

Estudo da relação estrutura química-atividade anti-*Leishmania* de chalconas sintéticas

Kaio de S. Gomes¹ (IC)*, Wender A. Silva² (PQ), Lennine R. Melo (PG)², Carlos Kleber Z. Andrade² (PQ), André G. Tempone³ (PQ), Patricia Sartorelli¹ (PQ), João Henrique G. Lago¹ (PQ)

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo – SP. ²Instituto de Química, Universidade de Brasília, DF. ³Centro de Parasitologia e Micologia, Instituto Adolfo Lutz – SP.
E-mail:kaiousouza.quimica06@gmail.com

Palavras Chave: Chalconas, *Leishmania* sp., estrutura-atividade.

Introdução

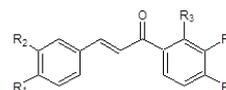
As leishmanioses são doenças que afetam humanos e animais, causadas por parasitas do gênero *Leishmania*.¹ Diversos produtos naturais vêm sendo investigados no que tange a atividade anti-*Leishmania*, sendo as chalconas um grupo que apresenta merecido destaque devido a atividade antiparasitária comprovada.^{2,3} Derivados pertencentes a tal classe de produtos naturais podem ser preparados através da condensação aldólica tipo Claisen-Schmidt utilizando-se cetonas e aldeídos com diferentes padrões de substituição no anel aromático para obtenção de compostos que não são obtidos naturalmente.⁴ Assim, nesse trabalho, foram sintetizadas diferentes chalconas seguido da avaliação do potencial frente a *Leishmania (L.) infantum* visando estabelecer relações estrutura-atividade.

Resultados e Discussão

As chalconas **1 – 20** (Figura 1) foram preparadas seguindo a metodologia descrita por Silva *et al.*⁴ A cetona (1 mmol) foi adicionada a uma solução de NaOH (10%) e EtOH (3 mL) e a mistura foi agitada durante 20 min em banho de gelo. Em seguida, o aldeído (1 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi acidificada com HCl (10%) e o precipitado obtido foi lavado com água fria, secado e purificado por recristalização. Após a purificação, os compostos obtidos foram caracterizados usando EM e RMN de ¹H.

Para avaliação da atividade anti-*Leishmania*, formas promastigotas de *L. (L.) infantum* foram mantidas em placas de 96 poços contendo 1x10⁶ células/poço. As chalconas foram dissolvidas em DMSO e meio M-119 para obter uma concentração de 200 µg/mL. Na sequência, as placas foram incubadas com os parasitas por 24h a 24°C. A viabilidade (% de morte dos parasitas) foi determinada usando o ensaio MTT a 550 nm. Os dados de atividade estão apresentados na Figura 1 e demonstram, de uma forma geral, que os compostos nitrogenados **6 - 12** (substituintes NMe₂ e NH₂) e **4, 7, 14, 16 e 19** (substituinte NO₂) além dos clorados **11, 13 e 15** apresentam atividade elevada (100% de morte a 200 µg/mL). Os dados sugerem a necessidade de tais substituintes tanto no anel A quanto no B das chalconas testadas, visto que o composto **1** mostrou-se inativo.

Figura 1. Estruturas das chalconas **1 – 20** e potencial anti-*Leishmania*



	R1+R2	R1	R2	R3	R4	R5	% morte <i>L. (L.) infantum</i>
1	OCH ₃ O	-	-	H	H	H	0
2	OCH ₃ O	-	-	OH	H	H	50
3	OCH ₃ O	-	-	H	H	OMe	50
4	OCH ₃ O	-	-	H	H	NO ₂	100
5	-	H	H	H	H	OMe	50
6	-	NMe ₂	H	H	H	H	100
7	-	NMe ₂	H	H	H	NO ₂	100
8	-	NMe ₂	H	OH	H	H	100
9	-	NMe ₂	H	H	OH	H	100
10	-	NMe ₂	H	H	NH ₂	H	100
11	-	NMe ₂	H	H	H	Cl	100
12	-	NMe ₂	H	H	H	OMe	100
13	OCH ₃ O	-	-	H	H	Cl	90
14	-	NO ₂	H	H	OH	H	100
15	-	Cl	H	H	H	OMe	90
16	-	NO ₂	H	H	H	OMe	100
17	OCH ₃ O	-	-	OCH ₂ CH ₂	H	H	50
18	-	H	H	OCH ₂ CH ₂	H	H	50
19	-	NO ₂	H	H	H	NO ₂	100
20	-	H	H	H	OH	H	90

Valores para interpretação: 0% - não houve morte do parasito = não ativo; 50% - morte de aproximadamente metade dos parasitos = fracamente ativo; 90% - morte da maioria dos parasitos = ativo; 100% - morte de 100% dos parasitos = Muito ativo. Concentração testada: 200 µg/mL.

Outro ponto que merece destaque é a presença dos grupos hidroxílicos e alílicos na posição R₃ no anel A. Se comparados ao composto **1**, observa-se um aumento no potencial anti-*Leishmania* visto que os compostos **2, 17 e 18** causaram a morte de 50% dos parasitas na mesma concentração.

Conclusões

Os resultados obtidos nesse estudo mostram que a presença de grupos nitrogenados ou clorados, tanto no anel A quanto no anel B de chalconas, causam 100% de morte do parasita na concentração testada, sugerindo assim que a presença de tais grupos seja importante no desenvolvimento de novos protótipos moleculares para o tratamento da leishmaniose, principalmente naqueles baseados na estrutura de produtos naturais bioativos. No entanto, novos estudos são necessários para avaliar a toxicidade destes compostos e para determinar sua seletividade.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP, CT INFRA nº 0970/01.

¹ Pasero, L. F. D *et al. Curr. Clin. Pharm.* **2014**, *9*, 187-204

² Silva-Jardim I. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1810-1823

³ Schmidt, T. J; *et al. Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2176-2228.

⁴ Silva, W. A. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 133-144.