

A QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS DO BRASIL DO SÉCULO XXI

Roberto G. S. Berlinck^{a*}, Warley de S. Borges^b, Marcus T. Scotti^c e Paulo C. Vieira^d

^aInstituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, 13560-970 São Carlos – SP, Brasil

^bDepartamento de Ciências Exatas, Universidade Federal do Espírito Santo, 29075-910 Vitória – ES, Brasil

^cDepartamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, Campus I, 58051-900 João Pessoa – PB, Brasil

^dDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CP 676, 13560-970 São Carlos – SP, Brasil

Recebido em 25/03/2017; aceito em 17/05/2017

THE CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS IN BRAZIL IN THE XXI CENTURY. The chemistry of natural products in Brazil has experienced a rapid development during the 21st century, with a diversification of lines of research, methodological approaches, exploration of diverse natural sources for the isolation of secondary metabolites and establishment of several multidisciplinary initiatives. These topics are critically discussed, evidencing achievements and new challenges to be faced for the future of Brazilian natural products chemistry.

Keywords: natural products chemistry, challenges and perspectives

INTRODUÇÃO

A química de produtos naturais é a sub-área mais antiga da química orgânica.^{1,2} Tendo parte de seus aspectos formais estabelecidos já nos tempos da alquimia, é natural que seja bem consolidada e reconhecida. Com um desenvolvimento relativamente lento até os anos 1960, experimentou seu primeiro apogeu com o advento das ferramentas de análise espectroscópica.³ O desenvolvimento recente de técnicas hífenadas permitiu obter um amplo conhecimento sobre o metabolismo secundário dos organismos vivos.⁴ O surgimento das ferramentas de biologia molecular entre o fim dos anos 1980 e início dos anos 1990 permitiu desvendar o universo de regulação genética e do maquinário enzimático envolvidos na biossíntese e expressão do metabolismo secundário.⁵ Por conseguinte, a combinação da utilização de técnicas hífenadas e de ferramentas de biologia molecular possibilitou a investigação do sistema bioquímico de qualquer sistema biológico, seja microbiano, vegetal ou animal. Atualmente a química de produtos naturais vive seu segundo apogeu, de maneira tão extensa e intensa que esta ciência praticamente teve que ser “desmembrada” em tópicos como química biológica, biologia química e química bio-orgânica, para além de suas especialidades mais reconhecidas, a fitoquímica e a farmacognosia. Diversas abordagens são utilizadas na pesquisa em química de produtos naturais, em decorrência de sua extensão e longa história de desenvolvimento, que caracterizam esta ciência de ampla interdisciplinaridade.

Duas revisões críticas publicadas em *Química Nova* analisam a importância histórica e cultural da química de produtos naturais.^{6,7} A importância dos produtos naturais hoje na sociedade moderna é indiscutível. Em sua última revisão sobre produtos naturais utilizados como fármacos, Newman e Cragg indicam que a maioria dos medicamentos atualmente utilizados são produtos naturais ou derivados de produtos naturais.⁸ Mesmo o Prêmio Nobel de Medicina de 2015 ter destacado a importância da química de produtos naturais no século XXI, vale mencionar que diversos outros Prêmios Nobel foram concedidos a pesquisadores atuantes direta ou indiretamente na química de produtos naturais, Emil Fischer, Robert Robinson, Robert B. Woodward, Heinrich O. Wieland, Adolf O. R. Windaus, Sir

Walter N. Haworth e Paul Karrer, Richard Kuhn, Leopold Ruzicka e Louis F. Leloir.

A QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS NO BRASIL

O Brasil se situa em posição privilegiada para a ciência de produtos naturais, em decorrência de ser um dos países mega-biodiversos e ter constituído um grande corpo de pesquisadores de química de produtos naturais.⁹ Nesse sentido, cabe contextualizar os avanços da química de produtos naturais no Brasil ao longo das quase duas primeiras décadas do século XXI.

Diversos artigos abordam a história e análise crítica da química de produtos naturais do Brasil.^{6,7,9-14} Em artigo de 2001, Montanari e Bolzani¹⁵ indicaram que seria desejável organizar informações químicas e biológicas de espécies da biodiversidade brasileira, fazer uso de técnicas de desrepliação em combinação com abordagens de química medicinal, além de ser necessário aprimorar técnicas de análise fitoterápica, de maneira a atender às necessidades de mercado destes produtos e à necessidade do estabelecimento de redes nacionais cooperativas para fortalecer iniciativas de inovação tecnológica entre o meio acadêmico e a indústria.

Excelente análise crítica sobre o desenvolvimento da ciência de produtos naturais no Brasil foi realizada fundamentada em dados numéricos.¹⁶ Foram apresentadas: informações sobre pesquisadores e suas áreas temáticas relacionadas à química de produtos naturais; tendência de desenvolvimento da pesquisa de produtos naturais no Brasil considerando-se trabalhos apresentados em Reuniões Anuais da Sociedade Brasileira de Química; publicações no *Journal of the Brazilian Chemical Society* e *Química Nova*, bem como em periódicos estrangeiros. Pontos de destaque mencionados nesta análise são: a necessidade de se realizar estudos de atividades biológicas com compostos puros, que pouco avançaram no período dos últimos 15 anos; a importância de se realizar pesquisa de natureza multidisciplinar, com o estabelecimento de redes de pesquisa envolvendo pesquisadores em química de produtos naturais, e áreas correlatas; as ações na direção da descoberta e desenvolvimento de modelos de fármacos a partir da biodiversidade brasileira; a ênfase na pesquisa de métodos de análise e validação de métodos analíticos para a completa caracterização de plantas medicinais de interesse para a indústria de fitoterápicos; o nascimento de iniciativas de organização

*e-mail: rgsberlinck@iqsc.usp.br

da pesquisa em química de produtos naturais; a diversificação de fontes naturais para pesquisa da descoberta de biomoléculas, como micro-organismos e organismos marinhos; a incorporação em definitivo à química de produtos naturais do Brasil da utilização de técnicas hífenadas e de ferramentas de biologia molecular, e; finalmente a necessidade de se modernizar a inovação da pesquisa em química de produtos naturais brasileira. Muitos pontos discutidos neste artigo de 2002 permanecem extremamente atuais. Uma reflexão contemporânea sobre tais pontos é imperativa, de maneira a promover ainda mais a excelência da pesquisa em produtos naturais no Brasil.

Análise complementar à anterior foi publicada por pesquisadores do Rio de Janeiro e Mato Grosso do Sul, sobre artigos de pesquisadores brasileiros nas revistas da Sociedade Brasileira de Química.¹⁷ Dados dessa avaliação indicam que, durante o triênio 2000-2002, apenas 19 de 1250 trabalhos publicados no *Journal of Natural Products* (1,5%) foram de autores brasileiros.

A discussão crítica de Pupo, Gallo e Vieira sobre a biologia química e sua importância para a química de produtos naturais do Brasil trouxe diferentes perspectivas para os avanços nacionais da área.¹⁸ Ressaltou-se: a importância da combinação da pesquisa em química e biologia, já avançando a passos largos em países desenvolvidos, mas aqui ainda timidamente; os desafios a serem enfrentados no que se refere à investigação da química e biologia do metabolismo de micro-organismos; o fato de que, embora projetos de produtos naturais tenham se voltado cada vez mais para a descoberta de novos compostos bioativos, esses se mostraram pouco eficazes na descoberta de novos protótipos de fármacos; a obtenção de resultados pouco expressivos a serem publicados, que decorrem muitas vezes de projetos pouco audaciosos do ponto de vista científico; a quase total inexistência de iniciativas estabelecidas entre universidades e indústrias; a falta de liberdade acadêmica para se desenvolver projetos meritórios; uma formação pouco criativa de pesquisadores egressos de programas de pós-graduação e pós-doutorado; a pressão do sistema de financiamento sobre a pesquisa de produtos naturais, que por vezes contribui mais negativamente do que positivamente para o fortalecimento da pesquisa nessa área, e; a necessidade do amadurecimento científico-profissional dos pesquisadores da área de produtos naturais, de maneira que possam enfrentar desafios e trabalhar de maneira colaborativa.

Análises mais recentes da pesquisa em produtos naturais no Brasil têm foco em produtos naturais de micro-organismos, decorrência natural do crescimento e fortalecimento da pesquisa do metabolismo de fungos e bactérias por diferentes grupos nacionais. Oliveira, Pupo e Vieira¹⁹ assinalam que o uso de ferramentas de biologia molecular no estudo do metabolismo microbiano ainda é incipiente no Brasil. Ressaltam que a necessidade de se estabelecer *facilities* para a realização de estudos desta natureza é imperativo, bem como a revisão da estrutura engessada de cursos de pós-graduação que poucas oportunidades oferecem para uma formação multidisciplinar de seus egressos. Além disso, a contratação de profissionais acadêmicos ainda continua pautada em critérios tradicionais, focando em especialistas muito mais do que em profissionais com uma visão mais abrangente de ensino e pesquisa. Projetos de impacto devem constituir a tônica do crescimento dessa área, ainda que sejam pouco apreciados por pares. Análise complementar de Ióca, Allard e Berlinck²⁰ apresenta o panorama de descoberta de biomoléculas microbianas a partir da biodiversidade de micro-organismos do Brasil, demonstrando que a enorme maioria dos produtos naturais microbianos descritos por pesquisadores brasileiros são, na verdade, conhecidos. A distribuição dos tópicos de pesquisa evidencia que a investigação sobre o metabolismo de bactérias ainda é quase inexistente, bem como estudos de biossíntese

de metabólitos de micro-organismos. Ióca *et al.*²⁰ reforçam a necessidade de se promover a pesquisa interdisciplinar, com forte caráter internacional e colaborativo, para fortalecer a pesquisa de produtos naturais de micro-organismos no Brasil.

O estabelecimento da Divisão de Produtos Naturais da SBQ em 1994 foi, certamente, a iniciativa mais importante para a organização dos pesquisadores da área, que “vestiram a camisa” e vieram a constituir o que seria a maior divisão da SBQ durante muitos anos. As reuniões anuais da SBQ permitiram a realização de simpósios em conjunto com workshops contando com pesquisadores estrangeiros de renome da área de produtos naturais. A organização de sessões coordenadas conjuntas com as Divisões de Química Medicinal e Química Orgânica demonstrou claro potencial para o desenvolvimento de projetos colaborativos conjuntos e multidisciplinares. Decorrente da organização da Divisão de Produtos Naturais da SBQ foi a realização da primeira *Brazilian Conference on Natural Products* (BCNP) em 2007. Esse evento bienal, atualmente na sua 6ª edição, se estabeleceu como sendo o mais importante da área de produtos naturais do Brasil, e um dos mais importantes da América Latina. O BCNP traz à comunidade brasileira, e cada vez mais internacional, pesquisadores renomados da área de produtos naturais, muitos dos quais realizam pesquisa na fronteira do conhecimento.

Tendo em vista as diferentes perspectivas traçadas ao longo dos últimos 15 anos, sumarizadas anteriormente, restariam pontos a serem abordados na presente análise? Verifica-se que muitos dos desafios apresentados anteriormente permanecem desafios atuais, ainda não enfrentados. Porém, pontos adicionais podem ser acrescentados aos já descritos anteriormente, tornando o panorama ainda mais complexo para o crescimento da química de produtos naturais no Brasil em nível de excelência.

QUÍMICA DE PN DE PLANTAS, MARINHOS, MICRO-ORGANISMOS E OUTROS ORGANISMOS

Embora uma análise numérica criteriosa mereça ser realizada para se avaliar o panorama completo da pesquisa em química de produtos naturais no Brasil, inegavelmente o século XXI traz uma diversificação sem precedentes da pesquisa nessa área no que se refere às fontes de biomoléculas. Enquanto a pesquisa em produtos naturais de plantas ainda é a principal, micro-organismos, principalmente fungos, constituem a segunda fonte biológica mais explorada por pesquisadores brasileiros da área de produtos naturais. Organismos marinhos, em terceiro lugar, permanecem pouco explorados por diversos motivos: as coletas biológicas marinhas são muito caras, o acesso aos biomas marinhos ainda é restrito, existem poucos especialistas dispostos a enfrentar o desafio do isolamento de substâncias polares,²¹ e, principalmente, o fato de que a biodiversidade marinha brasileira é muito mais limitada do que se preconiza como sendo a biodiversidade da “Amazônia Azul”. O censo marinho informa que determinadas regiões da costa do Brasil são verdadeiros desertos no que se refere à biodiversidade de invertebrados²² – principal fonte de produtos naturais marinhos. Além disso, a diversidade da fauna marinha brasileira é fortemente influenciada por correntes vindas da região do Caribe, de forma que muitos organismos que ocorrem na costa do Brasil já foram investigados anteriormente em estudos naquela região.²¹ Pouco se conhece, no entanto, sobre o metabolismo secundário de insetos, outros vertebrados e invertebrados terrestres, bem como de bactérias em geral. Essas últimas representam um grupo inexplicavelmente mal explorado por pesquisadores brasileiros.²⁰ Ou seja, as oportunidades de diversificação de fontes naturais de metabólitos secundários são expressivas. Cabe aos profissionais de PN se dispor a enfrentar os desafios que se apresentam e aproveitar tais oportunidades.

Programas de biodescoberta

A bioprospecção, atualmente renomeada de biodescoberta,²⁰ objetiva a investigação de moléculas bioativas com o propósito de se descrever novos modelos de fármacos. Desde os anos 1970 se discutem iniciativas dessa natureza no meio acadêmico brasileiro.⁹ Porém, a única iniciativa de programa de biodescoberta de fato bem estabelecida é o *BIOprospecTA*, integrante do programa BIOTA-FAPESP.⁹ O *BIOprospecTA* permitiu certa organização dos grupos de pesquisa em química de produtos naturais no estado de São Paulo, e representa um verdadeiro marco no desenvolvimento da química de produtos naturais brasileira, pois permitiu à pesquisa de PN em São Paulo se fortalecer, ganhar visibilidade internacional, estabelecer colaborações com inúmeros grupos de pesquisa, oferecer a oportunidade a estudantes de realizar estágios no exterior, realizar inúmeros workshops, simpósios e mini-cursos, bem como estabelecer parcerias com a iniciativa privada para o desenvolvimento de bioprodutos. Ainda que avanços significativos sejam desejados, esses deverão surgir com o amadurecimento do *BIOprospecTA*, no sentido de se fortalecer ainda mais a pesquisa desta área no estado de São Paulo. O *BIOprospecTA* é uma das poucas, senão a única, iniciativa estabelecida de maneira formal e coordenada por químicos no Brasil, o que reforça ainda mais seu caráter inovador.

Nos últimos 15 anos houve também um aumento no aporte de financiamentos voltados à ciência brasileira. Diversos grupos de química de produtos naturais do Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul organizaram excelentes estruturas laboratoriais para a pesquisa em química de produtos naturais. Programas de fomento para pesquisa em biodiversidade e biodescoberta, como o SISBIOTA-Brasil do CNPq, fortaleceram a pesquisa em produtos naturais no Brasil contribuindo para o estabelecimento de novos grupos e fortalecimento de outros ainda incipientes. Além disso, dois Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia são voltados para a pesquisa em produtos naturais, o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Controle Biorracional de Insetos Pragas e Fitopatógenos e o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biodiversidade e Produtos Naturais. Estes INCTs congregam inúmeros grupos de pesquisa em produtos naturais, com financiamento significativo, e trazem perspectivas para a descoberta de novas moléculas a partir de diversas fontes naturais. Outros INCTs e um CEPID financiado pela FAPESP, o CIBFar (Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos), desenvolvem projetos na área de química medicinal e descoberta de fármacos, de antioxidantes e outras moléculas bioativas. Essas iniciativas contribuem de forma expressiva para o fortalecimento da química de produtos naturais no Brasil.

QUÍMICA DE PN NO BRASIL ALIADA À QUÍMICA DE SÍNTESE E QUÍMICA MEDICINAL

Além de sua interface com áreas correlatas como microbiologia, bioquímica, ecologia, farmacologia e medicina, a química de produtos naturais se completa com outras sub-áreas da química como síntese orgânica e química medicinal. Moléculas bioativas são comumente exploradas em projetos de síntese orgânica e química medicinal, vertentes essenciais para preparar novas funcionalidades químicas bioativas. Como muitos produtos naturais são isolados em pequenas quantidades, sua síntese para uma melhor caracterização química e biológica é muitas vezes essencial. Assim, a importância da integração entre química de produtos naturais, síntese orgânica e química medicinal é imprescindível.

Newman e Cragg⁸ afirmam que a pesquisa na área de produtos naturais bioativos não apenas permite identificar novos compostos como também propõe novas estruturas moleculares para serem

utilizadas como modelos para novos fármacos. Mesmo assim, os produtos naturais foram momentaneamente “esquecidos” como modelos de novos fármacos com o surgimento da química combinatória e da triagem biológica automatizada (*high throughput screening*, HTS), que permitiram que milhares de entidades químicas sintéticas pudessem ser geradas e selecionadas como ativas em testes *in vitro*. A baixa repetibilidade de re-isolamento de produtos naturais dificulta a utilização de extratos em ensaios de HTS.²³ Adicionalmente, a conjugação de química combinatória com ensaios HTS foi abandonada por não ter provido os resultados esperados.⁷

Mesmo assim, a descoberta de novos produtos naturais bioativos apresenta maior sucesso para se encontrar compostos com características físico-químicas, presença de centros estereogênicos e diversidade de grupos farmacofóricos adequadas para o desenvolvimento de fármacos.²⁴ Estima-se que cerca de 80% dos quase 160.000 compostos catalogados no *Dictionary of Natural Products* têm características favoráveis para serem considerados como potenciais modelos de fármacos.²⁵

Além disso, a utilização de técnicas espectroscópicas em conjunto com métodos estatísticos e/ou computacionais pode auxiliar o isolamento e identificação de compostos bioativos. Essas abordagens permitem analisar as inter-relações, possíveis efeitos multifatoriais e análises de padrões de produtos naturais com sistemas biológicos.²⁶ Diversos grupos de pesquisa brasileiros em produtos naturais realizam estudos de *docking*, modelagem molecular, geração de descritores moleculares, uso de algoritmos para construção de modelos matemáticos com a finalidade de entender as estruturas com atividade biológica. Ferramentas matemáticas conhecidas como quimiometria são também cada vez mais utilizadas, como análise a por componentes principais (PCA) e o método dos mínimos quadrados parciais (PLS). Mas, ainda existe uma vasta gama de algoritmos disponíveis para estudos de sistemas de comportamento não linear, como redes neurais, árvores aleatórias e máquinas de vetores de suporte que podem ser aplicados em estudos de quimiossistemática.²⁷ Gottlieb e colaboradores, por exemplo, utilizaram com sucesso modelos simples como regressão múltipla linear.²⁸ A utilização de bancos de dados de produtos naturais mais robustos, como o do NuBBE,²⁹ permitirá investigar sistemas ainda mais complexos utilizando ferramentas mais avançadas com resultados que possibilitarão entender o padrão químico de algumas famílias de plantas e servir de suporte para a bioprospecção de metabólitos secundários.³⁰

Ferramentas computacionais, como o NuBBE database,²⁹ o AsterDB e o SistemX foram desenvolvidos por pesquisadores brasileiros. Todavia, no Brasil as iniciativas conjuntas de pesquisa colaborativa em química de produtos naturais, síntese orgânica e química medicinal é ainda limitada, sendo muito importante que se promova a interação entre pesquisadores de diferentes especialidades para a exploração racional da biodiversidade brasileira na busca de novos modelos de fármacos.

QUÍMICA DE PN E AS CIÊNCIAS “ÔMICAS”

O uso de técnicas hífenadas na química de produtos naturais do Brasil cresceu expressivamente. Técnicas como GC-MS, HPLC-MS, HPLC-UV-MS, HPLC-MS/MS, HPLC-MSⁿ, HPLC-RMN, HPLC-SPE-MS estão sendo cada vez mais utilizadas por inúmeros grupos de pesquisa, em decorrência de uma necessidade da atualização das abordagens para investigação do metabolismo secundário de fontes naturais. No entanto, é importante que estudos desta natureza não se limitem a descrever perfis químicos, e sim que busquem responder a questões diversas. Estudos utilizando ferramentas de metabolômica, proteômica, metagenômica, e outras ciências ômicas, permitem abordar questões relacionadas ao metabolismo secundário de maneira

muito mais abrangente e profunda, de maneira a se entender a natureza e a expressão de sistemas vivos. Porém, investigações desta natureza ainda são bastante limitadas no Brasil,³¹⁻³⁵ não devido à falta de instrumentação, mas sim a uma maior interdisciplinaridade dos projetos a serem desenvolvidos que buscam desvendar tais aspectos dos sistemas biológicos. É claramente necessário que os químicos de produtos naturais possam trabalhar em colaboração com químicos analíticos por um lado e, por outro lado, diferentes especialistas da área médica, biológica, farmacológica e outras ciências que estudam sistemas vivos. Desta forma, será possível se aproveitar o potencial de conhecimento de utilização das ciências ômicas de maneira mais completa se solucionar problemas de natureza diversa, mesmo que ferramentas de biologia molecular e técnicas “ômicas” ainda tenham um custo bastante elevado. Apesar de poucos grupos apresentarem *expertise* para a realização destas pesquisas, é desejável que cada vez mais grupos utilizem estas abordagens para que seja possível explorar a pesquisa de química de produtos naturais em áreas da fronteira do conhecimento.

QUÍMICA DE PN PARA A SOCIEDADE

O financiamento da pesquisa científica no Brasil passa por um momento complexo, em que prioridades são revistas e muito se questiona sobre a qualidade da ciência brasileira. A pesquisa realizada no Brasil se encontra, em 69% de sua extensão, nas universidades brasileiras.³⁶ Além disso, a parcela da pesquisa acadêmica que é financiada com recursos dos governos federal e estaduais é muito maior do que da iniciativa privada.³⁶ Em se considerando que o financiamento público da pesquisa advém da arrecadação de impostos, fica evidente a relação direta entre o financiamento da pesquisa científica no Brasil e eventuais benefícios que a sociedade tem o direito de reclamar. Além de ser um tema complexo que suscita opiniões as mais diversas, não é possível fugir de um ponto: os cientistas brasileiros têm uma dívida com a sociedade. Nesse sentido, pesquisadores de química de produtos naturais devem estar atentos às demandas da sociedade no que se refere à qualidade da pesquisa básica desenvolvida, à solução de problemas que se apresentam, bem como o oferecimento de produtos que possam beneficiar a sociedade. A sociedade, a indústria farmacêutica nacional e os pesquisadores acadêmicos ainda carecem de uma integração muito mais significativa, que permita trazer inovações de diferentes naturezas – de processos, de produtos, de tecnologias, de educação e de formação profissional – para o contexto do desenvolvimento científico brasileiro. Conhecer problemas locais, regionais e nacionais constitui tarefa imprescindível não somente para pesquisadores em geral, mas também para pesquisadores em química de produtos naturais. Enfrentar problemas e oferecer soluções, inovação científica e tecnológica e o conhecimento científico para a sociedade deve constituir parte das preocupações de pesquisadores e cientistas, de maneira não somente a retribuir à sociedade o investimento em ciência, mas também para que os cientistas possam se integrar de maneira efetiva à sociedade. Tal integração deve promover o fortalecimento da ciência brasileira, atualmente tão desvalorizada.

CONCLUSÃO

A química de produtos naturais do Brasil cresceu e se diversificou de maneira notável no século XXI. O amadurecimento dessa ciência no contexto nacional levou a colaborações muito mais efetivas e abrangentes, que permitiram enfrentar desafios diversos com diferentes estratégias. Projetos de biodescoberta, ecologia química, análise fitoquímica, farmacognosia, biossíntese, biologia química, química medicinal, síntese orgânica, farmacologia, quimiossistemática,

evolução química, metabolômica, metagenômica, proteômica e de outras ciências ômicas se tornam cada vez mais presentes na ciência nacional dos produtos naturais. Embora ainda desigualmente distribuída pelo país, o avanço da pesquisa de produtos naturais no Brasil se revela promissor, e se beneficia da biodiversidade brasileira. Futuras gerações deverão se engajar para trazer a ciência de produtos naturais para um nível de excelência cada vez melhor, mais internacional e de maior relevância, para benefício da sociedade e da própria ciência brasileira.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro e bolsas de produtividade em pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Torssell, K. B. G., *Natural Products Chemistry*, John Wiley and Sons Limited, Chichester, 1983, p. xi.
2. Hendrickson, J. B., *The Molecules of Nature*, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, p. 1.
3. Hendrickson, J. B., *The Molecules of Nature*, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, p. 3-7.
4. Zhang, A. H.; Sun, H.; Wang, P.; Han, Y.; Wang, X. J.; *Analyst*, **2012**, *137*, 293.
5. Hopwood, D. A.; *Streptomyces in Nature and Medicine – The Antibiotic Markers*, Oxford University Press, 2007.
6. Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. S.; Lopes, N. P.; Epifânio, R. A.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 45.
7. Viegas Junior, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 326.
8. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629.
9. Berlinck, R. G. S.; *Ciênc. Cult.* **2012**, *64*, 27.
10. Filgueiras, C. A. L.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 222.
11. Santos, N. P.; Pinto, A. C.; Alencastro, R. B.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 666.
12. Almeida, M. R.; Pinto, A. C. *Ciênc. Cult.* **2011**, *63*, 41.
13. Almeida, M. R.; Lima, J. A.; Santos, N. P.; Pinto, A. C.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2009**, *19*, 942.
14. Christophersen, C.; *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 1.
15. Montanari, C. A.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 105.
16. Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. S.; Lopes, N. P.; Epifânio, R. A.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 45.
17. Pinto, A. C.; Rezende, C. M.; Garcez, F. R.; Epifânio, R. A.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 966.
18. Pupo, M. T.; Gallo, M. B. C.; Vieira, P. C.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1446.
19. Oliveira, L. G.; Pupo, M. T.; Vieira, P. C.; *Quim. Nova*, **2013**, *36*, 1577.
20. Ióca, L. P.; Allard, P.-M.; Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 646.
21. Berlinck, R. G. S.; Hajdu, E.; da Rocha, R. M., de Oliveira, J. H. H. L., Hernandez, I. L. C., Selegim, M. H. R., Granato, A. C., de Almeida, E. V. R., Nunez, C. V., Muricy, G., Peixinho, S., Pessoa, C., Moraes, M. O., Cavalcanti, B. C., Nascimento, G. G. F., Thiemann, O., Silva, M., Souza, A. O., Silva, C. L., Minarini, P. R. R.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 510.
22. Longo, L. L.; Amado-Filho, G. M.; *História, Ciências, Saúde*, **2014**, *21*, 1.
23. Rishton, G. M. *Am J. Cardiol.* **2008**, *101*, 43D.
24. Sukuru, S. C.; Jenkins, J. L.; Beckwith, R. E.; Scheiber, J.; Bender, A.; Mikhailov, D.; Davies, J. W.; Glick, M. J.; *Biomol. Screen.* **2009**, *14*, 690.
25. Harvey, A. L.; Ebel, R. E.; Quinn, R. J.; *Nature Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 111.
26. Funari, C. S.; Castro-Gamboa, I.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova*, **2013**, *36*, 1605.

27. Correia, M. V.; Scotti, M. T.; Ferreira, M. J. P.; Alvarenga, S. A. V.; Rodrigues, G. V.; Emerenciano, V. P.; *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1723.
28. Emerenciano, V. P.; Ferreira, Z. S.; Kaplan, M. A. C.; Gottlieb, O. R., *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3103.
29. Valli, M.; dos Santos, R. N.; Figueira, L. D.; Nakajima, C. H.; Castro-Gamboa, I.; Andricopulo, A. D.; Bolzani, V. S.; *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 439.
30. Scotti, L.; Tavares, J. F.; Da Silva, M. S.; Falcão, E. V.; Silva, L. D. E.; Soares, G. C. D.; Scotti, M. T.; *Quim. Nova*, **2012**, *35*, 2146.
31. Moraes, E. P.; Ruperez, F. J.; Plaza, M.; Herrero, M.; Barbas, C.; *Electrophoresis*, **2011**, *32*, 2055.
32. Yamaguchi, L. F.; Freitas, G. C.; Yoshida, N. C.; Silva, R. A.; Gaia, A. M.; Silva, A. M.; Scotti, M. T.; Emerenciano, V. P.; Guimarães, E. F.; Floh, E. I. S.; Colombo, C. A.; Siqueira, W. J.; Kato, M. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 2371.
33. Leme, G. M.; Coutinho, I. D.; Creste, S.; Hojo, O.; Carneiro, R. L.; Bolzani, V. S.; Cavalheiro, A. J.; *Anal. Methods* **2014**, *6*, 7781.
34. Chagas-Paula, D. A.; Zhang, T.; Da Costa, F. B.; Edrada-Ebel, R. A. *Metabol. Metabol.* **2015**, *5*, 404.
35. Rapado, L. N.; Pinheiro, A. S.; Lopes, P. O. M. V.; Fokoue, H. H.; Scotti, M. T.; Marques, J. V.; Ohlweiler, F. P.; Borrelly, S. I.; Pereira, C. A. B.; Kato, M. J.; Nakano, E.; Yamaguchi, L. F. *Plos. Negl. Trop. Dis.* **2013**, *7*, E2251.
36. Anônimo, Revista Pesquisa FAPESP, 2017, Edição 253, p. 11.