

RESUMO APRESENTAÇÃO ORAL PADRÃO - CENTRO DE CIÊNCIAS
MATEMÁTICAS E DA NATUREZA (CCMN)/QUÍMICA

**DESIGN E SÍNTESE DE TRIAZOL-CHALCONAS COM POTENCIAL
ATIVIDADE FRENTE AO M. TUBERCULOSIS**

Fellipe Muchão Labre (fellipelabre@gmail.com)

Beatriz De Souza Moraes (beamoraesouza21@gmail.com)

Pedro Gateira Lavadinho Dias (pgldias@eq.ufrj.br)

Camilo Henrique Da Silva Lima (Orientador) (camilolimaster@gmail.com)

Magaly Girão Albuquerque (magaly@iq.ufrj.br)

Raoni Schroeder Borges Gonçalves (Orientador) (raoni.schroeder@iq.ufrj.br)

A tuberculose (TB) continua sendo um grave problema de saúde pública e os países mais afetados são os mais pobres e em desenvolvimento. Em 2018, havia um número estimado de 10 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo, e 1,5 milhão de pessoas morreram devido à doença [1].

O tratamento de primeira escolha da tuberculose consiste no uso de quatro fármacos: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, e tem duração de seis a nove meses. Caso o mesmo não seja seguido de forma adequada, o paciente pode desenvolver formas resistentes da TB e o tratamento de segunda escolha pode ter duração de 18-24 meses. Em 2018, 484.000 pessoas em todo o mundo desenvolveram tuberculose resistente à rifampicina, e 78% delas apresentaram tuberculose multirresistente (TBMR) [1]. Portanto,

existe uma urgência na busca de novos fármacos que possam combater o bacilo.

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de novas moléculas com potencial para inibir a enzima enoil-ACP redutase (InhA) do *M. tuberculosis* e desta forma contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos no combate a essa doença [2].

Inicialmente, montou-se um mapa farmacofórico utilizando-se estudos de Docking, Dinâmica Molecular e QSAR3-D, em seguida, o mapa foi utilizado em um screening virtual e obteve-se a molécula hit ZINC19, que é uma chalcona obtida através da condensação aldólica cruzada entre um 5-metoxi-1-naftol e um benzaldeído. Com base na estrutura desse hit, uma série de derivados foi sintetizada, porém a maior parte dos compostos não foi solúvel no meio de cultura (meio aquoso), impossibilitando a realização do ensaio biológico.

Desse forma, propusemos a síntese de novos derivados que pudessem apresentar maior solubilidade em meio aquoso, através da adição de um núcleo triazólico na estrutura das chalconas. Estudos preliminares de modelagem molecular indicaram que tais modificações levariam a uma melhora da solubilidade em meio aquoso, mantendo interações importantes com a InhA. Assim, foi proposta uma rota sintética para esses derivados partindo-se da p-bromoacetofenona, onde a primeira etapa consiste em um acoplamento de Sonogashira com o TMS-acetileno, seguido de uma etapa de remoção do grupo TMS. Em seguida, o intermediário contendo um alquino terminal reage com uma azida aromática substituída em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I). Por fim, o intermediário triazólico reage com um benzaldéido substituído, em uma reação de condensação aldólica cruzada, para fornecer a chalcona desejada.

A primeira etapa já foi otimizada em nosso laboratório e o alquino terminal foi obtido com um rendimento de 60% após a purificação. A otimização das próximas etapas será realizada assim que as atividades no laboratório forem normalizadas.

[1] SILVA, D. R. et al. Série Tuberculose 2020. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2020. v. 46, n. 2, e20200027.

[2] DAS, N.; JENA, P. K.; PRADHAN, S. K. Heliyon, v. 6, n. 2, p. e02693, 2020.

