

Avaliação da atividade citotóxica de derivados semissintéticos do ácido (Z)-masticadienóico, isolado de *Schinus terebinthifolius* (Anacardiaceae)

Thiago R. Morais (PG)^{1,*}, Mariana H. Massaoka (PG)², Alisson L. Matsuo (PQ)², Carlos R. Figueiredo (PG)², Ana Carolina C. de Araujo (IC)³, Raquel Maria F. de Sousa (PG)³, Alberto de Oliveira (PQ)³, Patricia Sartorelli (PQ)¹, João Henrique G. Lago (PQ)¹

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema.

²Departamento de Micro, Imuno e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo – Campus São Paulo. ³Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia, MG. E-mail: thiago_rahaf@hotmail.com

Palavras Chave: *Schinus terebinthifolius*, triterpenos, atividade citotóxica.

Introdução

Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae), espécie de ocorrência pantropical, é utilizada no tratamento de úlceras, reumatismo, gota, diarreia e artrite, bem como antisséptico e anti-inflamatório.² Em trabalho anterior, foram isolados dois triterpenos (ácido Z-masticadienóico e schinol) desta espécie, os quais apresentaram atividade citotóxica e antiparasitária^{3,4}. Em continuação a esses estudos, neste trabalho foram preparados três derivados do ácido (Z)-masticadienóico com o objetivo de se estabelecer relações preliminares entre estrutura química/atividade citotóxica destes derivados.

Resultados e Discussão

Para obtenção do ácido (Z)-masticadienóico (**1**), a fase em hexano do extrato MeOH das folhas de *S. terebinthifolius* foi purificada em colunas de SiO₂ e de Sephadex LH-20. Deste processo, foram obtidos 580 mg de **1**. A fim de se realizar um estudo de correlação entre estrutura/atividade, **1** foi submetido a reação de redução com NaBH₄/MeOH de onde foi obtido o composto **1a**. Parte desse derivado foi submetida à reação de hidrogenação com H₂/Ni-Raney originando o composto **1b**. Adicionalmente, parte de **1a** foi submetida à reação com Ac₂O/piridina, resultando no composto **1c**. As estruturas dos três derivados semissintéticos (figura 1) foram definidas através de RMN.

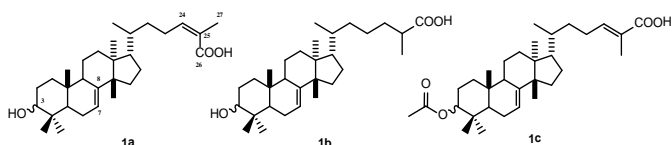


Figura 1. Estrutura dos derivados **1a** – **1c**.

Na sequência, a atividade citotóxica *in vitro* dos derivados **1a** – **1c** foi avaliada frente às linhagens de melanoma murino (B16F10-Nex2) e carcinoma de colo de útero humana (HeLa) e carcinoma de cólon humano (HCT), cujos resultados estão apresentados na tabela 1.

compostos	Linhagens celulares - CI ₅₀ (µg/mL)		
	B16F10-Nex 2	HeLa	HCT
1	>150	78 ± 4	66 ± 3
1a	33,1 ± 0,3	52,4 ± 0,3	53 ± 1
1b	37 ± 2	> 50	30 ± 5
1c	16,3 ± 0,9	14 ± 1	11 ± 1
cisplatina	53 ± 4	20 ± 1	> 50

Tabela 1. Atividade citotóxica de **1** e dos derivados **1a** - **1c**.

Os resultados obtidos mostram que os todos os derivados de **1** mostraram potencial superior ao triterpeno original. No que tange o composto **1a**, foi observado um aumento na atividade, principalmente para linhagem B16F10Nex2 sugerindo que a presença do grupo hidroxílico em C-3 é importante para a citotoxicidade. Por outro lado, a presença da ligação Δ²⁴ não causa diferenças significativas quando **1b** foi avaliado frente às linhagens B16F10Nex2 e HeLa. Porém, para a linhagem HCT, a atividade observada para **1b** é praticamente o dobro de **1a**. Finalmente, o maior efeito foi observado para o derivado acetilado **1c** que apresentou valores de CI₅₀ menores que 17 µg/mL para todas as linhagens celulares, inferiores ao controle positivo cisplatina. Tal resultado permite inferir que a presença do grupo acetila em C-3 é fundamental para a atividade citotóxica de derivados do ácido (Z)-masticadienóico.

Conclusões

Os resultados obtidos nesse estudo mostram que a atividade citotóxica de derivados do ácido (Z)-masticadienóico deva-se a presença do grupo hidroxílico em C-3, a qual pode ser ainda aumentada quando tal grupo é acetilado. No entanto, maiores considerações deverão ser obtidas com a preparação e avaliação da citotoxicidade de outros derivados de **1**.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP e CNPq.

¹Morton, J.F. *Economic Bot.* **1978**, 32, 353.

²Medeiros, K.C.P. et al. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2007**, 17, 23.

³Chávez, O.I. *Jour. Pharm. Pharmacol.* **2005**, 57.

⁴Camacho, M.R. *Planta Med.* **2000**, 66.