

Síntese de novos derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos candidatos a protótipos tripanomicidas

Ramon Borges da Silva^{1,2*} (PG), Edson Ferreira da Silva¹ (PQ), Carlos Alberto Manssour Fraga³ (PQ)

E-mail: rborges@far.fiocruz.br

¹ FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos- Far Manguinhos Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brasil² Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, ilha do Fundão, CT, Bloco A, CEP21941-909, Rio de Janeiro, RJ, Brasil³ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68023, 21941-902 - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: Imidazol 2,4,5-trissubstituídos, Atividade anti-chagásica, Ciclocondensação

Introdução

A doença de Chagas (DCh) é causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, que foi descoberto pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas em 1909. Na América Latina aproximadamente 14 milhões de pessoas estão infectadas¹ e cerca de 120 milhões de pessoas estão em áreas de risco. Até o momento a quimioterapia utilizada no tratamento da DCh é insatisfatória devido à alta toxicidade e os efeitos colaterais dos medicamentos disponíveis no mercado. O núcleo imidazólico está presente na estrutura de vários componentes do organismo humano, como o aminoácido histidina, a vitamina-B₁₂, purinas e histaminas. Derivados nitroimidazólicos² são amplamente estudados em função de suas atividades biológicas, tais como: tuberculostática (TB), anti-parasitária, entre outras. Neste trabalho, são descritas a síntese e a caracterização estrutural de novos derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos³, planejados como candidatos a agentes anti-chagásicos.

Resultados e Discussão

A rota sintética desenvolvida neste trabalho (Fig.1) partiu da preparação do intermediário-chave cetoxima (3) e sua subsequente condensação com os correspondentes aldeídos aromáticos, resultando na obtenção de derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos (4 a-l) e (5 a-d) inéditos, de forma reprodutível e em rendimentos globais satisfatórios, como ilustra a Tabela 1.

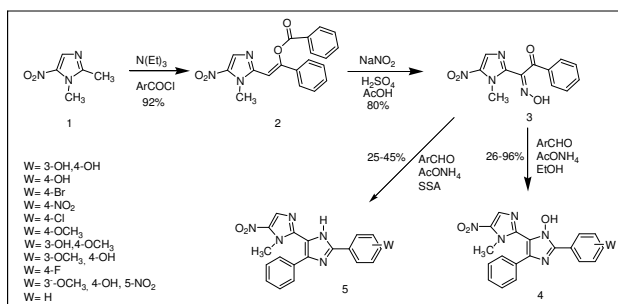


Figura 1. Rota sintética dos derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos (4) e (5).

A identificação das estruturas dos derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos (4) e (5) foi realizada utilizando-se técnicas instrumentais de análises, como: E.M., I.V., RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) e RMN ¹³C (125 MHz; DMSO-d₆).

| Nº | W | P.F. (°C) | Rend. Global (%) |
|----|---|------------|------------------|
| 4a | 3,4-Di-OH | 224-225 | 42 |
| 4b | 4-OH | 145-146 | 71 |
| 4c | 4-Br | 218-219 | 65 |
| 4d | 4-NO ₂ | 261-262 | 62 |
| 4e | 4-Cl | 249-250 | 20 |
| 4f | 3-OH;4-OCH ₃ | 213 (dec.) | 45 |
| 4g | 3-OCH ₃ ;4-OH | 132-133 | 51 |
| 4h | 4-OCH ₃ | 218-219 | 29 |
| 4i | H | 217-218 | 69 |
| 4j | 4-F | 248-249 | 48 |
| 4l | 3-OCH ₃ ;4-OH; 5-NO ₂ | 245-247 | 43 |
| 5a | 3,4-Di-OH | 120 (dec.) | 18 |
| 5b | 4-F | 75 (dec.) | 22 |
| 5c | 4-Br | 138 (dec.) | 33 |
| 5d | H | 125 (dec.) | 25 |

Tabela 1. Rendimentos globais e pontos de fusão dos derivados imidazólicos 2,4,5-trissubstituídos (4) e (5).

Conclusões

Os novos derivados foram preparados explorando reações clássicas de síntese orgânica, em bons rendimentos. Os mesmos serão submetidos à avaliação do perfil de citotoxicidade e o perfil tripanomicida dos derivados não citotóxicos será investigado em modelos *in vitro*.

Agradecimentos

Capes / FioCruz

¹ Salomão, K.; de Souza, E.M.; Carvalho, S.A.; da Silva, E.F.; Fraga, C.A.M.; Barbosa, H.S.; de Castro, S.L.; Antimicrob. Agents Chemother.; **2010**, 54, 2023-2031.

² Arán, V. A.; et. al.; Bioorg. Med. Chemistry, **2005**, 13, 3197-3207

³ Rossi, R.; Cautercciio, S.; Bellina, F.; Tetrahedron; **2007**, 63, 4571-4624.