

Obtenção de fenolatos com potencial atividade leishmanicida

José Quinoces¹(PQ)*, Clizete A Sbravate Martins³ (PQ), Daniela G. Rando^{1,2}(PQ), José Mário de F. Balanco⁴ (PQ), Carolina P. Gonçalves¹(IC), Diego Conrado P. Rossi¹ (TC), Sabrina de Bastos A. da Silva¹ (TC), Reginaldo P. Santos¹(TC)

1. Grupo de Síntese Orgânica, UNIBAN, São Paulo, Brasil; 2. Depto. de Farmácia USP; 3. UNICAPITAL, São Paulo; 4. Depto de Parasitologia, ICB-USP.

Palavras chave: Síntese, Fenolatos, Leishmanicidas

Introdução

Leishmaniose é um dos maiores problemas mundiais em saúde pública, principalmente em países subdesenvolvidos. A estimativa do número anual é de 1-1,5 milhões de pessoas acometidas no mundo, nos casos de leishmaniose cutânea e 500.000 casos de leishmaniose visceral¹.

Falhas terapêuticas, toxicidade e resistência parasitária têm induzido a busca de novas drogas leishmanicidas².

Resultados e Discussão

A avaliação da atividade do composto 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona (HB-1) foi feita pela incubação de formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* em meio de cultura contendo diferentes concentrações do composto, seguida da determinação da viabilidade celular pelo MTT.

O efeito de HB-1 foi dose e tempo dependente. Concentrações acima de 12,5 µg/mL têm nítido efeito leishmanicida, em 24-48 horas de incubação, Concentrações inferiores têm efeito leishmaniostático, mas não inviabilizam 100% das formas promastigotas. Experiência semelhante mostrou que formas amastigotas-símile tiveram 100% de mortalidade com 5 µg/mL de HB-1.

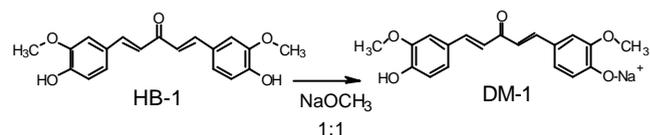
Quadro 1. Determinação pelo método de MTT da viabilidade de formas promastigotas de *Leishmania* (*L*) *amazonensis* incubadas com HB-1, em meio RPMI (nº. inicial: 10⁶ promastigotas / mL de meio).

Concentração de HB1 (µg/mL)	Viabilidade celular*			
	Tempo de incubação (horas)			
	24	48	72	144
0 (controle RPMI)	0,067	0,080	0,074	0,031
100	0,016	0,012	0,011	0,011
50	0,008	0,004	0,005	0,005
25	0,004	0,005	0,002	0,005
12,5	0,010	0,004	0,003	0,005
branco	0,010	0,012	0,012	0,012

* Expressa pela densidade óptica 595/690 nm, valor médio das duplicatas

Frente a estes resultados promissores e procurando-se evitar eventual efeito tóxico do DMSO, diluente de HB-1, em futuros ensaios *in vitro* e *in vivo*, foi sintetizado o sal sódico de HB-1, que apresenta maior hidrossolubilidade.

O fenolato foi obtido partindo-se da pentadienona e solução de metóxido de sódio em relação 1:1. Depois de roteo evaporar o metanol isola-se o composto 4-[5-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-oxo-penta-1,4-dienil]-2-metoxi-fenolato de sódio, DM-1 com rendimentos quase quantitativos e alta pureza.



O derivado monossódico apresenta coloração vermelha escuro.

Fórmula geral: C₁₉H₁₇O₅Na. Massa Molecular: 348

Rendimento: 90%. **UV-VIS:** Máximo de absorção é de 388 nm em água. Mediante a acidificação com ácido clorídrico o monossal transforma-se na correspondente 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)penta-1,4-dien-3-ona, que é extraída com éter etílico ou clorofórmio ou acetato de etila e caracterizada espectroscopicamente.

Em novas condições padronizadas para os testes de DM-1 contra *Leishmania* (incubação *in vitro* em tampão, por 24 horas, seguida de MTT) demonstrou-se que concentrações acima de 25 µg/mL provocam 100% de mortalidade dos parasitos.

Conclusões

Os compostos HB-1 e DM-1 possuem franca ação leishmanicida, determinando 100% de mortalidade dos parasitos em tempos reduzidos (24 horas) e concentrações tão baixas quanto 12,5 µg/mL e 25 µg/mL, respectivamente.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP pelo apoio financeiro outorgado, processos: 04/11351-0 e 04/11352-6.

¹ DESJEUX, P. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* **2004**, 27(5): 305-18.

² CROFT, S. L. and G. H. COOMBS (2003). *Trends Parasitol*, **2003**, 19 (11): 502-8.