

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS DA XANTONA NATURAL ALFA-MANGOSTINA E NÚCLEOS NITROMIDAZÓLICOS, COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTec 2021/2022) - UFRRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

SILVA; Geovana Andrade da Silva¹, SOUZA; Gabriela Alves de Souza², PINTO; Douglas Chaves de Alcântara Pinto³, PITASSE-SANTOS; Paulo Pitasse-Santos⁴, LIMA; Débora Decote Ricardo de⁵, LIMA; Marco Edilson Freire de⁶

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (DC), infecção parasitária causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (Tc), é uma doença crônica, que até o momento não conta com tratamento quimioterápico eficaz, tendo como medicamentos disponíveis o benznidazol e nifurtimox, que só são eficazes na fase aguda da doença, que muitas vezes é silenciosa, passando então para a fase crônica. Esta parasitose causa grande impacto na saúde pública do Brasil, sendo considerada uma doença negligenciada pela OMS. Recentemente, foi descoberta atividade da *alfa*-mangostina associada à morte do protozoário causador da DC, quando em sua forma amastigota (forma replicativa do parasito no hospedeiro vertebrado). Esses resultados, obtidos pelo nosso grupo, nos estimularam a sintetizar derivados da xantona natural. **Objetivos:** Os objetivos deste trabalho consistem na síntese e avaliação biológica de novos derivados estruturais da *alfa*-mangostina com potencial atividade antiparasitária frente ao Tc. **Metodologia:** O planejamento inclui a extração da xantona natural *alfa*-mangostina do pericarpo dos frutos de *Garcinia mangostana* e sua modificação sintética com inclusão de grupos farmacofóricos nitroimidazólicos presentes nos fármacos benznidazol e metronidazol, tendo como base a estratégia de hibridação molecular. **Resultados e discussão:** Para a obtenção desta série de derivados, foram sintetizados os intermediários: (N)-2-bromoetil-2-nitroimidazólico, a partir do 2-nitroimidazol e do 1,2-dibromoetano (rendimento de 42%); mesilato 2-metil-5-nitroimidazólico, a partir do metronidazol e do cloreto de mesila (rendimento de 80%); azidas 2-nitroimidazólica e 2-metil-5-nitroimidazólica, a partir da azida de sódio e dos respectivos intermediários (N)-2-bromoetil-2-nitroimidazólico e mesilato 2-metil-5-nitroimidazólico (rendimentos de 93% e 95%, respectivamente); 2-bromoetílico da *alfa*-mangostina, a partir da *alfa*-mangostina e do 1,2-dibromoetano (rendimento de 60%); propargílico da *alfa*-mangostina, a partir da *alfa*-mangostina e do brometo de propargila (rendimentos de 56%). Sendo, por fim, obtida a série de derivados: 2-metil-5-nitroimidazólico da *alfa*-mangostina, a partir da *alfa*-mangostina e do intermediário mesilato 2-metil-5-nitroimidazólico (rendimento de 75%); 2-nitroimidazólico da *alfa*-mangostina, a partir do 2-nitroimidazol e do intermediário 2-bromoetílico da *alfa*-mangostina (rendimento de 79%); 1,2,3-triazólicos da *alfa*-mangostina, a partir do intermediário propargílico da *alfa*-mangostina e das respectivas azidas 2-nitroimidazólica e 2-metil-5-nitroimidazólica (rendimentos de 75% e 85%, respectivamente). Os compostos obtidos foram avaliados frente a amastigotas de Tc (cepa Tulahuen C2C4 LacZ) e fibroblastos renais da linhagem LLC-MK2. A maioria dos derivados obtidos apresentaram índice de seletividade (IS) frente ao Tc superior ao encontrado para a xantona natural *alfa*-mangostina (IS = 4,3), tendo o composto mais seletivo apresentado um CE₅₀ de 2,6 µM frente ao parasito, sendo quase 15 vezes mais letal ao TC do que à célula hospedeira (CE₅₀ = 38,3 µM). **Conclusões:** Os resultados obtidos mostraram-se promissores, uma vez que as reações apresentaram bons rendimentos e foi observado um aumento da atividade seletiva frente ao Tc em comparação com a célula hospedeira (LLC-MK2). Foi obtida assim uma importante

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, ageovanaandrade900@gmail.com

² Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, gabrielakrt@hotmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, douglasdoti@hotmail.com

⁴ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, paulopitasse@hotmail.com

⁵ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, decoter Ricardo@ufrrj.br

⁶ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, marcoedilson@gmail.com

otimização da atividade biológica destes derivados, quando comparados aos resultados observados para a xantona natural *alfa*-mangostina.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Chagas, produtos naturais, hibridação molecular, nitroheterocíclicos