

Síntese de novas estilil-amidinas potencialmente leishmanicidas

Kely Cristine Couto de Oliveira (PG)*, Aurea Echevarria (PQ), Cláudio Eduardo Rodrigues dos Santos (PQ)

kelyccouto@bol.com.br

Departamento de Química, ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ

Palavras Chave: *Leishmania*, amidas, amidinas.

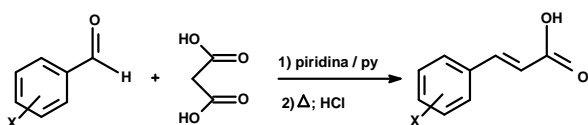
Introdução

Amidinas são substâncias que apresentam em sua estrutura os grupos amino e imino ligados ao mesmo carbono. Há um grande interesse no estudo e síntese de compostos contendo esse grupo, especialmente, na química medicinal devido às suas atividades biológicas bastante diversificadas, como atividade contra diversos agentes patogênicos; *Leishmania*, *Pneumocystis carinii* e *Plasmodium*.¹ Atualmente, devido à diversidade do uso das amidinas, têm sido desenvolvidos diversos métodos para sua síntese, sendo as nitrilas e as amidas os principais substratos utilizados. Nosso grupo de pesquisa tem estudado amidinas com atividade anti-leishmania^{2,3} e, na busca de novas moléculas mais eficientes, nesta comunicação apresentamos a síntese de uma nova série de amidinas estilil-substituídas.

Resultados e Discussão

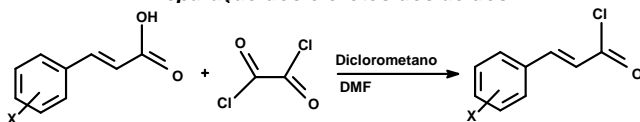
As amidinas estilil-substituídas foram obtidas em 4 etapas (Esquema 1), sendo inicialmente, preparados os ácidos cinâmicos, adequadamente substituídos, e seus respectivos cloretos, utilizando cloreto de oxalila. Posteriormente, foram obtidas as correspondentes amidas derivadas da benzilamina. Finalmente, as amidinas foram preparadas após o tratamento com agente halogenante e reação de substituição nucleofílica com a benzilamina.

Preparação dos ácidos cinâmicos p-substituídos

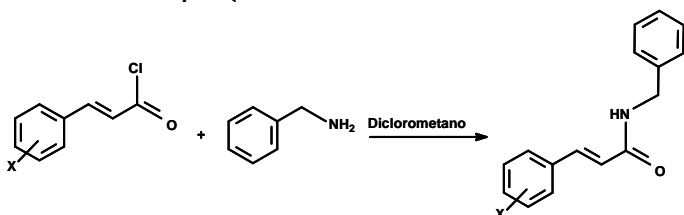


X = H, OCH₃, CH₃, NO₂, CN, F, Cl e Br

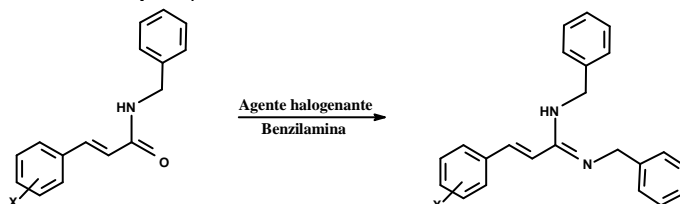
Preparação dos cloretos dos ácidos



Preparação das amidas estilil-substituídas



Preparação das amidinas estilil- substituídas



Esquema 1. Síntese das amidinas

Os ácidos cinâmicos foram obtidos com bons rendimentos, entre 67 e 98%. Os cloretos de ácido foram utilizados imediatamente após sua obtenção nas reações frente a benzilamina.

A obtenção das amidinas foi feita em tolueno na presença de um agente halogenante para a formação dos intermediários cloretos de imidoíla. Os intermediários não foram isolados, tendo sido testados 4 agentes halogenantes: PCI₅, PCI₃, cloreto de tionila e cloreto de oxalila. A formação do cloreto de imidoíla apenas ocorreu quando utilizado o PCI₅. Finalmente, a benzilamina foi adicionada e, após refluxo de 5 h as correspondentes amidinas foram isoladas, purificadas por recristalização em acetona e caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e ¹³C. A tabela abaixo mostra os rendimentos e os pontos de fusão obtidos, bem como os deslocamentos químicos dos carbonos amidínicos.

Tabela. Rendimentos, pontos de fusão e $\delta_{C=N(NH)}$ do C amidínico das amidinas obtidas.

X	Rend (%)	PF (°C)	$\delta_{C=N(NH)}$
NO ₂	60	140	164,3
CN	66	165	160,7
F	62	167	165,1
Cl	61	160	160,5
Br	56	139	159,2

Conclusões

A metodologia sintética utilizada se mostrou eficiente com produtos apresentando alto grau de pureza e rendimentos satisfatórios, entretanto, apenas levou às amidinas quando presentes grupos substituintes retiradores de elétrons.

Agradecimentos

UFRRJ e CAPES

¹Santos, M. S. *et al. Quim. Nova* **2006**, 29, 1301. ²Genestra, M., Echevarria, A., Cysne-Finkelstein, L., Vignolio-Alves, L., Leon, L.L., *Nitric Oxide* **2003**, 8, 1. ³Temporal, R.M., Cysne-Finkelstein, L., Echevarria, A., Silva-Gonçalves, A.J., Leon, L.L., Genestra, M., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, 20, 13.