

Síntese de Diaril-Isoxazóis: Potenciais Agentes Quimioterapêuticos para Doença de Chagas.

Wellington.M.Ventura (IC,)* Josierika. A.F. Ramos (IC,) Jason.G. Taylor (PQ).

Departamento de Química, ICEB, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário Morro do Cruzeiro, 35400-000, Ouro Preto-MG, Brasil, *e-mail: wellington.martins.340@gmail.com

Palavras Chave: Diaril-isoxazóis, chagas, Síntese de produtos naturais.

Introdução

A Doença de Chagas, como é conhecida na América Latina, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* atinge em média 10 milhões de pessoas, por ano. A doença é transmitida por um parasita infectado com o protozoário. Ele provoca sérios danos nos sistema digestivo e cardíaco. Atualmente existem dois medicamentos para o tratamento da doença e estes têm mais de 40 anos¹. Este projeto visa sintetizar uma gama de compostos orgânicos candidatos a novos fármacos que possam vir a suprir necessidades atuais das indústrias farmacêuticas e da medicina moderna, propiciando um tratamento mais eficaz para pacientes com esta patologia. Em ensaios *in vitro*, isoxazole **5** (figura 1) apresentou uma ação citotóxica sobre a cepa Y de *Trypanosoma cruzi*. O Isoxazol foi sintetizado por nós, e para este estudo foram utilizadas formas epimastigotas de cultura de cepa Y de *T. cruzi*. Nas concentrações de 10µg/mL e 1,6 µg/mL, **5** apresentou redução nas respectivas populações de parasitas próximas à observada, na concentração de 10 µg/mL de Benzonizazol.

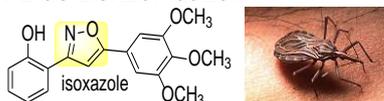


Figura 1. Estrutura do isoxazole e barbeiro

Estudos feitos em modelos animais infectados com *Trypanosoma cruzi* mostraram que no miocárdio, ocorre um estresse oxidativo persistente em associação com disfunção mitocondrial.¹ A persistência nos danos oxidativos causa progressiva piora da doença. A utilização de quelantes de ferro tem sido sugerida como uma abordagem terapêutica no tratamento de infecções parasitárias, tais como a Doença de Chagas.² Por esta razão, avaliamos o isoxazol **5** como um antioxidante e quelante de ferro, para com o intuito de entender melhor sua atividade farmacológica, o que tem mostrado bons resultados *in vitro*.

Resultados e Discussão

A rota sintética iniciou a partir de uma esterificação entre **1** e **2** para fornecer um éster que em seguida sofre o rearranjo de Baker-Venkataraman sob condições básicas. Esse rearranjo forma β-dicetona **3**. A seguir, a **3** é transformada em flavona através de uma reação de condensação. Foi obtido isoxazol **5** por uma reação entre a flavona **4** e hidroxilamina.

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

O rendimento global sob as 4 etapas foi de 37%. O isoxazol **5** foi analisado por RMN, TF-IV e ponto de fusão. A avaliação da atividade antioxidante foi realizada utilizando os ensaios quantitativos com 2,2-difenil-1 picril- hidrazila (DPPH) e um complexo com Fe²⁺/3-(2-Piridil)-5,6-DIFINIL-1,2,4-TRIAZINA (Figura 2).

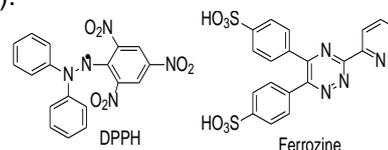
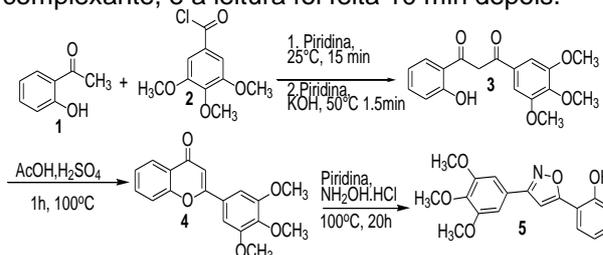


Figura 2. Estruturas químicas de dpph e ferrozine. As amostras foram testadas em varias concentrações, e as leituras foram feitas em aproximadamente 30 min em espectrofotômetro. Para o quelante utilizou-se Fe²⁺ como agente complexante, e a leitura foi feita 10 min depois.



Esquema 1. Síntese do isoxazole **5**

Todos os ensaios foram feitos em triplicata usando o ácido ascórbico e biperidina como padrão os dados estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Calculo da % de inibição de DPPH e Fe²⁺.

Amostra	DPPH IC ₅₀ (µgml ⁻¹)	Ferrozine IC ₅₀ (µgml ⁻¹)
Isoxazole 5	30	9

Conclusões

Os ensaios DPPH, e a complexação com o Fe²⁺ apresentados mostram que o isoxazole**5** provavelmente atua através de uma combinação de diferentes mecanismos de ação.

Agradecimentos

Prof^o Luiz Claudio Barbosa por permitir acesso aos instrumentos de RMN na UFV. Profa Claudia Carneiro da UFOP pelos ensaios *in vitro*.

¹ <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v35n4/a08v35n4.pdf> Curtis, M.D.;
² FILGUEIRAS, Cristina Tostes et al. Avaliação da atividade antioxidante do ácido fítico de germe de milho. Quím. 2009, vol.32,