

Síntese e atividade inibidora de trombina de derivados da Glicirrizina e do Ácido Glicirretínico

Fernando T. de Paula¹ (IC), Petrina Q. Frauches (IC)¹, Conrado Pedebos (IC)³, Markus Bergher² (PG), Hugo Verli³ (PQ), Jorge A. Guimarães² (PQ) e Cedric S. Graebin¹ (PQ)*

1. Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal, Instituto de Ciências Exatas/UFRJ; 2. Laboratório de Bioquímica Farmacológica, Centro de Biotecnologia/UFRGS; 3. Grupo de Bioinformática Estrutural, Centro de Biotecnologia/UFRGS; * e-mail: cedric@ufrj.br

Palavras Chave: Glicirrizina, Ácido glicirretínico, trombina

Introdução

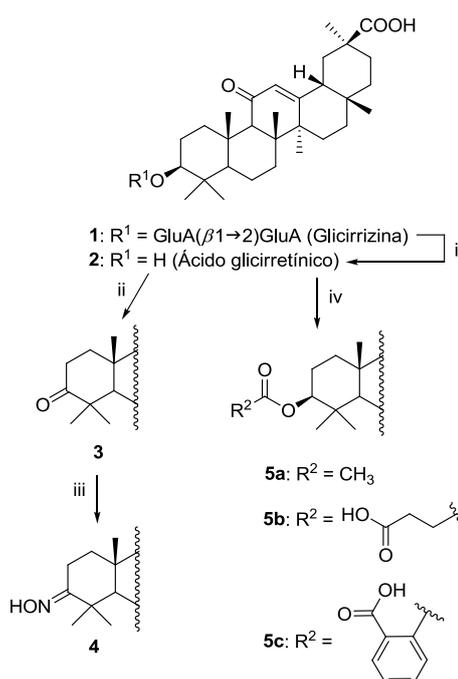
Glicirrizina (**1**, Esquema 1) e sua aglicona Ácido glicirretínico (**2**) são dois produtos naturais encontrados na raiz do Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.), apresentando uma grande gama de atividades biológicas.¹ Entre estas várias atividades, a glicirrizina foi relatada como um inibidor da enzima trombina, uma enzima chave no processo de regulação da cascata da coagulação sanguínea e um alvo terapêutico interessante na busca de novos agentes antitrombóticos.²

Considerando-se que não é reportado na literatura a atividade inibidora de trombina de **2** ou de derivados do mesmo¹, este trabalho apresentou por objetivo a síntese de derivados empregando **2** como material de partida de modo a avaliar o potencial dos mesmos com agentes inibidores de trombina.

Resultados e Discussão

A partir de **2** (obtido comercialmente ou a partir da hidrólise ácida de **1**), realizou-se a síntese dos derivados **3**, **4** e **5a-c**, conforme Esquema 1.

Os resultados dos ensaios de inibição *in vitro* de trombina (fibrinocoagulação)³ indicam, embora em caráter preliminar, que o hemifitalato **5c** ($IC_{50} = 114,4 \pm 1,3 \mu M$) apresenta uma atividade inibitória maior sobre a trombina que a saponina **1** ($IC_{50} = 235,7 \pm 1,4 \mu M$). O hemisuccinato **5b** apresentou atividade inferior ($IC_{50} = 398,6 \pm 6,9 \mu M$) e o ácido glicirretínico **2** não apresentou atividade neste ensaio, assim como os derivados **3**, **4** e **5a**, que apresentaram atividades muito baixas (em torno de $1000 \mu M$), indicando que a presença do grupo ácido carboxílico (presente nas unidades de ácido glicurônico no produto natural **1**) é relevante para a atividade inibidora de trombina dos derivados. Estudos de modelagem molecular, assim como a síntese de outros derivados de **2** estão em andamento de modo a verificar a importância do grupo ácido carboxílico para a atividade relatada dos mesmos.



Esquema 1. Condições: i) H_2SO_4 3M, refluxo, 24 h; ii) Reagente de Jones, 30 min, $0^\circ C$; iii) $NH_3OH.HCl$, piridina, refluxo, 24 h, 45%; iv) Anidrido (acético, succínico ou ftálico), DMAP (cat.), piridina, refluxo, 24 h, 30-90%.

Conclusões

Os resultados, embora em caráter preliminar, já permitem indicar que funcionalizações químicas do ácido glicirretínico (**2**) podem levar a compostos com atividade inibidora da enzima trombina superior à glicirrizina.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq e FAPERJ pelo auxílio financeiro.

¹ Graebin, C. S.; Verli, H.; Guimarães, J. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1595.

² Mendes-Silva, W.; Assafim, M.; Ruta, B.; Monteiro, R. Q.; Guimarães, J. A.; Zingali, R. B. *Thromb. Res.* **2003**, *112*, 93.

³ Francischetti, I. M.; Monteiro, R. Q.; Guimarães, J. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *235*, 259.