

Síntese em escala multigramas dos novos derivados *N*-Acilidrazônicos cinâmicos planejados como potenciais agentes anti-chagásicos.

Juliana P. T. de Menezes^{1, 2} (IC), Edson F. da Silva^{1, 2} (PQ), Carlos A. M. Fraga³ (PQ), Samir A. Carvalho^{1*} (PQ)

1 - Fiocruz- Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Mangueiras, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 - Unigranrio – Universidade do Grande Rio; Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – 25 de Agosto – Duque de Caxias; CEP 25071-202 – Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

3 - Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68023, 21941902 Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: *N*-Acilidrazonas cinâmicas, Tripanocida, Escala multigramas.

Introdução

A doença de Chagas (DCH) é uma importante doença parasitária resultante da infecção promovida pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Após um centenário de sua descoberta, a DCH segue como problema de saúde pública em todos os países da América Latina, sendo considerada a principal parasitose desta região.

Recentemente, Carvalho e cols.¹ planejaram e sintetizaram 28 novos derivados *N*-acilidrazônicos cinâmicos. Quatro derivados apresentaram IC₅₀ < 20 µM, sob a forma tripomastigota. Foi identificado também um reduzido perfil de citotoxicidade, sobre células de mamíferos, e um índice de seletividade (IS) superior a 50. Baseados nestes resultados, este quatro derivados foram selecionados para serem avaliados em modelo *in vivo*. Portanto, para isso é necessário um scale-up destes derivados. Desta forma, temos como objetivo a síntese em escala multigramas dos quatro derivados previamente selecionados.

Resultados e Discussão

A metodologia adotada para a obtenção dos derivados **1 - 4** se inicia carregando um reator de 1 litro com 70 mmoles (~10g) do ácido cinâmico correspondente com EDC (1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida e HOBT (hidroxibenzotriazol) em acetonitrila em temperatura ambiente por 2 hrs. Depois disto, o meio reacional foi adicionado gota a gota a uma solução de hidrazina hidrato, cicloexeno e acetonitrila em temperatura (0-10°C), formando assim as *N*-acilidrazidas com rendimento variando de 88 – 95%. As *N*-acilidrazonas cinâmicas, alvo deste trabalho, são preparadas a partir da reação de condensação de *N*-acilidrazida com aldeído aromático correspondente em etanol sob refluxo.

Todas as moléculas foram sintetizadas, purificadas e identificadas em nosso laboratório pelas técnicas de análise (p. ex.: RMN ¹H e ¹³C; Infravermelho; Cromatografia gasosa; espectrometria de massas; ponto de fusão)

38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos derivados *N*-acilidrazônicos **1 - 4**.

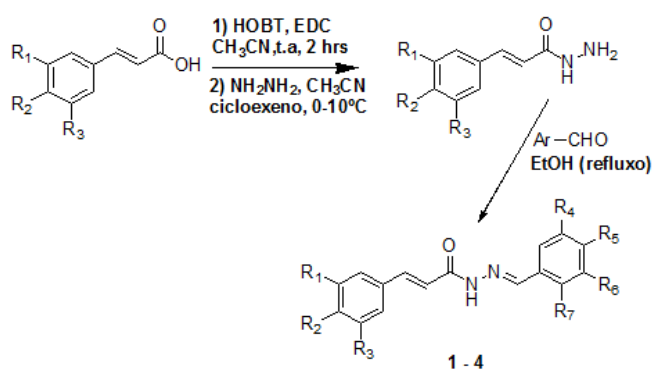
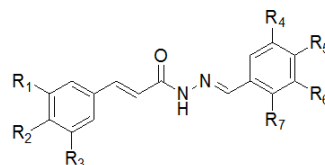


Tabela 1. Rendimento das *N*-acilidrazonas cinâmicas.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Rend (%)
1	H	H	H	OH	H	H	H	90
2	O-CH ₂ -O	H	H	OH	H	H	H	90
3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	NO ₂	-
4	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	NO ₂	-

Conclusões

Como conclusão deste trabalho, podemos dizer que as reações realizadas em escala multigramas foram reprodutivas e com bons rendimentos. É perspectiva deste trabalho sintetizar os outros dois derivados *N*-acilidrazonas para serem realizados os ensaios *in vivo*.

Agradecimentos

PIBIC / FIOCRUZ / FARMANGUINHOS

¹ Carvalho, S. A. e cols., *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 512.