

Derivados semi-sintéticos do alcalóide licorina: citotoxicidade contra células amitocondriadas

Raquel B. Giordani^{1*} (PQ), Celso O. R. Junior² (PG), Jean Paulo de Andrade³ (PG), Jaume Bastida³ (PQ), José Angelo S. Zuanazzi¹ (PQ), Tiana Tasca¹ (PQ), Mauro V. de Almeida² (PQ) *raquebg@hotmail.com

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Farmácia, Rua Gal Gustavo Cordeiro de Farias s/n, 59010-180, Natal, RN.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Av. Ipiranga 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS.

³Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Química, Campus Martelos, 36036-900, Juiz de Fora, MG.

⁴Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia, Avda. Diagonal 643, E-08028, Barcelona, Spain.

Palavras Chave: Alcalóides, Licorina, Amaryllidaceae, *Trichomonas vaginalis*

Introdução

A licorina é um alcalóide isolado a partir de espécies de Amaryllidaceae e apresenta amplo espectro de atividades farmacológicas, especialmente em nível mitocondrial, com reconhecida atividade citotóxica seletiva contra linhagens celulares tumorais, susceptíveis e resistentes.¹ O parasito *Trichomonas vaginalis* é o causador da tricomonose, DST de origem não viral mais comum no mundo. Paralelamente, esse organismo pode ser considerado modelo de estudos porque é um eucarioto sem mitocôndrias, organela intimamente envolvida nos mecanismos bioquímicos de morte celular. A licorina tem efeito citostático contra *T. vaginalis* e o mecanismo de ação está envolvido com atraso no ciclo celular e um inédito conjunto de efeitos que falham em cumprir os critérios de morte celular já descritos para o parasito.² Esses resultados sugerem que a licorina pode desenvolver um mecanismo alternativo de citotoxicidade via extra-mitocondrial em células eucarióticas. Para complementar nossas investigações, este trabalho descreve a semi-síntese de seis derivados da licorina e a avaliação das suas respectivas atividades anti-*T. vaginalis*.

Resultados e Discussão

Licorina (**1**) foi isolada a partir dos bulbos de *Hippeastrum santacatarina* (Traub) Dutilh.³ A Figura 1 representa as estratégias de síntese para obtenção dos derivados: 1,2-di-O-acetil-licorina (**2**); 2-O-lauroil-licorina (**3**); 1,2-di-O-benzoil-licorina (**4**); 2-O-benzoil-licorina (**5**); 2-O-*p*-nitrobenzoil-licorina (**6**) e 1-O-*p*-nitrobenzoil-licorina (**7**). O ensaio anti-*T. vaginalis* demonstrou que nenhum derivado apresentou menor citotoxicidade em relação à (**1**). O melhor resultado foi obtido com 2-O-lauroil-licorina: 94% mais citotóxico em comparação à molécula original (**1**). Destaca-se que os estudos de relação estrutura-atividade de derivados da licorina, frente a outros parasitos e a células tumorais, indicam requisitos estruturais diferentes desses apontados para células amitocondriadas.⁴

35^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

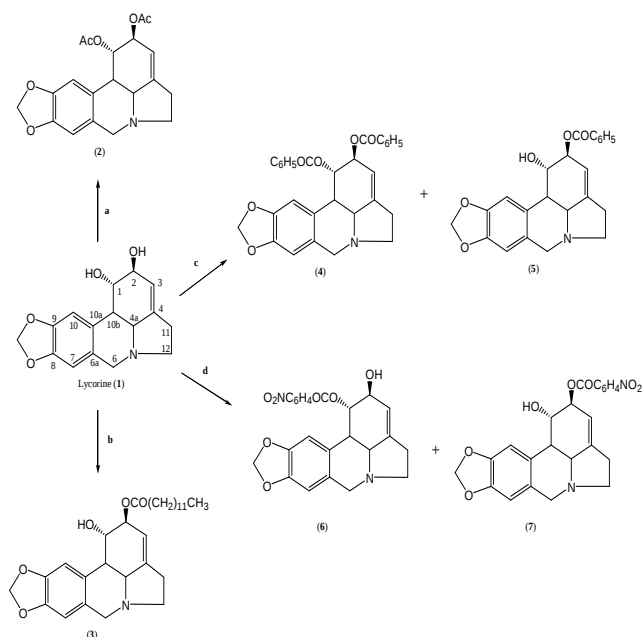


Figura 1. Reagentes e condições: (a) Ac₂O, DMAP, piridina (pi); (b) CH₃(CH₂)₁₀COCl, DMAP, pi; (c) C₆H₅COCl, DMAP, diclorometano, pi; (d) *p*-NO₂C₆H₄COCl, DMAP, diclorometano, pi.

Conclusões

A semi-síntese dos derivados (**3**) e (**5-7**) é descrita pela primeira vez. Considerando as células amitocondriadas, a lipofilia contribuiu diretamente para o aumento da citotoxicidade da licorina. Os ésteres de cadeia longa podem ser indicados como ponto de partida para síntese de derivados visando estabelecer uma relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq e FAPERGS, pelo apoio financeiro.

¹ Lamoral-Theys, D.; Andolfi, A.; Cimmino, A.; Le Calvé, B.; Bruyère, C.; Dubois, V.; Kiss, R. e Evidente, A. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6244.

² Giordani, R. B.; Vieira, P.; Weizenmann, M.; Rosemberg, D.; DeCarli, G.; Bogo, M.; Zuanazzi, J. A. e Tasca T. *Phytochemistry*. **2011**, 72, 645.

³ Giordani, R. B.; Pagliosa, L. B.; Henriques, A. T.; Dutilh, J. H. e Zuanazzi, J. A. *Quim. Nova*. **2008**, 31, 2042.

⁴ Cedron, J. C.; Gutierrez, D.; Flores, N.; Ravelo, A. G. e Estevez-Braun, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4694.