

Síntese e atividade tripanocida de derivados aromáticos carbinólicos e glicóis acetilênicos.

Lílian Sibelle Campos Bernardes (PG)^{1*}, Massuo Jorge Kato (PQ)², Sérgio Albuquerque (PQ)¹, Ivone Carvalho (PQ)¹.

* lscamber@fcrp.usp.

1 – FCFRP – USP Av. do Café,s/n – Ribeirão Preto – SP 2 – IQ - Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – São Paulo - SP

Palavras Chave: doença de Chagas, atividade tripanocida, glicóis acetilênicos

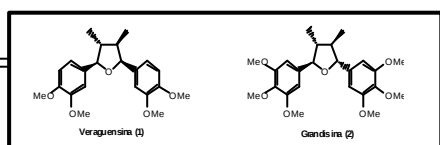
Introdução

Doença de Chagas

Organismo	<i>Trypanosoma cruzi</i>
População em risco	100 milhões – Américas do Sul e Central, México e sul dos Estados Unidos
População Infectada	16 – 18 milhões
Fármaco disponível	Benznidazol – alta toxicidade e baixa eficácia
Agente quimioprolifático	Violeta de Genciana



Virola Surinamensis



* Alta atividade tripanocida – quarenta vezes superior a violeta de genciana

* Alta lipossolubilidade – dificulta os testes “in vivo”

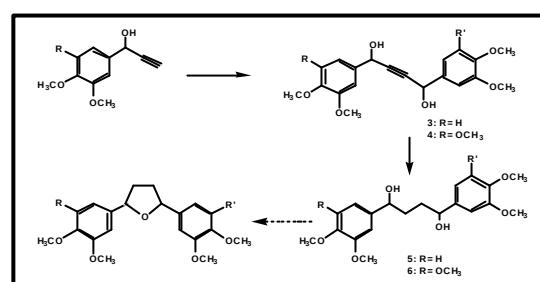
Em trabalhos anteriores observamos que análogos simplificados de Grandisina 2, que preservavam a estrutura rígida dos carbonos centrais, mimetizando o anel tetraidrofurânico, apresentavam potente atividade tripanocida, comparável ao produto natural. Neste sentido, foi investigada a influência de grupos substituintes no anel aromático com propriedades eletrônicas diversas, no modelo simplificado, para estudo da Relação Estrutura-Atividade

Resultados e Discussão

A estratégia química para obtenção de análogos dos produtos naturais envolveu a geração de compostos aromáticos carbinólicos acetilênicos e posterior conversão a glicóis acetilênicos, como

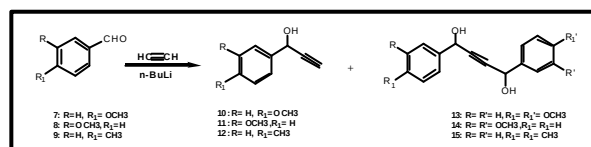
28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

importantes intermediários-chave de derivados tetraidrofurânicos (esquema 1).



Esquema 1. Rota sintética para obtenção de derivados tetraidrofurânicos de produtos naturais.

A preparação de carbinóis e glicóis acetilênicos a partir de aldeídos e cetonas tem sido amplamente discutido². Diversos compostos carbinólicos **10-12** e glicóis **13-15** foram gerados simultaneamente em uma única etapa a partir dos correspondentes aldeídos, na presença de mono ou diacetileto de lítio³ (esquema 2).



Esquema 2. Síntese de derivados carbinóis e glicóis acetilênicos aromáticos substituídos.

Conclusões

A metodologia foi satisfatória e permite a obtenção de uma série de compostos com diferentes variações estruturais para estudo de REA dos produtos naturais. Os derivados **4** e **6** apresentaram atividade tripanocida com IC₅₀ 0,11 mM (cepa Y), 0,14 mM (cepa Bolívia) e 0,10 mM (cepa Y), 0,11 mM (cepa Bolívia), respectivamente e os resultados dos outros intermediários serão apresentados.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: FAPESP

¹ WHO data obtained from <http://www.who.ch>

² Sudweeks, W.e Broadbent, S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1131.

³ Brandsma, L. *Preparative acetylenic chemistry*, **1971**, 25.