

## Síntese de *N*-Pentilcinamidas Candidatas a Agentes Leishmanicidas

Ana Paula Alves<sup>1,2</sup> (IC), Brenda de L. Costa<sup>1,3,4</sup> (PG), Camila de O. Miranda<sup>1,3,5</sup> (PG), Giselle de A. Ramos<sup>1,3,5</sup> (PG), Gabriella. S. Heyn<sup>1,3,5</sup> (PG), Luiz A. S. Romeiro<sup>1,3,4,5</sup> (PQ)\* luizromeiro@unb.br

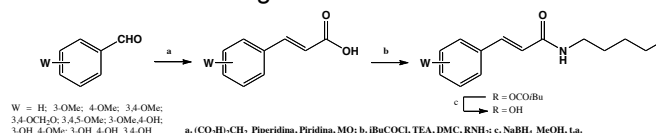
<sup>1</sup>Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, UCB-DF; <sup>2</sup>Curso de Farmácia, UNIEURO-DF; <sup>3</sup>Laboratório de Desenvolvimento e Inovações Terapêuticas LDT/NMT/UnB; <sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, UnB-DF. <sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UnB-DF.

Palavras Chave: Cinamidas, Agentes leishmanicidas, *Leishmania amazonensis*

### Abstract

Synthesis of *N*-pentylcinnamides Candidates as Leishmanicidal Agents. Synthesis of *N*-pentylcinnamides designed from mono, di and trioxxygenated cinnamic acids aiming at leishmanicidal agents.

intermediários foram purificados por cromatografia em coluna contendo gel de sílica.



**Esquema 1.** Rota sintética para obtenção das *N*-pentilcinamidas

### Introdução

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) incluem 13 infecções parasitárias e bacterianas e afetam mais de um bilhão de pessoas, principalmente os que vivem em áreas mais pobres e remotas do planeta. A leishmaniose é causada por mais de 20 espécies de parasitas intracelulares relacionadas do gênero *Leishmania*, com incidência generalizada, em suas várias formas, variando do mediterrâneo a países tropicais em quatro continentes. Na América Latina, o Brasil é o país com o maior ônus da VL, com aumento da incidência de 1.500 casos/ano na década de 80 para uma média de 3.679 casos entre 2005 e 2009. Estudos não publicados identificaram a atividade leishmanicida da 4-metóxi-*N*-pentilcinamida (IC<sub>50</sub> 137 µg/mL) frente a formas promastigotas de *L. amazonensis*. Descrevemos neste trabalho a síntese de *N*-pentilcinamidas a partir do ácido cinâmico e seus análogos mono-, di-, e trioxigenados.

Os ácidos cinâmicos foram obtidos a partir da reação de Doebner modificada em rendimentos de 50 a 85% e purificados por coluna cromatográfica ou recristalização. As metóxicinamidas foram obtidas em rendimentos que variaram de 45 a 84%. Por sua vez as cinamidas derivadas dos hidróxiácidos foram submetidas à redução com boridreto de sódio visando pela retirada do grupo isobutilcarbonato e liberação do grupo fenol, identificado pela revelação com cloreto férrico em CCD. As hidroxicinamidas foram obtidas em rendimentos de 30 a 58% considerando as duas etapas de reação.

### Resultados e Discussão

Os ácidos 3,4-dimetóxi-, 3-metóxi-, 3-hidróxi e 3-hidróxi-4-metoxicinâmicos foram preparados a partir dos respectivos benzaldeídos (1 mmol) com ácido malônico (2 a 4 eqv), catalisados por piperidina (3 gotas) em piperidina (0,5 mL) sob aquecimento assistido por radiação micro-ondas em forno convencional realizada em tubo de pressão ACE. Em seguida, os ácidos cinâmicos formados e comerciais (1 mmol) foram submetidos à reação de amidificação pela formação de anidrido misto com cloroformato de isobutila (1 a 4 eqv), seguido da adição da pentilamina (2 a 4 eqv) a 0°C com evolução à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação durante 4 a 24 horas. As cinamidas contendo grupos hidroxila foram submetidas à redução com boridreto de sódio (3 eqv), sem purificação cromatográfica, para restauração do grupo fenol. Os compostos finais e ácidos

**Tabela 1.** Caracterização dos derivados-alvo

Derivado	W	MM (g/mol)	Rendim. (%)
APA1	H	217,307	87
APA2	3-OMe	247,333	62
APA3	4-OMe	247,333	70
APA4	3,4-OMe	277,359	68
APA5	3,4-OCH <sub>2</sub> O	261,316	84
APA6	3,4,5-OMe	307,385	45
APA7	3-OH	233,306	55
APA8	4-OH	233,306	44
APA9	3-OMe, 4-OH	263,332	58
APA10	3-OH, 4-OMe	263,332	52
APA11	3,4-OH	249,306	30

### Conclusões

Onze pentilcinamidas foram obtidas em rendimentos de 30 a 87%. A otimização metodológica, a avaliação frente as formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis* e estabelecimento de SAR compreendem as perspectivas deste trabalho.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pelo apoio financeiro e bolsa à APA, à CAPES pelas bolsas de COM e GAR e à UCB e à UnB pelo uso de facilidades de seus laboratórios.

<sup>1</sup> Nussbaum *et al. Curr Med Chem* 2010, 17, 1594-617.