

Síntese de 3-aryl-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas com atividade moluscicida

Nayane A. A. e Silva¹ (PG), Leonardo S. Rangel² (PG), Jose A. A. dos Santos² (PG), Robson X. Faria² (PQ), Vitor F. Ferreira¹ (PQ), Daniela de L. Martins^{1*} (PQ)

¹ Universidade Federal Fluminense, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese (CSI), Laboratório 413, Niterói, RJ, Brasil, www.danielamartinsgroup.com.br

² Fiocruz, Laboratório de Avaliação e Promoção de Saúde Ambiental, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³ Universidade Federal Fluminense, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Niterói, RJ, Brasil

* e-mail: dlmartins@id.uff.br

Palavras Chave: *Biomphalaria glabrata*, Suzuki, Esquistossomose

Introdução

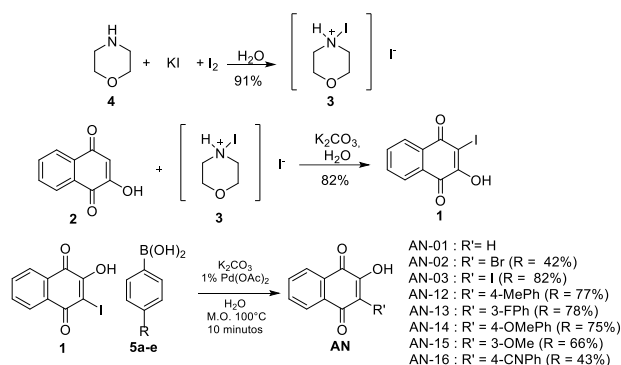
Dentre as doenças parasitárias consideradas problemas de saúde pública a nível mundial, a esquistossomose ocupa o segundo lugar e acomete milhões de pessoas.¹ Esta doença é causada por helmintos do gênero *Schistosoma*, sendo a espécie *Schistosoma mansoni* mais comum no Brasil.² Este parasita possui como hospedeiro intermediário caramujos do gênero *Biomphalaria*; em território brasileiro o *Biomphalaria glabrata* é a principal espécie associada à transmissão da esquistossomose.³ O controle do *B. glabrata* está diretamente relacionado ao ciclo de transmissão da doença, no entanto o único pesticida aprovado para uso é a niclosamida.⁴ Neste contexto, a pesquisa e desenvolvimento de novas substâncias com atividade moluscicida que sejam seguras, de baixo custo e seletivas é de grande importância.

Naftoquinonas são compostos amplamente encontrados na natureza e diversos trabalhos na literatura relatam atividade biológica para moléculas contendo este núcleo.⁵ Neste trabalho, foram sintetizadas 3-aryl-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas através do emprego da reação de Suzuki entre ácidos arilborônicos e a 3-iodo-2-hidroxi-1,4-naftoquinona **2**, as substâncias obtidas foram avaliadas frente ao *Biomphalaria glabrata*.

Resultados e Discussão.

Inicialmente foi preparado o complexo morfolino-iodo com 91% de rendimento. Posteriormente, este agente de iodação foi empregado junto à 1,4-naftoquinona **2** para obtenção da 2-iodo-3-hidroxi-1,4-naftoquinona **1** em 82% de rendimento. O composto halogenado **1** foi utilizado em reações de Suzuki com diferentes ácidos arilborônicos (**5a-e**), empregando a irradiação de micro-ondas por 10 minutos a 100 °C (Esquema 1).

Esse acoplamento C-C catalisado por Pd permitiu a obtenção de compostos com atividade moluscicida frente ao *B. glabrata*. A concentração letal das naftoquinonas foi determinada pela exposição do caramujo aos compostos por 48 horas. **AN-15** apresentou a maior mortalidade, além disto os estudos *in silico* demonstraram menor potencial de toxicidade ambiental para este composto, quando comparado com a niclosamida.⁶



Esquema 1. Síntese de 3-aryl-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas

AN-15 apresentou um CL₉₀ 0,98 ± 6 ppm em 48 h de exposição, o que é um valor bem menor do que o orientado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para compostos sintéticos (CL₉₀ < 40 ppm).⁶ Além disso, a atividade moluscicida de **AN-15** foi melhor do que a da niclosamida (CL₉₀ = 0.98 versus CL₉₀ = 2 ppm, **AN-15** x niclosamida).

Conclusões

AN-15 apresentou CL₉₀ 0,98 ± 6 ppm em 48 h, frente ao *B. glabrata*. O potencial de causar danos ambientais das naftoquinonas preparadas, avaliado por estudos *in silico*, foi inferior aos valores encontrados para a niclosamida, pesticida empregado para eliminar o *B. glabrata*.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, APQ-1/FAPERJ (E-26/010.001861/2019), PPGQ-UFF.

¹ Chitsulo, L.; Engels, D.; Montresor, A.; Savioli, L. *Acta Tropica* **2000**, *77*, 41.

² Nelwan, M. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* **2019**, *91*, 5.

³ Zanardi, V. S.; Barbosa, L. M.; Simões, F. M.; Thiengo, S. C.; Blanton, R. E.; Junior, G. R.; Silva, L.K.; Reis, M. G. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2019**, *52*, e20190171.

⁴ Coelho, P. M. Z.; Caldeira, R. L. *Infect. Dis. Poverty*, **2016**, *5*, 57.

⁵ da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. V. *Quim. Nova*, **2013**, *407*, 26.

⁶ Martins, D. L.; Silva, N. A. A.; Ferreira, V. F.; Rangel, L. S.; Santos, J. A. A.; Farias, R. X. *Acta Tropica* **2022**, *231*, 106414.