

CALANOLÍDEO A, UMA DIIDROCUMARINA PRENILADA COM AÇÃO ANTIPARASITÁRIA DAS CASCAS DO TRONCO DE *Calophyllum brasiliense* (CLUSIACEAE)

Luciana Grus M. da Silva^{1,*} (PG), Erika G. Pinto² (PG), André G. Tempone² (PQ),
Patricia Sartorelli¹ (PQ), João Henrique G. Lago¹ (PQ). *luciana.quimica02@gmail.com

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo - SP,
²Centro de Parasitologia e Micologia, Instituto Adolfo Lutz - SP.

Palavras Chave: *Calophyllum brasiliense*, antileishmania, antitripanossoma, cumarina, calanolídeo A.

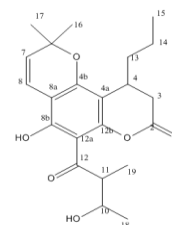
Introdução

As cascas do tronco da espécie vegetal *Calophyllum brasiliense* é utilizada, do ponto de vista farmacobotânico, para o tratamento de reumatismo, varicoses e úlceras. Por outro lado, as folhas são empregadas para processos inflamatórios.¹ Fitoquimicamente, das cascas de *C. brasiliense* foram isoladas diversas xantonas e cumarinas além de terpenóides.¹ Em estudo anterior,² foi realizada a caracterização da soulamarina, um cromeno com elevado potencial antiparasitário das cascas dessa espécie. Em continuação a esses estudos, nesse trabalho foi purificada uma diidrocumarina isomérica a soulamarina, caracterizada como calanolídeo A, a qual mostrou potencial antiparasitário.

Resultados e Discussão

As cascas do tronco de *C. brasiliense* (72 g) foram extraídas com MeOH e o extrato obtido foi particionado com AcOEt/H₂O. A fase orgânica obtida (3 g) foi submetida à purificação em gel de Sephadex LH-20 (MeOH como eluente) fornecendo nove grupos (A – I). O grupo D (1288 mg) foi purificado em uma coluna de SiO₂ (hexano:AcOEt:MeOH em gradiente de polaridade) fornecendo 60 mg de sólido amarelado. O espectro de RMN ¹H deste sólido revelou a presença de dois dupletos em δ 6,59 ($J = 10,0$ Hz, H-7) e 5,46 ($J = 10,0$ Hz, H-8) e de um simpleto em δ 1,45 (6H, H-16 e H-17), sugerindo a presença de uma unidade cromênica. A ausência de hidrogênios aromáticos sugere um derivado fenólico totalmente substituído. Além disso, foram observados sinais referentes a uma unidade cumarínica devido aos multipletos entre δ 2,67 – 2,81 (H-3a e H-3b) e em δ 3,67 (H-4), de um grupo n-propílico ligado a C-4 devido aos sinais em δ 1,50 (m, H-13), 1,14 (m, H-14) e 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, H-15) e de dois grupos metílicos de uma unidade isoprênica ligada a C-12 devido aos dupletos em δ 1,47 e 1,20 ($J = 6,3$ Hz), atribuídos a H-18 e H-19, respectivamente. Os espectros de RMN de ¹³C mostraram sinais relativos às carbonilas de cetona quelatada em δ 199,6 (C-12) e de cumarina em δ 179,4 (C-2) além dos carbonos do tipo sp² da unidade cromênica em δ 125,6 (C-7) e 115,6 (C-8). Os seis sinais relativos ao anel aromático foram observados entre δ 102,5 e 159,8 enquanto que os carbonos carbinólicos C-6 e C-10 foram observados em δ 78,1 e 78,8, respectivamente. Os demais sinais na região de carbonos sp³ referentes ao grupo n-propílico foram observados em δ 35,4 (C-13), 20,7 (C-14) e 13,9 (C-15) e ao grupo isoprênico ligado a C-

12a em δ 45,6 (C-11), 16,2 (C-18) e 10,5 (C-19). O EM mostrou o pico do íon molecular em m/z 388, compatível com a fórmula molecular C₂₂H₂₈O₆. Finalmente, a comparação dos dados com aqueles descritos na literatura permitiu a identificação do calanolídeo A, cuja ocorrência foi descrita anteriormente em *C. lanigerum*³ sendo esta a primeira descrição em *C. brasiliense*.



O extrato MeOH bruto bem como a fase de partição em AcOEt mostraram potencial antileishmania (50% de morte das formas amastigotas de *L. (L.) infantum*) e antitripanossoma (100% de morte das formas tripomastigotas de *T. cruzi*) a 300 μ g/mL. Após isolamento do calanolídeo A foi possível inferir que este composto apresenta atividade frente a formas amastigotas de *L. (L.) infantum* (CI₅₀ 75,33 μ g/mL), porém inferior que o controle positivo miltefosine (CI₅₀ 7,25 μ g/mL). Por outro lado, esse composto, quando testado frente a formas tripomastigotas de *T. cruzi*, apresentou valor de CI₅₀ de 13,00 μ g/mL, cerca de dez vezes superior ao controle positivo benznidazole (CI₅₀ 114,6 μ g/mL), indicativo do excelente potencial antitripanossoma dessa substância. Além disso, a cumarina isolada mostrou baixa toxicidade frente às células NCTC (CC₅₀ > 200 μ g/mL).

Conclusões

Neste trabalho, foi isolada pela primeira vez em *C. brasiliense* a cumarina calanolídeo A, que apresentou potencial antiparasitário *in vitro*. O excelente potencial observado para a cumarina isolada sugere que estudos visando à avaliação desta *in vivo* devam ser realizados, sendo que a administração deva acontecer principalmente através de lipossomas, devido à baixa solubilidade deste composto em água.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹Noldin V.F et al., *Quim. Nova* **2006**, 29, 549-554.

²Rea A. et al., *Plos Negl. Trop. Disease* **2013**, 7, 12, e2556-2569.

³Kashman, Y. et al., *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2735-2743.