

Redução quimiosseletiva da tripla ligação do intermediário 5-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)pent-4-in-1-ol, precursor de protótipos antipsicóticos.

Ciro Gonçalves e Sá (FM)¹, Carlos Alberto Manssour Fraga* (PQ).¹

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas - Universidade Federal do Rio de Janeiro

cmfraga@ccsdecania.ufrj.br

Palavras Chave: Redução quimiosseletiva, ligação tripla, paládio em carbono, 4-clorofenil-1H-pirazola.

Abstract

Selective reduction of the triple bond subunit of the compound 5-(1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pent-4-yn-1-ol designed as a synthetic intermediate of antipsychotic prototypes. Triple bond reduction reaction was optimized by varying pressure, time to avoid competing dehalogenation side reactions.

Introdução

Na busca de novos candidatos a fármacos antipsicóticos atípicos que possuem um perfil multialvo em receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos semelhante ao apresentado pelo fármaco clozapina(1), trabalhos realizados pelo grupo levaram à identificação do composto LASSBio-1762(2), com um perfil dual semelhante ao da clozapina e que possui a subunidade 4-clorofenil-1H-pirazola ligada a grupo *N*-fenilpiperazina por um grupo espaçador linear com 5 unidades metilênicas.¹

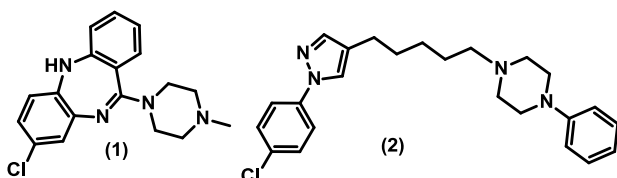
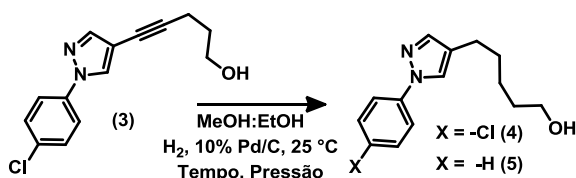


Figura 1. Antipsicóticos clozapina(1) e LASSBio-1762(2).

Durante a etapa de otimização estrutural de (2), propôs-se a síntese do intermediário acetilênico (3) que posteriormente é submetido à reação de hidrogenação catalisada por paládio para a redução da tripla ligação.

Resultados e Discussão



Esquema 1. Hidrogenação catalisada por Pd/C.

A síntese do composto 4 é usualmente realizada através da hidrogenação catalisada por Pd/C para a redução da tripla ligação de 3.² Porém, foi observada a dehalogenação do cloro presente na

fenila, confirmada através de análise por espectrometria de massas com ionização por electrospray em modo positivo. Dessa maneira, nosso trabalho buscou otimizar a metodologia de forma a realizar a redução seletiva do grupo acetilênico afim de preservar o átomo de cloro, com importante papel auxofórico, conforme resultados farmacológicos realizados com derivados de LASSBio-1762.¹ A conversão de compostos acetilênicos para os respectivos derivados saturados ocorre pela adsorção da ligação tripla com o catalisador Pd/C.² Metodologias de dehalogenação também podem utilizar esse catalisador, mas, em geral, são necessárias temperaturas ou pressão elevadas, ou ambas, para que isso ocorra.³ No sistema em estudo, mesmo em temperatura ambiente e pressão próxima a atmosférica (Tabela 1, entradas 1, 2 e 3) observou-se, por ESI-MS, a extensa formação do composto 5, ajustando-se então a pressão e tempo reacional para obter uma maior proporção na obtenção de 4. As condições experimentais observadas na entrada 5 foram as mais adequadas, visto que pode-se obter o produto desejado com 95% de rendimento.

Tabela 1. Variações reacionais usadas para a redução seletiva do grupamento acetilênico de 3.

Entrada	Pressão (atm)	% m/m Pd/C	Tempo (h)	R (%)	
				4	5
1	2,7	50	3	0	100
2	1,36	50	3	71	29
3	1,36	10	3	73	27
4	0,68	10	3	90	10
5	0,68	10	1	95	5

Conclusões

Identificou-se condições otimizadas de quantidade de catalisador, pressão e tempo reacional para a obtenção quimiosseletiva de 4 em relação ao derivado desalogenado 5.

Agradecimentos

CNPQ; INCT/INOFAR; FAPERJ; SEDUC-PI

¹ Pompeu, T. E. T. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 122

² Teschner, D. et al. *J. Catal.* **2006**, *242*, 26

³ Alonso, F.; Beletskaya, I. P. & YusNeves M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009