

Síntese de Oximas e Hidrazonas Imidazolínicas para Reativação da Acetilcolinesterase Inibida por Organofosforados Neurotóxicos.

Gustavo Rocha Silva (PG)¹ e José Daniel Figueroa Villar (PQ)^{1*}.

* *figueroa@ime.eb.br*

¹Instituto Militar de Engenharia – IME, Grupo de Química Medicinal, Seção de Eng. Química. Praça General Tiburcio 80, Rio de Janeiro – RJ.

Palavras Chave: oximas, hidrazonas, defesa química.

Introdução

A intoxicação por organofosforados (OPs) é um problema que atinge a sociedade nos contextos civil e militar. O desenvolvimento dos diversos agentes neurotóxicos de guerra faz da defesa química um ponto relevante para segurança nacional. Também, milhões de pessoas continuam anualmente sendo alvos de intoxicação por pesticidas, especialmente em países subdesenvolvidos.

A base do processo de intoxicação por OPs é a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), fundamental na terminação dos impulsos nervosos.

Oximas aromáticas piridínicas são os principais antídotos empregados atualmente na reativação da AChE inibida.

Resultados de modelagem molecular de nosso grupo de pesquisa^{1,2} sugeriu que substâncias como o imidazol e hidrazonas poderiam apresentar um desempenho melhor para reativação no sítio ativo da AChE do que as oximas piridínicas. Dando sequência a pesquisa, este trabalho se pauta na síntese de oximas e hidrazonas imidazolínicas para reativação da AChE inibida por OPs.

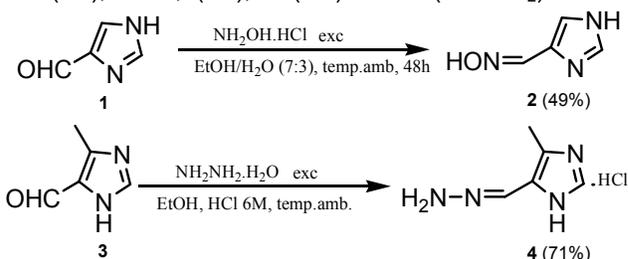
Resultados e Discussão

A partir do 4(5)-imidazolcarboxialdeído (**1**) foi sintetizado a 4(5)-imidazolcarboxioxima (**2**). O reagente foi tratado com excesso de cloridrato de hidroxilamina por 48h, com agitação à temperatura ambiente em solução etanol/água (7:3).

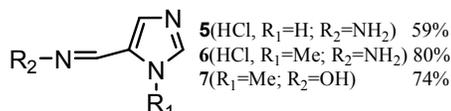
A partir do 4-metil-5-imidazolcarboxialdeído (**3**) foi sintetizado o cloridrato de 4-metil-5-imidazolcarboxiidrazona (**4**). O reagente foi tratado com excesso de hidrazina, gotejando lentamente HCl até a formação do sólido em suspensão. A reação ocorreu com agitação à temperatura ambiente em etanol.

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada fina (CCF) e a caracterização conduzida essencialmente por RMN-¹H e RMN-¹³C. Isômeros *E* e *Z* não foram separados. O composto **2** apresentou em DMSO-*d*₆ os sinais RMN-¹H em ppm δ 11,3(H1,s), δ 7,8(H2,s), δ 7,4(H5,s), δ 7,7(H6,s) e δ 12,3(H-OH,s); RMN-¹³C em Hz δ 141(C2), δ 111(C4), δ 121(C5) e δ 135(C6). O composto **4** apresentou em D₂O os sinais RMN-

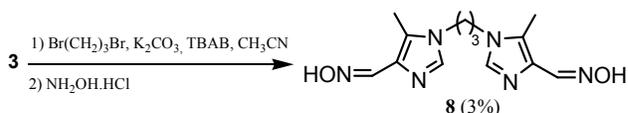
¹H em ppm δ 8,7(H2,s), δ 2,5(H-Me,s) e δ (H-C=NNH₂,s); RMN-¹³C em Hz δ 135,1(C2), δ 124(C4), δ 134,8(C5), δ 9(Me) e δ 151(C=NNH₂).



Outros produtos foram sintetizados a partir das metodologias descritas e dos reagentes aldeídos respectivos. São eles o cloridrato de 4(5) imidazolcarboxiidrazona (**5**), o cloridrato de 1-metil-5-imidazolcarboxiidrazona (**6**) e o 1-metil-5-imidazolcarboxioxima (**7**).



Também foi obtido o produto bis-aromático (**8**) em duas etapas. A primeira consistia da alquilação com 1,3 dibromopropano e a segunda, a oximação.



Conclusões

As metodologias aplicadas neste trabalho mostraram-se eficazes nas sínteses das oximas e hidrazonas inéditas apresentadas. O próximo passo é realizar o teste biológico de reativação da AChE inibida por organofosforado neurotóxico.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao apoio financeiro a CAPES/Pró-defesa, CNPq e ao Exército Brasileiro.

¹ Gonçalves, A.S.; França, T.C.C.; Silva, A.W.S.; Figueroa-Villar, J.D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 968.

² Delfino, R.T.; Figueroa-Villar, J.D. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 8402.