

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE NOVOS DERIVADOS 3-TRIFLUORMETILISOXAZÓIS CONTENDO O NÚCLEO TIOFÊNICO

Mariellen Guilherme dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Karlos Eduardo Pianoski (PG), Fernanda Andreia Rosa (Orientador), e-mail: mariellenguile@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas / Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra / Química / Química Orgânica / Síntese Orgânica

Palavras-chave: Leishmaniose, Ciclocondensação, Isoxazóis trifluormetilados.

Resumo:

A *Leishmania amazonensis* é um dos protozoários responsáveis por causar a leishmaniose, uma doença negligenciada encontrada em regiões com condições favoráveis para a proliferação do parasita. Os poucos fármacos atualmente utilizados para o tratamento dessa doença apresentam eficácia variável e diversos efeitos colaterais. Assim, o desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes e com baixos efeitos colaterais é de extrema importância. Portanto, neste trabalho, a reação de ciclocondensação entre a β -enaminodicetona trifluormetilada e o dinucleófilo cloridrato de hidroxilamina forneceu 8 novos isoxazóis trifluormetilados em moderados a bons rendimentos (66 – 80%). Devido à importância farmacológica do núcleo isoxazólico e a melhoria na atividade farmacológica ocasionada pelo grupo trifluormetila, os compostos sintetizados podem ser promissores agentes antileishmania. Contudo, devido a pandemia da COVID-19, a avaliação da atividade antileishmania não foi possível de ser realizada.

Introdução

A leishmaniose é uma doença negligenciada encontrada em, aproximadamente, 98 países dos cinco continentes, ocorrendo, principalmente, em regiões tropicais cujas condições são favoráveis para proliferação dos parasitas. Essa doença pode ser causada pelos parasitas protozoários de mais de 20 espécies do gênero *Leishmania*, que possuem como vetor de transmissão mais de 30 espécies do mosquito palha do gênero *Phlebotomus*. No Brasil, a leishmaniose é causada, principalmente, pela *Leishmania amazonensis*, transmitida ao hospedeiro vertebrado através de picada do mosquito *Flebotomíneo*. O protozoário se apresenta em duas morfologias distintas, a promastigota, com estrutura extracelular que

apresenta flagelo e é encontrada no mosquito; e a amastigota, forma intracelular e sem movimento, responsável por causar a doença nos seres humanos. Ainda, a leishmaniose também pode ser considerada uma zoonose, visto que diferentes mamíferos e roedores podem se comportar como portadores do protozoário causador da doença. Sua manifestação ocorre de diferentes maneiras, como: cutânea, a mais comum e a que apresenta como sintomas a formação de lesões na pele; a muco cutânea, cujas lesões podem levar à perda da mucosa das regiões do nariz, boca e tecidos próximos; e a leishmaniose visceral ou Kala-azar, que é caracterizada por febre, perda de peso, inchaço do baço e fígado acarretando a morte de quase 100% dos pacientes (JACOMIN *et al.* 2016). Os fármacos utilizados para o tratamento da leishmaniose atualmente, apresentam eficácia variável, devido as diversas formas da doença e pelo desenvolvimento de resistência dos protozoários causadas pelos tratamentos efetuados de maneira incorreta ou incompleta, além de uma elevada variedade de efeitos colaterais (FIORAVANTI *et al.* 2015). Assim, várias pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de sintetizar novas moléculas e candidatos a fármacos antileishmania, que possuam melhor eficácia, baixo custo e efeitos colaterais menos nocivos aos pacientes. Devido ao vasto potencial farmacológico dos heterociclos, bem como a melhoria causada na atividade farmacológica promovida pelo grupo trifluormetila, o nosso grupo de pesquisa (SINTHET – Síntese de Heterociclos) vem desenvolvendo metodologias de síntese de isoxazóis polifuncionalizados a partir da reação de ciclocondensação de β -enaminodicetonas.

Materiais e métodos

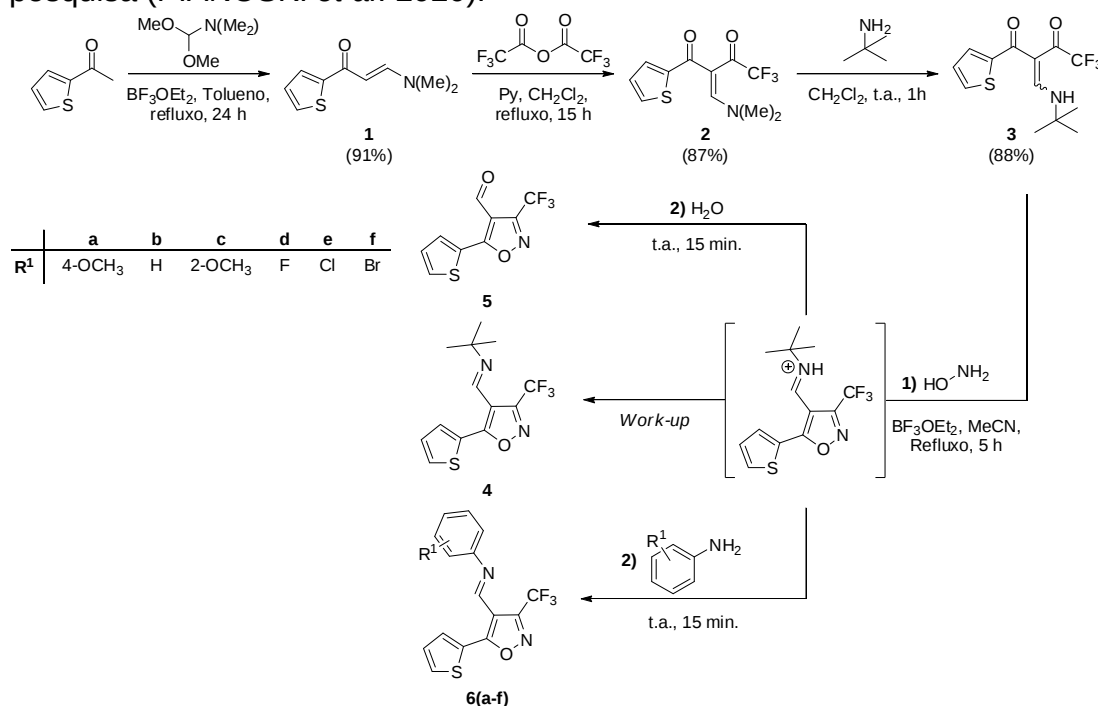
Reagentes e equipamentos

Reagentes e solventes empregados para síntese dos compostos foram de elevada pureza ou, se necessário, purificados de acordo com metodologias descritas na literatura. A elucidação estrutural dos compostos foi realizada através da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , HSQC (heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), utilizando tetrametilsilano como padrão interno e solventes deuterados. Espectrometria de massas de alta resolução e análise do ponto de fusão foram empregados como ferramentas complementares para a caracterização dos compostos e assegurar a pureza dos mesmos.

Metodologia de síntese

A metodologia de síntese da β -enaminodicetona trifluormetilada 3 e dos isoxazóis trifluormetilados 4, 5 e 6 (Esquema 1), foi baseada em trabalhos

previamente descritos na literatura e desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa (PIANOSKI *et al.* 2020).



Esquema 1 – Metodologia de síntese dos 3-trifluorometilisoxazóis 4, 5 e 6.

Resultados e Discussão

A β -enaminodicetona trifluormetilada (BEDT) contendo o grupo *terc*-butilamina ligada ao carbono- β (3), foi obtida após recristalização em metanol, como um sólido de coloração esbranquiçada, com ponto de fusão de 81,9 – 83,4 °C e rendimento de 88%. A caracterização estrutural da β -enaminodicetona trifluormetilada 3 foi realizada em trabalhos posteriores.

Em seguida, a partir da reação de ciclocondensação entre a BEDT 3 e o dinucleófilo cloridrato de hidroxilamina, promovida pelo ácido de Lewis BF_3OEt_2 , os isoxazóis trifluormetilados 4, 5 e 6 foram sintetizados. O 4-[(*terc*-butil)iminometil]-3-trifluorometilisoxazol 4 foi obtido como um óleo amarelado com 70% de rendimento após coluna cromatográfica utilizando sílica gel dopada com trietilamina como fase estacionária e como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). O 4-formil-3-trifluorometilisoxazol 5 também foi obtido como um óleo amarelado com 78% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10). Por fim, uma síntese *one-pot* sequencial forneceu os 4-[(*aril*)iminometil]-3-trifluorometilisoxazóis 6(a-f) em bons rendimentos (66 – 80%) após purificação dos compostos por recristalização em éter etílico. A tabela 1 mostra as características física e rendimento dos compostos purificados.

Tabela 1 – Dados físicos e rendimentos da síntese dos isoxazóis trifluormetilados 4, 5 e 6.

Composto	Rendimento (%) ^[a]	Característica da amostra	Fórmula Molecular	Ponto de fusão (°C)
4 ^[b]	70	Óleo amarelo	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ OS	-
5 ^[c]	78	Óleo amarelo	C ₉ H ₄ F ₃ NO ₂ S	-
6a	80	Sólido verde	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S	83 – 84
6b	72	Sólido branco	C ₁₅ H ₉ F ₃ N ₂ OS	84 – 85
6c	76	Sólido amarelo	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S	90 – 91
6d	73	Sólido amarelo	C ₁₅ H ₈ F ₄ N ₂ OS	85 – 86
6e	69	Sólido amarelo	C ₁₅ H ₈ ClF ₃ N ₂ OS	93 – 94
6f	66	Sólido amarelo	C ₁₅ H ₈ BrF ₃ N ₂ OS	103 – 104

[a] Rendimento após lavagem com uma solução de 3% de K₂CO₃ e recristalização em metanol ou éter etílico. [b] Rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel dopada com trietilamina utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5%). [c] Rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10%).

A etapa final deste trabalho consistia na avaliação *in vitro* da atividade antileishmania dos compostos sintetizados frente a forma promastigota da *Leishmania amazonensis*. Contudo, à pandemia de COVID-19 impossibilitou a realização dos estudos *in vitro*.

Conclusões

A reação de ciclocondensação entre a BEDT 3 e o dinucleófilo cloridrato de hidroxilamina, promovida pelo ácido de Lewis BF₃, forneceu os isoxazóis trifluormetilados 4, 5 e 6 em moderados a bons rendimentos (66 – 80%). Devido à pandemia da COVID-19, os compostos sintetizados não foram submetidos a avaliação *in vitro* da atividade antileishmania.

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária, UEM.

Referências

- FIORAVANTI, R., DESIDERI, N., BIAVA, M., DROGHIN, I. P., ATZORI, E.M., IBBA, C., COLLU, G., SANNA, G., DELOGU, I., LODDO, R. N-((1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)anilines: A novel class of anti-RSV agents **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 25, p. 2401-2404, 2015.
- JACOMINI, A. P., SILVA, M. J. V., SILVA, R. G. M., GONÇALVES, D. S., VOLPATO, H., BASSO, E. A., PAULA, F. R., NAKAMURA, C. V., SARRAGIOTTO, M. H., ROSA, F. A. Synthesis and evaluation against *Leishmania amazonensis* of novel pyrazolo[3,4-d]pyridazinone-N-acylhydrazone-(bi)thiophene hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 124, p. 340-349, 2016.
- PIANOSKI, K. E., POLETTI, J., SILVA, M. J. V., CAMARGO, J. N. A., JACOMINI, A. P., GONÇALVES, D. S., BACK, D. F., MOURA, S., ROSA, F. A. 1,2-Addition to

trifluoromethylated β -enamino diketones: regioselective synthesis of trifluoromethyl-containing azomethine pyrazoles and isoxazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.18, p. 2524, 2020.