

Preparação de multigramas do intermediário de síntese 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol.

Vanessa Brandão Loback¹ (IC), Priscilla Silva de Paula¹ (IC), Silvio Luiz Duarte¹ (PQ), Samir Aquino Carvalho^{1,2} (PG), Edson Ferreira da Silva^{1*} (PQ)

E-mail: edsonf@far.fiocruz.br

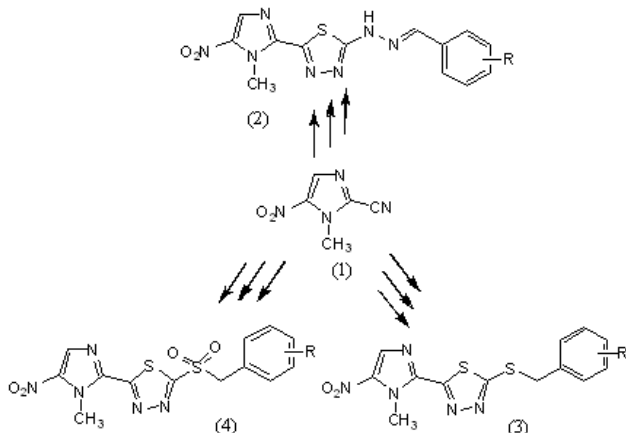
¹FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, ilha do Fundão, CT, Bloco A, CEP21941-909, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Palavras Chave: nitroimidazol, multigramas, scale-up

Introdução

Os nitroimidazóis e seus derivados, baseado nas suas diversas atividades biológicas, desempenham um importante papel na síntese de fármacos¹. O intermediário 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol (1) tem mostrado uma grande utilidade como precursor da síntese de novos compostos líderes com atividade anti-parasitária^{2,3}, como: síntese de novos derivados N-arilidrazônicos (2) e síntese de novos derivados 5-benzil-sulfanil,sulfonil-megazol (3 e 4). Este intermediário, em escala de laboratório, é obtido por várias rotas sintéticas⁴. No entanto, um scale-up deste intermediário requer uso de uma metodologia de síntese que seja segura e economicamente viável.



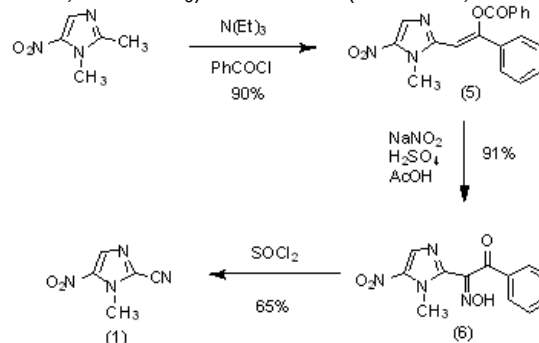
Sendo assim, o objetivo deste trabalho é sintetizar o composto (1) de forma que possamos, a partir dele, preparar alguns derivados, previamente selecionados de (2), (3) e (4), em quantidades suficientes para encaminhá-los aos estudos da atividade anti-parasitária "in vivo".

Neste resumo é descrita preparação de multigramas, através de um processo seguro, do composto (1), utilizando-se reatores encamisados de vidro, equipados com agitador mecânico, de volume reacional de 3 a 6 litros.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética desenvolvida na preparação do intermediário 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol (1) (Esquema 1) partiu, primeiramente, da reação de

condensação entre o material de partida 1,2-dimetil-5-nitroimidazol (250g) e o cloreto de benzoíla, fornecendo o benzoato (5) com 90% de rendimento. Depois, o benzoato (230g) reagiu com nitrito de sódio e ácido sulfúrico, dando origem ao derivado cetoxima (6), cujo rendimento foi de 91%. Finalmente, o intermediário desejado (1) foi obtido em 65% de rendimento através da reação com cloreto de tionila e a cetoxima (160g). Todos os produtos foram purificados utilizando o processo de trituração em etanol. A identificação das substâncias foi realizada utilizando-se técnicas instrumentais de análises, como: espectrometria de massa (EM), espectroscopia de infravermelho (IV), RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) e RMN ¹³C (125 MHz; DMSO-d₆).



Esquema 1. Metodologia sintética do intermediário 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol (1).

Conclusões

O processo de preparação do intermediário 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol foi bastante eficiente, fornecendo 53% de rendimento global. O intermediário (1) foi obtido com razoável grau de pureza, que o habilita sua utilização na síntese dos compostos desejados.

Agradecimentos

Farmanguinhos, Fiocruz, CNPq

¹Arán, V. A.; et al. *Bioorg. Med. Chemistry*, **2005**, *13*, 3197.

²Salomão, 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.

³Riente, R.R.; Souza, V.P.; Carvalho, S.A.; Kaiser, M.; Brun, R.; da Silva, E.F. *Med. Chem.* **2009**, *5*, 392.

⁴Chauvière, G.; Bouteille, B.; Enanga, B.; Albuquerque, C.; Croft, S.; Dumas, M.; Périe, J. *J. Med.. Chem.. Soc.* **2003**, *46*, 427.