

RESUMO - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA - QUÍMICA

**OBTENÇÃO DE NOVOS HÍBRIDOS DE LAPACHOL E NITROIMIDAZÓIS
POR ESTERIFICAÇÃO SEGUIDA DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO (CUAAC)
EM ETAPA ÚNICA, COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA**

Tiago Ribeiro Rodriguez (tiagoribeiro@ufrj.br)

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

João Vitor Da Costa Silva (joavitorctsilva@gmail.com)

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

Debora Decote Ricardo De Lima (decoteriaricardo@ufrj.br)

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

A doença de Chagas, conhecida também como tripanossomíase americana, é uma doença tropical negligenciada, e sua infecção é mais significativa em países em vulnerabilidade socioeconômica. A transmissão ocorre majoritariamente no contato direto com o material biológico do inseto triatomíneo parasitado pelo *Trypanosoma cruzi*. Após a infecção, a doença se desenvolve em duas fases, a aguda e a crônica, e somente a primeira possui tratamento com o uso dos fármacos nifurtimox e benznidazol, ambos pouco eficazes e com efeitos colaterais. Como alternativa, a química de produtos naturais (PN) visa compostos com baixa citotoxicidade e alta atividade tripanocida, utilizando matrizes naturais e técnicas sintéticas para caracterização de potenciais novos fármacos. O lapachol, naftoquinona de origem vegetal, desperta interesse na área de PN por sua atividade tripanocida,

apesar da também alta toxicidade em células saudáveis. Utilizando hibridação molecular por meio de uma rota sintética em uma única etapa, o 4-nitroimidazol e 5-nitroimidazol, derivados do fármaco antiparasitário metronidazol, foram acoplados ao lapachol por meio de uma esterificação com ácido 5-hexinoico seguida de uma reação de cicloadição (reação azida - alcino catalisada por cobre (I)) com azida do 4-nitroimidazol e 5-nitroimidazol, em um único meio reacional. A reação de cicloadição em única etapa ocorreu em temperatura ambiente durante 24 horas, em presença de CH₂Cl₂:THF (1:1 v/v) com o rendimento aproximado de 52%. O procedimento adotado demonstrou maior praticidade e eficiência na obtenção do cicloaduto, sem a necessidade de elaboração de outras rotas sintéticas em paralelo, além do menor consumo de reagentes e solventes agressivos ao meio ambiente. A obtenção do híbrido Lapachol-Monosubstituído-5NO₂-imidazol (L-Mono-5NO₂) foi confirmada por meio de HRMS e sua pureza verificada acima de 95% por HPLC. A avaliação biológica do respectivo híbrido foi realizada em células de mamíferos RAW 264.7 e LLC-MK2, e para atividade tripanocida, frente a epimastigotas de *T. cruzi* (Tulahuen C2C4 LacZ strain). Após realização do procedimento e tratamentos dos dados obtidos, foi constatado um aumento na seletividade do híbrido contra o *T.cruzi*. O híbrido Monosubstituído-4NO₂-imidazol (L-Mono-4NO₂), no entanto, está em processo de caracterização.

Referência 1. SUETH-SANTIAGO, V., DECOTE-RICARDO, D., MORROT, A., FREIRE-DE-LIMA CG., LIMA, MEF.; *World J. Biol. Chem.*, 2017, 8(1), pp. 57–80.2.

Referência 2. VENTURA-PINTO, A., CASTRO, S. L; *Molecules*, 2009, 14(11), pp. 4570-4590;

Referência 3. VIEGAS-JUNIOR, C. et al. *Curr. Med. Chem*; 2007, 14(17), pp. 1829–1852;

Referência 4. F. DE LA TORRE A., ALI A., WESTERMANN B., SCHMEDA-HIRSCHMANN G., PERTINO MW; *New J. Chem.*, 2018, 42, 19591—19599.

Palavras-chave: hibridação molecular; 1,4-naftoquinas; doença de chagas; quimioterapia antiparasitária.