

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS 1,2,4-OXADIAZÓIS COM POTENCIAL PARA APRESENTAREM ATIVIDADE LEISHMANICIDA

Palavras-Chave: 1,2,4-OXADIAZÓIS, LEISHMANIOSE, MORITA-BAYLIS-HILLMAN

Autores(as):

Ana Luisa Fracaro de Almeida, FEQ – UNICAMP

Thaynan Aparecida Bueno Chagas (Coorientadora), IQ – UNICAMP

Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (Orientador), IQ – UNICAMP

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por insetos hematófagos chamados flebótomos ou flebotomíneos, popularmente conhecidos como mosquito palha.^[1] A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera essa enfermidade como uma das vinte doenças tropicais negligenciadas e uma das sete doenças tropicais mais importantes.^[2]

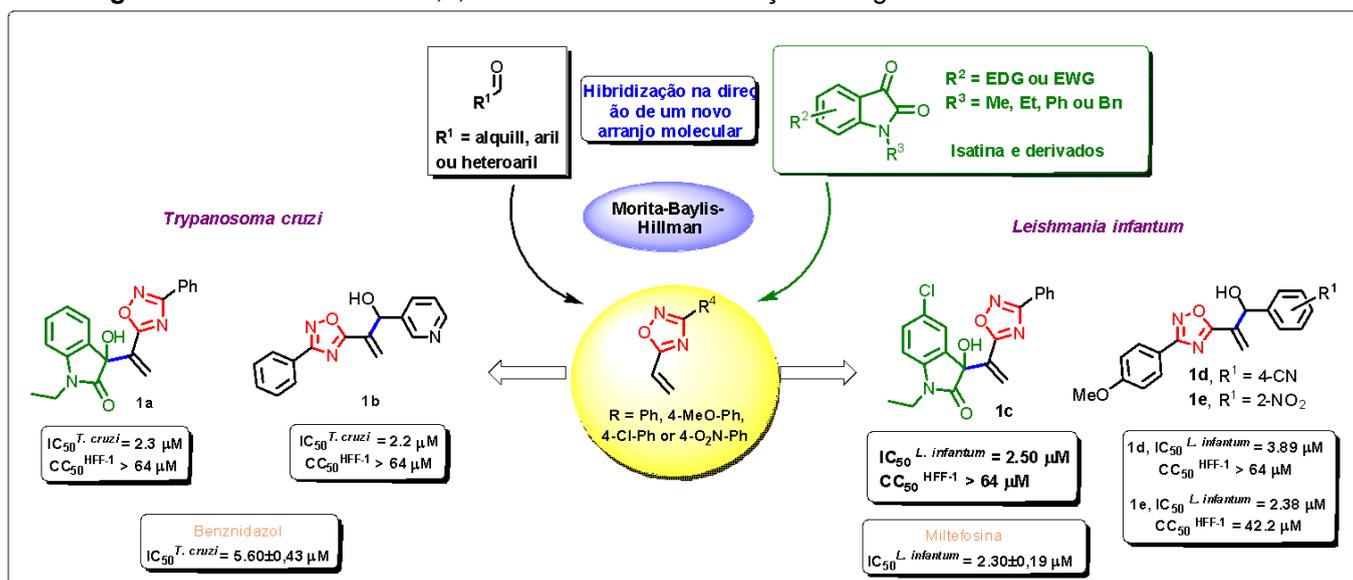
Essa patologia se apresenta em três principais formas: a) Leishmaniose Cutânea, forma mais comum da doença, em que úlceras crônicas aparecem na pele; b) Leishmaniose Mucocutânea, que afeta as mucosas do nariz, boca e garganta; e c) Leishmaniose Visceral, que apresenta aumento do fígado e do baço, febre, anemia e perda de peso, sendo a forma mais grave da doença.^[1]

Os antimoniais pentavalentes “estibogluconato de sódio” (Pentostam[®]) e “antimoniato de meglumina” (Glucantime[®]) são os fármacos de primeira escolha para tratamento da Leishmaniose. Como alternativa, são utilizados também os antimicrobianos “pentamidina” e “paramomicina”, os antifúngicos “anfotericina B”, “fluconazol” e “cetoconazol” e o antitumoral “miltefosina”. De modo geral, o arsenal terapêutico disponível para tratamento da patologia possui problemas graves, tais como baixa eficácia, alta toxicidade e o advento de resistência pelo parasita.^[3] Portanto, se faz urgente e necessário o desenvolvimento de novos fármacos para tratamento da Leishmaniose.

Neste sentido, em um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Laboratório de Química Medicinal e Computacional do Instituto de Física da USP-São Carlos, novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol apresentaram atividade antiparasitária promissora quando avaliados contra *Leishmania infantum* e *Trypanosoma cruzi* (Figura

1).^[4] Esses resultados indicam que essas substâncias inéditas são promissoras *hits* para o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos leishmanicidas e tripanocidas.

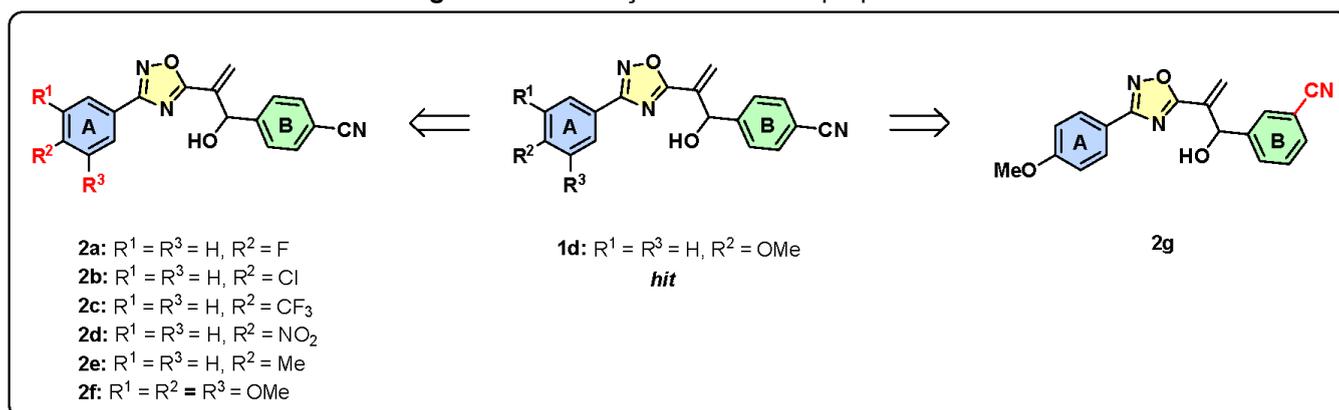
Figura 1 - Novos derivados 1,2,4-oxadiazóis e sua avaliação biológica contra *T. cruzi* e *L. infantum*.



Fonte: dos autores.^[4]

Elegendo o composto **1d**, que é seletivo para Leishmaniose, como *hit*, este projeto de pesquisa de iniciação científica objetivou sua modificação estrutural de modo a obter novas substâncias com melhor perfil farmacológico e realizar um estudo da relação estrutura-atividade. Para tal, foram planejadas modificações na substituição do anel aromático A e na posição do grupo ciano do anel aromático B (Figura 2).

Figura 2: Modificações estruturais propostas.



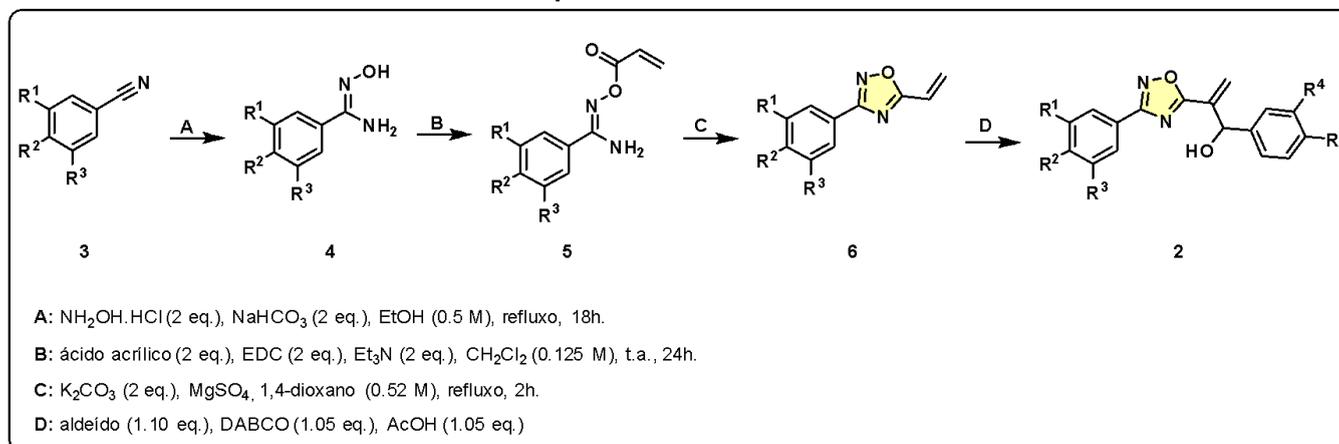
Fonte: dos autores.

METODOLOGIA

Os novos compostos planejados foram sintetizados conforme rota sintética apresentada no Esquema 1.

Etapa A: Hidrocloreto de hidroxilamina (2 eq.) e bicarbonato de sódio (2 eq.) foram adicionados a uma solução de **3** (10 mmol) em etanol (0,5 M). A mistura reacional foi agitada sob refluxo por 18 h. Depois de completada a reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi solubi-

Esquema 1: Rota sintética.



Fonte: dos autores.

-lizado em acetato de etila (70 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para obter a amidoxima **4**. Nenhuma purificação adicional foi necessária.^[5, adaptado]

Etapa B: Ácido acrílico (2 eq.) foi adicionado a uma solução sob agitação de EDC (2 eq.) em diclorometano anidro (24 mL). Então, foi adicionada gota-a-gota uma solução da amidoxima **4** (7 mmol) e trietilamina (2 eq.) em diclorometano anidro (24 mL). A mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente por 24 h. Depois de completada a reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi solubilizado em acetato de etila (70 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO_3 5% (3 x 25 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para obter o intermediário **5**. O bruto foi utilizado na próxima etapa.

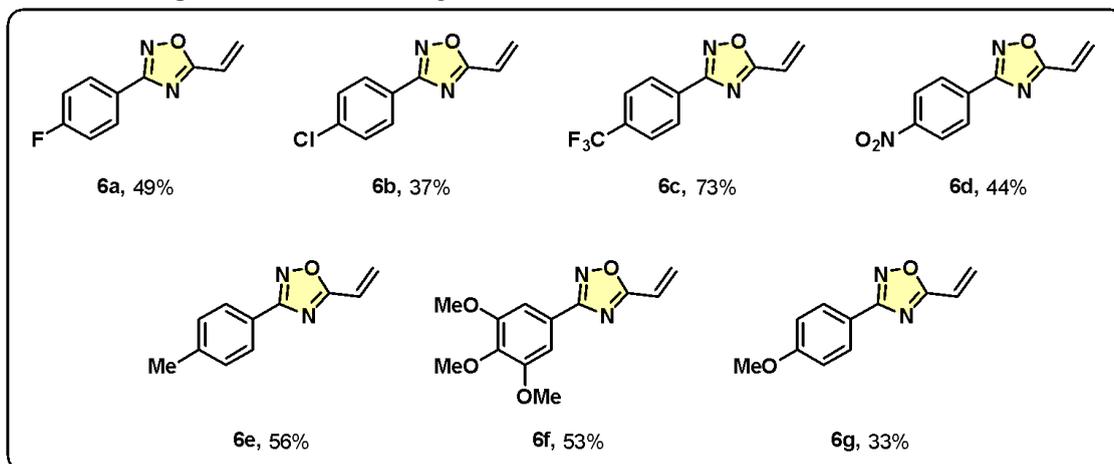
Etapa C: Em um tubo selado, adicionou-se K_2CO_3 (2 eq.) e MgSO_4 anidro a uma solução do bruto **5** em 1,4-dioxano (0,52 M). A mistura reacional foi agitada à 120 °C por 2 h. Depois de completada a reação, a mistura foi esfriada até temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna usando hexano/AcOEt (95:5) como eluente para obter-se vinil-1,2,4-oxadiazol **6**.^[5, adaptado]

Etapa D: Uma mistura contendo vinil-1,2,4-oxadiazol (1.0 eq.), aldeído (1.10 eq.), DABCO (1.05 eq) e ácido acético glacial (1.05 eq.) foi agitada em banho ultrassom à temperatura ambiente. Foi feito o acompanhamento por CCD. Após o término da reação, o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica usando como eluente gradiente de hexano e acetato de etila, para obtenção do aduto de MBH **2**.^[6, adaptado]

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguindo o procedimento geral apresentado anteriormente, os vinil-1,2,4-oxadiazóis (**6a-g**) foram obtidos com rendimentos globais satisfatórios (Figura 3). O composto **6f** é inédito e foi caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

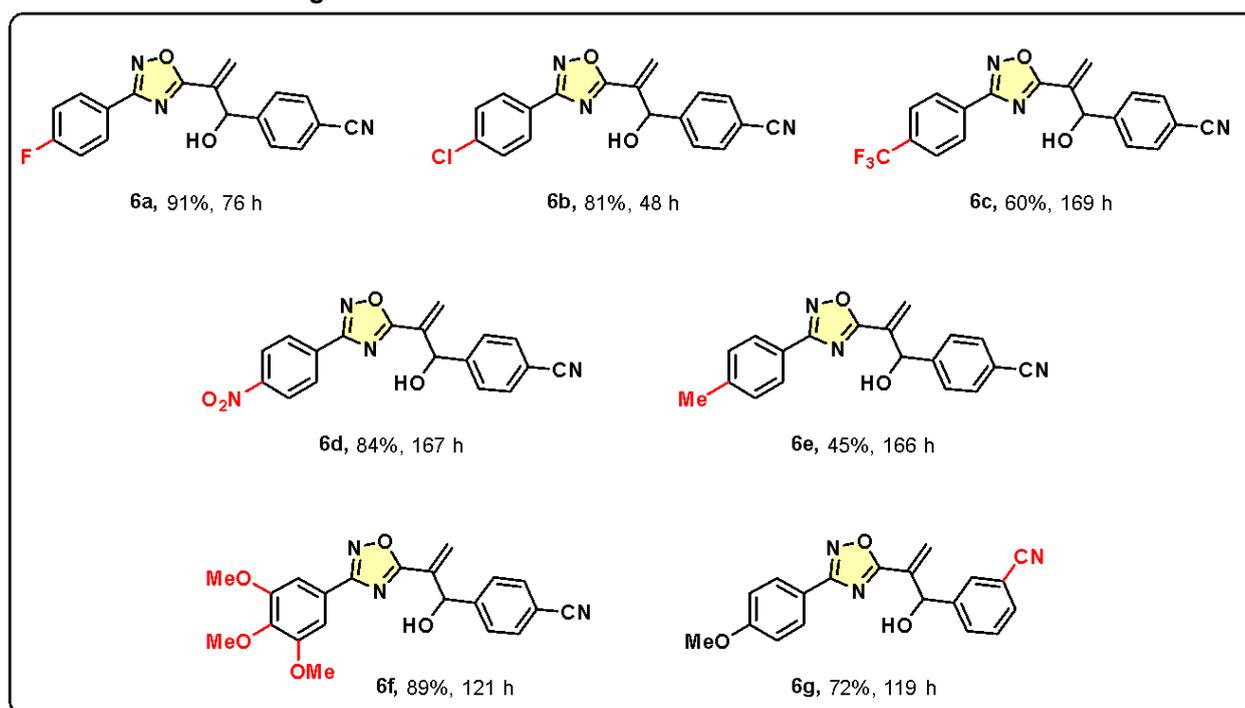
Figura 3: Rendimentos globais dos vinil-1,2,4-oxadiazóis sintetizados.



Fonte: dos autores.

Os novos adutos de MBH foram obtidos com rendimentos moderados a bons (45-91%) e os tempos reacionais variaram entre 48-169 h (Figura 4). A fácil obtenção desses compostos comprovou a eficácia da metodologia sintética empregada.

Figura 4: Resultados da síntese dos novos adutos de MBH.



Fonte: dos autores.

Todas as novas substâncias tiveram seus pontos de fusão determinados (quando sólidas) e foram devidamente caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C , que permitiu comprovar as estruturas de todos os adutos de MBH. Por exemplo, em todos os espectros de RMN de ^1H obtidos, foi possível observar os sinais característicos desses adutos, tais como os três sinais na região de 5,5-6,5 ppm referentes a $=\text{CH}_2$ e $-\text{HC}-\text{OH}$.

CONCLUSÕES

Conclui-se que todos os compostos planejados foram sintetizados com rendimentos globais satisfatórios e caracterizados apropriadamente.

A próxima etapa consistirá na avaliação da atividade antiparasitária dessas substâncias, que serão testadas *in vitro* contra *Leishmania infantum* pelos nossos colaboradores. Espera-se que os resultados desses ensaios nos permita determinar quais são os grupos funcionais importantes para a atividade biológica. Isso será de extrema importância para o planejamento futuro de moléculas com melhor atividade leishmanicida e melhor perfil farmacológico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gontijo, B.; Carvalho, M. L. R. de. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, **2003**, 36(1), 71-80.
- [2] WHO. Leishmaniasis. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/gho-ntd-leishmaniasis>>. Acesso em: 5 de ago. 2024.
- [3] Pinheiro, A. C.; Souza, M. V. N. de. Current leishmaniasis drug discovery. *RSC Med. Chem.* **2022**, 13(9), 1029-1043.
- [4] Fernandes, F. S.; Santos, H.; Lima, S. R.; Conti, C.; Rodrigues, M. T.; Zeoly, L. A.; Ferreira, L. L. G.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Coelho, F. Discovery of highly potent and selective antiparasitic new oxadiazole and hydroxy-oxindole small molecule hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 201, 112418-112432.
- [5] Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B. Tuned Methods for Conjugate Addition to a Vinyl Oxadiazole: Synthesis of Pharmaceutically Important Motifs. *Org. & Biomol. Chem.* **2010**, 8 (12), 2777-2783.
- [6] Fernandes, F. S.; Rodrigues, M. T.; Zeoly, L. A.; Conti, C.; Angolini, C. F. F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Vinyl-1,2,4-oxadiazoles Behave as Nucleophilic Partners in Morita–Baylis–Hillman Reactions. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15118-15127.