

# Síntese em grande escala de benzilpiperazinas com potencial atividade antituberculose.

Palavras Chave: amidas; benzilpiperazinas; tuberculose

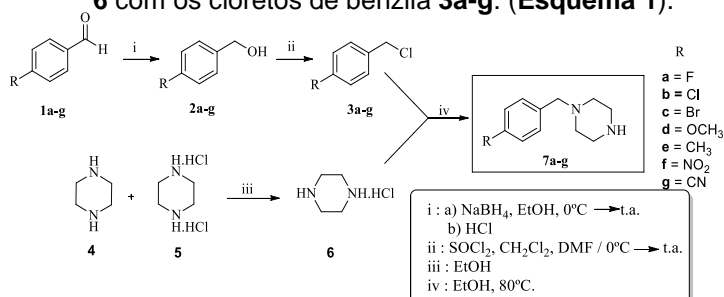
## Introdução

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde mundial. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que um terço da população mundial é portadora assintomática da tuberculose <sup>(1)</sup>.

A associação do *Mycobacterium tuberculosis* com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o rápido desenvolvimento de cepas multirresistentes são os principais fatores pelo ressurgimento dessa doença. Algumas substâncias contendo a porção benzilpiperazina e seus derivados estão sendo descritas na literatura com atividade antituberculose. Amidas contendo o núcleo benzilpiperazínico são uma classe importante de substâncias no desenvolvimento de novos fármacos, pois apresentam amplo espectro de atividade biológica <sup>(2)</sup>. Nesse contexto, reportamos a síntese de uma série inédita de amidas contendo benzilpiperazinas, derivadas dos aminoácidos L-fenilalanina, L-alanina, L-leucina.

## Resultados e Discussão

A primeira etapa da rota sintética consiste na redução dos aldeídos **1a-g** utilizando boridreto de sódio. Os cloretos **3a-g** serão obtidos pela reação dos álcoois **2a-g** com cloreto de tionila. Em seguida será preparado o monoclóridato de piperazina **6** por reação da piperazina **4** com o dicloridrato de piperazina **5**. As benzilpiperazinas **7a-g** serão obtidas por reação do monoclóridato de piperazina **6** com os cloretos de benzila **3a-g**. (Esquema 1).



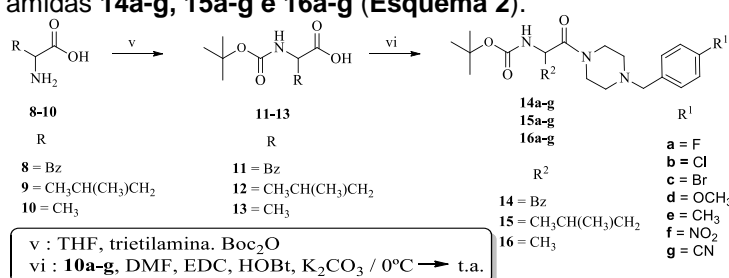
Esquema 1 – Rota sintética das benzilpiperazinas **7a-g**.

As benzilpiperazinas foram obtidas na forma de sal, obtendo os seguintes rendimentos e dados de EM, conforme a **tabela 1**.

Tabela 1 – Rendimentos dos produtos **7a-g** e dados de EM.

Substância	Substituinte (R)	Rendimento (%)	EM <i>m/z</i>
7a	F	75	195 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%)
7b	Cl	87	211 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%); 213 ([M + H] <sup>+</sup> , 30%)
7c	Br	90	255 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%); 257 ([M + H] <sup>+</sup> , 98%)
7d	OCH <sub>3</sub>	72	207 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%)
7e	CH <sub>3</sub>	67	191 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%)
7f	NO <sub>2</sub>	93	222 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%)
7g	CN	78	202 ([M + H] <sup>+</sup> , 100%)

Os aminoácidos L-fenilalanina, L-alanina e L-leucina **8-10** serão protegidos com dicarbonato de terc-butila e posteriormente serão condensados com as benzilpiperazinas **7a-g**, levando a formação das amidas **14a-g**, **15a-g** e **16a-g** (Esquema 2).



Esquema 2 – Síntese das amidas com o núcleo benzilpiperazínico.

## Conclusões

Até o momento, todos os álcoois, os cloretos e as benzilpiperazinas foram sintetizados em rendimentos que variam de moderados a bons. Como perspectiva, será feito a síntese das amidas propostas e um aumento de escala das amidas que apresentarem atividade *in vitro* contra o *M. tuberculosis*.

## Agradecimentos

PIBITI, CNPq, IFRJ, Farmanguinhos – Fiocruz.

<sup>1</sup> World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: WHO Library, 2017.

<sup>2</sup> Shivakumara, K.N.; Prakasha, K.C.; Gowda, D.C. Synthesis and Antimicrobial Activity of Amino Acids Conjugated Diphenylmethylpiperazine Derivatives. *Eur. Journ. Chem.* 2009, 6(S1), S473.