

## Química Nova



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Fonte:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/8sntVt73pshgssF8K48LXQJ/?lang=pt#>. Acesso em: 10 ago. 2021.

### REFERÊNCIA

NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi; SOUZA, João Pedro de; ARAÚJO, Hugo Clemente de. Síntese do anti-helmíntico praziquantel, a partir da glicina. **Química Nova**, v. 22, n. 1, p. 05-10, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40421999000100002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/8sntVt73pshgssF8K48LXQJ/?lang=pt#>. Acesso em: 10 ago. 2021.

## SÍNTESE DO ANTI-HELMÍNTICO PRAZIQUANTEL, A PARTIR DA GLICINA

**Maria Rita Carvalho Garbi Novaes**

Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília - Campus Universitário - Brasília - 70910-900 - DF

**João Pedro de Souza e Hugo Clemente de Araújo**

Departamento de Química - Universidade de Brasília - Campus Universitário - Brasília - 70910-900 - DF

Recebido em 18/4/97; aceito em 1/9/98

**PRAZIQUANTEL SYNTHESIS. This paper deals mainly with the synthesis of praziquantel, a powerful anti-helminthic used against schistosomiasis, an endemic disease which infest millions of people around the world.**

**Keywords: praziquantel; anti-helminthic; schistosomiasis; syntheses.**

## INTRODUÇÃO

O praziquantel (1) é um anti-helmíntico utilizado no tratamento da esquistossomose, parasitose de grande importância médica e socio-econômica ao Brasil.

A esquistossomose é, atualmente, endêmica em setenta e seis países, ocorrendo principalmente na Ásia, na África, na América do Sul e no Oriente Médio, infestando cerca de duzentos milhões de pessoas, e, ainda, seiscentos milhões correm o risco de contraí-la<sup>1</sup>.

Esta parasitose teve origem nas bacias de dois importantes rios: o Nilo e o Yangtze. Os ovos do gênero *Shistosoma*, agente etiológico da esquistossomose, já foram encontrados nas vísceras de múmias egípcias<sup>1,2</sup>. Esta helmintose espalhou-se por todo o continente africano e, através do tráfico de escravos, foi trazida para as Américas. Entretanto, apenas o *S. mansoni* aqui se fixou, seguramente pelo encontro de bons hospedeiros intermediários e de condições ambientais semelhantes às da região de origem<sup>3,4</sup>.

A esquistossomose penetrou no Brasil em meados do século XVI, disseminando-se a partir de 1920, com o início das migrações internas. Atualmente, o Brasil é considerado uma das principais áreas de distribuição da doença no mundo, não somente devido à vastidão de sua zona endêmica e à existência de grande número de pacientes portadores de formas graves da doença, mas também pela expansão desta endemia para outras áreas do país, até então indenes<sup>5,6</sup>.

A transmissão da esquistossomose no Brasil é ativa em 16 estados, atingindo principalmente a região compreendida entre a Paraíba, a Bahia e Minas Gerais, infestando cerca de 10 milhões de brasileiros, incluindo as regiões endêmicas e focos isolados<sup>4</sup>.

O tratamento medicamentoso da esquistossomose sempre foi limitado, pela dificuldade de serem encontrados quimioterápicos que exibissem alta eficácia e grande tolerabilidade<sup>4,5</sup>. No início, foram utilizados o tartarato de potássio e antimônio, tártaro emético, introduzido em 1918, seguido pelo dimercaptossulfonato de sódio e antimônio e o di-(pirocatecol-2,4-dissulfonato) de sódio e antimônio, conhecido como estibofeno<sup>6,7</sup>. Os derivados antimoniais, apesar de atuarem com eficácia contra as três principais espécies do gênero *Shistosoma*, o *S. mansoni*, o *S. haematobium* e o *S. japonicum*, deixaram de ser usados no tratamento desta helmintose, por ocasionarem inúmeros efeitos colaterais, como a trombocitopenia e outras discrasias sanguíneas<sup>5</sup>.

Posteriormente, foram utilizados o cloridrato de 1-*N*-*b*-dietil-amino-etil-amino-4-metil-9-tioxantona, a lucantona, e seu metabólito principal, o 1-*N*-*b*-dietil-amino-etil-amino-4-(hidroximetil)-9-tioxantona, a hicantona, que são eficazes,

especificamente, contra o *S. mansoni* e o *S. haematobium* e também o fármaco 1-(5-nitro-2-tiazolil)imidazolidina-2-ona, o niridazol, eficaz contra o *S. haematobium* e o *S. japonicum*<sup>7</sup>. Estes fármacos não são mais utilizados na terapia medicamentosa da esquistossomose, por apresentarem reações adversas, tais como lesões hepáticas e renais, convulsões, psicoses, alucinações visuais e auditivas, estados confusionais e outros efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central<sup>2,6</sup>.

Atualmente, são utilizados no tratamento, os fármacos (±)-2-ciclo-hexilcarbonil-1,2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona, praziquantel, e o 6-hidroximetil-2-isopropilaminometil-7-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, oxamniquina<sup>5,6</sup>.

O praziquantel age, com eficácia, contra outros trematódeos e alguns cestódeos, exibindo atividade farmacológica muito superior à da oxamniquina<sup>8</sup>, que age somente contra o *S. mansoni* e, preferencialmente, sobre os machos adultos<sup>9-12</sup>.

Em pesquisa conjunta, realizada pelas indústrias E. Merk e Bayer A.G.<sup>4,5</sup>, em 1972, selecionou-se o praziquantel, por exibir baixa toxicidade, maior eficácia e tolerabilidade entre outros compostos análogos testados.

O praziquantel tem sido estudado experimentalmente em animais desde 1975, mostrando-se altamente eficaz contra infestações de várias espécies de trematódeos e cestódeos, principalmente: *S. mansoni*<sup>13,14</sup>, *S. haematobium*<sup>15</sup>, *S. japonicum*<sup>7</sup>, *S. intercalatum*<sup>7</sup>, *S. matheei*<sup>7</sup>, *S. bovis*<sup>7</sup>, *Taenia solium*<sup>7</sup>, *Taenia saginata*<sup>7</sup>, *Hymenolepis nana*<sup>7</sup>, *Hymenolepis diminuta*<sup>16</sup> e *Diphyllobothrium latum*<sup>7</sup>, *Cysticercus bovis* e *Cysticercus cellulosae*<sup>7</sup>, *Echinochasmus fujianensis*<sup>17</sup>, *Opisthorchis viverrini*<sup>18</sup>, atuando contra os vermes maduros, imaturos e na fase larval dos cestódeos.

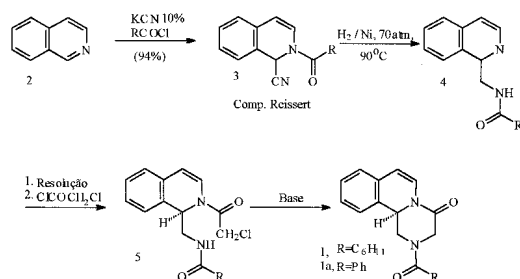
A ação anti-helmíntica do praziquantel deve-se provavelmente à inibição da bomba Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> dos esquistossomos, aumentando a permeabilidade da membrana do helminto a certos cátions monovalentes e divalentes, principalmente o cálcio que leva à intensificação da atividade muscular, seguida por contração e paralisia espática. Como consequência, os helmintos se separam dos tecidos do hospedeiro e são rapidamente deslocados das veias mesentéricas para o fígado, ao passo que os helmintos intestinais são expelidos<sup>19</sup>.

## SÍNTESES DESCRITAS DO (±)-2-CICLOEXILCARBONIL-1,2,3,6,7,11B-HEXA-HIDRO-4H-PIRAZINO[2,1-A]ISOQUINOLIN-4-ONA: PRAZIQUANTEL(1)

Na literatura existem poucas rotas sintéticas descritas para a preparação do praziquantel (1), sendo que a maioria foi desenvolvida e patenteada<sup>20-28</sup> por indústrias farmacêuticas. As

seqüências sintéticas patenteadas foram publicadas apenas em parte e, em sua maioria, referem-se à preparação de outros derivados do praziquantel que possuem o sistema pirazino[2,1-a]isoquinolínico substituído em diferentes posições.

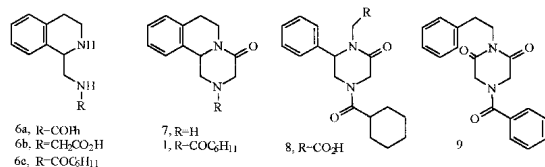
A primeira síntese total do anti-helmíntico 1, patenteadada pelos grupos Merck e Bayer, foi realizada por Seubert<sup>23</sup>, em 1972 (Esquema 1).



Esquema 1.

Entretanto, o intermediário 4 já havia sido preparado, em 1939, através da Reação de Reissert<sup>29</sup> seguida de redução a alta pressão e elevada temperatura. A acilação de 4, com cloreto de cloroacetila, forneceu o composto 5, que, após ciclização em presença de bases fortes, produziu 1 e 1a. Porém, esta estratégia foi modificada porque a reação de Reissert foi reprodutível apenas com número limitado de cloretos de ácido<sup>30,31</sup>, obtendo-se quantidade reduzida de derivados contendo o sistema pirazino[2,1-a]isoquinolínico, os quais são importantes por exibirem atividade anti-helmíntica.

Os principais trabalhos, descritos nas outras patentes dos grupos Merck e Bayer, utilizaram os intermediários chaves 6 a 9<sup>27,28</sup>.

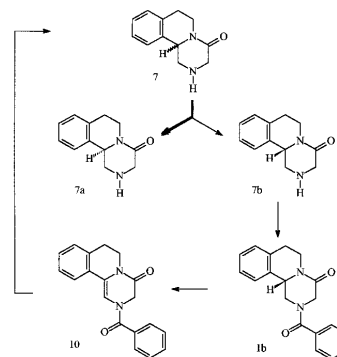


A conversão de 6a no praziquantel (1), via o aminoácido 6b e o composto tricíclico oxo-hidropirazino-isoquinolina 7, foi relatada como sendo de importância prática<sup>20</sup>, possivelmente devido à viabilidade industrial do processo.

As sínteses do praziquantel (1) partindo-se do 3-hidroxi-5-fenilpirazina, via a diamida 8 ou, ainda, utilizando-se, como matéria-prima, a dioxopiperazina 9, envolvendo a ciclização de Bischler-Napieralski, são apenas de interesse acadêmico<sup>20</sup>.

A resolução óptica e o estudo de dicroísmo circular permitiu afirmar<sup>5,28</sup> que a atividade anti-helmíntica do praziquantel e também do seu análogo *N*-benzoila, deve-se principalmente ao enantiômero (*R*)-(-), de configuração absoluta ainda desconhecida (Tabela 1).

As *N*-acilamino tetraidroisoquinolinas (6a e 6c) podem ser resolvidas em seus isômeros ópticos, antes da acilação com cloreto de cloroacetila e ciclização com bases fortes, obtendo-se o praziquantel e seus análogos opticamente ativos. Alternativamente, este objetivo foi atingido utilizando-se como etapa chave, a resolução óptica da amina tricíclica 7, junto com procedimento de reciclagem do enantiômero com a esteoquímica indesejada (7b), descrita em patente por Seubert (1975) (Esquema 2)<sup>28</sup>. Este processo foi alcançado após a acilação com cloreto de benzoila, desidrogenação com enxofre e redução catalítica do intermediário desidro derivado 10, sem citação do rendimento obtido.



Esquema 2.

Tabela 1. Atividade anti-helmíntica dos enantiômeros do praziquantel e do seu análogo *N*-benzoila

R	$(\alpha)^{20}_D$	<i>S. mansoni</i>		<i>H. nana</i>
		in vivo	in vitro	in vivo
	-149,4 +146,6	+++ +	+++ ++	+++ ++
	-43,5 +43,1	++ +	++ +	+++ ++

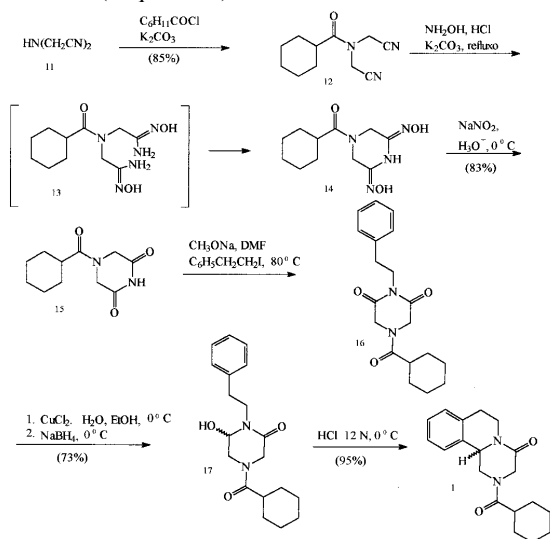
#### ATIVIDADE EM RATOS

+++ Letal em 100% dos helmintos, com 5x50 mg/kg

++ Letal em 100% dos helmintos, com 5x500 mg/kg

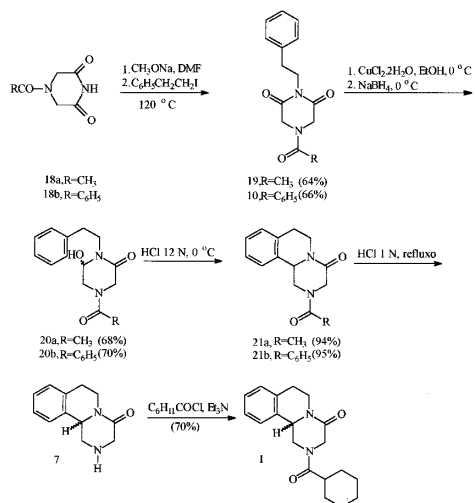
+ Letal em 90% dos helmintos, com 5x50 mg/kg

Em 1983, Frehel & Maffrand<sup>32</sup> desenvolveram duas rotas sintéticas para a obtenção do praziquantel. Na primeira utilizaram como etapa chave a redução seletiva<sup>33,34</sup> da função imida da piperazina-2,6-diona **16**, produzindo a hidroximida **17** que, seguida por ciclização em meio ácido, forneceu **1** com alto rendimento (Esquema 3).



Esquema 3.

Em um segundo caminho sintético, Frehel & Maffrand<sup>32</sup> utilizaram, como matérias-primas, a 4-acetil e a 4-benzoil piperazina-2,6-diona (**18a** e **18b**) na preparação dos intermediários tricíclicos **21a** e **21b**. Após a retirada dos grupos acetila em **21a** e benzoila em **21b**, foi obtido o composto **7**, facilmente acilável e que, em presença do cloreto do ácido ciclohexanocarboxílico, forneceu **1** com rendimento global menor do que o obtido no processo anterior (Esquema 4).

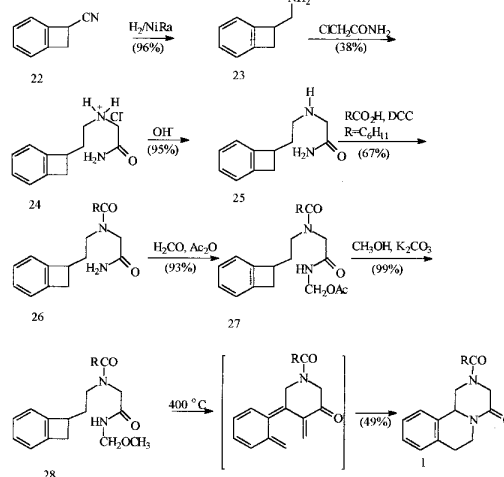


Esquema 4.

Uma outra preparação sintética interessante foi realizada por Berkowitz & John, em 1984<sup>35</sup> (Esquema 5).

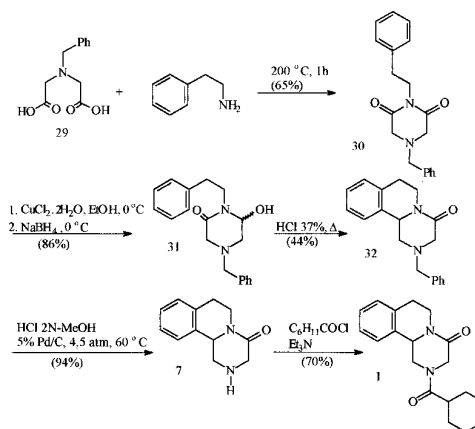
Os autores utilizaram como reagente de partida o cianobenzoclobuteno<sup>36</sup> (**22**), que, após redução catalítica com Níquel de Raney, forneceu a amina **23**. A alquilação de **23** com cloroacetamida originou **24**. A neutralização de **24**, seguida pela reação com o ácido ciclohexanocarboxílico em presença de DCC, produziu a diamida **26**. A reação entre **26**, paraformaldeído e anidrido acético produziu a acetoximetildiamida **27**, que, tratada

com metanol e carbonato de potássio, forneceu a metoximetildiamida **28**. Após a pirólise de **28**, foi obtido o composto **1**.



Esquema 5.

Um outro método encontrado na literatura foi descrito por Yuste & colaboradores<sup>37</sup> (Esquema 6).



Esquema 6.

A estratégia básica, utilizada na construção da estrutura tricíclica, foi a redução seletiva da função imida na piperazina-2,6-diona **30**, seguida pela ciclização de **31** em meio ácido, que é o mesmo procedimento adotado por Frehel & Maffrand<sup>32</sup>. Todavia, a rota desenvolvida por Yuste & colaboradores<sup>37</sup> envolveu caminho sintético menor na preparação do composto 1-fenilpiperazina-2,6-diona **31**, que foi obtido após a ciclização do ácido N-benziliminodiacético (**29**) com a fenilamina, que são compostos disponíveis comercialmente.

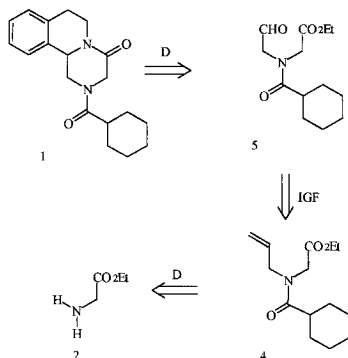
A amina **7** foi obtida pela hidrogenólise de **32**, em metanol e ácido clorídrico aquoso usando paládio como catalizador. A acilação de **7**, com o cloreto do ácido ciclohexanocarboxílico, forneceu o praziquantel (**1**).

## SÍNTESE DO PRAZIQUANTEL, A PARTIR DA GLICINA

Visando à obtenção do ( $\pm$ )-2-cicloexilcarbonyl-1,2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona, praziquantel (**1**), foi realizado o estudo de uma rota sintética simples utilizando como matéria-prima o aminoetanoato de etila (**2**), disponível comercialmente e de baixo custo<sup>38</sup>.

No Esquema 7 apresenta-se a análise retrossintética para a

obtenção de **1**. No esquema sintético proposto, a etapa chave seria a ciclização Pictet-Spengler entre o "synthon" **5** e a fenetilamina.

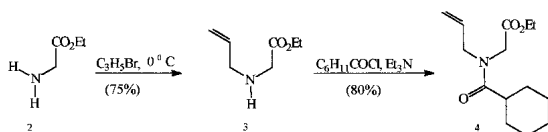


Esquema 7.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

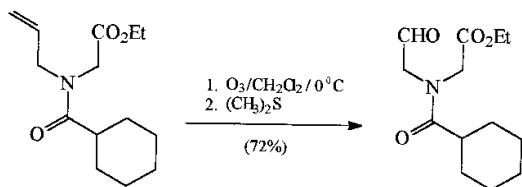
Realizou-se, inicialmente, a síntese do intermediário *N*-alil éster **4** (Esquema 8). A matéria-prima **2** foi alquilada com brometo de alila, fornecendo o produto desejado **3** com 75% de rendimento, após purificação por cromatografia rápida (flash chromatography). O amino éster **3** mostrou-se relativamente instável à temperatura ambiente, detectando-se sua decomposição por cromatografia de camada delgada (CCD) após dois dias.

O amino éster **3** foi acilado com o cloreto do ácido ciclohexanocarboxílico<sup>39,40</sup>, fornecendo o *N*-alil éster **4** com 80% de rendimento após a purificação por cromatografia rápida.



Esquema 8.

A clivagem do *N*-alil éster **4** foi realizada com ozônio, sob condições redutivas (Esquema 9), fornecendo o aldeído éster **5** com 72% de rendimento, após purificação por cromatografia rápida.

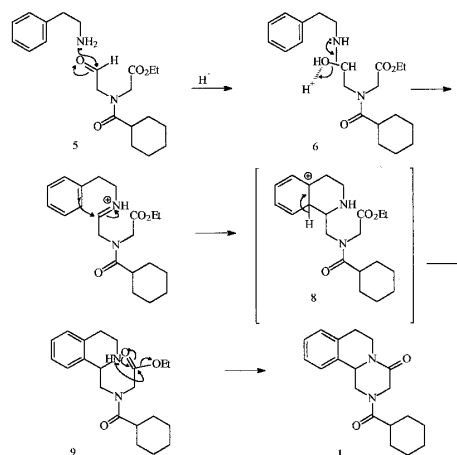


Esquema 9.

Tendo preparado e caracterizado o intermediário chave **5**, foram iniciados os estudos da reação Pictet-Spengler visando à formação do sistema tetraidroisoquinolínico.

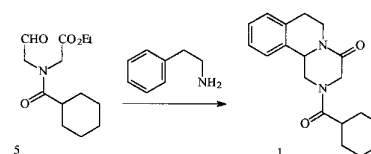
Trabalhos anteriores<sup>41,42</sup> indicam que no provável mecanismo da condensação ocorre inicialmente a formação da imina **7**, via o intermediário amino álcool **6**, seguido pelo ataque eletrofílico ao anel aromático fornecendo o sistema tetraidroisoquinolínico (**9**). O fechamento do sistema pirazino por lactamização da substância **9** fornece o praziquantel (**1**) (Esquema 10).

Considerando-se que a ativação do carbono da carbonila do aldeído, bem como a nucleofilicidade da função amino da fenetilamina depende do pH do meio<sup>37,42,43</sup>, foram estudados inicialmente os fatores que, adequadamente combinados, poderiam favorecer a ciclização.



Esquema 10.

Foi realizada a condensação utilizando o aldeído éster **5** e fenetilamina, em quantidade equimolar, em presença de ácido acético glacial (Esquema 11).



Esquema 11.

Após várias horas de reação, três produtos foram isolados. Os espectros de IV e do RMN1H de um dos produtos purificados, obtido com rendimento de 12%, mostraram-se idênticos aos espectros do praziquantel padrão e aos dados obtidos na literatura<sup>37</sup>, descritos na parte experimental.

Com o objetivo de melhorar o rendimento obtido inicialmente na etapa da condensação, foram investigadas outras condições experimentais visando à condensação Pictet-Spengler, com modificação nas variáveis reacionais: solvente (ácido acético aquoso<sup>42</sup>, metanol, acetato de sódio/ácido acético), temperatura (ambiente, 60 °C, refluxo), catalizador (ácido clorídrico 37%, *p*-T<sub>s</sub>OH), porém sem sucesso. Verificou-se em quase todas as tentativas realizadas, que o produto bruto apresentou inúmeras manchas na CCD, levando à purificação laboriosa e a um baixo rendimento do produto **1**. O aldeído éster **5**, quando submetido a condições ácidas e a elevadas temperaturas do meio reacional, sofria decomposição e polimerização, dando origem a misturas de difícil caracterização.

## PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais: todos os solventes e reagentes utilizados em nosso trabalho foram purificados pelos métodos usuais<sup>44,45</sup>.

As reações foram realizadas sob atmosfera inerte (nitrogênio ou argônio) e agitação magnética, com exceção da reação de ozonólise. Os solventes foram removidos no evaporador rotatório.

O desenvolvimento das reações químicas foi verificado por CCD, utilizando-se placas de sílica-gel G (E. Merck) ou alumina básica (WB2, Sigma) e como eluentes: *n*-hexano/acetona, *n*-hexano/acetato de etila em proporções variadas e éter etílico. Como revelador, foram utilizados vapores de iodo.

Os produtos foram purificados por cromatografia rápida, utilizando-se como adsorvente sílica-gel 60 (230-400 mesh - E. Merck), ou por cromatografia em coluna, utilizando-se

alumina básica (WB2, Sigma) e como eluente os mesmos solventes empregados em CCD.

Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados no bloco de Köfler.

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H foram registrados no espectrômetro Varian EM 390, 90 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em parte por milhão (ppm) usando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno e deuteroclorofórmio (CDCl<sub>3</sub>) como solvente. Cada valor de (δ) foi seguido de parênteses, onde foi definida a multiplicidade (s-singlete, d-duplete, t-triplete, q-quarteto, m-multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integração e o tipo de hidrogênio.

Os espectros de IV foram registrados nos espectrômetros Perkin-Elmer 283B ou Nicolet 5ZDX-FT. As absorções máximas foram registradas em número de onda (cm<sup>-1</sup>).

Os espectros de massa de baixa resolução foram realizados no espectrômetro de massa VGMM 12F. Foi usado potencial de ionização de 70 eV e as principais fragmentações foram expressas como porcentagens da intensidade do pico base (100%).

#### *Liberação do aminoetanoato de etila (2), a partir do cloridrato*

À solução do cloridrato do aminoetanoato de etila (2,48 g; 17,7mmol) em DME (50ml), contendo 3% de água, adicionou-se trietilamina (2,7ml; 1,79g; 17,7mmol) à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação durante oito horas. A mistura reacional foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo **2** (1,55g; 15mmol; 85%).

#### *Preparação do N-(alil)aminoetanoato de etila (3)*

À solução do aminoetanoato de etila (**2**) (2,47 g; 24mmol) em dimetoxietano (DME) (40 ml), resfriado a 0°C, adicionou-se, gota a gota, durante 55 minutos, solução do brometo de alila (0,4 ml; 0,31 g; 4,8 mmol) em DME (10 ml). A mistura reacional permaneceu sob agitação durante a noite, permitindo que chegasse lentamente à temperatura ambiente. Em seguida, foi filtrada e o solvente, removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub> desativada com 20% de água / éter etílico) e recromatografado (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/acetato de etila 4:2), fornecendo o composto **3** (0,49g; 3,4mmol; 75%) como um óleo alaranjado. Uma amostra analítica foi obtida por destilação molecular (120 °C/0,3 mmHg), fornecendo um óleo incolor e homogêneo em CCD; IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 3350 (-NH), 1740 (-CO<sub>2</sub>Et), 1644, 1020, 900 (H<sub>2</sub>C=CH-); RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,27 (t, J=7Hz, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,77 (s, 1H, -NH, troca-se com D<sub>2</sub>O), 3,16-3,33 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 3,36 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 4,17 (q, J=7Hz, 2H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,0-5,35 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5,6-6,1 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>); EM(m/e): 143 (M<sup>+</sup>) e fragmentos principais 56, 70.

#### *Preparação do N-alil-N-(cicloexilcarbonil)aminoetanoato de etila (4)*

À solução do amino éster **3** (0,45 g; 3,2 mmol) e trietilamina (0,4 ml; 0,32 g; 3,2 mmol) em DME (10 ml), adicionou-se, gota a gota, durante 15 minutos, solução do cloreto do ácido cicloexanocarboxílico<sup>39,40</sup> (0,4 ml; 0,47g; 3,2 mmol) em DME (5 ml), preparada previamente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente, durante a noite. Em seguida, foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em éter etílico (17 ml), lavado com solução de ácido clorídrico a 10% (1 x 5 ml), água (2 x 5 ml) e com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 5 ml). A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto **4** (0,78 g; 95%) apresentou-se como um óleo viscoso e amarelo. Foi purificado por cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/éter etílico 7:3) e, posteriormente, por

destilação molecular (120 °C/0,2 mmHg), fornecendo um óleo incolor e homogêneo por CCD (0,67 g; 2,6 mmol; 85%). IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 1748 (-CO<sub>2</sub>Et), 1650 (-NCO-), 1000, 970 (H<sub>2</sub>C=CH-); RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,25 (t, J=7 Hz, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,43-2,1 (m, 10H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2,1-2,7 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 4,0 (s, 4H, -C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4,13 (q, J=7 Hz, 2H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,0-5,35 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5,6-6,1 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>); EM(m/e): 253 (M<sup>+</sup>) e fragmentos principais 55, 70, 83, 111, 142.

#### *Preparação do N-(2-oxo-etil)-N-(cicloexilcarbonil) aminoetanoato de etila (5)*

Solução do *N*-alil éster **4** (0,12 g; 0,47 mmol) em diclorometano anidro (10ml), resfriada a 0 °C, foi submetida a excesso de ozônio. O ozonídeo resultante foi reduzido com excesso de dimetilsulfeto, sob agitação, durante a noite. O solvente e o reagente foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em éter etílico (20 ml), lavado com água (3 x 7 ml) e com solução saturada de cloreto de sódio (1 x 7 ml). A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto **5** (0,11 g; 91%) apresentou-se como um óleo amarelo claro e relativamente puro por CCD, podendo ser utilizado na próxima etapa sem posterior purificação. No entanto, uma amostra analítica foi preparada (0,08 g; 0,3 mmol; 72%) por cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/acetato de etila 7:3). IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 1741-1747 (-CO<sub>2</sub>Et e -CHO), 1632-1650 (-NCO-); RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,15-1,5 (2t sobrepostos, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,5-2,1 (m, 10H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2,2-2,5 (m, 1H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 4,0-4,4 (sinais sobrepostos sobre q do -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6H, -CH<sub>2</sub>CHO, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 9,33 e 9,77 (s cada, 1H, -CHO), mistura racêmica.

#### *Condensação Pictet-Spengler<sup>41,43,46</sup>*

À solução do aldeído éster **5** (0,08 g; 0,3 mmol) em ácido acético glacial (3 ml) adicionou-se, gota a gota, a feniletilamina (4,1 ml; 3,95 g; 0,3 mmol). A mistura reacional foi refluxada, com agitação, durante 2 horas e 15 minutos, e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. O solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio (15 ml), lavado com solução de ácido clorídrico a 10% (1 x 5 ml), água (1 x 5 ml), solução saturada de cloreto de sódio (1 x 5 ml), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto, um óleo marrom claro (0,09 g; 98%), foi purificado por cromatografia rápida (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexano/acetato de etila 7:3), fornecendo **1** (0,012 g; 0,04mmol; 12%). Recristalização (*n*-hexano/acetato de etila) forneceu cristais, pf 132-134 °C, padrão pf 133-134 °C, pf misto: 129-131 °C, lit.<sup>31</sup> pf 135-136 °C. I.V (filme, cm<sup>-1</sup>): 1650 (-CO); RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,9-2,25 (m, 10H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 2,3-3,46 (m, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, H-1, H-7, H-7' e H-6), 3,8-4,4 (m, 1H, H-3), 4,46-4,7 (m, 1H, H-3'), 4,7-5,1 (m, 2H, H-1'; H-11b), 5,13-5,5 (m, 1H, H-6'); 7,4 (s, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H e IV do produto sintetizado mostraram-se idênticos aos do padrão do praziquantel (racêmico).

## CONCLUSÃO

Neste trabalho foram descritas as sequências sintéticas utilizadas na preparação do anti-helmíntico praziquantel, fármaco de muita importância no tratamento da esquistossomose e de outras parasitoses. Estas sínteses, em sua maioria, foram patenteadas por indústrias farmacêuticas, as quais descreveram as etapas sintéticas incompletas e com omissão dos rendimentos obtidos. A rota sintética proposta no presente trabalho, utilizando a glicina como matéria-prima, destaca-se pela simplicidade do método, embora careça de otimização do rendimento global. Como a esquistossomose é uma parasitose de grande importância socioeconômica por ser endêmica em países sub-desenvolvidos,

torna-se desafio acadêmico o desenvolvimento de outros métodos sintéticos que sejam de execução simples e economicamente viáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Coutinho, A.; *Rev. Ass. Med. Brasil* **1977**, *23*, 27.
2. Neves, D. P.; *Parasitologia Humana*, Ed. Ateneu, 6<sup>a</sup> ed, 1986, p.173.
3. Shekhar, K. C.; *Drugs* **1991**, *42*, 379.
4. Andrews, P.; Thomas, H.; Pohlke, R.; Seubert, J.; *Med. Res. Rev.* **1983**, *3*, 147.
5. Seubert, J.; Pohlke, R.; Loebich, F.; *Experientia* **1977**, *33*, 1036.
6. Silva, Penildon; *Farmacologia*, Ed. Guanabara Koogan 1994, 4<sup>a</sup> ed; p.1226, 1227.
7. Gonzalez, E.; *Dermatol. Clin.* **1989**, *7*, 291.
8. Prata, A.; Castro, C. N.; Silva, A. E.; Paiva, M.; *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **1982**, *24*, 295.
9. Valls, N.; Segarra, V. M.; Bosch, J.; *Heterocycles* **1986**, *24*, 986.
10. Camargo, S.; *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **1983**, *25*, 173.
11. Katz, N.; *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **1983**, *25*, 173.
12. Groming, E.; Bakathir, M.; Salem, A.; *Rev. Cuba Med. Trop.* **1985**, *37*, 215.
13. Fallon, P. G.; Hamilton, J. V.; Doenhoff, M. J.; *Parasitology* **1995**, *111*, 59.
14. Cunha V. M.; Noel F.; *Life Science* **1997**, *60*, 289.
15. Richter, J.; Poggensee, G.; Kjetland, E. F.; Helling-Giese, G.; et all; *Acta Trop* **1996**, *62*, 289.
16. Fan, P. C., Ito, A.; *J. Helminthol.* **1995**, *69*, 91.
17. Chen Y.; Xu G.; Feng Z.; Guo Z.; et all; *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **1997**, *28*, 344.
18. Apinhasmit W., Sobhon, P.; *Southeast Asian J. Trop Med Public Health* **1996**, *27*, 304.
19. Korolkovas, A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*, Ed. Guanabara Koogan, Edição 1997/1998, p.10.18.
20. Thomas, H; Gönnert, R.; *Z. Parasitkd.* **1977**, *52*, 117.
21. Pohlke, R.; German Pat. Appl. 1977, 1795728, *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 168092b.
22. Seubert, J.; Thomas, M.; Andrews, P.; German Pat. Appl.1975, 2362539; *Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 5007b.
23. Seubert, J.; German Pat. Appl. 1974, 2457971; *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 160160k.
24. Seubert, J.; Pohlke, R.; Thomas, H.; Andrews, P.; German Pat. Appl., 1974, 2441261; *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 5687u.
25. Seubert, J.; German Pat. Appl. 1975, 2504250; *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 142999m.
26. Pohlke, R.; Loebich, F.; Seubert, J.; Thomas, H.; Andrews, P.; German Pat. Appl. 1973, 2331713; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 156369f .
27. Pohlke, R.; German Pat. Appl., 1976, 2508947; *Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 16705v.
28. Seubert, J.; German Pat. Appl., 1975, 2418111. In Brossi, A.; *Heterocycles* **1978**, *11*, 537.
29. Rupe, H.; Frey, W.; *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 673.
30. Popp, F. D.; Soto, A.; *J. Chem. Soc.* **1937**, *140*, 1760.
31. Brossi, A.; *Heterocycles* **1978**, *11*, 521.
32. Frehel, D.; Maffrand, J. P.; *Heterocycles* **1983**, *20*, 1731.
33. Atta-Ur-Rahman; Ghazala, M.; Sultana, N.; Bashir, M.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1773.
34. Atta-Ur-Rahman; Ghazala, M.; Sultana, N.; Bashir, M.; Ansari, A.; *J. Chem. Soc.* **1982**, *4*, 91.
35. Berkowitz, W. F.; John, T. V.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5269.
36. Skorcz, J. A.; Kaminski, F. E.; *Organic Syntheses*, John Wiley and Sons, New York 1964, coll. vol. 5, 263.
37. Yuste, F.; Pallás, Y.; Barrios, H.; Ortiz, B.; Sanchez-Obregon, R.; *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *3*, 189.
38. Novaes, M. R. C. G., *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília 1992.
39. Heymann, H., et alli, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5252.
40. Fieser, L. F., et alli, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1700.
41. Whaley, W. M.; Govindachari; *Org. Reactions* **1959**, *6*, 151.
42. Sorens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, E. S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L.; Di Pierro, M.; Cook, J. M.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 535.
43. Valls, N.; Segarra, V. M.; Bosch, J.; *Heterocycles* **1986**, *24*, 986.
44. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Ed, 1988.
45. Lehman, J. W.; *Operational Organic Chemistry* 1981, 280.
46. Ungemach, F.; Cook, J. M.; *Heterocycles* **1978**, *9*, 1089.