o número de publicações obtidos por ano. Esta pesquisa forneceu um total de 1726 publicações relacionadas ao isolamento, caracterização espectroscópicas, síntese e aplicações de fitoconstituintes encontradas em espécies do gênero *Cordia*, mais especificamente as cordiaquinonas.

Após análises dos resultados sumarizados na Figura 5, conclui-se que um dos fatores que podem estar relacionado com o crescimento do número de publicações acerca dos referidos fitoconstituintes isolados de espécies gênero *Cordia* são devido a suas diversidades estruturais, obtidas a partir de metodologias acessíveis e sua grande bioatividade.⁵⁵⁻⁵⁷

3. Aplicações das Cordiaquinonas

As cordiaquinonas isoladas de espécies do *Cordia*, apresentam grande diversidade química de interesse farmacológico, atividades biológicas como: anti-inflamatória, antifúngica, larvívica, anticancerígena, dentre outras.¹⁷ Outro ponto interessante das plantas do gênero *Cordia* é a grande quantidade de compostos bioativos como hidroquinonas, cordiacromos, cordiaquinonas, sendo essa última um grupo de compostos de grande versatilidade quanto a diversidade estrutural e também quanto a atividade química.^{2,21}

Resaltando a importância biológica das cordiaquinonas, Ioset *et al.*,^{46,47,50} relataram em seus artigos o isolamento das cordiaquinonas das espécies *Cordia curassavica* e *Cordia dodecandra*, através de métodos cromatográficos, e o estudo do perfil antifúngico destas substâncias contra os fungos *Cladosporium cucumerinum* e *Candida Albicans*. Além disso, os autores utilizaram, em ambos os trabalhos, larvas do mosquito *Aedes aegypti* para investigar a capacidade larvívica dos compostos. As cordiaquinonas (A, B, E, F, G, H, J e K) mostraram eficácia nos ensaios contra ambos os fungos, apresentando uma ação semelhante à nistatina,

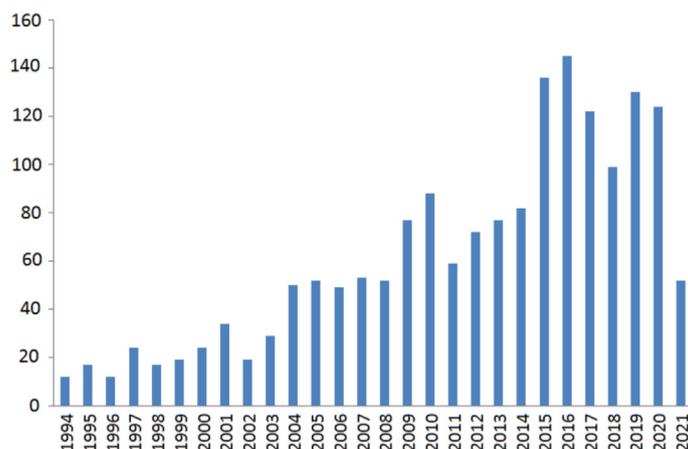


Figura 5. Número de artigos publicados por ano sobre isolamento, caracterização, síntese e aplicações de constituintes

que é um antifúngico comercialmente utilizado. Em relação ao ensaio da capacidade larvicida percebe-se que as cordiaquinonas apresentaram uma atividade semelhante, sendo um pouco menor que a plumbagina, composto que apresenta grande atividade larvicida..

Outra aplicação farmacológica das cordiaquinonas A, B, C, D foram destacadas no trabalho de Sánchez-Recillas *et al.*,⁵⁸ o qual aborda o estudo do papel de relaxante muscular destas substâncias isoladas dos extratos de folhas de *Cordia dodecandra* cultivadas no México. Os ensaios clínicos mostraram que estas cordiaquinonas tiveram um papel importante no processo de relaxamento muscular das células, em especial nas vias aéreas dos animais, confirmando que inibem de forma significativa a degranulação de mastócitos mesentéricos de ratos, e inibem a aparência mediada por IgE de forma de células basofílicas, indicando que as cordiaquinonas estudadas apresentam uma importante ação de relaxante muscular.

A atividade citotóxica de constituintes presentes nas raízes da *Cordia polycephala* também foi descrita por Freitas *et al.*²² As cordiaquinonas E, B, L, N e O isoladas foram avaliadas contra quatro linhagens de células cancerígenas: HCT-8 (colo), HL-60 (leucemia), MDA-MB-435 (melanoma) e SF295 (glioblastoma). Segundo os autores, a análise de MTT (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio) mostrou que todos os compostos exibiram atividade citotóxica contra linhagens de células cancerígenas testadas. As cordiaquinonas N e O foram as mais ativas entre todas, com valores de IC₅₀ variando de 1,2 a 3,4 μmol L⁻¹, enquanto que para as cordiaquinonas conhecidas B, E e L, o IC₅₀ variou de 2,2 a mais de 15 μmol L⁻¹. Convém destacar que a cordiaquinona E foi seletiva para células de leucemia (IC₅₀ 2,2 μmol L⁻¹), uma vez que exibiu uma atividade fraca para células de diferentes origens histológicas (IC₅₀ > 15 μmol L⁻¹ em células MDA-MB-435 e SF-295, e IC₅₀ de 11,1 μmol L⁻¹ em células HCT-8). Nenhum dos compostos testados mostrou atividade hemolítica em eritrócitos de camundongos (EC₅₀ > 500 μmol L⁻¹), sugerindo que a citotoxicidade das cordiaquinonas não está relacionada a danos não específicos à membrana.

Outro exemplo da aplicação de compostos ativos encontrados em plantas das espécies do gênero *Cordia* está descrito nos trabalhos de Bhattacharya e Saha,⁵⁹ que trata do estudo da capacidade contraceptiva das folhas de *Cordia dichotoma*. Na realização do experimento, os autores utilizaram as folhas da planta, as quais foram maceradas e secas, e em seguida, o material em pó foi extraído com etanol 40% (1: 8 p / v) por percolação contínua a quente em um extrator Soxhlet. A solução do extrato foi lavada com *n*-hexano, filtrada e subsequentemente seca a vácuo. A capacidade citotóxica aguda foi estudada a partir de uso de camundongos albinos e a capacidade contraceptiva com uso de ratas monitoradas por um período de 14 dias. Quanto ao estudo de toxicidade aguda, exceto a redução da locomoção (hipoatividade) na dose igual ou inferior a 3,5 g / kg de peso

corporal, nenhum sinal de toxicidade foi observado em ratos tratados com uma *única* dose de extrato de LCD (Folhas de *Cordia dichotoma*). Em doses mais elevadas, foi observado um aumento regular dependente da dose na mortalidade. O LD₅₀ oral do LCD foi de 5,50 g/kg. Ainda segundo os autores, o extrato de folhas (DL₅₀ 5,50 g/kg pc) mostrou 100% de atividade anti-implantação (n = 10) na dose de 800 mg / kg. A substância (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina (BCD) foi usada como potencializadora de biodisponibilidade para formar o complexo LCD-BCD, caracterizado por análises DLS, SEM e XRD. O complexo LCD-BCD (1: 1, p / p) exibiu 100% de interceptação da gravidez (n = 20) no nível de dose de 250 mg/kg e também mostrou forte potencial estrogênico com o defeito da fase lútea (LPD).

Possivelmente, os compostos responsáveis pela atividade contraceptiva do extrato de *Cordia dichotoma* sejam o ácido araquidônico, cordiaquinona D, eiconsanoides, ácido esteárico, que são constituintes ativos presentes nessa planta e tem função contraceptiva anteriormente relatada.^{60,61} Barbosa *et al.*,⁶² em 2010, relataram o isolamento e o efeito de antiproliferação de espécies reativas ao oxigênio da cordiaquinona J, isolado da *Cordia leucocephala*. Além disso, Oza e Kulkarni²⁶ destacaram em seus estudos que os compostos bioativos isolados de espécies do gênero *Cordia*, como é o caso da cordiaquinona J, encontrado nas raízes da *Cordia leucocephala* apresentou efeitos antifúngicos e larvicidas, contudo, o efeito citotóxico não foi explorado. No entanto, o composto mostrou-se citotóxico contra linhagens celulares HL-60 e SF-295, com valores de IC₅₀ de 2,7 μM e 6,6 μM, respectivamente.

Estudos descritos por Diniz *et al.*,⁶³ demonstraram que das raízes da espécie *Cordia leucocephala* (Boraginaceae) foram isolados duas novas naftoquinonas meroterpenoides, a 6-[10-(12,12-dimetil-13-α-hidroxi-16-metenil-ciclohexil)-etil]-1,4-naftalenodiona e a 5-metil-6-[10-(12,12-dimetil-13-β-hidroxi-16-metenil-ciclohexil)-metil]-1,4-naftalenodiona, cordiaquinona L e cordiaquinona M, respectivamente. Suas estruturas foram elucidadas após análises detalhadas de espectros de ressonância magnética nuclear 1D e 2D (COSY, HSQC, HMBC e NOESY) e comparação com dados da literatura para compostos análogos. Os autores reforçaram a importância desses dois compostos isolados como possíveis quimiomarcadores para o gênero. Na Tabela 2, estão ilustradas algumas aplicações das cordiaquinonas, já identificadas.

4. Isolamento das Cordiaquinonas

Após a primeira identificação em espécies do gênero *Cordia* por Bieber *et al.*,^{48,49} várias cordiaquinonas foram isoladas. Atualmente, já foram isoladas dezesseis (16) cordiaquinonas diferentes (Tabela 3). Curiosamente, a ocorrência de tais metabolitos secundários parecem estar restritos às raízes. Cordiaquinonas A-D foram isoladas das raízes da espécie *Cordia corymbosa*,^{18,21} E-H da espécie

Tabela 2. Aplicações biológicas de cordiaquinonas

Cordiaquinonas	Espécies	Parte da planta utilizada	Aplicação biológica
Cordiaquinona A	<i>C.dodecandra</i>	Raiz	Antifúngica, larvicida, relaxante muscular
Cordiaquinona B	<i>C. dodecandra</i>	Raiz	Antifúngica, larvicida, relaxante muscular
Cordiaquinona C	<i>C. dodecandra</i>	Raiz	Relaxante muscular
Cordiaquinona D	<i>C. dichotoma</i>	Flores	Relaxante muscular, atividade contraceptiva
Cordiaquinona E	<i>C. polycephala</i>	Raiz	Antifúngica, larvicida, anticancerígena
Cordiaquinona F	<i>C. linnaei</i>	Raiz	Antifúngica e larvicida
Cordiaquinona G	<i>C. linnaei</i>	Raiz	Antifúngica e larvicida
Cordiaquinona H	<i>C. linnaei</i>	Raiz	Antifúngica e larvicida
Cordiaquinona J	<i>C. curassavica</i>	Raiz	Antifúngica e larvicida
Cordiaquinona K	<i>C. curassavica</i>	Raiz	Antifúngica e larvicida
Cordiaquinona L	<i>C.polycephala</i>	Raiz	Anticancerígena
Cordiaquinona M	<i>C. leucocephala</i>	Folha	Antifúngica e larvicida
Cordiaquinona N	<i>C. polycephala</i>	Raiz	Anticancerígena
Cordiaquinona O	<i>C. polycephala</i>	Raiz	Anticancerígena
Cordiaquinona P	<i>C.polycephala</i>	Raiz	-
Cordiaquinona Q	<i>C. polycephala</i>	Raiz	-

Fonte: Ioset *et al.*, (1998);⁴⁷ Ioset *et al.*, (2000);⁵⁰ Sánchez- Recillas *et al.*, (2019);⁵⁸ Bhattacharya; Saha (2013);⁵⁹ Oza; Kulkarni (2017)²⁶

Tabela 3. Cordiaquinonas isoladas das diferentes espécies do gênero *Cordia*

Espécies	Parte da Planta utilizada	Cordiaquinonas isoladas	Local de coleta	Atividade	Referência
<i>C. corymbosa</i>	Raíz	Cordiaquinonas A e B	Pernambuco - Br	-	[21]
<i>C. corymbosa</i>	Raíz	Cordiaquinonas C e D	Pernambuco - Br	-	[18]
<i>C. linnaei</i>	Raíz	Cordiaquinonas E, B, F, G e H	Panamá	Antifúngica e Larvicida (<i>Aedes aegypti</i>)	[22]
<i>C. linnaei</i>	Raíz	Cordiaquinonas H e C	Panamá	-	[61]
<i>C. curassavica</i>	Raíz	Cordiaquinonas A, B, J e K	Panamá	Antifúngica e Larvicida (<i>Aedes aegypti</i>)	[48,58]
<i>C. leucocephala</i>	Raíz	Cordiaquinonas L e M	Rio Grande do Norte - Br	-	[49]
<i>C. leucocephala</i>	Raíz	Cordiaquinonas J	Rio Grande do Norte - Br	Citotóxica	[63]
<i>C. polycephala</i>	Raíz	cordiaquinonas N, O, B, L e E	Ceará - Br	Citotóxica	[16]
<i>C. leucocephala</i>	Raíz	Cordiaquinonas P	Rio Grande do Norte - Br	-	[65]
<i>C. multispicata</i>	Raíz	Cordiaquinonas B, J e 2,3-Dihidroxi-cordiaquinona J	Ceará - Br	Citotóxica	[58]

Cordia linnaei,^{49,51} J-K de *Cordia curassavica*,⁵¹ L-M e P de *Cordia leucocephala*,^{52,59} N-O de *Cordia polycephala*.¹⁶

Para o isolamento e purificação das cordiaquinonas, várias técnicas cromatográficas são utilizadas, tais como: cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia em coluna (CC) e sob pressão (flash), cromatografia por exclusão molecular (Sephadex LH-20), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE),³⁸ CLAE semi-preparativa utilizando água⁶⁶ e cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD). A caracterização estrutural das cordiaquinonas foi realizada

através da utilização de métodos físicos (ponto de fusão) e espectrometria de massa, incluindo EI, D/CI e FAB, espectroscopia na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (1D e 2D) e espectrometria de massa de alta resolução (EMAR), além de comparação com informações disponíveis na literatura, por exemplo, a cordiaquinona B foi identificada como um dos constituintes do extrato por comparação CLAE-UV com uma amostra autêntica.^{48,67}

Apesar de haver poucos estudos relacionados a atividade citotóxica das cordiaquinonas, a avaliação de

suas propriedades anticâncer é extremamente válida, devido principalmente aos efeitos observados por outras naftoquinonas.⁶⁰

5. Síntese de Cordiaquinonas

A descoberta de uma nova classe de compostos naturais, aliada ao estudo de suas atividades biológicas e ao desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes, é uma linha de pesquisa em que os químicos sintéticos estão engajados. A dificuldade na realização da síntese aumenta quando centros estereogênicos estão presentes nas estruturas químicas, tornando essa tarefa um desafio constante. Todavia, o interesse crescente pela obtenção de compostos enantiomericamente puros pode ser demonstrado pelo número cada vez maior de artigos publicados nas mais diversas áreas relacionadas com a farmacodinâmica, a farmacocinética, a síntese assimétrica e o desenvolvimento de métodos analíticos.⁶⁸

Em 1996 foi reportado pelo grupo de pesquisa de Kuramochi⁶⁷ a síntese total do enantiômero da cordiaquinona B com rotação específica negativa. Esta síntese foi planejada em virtude do isolamento da cordiaquinona B, que apresentou atividade antibiótica contra bactérias gram-positivas e micobactérias. A preparação do reagente de Grignard (**6**) ocorreu através da reação de cicloadição de Diels-Alder, entre a benzoquinona (**2**) e um derivado butadieno (**3**) na presença de um ácido de Brønsted-Lowry em temperatura ambiente, seguido pelo tratamento com uma mistura do trimetil *orto*-formiato e ácido *p*-toluenossulfônico, levando ao álcool (**4**) que foi submetido a desidrogenação e subsequente bromação para fornecer o composto (**5**) com rendimento de 70%. O brometo **5** foi tratado com magnésio, obtendo-se assim o reagente de partida (**6**). Na sequência, foi realizada a reação de adição 1,4 entre (**6**) e a cetona opticamente ativa (**7**) na presença do clorotrimetilsilano e hexatrimetiltriâmina fosfórica (HMPA), e acetato de paládio (II), fornecendo (**8**) em 88% de rendimento (Esquema 1). O aduto (**8**) sofreu metilação via reagente de Gilman (Me₂CuLi), formando a cetona (**9**) em 84% de rendimento. A perda de um carbono estereogênico via eliminação do grupo silano foi alcançada pela ação do cloreto de cobre (II), fornecendo a cetona insaturada (**10**) com rendimento de 56%. O tratamento de (**10**) com di-isopropilamida de lítio (LDA) na presença do clorotrimetilsilano, lítio metano e iodo metano, forneceu a mistura diastereoisomérica de proporção (8:1) da cetona (**11**) em 79% de rendimento, cuja estereoquímica na posição C6 não era clara. Em seguida, a mistura sofreu hidrogenação com catalisador paládio/carbono formando as cetonas saturadas (**12**), que apresentou característica física viscosa, e a (**13**) cristalina. Uma vez separadas por cristalização espontânea, a oxidação do diastereoisômero (**13**), com persulfato de potássio (K₂S₂O₈) e quantidade catalítica de sulfato de cobre (II), levou à

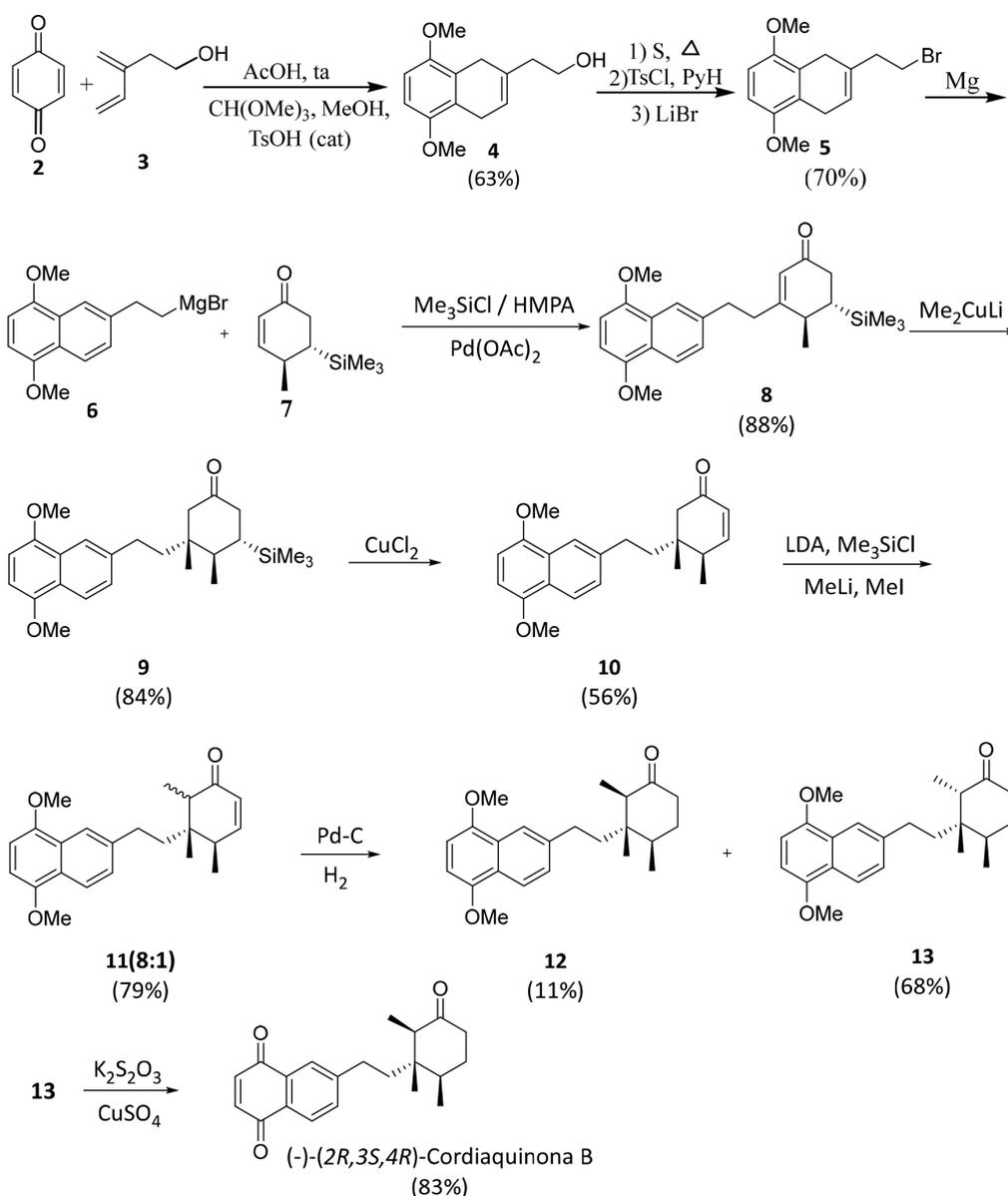
formação da (-)-(2*R*,3*S*,4*R*)-cordiaquinona B em 83% de rendimento (Esquema 1). De acordo com os autores, a metilação direta do composto (**10**) com LDA e iodeto de metila não funcionou. A mistura diastereoisomérica dos compostos (**12**) e (**13**) foi de difícil separação por cromatografia em coluna, sendo o composto (**13**) obtido na forma pura por recristalização.

Visando realizar a síntese total da cordiaquinona A, Batalini e Bieber⁶⁹ em 2001 propuseram a retrosíntese do composto mediante duas possíveis rotas: uma consistiu na abertura do epóxido (**18**) com o cuprato conjugado (**17**) derivado de (**20**). O composto **18** pode ser obtido a partir do álcool insaturado conhecido (**21**), previamente descrito como um subproduto de um procedimento de várias etapas a partir de β-pineno. A segunda rota consistiu na adição de metil lítio a um intermediário carboxílico, idealmente a lactona substituída (**16**), que deve ser acessível a partir de 3-metil-ε-caprolactona (**19**) e um agente alquilante adequado (**20**). Ambos os enantiômeros puros de (**21**) foram preparados a partir da pulegona **22** (Esquema 2).

De acordo com os autores, na etapa de síntese dos materiais de partida, (**19**) e (**21**), devido à difícil obtenção de ambos, foi examinada inicialmente a viabilidade da primeira estratégia usando ε-caprolactona (**19**) não substituída como composto modelo. Todas as tentativas de alquilação direta do enolato derivado da ε-caprolactona não substituída, utilizando THF, HMPA e suas misturas a temperaturas entre -78 e -30 °C, produziram como composto final apenas 2-vinilnaftaleno. Em outras tentativas de alquilação os autores não obtiveram sucesso.

Em consequência, os autores propuseram uma segunda estratégia utilizando o álcool racêmico (**24**), que difere de (**18**) por um átomo de carbono a mais na cadeia e pela posição do grupo metila, o qual foi transformado no conhecido epóxido (**25**), empregando ácido meta-cloroperbenzoico (*m*-AMCPB). A reação com excesso de cuprato (**17**), preparado a partir de (**20**) (X = I), produziu o diol cristalino (**26**), provavelmente como uma mistura de diastereômeros (Esquema 3). O único produto secundário foi 1,4-di-2-naftilbutano **23** formado por dimerização térmica do cuprato (**17**).

Em 2003, Yajima e colaboradores^{70,71} reportaram com sucesso a síntese da (+)-cordiaquinona K, a partir do álcool insaturado (**27**) protegido por *tert*-butil dimetil silila (TBS) previamente preparado. A conversão de (**27**) em (**28**) foi realizada em meio básico utilizando iodeto de sódio (NaI) e cloreto de tosila (TsCl) para produzir o referido composto com rendimento de 96%. Em seguida, (**28**) sofreu acoplamento de Suzuki-Miyaura em 3 etapas com o bromobenzeno (**29**) mediado por *t*-BuLi, B-MeO-9-BBN (9-metóxi-9-borabicyclo[3.3.1]nonano), K₃PO₄ e Pd(Ph₃)₄, para fornecer o composto (**30**) com rendimento moderado de 50%. A remoção do grupo TBS de (**30**) com TBAF (fluoreto de tetra-*n*-butilamônio), forneceu o composto (**31**) com rendimento de 74%. Em seguida, o grupo hidroxila resultante foi submetido a uma reação de oxidação

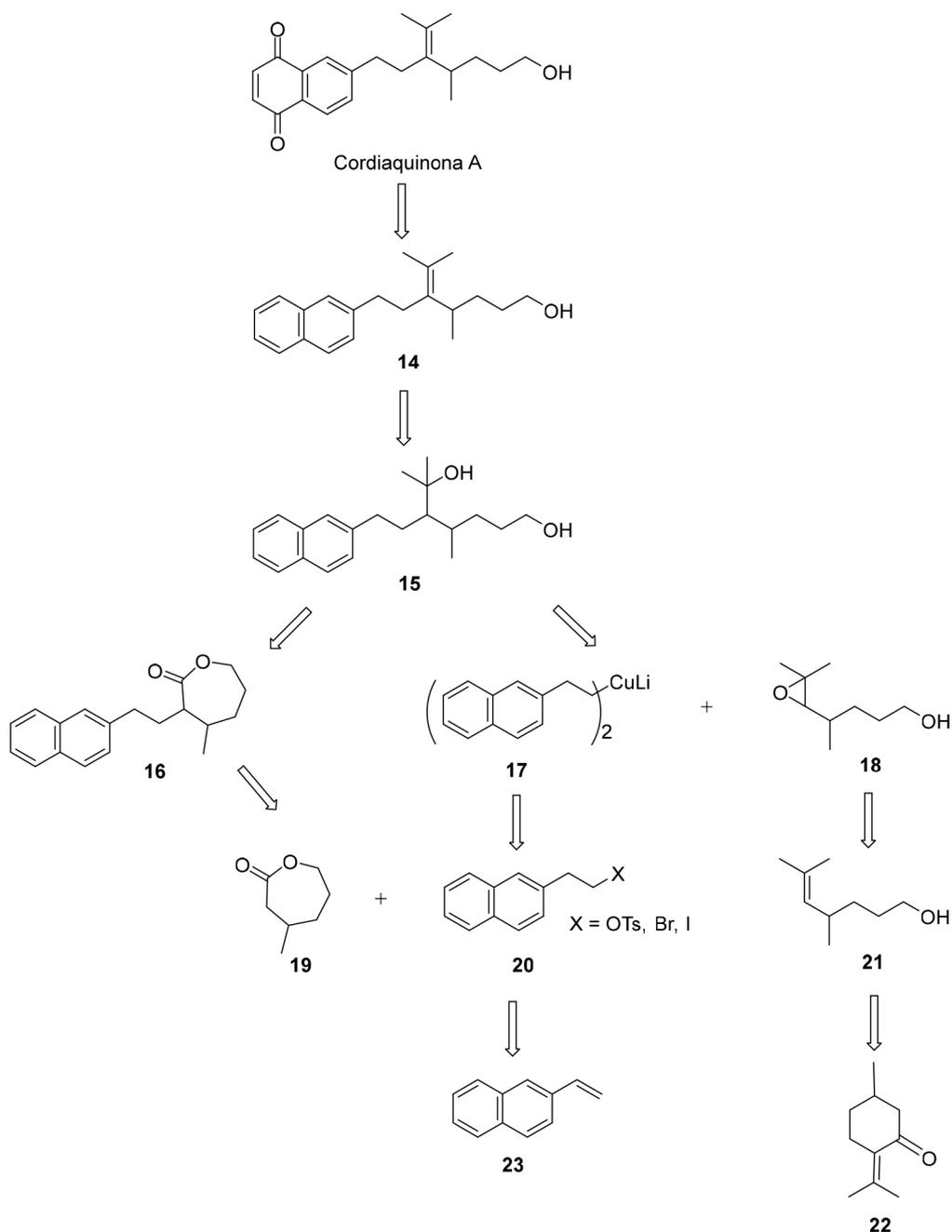
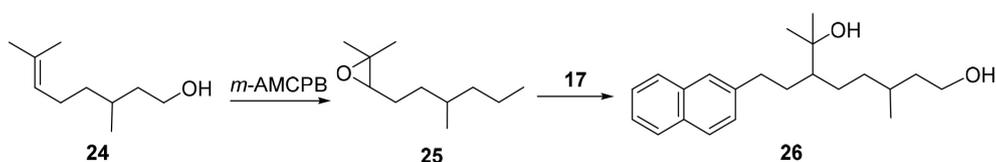

 Esquema 1. Síntese total da (-)-cordiaquinona B⁶⁶

utilizando PCC (clorocromato de piridínio), MS4A (peneira molecular 4A) em diclorometano para dar o composto (32) com rendimento de 63%. Por último, a (*R*)-(+)-cordiaquinona K foi obtida em rendimento quantitativo pela oxidação do anel aromático de (32) com CAN (nitrato de cério e amônio) (Esquema 4). Convém destacar que a configuração absoluta da cordiaquinona natural K foi determinada como *R* por comparação das rotações ópticas dos produtos sintéticos e naturais.

Segundo os autores, no espectro de RMN ¹H do produto bruto, foi observado os sinais de produtos colaterais contendo um grupo etila terminal. Embora o isolamento deste composto não tenha sido bem-sucedido devido a outros produtos colaterais, foi presumido se tratar do *tert*-butil-[(1*S*,3*R*)-3-etil-2,2-dimetil-4-metilenecicloexil oxil]-dimetilsilano (Figura 6), que pode ser produzido pela protonação do composto 28 litiado. Este resultado indica

que a otimização do procedimento de troca de lítio-boro poderia melhorar o rendimento deste passo.

Em 2005, o grupo de Yajima⁷¹ relatou a síntese do diastereômero (11*S*, 13*S*, 16*R*)-cordiaquinona. Nesta rota, o composto 33, um intermediário de (*R*)-(+)-cordiaquinona K, foi utilizado como material de partida, (Esquema 5). De acordo com esquema 5, o composto (33) reagiu com *N*-iodosuccinimida (NIS) em acetonitrila para fornecer o oxabicyclo (34) com rendimento de 74%. Em seguida, quando (33) reagiu com hidreto de tributilestano (*n*-Bu₃SnH) e azobisisobutironitrila (AIBN) em benzeno sob refluxo forneceu o composto (35) em rendimento quantitativo. Finalmente, a oxidação do anel aromático do oxabicyclo com nitrato de amônio cério (IV) (CAN) em acetonitrila a 0 °C forneceu a (11*S*, 13*S*, 16*R*)-cordiaquinona J com rendimento de 70%. O composto (11*S*, 13*S*, 16*R*)-cordiaquinona J sintético possui [α]_D²⁶ +45 (c = 0,35 em

Esquema 2. Planejamento retrosintético da cordiaquinona A⁶⁹Esquema 3. Síntese do composto 26 a partir do epóxido 25⁶⁹

acetona) enquanto a cordiaquinona J natural mostra $[\alpha]_D -46,4$ ($c = 0,35$ em acetona), segundo dado descrito na literatura. Isso significa que a cordiaquinona J sintética obtida é o antípoda do produto natural. A configuração absoluta da cordiaquinona J natural foi determinada como sendo 11*R*, 13*R*, 16*S*.

Por outro lado, Yajima *et al.*,⁷¹ propuseram a síntese da cordiaquinona J (Esquema 6), com o objetivo de determinar a sua configuração relativa e absoluta. A configuração absoluta em C-11 de cordiaquinona J é a mesma da (*S*)-(-)-cordiaquinona K natural, isso porque as cordiaquinonas podem ser biossintetizadas a partir de

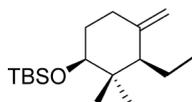
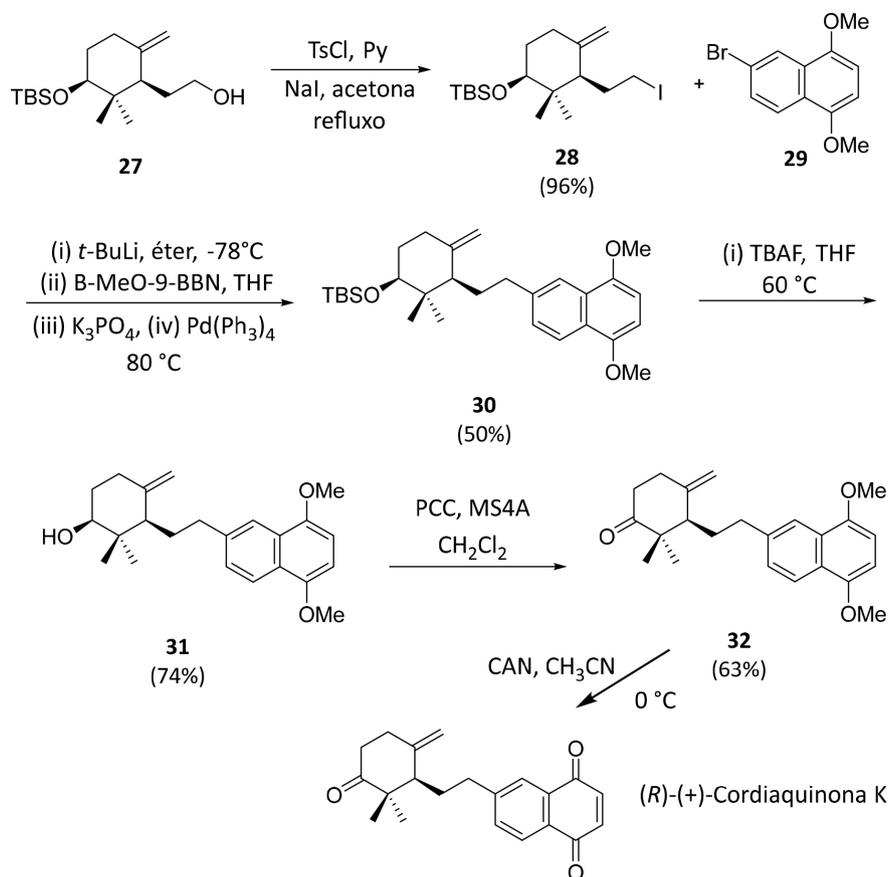
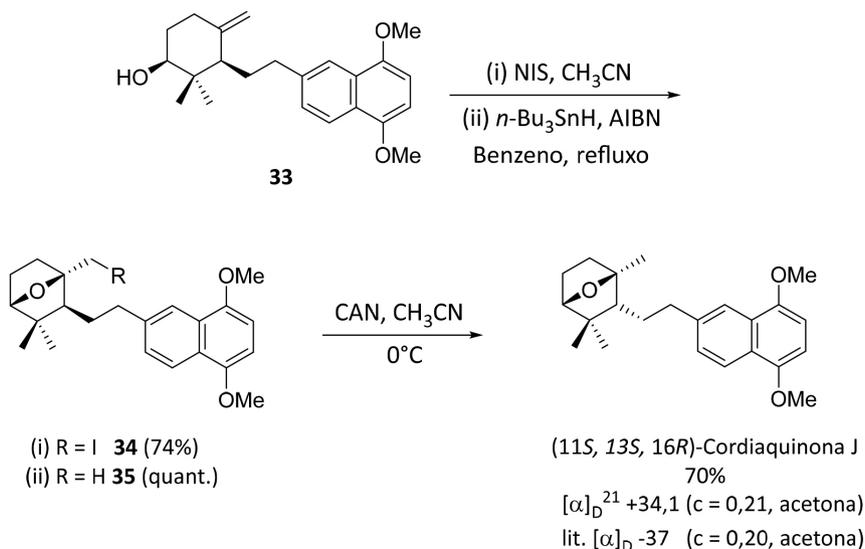
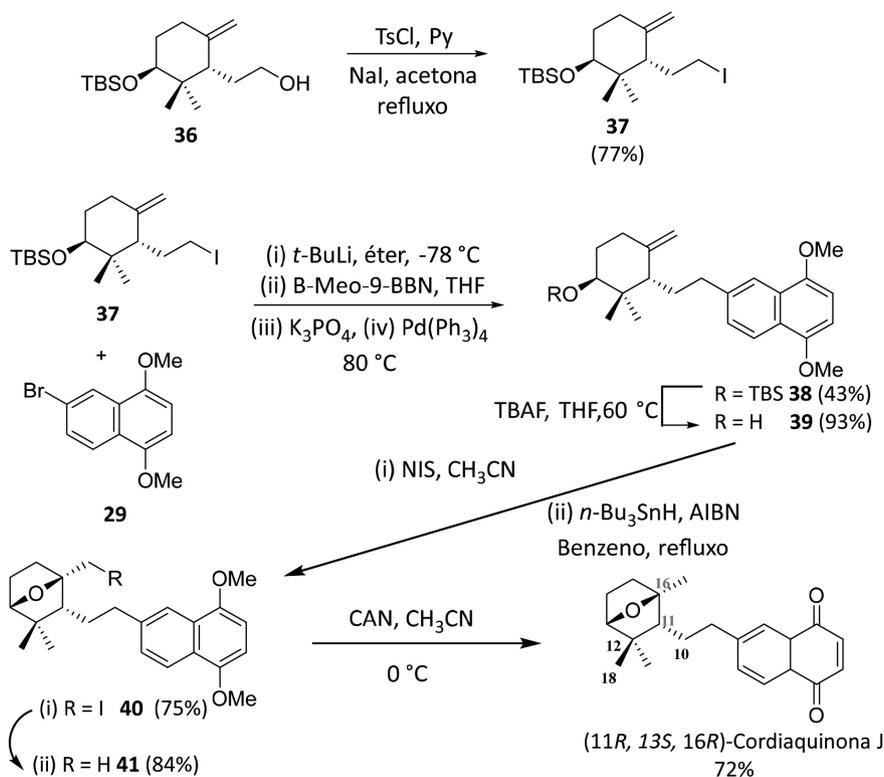


Figura 6. Estrutura química do *tert*-butil-(1*S*,3*R*)-3-etil-2,2-dimetil-4-metilenecicloexil)oxi)-dimetilsilano

um intermediário comum. Para a síntese da cordiaquinona J, utilizou-se o álcool (**36**), como matéria-prima. Este foi

convertido em duas etapas no iodeto (**37**), pela reação com cloreto de tosila (TsCl) em meio básico, e em seguida, (**37**) reagiu com (**29**) inicialmente utilizando *t*-BuLi e éter a -78°C . Posteriormente, à temperatura ambiente adicionou-se o 9-metóxi-9-borabicyclo [3.3.1] nonano (B-MeO-9-BBN) em tetrahydrofurano (THF). Dando continuidade, a mistura reacional foi aquecida a 80°C , e uma mistura de K_3PO_4 e $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ foi adicionada para produzir o composto (**38**) em 43%



Esquema 6. Síntese da (11*R*, 13*S*, 16*R*)-cordiaquinona J⁷¹

de rendimento. A remoção do grupo TBS de (**38**) foi realizada utilizando fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF) em THF a 60 °C, fornecendo o álcool (**39**) com rendimento de 93%. A reação do composto (**39**) com *N*-iodosuccinimida (NIS) em acetonitrila forneceu o composto (**40**) com rendimento 75%. Segundo os autores, a redução (**40**), empregando hidreto tri-*n*-butilestanho (*n*-Bu₃SnH), azobisisobutironitrila (AIBN), benzeno e refluxo proporcionou a formação do composto (**41**) com rendimento de 84%.

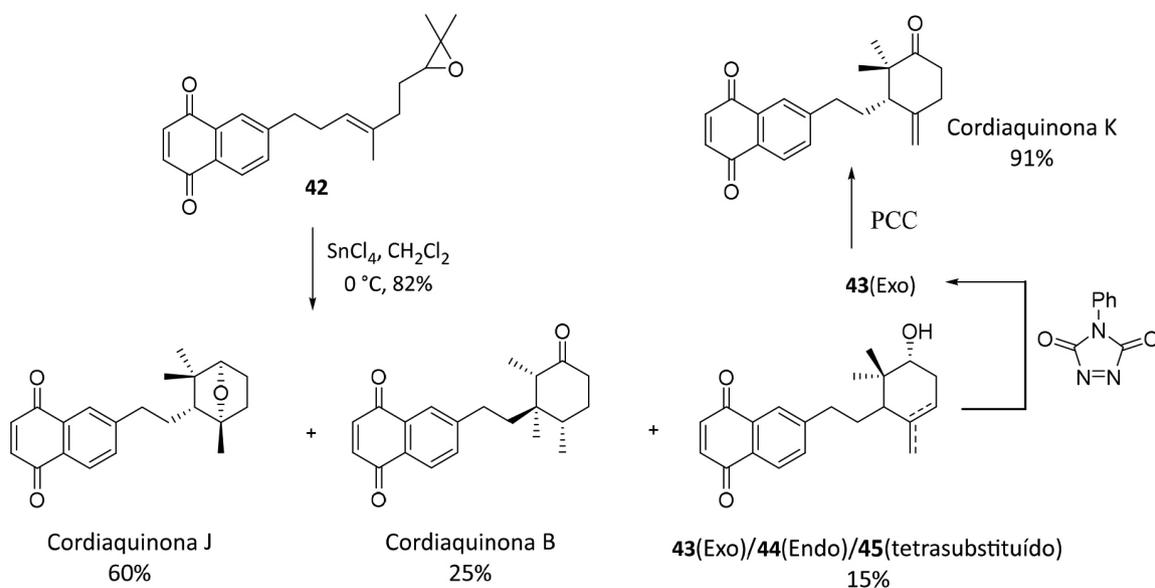
Finalmente, a oxidação do anel aromático do composto (**40**) com CAN forneceu a (11*R*, 13*S*, 16*R*)-cordiaquinona J em 72% de rendimento. O rendimento global para a obtenção de (11*R*, 13*S*, 16*R*)-cordiaquinona J foi de 14% em sete etapas a partir do álcool (**36**).

Em 2008, Arkoudis e Stratakis⁷² relataram a síntese total das cordiaquinonas B, C, J e K, em poucas etapas reacionais. Inicialmente a reação do composto (**42**) com 0,5 equiv de SnCl₄ em diclorometano a 0 °C proporcionou, após 40 minutos, a formação da cordiaquinona J em rendimento relativo de 60%, a cordiaquinona B em rendimento relativo de 25%, bem como 15% dos três produtos monociclizados regiosoméricos (**43**), (**44**) e o composto (**45**) tetrasubstituído (Esquema 7). Assim, a mistura de (**43**), (**44**) reagiu com 0,25 equivalente de *N*-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (PTAD). A ligação dupla trissubstituída composto (**44**-endo) termodinamicamente mais estável reagiu instantaneamente com PTAD para formar uma mistura de produtos, constatados no espectro de RMN de ¹H bruto, enquanto composto (**43**-exo) com uma ligação dupla dissubstituída, menos nucleofílica, permaneceu intacta. Após cromatografia

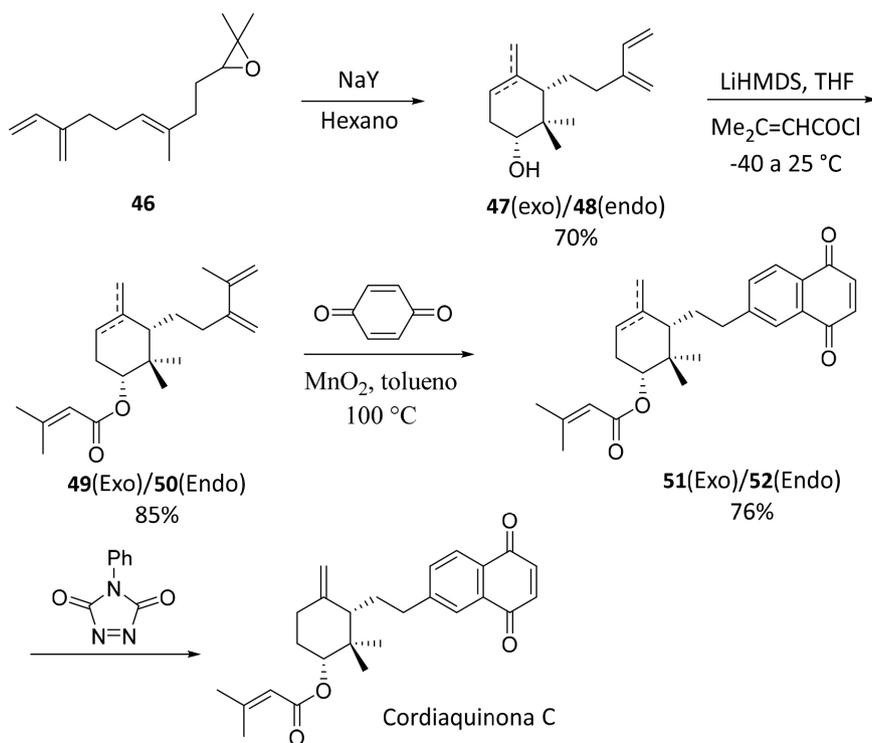
em coluna, o composto (**43**) foi isolado livre do regioisômero (**44**), o qual em seguida foi oxidado com PCC para produzir cordiaquinona K em 91% de rendimento (21% de rendimento total de **42**).

De acordo com os autores, todas as tentativas de realizar a síntese biomimética direta do esqueleto de cordiaquinonas usando a ciclização do epóxido (**45**) promovida pela zeólita NaY (aluminossilicatos cristalinos formados por 192 tetraedros de silício e alumínio) falharam. Após a adsorção de (**45**) em NaY, uma intensa cor marrom-avermelhada apareceu imediatamente com a formação de um material polimérico não identificado. Ainda segundo os autores, a porção quinona sofreu uma forte complexação com o sítio ácido da zeólita, com subseqüentes reações colaterais indesejadas, levando ao fracasso da ciclização proposta. Para superar esta falha, uma estratégia modificada foi seguida, com base na qual, a ciclização intrazeólita ocorreu antes da formação da porção naftoquinona.

No entanto, para a síntese da cordiaquinona C, os mesmos autores, relatam que o epóxido (**46**) foi tratado com NaY durante 5 minutos para fornecer os *trans*-álcoois desejados **47** (exo) e **48** (endo), em 70% de rendimento (Esquema 8). A mistura de **47** e **48** foi submetida a uma reação de esterificação após tratamento com cloreto de LiHMDS / 3,3-dimetilacrilóil para formar **49**(exo) e **50** (endo) com rendimento de 81% e proporção relativa de ~6/1. Finalmente, a reação de **49** (exo) e **50** (endo) com benzoquinona/MnO₂ proporcionou a formação do composto **51** (exo), bem como do regioisômero **52** (endo) (rendimento isolado de 70%; rendimento global de 12,5% do *cis*-



Esquema 7. Síntese das cordiaquinona B, J e K⁷²



Esquema 8. Síntese da cordiaquinona C⁷²

nerolidol; razão relativa **51/52**~7/1). Após o tratamento da mistura do regioisômeros **51** (exo) e **52** (endo) com PTAD, o regioisômero **52** (endo) não reagiu completamente. Os autores atribuem a falta de reatividade à orientação axial do substituinte $-\text{OCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, que impede a aproximação da triazolinodiona na ligação dupla do cicloalqueno. No entanto, após análise do espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **51** (exo), percebeu-se que os dados não estão em concordância com os da cordiaquinona C, o que leva a concluir que a estereoquímica relativa dos substituintes nos dois centros estereogênicos da cordiaquinona C possui

estereoquímica *cis* em vez da *trans* proposta.

Ao explorar esses protocolos sintéticos propostos nos últimos anos, é perceptível que ainda resta muito a ser desenvolvido e produzido pela comunidade científica, no que diz respeito ao isolamento, síntese e caracterização de novas cordiaquinonas. Deste modo, novas perspectivas no que se refere ao seu potencial biológico e uso no desenvolvimento de novos fármacos devem ser estudadas. Outros trabalhos que descrevem a síntese, isolamento e aplicações de cordiaquinonas podem ser encontrados na literatura.⁷³⁻⁷⁹

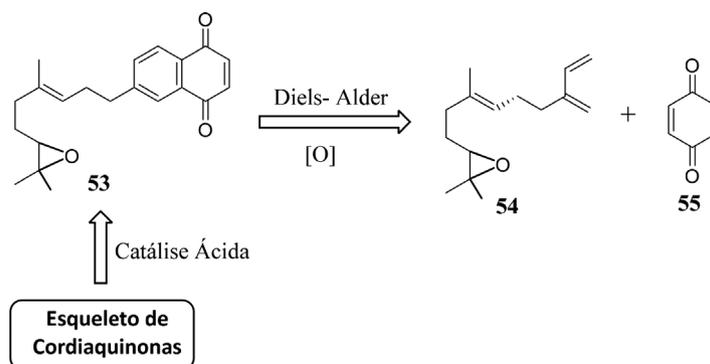
6. Proposta Biogênicas de Cordiaquinonas

A família Boraginaceae é conhecida taxonomicamente pela presença de naftoquinonas e benzoquinonas, possivelmente comandada pela expressão gênica que dá origem às enzimas necessárias ao processo de biossíntese de tais substâncias.⁸⁰ Além destas substâncias, podem ser frequentemente encontrados nesta família, alcaloides pirrolizidínicos, quinonas, flavonoides, terpenoides, lignoides, taninos e fenilpropanoides.⁸¹

No gênero *Cordia* ocorre produção de diversos metabólitos secundários estruturalmente variados. Uma grande série de compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides pirrolizidínicos, taninos, derivados fenilpropanoides têm sido observados no gênero. Além destes, triterpenos, sesquiterpenos, cromenos, hidroquinonas, saponinas e um número significativo de naftoquinonas e benzoquinonas terpênicas, inclusive em formas reduzidas, são os metabólitos mais comumente reportados nas espécies.^{80,82} Por outro lado, as pesquisas sobre o metabolismo secundário em plantas sempre foram bastante voltadas para a o isolamento, caracterização fitoquímica e definição de etapas metabólicas por estudos biossintéticos.⁸²

De acordo com Arkoudis e Stratakis,⁷² não existe evidência experimental direta da origem biossintética das cordiaquinonas. Na opinião, dos autores, é provável que ocorra uma ciclização catalisada por ácido do epóxi-farneseno (**53**), de ocorrência natural, através de uma reação de Diels-Alder entre o dieno (**54**) e a benzoquinona (**55**) (Esquema 9).

No entanto, os autores sugeriram que a reação de Diels-Alder entre farnaceno (**57**) ou epóxi- β -farneseno (**54**) com benzoquinona (**55**) para fornecer o esqueleto das cordiaquinonas (**53** e **58**), foi realizada através de uma reação de ciclização catalisada por ácido (Esquema 10). Eles também indicaram uma rota alternativa para obtenção da porção naftoquinônica presente nas cordiaquinonas. Nessa rota, a acetil coenzima A (**59**), é o produto de partida para a biossíntese de composto (**61**). A condensação repetida e a descarboxilação de unidades do composto (**59**) dão origem ao composto (**60**), via de policetídeo, semelhante à plumbagina (**63**). O policetídeo (**60**) linear cicliza para



Esquema 9. Rota retrossintética proposta para obtenção de cordiaquinonas⁷²

formar o composto (**61**). Por outro lado, o difosfato de dimetilalila (**56**) através de uma reação de condensação, catalisada pela enzima dimetiltransferase, forneceu o pirofosfato de geranila (**62**). A reação entre o composto (**61**) e o (**62**) forneceu o esqueleto das cordiaquinonas.^{83,84}

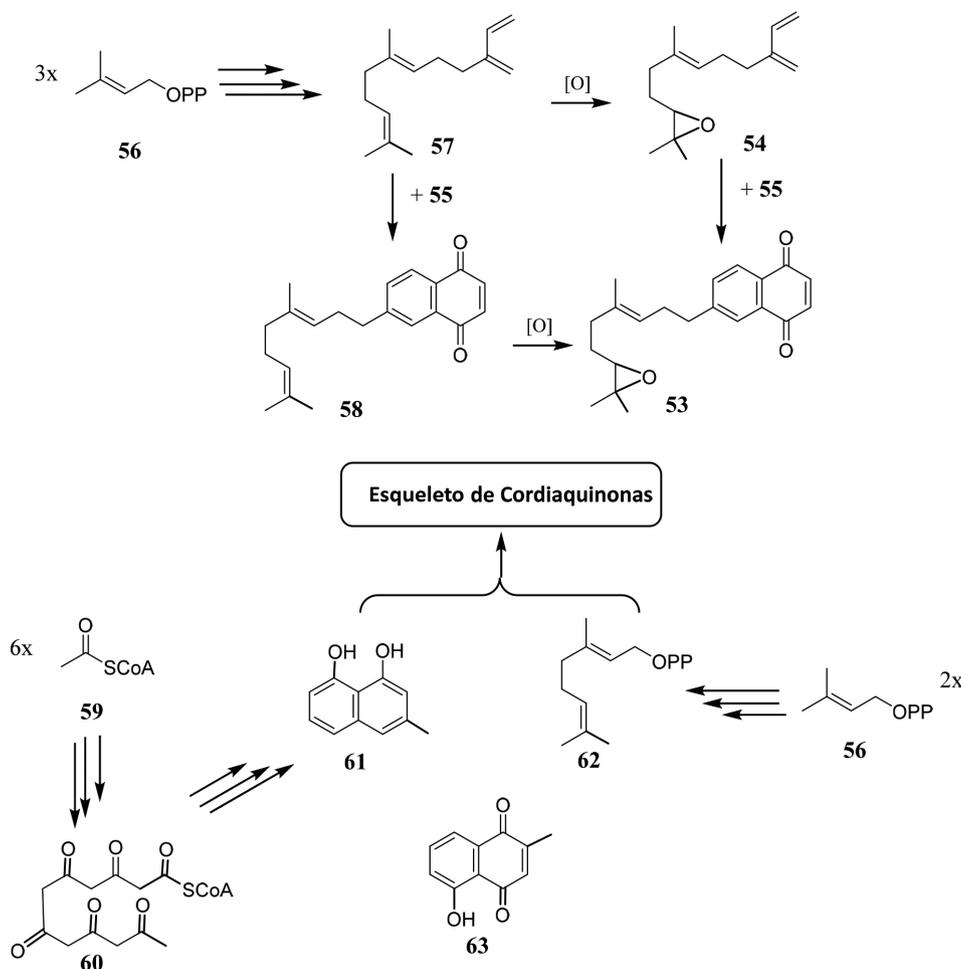
Finalizando, a investigação da vasta diversidade de plantas das espécies do gênero *Cordia* que reflete na diversidade de seus metabólitos secundários e concomitantemente no potencial terapêutico destas, bem como a seleção de plantas para propósito de bioensaios representa uma abordagem alternativa na descoberta de novos fármacos. Além de tudo que foi descrito nesta revisão, é importante mencionar outros trabalhos publicados que descrevem atividades biológicas de fitoconstituintes isolados de outras espécies do gênero *Cordia*.⁸⁵⁻⁸⁸

7. Considerações Finais

As cordiaquinonas são uma classe química de naftoquinonas extraídas e isoladas de plantas do gênero *Cordia*, de grande relevância na síntese orgânica por apresentar as mais diversas atividades biológicas. Essas substâncias são quinonas bioativas que contêm uma ou mais unidades terpênicas em suas estruturas, e devido a sua diversidade molecular, vários tipos de cordiaquinonas ainda estão sendo descobertas e tendo suas estruturas elucidadas, como é o caso da cordiaquinona P. Os principais métodos de obtenção desses compostos consiste: a) em técnicas de isolamento: método baseado na extração e posteriormente purificação da substância a partir de material vegetal; b) métodos sintéticos: um campo promissor de pesquisa no qual é possível sintetizar em laboratório derivados de cordiaquinonas a partir de cordiaquinonas pré-existentis.

Nesta revisão é relatada a importância das cordiaquinonas; as suas aplicações biológicas; o isolamento a partir das principais espécies do gênero *Cordia* e, as diferentes rotas para síntese total das cordiaquinonas.

Diante disso, ressalta-se que é de grande interesse o estudo dessa classe de substâncias, sobretudo no Brasil, onde algumas plantas do gênero *Cordia* são nativas, o que facilita a obtenção do material vegetal para o estudo.



Esquema 10. Vias biossintéticas para obtenção do esqueleto de cordiaquinonas⁸³

Referências Bibliográficas

- Luna, J. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Pernambuco, 2006. [Link]
- Silva, A. K. O.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Ceará, 2013. [Link]
- Hong, B.; Luo, T.; Lei, X.; Late-Stage Diversification of Natural Products. *ACS Central Science* **2020**, *6*, 622. [CrossRef] [PubMed]
- Jadeja, R. N.; Thounaojam, M. C.; Ansarullah; Jadav, S. V.; Patel, M. D.; Patel, D. K.; Salunke, S. P.; Padate, G. S.; Devkar, R. V.; Ramachandran, A. V.; Toxicological evaluation and hepatoprotective potential of *Clerodendron glandulosum*. Coleb leaf extract. *Human & Experimental Toxicology* **2011**, *30*, 63. [CrossRef] [PubMed]
- Newman, D. J.; Cragg, M. G.; Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* **2020**, *83*, 770. [CrossRef] [PubMed]
- Harvey, A. L.; Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 894. [CrossRef] [PubMed]
- Thomford, N. E.; Senthane, D. A.; Rowe, A.; Munro, D.; Seele, P.; Maroyi, A.; Dzobo, K.; Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. *International Journal Molecular Sciences* **2018**, *19*, 1578. [CrossRef] [PubMed]
- Barroso, I. C. E.; Oliveira, F.; Branco, L. H. Z.; Kato, E. T. M.; Dias, T. G.; O Gênero *Cordia* L.: botânica, química e farmacologia. *Revista Lecta* **2003**, *20*, 15. [Link]
- Al-Shehbaz, I. A.; The genera of Boraginaceae in the Southeastern United States. *Journal of the Arnold Arboretum* **1991**, *1*, 1. [Link]
- Kamel, M. A.; Hadidy, A. M. H. E.; Hamed, S. T.; Hussein, N. R. A.; A Palynological Review for Some Species of Family Boraginaceae Juss. from the Egyptian Flora. *Annual Research & Review In Biology* **2018**, *30*, 16. [CrossRef]
- Melo, J. I. M.; Lyra-Lemos, R. P.; Sinopse taxonômica de Boraginaceae *sensu lato* A. Juss. no Estado de Alagoas, Brasil. *Acta Botanica Brasilica* **2008**, *22*, 701. [CrossRef]
- Veloso, C. A. G.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal da Paraíba, 2018. [Link]
- Judd, W. S.; Campbell, C. S.; Kellogg, E. A.; Stevens, P. F.; *Plant systematics: a phylogenetic approach*, 1a. ed., Sinauer Associates: Massachusetts, 1999.
- Judd, W. S.; Campbell, C. S.; Kellogg, E. A.; Stevens, P. E.; Donoghue, M. J.; *Plant Systematics: a Phyllogenetic approach*, 2a. ed., Sinauer Associates: Massachusetts, 2002.

15. Nowicke, J. W.; Miller, J. S.; Pollen morphology of the Cordioideae (Boraginaceae). *Auxemma, Cordia and Patagonula. Plant Systematics and Evolution* **1990**, *5*, 103. [[Link](#)]
16. Miranda, M. B.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Pernambuco, 2019. [[Link](#)]
17. Freitas, A. M. M.; Melo, J. I. M.; Queiroz, L. P.; Boraginaceae A. Juss. Do Arquipélago de Fernando de Noronha, Pernambuco, Brasil. *Iheringia* **2008**, *63*, 257. [[Link](#)]
18. Arrebola, M. R. B.; Peterlin, M. F.; Bastos, D. H. M.; Rodrigues, R. F. O.; Carvalho, P. O.; Estudo dos componentes lipídicos das sementes de três espécies do gênero *Cordia* L. (Boraginaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2004**, *14*, 57. [[CrossRef](#)].
19. Spoon, T. R.; Kesseli, R. V.; Development of microsatellite markers in *Cordia bifurcate* (Boraginaceae) and cross-species amplification in *Cordia inermis* and *Cordia pringlei*. *Molecular Ecology Resources* **2008**, *8*, 989. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
20. Sertié, J. A. A.; Basile, A. C.; Panizza, S.; Matida, A. K.; Zelnik, R.; Anti-inflammatory activity and sub-acute toxicity of artemetin *Planta Medica* **1990**, *56*, 36. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
21. Rojas-Armas, J. P.; Arroyo-Acevedo, J. L.; Ortiz-Sánchez, J. M.; Palomino-Pacheco, M.; Herrera-Calderón, O.; Calva, J.; Rojas-Armas, A.; Justil-Guerrero, H. J.; Castro-Luna, A.; Hilario-Vargas, J.; *Cordia lutea* L. Flowers: A Promising Medicinal Plant as Chemopreventive in Induced Prostate Carcinogenesis in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2020**, *1*. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
22. Freitas, H. P. S.; Maia, A. I. V.; Silveira, E. R.; Marinho Filho, J. D. B.; Moraes, M. O.; Pessoa, C.; Lotufo, L. V. C.; Pessoa, O. D. L.; Cytotoxic cordiaquinones from the roots of *Cordia polycephala*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2012**, *23*, 1558. [[CrossRef](#)]
23. Matias, E. F. F.; Alves, E. F.; Silva, M. K. N.; Carvalho, V. R. A.; Coutinho, H. D. M.; Costa, J. G. M.; The genus *Cordia*: botanists, ethno, chemical and pharmacological aspects. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2015**, *25*, 542. [[CrossRef](#)]
24. Tapondjou, L. A.; Mitaine-Offer, A. C.; Sautour, M.; Miyamoto, T.; Lacaille-Dubois, M. A.; Sphingolipids and other constituents from *Cordia platythyrsa*. *Biochemical Systematics and Ecology* **2005**, *33*, 1293. [[CrossRef](#)]
25. Thirupathi, K.; Kumar, S. S.; Raju, V. S.; Ravikumar, B.; Krishna, D. R.; Mohan, G. K.; A Review of Medicinal Plants of the Genus *Cordia*: Their Chemistry and Pharmacological Uses. *Journal of Natural Remedies* **2008**, *8*, 1. [[CrossRef](#)]
26. Oza, M. J.; Kulkarni, Y. A.; Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the medicinal species of the genus *Cordia* (Boraginaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2017**, *69*, 755. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
27. Chauhan, M. G.; Chavan, S. S.; Pharmagnosy and biologic activity of *Cordia rothii* Roem & Schult. bark. *Indian Journal of Traditional Knowledge* **2009**, *8*, 598. [[Link](#)]
28. Correia, F. C. S.; Targanski, S. K.; Bomfim, T. R. D.; da Silva, Y. S. A. D.; Violante, I.M. P.; de Carvalho, M. G.; Sousa Jr, P. T.; Silva, V. C. P.; Ribeiro, T. A. N.; Chemical Constituents and Antimicrobial Activity of Branches and Leaves of *Cordia insignis* (Boraginaceae). *Revista Virtual de Química* **2020**, *12*, 809. [[CrossRef](#)]
29. Melo, J. I. M.; Lopes, C. G. R.; Ferraz, E. M. N.; Boraginaceae A. Juss. Sensu lato em uma floresta estacional de terras baixas em Pernambuco, Brasil. *Revista Caatinga* **2009**, *22*, 179. [[Link](#)]
30. Silva, E. M.; Souza, J. N. S.; Rogez, H.; Rees, J. F.; Larondelle, Y. Antioxidant activities and polyphenolic contents of fifteen selected plant species from the Amazonian region. *Food Chemistry* **2007**, *101*, 1012. [[CrossRef](#)]
31. Nogueira, T. B. S.; Nogueira, R. B. S. S.; Silva, D. A. E.; Tavares, J. F.; Lima, E. O.; Pereira, F. O.; Maciel, J. K. S.; Fernandes, M. M. M. S.; Medeiros, F. A.; Sarquis, R. S. F. R.; Filho, F. B.; Souza, M. F. V.; First Chemical Constituents from *Cordia exaltata* Lam and Antimicrobial Activity of Two Neolignans. *Molecules* **2013**, *18*, 11086. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
32. Silva, S. A. S.; Agra, M. F.; Tavares, J. F., Cunha, E. V. L.; Barbosa Filho, J. M.; Silva, M. S.; Flavanones from aerial parts of *Cordia globosa* (Jacq.) Kunth, Boraginaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2010**, *20*, 682. [[CrossRef](#)]
33. Barroso, I. C. E.; de Oliveira, F.; Caracterização farmacognóstica dos Frutos de *Cordia sellowiana* Cham. e de *Cordia myxa* L. (Boraginaceae Jussieu). *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2009**, *19*, 458. [[CrossRef](#)]
34. Musayebi, N. A.; Perveen, S.; Fatima, I.; Nasir, M.; Hussain, A.; Antioxidant, Anti-Glycation and Anti-Inflammatory Activities of Phenolic Constituents from *Cordia sinensis*. *Molecules* **2011**, *16*, 10214. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
35. Brandão, D. S.; Mendes, A. D. R.; Santos, R. R.; Rocha, S. M. G.; Leite, G. L. D.; Martins, E. R.; Biologia floral e sistema reprodutivo da erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq.). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* **2015**, *17*, 569. [[CrossRef](#)]
36. Quispe-Condori, S.; Foglio, M. A.; Rosa, P. T. V.; Meireles, M. A. A.; Obtaining β -caryophyllene from *Cordia verbenacea* de Candolle by supercritical fluid extraction. *The Journal of Supercritical Fluids* **2008**, *46*, 27. [[CrossRef](#)]
37. Ioset, J. R.; Wolfender, J. L.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K.; Identification of two isomeric meroterpenoid naphthoquinones from *Cordia linnaei* by liquid chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Phytochemical Analysis* **1999**, *10*, 137. [[CrossRef](#)]
38. Silva, A. K. O.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Ceará, 2013. [[Link](#)]
39. Colli, C. C.; Canto, A.; Distylous traits in *Cordia dodecandra* and *Cordia sebestena* (Boraginaceae) from the Yucatan Peninsula. *Botanical Sciences* **2014**, *92*, 297. [[CrossRef](#)]
40. Melo, J. I. M.; Andrade, W. M.; Boraginaceae s.l. A. Juss. em uma área de Caatinga da ESEC Raso da Catarina, BA, Brasil. *Acta Botanica Brasílica* **2007**, *21*, 369. [[CrossRef](#)]
41. Sítio do Google Imagens. Disponível: em <encurtador.com.br/rxzO6> Acesso em: 31 Agosto 2020.
42. Hartwig, B. R.; Rodrigues, D. S.; De Oliveira Jr, C. J. F.; Erva-baleeira: uma possibilidade real da sociobiodiversidade para modelos sustentáveis de produção. *HOLOS* **2020**, *3*, e9409. [[CrossRef](#)]
43. Rosa, D. D.; Basseto, M. A.; Feliciano, F.; Neves, M. B.; Baldin, E. L. L.; Occurrence of *Dictyla monotropidia* Stål (Hemiptera:

- Tingidae) on *Cordia verbenacea* Al. DC in Brazil. *Neotropical Entomology* **2008**, *37*, 236. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
44. Alexandre, K. P.; Yasuda, F. S.; Marques, L. C.; Gonçalves, C. P.; Veiga, R. S.; de Oliveira, S. M. L.; Marcucci, M. C.; Guaçatonga (*Casearia sylvestris* SW) e porangaba (*Cordia salicifolia* ou *Cordia ecalyculata* Vell / Boraginaceae) possuem ação no emagrecimento?. *Brazilian Journal of Natural Sciences* **2018**, *3*, 3. [[CrossRef](#)]
 45. Oliveira, M. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Piauí, 2019. [[Link](#)]
 46. Freitas, H. P. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Ceará, 2010. [[Link](#)]
 47. Ioset, J. R.; Marston, A.; Gupta, M.P.; Hostettmann, K.; Antifungal and larvicidal meroterpenoid naphthoquinones and a naphthoxirene from the roots of *Cordia linnaei*. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 729. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 48. Bieber, L. W.; Messana, I.; Lins, S. C. N.; da Silva Filho, Á. A.; Chiappeta, A. A.; De Mélllo, J. F.; Meroterpenoid naphthoquinones from *Cordia corymbosa*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1955. [[CrossRef](#)]
 49. Bieber, L. W.; Krebs, H. C.; Schafer, W.; Further meroterpenoid naphthoquinones from *Cordia corymbosa*. *Phytochemistry* **1994**, *4*, 1027. [[CrossRef](#)]
 50. Ioset, J. R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K.; Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica*. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 613. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 51. Diniz, J. C.; Viana, F. A.; Oliveira, O. F.; Maciel, M. A. M.; Torres, M. C. M.; Braz-Filho, R.; Silveira, E. R.; Pessoa, O. D. L.; ¹H and ¹³C NMR assignments for two new cordiaquinones from roots of *Cordia leucocephala*. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2009**, *47*, 190. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 52. Dettrakul, S.; Surerum, S.; Rajviroongit, S.; Kittakoop, P.; Biomimetic transformation and biological activities of Globiferin, a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*. *Journal of Natural Products* **2009**, *72*, 861. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 53. Parks, J.; Gyeltshen, T.; Prachyawarakorn, V.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P.; Glutarimide alkaloids and a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*. *Journal of Natural Products* **2010**, *73*, 992. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 54. Vieira, N. C.; Espindola, L. S.; Santana, J. M.; Veras, M. L.; Pessoa, O. D. L.; Pinheiro, S. M.; Araújo, R. M.; Lima, M. A. S.; Silveira, E. R.; Trypanocidal activity of a new pterocarpan and other secondary metabolites of plants from Northeastern Brazil flora. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 1676. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 55. Caballero-George, C.; Gupta, M. P.; A Quarter Century of Pharmacognostic Research on Panamanian Flora: A Review. *Planta Med*, **2011**, *77*, 1189. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 56. Gurib-Fakim, A.; Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine* **2006**, *27*, 1. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 57. Bolzani, V. S.; Valli, M.; Pivatto, M.; Viegas Júnior, C.; Natural products from brazilian biodiversity as a source of new models for medicinal chemistry. *Pure and Applied Chemistry* **2012**, *84*, 1837. [[CrossRef](#)]
 58. Sánchez-Recillas, A.; Rivero-Medina, L.; Ortiz-Andrade, R.; Araujo-León, J. A.; Flores-Guido, J. S.; Airway smooth muscle relaxant activity of *Cordia dodecandra* A. DC. mainly by cAMP increase and calcium channel blockade. *Journal of Ethnopharmacology* **2019**, *229*, 280. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 59. Bhattacharya, P.; Saha, A.; Evaluation of reversible contraceptive potential of *Cordia dichotoma* leaves extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2013**, *23*, 342. [[CrossRef](#)]
 60. Marinho-Filho, J. D. B.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Ceará, 2009. [[Link](#)]
 61. Silva Filho, A. A.; Lima, R. M. O. C.; Nascimento, S. C.; Silva, E. C.; Andrade, M. S. A. S.; Lins, S. C. N.; Bieber, L. W.; Biological activity of cordiaquinones A and B, isolated from *Cordia corymbosa*. *Fitoterapia* **1993**, *64*, 78. [[Link](#)]
 62. Barbosa, L. C. A.; Pereira, U. A.; Maltha, C. R. A.; Teixeira, R. R.; Valente, V. M. M.; Ferreira, J. R. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Moraes, M. O.; Pessoa, C.; Synthesis and Biological Evaluation of 2,5-Bis(alkylamino)-1,4-benzoquinones. *Molecules* **2010**, *15*, 5629. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 63. Diniz, J. C.; Viana, F. A.; Torres, M. D. C. M.; Braz Filho, R.; Silveira, E. R.; Pessoa, O. D.; An Uncommon Naphthaquinoid and a New Lignan Derivative from the Roots of *Cordia leucocephala* Moric. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26*, 325. [[CrossRef](#)]
 64. Barroso, I. C. E.; Oliveira, F.; Ciarelli, D. M.; Morfologia da unidade de dispersão e germinação de *Cordia sellowiana* Cham. e *Cordia myxa* L. *Bragantia* **2009**, *68*, 241. [[Link](#)]
 65. Silva, A. C. O.; Oliveira, A. L. L.; Pinto, F. C. L.; Lima, K. S. B.; Braz-Filho, R.; Silveira, E. R.; Pessoa, O. D. L.; Meroterpenoid Hydroquinones from *Cordia globosa* *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, *27*, 510. [[CrossRef](#)]
 66. Oliveira, F. M.; Silva Junior, H. M.; Viana, F. A.; Diniz, J. C.; Rocha, S. A. S.; Quantificação por CLAE de naftoquinonas do extrato das raízes de *Cordia leucocephala* Moric. *HOLOS* **2012**, *1*, 41. [[CrossRef](#)]
 67. Kuramochi, T.; Asaoka, M.; Ohkubo, T.; Takei, H.; Total synthesis of (-)-cordiaquinone B. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 7075. [[CrossRef](#)]
 68. Lima, V. L. E.; Os fármacos e a quiralidade: Uma breve abordagem. *Química Nova* **1997**, *20*, 658. [[CrossRef](#)]
 69. Batalini, C.; Bieber, L. W.; Model studies on the synthesis of the natural meroterpenoid cordiaquinona A. *Eclética Química* **2001**, *26*, 1. [[CrossRef](#)]
 70. Yajima, A.; Saitou, F.; Sekimoto, M.; Maetoko, S.; Yabuta, G.; Synthesis and absolute configuration of cordiaquinone K, antifungal and larvicidal meroterpenoid isolated from the Panamanian plant, *Cordia curassavica*. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 6915. [[CrossRef](#)]
 71. Yajima, A.; Saitou, F.; Sekimoto, M.; Maetoko, S.; Nukada, T.; Yabuta, G.; Synthesis of cordiaquinone J and K via B-alkyl Suzuki-Miyaura coupling as a key step and determination of the absolute configuration of natural products. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9164. [[CrossRef](#)]
 72. Arkoudis, E.; Stratakis, M.; Synthesis of Cordiaquinones B, C, J, and K on the Basis of a Bioinspired Approach and the Revision

- of the Relative Stereochemistry of Cordiaquinone C. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 4484. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
73. Lans, C.; Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for reproductive problems. *Journal of Ethnobiology Ethnomedicine* **2007**, *3*, 13. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 74. Bhattacharya, S. K.; *Chiranjib Banoushadhi (in Bengali)*, 5a ed., Anand Publishers: Kolkata, 2006.
 75. Katolkar, P. P.; Wanjari, B.; Nimbekar, T. P.; Duragkar, N. J.; Antiimplantation activity of the methanolic extract of Cordia dichotoma Lam. bark in rats. *International Journal of Biomedical and Advance Research* **2012**, *3*, 202. [[CrossRef](#)]
 76. Michielin, E. M. Z.; Wiese, L. P. L.; Ferreira, E. A.; Pedrosa, R. C.; Ferreira, S. R. S.; Radical-scavenging activity of extracts from Cordia verbenacea DC obtained by different methods. *The Journal of Supercritical Fluids* **2011**, *56*, 89. [[CrossRef](#)]
 77. Marinho-Filho, J. D.; Bezerra, D. P.; Araújo, A. J.; Montenegro, R. C.; Pessoa, C.; Diniz, J. C.; Viana, F. A.; Pessoa, O. D. L.; Silveira, E. R.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Oxidative stress induction by (+)-cordiaquinone J triggers both mitochondria-dependent apoptosis and necrosis in leukemia cells. *Chemico-Biological Interactions* **2010**, *183*, 369. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 78. Rangel, L. M., Reyes, S. A., Basañez, C. M., Kientz, D. G., Patraca, R. V., Gómez, C. A. G., Báez, C. G.; Floristic, vegetational and geographic characteristics of the Sierra de Chiconquiaco, Veracruz, Mexico. *Botanical Sciences* **2017**, *95*, 659. [[CrossRef](#)]
 79. Melo, J. I. M.; Paulino, R. C.; Oliveira, R. C.; Vieira, D. D.; Flora of Rio Grande do Norte, Brazil: Boraginales. *Phytotaxa* **2018**, *357*, 235. [[CrossRef](#)]
 80. Falkenberg, M. Quinonas. Em *Farmacognosia: Da Planta ao Medicamento*; Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L.; Petrovick, P. P., Orgs.; UFSC: Porto Alegre, 2001, cap. 25.
 81. Menezes, J. E. S. A.; Lemos, T. L.; Pessoa, O. D.; Braz-Filho, R.; Montenegro, R. C.; Wilke, D. V.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Silveira, E. R.; A cytotoxic meroterpenoid benzoquinone from roots of Cordia globosa. *Planta Medica* **2005**, *71*, 54. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 82. Oliveira, L. G.; Pupo, M. T.; Vieira, P. C.; Explorando produtos naturais microbianos nas fronteiras da química e da biologia. *Química Nova* **2013**, *36*, 1577. [[CrossRef](#)]
 83. Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; de Rezende, D. C.; Diaz, M. A. N.; *Studies in Natural Products Chemistry*, 1a ed., Elsevier: Amsterdã, 2018.
 84. Paiva, S. R.; Figueiredo, M. R.; Aragão, T. V.; Kaplan, M. A. C.; Antimicrobial activity in vitro of plumbagin isolated from Plumbago species. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **2003**, *98*, 959. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)].
 85. Silva, A. R. R. A.; Lins, J. S.; Veloso, C. A. G.; Figueiredo, P. T. R.; Tavares, J. F.; Silva, M. S.; Costa, V. C. O.; Constituintes Químicos de Cordia rufescens A. DC. (Boraginaceae). *Revista Virtual de Química* **2019**, *11*, 425. [[CrossRef](#)]
 86. Mori, K.; Kawano, M.; Fuchino, H.; Ooi, T.; Satake, M.; Agatsuma, Y.; T. Kusumi, T.; Sekita, S.; Antileishmanial Compounds from Cordia fragrantissima Collected in Burma (Myanmar). *Journal of Natural Products* **2008**, *71*, 18. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 87. Rodrigues, R. R. L.; Nunes, T. A. L.; de Araújo, A. R.; Marinho Filho, J. D. B.; da Silva, M. V.; Carvalho, F. A. A.; Pessoa, O. D. L.; Freitas, H. P. S.; Rodrigues, K. A. F.; Araújo, A. J.; Antileishmanial activity of cordiaquinone E towards Leishmania (Leishmania) amazonenses. *International Immunopharmacology* **2021**, *90*, 107124. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
 88. Marwah, R. G.; Fatope, M. O.; Mahrooqi, R. A.; Varma, G. B.; Abadi, H. A.; Al-Burtamani, S. K. S. Antioxidant capacity of some edible and wound healing plants in Oman. *Food Chemistry* **2006**, *101*, 465. [[CrossRef](#)]