Síntese e avaliação do potencial antileishmanial de derivados triazólicos do eugenol

Rebecca L. B. Casimira (IC)[1]*, Walter C. C. Bigui (PG)[2], Quésia H. C. Serpa (IC)[1], Camila L. Sena (TC)[1], Mariana B. de Oliveira (PG)[2], Poliana A. R. Gazolla (PG)[1], Róbson R. Teixeira (PQ)[3], Vagner T. de Queiroz (PQ)[1], Adilson V. Costa (PQ)[1]

rebecca.casimira@edu.ufes.br

[1]Departamento de Química e Física, UFES, Alegre, ES, Brasil; [2]Departamento de Química, UFES, Vitória, ES, Brasil; [3]Departamento de Química, UFV, Viçosa, MG, Brasil.

Palavras Chave: *Click chemistry, Fenol natural, 1,2,3-triazóis, Leishmaniose.*

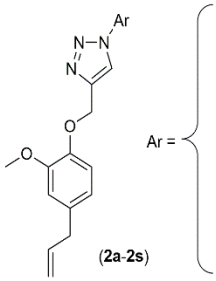
Introdução

A leishmaniose é um complexo de doenças, causada por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*. As formas clínicas de manifestação da doença incluem a leishmaniose visceral (LV), que afeta órgãos internos, e a leishmaniose tegumentar (LT), causadora de lesões cutâneas, ambas transmitidas por flebotomíneos. O tratamento da enfermidade é realizado sobretudo com fármacos antimoniais, porém sua eficácia vem sendo comprometida devido à toxicidade e ao aumento da resistência[1]. Uma alternativa ao controle convencional é o emprego de produtos naturais como material de partida em reações de síntese, a fim de obter-se derivados com menor toxicidade e de baixo custo[2,3]. Diante disso, objetivou-se sintetizar dezenove 1,2,3-triazóis (**2a-2m**), heterociclos nitrogenados com vastas propriedades biológicas, derivados do eugenol, um fenol natural, e avaliar seu potencial antileishmanial contra espécies causadoras de LT e LV.

Resultados e Discussão

A partir de modificações estruturais realizadas no eugenol e do emprego da reação de cicloadição 1,3-dipolar alcino-azido, catalisada por cobre (Cu(I)) (reação *click chemistry*), os derivados triazólicos (**2a**-**2m**) foram obtidos com rendimentos variando entre 33% e 88% (Figura 1) e devidamente caracterizados via IV, RMN de ^{1}H e ^{13}C e Massas. Em seguida, os compostos foram submetidos a ensaios *in vitro* contra *L. amazonenses* (LA), *L. braziliensis* (LB), e *L. infantum* (LI). O teste inicial indicou que os derivados **2g**, **2o** e **2p** demonstraram inibição frente a todas as espécies testadas. Os valores de concentração necessária para inibir 50% do crescimento parasitário (IC_{50}) para estes derivados foram calculados e comparados com o antifúngico comercial Anfotericina B (Anf B) (Tabela 1). Nenhum dos compostos sintetizados apresentou inibição superior ao do controle positivo, porém o uso clínico deste medicamento pode acometer a saúde humana, causando complicações cardíacas, renais e hepáticas devido a sua toxicidade já relatada. Isso reforça o uso de 1,2,3-triazóis, como o triazol **2o** que apresentou resultados consistentes para todas as espécies avaliadas.

Figura 1. Derivados triazólicos do eugenol (**2a-2s**).



2a: *p*-bromofenil
2b: *o*-bromofenil
2c: *m*-bromofenil
2d: *p*-clorofenil
2e: *m*-clorofenil
2f: *o*-clorofenil
2g: *m*-metilfenil
2h: *p*-metilfenil
2i: fenil
2j: *p*-fluorobenzil
2k: *m*-fluorobenzil
2l: *p*-trifluorometilfenil
2m: *o*-trifluorometilfenil
2n: *o*-trifluorofenil
2o: *p*-metóxifenil
2p: *o*-metóxifenil
2q: *m*-metóxifenil
2r: *p*-iodofenil
2s: *m*-iodofenil

Tabela 1. Atividade antileishmanial de triazóis e Anf B.

Compostos	IC_{50} (μg mL^{-1})		
	LA	LB	LI
2g	138,1	50,5	98,6
2o	103,0	117,3	89,6
2p	187,1	157,5	134,2
Anf B	0,2	0,1	0,3

Conclusões

Uma série de dezenove derivados do eugenol (**2a**-**2s**) foi sintetizada com sucesso via reação *click* e avaliada frente a protozoários do gênero *Leishmania*. Embora não tenham manifestado elevadas atividades contra os parasitas, os derivados **2g**, **2o** e **2p** são candidatos promissores para o desenvolvimento de novos agentes antileishmaniais mais seguros e acessíveis. Todavia, estudos adicionais de citotoxicidade, seletividade e mecanismos de ação são recomendados para validar seu potencial terapêutico.

Agradecimentos

CAPES, FAPES, GEAPS, UFES, CNPq, FAPEMIG e PPGAQ.

[1]Scarpini, A. et al. *Micoorganisms*. 10*(10)*, 1887, 2022. [2]Koko, W. S. et al. *Chem. Biodiversity*. 19*(1)*, e202100542, 2022. [3]Cutrim, T. A. S. *Future Med. Chem.* 16*(18)*, 1883-1897, 2024.