

Avaliação da atividade esquistossomícida *in vitro* de algumas 4-metilcumarinas

André L. L. Mantovani¹ (PG)*, Marcos F. P. Botelho² (PG), Paulo M. Donate² (PQ), Lizandra G. Magalhães¹ (PQ), Antônio E. M. Crotti^{1,2} (PQ)

¹ Universidade de Franca, Av. Dr. Armando Salles Oliveira, 201, 14404-600, Franca-SP, Brasil.

² Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP, Brasil

*a12sagitary@yahoo.com.br

Palavras Chave: 4-metilcumarinas, síntese *one pot*, *Schistosoma mansoni*

Introdução

As cumarinas e seus derivados têm sido investigadas quanto a várias atividades biológicas e farmacológicas. Dentre as cumarinas, as 4-metilcumarinas são conhecidas por suas atividades antiinflamatória, diurética e espermatogênica¹. Entretanto, não há na literatura estudos sobre a atividade de 4-metilcumarinas contra *Schistosoma mansoni*, o parasito causador da esquistossomíase. Esta doença é uma das parasitoses mais prevalentes no mundo, sendo superada apenas pela malária². A possibilidade de resistência aos fármacos utilizados, principalmente ao praziquantel, tem impulsionado a busca por novos fármacos.³

O objetivo do presente trabalho foi obter algumas 4-metilcumarinas através de síntese *one pot* assistida por micro-ondas, na ausência de solventes e avaliar suas atividades esquistossomícidas *in vitro*.

Resultados e Discussão

As 4-metilcumarinas **1** (7-hidróxi-4-metilcumarina), e **3** (8,7-dihidróxi-4-metilcumarina) (Fig. 1) foram sintetizadas utilizando a reação de condensação de Pechmann *one pot* assistida por micro-ondas, na ausência de solvente⁴. Para tanto, foram adicionados a um béquer um composto fenólico (resorcinol ou pirogalol), acetoacetato de etila e ácido *p*-toluenosulfônico. Depois de tampado com vidro de relógio, o béquer contendo a mistura reacional foi irradiado em micro-ondas doméstico durante 1-1,5 min. (Fig. 2).

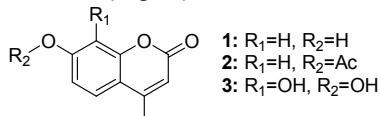


Figura 1. Cumarinas sintetizadas pela condensação de Pechmann.

O composto **2** (7-acetóxi-4-metilcumarina) foi sintetizado a partir de **1** por meio da reação com anidrido acético a 100°C sob refluxo durante 1,5h. Os produtos foram purificados por recristalização em MeOH:H₂O, fornecendo as 4-metilcumarinas **1-3** rendimentos entre 70 e 85%.

As substâncias foram identificadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (equipamento Shimadzu CGMS QP2010 Plus), com base na comparação entre seus espectros de massas e os de bibliotecas espectrais.

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

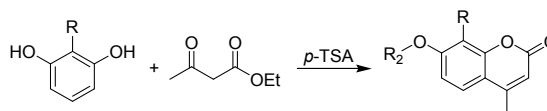


Figura 2. Esquema geral da reação de condensação *one pot* utilizada neste trabalho.

A atividade esquistossomícida *in vitro* foi avaliada de 24 h a 120 h nas concentrações de 12,5 µM, 25 µM, 50 µM, 100 µM e 200 µM, utilizando microscópio de lente invertida. Foram avaliados o número de casais separados, números de vermes mortos e redução na atividade motora, conforme metodologia descrita por Melo e colaboradores⁵.

Os resultados obtidos mostraram que as 4-metilcumarinas **1**, **2** e **3** não causaram mortalidade dos vermes nelas incubados, mesmo na concentração de 200 µM após 120h. Da mesma forma, nenhum efeito significativo foi observado sobre a atividade motora dos vermes. Entretanto, foi observado que as 4-metilcumarinas **2** e **3**, a partir da concentração de 100 µM e após 48h, promoveram a separação de 20% dos casais de vermes acoplados.

Comparando os resultados das 4-metilcumarinas estudadas até o momento, foi possível afirmar que a acetilação e a adição de uma hidroxila na posição 8 não resulta em alterações significativas na atividade esquistossomícida dessas substâncias.

Conclusões

As 4-metilcumarinas testadas até o momento apresentaram atividade esquistossomícida pouco significativa, causando apenas separação de 20% dos casais em 100 µg/mL. Outros derivados de 4-metilcumarinas estão sendo sintetizados em nosso laboratório visando a obtenção de um composto ativo que possa ser sintetizado a metodologia *one pot* descrita neste trabalho, que mostrou ser eficiente e rápida para a síntese de 4-metilcumarinas.

Agradecimentos

FAPESP (Processo 2007/54241-8) e CAPES.

¹ Tyagi, Y. K., et al, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 413-1420.

² Shenawy, E. N. S., et al, *Rev. Inst. Med. Trop.* **2008**, 50(1), 29-36.

³ Chitsulo, L., et al, *Acta Tropica* **2000**, 77, 41-51.

⁴ Singh, V., et al, *J. Chem. Res.* **1996**, 58-59.

⁵ Melo, N. I., et al, *Molecules* **2011**, 16, 762-773.