

A metilação da sakuranetina de *Baccharis retusa* DC. (ASTERACEAE) poderia afetar sua atividade antileishmania e tripanocida?

Simone S. Grecco^{1,*}, Patricia Sartorelli¹, Juliana Q. Reimão², André G. Tempone², Rodrigo L. O. R. Cunha³, Paulete Romoff⁴, Marcelo J. P. Ferreira⁴, Oriana A. Fávero⁴, João Henrique G. Lago¹

*1-Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo -Campus Diadema, 09972-270 Diadema-SP, Brasil. 2-Laboratório de Toxinologia Aplicada, Serviço de Parasitologia, Divisão de Biologia Médica, Instituto Adolfo Lutz, Avenida Dr. Arnaldo, 351, 8º andar. Cerqueira César, CEP 01246-000 – São Paulo – SP. 3-Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, CEP 09090-400 - Santo Andre, SP – Brasil. 4-Centro de Ciências e Humanidades, Universidade Presbiteriana Mackenzie, 01302-907, São Paulo-SP, Brasil. (e-mail: simonegrecco@hotmail.com)

Palavras Chave: *Baccharis retusa*, flavonóides, sakuranetina, atividade antileishmania e tripanocida

Introdução

Espécies de *Baccharis* constituem-se fontes de diversos compostos antiparasitários, tais como derivados fenólicos e terpenóides¹. Neste trabalho, descreve-se o isolamento da flavanona sakuranetina (**1**) da fase em CH₂Cl₂ do extrato MeOH das partes aéreas *Baccharis retusa*. Este composto, bem como seu derivado sintético metilado, 4'-metileter-sakuranetina (**2**), foram avaliados quanto ao potencial antileishmania e tripanocida e mostraram diferentes respostas frente aos parasitas testados.

Resultados e Discussão

As partes aéreas (folhas e galhos) de *Baccharis retusa* foram coletadas em Campos do Jordão/SP em julho de 2008. Após secagem e moagem, o material foi extraído com hexano e posteriormente com MeOH. Após adição de MeOH:H₂O 1:1, o extrato MeOH foi particionado com CH₂Cl₂ e com AcOEt. A fase em CH₂Cl₂ foi fracionada em gel de sílica (gradiente de CH₂Cl₂-AcOEt-MeOH) fornecendo 8 frações. A fração 2 (3,26 g) foi purificada em gel de sílica (gradiente de CH₂Cl₂-AcOEt-MeOH), na qual a fração 2/3 (736 mg) mostrou-se constituída pelo flavonóide sakuranetina (**1**), após análise por RMN e espectrometria de massas. Parte do composto **1** (100 mg) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e submetido a reação de metilação com CH₃I (0,63 mL), K₂CO₃ (1g) e brometo de trimetil-cetilamonio como catalisador (Figura 1), obtendo-se 60 mg (57,2%) de 4'-metileter-sakuranetina (**2**), cuja estrutura foi definida por RMN e espectrometria de massas.

Os compostos **1** e **2** foram avaliados contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. major* e *L. chagasi*, bem como testados com amastigotas de *L. chagasi*. A fim de avaliar a atividade antiparasitária contra outros protozoários, foi estudada a atividade *in vitro* dos compostos contra tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*. Finalmente os compostos foram avaliados quanto a sua citotoxicidade utilizando células dos rins de macacos rhesus (LLC-MK2) e células de monócitos tumorais (THP-1)². Os resultados mostrados na tabela 1 permitem estabelecer correlações preliminares a respeito da estrutura/atividade biológica destes compostos, visto que **1** apresentou potencial expressivo para os parasitas testados ao passo que **2** mostrou-se totalmente inativo. Considerando-se que **1** e **2** diferem-se apenas no substituinte ligado a C-4', é

possível inferir que presença de uma hidroxila ligada ao carbono C-4' é fundamental para a atividade frente a *Leishmania* spp. e *T. cruzi* de flavonoides derivados na sakuranetina.

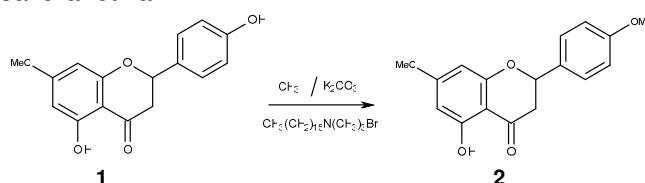


Figura 1. Preparação de **2** a partir da metilação de **1**.

Tabela 1. Efeitos antiparasitários e citotóxicos dos flavonóides sakuranetina (**1**) e 4'-metileter-sakuranetina (**2**).

Células	IC ₅₀ (µg/mL)	
	1	2
<i>T. cruzi</i> (tripomastigotas)	20,39	-
<i>T. cruzi</i> (amastigotas)	-	-
<i>L. chagasi</i> (promastigotas)	40,14	-
<i>L. chagasi</i> (amastigotas)	45,39	-
<i>L. amazonensis</i> (promastigotas)	53,95	-
<i>L. major</i> (promastigotas)	56,96	-
<i>L. braziliensis</i> (promastigotas)	49,71	-
LLC-MK2	31,07	-
THP-1	49,51	-

Drogas Padrão: IC₅₀ Benzonidazol, 47,54µg/mL (tripomastigotas de *T. cruzi*); IC₅₀ Pentamidina 0,16 µg/mL (*L. chagasi*), IC₅₀ 0,043 µg/mL (*L. amazonensis*), IC₅₀ 0,28 µg/mL (*L. major*) IC₅₀ 0,11µg/mL (*L. braziliensis*); IC₅₀ Glucantime 27µg/mL (amastigotas de *L. chagasi*); IC₅₀: concentração inibitória 50%. Legenda : - inativo.

Conclusões

Tendo em vista os resultados apresentados neste estudo, podemos concluir que a metilação em C-4' da sakuranetina causa alterações nas respostas observadas para formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania* sp. e tripomastigotas de *T. cruzi*. Além disso, os resultados indicam que o composto natural **1**, se devidamente estudado, pode ser utilizado como ferramenta no estudo do desenvolvimento de novas drogas e terapias contra doenças negligenciadas.

Agradecimentos

O presente trabalho foi financiado pela FAPESP e CNPq.

¹ Verdi, L.G. et al., *Quím Nova* **2005** 28, 85.

² Tada, H. et al., *J Immunol Meth* **1986**, 93,157.