

Síntese e Avaliação da Atividade Leishmanicida de Nitroaromáticos

Rachel L. M. Freire¹(PG), Marcela S. Lopes¹(PG), Renata C. S. Pietra ²(PG), Juliana M. Amorim¹(IC), Isadora M. B. Gonçalves¹(IC), Ana Paula S. M. Fernandes ²(PQ), Renata B. de Oliveira ¹(PQ), Ricardo J. Alves ¹(PQ)* [*ricardodylan@farmacia.ufmg.br](mailto:ricardodylan@farmacia.ufmg.br)

¹Depto. de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG. ²Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia da UFMG – Av. Antônio Carlos 6627 – Campus Pampulha, CEP 31270-901 – Belo Horizonte – MG.

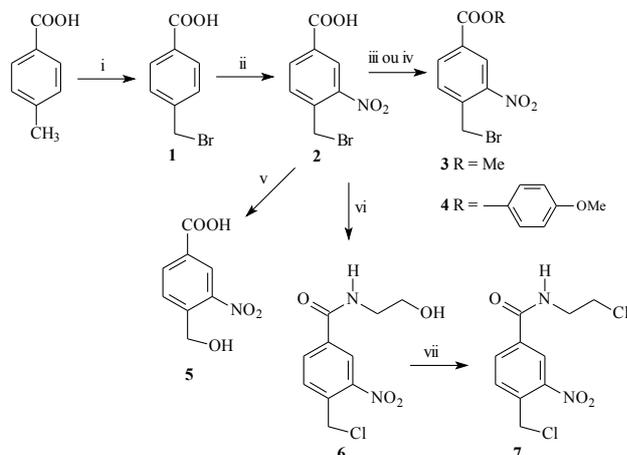
Palavras Chave: nitroaromáticos, leishmaniose, promastigotas

Introdução

Atualmente, as leishmanioses fazem parte das doenças endêmicas parasitárias reconhecidas como prioritárias pela OMS e representam grave problema de saúde pública. Em vista da ineficácia e toxicidade da quimioterapia existente para o tratamento das leishmanioses, a busca de novos fármacos é estratégia de extrema importância. Com base no amplo espectro de atividade terapêutica dos nitroaromáticos¹, objetivou-se, nesse trabalho, a síntese e avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de derivados nitroaromáticos.

Resultados e Discussão

As substâncias 1-7 foram sintetizadas a partir do ácido *p*-tolúico, de acordo com o esquema mostrado a seguir.



Esquema de síntese: i = NBS, (PhCOO)₂ benzeno; 60%; ii = HNO₃ fumegante; 76%; iii = MeOH, EDAC; 71%; iv = *p*-metoxifenol, EDAC, CH₂Cl₂; 70%; v = Na₂CO₃, H₂O, acetona; 81%; vi = etanolamina, EDAC, NHS, CH₂Cl₂, 69%; vii = MsCl, trietilamina, CH₂Cl₂; 84%.

Durante as reações de amidação de 2 e mesilação de 6 obtiveram-se os produtos clorados inesperados 6 e 7, respectivamente, pelo deslocamento do átomo de bromo e do grupo mesila pelo cloreto presente no meio de reação.

A atividade leishmanicida do intermediário 1 também foi avaliada para investigar a importância da presença do grupo nitro para a atividade.

Para avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de 1-7 foram utilizadas formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis* na concentração de 1,0x10⁶ parasitas/mL. A concentração da substância correspondente à inibição de 50% do crescimento dos parasitas é expressa como CI₅₀.

Os resultados obtidos estão ilustrados na Tabela.

Tabela. Atividade leishmanicida das substâncias 1-7.

Substância	CI ₅₀ (μM)
1	> 100
2	> 100
3	2,3
4	> 100
5	>100
6	22,6
7	56,2

De acordo com os resultados apresentados na Tabela, observa-se que as substâncias 1, 2, 4 e 5, foram inativas. A baixa atividade dessas substâncias pode estar relacionada à sua baixa solubilidade no meio no qual é realizado o ensaio. A formação do éster metílico 3 e das amidas 6 e 7 favoreceu a atividade dessas substâncias, provavelmente, pela melhoria de suas propriedades físico-químicas. Além do grupo nitro, a presença do grupo bromometila parece também importante para atividade, já que, dentre as substâncias testadas, o éster 3 foi o mais ativo.

Conclusões

A síntese de derivados nitroaromáticos representa uma alternativa promissora para obtenção de novas substâncias com atividade leishmanicida. A atividade desses compostos está, provavelmente, relacionada à redução do grupo nitro com conseqüente formação de espécies reativas. Em relação ao derivado 3, a presença do grupo brometila, com potencial poder alquilante, pode também ter contribuído para a sua atividade.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq.

Paulai, F.R.; Serrano, S. H. P.; Tavares, L. C. *Quim. Nova* 2009, 32, 1013.