

Síntese de Fluorenona-Iminoquinonas. Avaliação da Atividade anti-Leishmania.

Karina P. Del Rio (PG),¹ Bianca Costa (IC),¹ Eduardo R. Pereira (IC),² Wallace Pacienza-Lima (PG),² Bartira Rossi-Bergmann (PQ),² Alcides J. M. da Silva (PQ)¹

alcides@nppp.ufrj.br

¹Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

²Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Palavras Chave: fluorenona, iminoquinona, paládio, catálise, anti-Leishmania.

Introdução

A Leishmaniose é uma doença endêmica em aproximadamente 98 países, que pode ser encontrada em 3 diferentes formas clínicas: leishmaniose cutânea (CL); leishmaniose mucocutânea (MCL) e leishmaniose visceral (VL). O tratamento convencional envolve o emprego de antimoniais pentavalentes, miltefosina e anfotericina B.¹ Entretanto, este arsenal terapêutico vem perdendo eficácia ao longo dos últimos anos, e a busca por novos candidatos a fármacos mais eficientes e seletivos são destaques em vários trabalhos científicos. Recentemente, um grupo de alcaloides oxoisoaporfina teve seu perfil anti-leishmania avaliado.² Desse estudo destacamos a iminoquinona (1), um derivado sintético que apresentou uma significativa atividade anti-leishmania. O Laboratório de Catálise Orgânica (LCO) vem desenvolvendo a síntese de fluorenona-iminoquinonas (2), como alvos no tratamento da Leishmaniose (Figura 1).

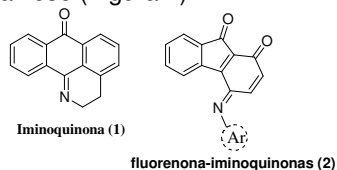
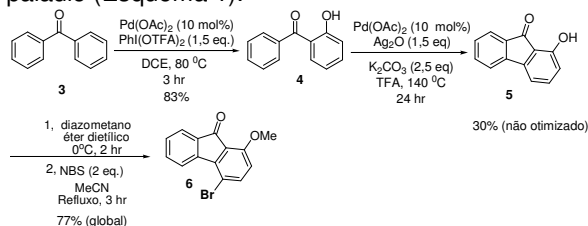


Figura 1

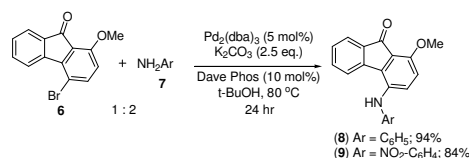
Resultados e Discussão

Empregando a benzofenona (3) como material de partida foi possível obter a fluorenona (6) através de reações envolvendo ativação C-H catalisadas por paládio (Esquema 1).³



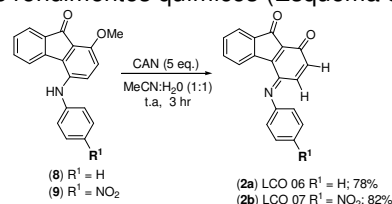
Esquema 1

As novas ligações C-N foram formadas reagindo (6) com (7) na presença de Pd₂(dba)₃. Os produtos (8) e (9) foram obtidos em excelentes rendimentos químicos (Esquema 2).



Esquema 2

Os compostos (8) e (9) foram oxidados com CAN, fornecendo as fluorenona-iminoquinonas (2a) e (2b) em bons rendimentos químicos (Esquema 3).



Esquema 3

As atividades anti-leishmania *in vitro* dos compostos LCO 06 e LCO 07 foram conduzidas utilizando a *L. amazonenses* (cepa Josefa). Os ensaios preliminares em promastigota e amastigota mostram que estes compostos têm acentuada atividade anti-leishmania. Novas fluorenona-iminoquinonas estão sendo sintetizadas no laboratório, e em seguida terão seus perfis anti-leishmania avaliados.

Conclusões

Empregando uma rota sintética convergente foi possível preparar os compostos LCO 06 e LCO 07 tendo como etapas chaves as reações de ativação C-H. Estes produtos apresentaram importante atividade *in vitro* contra *L. amazonenses*.

Agradecimentos

CNPq, FINEP, FAPERJ, Central analítica do IPPN.

¹ Nagle, A.S.; Khare, S.; Kumar, A.B.; Supek, F.; Buchynskyy, A.; Mathison, C.J.N.; Chennamaneni, N.K.; Pedem, N.; Buckner, F.S.; Gelb, M.H.; Molteni, V., *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11305.

² Sobarzo-Sánchez, E.; Bilbao-Ramos, P.; Dea-Ayuela, M.; González-Díaz, H.; Yañz, M.; Uriarte, E.; Santana, L.; Martínez-Sernández, V.; Bolás-Fernández, F.; Ubeira, F.M., *PLOS ONE*, **2013**, *8*, 77560.

³ Shi, Z.J.; Li, H.; Zhu, R.Y.; Shi, W.J.; He, K.H., *Organic Letters*, **2012**, *14*, 4850.