

TRITERPENOS DO TIPO CICLOARTANO COM ATIVIDADE CITOTÓXICA DE *Guarea macrophylla* ssp. *tuberculata* (MELIACEAE)

Geanne A. Alves Conserva^{1,*} (PG), Natalia Girola² (PG), Alisson L. Matsuo² (PQ), Euder Glendes A. Martins³ (PQ), Patricia Sartorelli (PQ), João Henrique G. Lago¹ (PQ) *.

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, SP. ²Departamento de Micro, Imuno e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo, SP; ³Departamento de Botânica, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP. *E-mail: geanneconserva@gmail.com

Palavras Chave: *Meliaceae*, *Guarea macrophylla*, *cicloartanos*, *citotoxicidade*.

Introdução

A família Meliaceae abrange 51 gêneros e 1400 espécies distribuídas em ambos os hemisférios. No Brasil são encontradas espécies pertencentes aos gêneros *Trichilia*, *Cedrela*, *Guarea*, *Carapa* e *Melia*.¹ Dentre essas, aquelas pertencentes ao gênero *Guarea* vêm atraindo cada vez mais o interesse da comunidade científica, pois são caracterizadas quimicamente pela produção de uma variedade de compostos com expressivas atividades biológicas, principalmente terpenóides.² A proposta deste trabalho consiste no estudo fitoquímico biomonitorado pelo ensaio de avaliação de atividade citotóxica do extrato EtOH das folhas da espécie *Guarea macrophylla* ssp. *tuberculata* visando o isolamento e caracterização estrutural dos compostos ativos.

Resultados e Discussão

As folhas de *G. macrophylla* foram coletadas em Janeiro/2014, no IB-USP. Após secagem e moagem, foram obtidos 874 g de material vegetal, que foram extraídos exaustivamente com EtOH. Na sequência, o extrato bruto (130 g) foi submetido à partição com n-hexano, CH₂Cl₂ e AcOEt. Cada uma das fases obtidas foi submetida à avaliação da citotoxicidade frente às células de melanoma murino (B16F10-Nex2), pelo método do MTT.³ Os dados obtidos mostraram que apenas a fase hexânica (18 g) se mostrou ativa (2% de viabilidade celular a 100 µg/mL) a qual foi fracionada em coluna de SiO₂, utilizando como eluentes n-hexano, AcOEt e MeOH em ordem crescente de polaridade, originando 23 frações (H1 a H23). Tais frações foram avaliadas quanto ao potencial citotóxico sendo que aquelas codificadas por H5 - H11, H14 e H15 mostraram viabilidade celular inferior a 10% quando testadas a 100 µg/mL, sendo a fração H8 uma das mais ativas (1% de viabilidade celular a 100 µg/mL), como mostrado na figura 1.

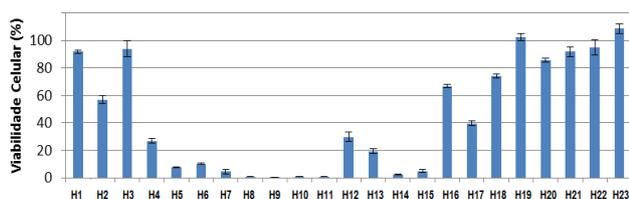


Figura 1. Avaliação da citotoxicidade das frações H1 a H23 frente a células B16F10Nex 2 a 100 µg/mL.

Desta forma, tal fração (771 mg) foi submetida a sucessivos fracionamentos em colunas de SiO₂ e de Florisil® seguido de CCDP em SiO₂. Após o isolamento, as substâncias ativas foram identificadas através da análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, bem como por comparação com dados na literatura⁴, o que possibilitou a identificação dos triterpenos cicloart-23E-eno-3β,25-diol (**1**) e cicloart-24-eno-3β,23β-diol (**2**), previamente isolados desta espécie⁴, cujas estruturas estão mostradas na figura 2.

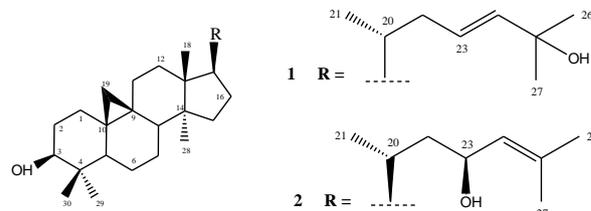


Figura 2. Triterpenos **1** e **2** isolados da fração H8 (ativa) da fase em hexano do extrato EtOH das folhas de *G. macrophylla*.

Após avaliação da citotoxicidade para células B16F10Nex2, os compostos **1** e **2** mostraram valores de CI₅₀ de 22 ± 2 e de 13 ± 1 µg/mL, respectivamente, superiores ao controle positivo cisplatina (CI₅₀ de 53 ± 4 µg/mL). Tais dados sugerem que esses compostos, principalmente **2**, podem ser uns dos responsáveis pela atividade observada pelo extrato bruto em EtOH bem como pela fase de partição em hexano.

Conclusões

O estudo fitoquímico biomonitorado pela atividade citotóxica do extrato EtOH das folhas de *G. macrophylla* levou ao isolamento/identificação de dois cicloartanos (**1** e **2**). Os compostos isolados apresentaram atividade citotóxica nos ensaios *in vitro* para linhagem B16F10Nex2 apresentando valores de CI₅₀ inferiores ao controle positivo (cisplatina). Na próxima etapa do trabalho pretende-se investigar as demais frações bioativas, também compostas por derivados do cicloartan-3β-ol/cicloartan-3-ona, como evidenciado através de análise por RMN.

Agradecimentos

FAPESP e CNPq

¹CRONQUIST, A. The evolution and classification of flowering plants. Lawrence, Printed by Allen Press, Inc., 1988, p. 555.

²MORGAN, E. D. et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 4096.

³GRECCO, S. S. et al., *Pharm Biol.* 2015, 53, 133.

⁴LAGO, J. H. G e ROQUE, N. F. *Phytochemistry* 2002, 60, 329.