

Planejamento e síntese de derivados hidrazônicos candidatos agentes antichagásicos

Michele Nishikawa (IC)*, Marco A. G. Arribas (PQ)*,

Elizabeth I. Ferreira (PQ), Gustavo H. G. Trossini (PQ) (marribas@usp.br)

LAPEN, Av. Prof. Lineu Prestes, no. 580, bloco 13-superior, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, CEP-05508-900.

Palavras Chave: *T. cruzi*, cruzaina, bioisosterismo, síntese orgânica.

Introdução

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é uma parasitose causada pelo parasita hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Essa doença apresenta-se como grave problema de saúde pública mundial, acomete cerca de 10 milhões de indivíduos e causa cerca de 10 mil mortes ao ano¹. O arsenal terapêutico disponível contra a parasitose é composto por apenas dois fármacos, nifurtimox e benznidazol, ambos com baixa eficácia na fase crônica da doença e graves efeitos adversos, sendo, portanto, urgente a pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas quimioterápicas contra essa doença². A busca de novos agentes quimioterápicos envolve a seleção de alvos bioquímicos exclusivos do parasita. Nesse contexto, a cisteíno-protease cruzaina se apresenta como alvo promissor na busca de inibidores candidatos a antichagásicos³. Nesse contexto, derivados de hidrazonas vêm se mostrando promissores, quanto à sua atividade tripanocida, por demonstrarem inibição da cruzaina de *T. cruzi*⁴.

Face ao exposto, o presente trabalho mostra o planejamento e a síntese de hidrazonas pela aplicação de bioisosterismo⁵.

Resultados e Discussão

A partir do processo de bioisosterismo⁵ foram planejados e sintetizados nove derivados, utilizando-se como material de partida o grupo aldeído dos anéis aromáticos e as hidrazinas semicarbazida, tiossemicarbazida e aminoguanidina para formação de hidrazonas na cadeia lateral do anel aromático (Figura 1)⁶.

Para a síntese dos compostos, foi utilizado o sintetizador Büchi Syncore R-24 sob agitação de 480 rpm à temperatura ambiente. Em cada tubo do aparelho adicionaram-se 12 mL de água e 30 mL de etanol, dissolvidos em 5 mmol do aldeído aromático (2-furaldeído, benzaldeído ou 3-nitrobenzaldeído) e 5 mmol de semicarbazida, tiossemicarbazida ou aminoguanidina.

O acompanhamento da síntese foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como eluente MeOH/CHCl₃ (1/9 v/v), ou MeOH/CHCl₃ (1/4 v/v) com 10 gotas de Et₃N, no

caso dos derivados da aminoguanidina. O tempo de reação variou de acordo com a reatividade da hidrazina utilizada, sendo de, aproximadamente, 1 hora para os derivados de semicarbazida e de aminoguanidina. Já os derivados da tiossemicarbazida foram mantidos sob agitação até o dia seguinte. Após o término da reação, o etanol da solução foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos derivados da semicarbazida e aminoguanidina foram extraídos de acetato de etila. Os derivados da tiossemicarbazida foram filtrados sob pressão reduzida e lavados com água. Observou-se a formação de isômeros *cis-trans* na porção da hidrazona de alguns derivados. A separação desses isômeros foi realizada por meio de coluna cromatográfica, porém a maioria dos compostos produziu um único isômero.

A caracterização dos compostos foi feita através de ponto de fusão, ¹H e ¹³C RMN e o rendimento da síntese variou entre 65 e 80%.

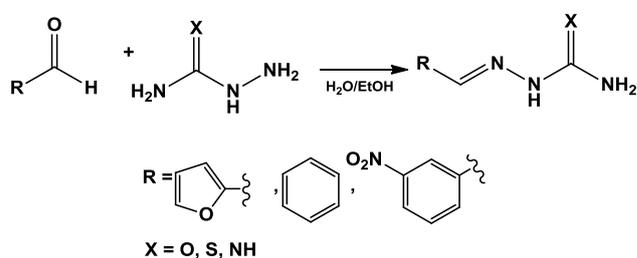


Figura 1 - Esquema geral da síntese

Conclusões

A metodologia sintética empregada na obtenção dos bioisómeros se mostrou adequada na obtenção dos nove compostos planejados. Porém, a formação de isômeros geométricos por parte de alguns compostos requer estudo mais detalhado, de modo a verificar se existe predominância *E* ou *Z*.

Agradecimentos

FAPESP (Projeto – 2011/499-0, TROSSINI, GHG.),
CNPq (Bolsa Produtividade em Pesquisa, Ferreira, E.I.; e
Bolsa PNPd ARRIBAS, M.A.).

¹ WHO: <http://www.who.int/tdr/diseases>, acessada em janeiro de 2012.

² Urbina, J.A. *Acta Trop.* **2010**, 115, 55.

³ Sajid, M.; McKerrow, J.H., *Mol. Biochem. Parasitol.* **2002**, 120, 1.

⁴ Trossini, G.H.H., et al. *J. Enz. Inib. Med. Chem.* **2010**, 25, 62.

⁵ Patani, G.A., LaVoie, E.J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147.

⁶ Rando, D.G. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 6724.