

RESUMO - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA - QUÍMICA

UTILIZAÇÃO DA ESTRATÉGIA DE SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR NO PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE BIS-CHALCONAS NITRADAS, COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTI-CHAGÁSICA, ESTRUTURALMENTE RELACIONADAS AO DIARILEPTANÓIDE NATURAL CURCUMINA.

Jayane Clys Conceição Dos Santos (jayaneclyss555@gmail.com)

Jorge Lucas F. Lacerda (jl.lacerda4@gmail.com)

Afonso Santine Magalhães Mesquita Velez (afonsosv30@gmail.com)

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

Leonardo Freire De Lima (leolima@biof.ufrj.br)

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

A doença de Chagas (DC), é uma parasitose causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Esta infecção, listada pela OMS como uma das 17 doenças negligenciadas, continua sendo um dos maiores desafios de saúde pública nos países em desenvolvimento, com impacto principal no Cone Sul do Continente Americano. Apenas dois fármacos, benznidazol e nifurtimox, ambos da classe dos nitro-heterociclos, estão disponíveis para tratamento da DC. Contudo estes dois fármacos apresentam eficácia reduzida e efeitos colaterais significativos (1). A escassez de tratamentos efetivos para os pacientes chagásicos, aliada à falta de interesse das corporações farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos para este tipo de aplicação, evidencia a urgência no estudo de novas alternativas terapêuticas que sejam mais eficazes e menos tóxicas para os pacientes. A curcumina,

isolada dos rizomas de *Curcuma longa* é um produto natural, da classe dos diarileptanóides, que possui comprovada atividade contra diferentes parasitos pertencentes à família Trypanosomatidae. Estes resultados motivaram nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores (2) a investigar os efeitos antiproliferativos da curcumina e de dois outros curcuminóides naturais contra o *Trypanosoma cruzi* (cepa Y). Neste trabalho foi explorada a estratégia de simplificação molecular no planejamento uma série de derivados da classe das bis-chalconas (diarilpentanóides), que possuem um menor número de átomos de carbono entre os anéis aromáticos, quando comparados aos diarileptanóides naturais. Além disso foi realizada a homologação às estruturas planejadas de mais um anel, visando a introdução de uma restrição conformacional aos derivados obtidos, visto que a estratégia de restrição conformacional pode, em muitos casos, facilitar, por questões de ganho entrópico, a interação de micromoléculas com seus possíveis receptores biológicos. A aplicação destas abordagens de modificação estrutural e planejamento molecular, podem fornecer derivados mais potentes que os precursores conformacionalmente menos restritos. Para a obtenção dos produtos, foram empregadas reações de condensação aldólica, catalisadas por ácido (HCl aq.), tendo etanol como solvente. Além das cetonas adequadas, foram também utilizados os benzaldeídos nitrados em orto, meta e para em relação à carbonila aldeídica. A introdução de grupos nitro em diferentes posições dos anéis aromáticos nos derivados planejados se baseia na conhecida interferência de derivados nitro-aromáticos no equilíbrio redox de tripanossomatídeos, devido à formação de espécies radiculares, através da ação de nitrorredutases do tipo I e II na célula do parasito. Após a preparação e purificação por recristalização, foram obtidos seis diaril-pentanonas (bis-chalconas) nitradas, em rendimentos que variaram de 34 a 92%, dependendo do padrão de substituição nos anéis. Estes curcuminóides simplificados e conformacionalmente restritos obtidos tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C , IV e EM, além de seus pontos de fusão determinados. A coleção de bis-chalconas nitradas, planejadas e preparadas através das abordagens descritas, juntamente com a curcumina natural, foram enviadas para avaliação contra amastigotas de *T. cruzi* (cepa Tulahuen, LacZ C2C4). Nestes ensaios será utilizado o benznidazol como fármaco de referência. Todos os compostos serão também avaliados quanto suas toxicidades frente às células da linhagem LLC-MK2 (fibroblastos de rim de macaco), que são utilizadas no modelo de infecção in vitro. O conjunto de resultados obtidos nestes ensaios biológicos nos darão informações sobre a atividade anti-

amastigota de *T. cruzi* da coleção de bis-chalconas nitradas, além de seus índices de seletividade.

Referências:

1. WHO, Chagas disease (American trypanosomiasis). disponível em: <Chagas disease (American trypanosomiasis) (who.int)>. Acessado em 24/08/2024.
2. SUETH-SANTIAGO, V. et al. The Effectiveness of Natural Diarylheptanoids against *Trypanosoma cruzi*: Cytotoxicity, Ultrastructural Alterations and Molecular Modeling Studies. PLOS ONE, v. 11, n. 9, p. e0162926, 22 set. 2016.

Palavras-chave: doença de chagas; curcuminóides; síntese orgânica; bis-chalconas.