

Avaliação antimalárica e síntese de lignanas ariltetralônicas

Tito da Silva ¹ (PG)*, Lucia Maria Xavier Lopes ² (PQ), Valter Ferreira de Andrade Neto ² (PQ), Antoniana Ursine Krettl ³ (PQ).

titosilv@posgrad.iq.unesp.br

Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química – UNESP, ² Departamento de Microbiologia e Parasitologia - UFRN e ³ Centro de Pesquisa René Rachou - FIOCRUZ).

Palavras Chave: *Holostylis*, antimalárica, ariltetralônica.

Introdução

A malária é uma doença parasitária responsável por cerca de 500 milhões de novos casos por ano no mundo, causando morte de 2-3 milhões de pessoas ¹. O principal causador da malária em humanos, *Plasmodium falciparum*, tem apresentado resistência às drogas sintéticas rotineiramente utilizadas no tratamento da malária. Novos modelos de substâncias com atividade antiparasitária como artemisinina, isolada da *Artemisia annua*, têm sido obtidos de diferentes plantas ². Visando avaliação da susceptibilidade do *P. falciparum* à lignanas ariltetralônicas e obtê-las por via sintéticas realizou-se teste antimalárico “*in vitro*” e síntese destas lignanas, os quais são descritos no presente trabalho (figura 1).

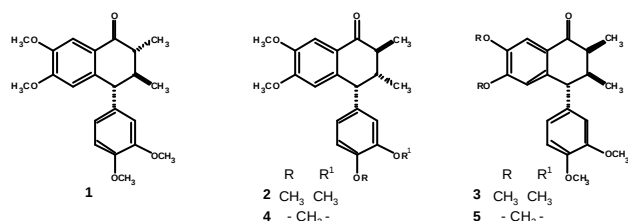


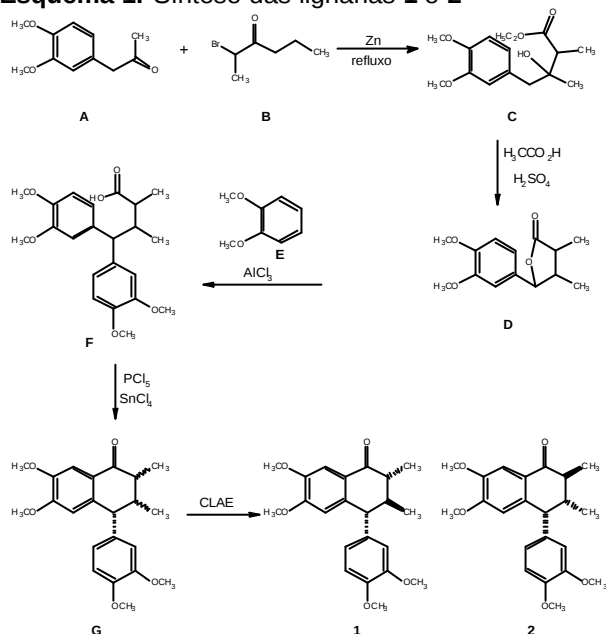
Figura 1. Substâncias isoladas de *H. reniformis*.

Resultados e Discussão

As lignanas **1-5** foram obtidas após fracionamento dos extratos hexânicos e acetônicos de *H. reniformis* em CC, seguido por CCDP e CLAE semipreparativa. As elucidações estruturais destas substâncias foram realizadas por técnicas espectrométricas ³. As lignanas foram submetidas a ensaios biológicos *in vitro* empregando-se cepas BH26/86 de *Plasmodium falciparum*, parcialmente resistente à cloroquina. A inibição do crescimento de *P. falciparum* pelas lignanas foram avaliadas *in vitro* por ensaios de incorporação de [³H]-hipoxantina, método empregado por Desjardins ⁴ e modificado por Zalis ⁵. As lignanas testadas apresentaram atividades inibitórias no crescimento do parasito e diminuíram a viabilidade do mesmo. Comparando-se o IC₅₀ destas lignanas verifica-se que a atividade da substância **3** é semelhante a do controle cloroquina e que as substâncias **1**, **2** e **4** também são significativamente

ativas. Em vista dos resultados obtidos realizou-se síntese das lignanas **1** e **2**, empregando o protocolo de Adjangba ⁶. Também foram realizadas sínteses totais destas substâncias empregando-se radioisótopos de hidrogênio ²H e ³H (D₂O e T₂O), com rendimento médio de 55%.

Esquema 1. Síntese das lignanas 1 e 2



Conclusões

Lignanas ariltetralônicas diminuem a susceptibilidade do *Plasmodium falciparum* (parcialmente resistente à cloroquina) podendo-se considerá-las como candidatas à antimaláricos.

Agradecimentos

Ao CNPq e à FAPESP, pela bolsa de estudo e apoio financeiro.

¹ World Health Organization. (WHO). 2003.

² Kayser, O., Kiderlen, A.F. Brun, R. 2001. *Planta Med.* 67, 718.

³ Silva, T.; Lopes, L. M. X. 2004. *Phytochemistry*, 65, 751.

⁴ Desjardins, R. E.; et. Al. 1979. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16, 710.

⁵ Zalis, M. G.; et. al. 1998. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 58, 630.

⁶ Adjangba, S. M.; Billet, M. Denise. *Bulletim Societe Chimique France*. **1962**, 1970