

Síntese de novos derivados 4-amidino-1-aryl-1H-pirazóis com potencial atividade antileishmania

Alice Maria Rolim Bernardino¹(PQ), Adriana de Oliveira Gomes¹(PG), Maurício Silva dos Santos¹(PG), Marcos Costa de Souza¹(PQ), Percilene Fazolin Vegi (IC)¹, Marilene Canto-Cavalheiro²(PQ), Leonor Leon²(PQ)

¹ Universidade Federal Fluminense, PG em Química Orgânica, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química - CEG, Outeiro de São João Batista, s/n – Valonguinho 24020-150 – Niterói/ RJ. alice@rmn.uff.br

² Fundação Oswaldo Cruz, Departamento de Imunologia, IOC, RJ, Brasil

Palavras Chave: *Leishmania*, 4-ciano-1H-pirazóis

Introdução

A Leishmaniose é uma doença protozoária que afeta cerca de 12 milhões de pessoas no mundo, particularmente em regiões tropicais e subtropicais, constituindo um sério problema de saúde pública.^{1,2}

Na química medicinal, muitas substâncias contendo o grupo amidínico, tem apresentado atividade contra vários agentes patogênicos como *Giardia lamblia*, *Leishmania sp.*, *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans* entre outros.³

Neste trabalho foram obtidas 7 amidinas pirazólicas (1-7) inéditas, que estão sendo avaliadas quanto a atividade antileishmania.

Resultados e Discussão

Os novos derivados 4-amidinopirazóis (1-7) foram sintetizados a partir de duas metodologias (A e B), descritas abaixo.

Método A:⁴ Nesta rota sintética os derivados 1-aryl-4-ciano-1H-pirazóis (14-19) foram obtidos, com os rendimentos a seguir: 85% = (14), 86% = (15), 50% = (16), 82% = (17), 60% = (18), 63% = (19), pela reação dos derivados 1-aryl-4-formil-1H-pirazóis (8-13) com hidroxilamina e ácido fórmico, sob refluxo por 6 horas. Finalmente, os novos derivados 4amidino-1-aryl-1H-pirazóis (1-6) foram sintetizados pela reação dos derivados (14-19) com HCl gasoso em etanol seco a temperatura ambiente em um período de 45 dias. A seguir, reagiu-se com NH₃ gasosa, obtendo-se os novos derivados com os seguintes rendimentos: 67% = (1), 66% = (2), 23% = (3), 65% = (4), 57% = (5), 68% = (6).

Método B:⁵ Nesta metodologia, reagiu-se as arilidrazinas substituídas e etoximetilenomalononitrila em etanol, sob refluxo por 2 horas, gerando os derivados 5-amino-1-aryl-4-ciano-1H-pirazóis (21-24), com os seguintes rendimentos: 90% = (21), 83% = (22), 75% = (23), 78% = (24). A desaminação aprótica destes derivados (21-24) com nitrito de *t*-butila e THF seco, sob refluxo por 2 horas, gerou os derivados 1-aryl-4-ciano-1H-pirazóis (14, 15, 17 e 20) com os seguintes rendimentos: 82% = (14), 86% = (15), 79% = (17), 81% = (20). A seguir, os derivados

4-amidino-1-aryl-1H-pirazóis, foram sintetizados pelas reações descritas no método A com rendimentos similares.

Todos os derivados sintetizados tiveram seus pontos de fusão determinados e foram analisados por métodos espectrométricos.

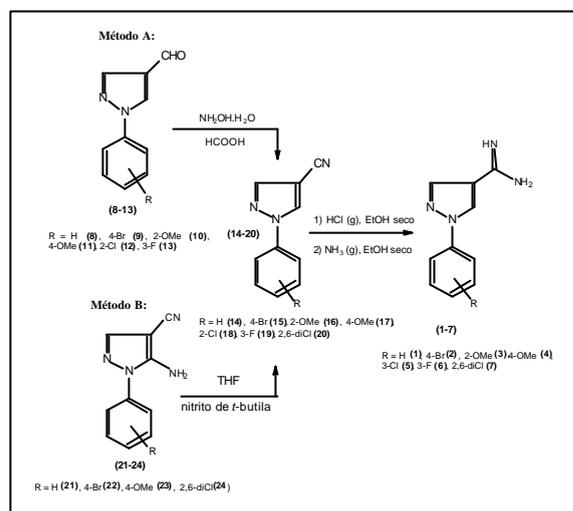


Figura A. Esquema sintético para obtenção dos derivados 4-amidino-1-aryl-1H-pirazóis (1-7)

Conclusões

As rotas sintéticas adotadas geraram os novos derivados (1-7) com rendimentos que variaram entre 23 a 68%. Os testes da atividade antileishmania estão em andamento.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, CEG/PROAC/PROPP-UFF

¹ Desjeux, P.; *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**, *27*, 305-318

² Canto-Cavalheiro, M.M., Echevarria A, Leon L.L. *et al. Microbios*, **1997**, *90*:51-60

³ Croft, S.L.; Coombs, G. H. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 502

⁴ Gomes, A.O. *Dissertação de Mestrado*. **2001**, PG Química Orgânica, UFF

⁵ Cadogan, J.I.G.; Molina, G.A. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 541