

REAÇÕES DE GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ APLICADAS À SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO POTENCIAIS AGENTES ANTI-INFECCIOSOS

Marissa Miyahara

Daniel Gedder Silva

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP),
Universidade de São Paulo

e-mail: marissa.miyahara@usp.br; danielgedder@usp.br

Objetivos

O objetivo principal deste estudo foi o desenvolvimento de novos compostos heterocíclicos para o tratamento de doenças tropicais negligenciadas que são causadas por diferentes parasitas, como a doença de Chagas, a leishmaniose e a doença do sono, por exemplo [1, 2]. Além disso, os estudos de relação estrutura-atividade (SAR) foram feitos com ênfase na triagem fenotípica contra um painel parasitário.

Para este estudo, foi explorada a reação de três componentes de Groebcke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) para acelerar o desenvolvimento de novos agentes anti-infecciosos [3, 4].

Métodos e Procedimentos

Para o desenvolvimento dos novos compostos heterocíclicos foi explorada a reação de GBB-3CR, o qual incorpora três blocos de construção: isocianeto, aldeído e amidina aromática heterocíclica de 5 ou 6 membros. Nessa etapa do projeto, foi explorada o mesmo esquema reacional, mas com amidinas diferentes.

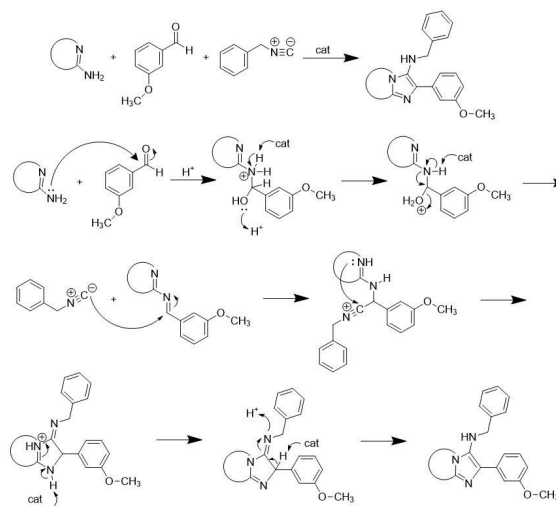


Figura 1. Mecanismo geral da síntese.

O procedimento experimental se deu a partir da combinação dos reagentes com metanol, o qual foi utilizado como solvente. Essas reações foram continuamente agitadas e irradiadas em equipamento de microondas a 120°C por 40 minutos, com auxílio do catalisador trifluorometanosulfonato de itérbio (III), e depois resfriadas até T.A. Após o resfriamento, foi utilizada uma cromatografia em camada delgada (CCD) para confirmar a conversão dos reagentes no produto desejado. Posteriormente, após o solvente ser

evaporado, foi adicionado 10 mL de água destilada, e a fase aquosa foi extraída com 20 mL de diclorometano em um funil de separação três vezes, e depois foi adicionado sulfato de sódio anidro na fase orgânica e filtrada. A fase orgânica foi adsorvida a sílica para purificação por meio da cromatografia em coluna em fase normal, e posteriormente foi caracterizada por meio de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Resultados

A análise dos resultados por meio da caracterização dos compostos por RMN confirmou a formação dos produtos esperados. Foram realizados estudos de relação estrutura-atividade (REA), utilizando como parâmetro a atividade biológica (IC_{50}) frente a *T. cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania*, além de testes em células de mamíferos para verificar a citotoxicidade e a seletividade da biblioteca de compostos. Os resultados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados obtidos dos testes fenotípicos e toxicidade dos compostos sintetizados.

Cmpt	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>L. inf</i>	<i>T. brucei</i>	<i>T. rhod</i>	PMM
1	29,79	24,19	> 64	27,27	26,85	> 64
2	38,79	34,13	> 64	29,96	30,52	> 64

Conclusões

Os resultados obtidos indicam que as reações exploradas ao longo do projeto, são eficientes na construção de uma biblioteca de compostos com potencial contra as doenças negligenciadas, além de que a caracterização dos compostos por RMN confirmou a formação dos produtos esperados.

Os compostos sintetizados foram submetidos à avaliação de sua atividade biológica para determinar sua eficácia contra parasitas, porém nenhum dos compostos

apresentou atividade biológica significativa contra nenhum parasita testado, assim, modificações futuras serão empregadas para atribuir maior potência a essa série de compostos estudada.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento (números das bolsas: #2023/11804-5; #2024/08271-8), bem como à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP) e ao laboratório Gedder Lab por disponibilizarem um ambiente de pesquisa adequado e os recursos necessários para a realização deste estudo.

Referências

- [1]. INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). *Análise dos impactos socioeconômicos da Doença de Chagas no Brasil*. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/15771/1/td_1607.pdf.
- [2]. PARASITES & VECTORS. Trypanosoma cruzi transmission and control strategies. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-3-15>.
- [3]. BLACKBURN, C.; GUAN, B.; FLEMING, P.; SHIOSAKI, K.; TSAI, S. Parallel synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines by a new three-component condensation. Tetrahedron Letters, v. 39, n. 22, p. 3635-3638, 1998.
- [4]. BIENAYMÉ, H.; BOUZID, K. A new heterocyclic multicomponent reaction for the combinatorial synthesis of fused 3-aminoimidazoles. Angewandte Chemie International Edition in English, v. 37, n. 16, p. 2234-2237, 1998.