

***Alchornea glandulosa* COMO FONTE DE ALCALÓIDES GUANIDÍNICOS POTENCIALMENTE ANTITUMORAIS.** Daniela Sayuri Matsumoto, Dulce Helena Siqueira Silva, Flávia Sayuri Fujii, Luis Octávio Regasini – Química – Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química - Câmpus de Araraquara.

Alchornea glandulosa é uma espécie dióica, que no Brasil está distribuída do RJ ao RS, sendo pioneira e freqüente em beiras de rios e planícies aluviais da Floresta Pluvial Atlântica¹. O estudo químico do extrato etanólico de *A. glandulosa* desenvolvido no laboratório NuBBE revelou a presença de substâncias com atividade antitumoral e antioxidante, sendo isolados até o momento os alcalóides guanidínicos (figura 1) que inibiram o crescimento de células tumorais de leucemia, cólon humano, mama e melanoma, pelo método MTT; um flavonóide glicosilado 3-o-glicopiranosil-kaempferol (5), o triterpeno ácido 3-*O*-acetil-aleuritólico, os esteróides estigmasterol e estigmast-4-en-3-ona (figura 2). O alcalóide guanidínico pteroginina (1) mostrou forte atividade sobre as linhagens tumorais, sendo potencial candidato a fármaco antitumoral². Além disso, a fração AcOEt de *A. glandulosa* mostrou atividade sobre a liberação de H₂O₂, NO e TNF- α produzido nos macrófagos peritoniais ativados com lipopolissacarídeos. Análise de CCDC dessa fração mostrou diversos constituintes, incluindo flavonóides, que podem apresentar atividade anti-inflamatória, sugerindo um potencial uso terapêutico no controle de doenças inflamatórias³.

Neste sentido o presente trabalho teve como objetivo o estudo químico dos caules de *A. glandulosa* visando o isolamento de alcalóides guanidínicos com potencial antiproliferativo sobre células tumorais, bem como outros metabólitos secundários antioxidantes e/ou antiproliferativos; a determinação estrutural dos seus constituintes químicos, preferencialmente os bioativos; e a síntese e avaliação de atividade antiproliferativa de *N*-alquilguanidinas: *N*-butilguanidina, *N*-cicloexilguanidina, *N*, *N*-diisopropilguanidina e *N*-isopropilguanidina^{4,5}.

Baseado nos resultados positivos obtidos da avaliação da atividade antiinflamatória *in vitro* da fase AcOEt das folhas de *A. glandulosa*⁶, realizou-se o fracionamento dessa fase a fim de se obter os metabólitos responsáveis por tal atividade. Esse fracionamento da F.AcOEt (2,0g) do extrato metanólico das folhas de *Alchornea glandulosa* foi iniciado por cromatografia de permeação em gel (CPG, Sephadex[®] LH-20, 130 x 3,0cm), eluída com metanol. Foram obtidas 21 frações que estão sendo analisadas por CCDC, utilizando soluções reveladoras de anisaldeído sulfúrico e NP-PEG para detecção de flavonóides. Foram encontradas substâncias fenólicas nas frações AcOEt-10; AcOEt-11 e AcOEt-14, confirmado com o revelador NP-PEG, específico para essa classe de substâncias. Essas frações também foram analisadas via cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector arranjo de diodos (CLAE - DAD), utilizando um gradiente exploratório [água:metanol (5→100% metanol, 30 min.)], a fim de se detectar as subfrações com perfil cromatográfico mais simples para dar continuidade ao fracionamento cromatográfico.

Para preparação de derivados guanidínicos 1 foram adicionados em um balão fechado monotubulado e equipado com agitador magnético, 1,0 mmol de bis-Boc-S-metilisotioúrea (obtida em etapas anteriores), 1,1 mmol de benzilamina (BzNH₂) e 3,0 mmol de trietilamina (TEA) a 10,0 mL de DCM, sob atmosfera inerte de gás nitrogênio. A evolução das reações foi acompanhada por meio de cromatografia em camada delgada comparativa, até desaparecimento aparente do reagente limitante. Após 4 horas, diluiu-se o meio reacional em água, e esse foi submetido à partição líquido-líquido. À fase orgânica foram adicionados 2,0 g de Na₂SO₄, sendo filtrada e seca em evaporador rotatório. Os produtos brutos foram purificados por meio de cromatografia em coluna de fase normal, empregando eluição isocrática com Hex: AcOEt (85:15). Esse derivado guanidínico 1 foi obtido na forma de um pó branco com 92 % de rendimento (figura 3). A confirmação da obtenção do derivado guanidínico foi realizada a partir da análise dos seus espectros de RMN de ¹H e ¹³C mono e bidimensionais.

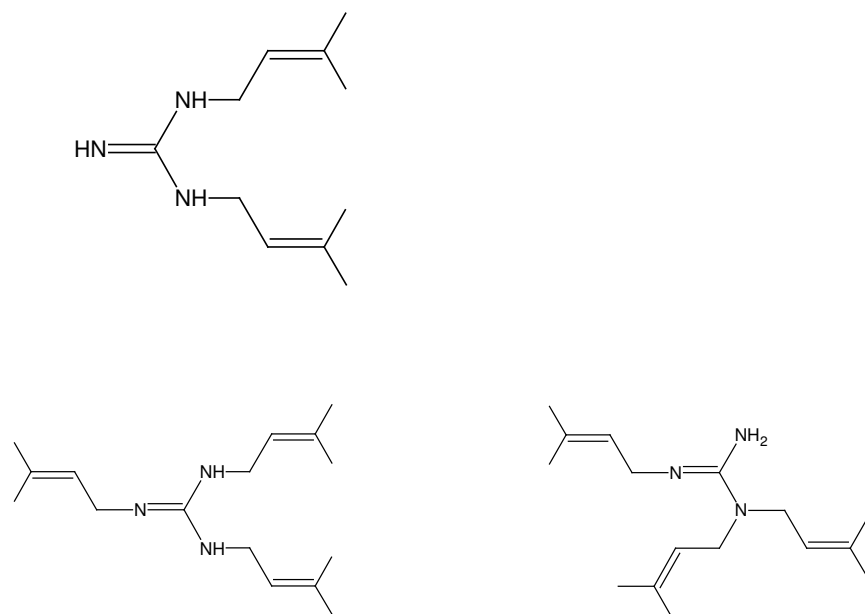


Figura 1: alcalóides guanidínicos de *Alchornea glandulosa*

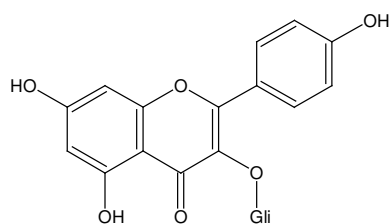


Figura 2: Flavonóides e terpenóides de *Alchornea glandulosa*



Figura 3: Alcalóide guanidínico sintetizado a partir de bis-Boc-S-metilisotiuréia

Referências Bibliográficas

- 1 Lorenzi, H. **Árvores Brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas e árvores nativas do Brasil. Nova Odessa: Plantarum, p. 352, 1992.
- 2 Conejero, L. S.; Ide, R. M.; Nazari, A. S.; Saragiotto, M. H. Constituintes químicos de *Alchornea glandulosa* (EUPHORBIACEAE). **Química Nova**, v.26, p.825-827, 2003.
- 3 LOPES, F. C. M., Tamara Regina CALVO, Wagner VILEGAS, and Iracilda Zeppone CARLOS*, **Biological Pharmaceutical Bulletin**, **28**,1726-1730, September 2005
- 4 Borkosky, S.; Valdés, D. A.; Bardón, A.; Díaz, J. G. I.; Herz, W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Eirmocephala megaphylla* and *Cyrtocymura cincta*. **Phytochemistry**, v.42, p.1637-1639, 1996.
- 5 Okada, N.; Shirata, K.; Niwano, M.; Koshino, H.; Uramoto, M. Immunosuppressive activity of a monoterpene from *Eucommia ulmoides*. **Phytochemistry**, v.37, p.281-282, 1994.
- 6 Lopes, F.C.M. Avaliação da atividade imunológica *in vitro* de *Alchornea spp* quanto à produção de peróxido de hidrogênio, óxido nítrico e fator de necrose tumoral- α por macrófagos murinos. Tese de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas-UNESP, Araraquara, 2004.

Bolsa: CNPq/PIBIC