Atividades antimicrobiana e antiproliferativa dos alcalóides isolados das cascas de *Guatteriopsis blepharophylla* (Annonaceae)

Emmanoel Vilaça Costa[1] (PG), Maria Lúcia B. Pinheiro[2] (PQ), Francisco A. Marques[1] (PQ), Marta Cristina T. Duarte[3] (PQ), Camila Delarmelina[3] (PG), Ana Lúcia T. Ruiz[3] (PQ). João E. de Carvalho[3] (PQ), Raquel M. Braga[4] (PQ), Beatriz Helena L. N. S. Maia[1,*] (PQ). noronha@ufpr.br

[1]Departamento de Química/UFPR, [2]Departamento de Química/UFAM, [3]CPQBA/UNICAMP, [4]IQ/UNICAMP

Palavras Chave: *Guatteriopsis blepharophylla, alcalóides, atividades antimicrobiana e antiproliferativa.*

Introdução

Em continuação ao estudo químico e de atividades biológicas de *Guatteriopsis blepharophylla* (Mart.) R.E. Fries descrevemos neste o isolamento das cascas dos alcalóides oxoaporfinos *O*-metilmoschatolina (**1**), lysicamina (**2**), liriodenina (**3**), subsessilina (**6**); aporfino, nornuciferina (**4**); tetraidroprotoberberino, isocoreximina (**5**). Estudos prévios desta espécie relatam o isolamento e identificação de óleos essenciais[1,2] e alcalóides[3]. As atividades atimicrobiana e antiproliferativa foram investigadas para os extratos, frações e compostos isolados.

Resultados e Discussão

As cascas de *G. blepharophylla* foram trituradas e extraídas a frio com Hexano e MeOH. Posterior análises por CCD desses extratos evidenciaram a presença de alcalóides no extrato MeOH que foi então submetido ao tratamento ácido-base convencional, obtendo-se duas frações BCMN e BCMA. BCMA apresentou forte atividades antimicrobiana contra *B. subtilis*, *R. equi* e *S. aureus* com valores de CIM de 75, 125 e 100 $\mu g.mL^{-1}$, respectivamente, e antiproliverativa contra linhagem de câncer de mama (MCF-7) e melanoma (UACC-62) com valores de *TGI* (*Total Growth Inhibition*) de 51,53 e 92,53 $\mu g.mL^{-1}$, respectivamente. BCMA foi então submetido a diversas CC utilizando sílica gel tratada com $NaHCO_3$ 10% e CCDP obtendo-se sete compostos **1**-**7**. Os compostos **2**-**5** foram também isolados e identificados recentemente do cerne desta espécie como lysicamina (**2**), liriodenina (**3**), nornuciferina (**4**) e isocoreximina (**5**). Pela análise do espectro de RMN ^1H de (**1**) observou-se seis sinais de hidrogênios aromáticos, sendo quatro em δ 9,11 (1H, ddd, 8,4, 1,1 e 0,6 Hz), δ 8,57 (1H, dd, 7,9 e 1,4 Hz), δ 7,75 (1H, ddd, 8,4, 7,2 e 1,5 Hz) e δ 7,54 (1H, ddd, 7,9, 7,2 e 1,1) compátiveis com os hidrogênios aromáticos H-11, H-8, H-10 e H-9 do anel D do esqueleto oxoaporfínico, e dois em δ 9,00 e δ 8,24 (1H, d, 5,3 Hz) típicos de sistema piridínico. Verificou-se ainda três sinais característicos dos grupos metoxílicos substituídos no anel A. Comparação com os dados descritos na literatura levou-nos a identificação do alcalóide oxoaporfínico *O*-metilmoschatolina.

Pela análise do espectro de RMN ^1H de **6** observou-se algumas similaridades com **1**, diferenciado pela ausência de um sinal de hidrogênio aromático no anel D, sugerindo uma substituição neste anel, um provável grupo hidroxila de acordo com o espectro no IV. A presença de um sistema ABX foi evidenciada pelos sinais dos hidrogênios em δ 8,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), δ 7,82 (1H, d, J = 2,8 Hz) e δ 7,25 (1H, dd, J = 9,0 e 2,8 Hz) atribuídos respectivamente a H-11, H-8 e H-10, confirmando a substituição no anel D. Posterior comparação com os dados da literatura levou a identificá-lo como sendo o alcalóide oxoaporfínico subsessilina.Todas as substâncias isoladas foram identificadas através dos dados de RMN ^1H e ^{13}C 1D e 2D, bem como IV e UV.

Dentre os compostos com atividade antimicrobiana destaca-se **1** com CIM igual a 125 $\mu g.mL^{-1}$ contra *B. subtitlis*. Para a atividade antiproliferativa o melhor resultado foi obtido para **2** contra linhagens de mama resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES) com *TGI* de 14,41 $\mu g.mL^{-1}$, e **3** contra linhagens de UACC-62 e MCF-7 com valores de 17,33 e 10,36 $\mu g.mL^{-1}$.

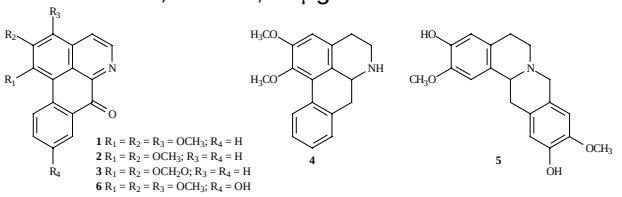

Figura 1. Alcalóides isolados de *G. blepharophylla*.

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho confirmam que *G. blepharophylla* é uma espécie típica de Annonaceae. Os resultados das atividades biológicas indicam que essa espécie é uma fonte promissora de compostos biologicamente ativos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES-PROCAD e Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

[1] Maia, J. G. S. et al. *Flavour Frag. J.* **2005**, *20*, 478.
[2] Costa, E. V. et al. Phytochemistry **2008**, *69*, 1895.
[3] Costa, E. V. et al. *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, *in press*.