

Síntese de nor- β -lapachonas arilamino imidazólicas substituídas voltadas à quimioterapia da Doença de Chagas

Tiago T. Guimarães (PG)^{a*}, Tatiane S. C. Carvalho^a (PG), Karina P. Del Rio^a (PG), Maria do Carmo F.R. Pinto(TC)^a, Eufânio N. da Silva Júnior (PQ)^b e Vitor F. Ferreira (PQ)^c tiagoqui@gmail.com

^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68035 CEP:21944-971, Rio de Janeiro, RJ; ^bUniversidade Federal de Minas Gerais, CEP:31270-901, Belo Horizonte, MG. ^cUniversidade Federal Fluminense, CEP:24020-150, Niterói, RJ

Palavras Chave: naftoquinonas, Chagas, *Trypanosoma cruzi*

Introdução

A doença de Chagas, parasitose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, é endêmica em 21 países do continente americano.¹ Essa grave enfermidade provoca infecções com alto índice de morbidez e mortalidade. Nifurtimox e benznidazol são os dois fármacos utilizados na terapia da doença de Chagas, mas apresentam sérios efeitos colaterais necessitando-se buscar novas substâncias com potencial atividade tripanocida.²

1,2- e 1,4-naftoquinonas possuem centros redox (induzindo a formação endógena de espécies reativas de oxigênio gerando stress oxidativo) ativos que fornecem a esta classe de substâncias ação tripanocida.¹

Pesquisas envolvendo a funcionalização do lapachol (**1**), uma importante naftoquinona da família Bignoniaceae, e seus isômeros (lapachonas) vêm apresentando resultados promissores no combate ao *Trypanosoma cruzi*. Este trabalho tem como objetivo a síntese de nor- β -lapachonas arilamino imidazólicas que contemple importantes grupos farmacofóricos na quimioterapia da doença de Chagas. As substâncias foram planejadas baseadas em protótipos tripanocidas recentemente publicados por nosso grupo de pesquisa. **Fig 1**.

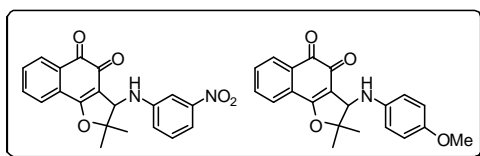


Figura 1. Protótipos tripanocidas.

Resultados e Discussão

Para a obtenção de nor- β -lapachonas arilamino imidazólicas os intermediários foram sintetizados em 2 blocos. Em um primeiro bloco, (benzo[*d*]imidazol-2-il)anilinas (**2**) foram sintetizados através da condensação de *orto*-fenilenodiamina (**3**) com nitrobenzaldeídos (**4**) em meio ácido³ seguido da hidrogenação catalítica para redução do grupamento nitro à amina.⁴ **Fig 2**.

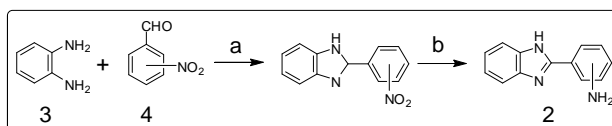


Figura 2. Síntese das arilaminas imidazólicas

No segundo bloco, o intermediário 3-bromo-nor- β -lapachona (**5**) foi preparado através da reação de bromação do nor-lapachol, produto da oxidação de Hooker de **1**. **Fig 3**.

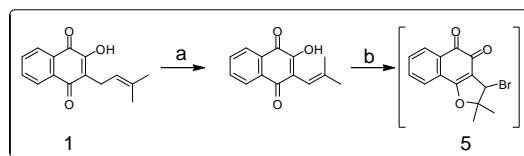


Figura 3. Síntese da 3-bromo-nor- β -lapachona (**5**)

A junção dos blocos se dá através de uma reação simples de substituição nucleofílica aromática, dando origem ao produto de interesse. **Fig. 4**.

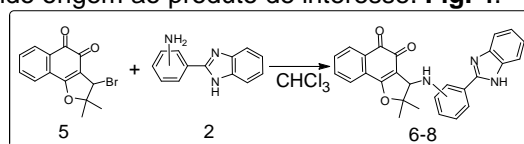


Figura 4. Síntese das arilaminas imidazólicas

Conclusões

A rota sintética adotada neste estudo mostrou-se eficiente para a síntese de nor- β -lapachonas arilamino imidazólicas. Como passo subsequente do nosso estudo diversas substâncias serão sintetizadas e submetidas à triagem contra o *T. cruzi*, parasito causador da doença de Chagas.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, UFMG, UFF e UFRJ.

¹ Cavalli, A., Bolognese, M. L.; *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 7339.

² Tapia, R. A. et al; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2451.

³ de Moura, K. C. G. et al.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 325.

⁴ Alp, M. et al; *Eur. J. Med.Chem.* **2009**, 44, 2002.