

RESUMO - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA - QUÍMICA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTILEISHMANIAL E ANTINEOPLÁSICA DE NOVOS COMPOSTOS DE
BENZAMIDINA.**

Jonas Torres Xavier (jonastxavier@gmail.com)

Jean Moniz Braga Amaral Da Silva (jeanmoniz@outlook.com)

Ana Paula Pereira Da Silva (anapereira@ufrj.br)

Daniela Cosentino Gomes (cosentino@ufrj.br)

Glauco Favilla Bauerfeldt (bauerfeldt@ufrj.br)

Aurea Echevarria (echevarr@ufrj.br)

Cláudio Eduardo R. Dos Santos (claudioers@ufrj.br)

A leishmaniose, doença parasitária com formas clínicas cutânea, mucosa e visceral, afeta mais de 12 milhões de pessoas no mundo. Os medicamentos disponíveis, além da elevada toxicidade, requerem administração venosa (exceto a miltefosina), reforçando a necessidade de novos compostos. O câncer, por sua vez, registrou 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de óbitos em 2022, configurando-se também como relevante problema de saúde pública. Considerando que vários compostos com atividade antitumoral exibem propriedades leishmanicidas, torna-se pertinente avaliar seu potencial frente a ambas as patologias. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem obtido resultados antileishmania promissores com compostos benzamidínicos, em especial a série das N,N'-difeníl-benzamidinas contendo o grupamento 4-

metóxi-benzamidínico, o que motivou o presente estudo. Assim, o objetivo deste trabalho foi sintetizar, purificar e caracterizar, por RMN de ^1H e ^{13}C , espectroscopia no infravermelho e CG-MS, duas séries (Salina e Neutra) de N'-(4-X-3-Y-fenil)-N-fenil-4-metoxibenzamidinas e N'-(4-X-3-Y-fenil)-N-fenilbenzamidinas, bem como realizar ensaios de viabilidade e citotoxicidade em promastigotas de *Leishmania amazonensis* e na linhagem celular de hepatocarcinoma humano (Huh7). Neste trabalho, foi realizada uma rota sintética cujo precursor foi a benzanilida (ou 4-metoxibenzanilida), sintetizada a partir do cloreto de acila, que foi adicionado gota a gota a uma solução de NaOH 10% com anilina (32,9 mmol), gerando um sólido posteriormente purificado em etanol. A benzamida (13,2 mmol) foi tratada com 13,2 mmol de PCl_5 em refluxo com tolueno e, após 12 horas, foram adicionados 13,2 mmol de anilina (meta e/ou para-substituídas), que permaneceu em refluxo por 8 horas, fornecendo um produto sólido que foi filtrado. Após purificação por lavagens sucessivas com acetona do sal formado, o produto foi submetido à desprotonação por 24 horas em solução de NaHCO_3 10% m/v, seguida de extração com clorofórmio. Para a avaliação da atividade antineoplásica, células Huh7 foram tratadas por 48 h com 50 μM de doze compostos benzamidínicos (seis da série salina e seis da série neutra). A viabilidade celular foi determinada pelo ensaio de MTT, baseado na redução do sal tetrazólico a cristais de formazan por células metabolicamente ativas. Após incubação, o formazan foi solubilizado e a absorbância mensurada em espectrofotômetro. Para a avaliação da atividade antileishmania, promastigotas de *L. amazonensis* foram incubados por 72 h com concentrações de até 32 μM de oito compostos neutros, e a inibição do crescimento foi estimada por MTT, sendo o IC_{50} calculado por regressão logarítmica. Os rendimentos das amidinas foram de 60% para a benzanilida e 40% para 4-metoxibenzanilida, sendo este último valor possivelmente influenciado por resíduos de cloreto de tionila no precursor e por variações de temperatura durante a reação. Em contrapartida, as amidinas obtiveram ótimos rendimentos, como o cloreto de N'-(4-nitrofenil)-N-fenilbenzamidínio (88%), embora dois sais tenham ficado em torno de 30%, resultado possivelmente atrelado à má vedação do refluxo sob atmosfera inerte na formação do cloreto de imidoíla ou da amidina. Na avaliação preliminar da inibição da proliferação das células Huh7, os compostos com grupo nitro (N-fenil orto ou para) mostraram elevada capacidade de inibir o crescimento celular, quando ensaiados a uma concentração de 50 μM , deixando 5-20% de viabilidade celular, sugerindo que, do ponto de vista eletrônico, esse substituinte influencia mais efetivamente o alvo farmacológico. A rota

sintética empregada permitiu a obtenção de 16 compostos (oito da série neutra e oito da salina), revelando-se eficaz, apesar de demandar longo tempo de reação. As atividades biológicas observadas foram promissoras, reforçando a importância de avaliar parâmetros adicionais, como estresse oxidativo e metabolismo energético, a fim de ampliar a compreensão dos mecanismos citotóxicos das benzamidas. Os ensaios preliminares de atividade antileishmania, conduzidos pela Profa. Daniela Cosentino Gomes, mostraram resultados promissores, ainda pendentes da confirmação da triplicata.

Palavras-chave: benzamidas; atividade antileishmania; atividade antineoplásica.