

CYTOTOXIC POTENTIAL OF DERIVATIVES OF NATURAL PRODUCTS FROM *PLUCHEA SAGITTALIS*

Ana C. de Carvalho¹ (PG), Sebastião da C. Silva² (PQ), João H. G. Lago¹ (PQ), Carlos R. Figueiredo³ (PQ), Rafael C. Guadagnin¹ (PQ) e Thiago A. M. Veiga^{1*} (PQ)

¹Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Diadema – SP, Brasil; ²Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Faculdade de Química, Marabá – PA, Brasil; ³Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil.

*tveiga@unifesp.br

Palavras Chave: derivados sintéticos, produtos naturais, potencial citotóxico, *Pluchea sagittalis*.

Abstract

In this communication we describe the phytochemical study of *Pluchea sagittalis*, the synthesis of some derivatives and their cytotoxic potential.

Introdução

O câncer é a segunda causa de morte da população na maioria dos países desenvolvidos¹. Diversos metabólitos secundários produzidos por plantas têm sido explorados e muitos deles já são utilizados no tratamento do câncer. Cerca de 70% dos quimioterápicos utilizados no tratamento de câncer foram inspirados em compostos de origem natural². Neste trabalho foi realizado o estudo fitoquímico dos extratos em acetato de etila das folhas e raízes de *Pluchea sagittalis* (Asteraceae)³. Foram realizadas modificações estruturais em alguns dos compostos isolados e todos os compostos obtidos estão sendo avaliados frente ao potencial citotóxico. Esta abordagem estabelecerá uma comparação entre o potencial citotóxico dos produtos naturais e seus derivados sintéticos, além de possíveis correlações entre estrutura e atividade.

Resultados e Discussão

Através de diferentes técnicas cromatográficas foi possível o isolamento de cinco metabólitos: 3,5-dihidroxi-6,7,3',4'-tetrametoxiflavunol (**1**), 3,4-dimetoxibenzaldeído (**2**), 2,3,4-trihidroxibenzaldeído (**3**), 5-hidroxiacetilfurfural (**4**) e isovanilina (**5**). Os compostos **2** - **5** foram avaliados frente ao potencial citotóxico. Após a avaliação inicial, alguns destes metabólitos (**2** e **5**) foram adquiridos (Sigma-Aldrich), a fim de ter as suas estruturas modificadas (Figura 1) por várias metodologias sintéticas, o que levou à obtenção de 18 derivados. Entre os compostos apresentados na Figura 1B, foram obtidos primeiramente o composto **11** e seu derivado reduzido **18**. Ambos foram avaliados (Tabela 1), no entanto apenas o derivado **18** foi ativo frente à linhagem MCF-7 (câncer de mama). Essa observação sugere que a redução do grupo carbonila em C1 é de grande importância para a citotoxicidade observada⁴. Dessa forma, foram preparados os compostos **6** a **10** e **12** para posterior redução dos mesmos (Figura 1B). Neste trabalho, apresentamos a obtenção dos derivados **13** a **17** e **19**, os quais contêm o grupo hidroximetilênico em C-1, bem como as cadeias lipofílicas com tamanhos variados em C-3. Esperamos assim

estabelecer a correlação entre o comprimento da cadeia lipofílica com o índice de seletividade e citotoxicidade, e assim comparar com o efeito observado para o derivado **18**. Os compostos **13** à **17** e **19** se encontram em fase de avaliação citotóxica.

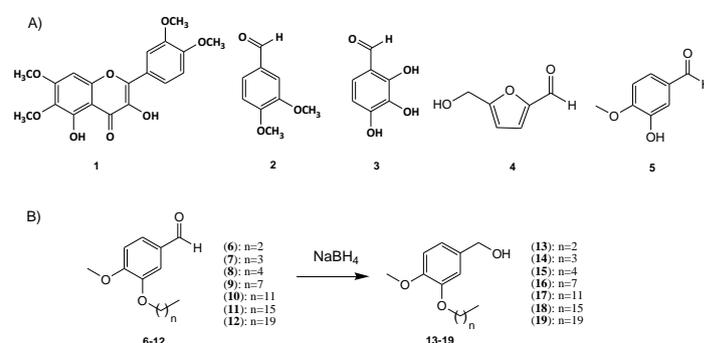


Figura 1. A) Compostos isolados de *Pluchea sagittalis* (1-5) B) Esquema reacional para obtenção dos derivados (6-19)

Tabela 1. Cl₅₀ (µg/mL) dos derivados sintéticos que apresentaram atividade citotóxica em linhagens tumorigênicas e não tumorigênicas.

Compostos com atividade citotóxica	Linhagens celulares					
	B16F10-Nex2	HL-60	MCF-7	A2058	HeLa	T75
11	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18	73 ±0.9	72 ±1.3	47 ±2	46 ±0.9	75 ±4	54 ±7.2
Cisplatina	7,1	3	>250	16,5	7	>250

Conclusões

A avaliação do potencial citotóxico do derivado **18** em comparação ao seu precursor (**11**), motivou a preparação de novos derivados sintéticos (**13** a **17** e **19**) através da redução dos compostos (**6** a **10** e **12**). A estrutura dessas moléculas sugere que a presença da porção lipofílica em C3 e do grupo hidroximetilênico em C1 são de fundamental importância para manutenção da atividade.

Agradecimentos

CNPQ, VALE S.A., FAPESP e UNIFESP.

¹Prakash, O. et al. *American J. Biological Sci*, 1, 104-115, 2013.

²Watanabe, M. A. E. et al. *Pharm. Pharmacol*, 63, 1378-1386, 2011.

³Barros, I.M.C. et al. *Jornal of Ethnopharmacology*, 106: 317-320, 2006.

⁴Carvalho, A.C. et al. *Brazilian Conference of Natural Products*, 2015.