

Atividade anti-leishmania de derivados semi-sintéticos do poligodial

Murillo C. Mecchi (PG)¹, Patricia Sartorelli (PQ)¹, Erika G. Pinto (PG)², André G. Tempone (PQ)², Alberto de Oliveira (PQ)³, Raquel Maria F. de Sousa (PG)³, Paulete Romoff (PQ)⁴, Oriana A. Fávero (PQ)⁴, Marcelo José P. Ferreira (PQ)⁴, João Henrique G. Lago (PQ)¹

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo. ²Laboratório de Toxinologia Aplicada, Departamento de Parasitologia, Instituto Adolfo Lutz. ³Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia. ⁴Centro de Ciências e Humanidades e Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie (e-mail: murillo_trp@yahoo.com.br)

Palavras Chave: poligodial, drimendiol, diacetato de drimendiol, atividade anti-leishmania

Introdução

A espécie *Drymis brasiliensis* é utilizada na medicina popular devido a suas propriedades antialérgica, antiinflamatória, antinociceptiva e antiespasmódica.¹ Estudos anteriores mostraram que extratos de *D. brasiliensis* bem como do seu principal derivado, o sesquiterpeno poligodial, apresentam elevado potencial antiparasitário (antileishmania e tripanocida) em ensaios *in vitro*.² Em continuação a esses estudos, no presente trabalho foram preparados dois derivados do poligodial cujos potenciais frente a *L. (L.) infantum chagasi* foram avaliados.

Resultados e Discussão

O sesquiterpeno poligodial foi obtido a partir do extrato hexânico das cascas do tronco de *D. brasiliensis*, após sucessivos fracionamentos cromatográficos.² Para a obtenção do drimendiol (**2**), foi preparada uma solução de poligodial (**1**, 0,29 mmol) em 14 mL de MeOH onde foram adicionados 0,034 g de NaBH₄. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Decorrido esse período, foi realizado o *work up* usual e o produto foi extraído com AcOEt e secado. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado em coluna de gel de sílica (hexano:AcOEt 3:7) de onde foi obtido um sólido branco (0,24 mmol; 83%). Para obtenção do composto do diacetato de drimendiol (**3**), parte de **2** (0,20 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ onde foram adicionados 2 mL de Ac₂O. Após *work up*, o produto foi extraído com AcOEt e secado. A evaporação do solvente seguido da purificação em coluna de gel de sílica (hexano:AcOEt 3:7) forneceu um sólido branco (0,19 mmol; 97%). As estruturas dos compostos **1** - **3** foram definidas através das análises dos respectivos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, seguido da comparação com dados descritos na literatura.³

De acordo com o apresentado na tabela 1, as formas promastigotas de *L. (L.) infantum chagasi* mostram-se susceptíveis ao sesquiterpeno poligodial (**1**) com valor de IC₅₀ de 62,11 µg/mL. Visando estabelecer informações a respeito das relações estrutura/atividade do poligodial, os derivados **2** e **3** foram também testados e apresentaram valores de IC₅₀ de 72,82 e 28,47 µg/mL, respectivamente. Quando os valores de IC₅₀ são comparados, é possível observar que o composto **2** teve sua atividade diminuída após a redução dos grupos

aldeído ao passo que o composto **3**, que se difere do **2** apenas pela inserção de dois grupos acetato em C-11 e C-12, se mostrou duas vezes mais ativo do que o poligodial. No entanto, apesar da eficácia desses compostos, os derivados do poligodial não foram mais ativos que fármaco usado como controle positivo (pentamidina), o qual mostrou um valor de IC₅₀ de 0,36 µg/mL.

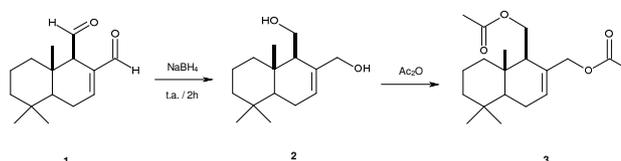


Tabela 1. Potencial frente a formas promastigotas de *L. (L.) infantum chagasi* para os compostos **1** - **3**.

Composto	IC ₅₀ / µg/mL
1	62,11 (55,14 – 69,65)
2	72,82 (49,97 – 106,10)
3	28,47 (25,78 – 31,44)

controle positivo – pentamidina: IC₅₀ 0,36 µg/mL

Conclusões

No presente trabalho, foi avaliado o potencial *in vitro* do poligodial (**1**) e dois derivados semi-sintéticos: drimendiol (**2**) e diacetato de drimendiol (**3**) frente a formas promastigotas de *L. (L.) infantum chagasi*. Os resultados obtidos indicaram uma diminuição do potencial quando o derivado reduzido foi obtido, porém um aumento significativo foi observado a partir da esterificação deste composto (grupos acetato). Frente aos resultados obtidos, pode-se inferir que estudos com outros derivados do poligodial poderiam fornecer novos, mais potentes e menos tóxicos protótipos com ação anti-leishmania.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹Lindoso JA et al *Rev Inst Med Trop* **2009**, *51*, 247.

²Corrêa DS et al *Parasitol Res* **2011**, *109*, 231.

³Matsuda H et al *Bioorg Med Chem Lett* **2002**, *12*, 477.