

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica
Área de Concentração Tecnologia Químico-Farmacêutica

Comparação das duas principais rotas de obtenção do megazol

Fabício Soares Arantes

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof^a Dr^a Cristina Northfleet de Albuquerque

São Paulo
2007

Fabrcio Soares Arantes

Comparação das duas principais rotas de obtenção do megazol

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Cristina Northfleet de Albuquerque
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Dedico este trabalho à minha esposa Giselle que esteve comigo nessa caminhada, me incentivando, orando por mim e acima de tudo demonstrando seu amor por mim.

Aos meus pais Osvaldo e Edna Lúcia que sempre foram meus referenciais de vida e nunca mediram esforços para me dar sempre o apoio e a estrutura necessária para que eu pudesse caminhar sozinho da melhor forma possível.

Aos meus irmãos, sobrinhos, amigos e todos aqueles que fazem parte da minha família.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ser fiel e cumprir suas promessas em minha vida, por me abençoar e fazer este momento real.

À minha orientadora Prof^a. Dra. Cristina Northfleet de Albuquerque, por ter me dado a oportunidade de trabalhar em seu laboratório, me dando suporte em todos os momentos que eu precisei transmitindo o seu conhecimento e dando as coordenadas para a elaboração deste trabalho, pela sua boa vontade, e principalmente pela paciência comigo.

Ao Prof. Dr. Bronislaw Polakiewicz, pela participação na banca de qualificação e às valiosas sugestões dadas para o enriquecimento do trabalho, além de ceder muitas vezes as instalações de seu laboratório.

À Prof^a. Dra. Dominique Corinne Hermine Fischer, pela participação na banca de qualificação, e por todas as suas importantes observações.

Ao Prof. Dr. Leoberto Costa Tavares e toda a sua equipe, pela utilização das dependências de seu laboratório.

À colega de laboratório Paula Peixoto Martins que me ajudou na elaboração do trabalho.

À Karla Teixeira F. de Novaes pela ajuda e incentivo.

À Fundação de Amparo a pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Aos colegas de laboratório.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma neste trabalho.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Química dos compostos heterocíclicos.....	1
1.2	Imidazois.....	5
1.3	Reações características dos imidazois.....	8
1.3.1	Protonação.....	8
1.3.2	Alquilação no nitrogênio.....	8
1.3.3	Acilação no nitrogênio.....	9
1.3.4	Adição ao C-2 do imidazol.....	10
1.3.5	Nitração.....	10
1.3.6	Sulfonação.....	11
1.3.7	Halogenação.....	11
2.	NITROIMIDAZOIS	12
2.1	Aspectos biológicos.....	12
3.	MEGAZOL	14
3.1	Aspectos biológicos.....	14
3.2	Aspectos químicos.....	15
3.3	Estudos farmacológicos e toxicológicos do megazol.....	22
3.3.1	Estudos Farmacológicos.....	22
3.3.2	Estudos toxicológicos.....	25
4.	OBJETIVO	27
5.	PARTE EXPERIMENTAL	28
5.1	Materiais.....	28
5.2	Métodos.....	29
5.2.1	Rotas sintéticas em estudo.....	29
5.2.2	Síntese do megazol.....	30
5.2.2.1	Etapas do processo pela rota 1.....	30
5.2.2.1.1	Alquilação.....	30
5.2.2.1.2	Nitração.....	31
5.2.2.1.3	Oxidação.....	32
5.2.2.1.4	Cianação.....	32
5.2.2.1.5	Ciclização.....	33
5.2.2.2	Etapas do processo pela rota 2.....	35
5.2.2.2.1	Cianação.....	35
5.2.2.2.2	Ciclização.....	36
5.2.2.2.3	Nitração.....	37
5.2.2.2.4	Desproteção da amina.....	37
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
7.	CONCLUSÕES	49
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
	ANEXOS	55

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1	Estruturas do benzeno	2
Fig. 2	Estrutura da piridina	4
Fig. 3	Estrutura do pirrol	4
Fig. 4	Formas canônicas do imidazol	5
Fig. 5	Equilíbrio Tautomérico do 4(5)-metilimidazol	6
Fig. 6	Formação do anel imidazólico	7
Fig. 7	Protonação de imidazois	8
Fig. 8	Formação de pontes de hidrogênio entre imidazois	8
Fig. 9	Alquilação de imidazois	9
Fig. 10	Acilação de imidazois	9
Fig. 11	Adição ao C-2 do imidazol	10
Fig. 12	Nitração de imidazois	10
Fig. 13	Sulfonação de imidazois	11
Fig. 14	Halogenação em imidazois	11
Fig. 15	Estrutura da nitrofurazona	12
Fig. 16	Estrutura do 2-nitroimidazol (azomicina)	13
Fig.17	Fármacos com atividade tripanosomicida	13
Fig. 18	Estrutura do metronidazol	14
Fig. 19	Fórmula estrutural do megazol	14
Fig. 20	Síntese do megazol pelo método utilizado por Asato e Berkelhammer, 1968	16
Fig. 21	Síntese do megazol utilizado por Remers, Gibs e Weiss, 1969	17
Fig. 22	Esquema de síntese do megazol proposto por Albrigh e Shephard, 1973	18
Fig.23	Rota de síntese proposta para obtenção do megazol por Albuquerque, 1995	19
Fig. 24	Rota de síntese otimizada por Morette, 2001	20
Fig. 25	Rota de síntese utilizada por Amaro, 2003	21
Fig. 26	Esquema das rotas analisadas	30
Fig. 27	Rota 1 proposta para obtenção do megazol	39
Fig. 28	Rota 2 proposta para obtenção do megazol	41
Fig. 29	Formação do C.A.P.	42
Fig. 30	Mecanismo proposto para cianação do 1-metilimidazol via C.A.P	42
Fig. 31	Proposta para mecanismo de ciclização	44
Fig. 32	Esquema de proteção da amina e nitração do anel imidazólico	46

LISTA DE TABELAS

Tabela I	Esquema de trabalho com megazol contra <i>Tricomonas vaginalis</i> em camundongos	22
Tabela II	Resumo dos procesos unitários envolvidos na rota de síntese (1) do megazol	34
Tabela III	Resumo dos processos unitários envolvidos na rota de síntese (2) do megazol	38

LISTA DE ABREVIATURAS

CAP	Brometo de 1-ciano-4-dimetilaminopiridina
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EPC's	Equipamentos de proteção Coletiva
EPI's	Equipamentos de proteção Individual
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
TSC	Tiosemicarbazida
U.V	Ultra-violeta

RESUMO

ARANTES, F.S. **Comparação das duas principais rotas de obtenção do megazol.** 2007. 56f. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

Este trabalho tem como meta o estudo comparativo de duas rotas de síntese do megazol, tomando como base estudos feitos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Nestes foram observados que a obtenção do megazol pode ser feita por diferentes caminhos sintéticos, modificando processos e reagentes envolvidos na química de heterocíclicos, em particular os imidazóis.

Foram avaliadas condições experimentais, rendimentos parciais e globais bem como as características de reagentes envolvidos nos processos indicados.

Palavras-chave: Megazol. Síntese de fármacos. Toxicidade de reagentes. Comparação de rotas.

ABSTRACT

ABSTRACT

ARANTES, F.S **Comparative study between two main obtaining routes of the Megazol.** 2007. 59f. Master Degree Dissertation – College of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo. 2007.

The scope of the present work is the analogy study over the two main routes on megazol synthesis, based on studies previously accomplished at the College of Pharmaceutical Sciences of USP. In the results of the above referred studies, it was observed that the obtaining of the megazol can be achieved by different synthetic ways, by modifying processes and reagents related to the chemical properties of heterocyclic compounds, particularly with the imidazoles.

Experimental conditions, both partial and final yields as well as the characteristics of the reagents evolved in the indicated processes were evaluated.

Key-words: Megazol. Drug synthesis. Toxicity of reagents. Routes comparison.

1. Introdução

O estudo de novos fármacos é de suma importância para o desenvolvimento tanto da química como da farmacologia. Para que uma nova molécula venha a ser lançada no mercado são realizadas diversas análises que visam à obtenção de um fármaco seguro para o paciente e rentável para a indústria produtora. Este processo é realizado pelo setor de pesquisa e desenvolvimento da empresa e se caracteriza por necessitar de um longo período de tempo e de avaliações até a aprovação e comercialização do produto.

Este trabalho relaciona-se a uma parte dos estudos necessários ao desenvolvimento de novos fármacos, onde são avaliadas as diferentes formas de obtenção química de uma determinada estrutura e comparadas às condições operacionais, rendimentos, segurança de processos, etc., que servirão de base para fases mais avançadas na produção.

Para este estudo foram necessários dados de literatura básica em química orgânica relacionados principalmente aos heterocíclicos do tipo imidazol e nitroimidazol, bem como a busca de metodologias específicas de purificação de intermediários. Na introdução deste trabalho serão abordados os principais aspectos teóricos empregados para uma melhor avaliação dos resultados obtidos e embasamento das discussões propostas.

1.1. Química dos compostos heterocíclicos

Um grande número de compostos orgânicos como produtos naturais, fármacos ou compostos de interesse teórico são heterocíclicos. Estas substâncias desempenham também um importante papel em muitos processos biológicos. Compostos como o DNA, cocaína, nicotina, quinina, emetina, antibióticos como a penicilina, e até uma grande variedade de vitaminas, apresentam em sua estrutura um ou mais anéis heterocíclicos. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

Os heterocíclicos podem dividir-se em dois grupos principais: alifáticos e aromáticos. Os alifáticos são os análogos cíclicos de aminas, éteres, amidas, entre outros e não apresentam ligações duplas ou triplas conjugadas em sua estrutura. Estes compostos possuem muitas propriedades em comum com seus correspondentes análogos acíclicos. Os aromáticos são compostos que possuem ligações duplas conjugadas, tendo heteroátomos no anel, possuindo algumas das propriedades típicas da química do benzeno. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

O termo aromático surgiu em princípio como conseqüência do odor agradável que possuíam certos compostos, entre os quais vários óleos essenciais. Com o desenvolvimento de métodos de análise por combustão, os compostos aromáticos se caracterizam por possuírem uma proporção H:C relativamente baixa, e se considerou o benzeno como o composto aromático modelo. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

Ao desenvolver-se a teoria estrutural ficou evidente que estes compostos ocupavam uma posição singular, pois ainda que fossem insaturados, eram relativamente inertes, sem manifestarem nenhuma das reações clássicas das olefinas. Por outro lado, ainda que a estrutura "A" fosse a melhor descrição do benzeno mediante a teoria clássica, não foi possível isolar dois isômeros benzênicos orto-substituídos tais como "B" e "C" (Figura 1). (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

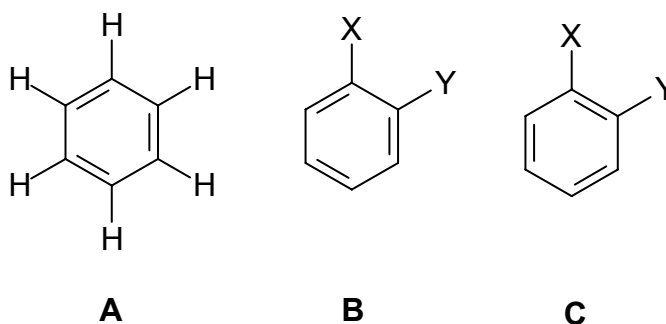


Figura 1: Estruturas do benzeno.

A incapacidade da teoria clássica das ligações em descrever a estrutura do benzeno foi posteriormente solucionada ao considerar que nem “B” ou “C” representavam a estrutura real, a qual é um híbrido em que “B” e “C” têm igual contribuição. Nessa teoria conhecida como teoria da ressonância, as aproximações “B” e “C”, denominam-se formas canônicas e são meras aproximações teóricas que não representam a estrutura real. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

No benzeno, ambas as formas canônicas devem contribuir em igual medida à estrutura híbrida real, de maneira que qualquer ligação seja uma média entre a ligação simples e a dupla. Baseando-se nessa teoria, acredita-se que o fato das ligações do benzeno serem intermediárias confere à estrutura maior estabilidade, considerando a energia de ressonância como sendo a diferença entre a energia da ligação real do benzeno e a que teria a molécula teórica de cicloexatrieno. Isto indica que os elétrons π não estão localizados em ligações olefínicas e a deslocalização confere estabilidade ao benzeno. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

Os cálculos de Huckel estabelecem que qualquer sistema cíclico plano e totalmente conjugado esteja estabilizado por deslocalização de elétrons e se tem um total de $(4n+2)$ elétrons π , sendo n zero ou qualquer valor inteiro, enquanto que um sistema análogo com $4n$ elétrons π está desestabilizado por deslocalização. Então sistemas $(4n+2)$ elétrons π são aromáticos e sistemas $4n$ elétrons π , não aromáticos. Os compostos da série $(4n+2)$ elétrons π têm propriedades similares ao benzeno. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

Os heterocíclicos aromáticos classificam-se em diversos tipos de acordo com o número de átomos do anel e o número de heteroátomos. Podemos considerar dois tipos como os mais estudados. O primeiro deriva de uma simples substituição de um carbono do anel aromático por um heteroátomo, como por exemplo, a piridina (Figura 2). (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

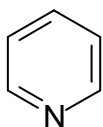


Figura 2: Estrutura da piridina.

Estes compostos são aromáticos por terem $(4n+2)$ elétrons π deslocalizados sobre $(4n+2)$ átomos, similares ao benzeno.

Entretanto o sistema benzênico fica instável ao substituir o carbono pelo átomo eletronegativo, já que esta eletronegatividade dá lugar a uma localização de densidade eletrônica sobre o(s) heteroátomo(s), originando uma diminuição de densidade eletrônica dos átomos de carbono. O comportamento desses compostos é afetado pela polarização provocada por esta substituição. Estes sistemas são denominados π -deficientes devido à insuficiência eletrônica dos átomos de carbono do anel. (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

O segundo grupo de heterocíclicos aromáticos derivam da substituição de ligações C=C por heteroátomos, como o pirrol (Figura 3). Trata-se agora de $(4n+2)$ elétrons π deslocalizados sobre $(4n+1)$ átomos ou menos. Estes compostos são denominados π -excedentes.

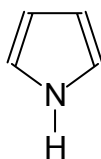


Figura 3: Estrutura do pirrol.

Alguns heterocíclicos aromáticos podem ser considerados como sistemas mistos por mostrar em seu comportamento características de compostos π -deficientes e de π -excedentes, onde um dos átomos de nitrogênio substitui o carbono, como a piridina, ou de outros sistemas π -deficientes, e outro substitui a ligação C=C, como o pirrol, que é π -excedente (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katlitzky, 1996; Young, 1978).

1.2. Imidazóis

O imidazol é um sistema planar cíclico composto de cinco membros com três átomos de carbono e dois de nitrogênio nas posições 1 e 3. O nome para o composto é então 1,3-diazol. (Katlitzky, 1996)

Um dos átomos de nitrogênio carrega um átomo de hidrogênio e pode ser considerado como um nitrogênio pirrólico e o outro lembra o nitrogênio da piridina nas posições 1 e 3, respectivamente. Por esta razão é possível olhar para o imidazol como uma molécula que tem propriedades tanto do pirrol quanto da piridina. (Katlitzky, 1996)

Os imidazóis podem ser representados pelas formas canônicas mostradas na figura 4:

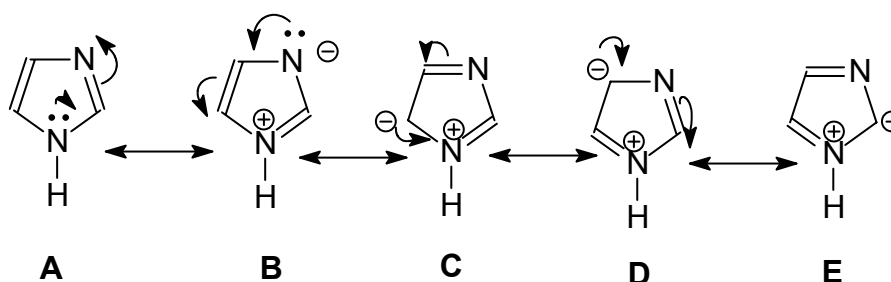


Figura 4: Formas canônicas do imidazol.

Porém, nem todas as formas canônicas dos imidazóis contribuem para a estrutura híbrida real na mesma medida. Assim, as formas “C” e “D” têm as cargas negativas estabilizadas, devido ao fato das mesmas estarem posicionadas entre os grupos C=N e C=N⁺, e sendo assim são mais importantes que a forma “E”, que não possui tal estabilização. (Katlitzky, 1996)

A presença de átomos de nitrogênio no anel confere importante efeito nas propriedades deste. No pirrol o elétron proveniente do nitrogênio impede o ataque aos átomos de carbono do anel, mas a presença do nitrogênio piridínico aumenta a tendência ao ataque eletrofílico nos átomos de carbono e diminui a tendência ao ataque dos átomos de nitrogênio. A substituição eletrofílica ocorre mais facilmente nas posições D e E, fato que pode ser justificado pela maior contribuição das formas

canônicas C e D na estrutura híbrida real dos imidazois. O nitrogênio pirrólico trás um par de elétrons livre para o anel, o que favorece o ataque por prótons ou outros eletrófilos. Os efeitos do nitrogênio adicional, em relação a piridina, também podem ser vistos na acidez e basicidade desses heterocíclicos. O par de elétrons livre gera regiões para protonação, o que os torna bases mais fortes que o pirrol, e a presença do grupo NH os faz ácidos mais fortes, também, que o pirrol. (Katlitzky, 1996)

Em soluções ácidas, o hidrogênio do carbono 5 é duas vezes mais facilmente substituído do que o do carbono 4 e cem vezes mais facilmente do que o hidrogênio do carbono 2. Já em meio neutro ou fracamente alcalino a troca ocorre preferencialmente no carbono 2. (Katlitzky, 1996)

Os imidazois com o grupo NH no anel estão sujeitos a tautomeria, isto fica evidente em imidazois substituídos como o metilimidazol. Esta especial característica da química dos imidazois significa que não se pode escrever simplesmente 4-metilimidazol, pois esta molécula está em equilíbrio tautomérico com o 5-metilimidazol. Deve-se escrever então, 4(5)-metilimidazol (Figura 5).

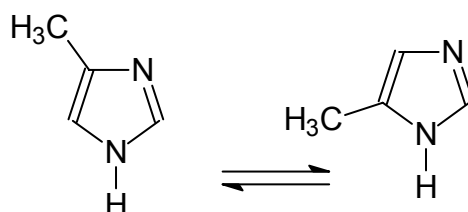


Figura 5: Equilíbrio tautomérico do 4(5)-metilimidazol.

Em alguns pares uma das formas tautoméricas predomina. No caso do 4(5)-nitroimidazol predomina o isômero 4 na proporção de 400:1, no entanto, quando o hidrogênio do grupo NH está substituído a tautomeria desaparece. Agora a substituição dos átomos de carbono 2,4 ou 5, gera a necessidade de ataques seletivos. (Katlitzky, 1996)

O método de síntese do anel imidazólico é a reação a partir de glicoxal, formaldeído e amônia. Muitos dos métodos clássicos de síntese de imidazois substituídos são

baseados nesse tipo de reação (Figura 6) (Joule, Smith, 1978, Joule, Mills, Smith, 1995; Davies, 1992; Gilchrist, 1985; Pozharskii, Oldatenkov, Katritzky, 1996; Young, 1978).

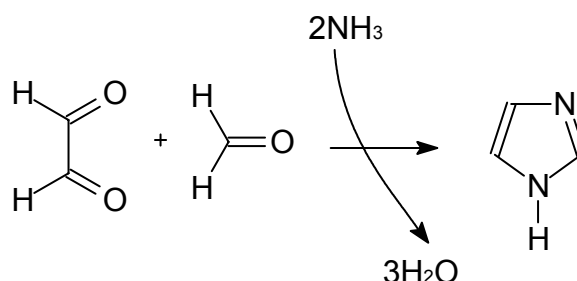


Figura 6: Formação do anel imidazólico.

Como regra geral, os pontos de ebulição dos imidazóis são relativamente altos devido ao alto grau de associação intermolecular. Quando existe um substituinte no nitrogênio anular exceto o hidrogênio, não há muita probabilidade de uma associação semelhante. Como resultado ocorre uma considerável diminuição no ponto de ebulição, (ex: imidazol, 256°C; 4-metil-imidazol, 264°C; 1-metil-imidazol, 198°C; 1,4-dimetil-imidazol, 200°C). Há um modelo similar para os pontos de fusão, (ex: imidazol, 90°C; 4-metil-imidazol, 56°C; 1-metil-imidazol; -6°C; benzonidazol, 171°C; 1-metil-benzonidazol, 66°C). (Joule, 1978)

A solubilidade dos imidazóis é também afetada por substituintes no nitrogênio anular. Aqueles com um grupo NH são usualmente mais solúveis, em solventes próticos polares, assim como água, e são menos solúveis em solventes não-polares. Estas características de solubilidade são revertidas em imidazóis 1-substituídos. Há exceções ocasionais a este principio básico geral, o composto 2-acetilimidazol que é totalmente solúvel em clorofórmio e pouco solúvel em água. Isto dá a impressão que as ligações de hidrogênio intramoleculares entre o NH e o oxigênio carbonílico concorrem com as pontes de hidrogênio intermoleculares comuns à série. (Joule, 1978)

Os imidazóis e benzimidazóis possuem alta estabilidade, resistência a ácidos, bases, aquecimento, oxidação e redução. (Joule, 1978)

1.3. Reações características dos imidazóis.

1.3.1. Protonação

Imidazóis formam sais cristalinos com ácidos fortes, por protonação do nitrogênio imino N-3, conhecidos como sais imidazolium (Figura 7). (Joule, 1978)

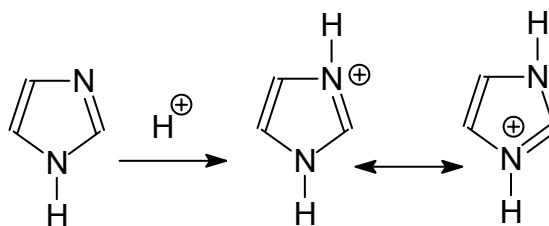


Figura 7: Protonação de imidazóis.

O imidazol, assim como a água, é tão bom doador quanto acceptor de pontes de hidrogênio, o nitrogênio imino doa um par de elétron e o N-hidrogênio, é um acceptor (Figura 8). (Joule , 1978).

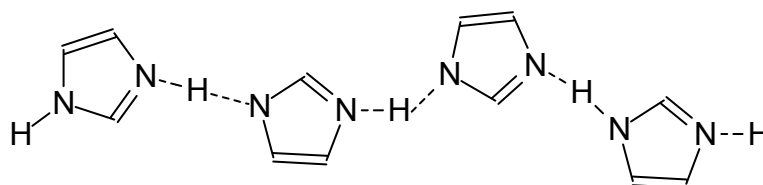


Figura 8: Formação de pontes de hidrogênio entre imidazóis.

1.3.2. Alquilação no nitrogênio

Os imidazóis são facilmente quartenizados no nitrogênio imino ao reagirem com haletos de alquila, por um ataque do par de elétrons do nitrogênio ao radical alquilante.

Por possuírem um hidrogênio lábil no nitrogênio-1, este sai para o meio em forma de H^+ para dissipar a carga positiva no nitrogênio-3. Em uma segunda alquilação pode

ocorrer a introdução de outro grupamento no nitrogênio livre formando um sal de imidazol, o iodeto de 1,3-dialquilimidazol. (Figura 9)

O uso de uma quantidade limitada de agente alquilante, ou de reação em meio básico pode minimizar estas complicações (Figura 9). (Joule, 1978).

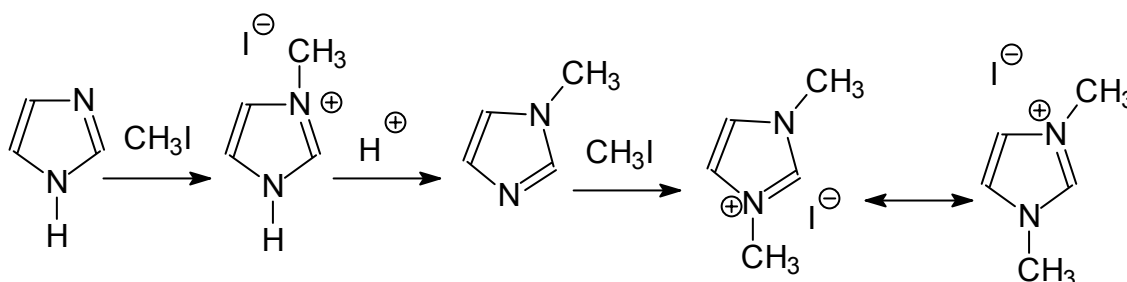


Figura 9: Alquilação de imidazóis.

1.3.3. Acilação no nitrogênio

A acilação de imidazóis produz N-alcilimidazóis pela perda do próton da formação inicial do sal N-3-acilimidazol. Um método muito empregado para síntese de 1-acilimidazol, é usar 2 moles do heterocíclico para 1 mol do agente acilante, o segundo mol de imidazol serve para desprotonar o primeiro sal N-acilimidazol formado (Figura 10). (Joule, 1978).

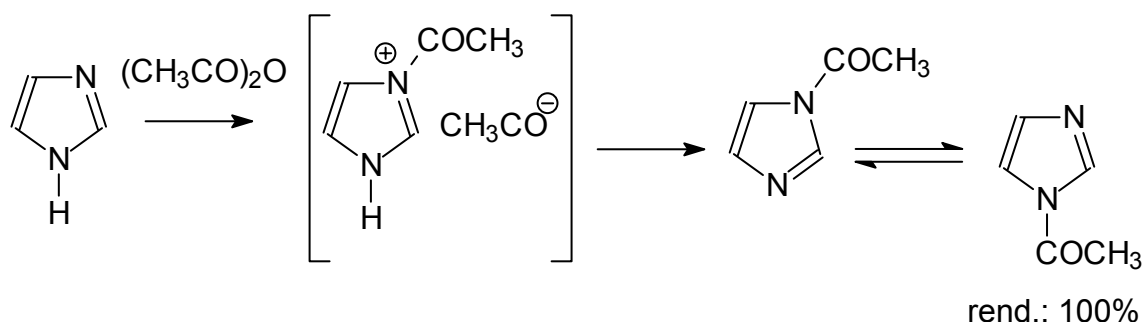


Figura 10: Acilação de imidazóis.

No anel forma-se uma carga positiva residual. Esta carga é dissipada entre os hidrogênios presentes.

1.3.4. Adição ao C-2 do imidazol.

Em solução ácida, após uma adição de próton, o hidrogênio na posição 5 do imidazol é duas vezes mais lábil que no C-4 e 100 vezes maior que no C-2. À temperatura ambiente em solução neutra ou fracamente básica, mas não em solução ácida, a troca ocorre preferencialmente no C-2. O mecanismo para este processo especial envolve primeiramente, formação de uma concentração de sal protonado, então a desprotonação do C-2 do sal, produzindo uma ílida transitória, a qual induz a formação de um carbeno que é importante para a restauração da ressonância (Figura 11).

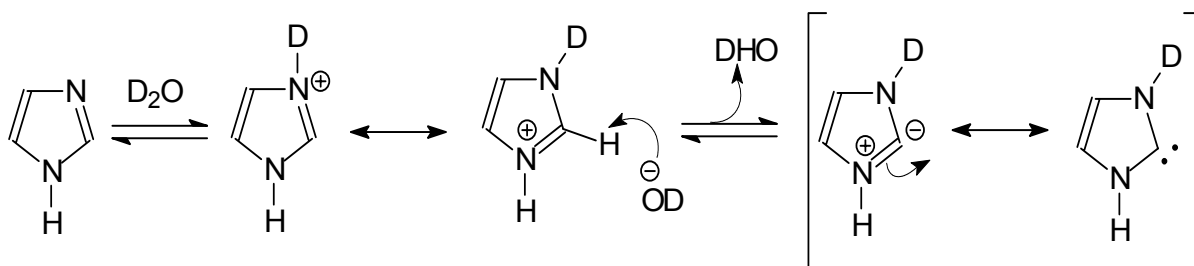


Figura 11: Adição ao C-2 do imidazol.

1.3.5. Nitração

O imidazol é muito reativo à nitração, com rendimento em torno de 90% (Figura 12), e a regioseletividade típica para formação é muito maior para 5-nitro do que 4-nitro, a posição 2 não é atacada, o 4,5-dimetilimidazol é resistente a nitração.

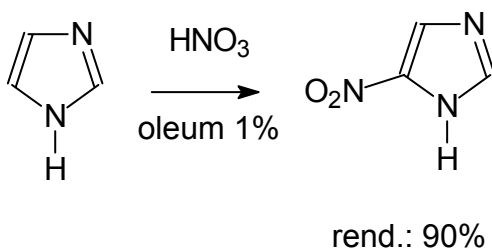


Figura 12: Nitração de imidazóis.

1.3.6. Sulfonação

O imidazol também é muito reativo à sulfonação, assim como na nitração com rendimento de 60% (Figura 13).

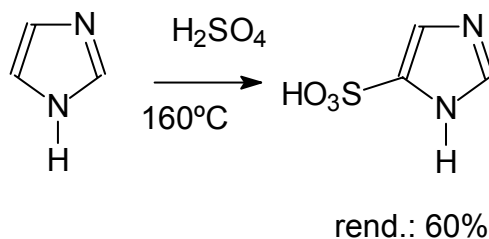


Figura 13: Sulfonação de imidazóis.

1.3.7. Halogenação

O imidazol e os 1-alkil imidazóis são bromados com muita facilidade em todas as posições nucleares livres. O 4(5)-Bromoimidazol pode ser obtido por redução do tribromoimidazol, via troca regioseletiva dos correspondentes 2- e 5-halogenados em água, ou por bromação com 4,4-dibromociclohexa-2,5-dienona. A cloração com hipocloreto em solução alcalina tem efeito de substituição somente nas posições 4 e 5. (Joule , 1978)

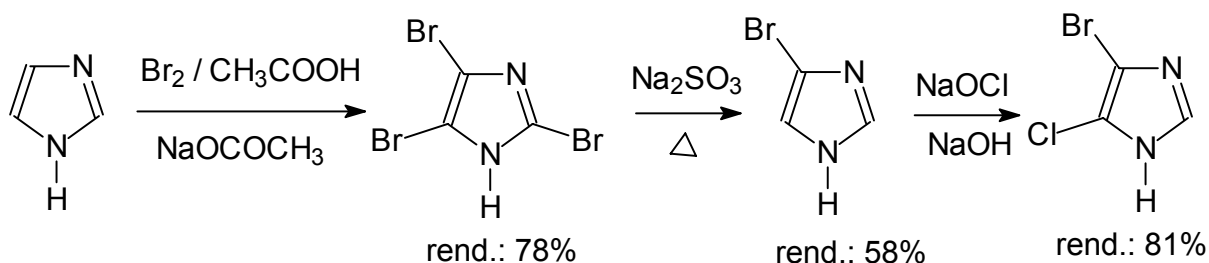


Figura 14: Halogenação em imidazóis.

2. Nitroimidazóis

2.1 Aspectos biológicos

Os nitroimidazóis pertencem a um grupo de compostos nitroeterocíclicos que desempenham um importante papel em quimioterapia. O primeiro composto heterocíclico utilizado com finalidade terapêutica foi a nitrofurazona, que é um derivado do nitrofurano (Breccia, 1982). A atividade antibacteriana da nitrofurazona (Figura 15) despertou o interesse no estudo e no uso de compostos heterocíclicos, sendo que os nitroimidazóis ganharam destaque uma vez que apresentam atividade antiparasitária (Brener, 2000).

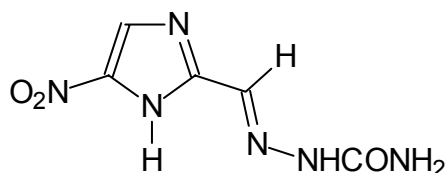


Figura 15: Estrutura da nitrofurazona.

Os nitroimidazóis apresentam atividade contra tricomonas, amebas, giárdias, histomonas, bactérias, porém este trabalho se interessa especialmente pela atividade contra o *Trypanosoma cruzi*, parasita causador da doença de Chagas (Chauvière, 2003).

O primeiro nitroimidazol utilizado como agente antiparasitário foi a azomicina (2-nitroimidazol), em 1956 (Figura 16). A primeira patente sobre nitração de imidazóis foi registrada em 1957. Desde então houve um grande desenvolvimento de métodos de síntese de imidazóis nitrados nas posições 2, 4 e 5. Os imidazóis com dois grupos nitro e halogenados têm sido muito estudados devido ao seu potencial como radiosensibilizadores (Breccia, 1982). Uma série de pesquisas resultou na descoberta de que o grupo de 5-nitroimidazóis eram mais ativos que seus isômeros 2 e 4.

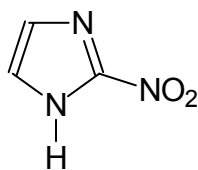


Figura 16: Estrutura do 2-nitroimidazol (azomicina).

Para que haja atividade biológica é necessário que os 5-nitroimidazóis estejam substituídos por grupos alquila na posição 1. O modo de ação desses fármacos parece estar relacionado com a inibição de enzimas glicolíticas, com conseqüente morte do microrganismo devido à falta de energia. Também se sabe que os processos de oxido redução celulares são influenciados pela presença de compostos nitrados.

Embora alguns desses compostos tenham mostrado atividade contra o parasitas da tripanossomíase, como por exemplo, o flunidazol, o nitroimidazol e o ronidazol, os 5-nitroimidazóis não são utilizados no presente momento com esta finalidade.

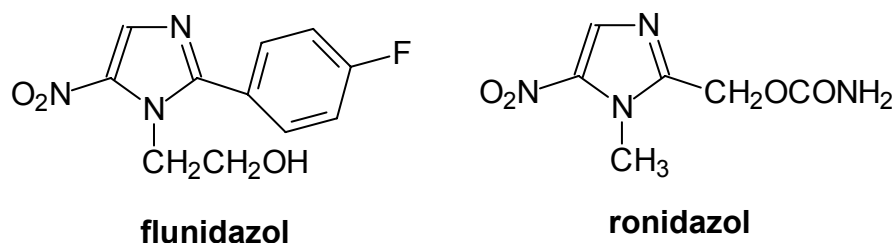


Figura 17: Fármacos com atividade tripanossomicida.

Dentre os 5-nitroimidazóis, o mais estudado do ponto de vista farmacocinético, é o metronidazol (Figura 18). Esta molécula constitui uma opção terapêutica para infecções provocadas por amebas, tricomonas e giárdias, devido a sua efetividade, curta duração das terapias e baixa toxicidade. Além disso, tem chamado atenção por sua ação contra bactérias anaeróbias e por seu potencial como radiosensibilizador. Os efeitos tóxicos produzidos pelo metronidazol podem servir de guia para o estudo da toxicidade dessa classe de compostos. Os efeitos colaterais mais comuns envolvem o trato gastrointestinal, genito-urinário e o sistema nervoso central. Esses

fármacos podem ainda causar discrasia sanguínea. Não há efeitos colaterais relacionados aos sistemas cardiovascular e respiratório. Merece atenção, ainda o estudo dos efeitos carcinogênicos da utilização de 5-nitroimidazóis. O potencial mutagênico dessa categoria de compostos já está confirmado através de estudos com o metronidazol. Cada novo fármaco deve ser avaliado comparando-se com padrões conhecidos. (Breccia, 1982).

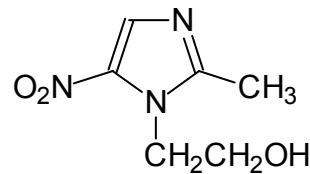


Figura 18: Estrutura do metronidazol.

3 Megazol

3.1 Aspectos biológicos

Em 1968, através de um estudo realizado pela American Cyanamid sobre 5-nitroimidazóis foram sintetizados vários produtos entre eles o megazol (Figura 19).

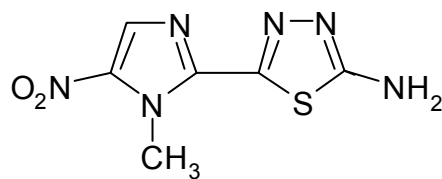


Figura 19: Fórmula estrutural do Megazol.

Apesar de ter demonstrado largo espectro de atividade biológica frente a diversos microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos, bem como fungos e parasitas, o estudo não foi continuado devido ao potencial tóxico do grupo nitro, ligado ao anel aromático. Este grupamento apresenta restrições mediante o registro de novos fármacos pelo FDA. (Brener; Gilbert, 1989)

A gravidade da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* no Brasil levou os pesquisadores, nos anos 80, a relacionarem um grande número de moléculas com potencial antichagásico. Entre elas, o megazol figura como um fármaco de grande interesse (Filard, 1982; Tsuhako, 1989; Tsuhako, 1990).

Em 1968, a partir de testes realizados pela American Cianamid, constatou-se que dose única via oral ou intraperitoneal entre 20 a 40 mg por Kg prolongou a sobrevivência de ratos e camundongos infectados experimentalmente em cepas altamente virulentas do *Trypanossoma equiperdum*. A ingestão de 6 a 13mg por Kg por dia durante sete dias foi também altamente supressiva, em infecções experimentais de roedores, causadas por um tipo virulento de *Trypanossoma cruzi*.

3.2 Aspectos químicos

A designação química do megazol é, 1-metil-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol)-5-nitroimidazol. É um sólido cristalino amarelo forte, que apresenta ponto de fusão de 270-275°C, sendo insolúvel em água, pouco solúvel em acetona e dimetilformamida e solúvel em tetrahidrofurano e dimetilsulfato.

O megazol foi primeiramente sintetizado no final dos anos 60 por Berkalhammer e Asato, (Figura 20) dentro de um programa de síntese de análogos do tipo 5-nitroimidazol.

Este método utilizou como material de partida o 4-nitroimidazol que foi metilado em posição 1 utilizando o dimetilsulfato em meio aprótico neutro. O produto desta metilação foi hidroximetilado em posição 2 utilizando o paraformaldeído em dimetilsulfoxido, e o álcool produzido foi oxidado ao aldeído correspondente pela ação do tetracetato de chumbo ou pelo dióxido de manganês. Este aldeído reagiu com a tiosemicarbazida em meio ácido ou neutro produzindo a tiosemicarbazona correspondente. Esta última sofreu ação oxidante de um sal duplo de ferro e amônio formando o ciclo 1,3,4-tiadiazol, dando origem ao Megazol, produto final deste esquema reacional com um rendimento global de 4%.

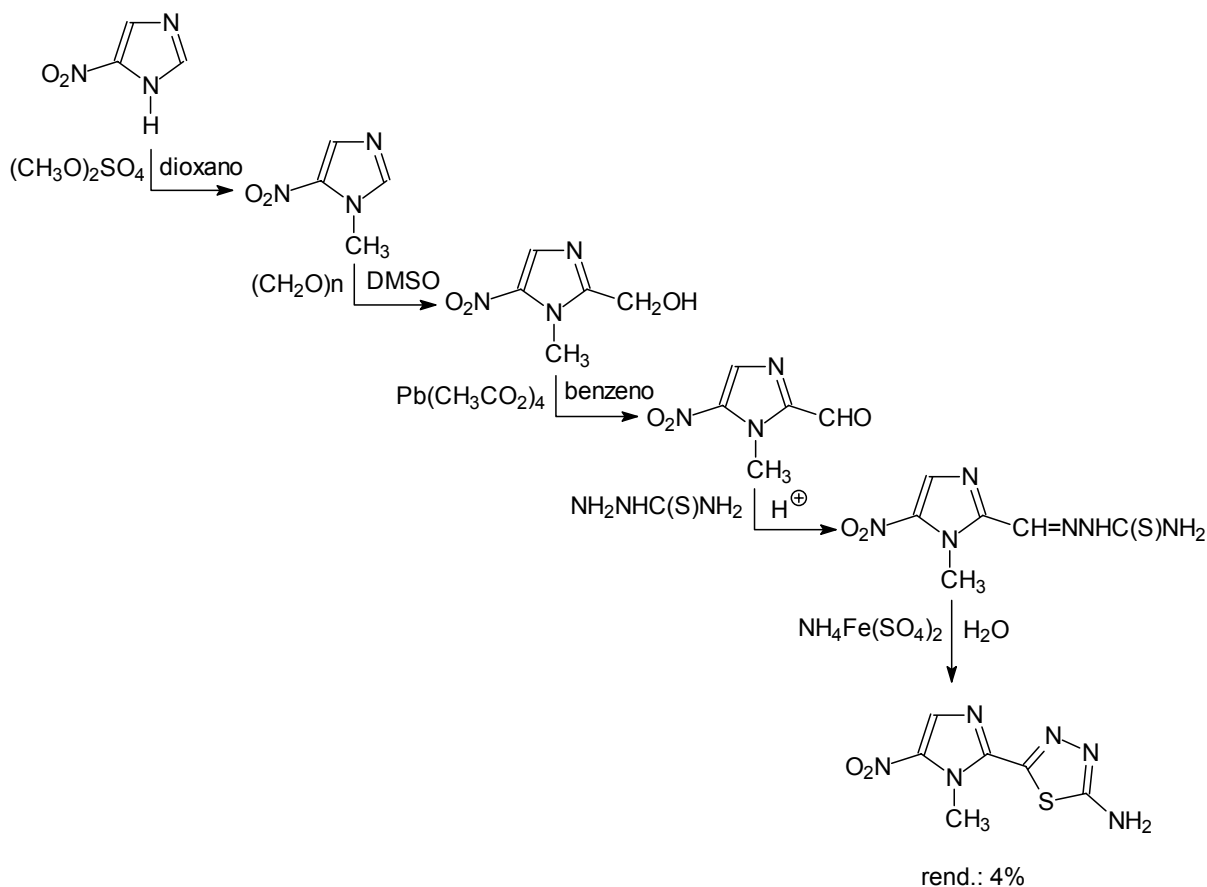


Figura 20: Síntese do Megazol pelo método utilizado por Asato e Berkelhammer, 1968

Devido à identificação de algumas dificuldades nesta rota de síntese, outras foram propostas. Em 1969, Remers, Gibs e Weiss formularam uma rota baseada na formação inicial do anel tiadiazólico a partir da tiosemicarbazida, finalizando com a formação do anel imidazólico e nitração para obtenção do megazol. Esta rota partiu da tiosemicarbazida que, reagindo tanto com cloretos de ácidos halogenados como anidridos dos mesmos, formou o anel tiadiazólico funcionalizado na posição 5.

O processo de ciclização foi realizado pela ação do ácido sulfúrico, obtendo-se o anel imidazólico. Este foi então metilado pelo dimetilsulfato e, após proteção da amina do anel tiadiazólico, efetuou-se o processo de nitração. O megazol foi então obtido por hidrólise ácida da amida com um rendimento global final em torno de 1%, como pode ser visto a seguir:

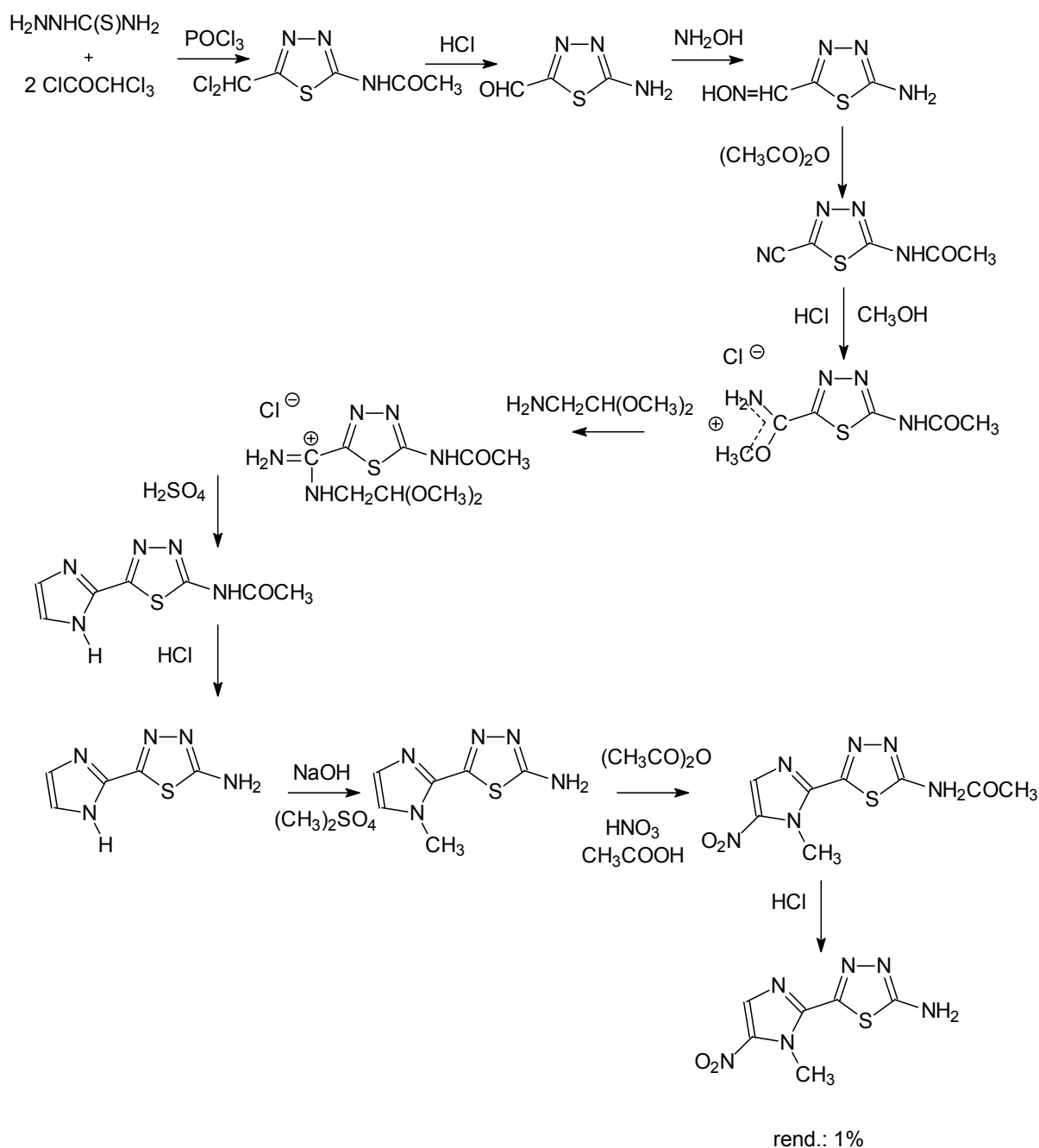


Figura 21: Síntese do Megazol utilizado por Remers, Gibs e Weiss, 1969.

Uma outra rota foi formulada por Albright e Shepherd em 1973 (Figura 22) que se baseava na reatividade do grupamento metila em posição 2 do anel nitroimidazol.

Esta rota sintética apresentou um rendimento global de 12% sendo executada em 4 etapas.

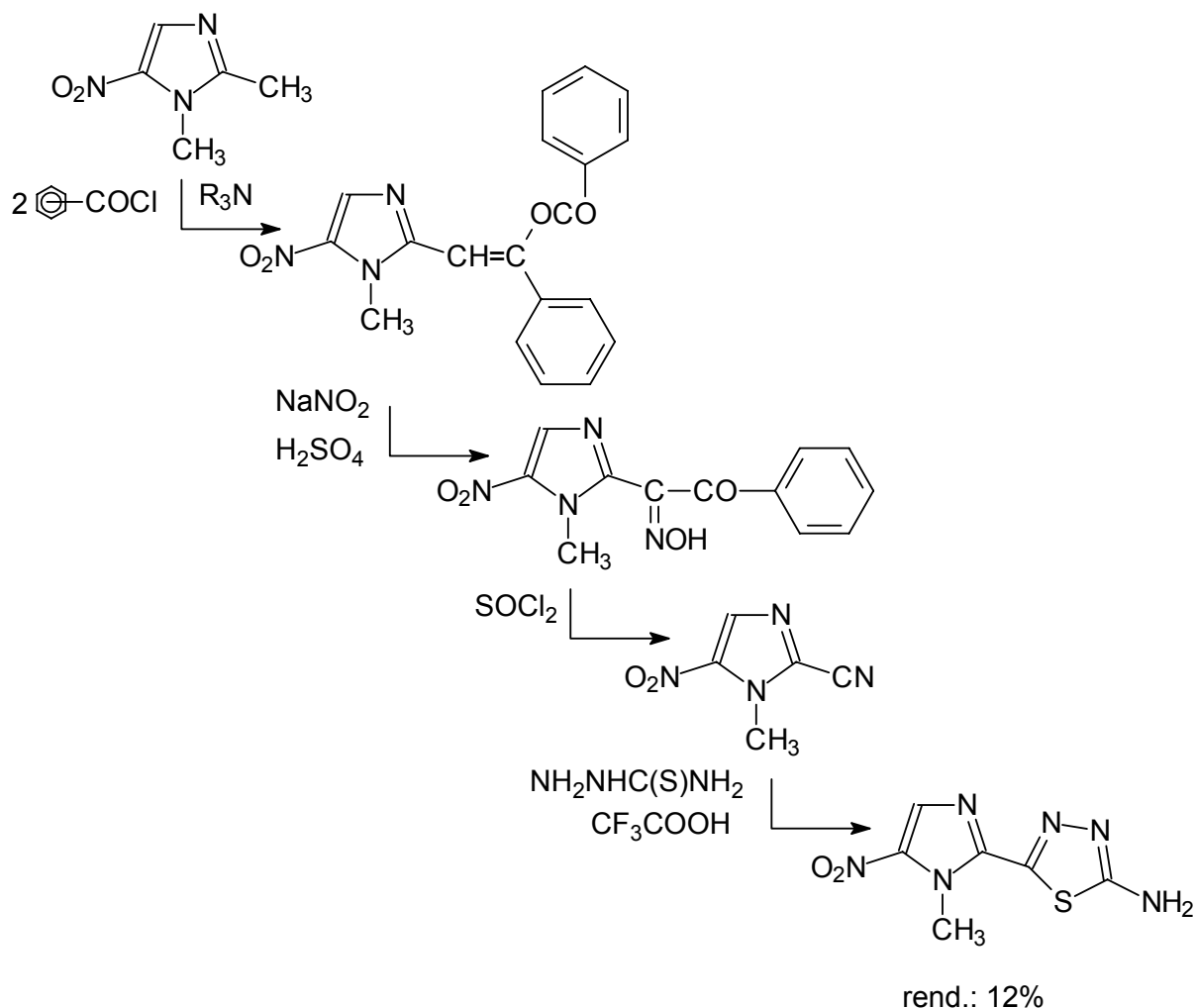


Figura 22: Esquema de síntese do megazol, proposto por Albright e Shephard, em 1973.

O material de partida utilizado foi o 1,2-dimetil-5-nitroimidazol que reagiu com cloreto de benzoíla em presença de uma amina terciária.

O produto desta reação reagiu com nitrito de sódio em presença de ácido sulfúrico formando a oxima correspondente que, sob ação do cloreto de tionila, produziu a nitrila na posição 2. Este foi o intermediário chave do processo e reagiu facilmente com a tiosemicarbazida em meio de ácido trifluoracético dando o megazol.

Com base na química de nitroimidazóis e em experimentações anteriores das rotas citadas, foi formulado, um novo caminho para a obtenção do megazol (Figura 23)

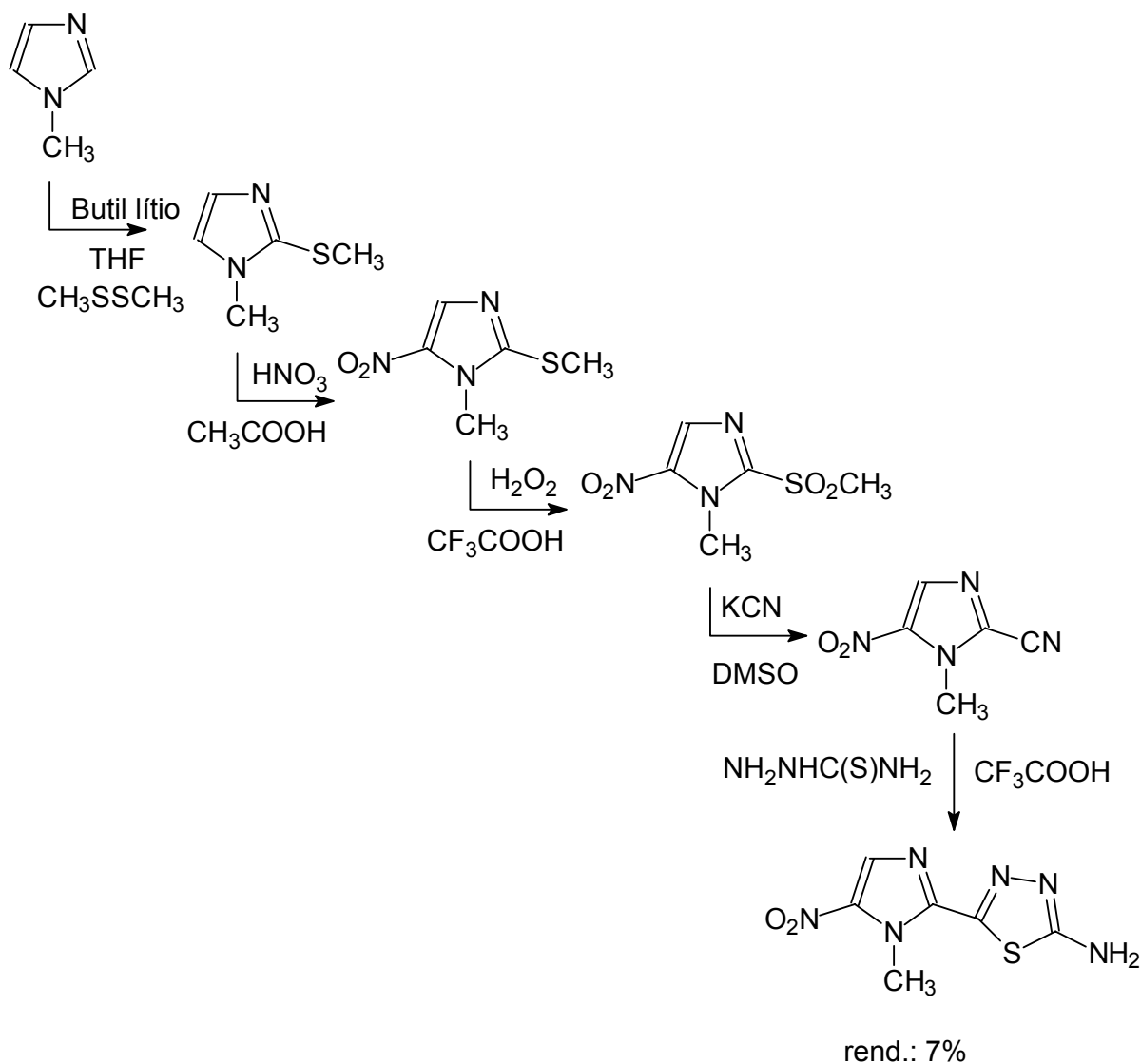


Figura 23: Rota de síntese proposta para obtenção do megazol, por Albuquerque , em 1995.

O composto 1-metil-2-tiometilimidazol foi nitrado em posição 5 pelo ácido nítrico 69% em ácido acético. O 5-nitroimidazol foi submetido à oxidação para produzir a sulfona correspondente, a qual por reação com cianeto de potássio, levou ao 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol.

Na última etapa efetuou-se a reação da nitrila com tiosemicarbazida, em presença de ácido trifluoracético para conduzir ao produto desejado, o megazol. Os rendimentos globais utilizando-se o 1-metilimidazol e o 1-metil-2-tioimidazol como materiais de partida foram de 7 e 5,5%.

Em 2001 Moretto (Figura 24) retomando esta rota, estudou alguns processos de otimização visando aumentar o rendimento das etapas limitantes como a nitração, que rendeu 22% do produto desejado. (Albuquerque, 1995)

A partir de dados experimentais a rota foi modificada (Figura 24).

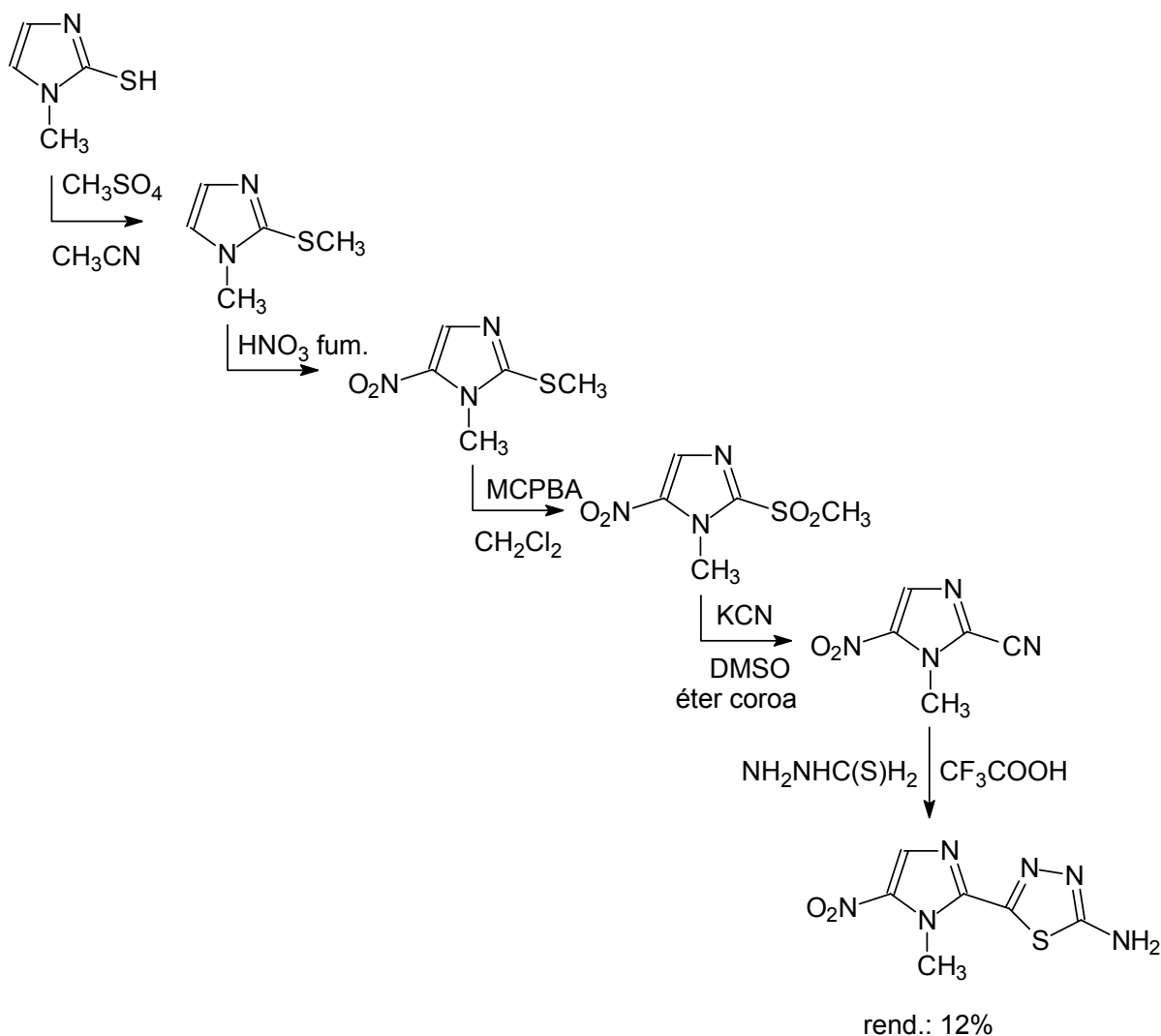


Figura 24: Rota de síntese otimizada por Moretto, em 2001.

Nesta rota alternativa foi utilizada como matéria-prima o composto 1-metil-2-tioimidazol que foi metilado pelo dimetilsulfato de acetonitrila. O produto obtido foi nitrado com ácido nítrico fumegante a aproximadamente 100°C atingindo um rendimento de 40% do produto nitrado desejado. A sulfona foi obtida por oxidação

empregando o ácido metacloroperbenzóico em diclorometano, atingindo um rendimento de 95% do produto oxidado. Seguiu-se a substituição da sulfona pelo grupo ciano e ciclização do produto obtido com a tiosemicarbazina, sem alterações nas metodologias originais e com manutenção dos rendimentos. Essa otimização ampliou o rendimento global da rota estudada de 7% para 12%.

Após diversos fracassos experimentais foi encontrada uma metodologia simples, apesar de empregar um agente lacrimogênio (BrCN), mas bastante viável na cianação de imidazóis na posição 2.

A partir deste fato foi formulada uma rota alternativa para a obtenção do megazol:

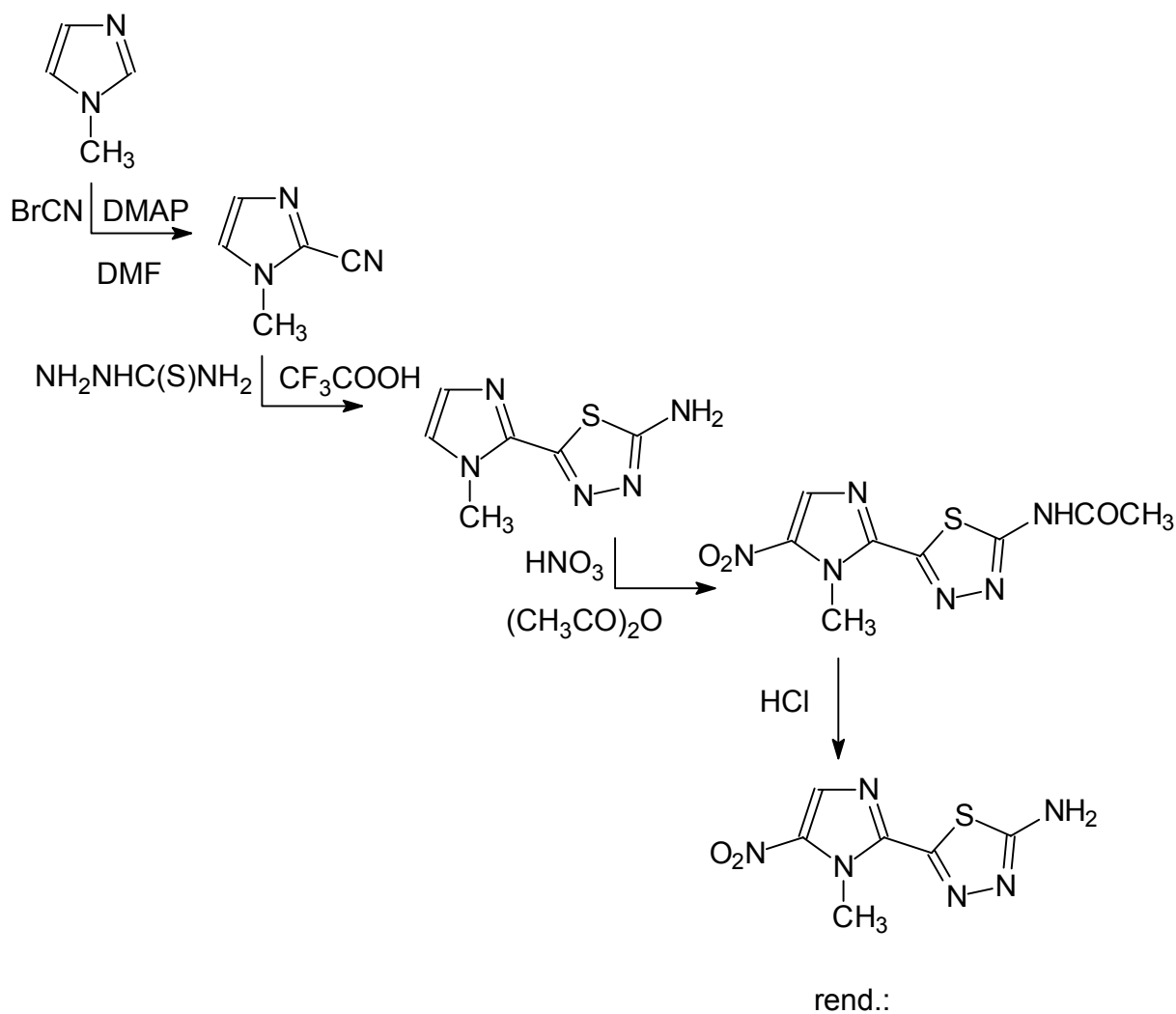


Figura 25: Rota de síntese utilizada por Amaro, 2003.

Segundo a literatura, a obtenção do 1-metil-2-cianoimidazol (2) ocorre com um rendimento de 50%. As etapas de ciclização, utilizando ácido trifluoracético, e de nitração apresentam rendimentos de 60% e 20%, respectivamente. Logo, é esperado uma diminuição no tempo de execução, pelo menor número de etapas, e um maior rendimento global.

3.3 Estudos farmacológicos e toxicológicos do Megazol

3.3.1 Estudos farmacológicos

A atividade quimioterápica do megazol foi determinada a partir de uma variedade de experimentos em animais de laboratório infectados por protozoários. Estes incluem *Tricomonas vaginalis* em camundongos, *Entamoeba histolítica* em camundongos e hamsters, *Trypanossoma cruzi* e *Leishmania donovani* em camundongos. Os níveis de variaram de acordo com os diferentes testes empregados. (Redin, 1968).

As infecções por *Tricomonas vaginalis*, em camundongos responderam com dose oral única ou múltipla de megazol na concentração de 10 mg por kg. Doses de 90 a 130 mg por kg por dia resultaram em 100% de cura. Dependendo do método de tratamento, os níveis de potencialidade do megazol, em tricomoníasis experimentais foram de 2 a 8 vezes mais eficientes que o metronidazol com margem de segurança equivalente ou superior. (Redin, 1968).

Tabela 1: Esquemas de trabalho com megazol contra *Tricomonas vaginalis* em camundongos.

Esquema de trabalho	Dose que teve eficiência superior a 90%
Ingestão por 5 dias através da comida	90 – 130 mg/kg/dia
1 dose oral	15 mg/kg
1 dose oral por dia X 5 dias	10 mg/kg
2 doses orais por dia X 2,5 dias	10 mg/kg
1 dose Subcutânea	25 mg/kg
1 dose Intraperitoneal	12,5 mg/kg

Em 1968, a partir de testes realizados pela American Cyanamid, constatou-se que dose única via oral ou intraperitoneal entre 20 e 40 mg por kg prolongou a sobrevivência de ratos e camundongos infectados experimentalmente com cepas altamente virulentas do *Trypanossoma equiperdum*. A ingestão de concentrações entre 0,005% e 0,01% (6 a 13 mg por kg por dia) por 7 dias foi também altamente supressiva, em infecções experimentais de roedores causadas por um tipo virulento de *Trypanosoma cruzi*.

Uma simples dose oral de 100 mg por kg foi fortemente eficiente contra infecções experimentais com *Leishmania donovani* em ratos. (Redin, 1968).

Os resultados observados nestes experimentos, para as várias infecções causadas por hemoflagelados, não foram comparáveis aos fármacos de referência para cada parasitose, mas mostram dados suficientemente interessantes para justificar outros estudos. (Redin, 1968).

Em estudos farmacocinéticos, o megazol demonstrou ser bem absorvido no trato gastrointestinal em todas as espécies testadas (camundongos, ratos, coelhos e macacos), sendo a administração oral mais eficiente do que as outras vias de administração. A concentração máxima no plasma variou de uma a quatro horas após administração oral (Burden, 1968).

O pico de concentração no plasma, após as doses orais de megazol (10mg/kg) foi de 3µg/mL, entre 1 e 2 horas após a administração. A concentração no plasma ficou abaixo de 0,2µg /mL 7 horas e meia após a administração do fármaco.

A urina coletada dos cães que receberam megazol apresentou uma cor amarela intensa a marrom, sugerindo que, uma grande quantidade de metabólitos foi eliminada por esta via. Não foram encontrados sequer traços de megazol não metabolizado.

A administração intravenosa de 5 mg/kg de megazol a dois cães, apresentou meia vida de 40 minutos (Burden, 1968).

Foram realizados, apenas, estudos para determinação das vias principais de metabolização do megazol, bem como, dos principais metabólitos. O primeiro estudo data dos trabalhos iniciais da American Cyanamid e revelou que quando camundongos, ratos, coelhos e macacos receberam doses orais de megazol, os metabólitos apresentaram cor amarela e foram detectados na urina após a administração (Burden, 1968).

Nos cães, a maior porção do material amarelo detectado na urina foi de N'-demetilado do derivado do megazol o qual é considerado o maior metabólito.

Os dados indicaram que este derivado não foi detectado como sendo um dos metabólitos em ratos, mas foi um metabólito encontrado em baixa quantidade nos macacos e coelhos (Burden, 1968).

Investigações adicionais revelaram que um segundo metabólito que está presente na urina de cães é similar ao metabólito eliminado em maior quantidade na urina dos macacos, ratos e camundongos, sendo sua estrutura não identificada (Burden, 1968).

Aproximadamente 30 % da dose intravenosa do megazol é excretada na urina na forma do derivado N'-demetilado, em 24 horas comparativamente a 30 a 50% do mesmo composto, durante o mesmo intervalo de tempo quando administrada em cães por via oral (Burden, 1968).

Pelo fato do megazol não ter sido encontrado na urina dos cães, e pela presença de outros metabólitos além do derivado N'-demetilado, é razoável afirmar que o megazol é bem absorvido por via oral em cães (Burden, 1968).

A partir desses dados foi traçado um perfil metabólico para o megazol, indicando que altas doses do mesmo (90mg/kg/dia ou mais) administradas por via oral à cães causaram depósito de material amarelo nos rins. Foi demonstrado que a maior parte deste material era o derivado N'-demetilado que é considerado o principal metabólito na urina dos cães. Quando ratos, camundongos, coelhos e macacos receberam doses orais de megazol (25 mg, 1mg, 25 mg e 25 mg, respectivamente) os metabólitos que foram detectados na urina, também tinham uma cor amarela (Burden, 1968).

Quando o derivado N'-etilado análogo do megazol, foi aplicado por via intravenosa em um cão na concentração de 10 mg/kg, a meia vida no plasma foi de 3 horas com um volume de distribuição de 125%.

Nenhum metabólito do tipo N'-demetilado foi detectado nas amostras de urina. O outro metabólito (também amarelo) do N'-etilado foi detectado, embora não tenha sido definido sua estrutura. Apenas uma fração muito pequena do composto original foi encontrado na urina 31 horas após a administração (Burden, 1968).

3.3.2 Estudos toxicológicos

Os efeitos tóxicos do megazol também foram determinados nos estudos da American Cyanamid a partir de dois testes (Burden, 1968).

O primeiro teste empregando camundongos, com administração de dose única oral. A dose máxima não letal do megazol foi de 512 mg/kg; a DL_{50} foi de 1390 mg/kg (variando de 1170 a 1660). A dose de 1024 mg/ kg administrada subcutaneamente não foi letal em camundongos (Burden, 1968).

O segundo teste foi efetuado com ratos machos de 200g que receberam por via intravenosa doses de, 10, 30, 50, 100 mg/kg de megazol respectivamente dissolvido em DMSO.

Não houve sinal de toxicidade quando observados no período de 3 a 24 horas após a administração do megazol.

Para o estudo de toxicidade subcrônica foram realizados testes com dose múltipla de megazol, com três grupos de animais (Burden, 1968).

Utilizando camundongos, foram administradas doses de 100, 200, 400, 800, 1000, 2000, 4000 mg/kg/dia e metronidazol na concentração de 1000, 2000 e 4000 mg/kg/dia por via oral por 5 dias. Sobre essas condições o metronidazol apresentou uma DL_{50} por volta de 3600 mg/kg/dia, e o megazol apresentou uma DL_{50} de 400 mg/kg/dia (Burden, 1968).

No segundo grupo foi utilizada a administração de megazol em ratos, na concentração de 0,6% de fármaco (aproximadamente 600 mg/kg/dia) de 5 a 7 dias. Não há evidências de cálculos renais após análise microscópica dos rins, no entanto, houve leve elevação de uréia no plasma (Burden, 1968).

Um terceiro grupo utilizando cadelas, sendo que foram administradas doses que variaram entre 30 mg/kg/dia a 200mg/kg/dia por via oral. O maior efeito tóxico de altas doses múltiplas por via oral de megazol (90 a 200mg/kg/dia) foi a formação de depósitos renais. Esses depósitos são devidos provavelmente à ação do derivado N'-demetilado, o principal metabólito do megazol, detectado na urina desses animais (Burden, 1968).

Não foram encontrados depósitos renais ou alterações químicas no plasma, com a dose de 30 mg/kg/dia .

Com base nas informações presentes, o fármaco parece estar relacionado com alteração na medula óssea e cálculo renal com doses diárias de megazol. É recomendado que não seja administrado para pacientes com histórico de doenças renais e discrasia sanguínea (Burden, 1968).

Estudos de teratogênia em animais mostraram que o megazol não deve ser administrado em mulheres grávidas ou em idade fértil (Burden, 1968).

Após estudos nos laboratórios dos Profs. Benjamim Gilbert e Zigman Brener visando definir doses do megazol para uso terapêutico foi estabelecida como a dose ideal e recomendada de megazol contra *Trypanosoma cruzi* uma única dose diária de 400 mg/kg por via oral. Estes estudos devem ser complementados com dados de toxicidade. (Burden, 1968).

Nos testes *in vivo*, com ratos, apresentou efeito curativo em dose única. De acordo com estes dados o estudo do megazol, de seus derivados e do mecanismo de ação de sua estrutura tornou-se imprescindível. (Albuquerque, 1995).

4. Objetivo

Este trabalho visa o estudo comparativo de duas das principais rotas de síntese do megazol analisando a operacionalidade destas em escala de produção. Esta análise definirá as melhores condições operacionais, rendimentos, tempos e segurança dos processos, permitindo à escolha da rota mais adequada.

Os objetivos específicos do trabalho são:

- reproduzir as 5 etapas da rota de síntese do megazol otimizadas por Moretto em 2001;
- reproduzir as 4 etapas da rota de síntese do megazol proposta por Amaro em 2003;
- avaliar e comparar as duas rotas relacionando condições operacionais, tempo de execução, rendimentos parciais, metodologias de purificação e identificação de intermediários e produto final;
- indicar a melhor rota para o estudo de ampliação de escalas.

5. Parte experimental

5.1. Materiais

Nas cromatografias de camada delgada (CCD) foram utilizadas cromatofolhas de alumínio de Kieselgel 60F, espessura de camada 0,2 mm (Merck). E placas preparativas de vidro de Kieselgel 60PF (fluorescente), espessura da camada 0,1 mm, e a visualização das substâncias foi feita em lâmpada de UV (254e365 nm)

Foi utilizado como eluente nas cromatografias o diclorometano PA, em cubas cromatográficas de vidro, sendo que não foi necessária a utilização de revelador.

Os solventes utilizados para fins sintéticos, tais como: diclorometano PA; acetona PA; acetonitrila PA; dimetilsulfóxido PA; acetato de etila PA; foram previamente destilados, secos e conservados com os agentes dessecantes específicos.

A evaporação parcial dos solventes foi realizada à pressão reduzida em evaporador rotatório Marconi. Todos os rendimentos foram calculados sobre os produtos puros.

Os reagentes utilizados foram: 1-metil-2-tioimidazol; tiosemicarbazida; ácido nítrico 69%; iodeto de etila; hidróxido de amônio 32%; ácido trifluoracético; bicarbonato de sódio; água oxigenada; cianeto de potássio.

As determinações dos pontos de fusão foram feitos em aparelho Büchi, sem correção.

A remoção parcial dos solventes foi realizada à pressão reduzida em evaporador rotatório. Em todos os casos a remoção completa dos solventes foi feita em sistema de alto vácuo, com pressão variando entre 10 a 0,1 mmHg. Todos os rendimentos foram calculados sobre os produtos puros.

Os dados de ressonância magnética nuclear unidimensional de hidrogênio (^1H RMN) e de carbono (^{13}C RMN) foram obtidos em aparelho Bruker Advance DPX-300 (300MHz para hidrogênio e 75MHz para carbono) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

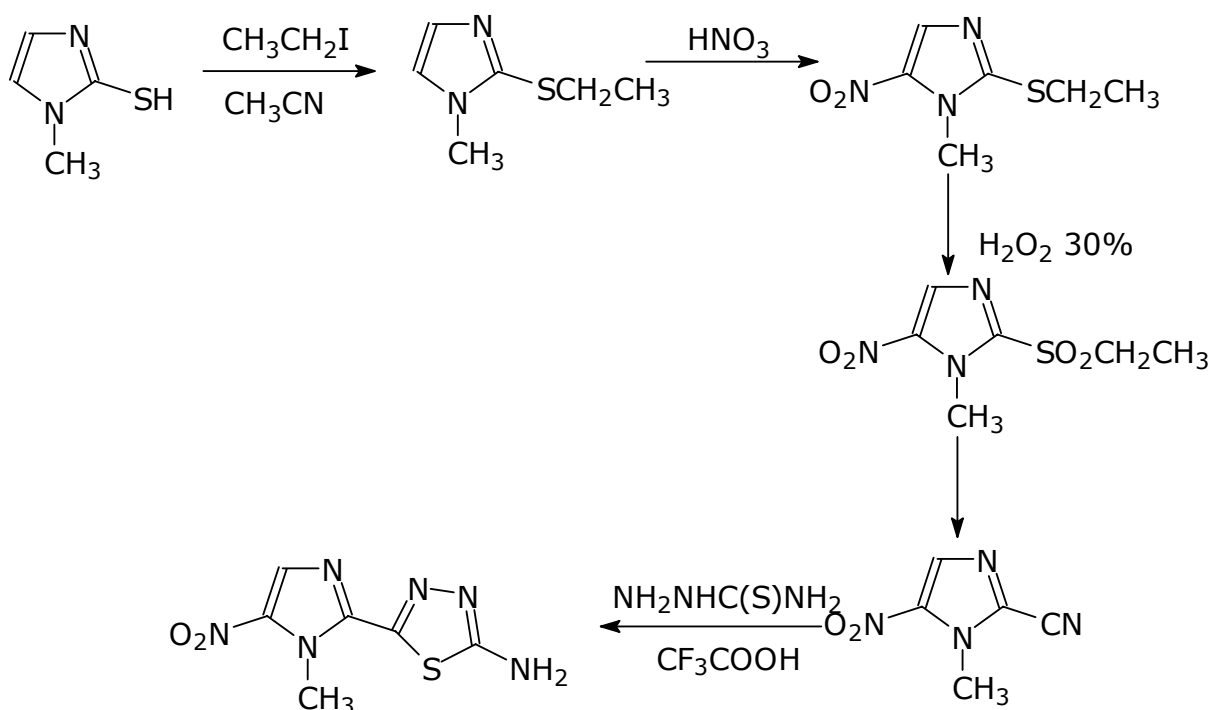
5.2. Métodos

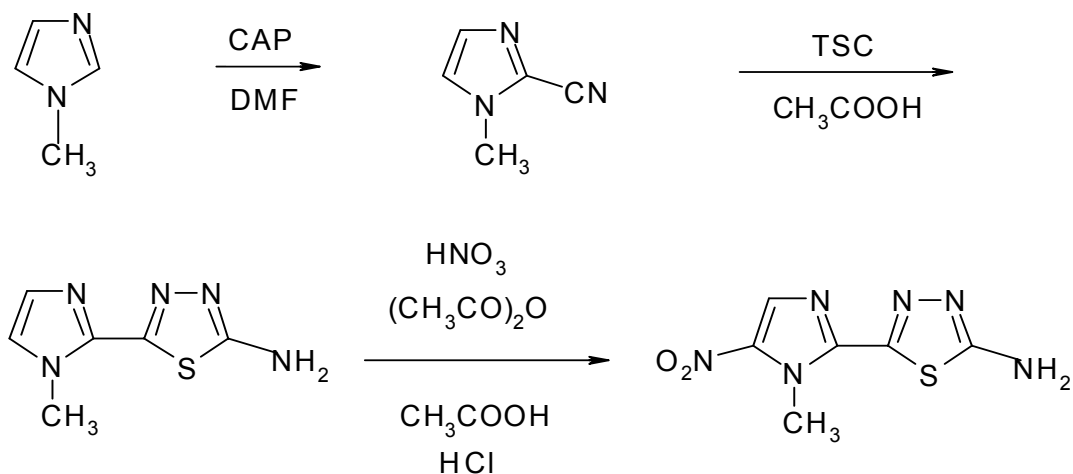
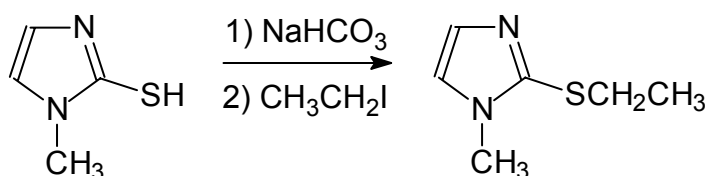
5.2.1. Rotas sintéticas em estudo

O megazol pode ser obtido por diversos caminhos sintéticos, sendo que cada rota apresenta suas particularidades como: rendimento, tempo reacional, dificuldades de obtenção e utilização de diferentes reagentes.

As duas rotas utilizadas neste trabalho foram escolhidas por serem as rotas mais utilizadas no laboratório de Síntese e Otimização de Fármacos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e que apresentaram maiores rendimentos, além de serem as mais vantajosas em relação à quantidade de etapas e tempo reacionais.

Rota 1:



Rota 2:**Figura 26:** Esquema das rotas analisadas.**5.2.2 Síntese do megazol****5.2.2.1 Etapas do processo pela rota 1:****5.2.2.1.1 Alquilação**

Em um balão de fundo redondo de 500mL foram adicionados 5g de 1-metil-2-tioimidazol e 200mL de acetonitrila agitando até completa dissolução do tiol. Logo após adicionou-se 25mL de solução de bicarbonato de sódio previamente filtrada até a formação de precipitado branco. Após adicionou-se 4 mL de iodeto de etila e o meio reacional foi deixado sob refluxo e agitação por três horas e meia. Em seguida foi feita a evaporação da acetonitrila e posteriormente foi colocado o balão em banho de gelo e adicionou-se hidróxido de amônio até pH=8.

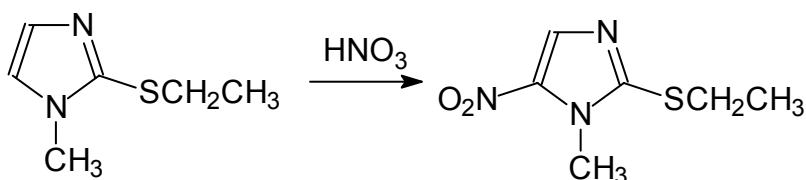
Após isso foi feita extração com diclorometano (duas vezes) e depois novamente a evaporação em evaporador rotatório.

Obteve-se 5,5mL de um líquido viscoso amarelo-escuro (rendimento de 88,0%).

Análise espectroscópica:

RMN¹H (CDCl₃/80MHz) δ (ppm): 2,41 (m, 5H,CH₂CH₃); 3,53 (s, 3H, NCH₃); 6,84 (d, 1H, H5, j= 1,5 Hz); 6,98 (d, 1H, H4,j = 1,5Hz). RMN¹³C(CDCl₃/50MHz) δ (ppm): 12,51 (CH₂); 16,09 (SCH₃); 32,85 - (NCH₃); 121,99 - (C5); 128,67 -(C4); 142- (C2).

5.2.2.1.2 Nitração



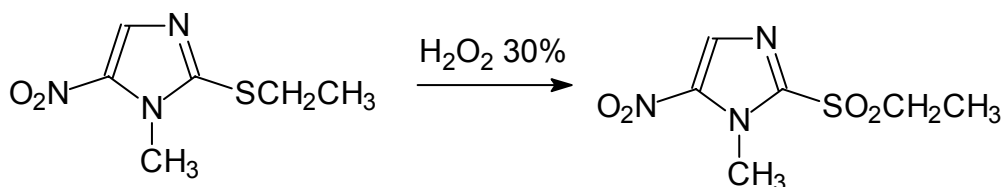
Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 5 mL de ácido nítrico e colocado em aquecimento até 80°C, em seguida adicionou-se lentamente com auxílio de seringa 1,7 mL do produto de partida (etilado) sob agitação. Formou-se um vapor avermelhado que vai se dissipando com o aumento de temperatura, ao chegar a 100°C, a solução vai ficando amarelada. Após uma hora de reação, adiciona-se 5 mL de água destilada e ocorre a formação de um precipitado amarelo-claro, neste momento o pH=0, adiciona-se hidróxido de amônio para corrigir para pH=7 (foram adicionados 7 mL de NH₄OH). Em seguida o produto foi filtrado a vácuo e lavado com água, e posteriormente colocado no dessecador.

Foi obtido um rendimento de 23,0% (0,52g) de um precipitado amarelo, com ponto de fusão 82,5°C.

Análise espectroscópica:

RMN¹H (CDCl₃/80MHz) δ (ppm): 2,51 (m, 5H,CH₂CH₃); 3,85 (s, 3H, NCH₃); 7,97 (s, 1H,H4). RMN¹³C(CDCl₃/50MHz) δ (ppm): 12,51 (CH₂);14,38 (CH₃); 33,64 (NCH₃);133,57 (C4); C2 e C5 ausentes.

5.2.2.1.3 Oxidação



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,5 g do produto obtido na nitração, 5 mL de ácido trifluoracético e 3 mL de H₂O₂, a solução ficou avermelhada e colocada sob agitação durante 30 minutos em temperatura ambiente. Após foram adicionados mais 3 mL de H₂O₂ e colocado sob agitação e aquecimento em aproximadamente 50°C por um período de 1:30h. Obteve-se uma solução de cor amarela no final do aquecimento que logo após foi colocada em banho de gelo.

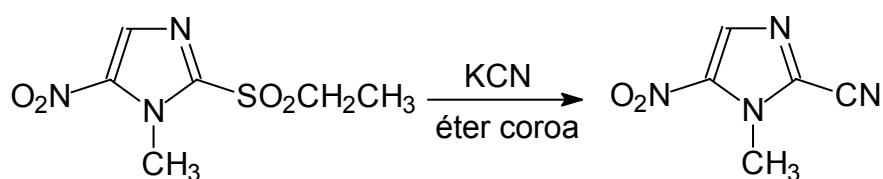
Em seguida foram realizadas três extrações com diclorometano. Acrescentou-se na fase orgânica uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Após isso evaporou-se a fração orgânica a seco.

Foi obtido um rendimento de 42,0% (0,25g) de um sólido amarelo-claro, com ponto de fusão 92,0°C.

Análise espectroscópica:

RMN¹H (CDCl₃/80MHz) δ (ppm) : 3,35 (s, 3H,SO₂CH₂CH₃); 4,29 (s, 3H, NCH₃); 7,93 (s, 1H,H4). RMN¹³C(CDCl₃/50MHz) δ (ppm) : 24,38 (CH₂); 34,94 (CH₃); 42,25 (NCH₃); 130,41 (C4); 146,43 (C2) e C5 ausente.

5.2.2.1.4 Cianação



Em um balão de fundo redondo foram adicionadas 0,234g do produto obtido na oxidação, 0,1g de KCN e uma quantidade catalítica de éter coroa (crown 6). Em seguida foram adicionadas aproximadamente 20mL de DMSO (dimetilsulfóxido) e o meio reacional foi deixado por doze horas sob agitação, em temperatura ambiente. Após isso foi adicionada acetona. Forma-se um p.p.t.o. branco, o qual é filtrado e evaporado à seco. Em seguida adicionou-se água e foram realizadas 2 extrações com diclorometano. Então foi evaporada a solução orgânica.

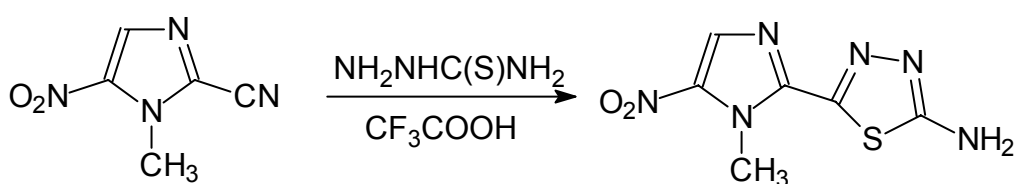
Foi obtido um rendimento de mais de 100% (0,25g) de cristais em forma de agulha de cor amarelo-escuro, com ponto de fusão 74,6°C.

Análise espectroscópica:

RMN¹H (CDCl₃/80MHz) δ (ppm): 4,19 (s, 3H, NCH₃); 8,03 (s, 1H, H4).

RMN¹³C(CDCl₃/50MHz) δ (ppm): 35,74 (NCH₃); 109,2 (CN); 125,0 (C2); 132,0 (C4) e C5 ausente.

5.2.2.1.5 Ciclização



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,30g do 1-metil 2-ciano-5-nitroimidazol e 0,18g de tiosemicarbazida os quais foram dissolvidos em 4 mL de ácido trifluoracético. O meio reacional foi aquecido a 60 °C por aproximadamente doze horas sob refluxo. Terminado este período resfriou-se o meio em banho de gelo e realizou-se o acerto de pH para 7-8 com a adição de hidróxido de amônio. Neste momento ocorreu a precipitação de 0,27 g (rendimento de 60%) de um sólido amarelo que foi lavado com água e filtrado a vácuo, com ponto de fusão de 270°C.

Análise espectroscópica:

RMN1H (DMSO/300MHz) δ (ppm): 4,35 (s, 3H, NCH₃); 7,8 (b, 2H, NH₂); 8,2 (s, 1H, H₄).

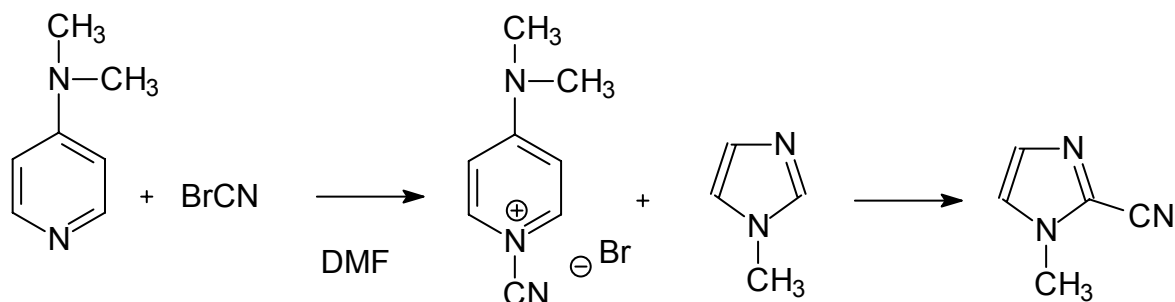
RMN13C(DMSO/75MHz) δ (ppm): 35,0 (NCH₃); 133,1 (C₄); 140,1 (C₅); 141,4 (C₂); 148,2 (C₂^{*}); 169,9 (C₅^{*}).

TABELA II - Resumo dos processos unitários envolvidos na rota de síntese (1) do megazol.

Etapa	Tipo de reação	Agente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Alquilação	Iodeto de etila	3 h 30 min.	70-80°C	88,0%
2	Nitração	Ácido nítrico	1 h	80°C	23,0%
3	Oxidação	H ₂ O ₂ 30%	2 h	50°C	42,0%
4	Cianação	KCN/DMSO	15 h	25°C	>100%
5	Ciclização	Tiosemicarbazida/ Ac.trifluoracético	13 h	60°C	60%

5.2.2.2 Etapas do processo pela rota 2:

5.2.2.2.1 Cianação



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 6,1 g de dimetilaminopiridina em 100 mL de dimetilformamida (recém-destilada). Após isso foi colocado em banho de gelo com NaCl e adicionou-se 5,3g de brometo de cianogênio. Em seguida o balão foi conectado em condensador de refluxo durante 15 minutos, sob agitação até formação de coloração amarela, indicando a formação do C.A.P.

Adicionou-se 1,7mL de 1-metilimidazol. Em seguida retirou-se o banho de gelo e foi aquecido a 40°C por 20 horas, sob agitação até formação de coloração marrom com a formação de um precipitado.

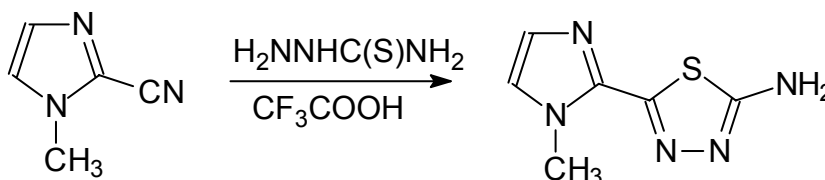
Após isso filtrou-se, desprezando o precipitado e verificando o pH neutralizando com solução saturada de bicarbonato de sódio. Extraindo o produto com diclorometano.

Para a eliminação da dimetilformamida, foi executada extração com solução aquosa 1 equivalente-grama por litro de cloreto de amônio. A fração aquosa foi descartada e a fração com diclorometano evaporada. A purificação do produto concentrado foi feita em placas cromatográficas de sílica 60 PF (fluorescente) e utilizou como eluente o diclorometano, onde se verificou onde o produto estava mais puro. Em seguida foi feita a raspagem da sílica no local, e foi colocado em um bécker juntamente com diclorometano para lavar a sílica e extrair o produto, e após isto foi feita a filtração, desprezando-se a sílica e evaporando o diclorometano obtendo-se um rendimento de 60% (1,6g) de um óleo marrom.

Análise espectroscópica:

RMN¹H (DMSO-300MHz) δ ppm = 3,49 (s, 3H, NCH₃); 8,03 (s, 1H, H5); 8,36 (s, 1H, H4).

RMN¹³C(DMSO-75MHz) δ ppm = 30,66 (NCH₃); 79,06 (CN); 130,90 (C2); 162,23 (C4 e C5).

5.2.2.2 Ciclização

Em um balão de fundo redondo foi misturado o 1-metil-2-cianoimidazol (0,6g) e a tiosemicarbazida (0,5g), Em seguida adicionou-se 2mL de ácido trifluoroacético, deixando sob agitação a 40°C por 4h.

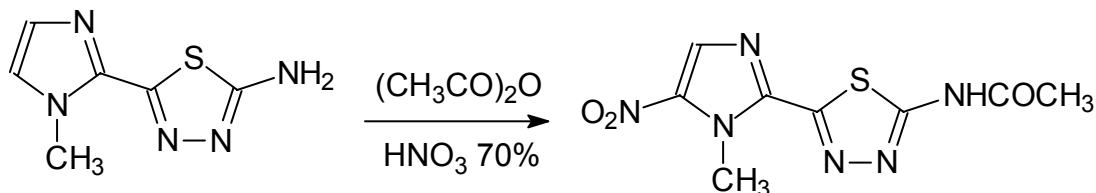
Transcorrida a reação o meio foi neutralizado com solução aquosa de hidróxido de amônio. Formou-se um precipitado bege que foi filtrado e lavado com água gelada e recristalizado em etanol. Precipitou 0,4g de um sólido branco (rendimento de 40%).

Análise espectroscópica:

RMN¹H (DMSO-300MHz) δ ppm = 4,06 (s, 3H, NCH₃); 4,49 (b, 2H, NH₂); 7,24 (s, 1H, C4); 7,49 (s, 1H, C5).

RMN¹³C (DMSO-75MHz) δ ppm = 35,315 (NCH₃); 125,030 (C5); 126,393 (C4); 136,166 (C2); 150,142 (C2'); 170,454 (C5').

5.2.2.2.3 Nitração



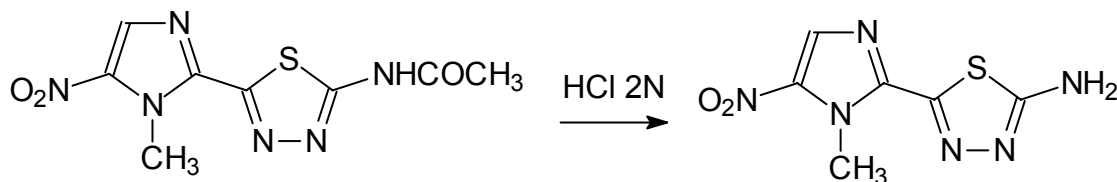
Em um balão de fundo redondo adicionou-se 0,2g de 1-metil-2-il-5-amina(1,3,4-tiadiazolil)imidazol em 5mL de anidrido acético sob refluxo de 1h. Após foi adicionado 2mL de ácido nítrico 70% e retomou-se o refluxo por 2h. Verteu-se o meio em gelo picado e neutralizou-se com solução de hidróxido de amônio. O sólido bege obtido foi comparado com padrão de megazol acetilado em placa de cromatografia com eluição de acetato de etila, sendo o produto desejado, pesado e seco em estufa. Foram obtidas 0,4g de um sólido branco (rendimento=70%).

Análise espectroscópica:

RMN¹H (DMSO/3000MHz) δ (ppm) = 2,24(s,3H,COCH₃); 4,39(s,3H,CH₃); 8,25 (s,1H,C4).

RMN¹³C (DMSO/75MHz) δ (ppm) = 22,3(CH₃CO); 35,2(NCH₃); 133,1(C4); 140,6(C2); 141,0(C5); 153,9(CONH); 159,7(C2*); 169,2(C5*).

5.2.2.2.4 Desproteção da amina



Em um balão de fundo redondo colocou-se 0,2g de 1-metil-2-il-5-acetamido-(1,3,4-tiadiazolil)-5-nitroimidazol em 5mL de ácido clorídrico concentrado sob refluxo de 6h. Foi feito o resfriamento do meio com gelo picado e neutralizou-se com solução de amônia, ocorreu a precipitação de um sólido amarelo forte, recristalizado em acetona

e identificado como megazol por placa comatográfica frente a padrão de megazol com eluente acetato de etila e PF: 270°C. (0,12g rendimento=70%).

Análise espectroscópica:

RMN¹H (DMSO/300MHz) δ (ppm): 4,35 (s, 3H, NCH₃); 7,8 (b, 2H, NH₂); 8,2 (s, 1H, H4).

RMN¹³C(DMSO/75MHz) δ (ppm): 35,0 (NCH₃); 133,1 (C4); 140,1 (C5); 141,4 (C2); 148,2 (C2*); 169,9 (C5*).

Tabela III : Resumo dos processos unitários envolvidos na rota de síntese (2) do megazol.

Etapa	Tipo de reação	Agente	Tempo	Temperatura	Rendimento
1	Cianação	Brometo de cianogênio	20:00 hs	40°C	60%
2	Ciclização	Tiosemicarbazida	12:00 hs	40°C	40%
3	Nitração	Ácido acético/ácido nítrico	15 min.	50°C	70%
4	Desproteção da amina	Ácido clorídrico	6h	refluxo	70%

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando o estudo comparativo das duas principais rotas de síntese do megazol, iniciamos este trabalho pela execução da rota 1, já mencionada anteriormente, indicada na figura abaixo:

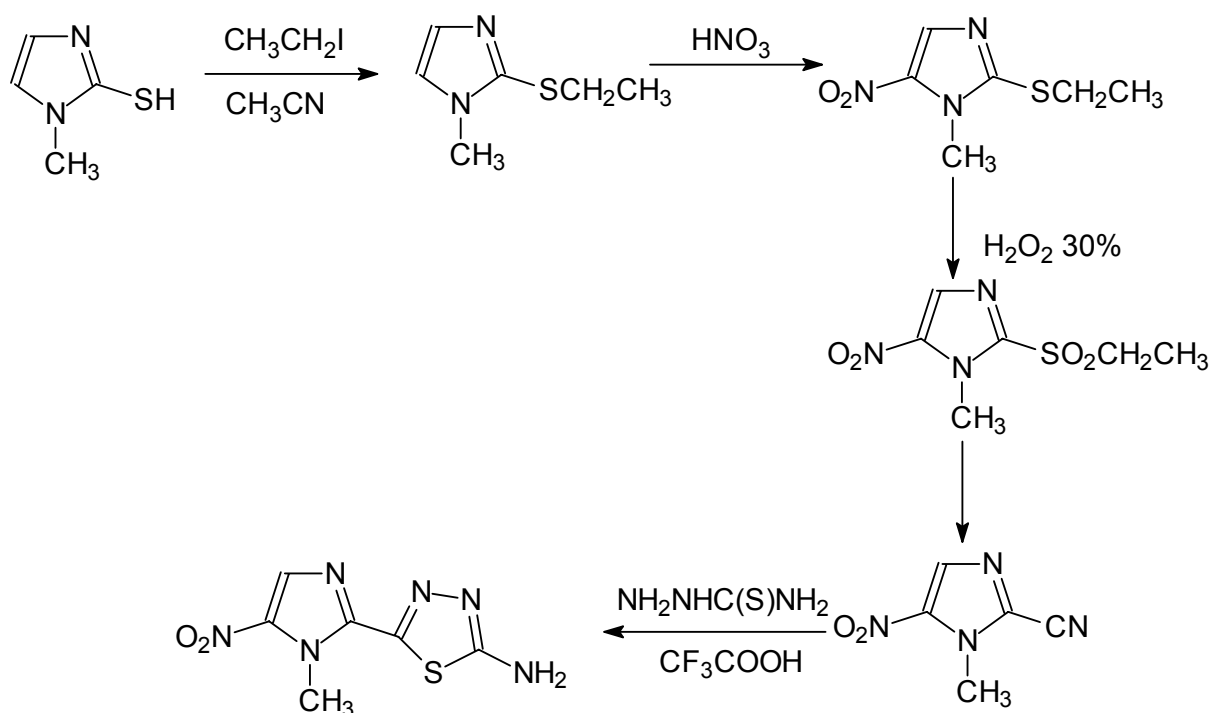


Figura 27: Rota 1 proposta para obtenção do megazol.

Esta rota é iniciada por um processo de alquilação do grupamento tiólico ligado ao anel imidazólico. Várias tentativas de otimização desta etapa foram realizadas, sendo a mais promissora a troca do agente de alquilação de iodeto de metila para iodeto de etila. O produto etilado mostra-se mais estável e se comporta melhor como substrato para a reação posterior. Nossos testes confirmaram estas hipóteses, obtendo-se uma média de **88%** de rendimento parcial para a etapa de alquilação. As condições operacionais utilizadas foram: temperatura de 70 – 80°C por 3h e 30 minutos, sendo acompanhada por placas cromatográficas.

A segunda etapa deste rota consta de um processo de nitração do anel imidazólico, este processo é bastante usual em síntese de fármacos. Nossos ensaios mostraram um rendimento médio de **23%**. Este valor encontra-se abaixo dos rendimentos

anteriormente obtidos (48%), no entanto outros ensaios estão sendo realizados em laboratório.

A primeira rota em estudo tem como seqüência um processo de oxidação utilizando como agente oxidante o peróxido de hidrogênio a 30%. Nossos experimentos mostraram um rendimento médio de **42%**, também abaixo do esperado (80%). Isto pode ter ocorrido por decomposição do peróxido de hidrogênio, outro lote deste reagente está sendo comprado para novos ensaios.

A etapa seguinte para obtenção do megazol é o processo de cianação que ocorre pela troca do grupamento sulfona pela nitrila proveniente do sal cianeto de potássio. Em nossos experimentos obtivemos um rendimento médio de acima de **100%**, o que indica a presença de solvente do meio reacional não totalmente retirado (DMSO). Para o cálculo do rendimento total do processo serão utilizados valores anteriormente obtidos (**75%**).

A última etapa para produção do megazol consta de um processo de ciclização com a utilização de ácido trifluoracético como agente e solvente. Nossos resultados, em termos de rendimento desta etapa estão condizentes com dados anteriores, sendo uma média de **60%**.

Utilizando a relação número de etapas e valores de rendimentos parciais, pode-se expressar o rendimento total desta rota como:

$$\text{Rendimento total} = \frac{\text{somatória dos rendimentos parciais}^n}{n \times 100\%}$$

Onde n = número de etapas da rota em estudo.

Neste caso foram obtidos:

$$\text{Rendimento total} = \frac{(88+23+42+75+60)^5}{5 \times 100\%} = 6,3\%$$

Logo, foram obtidos **6,3%** para o rendimento global do rota 1, sendo que foram empregados em média 5 dias corridos entre execução da reação, tratamento e purificação dos intermediários e produto final. Assinala-se também a facilidade na preparação e manipulação de reagentes durante o processo não tendo sido necessária nenhum equipamento sofisticado. Foram empregados materiais de uso corrente em laboratório de síntese de fármacos.

Com relação à toxicidade dos reagentes empregados destaca-se o cianeto de potássio, ácido nítrico, ácido trifluoracético e iodeto de etila, no entanto o uso de EPI's e EPC's adequados minimizam os riscos. Os resíduos formados principalmente os relacionados ao iodeto, restos de compostos cianados e dos ácidos nítrico e trifluoracético foram devidamente classificados, identificados e enviados para tratamento adequado no Setor de Resíduos da FCF-USP e enviados à incineração. Destaca-se que a quantidade de resíduos obtidos não foi elevada apesar de não termos o valor exato em massa.

A rota 2 consta de 4 etapas, com mostra a figura abaixo:

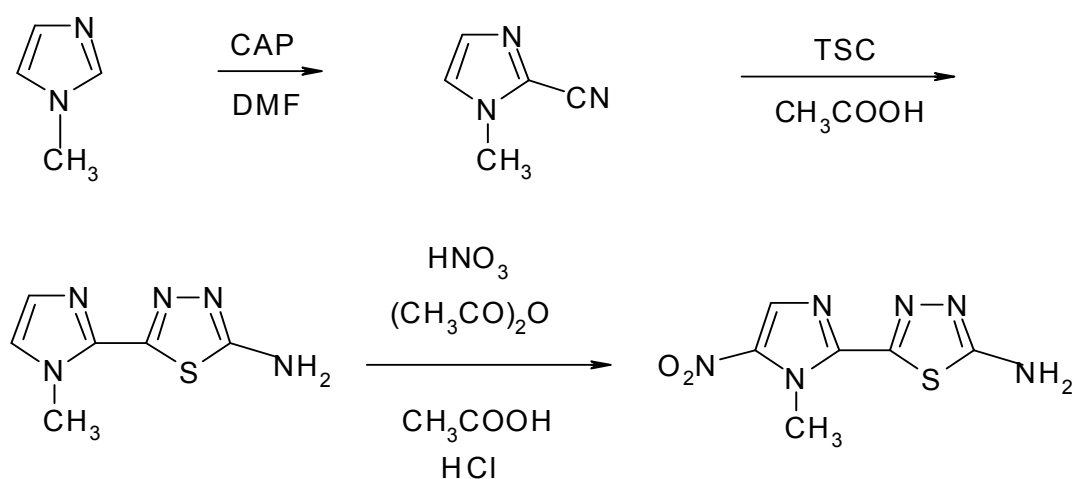


Figura 28: Rota 2 proposta para obtenção do megazol (Amaro, 2003).

A primeira etapa tem como produto de partida o 1-metilimidazol. Este é funcionalizado na posição dois, pela introdução de um grupamento ciano. Para esta reação emprega-se o brometo de cianogênio, porém a reação direta de imidazois com brometo de cianogênio resulta em bromoimidazois. Não havendo, portanto um método direto para obtenção de 2-cianoimidazois, a literatura indica a síntese desta

classe de compostos pela ação do C.A.P., que é um complexo formado entre o brometo de cianogênio e 1,4-dimetilaminopiridina em dimetilformamida, resultando no sal brometo de 1-ciano-4-dimetilaminopiridina (C.A.P.), de acordo com o esquema abaixo:

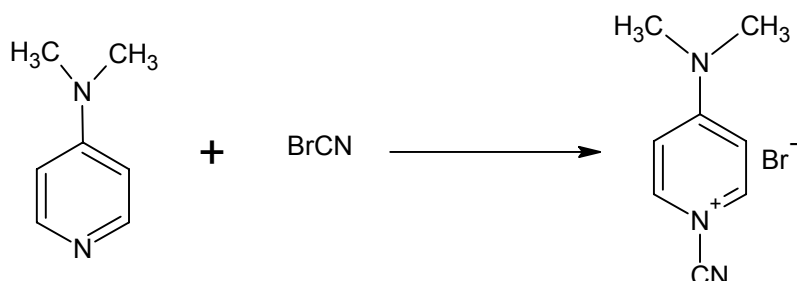


Figura 29: Formação do C.A.P.

Este complexo ataca a ligação carbono-hidrogênio do anel imidazólico na posição 2, promovendo a formação da ligação carbono-carbono entre o anel e o grupo ciano. Esta conversão se caracteriza pela formação da espécie eletrofílica CN⁺. Obtém-se, então, o 1-metil-2-cianoimidazol, com um rendimento médio de **60%**, conforme o esquema abaixo:

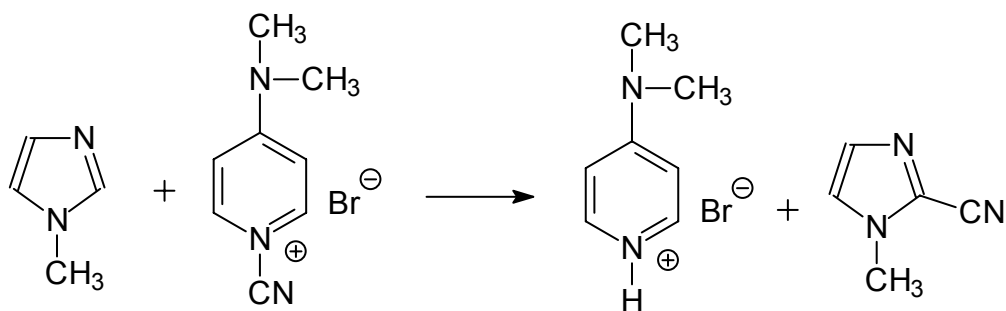


Figura 30: Mecanismo proposto para cianação do 1-metilimidazol via C.A.P.

A síntese de 2-cianoimidazóis é também descrita utilizando cloreto de cianogênio, que é um gás extremamente tóxico tornando o método menos viável. As características lacrimogêneas do brometo de cianogênio são bastante contornáveis pela utilização de materiais de segurança como máscaras, óculos, luvas e exaustão. Estas características levaram a escolha deste último como agente de cianação. (Whitten, MacCarthy, Matthews, 1985, 1986, 1988).

Este processo tem altos rendimentos, são relatados rendimentos de 50 a 78% na cianação do 1-metilimidazol (Albuquerque, 1995). Porém, o rendimento do produto depende da adição imediata do imidazol alquilado na posição 1 no momento da formação do C.A.P., utilizando-se excesso do imidazol. Um exemplo encontrado na literatura revela que a imediata adição de 1-alkilimidazóis pode levar a diferenças de rendimentos de mais de 50% na obtenção do composto cianado, quando comparado à adição após certo tempo da formação do C.A.P. (Whitten, 1985; MacCarthy, 1986; Matthews, 1988).

A funcionalização do 1-metilimidazol pelo grupo funcional ciano na posição 2 obtido na etapa anterior se constitui a chave para a etapa da ciclização. É através do grupo ciano que a tiosemicarbazida, na presença de ácido trifluoracético, permitirá a formação do anel tiadiazólico, substituído pelo grupo amino na posição "2" (Albuquerque, 1995). O rendimento desta etapa foi de **40%**.

Admite-se que em meio fortemente ácido o grupamento ciano tenda a ser protonado, como se observa em "A" (Albuquerque, 1995). Após a protonação desse grupamento, a carga positiva adquirida é transferida para o átomo de carbono, conforme a estrutura "B" que é atacado pelo grupo amino da tiosemicarbazida gerando o íon "C" que desencadeia o processo da ciclização. Visando uma maior estabilização da estrutura formada e também a distribuição da carga residual presente, uma série de equilíbrios tautoméricos se estabelece (C, D e E). O intermediário "E" proporciona o ataque do par eletrônico do átomo de enxofre ao carbono originário do grupo ciano, passando assim para um intermediário cíclico "F", porém ainda carregado positivamente. Novamente outro equilíbrio tautomérico se estabelece (F e G) ocorrendo a perda do cátion H^+ (H). Forma-se, então, a estrutura "I". O grupo NH_4^+ é eliminado da estrutura chegando-se assim a completa ciclização e formação do anel tiadiazólico.

A figura a seguir, contém o esquema do mecanismo proposto acima para a constituição do composto ciclizado:

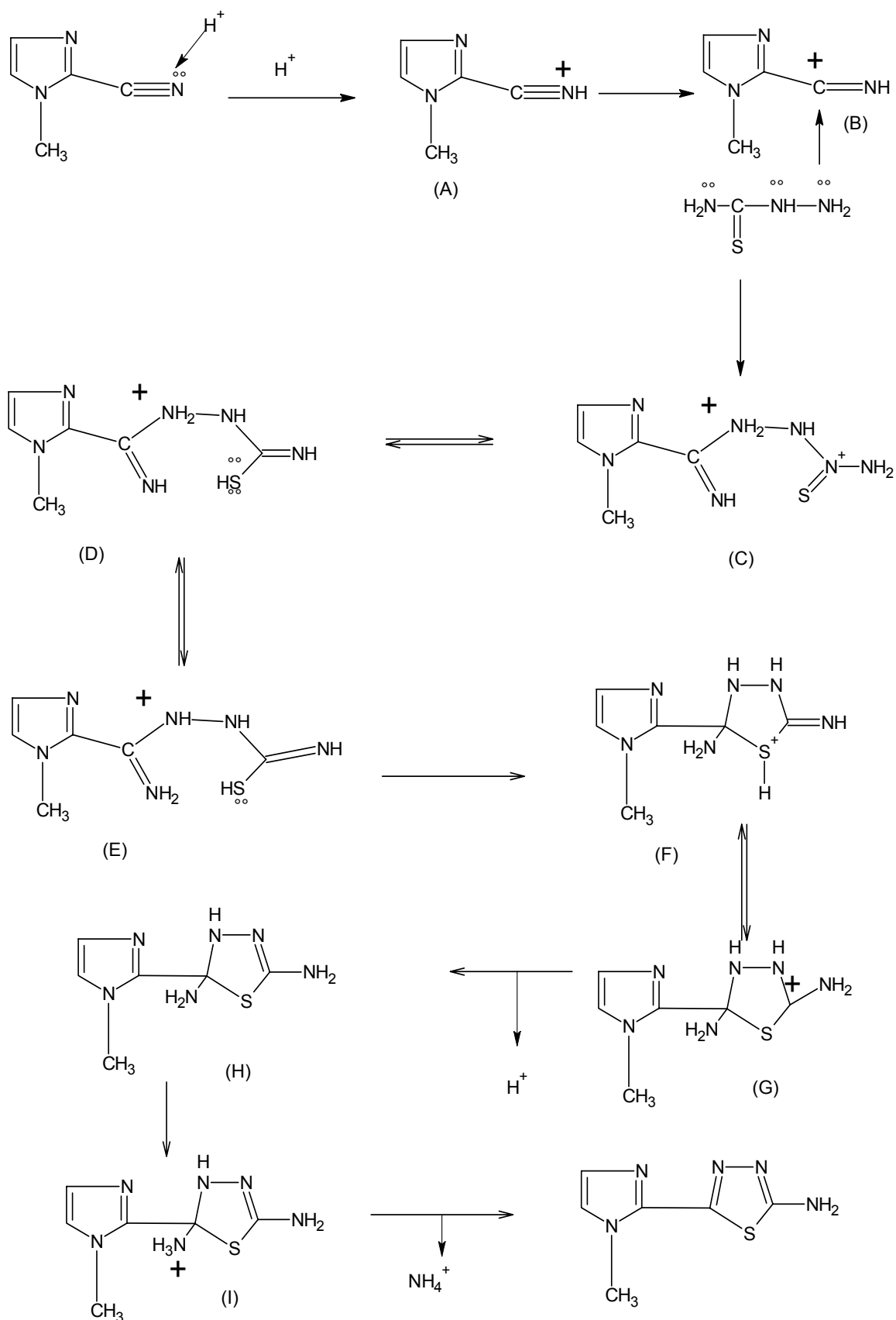


Figura 31: Proposta de mecanismo de ciclização (Amaro, 2003).

Conforme visto na revisão bibliográfica, a química dos imidazóis demonstra que a introdução do grupamento nitro, preferencialmente na posição 5, deve ser realizada em meio fortemente ácido e em alta temperatura. A bibliografia indica que vários sistemas nitrantes podem ser empregados (Nagarajan, 1982). Neste trabalho o sistema nitrante escolhido foi uma mistura de ácido nítrico e ácido acético, que deve ser eficiente para a nitração do produto ciclizado obtido na etapa anterior. (Remers, 1972).

Neste caso em particular, devido à presença da função amina no intermediário a ser nitrado, é necessária uma proteção deste grupamento. Para tal, emprega-se o método clássico que utiliza anidrido acético, que converte o grupo amino em amida e também libera, como subproduto, ácido acético (Figura 32).

Sabe-se que à medida que o processo de nitração avança, a solução faz-se mais diluída, devido à formação de água durante a reação. A presença do ácido acético garante, não só que o meio continue ácido o suficiente para que o grupo nitro se direcione para a posição 5, mas também evita que o grupamento acetil protetor seja removido. Foram obtidos **70%** do composto nitrado acetilado, sendo esta estrutura confirmada por espectroscopia e cromatografia em camada delgada frente a padrão.

Uma vez que o produto nitrado foi obtido, este é tratado com ácido clorídrico para a conversão da amida em amina novamente através de hidrólise. Com isso, obtém-se o 1-metil-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazolil)-5-nitroimidazol, o megazol, com um rendimento de **70%**.

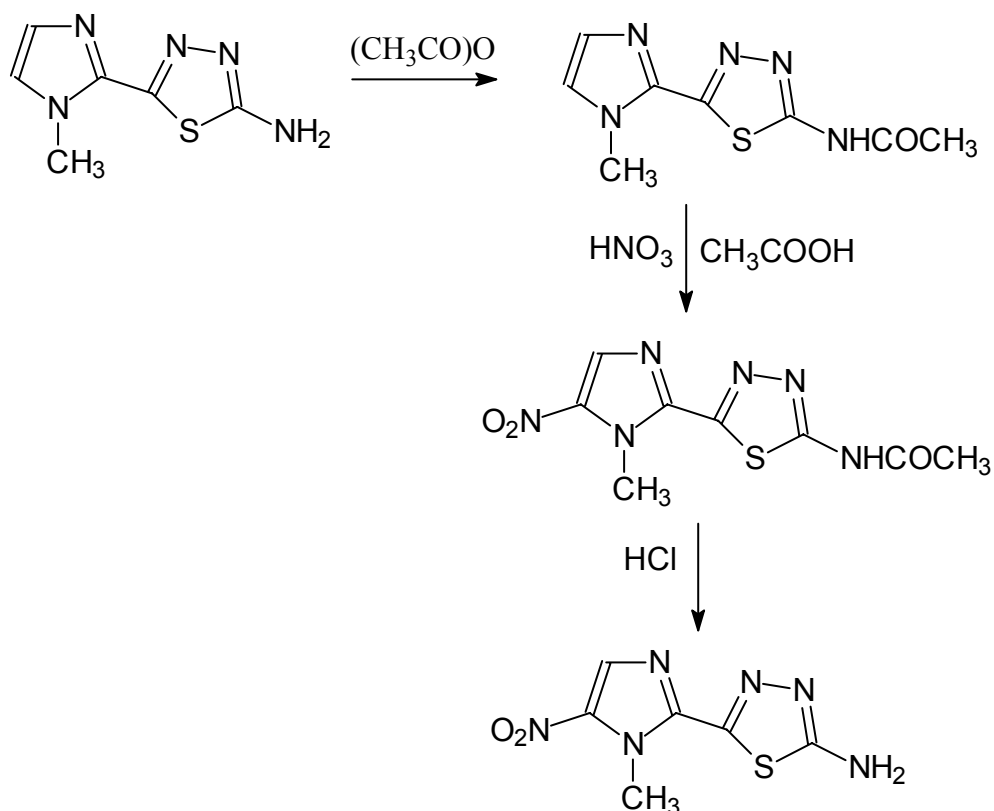


Figura 32: Esquema da proteção da amina e nitração do anel imidazólico.

Utilizando a relação número de etapas e valores de rendimentos parciais, pode-se expressar o rendimento total desta rota como:

$$\text{Rendimento total} = \frac{(\text{somatório dos rendimentos parciais})^n}{n \times 100\%}$$

onde n = ao número de etapas da rota em estudo.

Neste caso foram obtidos:

$$\text{Rendimento total} = \frac{(60+40+70+70)^4}{4 \times 100\%} = 13\%$$

No caso da rota 2 foram obtidos **13%** para o rendimento global, sendo que foram empregados em média 5 dias corridos entre execução da reação, tratamento e purificação dos intermediários e produto final.

Assinalamos também a facilidade na preparação e manipulação de reagentes durante o processo, não tendo sido necessário nenhum equipamento sofisticado, sendo empregados materiais de uso corrente em laboratório de síntese de fármacos.

Nosso único cuidado mais pontual foi na manipulação do brometo de cianogênio que é um agente lacrimogêneo e tem toxicidade elevada. Com relação à toxicidade dos outros reagentes empregados destacamos somente o ácido nítrico, no entanto o uso de EPI's e EPC's adequados minimizam os riscos.

Os resíduos formados principalmente os relacionados ao iodeto, restos de composto cianados e do ácido nítrico foram devidamente classificados, identificados e enviados para tratamento adequado no Setor de Resíduos da FCF-USP e enviados à incineração. Destaca-se que a quantidade de resíduos obtidos não foi elevada apesar de não termos o valor exato em massa.

Visando ampliar nosso conhecimento sobre a química de imidazóis e o número de rotas alternativas para obtenção do megazol, achamos significativos nossos resultados. A partir de dados de literaturas e de experimentos já estudados em nosso laboratório, utilizamos processos que apresentam rendimentos aceitáveis e que podem servir de base para um estudo de otimização e ampliação de escala de produção.

Nossa perspectiva é que a nova rota proposta sendo mais promissora que as anteriores, conforme observamos no quadro a seguir, seja adaptada a um estudo de ampliação de escala, com tempo de processamento e custos envolvidos competitivos. Assim teremos uma via sintética a mais tanto para obtenção do megazol como de seus derivados.

No quadro a seguir estão resumidas algumas características importantes para compararmos as rotas de síntese e que demonstram mais uma vez os bons resultados obtidos neste projeto.

Rota (*)	Nº de etapas	Material de partida (**)	Rendimento global	observações
Berkelhammer & Asato, 1968.	5	4-nitroimidazol	4%	Processo de hidroformilação sob pressão por 3 dias e não passível de controle.
Remers, Gibs & Weiss, 1969.	11	tiosemicarbazida	1%	Necessidade de proteções e desproteções do grupamento amina.
Albright & Shephard, 1973	4	1,2-dimetil-5-nitroimidazol	12%	Apresenta um rearranjo na primeira etapa que é fator limitante do processo.
Albuquerque & Perie, 1995	5	1-metilimidazol	7%	Uso de butil lítio requer condições especiais.
Albuquerque & Perie, 1995	5	1-metil-2-tioimidazol	5,5%	Problemas para eliminação de iodo na etapa de alquilação.
Arantes & Albuquerque 2007	4	1-metilimidazol	13%	Necessidade de purificação do 1-metil-2-cianoimidazol.

(*) os rendimentos apresentados foram tirados de experimentos feitos em nosso laboratório e nas condições descritas pelos autores.

(**) não computados custos dos materiais de partida pela necessidade de importação dos mesmos e diferenças em condições de acondicionamento o que influencia no custo final.

7. CONCLUSÕES

Em termos de comparação das duas rotas podemos dizer que a rota 2 é bem mais rentável, em termos de massa de produto final do que a rota 1. No entanto, um ponto de dificuldade para a rota 2, seria a etapa de purificação do intermediário cianado obtido na primeira etapa. O uso de colunas cromatográficas acarreta um grande consumo de solvente e uma restrição na quantidade de amostra a ser purificada. O uso de placas preparativas diminui o consumo de solvente, mas acarreta um dia a mais no processamento global para a confecção das placas.

Nossos ensaios provaram a viabilidade do método proposto para obtenção do megazol (rota 2), no entanto ressaltamos que não foi considerado neste estudo os custos dos reagentes e as metodologias de purificação de intermediários, sendo estes dois pontos importantes para a escolha de uma rota de síntese de um fármaco.

Neste projeto foram realizados estudos da viabilidade dos processos unitários envolvidos na rota proposta, sendo estes: a cianação do 1-metilimidazol (60%); a ciclização e formação do anel 1,3,4-tiadiazol, a partir do 1-metil-2-cianoimidazol com a tiosemicarbazina (40%); a nitração do 1-metil-2-il-5-amino-(1,3,4-tiadiazolil)imidazol (70%) e a liberação da amina e formação do megazol pela hidrólise com ácido clorídrico concentrado (70%).

Destacamos a viabilidade desta proposta não só pela obtenção dos intermediários indicados como também pelos rendimentos parciais obtidos para cada processo. Salientamos também que nossos estudos indicaram que a rota em questão, se comparada aquelas já ensaiadas para produção de megazol destaca-se por apresentar rendimentos significativos (13%) e que poderão ser facilmente adaptáveis a estudos de otimização de processos e de ampliação de escalas.

Além disto, as metodologias são de execução simples, sem necessidade de equipamentos especiais, as purificações e tratamentos dos intermediários podem ser realizados em qualquer laboratório de síntese orgânica. Destacamos também que os resíduos formados são de fácil tratamento sem promover qualquer risco eminente, bem como a toxicidade dos reagentes empregados, destacando-se o brometo de

cianogênio, que podem ser utilizados com o uso de equipamentos de proteção individual e coletiva sem riscos aos operadores nem ao meio ambiente.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, C.N. **Synthyèse et etudes physico-chimiques d'analogues du megazol, anti-parasitaire du type nitroimidazole; étude de leur mode d'action.** Toulouse, 1995. 207p. Thèse de Doctorat – Université Paul Sabatier.

ALBUQUERQUE, C.N.; PERIE, J.J. Nova rota de síntese do Megazol [1-metil-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-nitroimidazol], um antiparasitário ativo contra o *Trypanosoma cruzi*. **Rev. Brás. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.57-64, 1999.

ALBUQUERQUE, C.N.; PERIE, J.J. **Síntese e estudo espectroscópico do megazol [1-metil-2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol)-5-nitroimidazol].**

ALBRIGHT, J.D. SHEPHERD, R.G. Reactions of 1,2-dimethyl-5-nitroimidazole, novel methods of conversion of the 2-methyl group to a nitrile. **J. Heterocycl. Chem.** Provo, v.10, p.899-907, 1973.

AMARO, C.R.S. **Proposição de nova rota de síntese do Megazol.** São Paulo, 2003. 57p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

ASATO, G.; BERKELHAMMER, G. Nitroheterocyclic antimicrobial agents: 1-methyl-2-nitro-5-imidazolyl derivatives. **J. Méd. Chem.**, Columbus, v.15, n.10, p.1086-1088, 1972.

BERKELHAMMER, G.; ASATO, G. 2-amino-5(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole: a new antimicrobial agent. **Science**, Washington, v.162, p. 1146-1968.

BRECCIA, A.; CAVALLERI, B.; ADAMS, G.E. **Nitroimidazoles: chemistry, pharmacology and clinical application.** London, 201p. 1982.

BRENER, Z.; ANDRADE, Z.AQ.; BARRAL NETTO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de chagas.** 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000. p.10-11.

BURDEN, E.; SCHUMACHER, E.; KELLY, M.; **Action against *Trichomonas vaginalis* infections in mice.** Presented at Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York City, Oct. 21, 1968.

BURDEN, E.J.; RACETTE, E. 2-amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole, a new antimicrobial agent. IX Action against hemoflagellate infections in laboratory animals. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.7, p.545-547, 1968.

CARVALHO, P.R. **Boas Práticas químicas em biossegurança.** Rio de Janeiro. Interciência, 1999.

COURA, J.R.; CASTRO, S.L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.97, n.1, p.3-24, 2002.

CRAIG, C.R. **Farmacologia Moderna.** São Paulo: Guanabara, 2003.

DAVIES, D.T. **Aromatic heterocyclic chemistry.** Oxford, p. 20-27, 1992.

DE CASTRO, S.L. The challenge of Chagas disease chemotherapy: an update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. **Acta tropica**, Basel, v.53, p. 83-98, 1993.

DIAS, J.C.P. doença de Chagas, ambiente, participação e estado. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17, suppl., p.165-169, 2001.

ENANGA, B.; BOUDRA, H.; CHAUVIERE, G.; LABAT, C.; BOUTEILLE, B.; DUMAS, M.; HOUIN, G. Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of megazol, a new potent Trypanocidal drug in Animals. **Arzneim-Forsch./Drug res.** 49 (1): 441-447, n.5, 1999.

FILARD, L.S. BRENER, Z. A nitroimidazole-thiadiazole derivative with curative action in experimental trypanosome cruzi infections. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, liverpool, v.76, p.293-7, 1982.

GILCHRIST, T.L. **Heterocyclic chemistry**. Cambridge, p. 86-195, 1985.

JOULE, J. A.; MILL, K.; SMITH, G. F. **Heterocyclic chemistry**. USA, p. 366-88, New York, 1995.

JOULE, J. A.; SMITH, G. F. **Heterocyclic chemistry**. p. 299-320, 1978.

KATLITZKY, A.R.; REES, C.W. **Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds**. 1996.

MOREL, C. M.; LAZDINS, J. Chagas disease. **Nat. Rev. Microbiol.**, Basingstoke, v. 1, p. 14-15, 2003.

MORETTO, S. A. G. **Otimização da rota de síntese do megalol, potencial anti-chagásico**. São Paulo, 2001. 86p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

NAGARAJAN. Nitroimidazoles: Part IV – 1-Sulphonyl (carbamoyl/thiocarbamoyl)-3-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-2-imidazolidinones. **Indian Journal of Chemistry**, Bombay, v.21B, p. 925-39, 1982.

NETO, V. A. Tratamento específico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. **Rev. Diagnóstico e Tratamento**. 1999; 4 (4): 21-23.

NEVES, D.P. **Parasitologia Humana**. São Paulo: Atheneu, 1985.

NOVAES, K.T.F. **Síntese de derivados do megalol, com potencial atividade tripanosomicida**. São Paulo, 2005. 73p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

REDIN, G.S.; KUCK, N.A.; FORBES, M.; **Megazol**. Presented at Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York City. Oct. 21, 1968.

REMERS, W.A.; GIBS, G. J.; WEISS, M. J. Preparation of halomethyl-1,3,4-thiadiazole, conversion to 2-amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole, an important antimicrobial agent. **J. Heterocycl. Chem.**, Provo, v.6, p.835-40, 1969.

ANEXOS:

Dados de toxicidade dos solventes e reagentes utilizados

Acetonitrila: Potenciais sintomas de superexposição são: asfixia; náusea; vômitos; dores no peito, fraqueza, adormecimento, convulsões. Contato direto pode causar irritação na pele.

Brometo de cianogênio: São altamente tóxicos. Além disso, são altamente irritantes em concentrações bastante baixas, causando inflamação rápida ou demorada das vias aéreas e dos pulmões.

Diclorometano: É conhecido como narcótico, irritante das mucosas e pele, além de responsável por degeneração hepática e renal, deprime o sistema nervoso central, a exposição muito intensa pode levar a coma e morte.

Ácido nítrico: potenciais sintomas de superexposição são irritações nos olhos, mucosas e membranas; edema pulmonar, pneumonia e bronquite; erosão dentaria.

Água Oxigenada: Potenciais sintomas de superexposição são: irritação nos olhos, nariz e garganta; ulceração de córnea; eritema de vesículas e pele; branqueamento do cabelo.

Cianeto de potássio: Potenciais sintomas de superexposição são: fraqueza; dor de cabeça e confusão; náusea e vômitos; aumento da taxa respiratória; lenta respiração profunda; irritação dos olhos e pele; asfixia e morte podem ocorrer.

DMSO(dimetilsulfóxido): Contato de pele resulta em irritação primaria, com avermelhamento, coceira e as vezes escamação. Opacidade na córnea tem sido produzida em experimentos animais.

Hidróxido de amônio: Irritação das vias respiratórias e pele, broncopneumonias, opacidade da córnea e cristalino dos olhos e morte.

Ingestão: pode causar corrosão do esôfago e pode haver peritonite. Sintomas podem incluir dor na boca, tórax e abdome, tosse, vômito e desmaio. Ingestão tão pequenas quanto 3-4 mL podem ser fatais.

Inalação: causa irritação ao trato respiratório. Concentrações mais altas podem causar queima, edema pulmonar e morte. Exposição breve para 5000 ppm podem ser fatais.

Contato com a pele: pode causar dor, vermelhidão, irritação severa ou queimaduras.

Contato com os olhos: causa irritação, vermelhidão e dor. Pode resultar em cegueira temporária ou permanente.

Exposição crônica: exposição crônica pode prejudicar a pele.

Agravo das condições pré-existentes: pessoas com distúrbios visuais ou com função respiratória falha devem ser mais suscetíveis aos efeitos da substância.