

Estudo das relações estrutura/atividade citotóxica de tirucalanos semissintéticos derivados do ácido masticadienóico e do schinol

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 M. 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_rahall@hotmail.com

Palavras Chave: ácido masticadienóico, atividade citotóxica, estrutura-atividade.

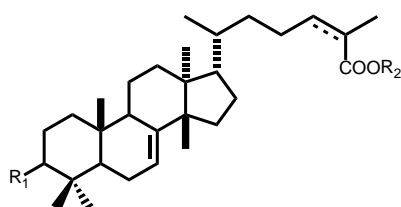
Introdução

Em trabalho anterior¹, foram isolados dois triterpenos tirucalanos da espécie vegetal *Schinus terebinthifolius* identificados como ácido (*Z*)-masticadienóico (**1**) e (*Z*)-schinol (**2**), os quais apresentaram atividade citotóxica e antiparasitária². Em continuação a esse estudo, no presente trabalho foram preparados seis derivados do ácido (*Z*)-masticadienóico e dois do (*Z*)-schinol 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** e 243 mg de **2**, cujas estruturas foram definidas através de RMN e EM seguido da comparação de dados descritos na literatura³.

A fim de se realizar um estudo de correlação entre estrutura/atividade, **1** e **2** foram independentemente submetidos ao tratamento com diazometano, fornecendo os ésteres metílicos **1a** e **2a**. Parte de **1** foi submetido a reação de redução com NaBH₄/MeOH de onde foi obtido o composto **1b**. Adicionalmente, **1b** e **2a** foram acetilados com Ac₂O/piridina, resultando nos compostos **1d** e **2b**. Parte dos compostos **1**, **1b** e **1d** foram separadamente submetidos à reação de hidrogenação com H₂/Ni-Raney originando os compostos **1c**, **1f** e **1e** respectivamente. As estruturas dos derivados semissintéticos (figura 1) foram confirmadas através de análise por RMN.



- 1** R₁ = O; R₂ = H; Δ^{24Z}
- 1a** R₁ = O; R₂ = Me; Δ^{24Z}
- 1b** R₁ = OH; R₂ = H; Δ^{24Z}
- 1c** R₁ = O; R₂ = H
- 1d** R₁ = OAc; R₂ = H; Δ^{24E}
- 1e** R₁ = OAc; R₂ = H
- 1f** R₁ = OH; R₂ = H
- 2** R₁ = OH; R₂ = H; Δ^{24Z}
- 2a** R₁ = OH; R₂ = Me; Δ^{24Z}
- 2b** R₁ = OAc; R₂ = Me; Δ^{24Z}

Figura 1. Estrutura dos derivados **1** – **2b**.

Na sequência, a atividade citotóxica *in vitro* das substâncias foram avaliada frente às linhagens de melanoma murino (B16F10-Nex2), melanoma humano (A2058), câncer de mama humano (SKBR-3), glioblastoma humano (U87), carcinoma cervical humano (HeLa) e carcinoma de cólon humano (HCT).

Os resultados obtidos mostram que o produto natural **1** não apresenta atividade (CI₅₀ > 150 µg/mL) frente as linhagens testadas. No entanto, os todos os derivados de **1** mostraram potencial sendo que **1b** e **1f** apresentaram valores de CI₅₀ variando entre 25 ± 1 e 64 ± 2 µg/mL, sugerindo que a presença do grupo hidroxílico em C-3 é importante para a atividade. Além disso, o derivado **1d** apresentou valores de CI₅₀ de 11 ± 1 µg/mL (HCT), de 12,2 ± 0,3 (A2058) e de 14 ± 1 µg/mL (HeLa), superiores ao controle positivo cisplatina (CI₅₀ de 50 ± 4, 42 ± 5 µg/mL e de 45 ± 6 µg/mL para HCT, A2058 e HeLa, respectivamente) permitindo inferir a importância da presença do grupo acetato em C-3 bem como a configuração (*E*) para C-24 para incremento da atividade citotóxica de tirucalanos.

Além disso, a presença da ligação Δ²⁴ é fundamental para a atividade, visto que os compostos **1c**, **1e** e **1f** mostraram diminuição do potencial (CI₅₀ > 60 µg/mL). Do mesmo modo, a presença do grupo ácido carboxílico livre em C-26 é importante visto que os valores de CI₅₀ de **1a** foram superiores a 75 µg/mL. Se comparada à atividade de **1a**, o composto **2a** mostrou valores de CI₅₀ variando entre 32 ± 3 e 50 ± 1 µg/mL, confirmando a importância do grupo hidroxílico em C-3. No entanto, quando inserido um grupo acetato nessa posição, o derivado **2b** mostrou-se totalmente inativo.

Conclusões

Nesse estudo foi possível inferir estabelecer algumas relações importantes no que tange a atividade citotóxica de derivados do ácido masticadienóico. Essencialmente, a presença de um grupo acetato em C-3, de um ácido carboxílico livre em C-26 e da configuração *E* para C-24 são requisitos importantes para a atividade desses compostos.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP e CNPq.

¹Morais T. H. et al., *Abstract book from 4th BCNP*, 2013, Natal, RN.

²Morais T. H. et al., *Molecules* **2014**, *19*, 5761-5776.

³Jain, M. K. et al., *Phytochemistry* **1995**, *39*, 537-547.