

Síntese e Atividade Anti-leishmania de Derivados Isoxazólicos da Veraguensina Contendo Grupos Retiradores de Elétrons

Ozildeia Soares^{1*} (PG), Luiz H. Viana¹ (PQ), Sérgio de Albuquerque² (PQ), Adriano C. M. Baroni^{1*} (PQ)
*ozildeia@hotmail.com e adriano.baroni@ufms.br

¹ Laboratório de Síntese e Química Medicinal - LASQUIM, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Cidade Universitária s/n, Campo Grande-MS, Brasil. ² Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Café s/n, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Palavras Chave: bioisosterismo, análogos isoxazólicos, reações de cicloadição 1,3-dipolar, anti-leishmania.

Introdução

A leishmaniose é um grupo de doenças tropicais causadas por um número de espécies de protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*. A Veraguensina é uma neolignana com atividade anti-leishmania encontrada em espécies de *Nectandra*. Devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa em realizar modificações moleculares em produtos naturais com atividade contra doenças negligenciadas temos sintetizado nos últimos anos análogos triazólicos¹ e isoxazólicos² das neolignanas veraguensina e grandisina. Através do bioisosterismo de anéis, o anel tetraidrofurânico das neolignanas foram substituídos pelo anel isoxazólico gerando compostos bioativos como **3** com excelente atividade contra *L. braziliensis* (1,22 μM) (Figura 1).²

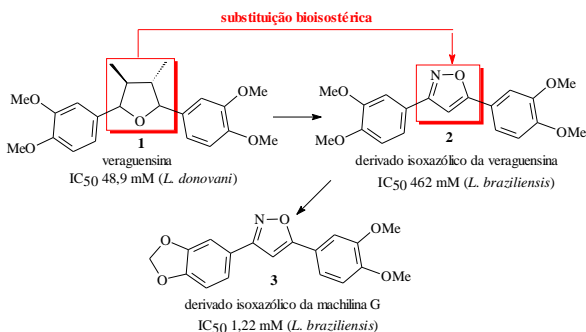


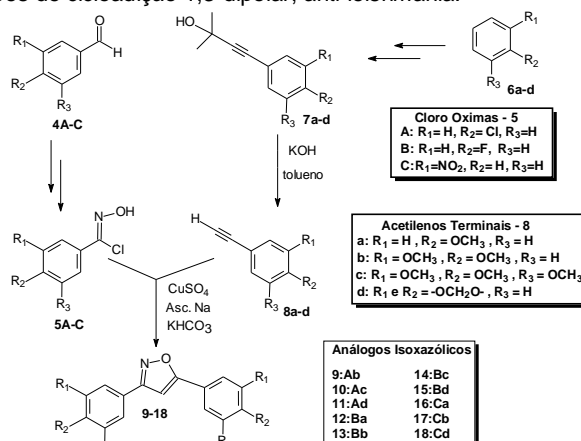
Figura 1. Planejamento estrutural

O trabalho atual tem como objetivo investigar se grupos retiradores de elétrons podem fornecer compostos com melhor atividade biológica anti-leishmania que **3**.

Resultados e Discussão

A primeira etapa do nosso trabalho envolve a síntese das cloro oximas tipo **4**, a partir da utilização de aldeídos aromáticos como materiais de partida. A próxima etapa é a obtenção dos acetilenos terminais a partir de compostos com padrões de substituição apropriados. Os análogos isoxazólicos foram sintetizados a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar do tipo Huisgen entre as cloro oximas **3** e os acetilenos terminais **7**, com padrões de substituição apropriados. Após varias metodologias testadas para a síntese, o sistema que utilizou CuSO₄·5H₂O/ ascorbato de sódio / KHCO₃ em CH₂Cl₂/THF se mostrou mais eficaz, nos fornecendo os compostos **9-18** em bons rendimentos² (Figura 2).

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Esquema 1. Rota sintética para a obtenção dos 10 análogos 3,5- isoxazólicos derivados Veraguensina **9-18**

Os 10 compostos sintetizados foram enviados para a realização do teste de atividade anti-leishmania. Os melhores resultados obtidos para estes 10 análogos isoxazólicos halogenados e nitrados **9-18** são demonstrados na tabela 1.

Tabela 1. Melhores resultados obtidos para o teste anti-leishmania

16*	17*	18*
77,20 μM	379,3 μM	708,7 μM

*Teste Anti-leishmania, sobre formas promastigotas de *L. braziliensis*. Controle positivo Anfotericina B (IC₅₀=22μM).

Conclusões

Os resultados obtidos na síntese e nos testes de atividade biológica dos 10 compostos isoxazólicos foram satisfatórios. O composto **16** apresentou o melhor resultado nos testes de atividade biológica, porém a introdução de grupos retiradores de elétrons não resultou em moléculas mais potentes quando comparados aos grupos metoxila.²

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FUNDECT-MS, PROPP/UFMS.

¹Bortolo, T. C. et.al.; "Síntese "Via Click Chemistry" de Novos Análogos Triazólicos Derivados das Neolignanas Grandisina e Veraguensina com Potencial Atividade Leishmanicida e Tripanocida". In: IV WSO- Workshop de Síntese Orgânica, 2012. Bonito, MS -Brasil.

²Soares, O. et.al.; "Synthesis of Isoxazolic analogues derivatives of Grandisin and Veraguensin neolignans with anti-leishmania and anti-trypansomal activities". In: 15th BMOS, 2013. Campos do Jordão-Brazil.