

Síntese de híbridos tiazol-chalcona potencialmente ativos contra *T. cruzi*

Ana C. R. Barreto¹ (IC), Kelly L. Figueira¹ (PG), Jones Limberger^{1*}(PQ)

* limberger@puc-rio.br

¹ Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC – RIO, 22451-900

Palavras Chave: Tiazol, chalcona, *T. cruzi*, aldeído, oxidação, condensação aldólica.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que cerca de 7 milhões de pessoas estejam infectadas com *Trypanosoma cruzi*, o parasita causador da doença de Chagas, que atinge principalmente nas regiões tropicais e subtropicais de países em desenvolvimento¹. Os fármacos utilizados no tratamento alcançam uma taxa de 70% de cura, porém apresentam baixa eficácia na fase crônica e apresentam diversos efeitos colaterais e alta toxicidade, fazendo com que grande parte dos pacientes abandone o tratamento². Na literatura têm sido relatados diversos tiazóis com altas atividades tripanocidas. Recentemente nosso grupo de pesquisa desenvolveu, em parceria com a Fiocruz, um novo derivado 4-aryl-tiazol contendo um substituinte piridila com bom potencial contra *T. cruzi*. Esse composto se mostrou não tóxico e foi capaz de reduzir em mais de 70% o nível de infecção pelo *Trypanosoma*². Para além dos tiazóis, chalconas com diversos substituintes, tem apresentado boa atividade tripanocida alcançando o IC₅₀ abaixo de 25 µM e baixa toxicidade³. Partindo dessa premissa, foi feito o estudo e planejamento para sintetizar compostos que associem anéis tiazólicos e chalconas potencialmente ativos contra *Trypanosoma cruzi*, empregando reações simples, que levam a intermediários com altos rendimentos, utilizando-se substratos de baixo custo e acessíveis.

Resultados e Discussão

Não foi encontrada na literatura nenhuma metodologia específica para oxidação da metila diretamente ligada ao tiazol, dessa forma, utilizou-se uma metodologia genérica que emprega o dióxido de selênio em meio ácido. O rendimento máximo obtido foi de 24%. Buscando otimizar a metodologia de síntese desse aldeído, uma vez que ele é comercializado a um preço elevado⁴ - 1g custa, em média, R\$ 2528,00 - e não apresenta rota estabelecida, algumas modificações foram realizadas, porém a mais eficiente foi a oxidação com dióxido de selênio na presença de ácido acético. Após a obtenção, o aldeído (**D**) foi reagido com a 4-metoxiacetofenona em uma mistura de hidróxido de potássio e etanol, em condições de condensação aldólica, resultando no novo híbrido tiazol-chalcona (**E**) com 56% de rendimento (Figura 1).

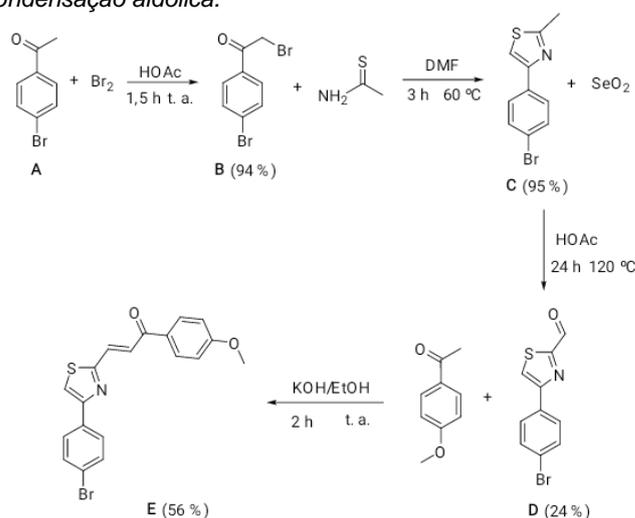


Figura 1. Síntese proposta para obtenção dos híbridos tiazol-chalcona.

Conclusões

Com base no estudo feito, até o presente momento, um novo híbrido tiazol-chalcona foi sintetizado. Futuras variações na arila ligada ao tiazol e na arila proveniente da acetofenona permitirão a geração de diversidade molecular, levando a uma biblioteca de híbridos tiazol-chalcona que terão sua atividade tripanocida e toxicidade avaliadas em colaboração com o Laboratório de Biologia Celular da Focruz.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e PUC-Rio.

¹ WHO. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

² Figueira, K. L.; Limberger, J. Síntese de derivados arilados de tiazol e avaliação preliminar da toxicidade e atividade anti *T. cruzi*. Rio de Janeiro, 2020. 115p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

³ APONTE, José C et al. Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of New Chalcones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008. v. 51, ed. 19, p. 6230-6234.

⁴ <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/jrd0909>. Acesso em 24/08/2022.