

Síntese de Derivados Tetrazólicos do Ácido de Meldrum e Suas Propriedades Tripanocida e Leishmanicida

Clarisse L. G. Hosang¹ (PG), Priscila Wollinger¹ (IC), Luiz E. da Silva² (PQ), Antonio C. Joussef³ (PQ), Iêda M. Begnini^{1*} (PQ), Ricardo A. Rebelo¹ (PQ) e Mário Steindel⁴ (PQ) **ieda@furb.br*

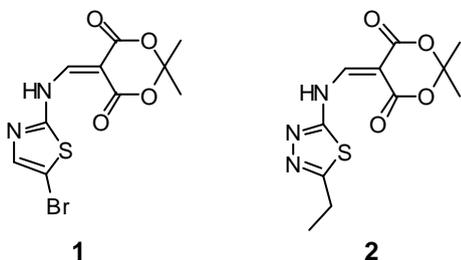
¹Departamento de Química, Universidade Regional de Blumenau – FURB, Blumenau – SC, ²Departamento de Química, Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT, Cuiabá – MT, ³Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis – SC, ⁴Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis – SC

Palavras Chave: tetrazol, ácido de Meldrum, avaliação biológica.

Introdução

A tripanosomíase e a leishmaniose são graves problemas de saúde pública, atingindo milhões de pessoas no país e no mundo.¹

Da Silva e colaboradores² ao prepararem vários derivados de aminoazóis condensados ao 5-metoximetileno do ácido de Meldrum e submetê-los a ensaios *in vitro* para avaliação de suas propriedades tripanocida e leishmanicida, observaram que o 5-bromotiazol **1** inibiu seletivamente a forma promastigota de *Leishmania amazonensis* (CI₅₀= 32,33 µM), enquanto que o tiadiazol **2**, as formas epimastigotas (CI₅₀= 219,01 µM) e tripomastigotas (52,63% de inibição a concentração de 50µM) de *Trypanosoma cruzi*.



Com base nestes resultados, decidiu-se pela síntese e avaliação das atividades tripanocida e leishmanicida de adutos do ácido de Meldrum derivados de aminotetrazóis.

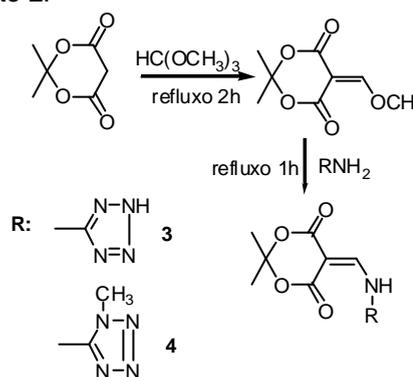
Resultados e Discussão

O derivado aminometilênico **3** foi obtido pela condensação do 5-aminotetrazol comercial com o composto 5-(metoximetileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, gerado *in situ* a partir da reação do ácido de Meldrum com ortoformato de trimetila, conforme descrito no Esquema 1.

Na preparação do derivado **4**, 5-aminotetrazol foi previamente metilado com sulfato de dimetila, isolando-se por cristalização o tautômero predominante 1-metil-5-amino-tetrazol, sendo posteriormente submetido à reação de condensação.

Os compostos obtidos foram caracterizados espectroscopicamente por IV e RMN ¹H e ¹³C. O composto **3** foi avaliado quanto às suas propriedades tripanocida e leishmanicida, mas não apresentou qualquer atividade nas condições investigadas.

A alquilação do núcleo tetrazólico objetivou o aumento da sua lipofilicidade e eliminação do seu caráter ácido, aproximando-o estruturalmente ao composto **2**.



Esquema 1

Conclusões

A metodologia empregada na preparação dos adutos do ácido de Meldrum mostrou ser eficiente, fornecendo bons rendimentos e pureza adequada.

O composto **3** não apresentou qualquer atividade leishmanicida ou tripanocida nos ensaios *in vitro*. O tetrazol metilado **4** estará sendo submetido aos mesmos ensaios antiparasitários. Pretende-se ainda conduzir a síntese e avaliação biológica de derivados com maior número de carbonos na cadeia alifática.

Agradecimentos

FURB e UFSC.

¹Croft, S.L.; Barret, M.P.; Urbina, J.A. *Trends in Parasitology*. **2005**, *19*, 502.

²Da Silva, L. E. Heterociclos Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico. Florianópolis: **2006**, *Tese*, UFSC.