

RESUMO - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA - QUÍMICA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIPARASITÁRIA DE NOVOS HÍBRIDOS DO TIPO NITROIMIDAZÓIS-  
DIARILPENTANÓIDES**

*João Vitor Da Costa Silva (joaovitorctsilva@gmail.com)*

*Tiago Ribeiro Rodriguez (tiagoribeiro@ufrj.br)*

*Afonso S. M. M. Velez (afonsosv30@gmail.com)*

*Thiago De Souza Dias Silva (thiago.diassilva87@gmail.com)*

*Debora Decote Ricardo De Lima (decotericaldo@ufrj.br)*

*Marco Edilson F. De Lima (marcoedilson@gmail.com)*

A busca de moléculas que apresentem atividade contra o *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico da doença de Chagas) é uma necessidade na área da saúde pública em nosso país, face à escassez de fármacos eficientes no tratamento de indivíduos chagásicos. Atualmente o único fármaco disponível para tratar a doença de Chagas no Brasil é o benznidazol, que apresenta sérias limitações em termos de sua eficácia e toxicidade. Os produtos naturais abundantes se colocam como uma alternativa atraente para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas para as Doenças tropicais negligenciadas (NTDs), visto permitirem uma infinidade de modificações estruturais, através das ferramentas da síntese orgânica. Um destes produtos de interesse é o diarileptanóide curcumina, que apresenta atividade descrita contra o *T. cruzi*. Em trabalho recente de nosso grupo, utilizando a estratégia de simplificação molecular, logramos obter uma

nova molécula contendo um átomo de enxofre num anel de seis membros, que apresentou resultados interessantes de atividade antiparasitária. Este trabalho tem como objetivo a síntese de novos derivados, oriundos da oxidação do átomo de enxofre deste precursor, acoplado às suas estruturas núcleos nitroimidazóis, através de reações de O-alkilação. Uma vez preparados, esses derivados serão avaliados quanto a suas atividades frente ao *T. cruzi* (Tulahuen C2C4-LacZ). A síntese do primeiro intermediário foi feita através de uma reação de condensação aldólica ácido-catalisada entre a vanilina e a cetona adequada. Em seguida, visando obter suas formas S-oxidadas, foram utilizados peróxido de hidrogênio e OXONE, obtendo, respectivamente, o sulfóxido e a sulfona. Para a homologação do núcleo imidazol, o fármaco metronidazol (MTZ) foi extraído do medicamento Flaggyl® e convertido no respectivo mesilato, através da reação do com cloreto de mesila. A O-alkilação foi realizada através da desprotonação das hidroxilas fenólicas. Os híbridos foram caracterizados através de técnicas de RMN <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H. Os graus de pureza foram verificados através de HPLC, demonstrando pureza > 95%. Os produtos foram encaminhados para os ensaios biológicos, onde foram avaliadas suas toxicidades frente a células de mamífero, além da avaliação das respectivas atividades frente a amastigotas do parasita. Foram utilizadas células LLC-MK2 para cultivo e infecção e a forma amastigota do *T. cruzi* (cepa Tulahuen C2C4-LacZ). Os reagentes colorimétricos MTT e CPRG foram utilizados para obtenção dos dados em leitor de Elisa. O conjunto de dados foi analisado através do software Prism 9.0, que forneceu os valores de IC<sub>50</sub>. Nos ensaios contra *Trypanosoma cruzi*, os derivados mono-O-alkilado e di-O-alkilado apresentaram valores de IC<sub>50</sub> de 6,19 ± 1,66 μM e 18,50 μM, respectivamente. Em comparação com o precursor original (IC<sub>50</sub> = 5,87 ± 2,89 μM), observa-se que o mono-O-alkilado manteve atividade semelhante, enquanto o di-O-alkilado apresentou uma potência reduzida, mantendo um perfil próximo ao da curcumina (IC<sub>50</sub> = 17,75 ± 6,88 μM). A análise de citotoxicidade em células LLC-MK2 revelou maior toxicidade dos híbridos, com valores de IC<sub>50</sub> de 4,65 ± 0,26 μM (derivado mono-alkilado) e 9,09 ± 0,40 μM (derivado di-alkilado). Assim, os índices de seletividade (IS) calculados foram de 0,75 e 0,49, inferiores aos do precursor simplificado (IS = 2,20) e da curcumina (IS = 1,44). Esses resultados indicam que, apesar da manutenção ou semelhança na atividade antiparasitária, ocorreu aumento da toxicidade em células de mamíferos. Contudo, a metodologia de síntese dos híbridos pode ser considerada satisfatória, pois forneceu base para estudos futuros. Entre as perspectivas, destaca-se a investigação da relação estrutura-atividade (SAR),

por meio da oxidação do grupo sulfeto a sulfóxido e sulfona, visando avaliar o impacto na atividade e seletividade. Além disso, propõe-se explorar novos híbridos O-alkilados e outros derivados nitro-heterocíclicos, ampliando as possibilidades de obtenção de compostos inéditos, mais potentes e mais seletivos contra o T. cruzi.

Palavras-chave: doença de chagas; trypanosoma cruzi; o-alkilação; hibridação molecular.