

SÍNTESE DE DERIVADOS 5-AMINOPIRAZÓLICOS CANDIDATOS À ATIVIDADE ANTILEISHMANIA

Luana Vidal de Melo (IC)¹, Julio Cesar Borges (PG)¹, Roberta Katlen F. Marra (PG)¹, Mauricio Silva dos Santos(PQ)², Alice Maria R. Bernardino (PQ)¹ e Cesar Dantas de Oliveira (PQ)^{1*}

E-mail cesardantas@id.uff.br

(1) Universidade Federal Fluminense – Dpto. de Química Orgânica – Instituto de Química – Outeiro São João Batista, s/n-Valonguinho, 24020-141, Niterói/RJ.

(2) Universidade Federal de Itajubá – Dpto. de Física e Química – Instituto de Ciências Exatas – Av. BPS, 1303 – Pinheirinho, 37500-903, Itajubá, MG.

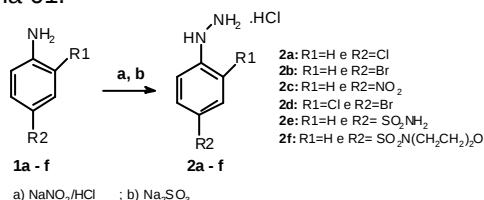
Palavras Chave: 5-aminopirazol, leishmania.

Introdução

Doenças classificadas como negligenciadas oferecem sérios riscos à saúde principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Nos últimos anos, as leishmanioses, doenças que até o início do século XXI eram classificadas como extremamente negligenciadas, têm sido destacadas pela OMS devido ao aumento do número de casos em todo mundo. Dados da própria organização mostram que milhões de pessoas sofrem destas moléstias e os fármacos utilizados no tratamento dos doentes ainda são bastante deficientes, devido ao fato de apresentarem alta toxicidade, diversos efeitos colaterais, alto custo e resistência por parte dos protozoários.¹ O sistema pirazólico é alvo de exaustivos estudos devido à sua importância comercial na indústria farmacêutica. Visando a obtenção de fármacos mais eficientes para o tratamento das leishmanioses e que não apresentem os efeitos negativos citados, nosso grupo de pesquisa sintetizou vários derivados pirazólicos.² Neste trabalho foram produzidos seis derivados arilidrazinas, matérias primas usadas na metodologia de síntese dos derivados 5-aminopirazólicos.

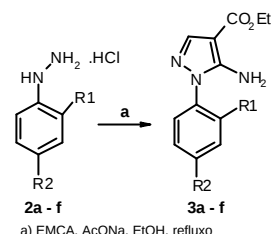
Resultados e Discussão

As arilidrazinas (**2a – f**) foram obtidas, sob a forma de cloridratos, com rendimento de 67 a 47%. Na primeira etapa, as anilinas (**1a – f**) foram convertidas em sais de diazônio que em seguida foram reduzidos com sulfito de sódio, conforme esquema 01.



Esquema 01. Síntese das arilidrazina 2a - f

O anel pirazólico foi sintetizado pelas reações das fenilidrazinas substituídas (**2a – f**) com etoximetilenocianoacetato de etila (EMCA), acetato de sódio em etanol e refluxo³, conforme esquema 02.



Esquema 02. Síntese dos derivados pirazólicos 3a - f

Os derivados 5-aminopirazólicos (**3a – f**) foram obtidos com rendimentos de 72 a 58% e os pontos de fusão e as principais absorções dos espectros de IV estão descritas na tabela 01.

Tabela 01. Rendimentos, ponto de fusão e principais absorções nos espectros de infravermelho dos derivados 3a - f.

Composto	R1	R2	P. F.	Rend. (%)	Absorções do IV (cm ⁻¹)
3a	H	Cl	145	58	3421 e 3330 (NH ₂), 1682 (C=O)
3b	H	Br	137	60	3430 e 3329 (NH ₂), 1682 (C=O)
3c	H	NO ₂	175	72	3387 e 3289 (NH ₂), 1683 (C=O), 1518 e 1341 (NO ₂)
3d	Cl	Br	165	60	3421 e 3330 (NH ₂), 1683 (C=O)
3e	H	SO ₂ NH ₂	225	62	3440, 3321 e 3229 (NH ₂), 1656 (C=O), 1169 (SO ₂)
3f	H	SO ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	135	61	3436 e 3317 (NH ₂), 1672 (C=O), 1170 (SO ₂)

Conclusões

A metodologia utilizada neste trabalho demonstrou a viabilidade de produção de pirazóis, com bons rendimentos a partir da reação de arilidrazinas, formadas pela redução do sal de diazônio com sulfito de sódio. Foram sintetizados seis derivados 5-aminopirazólicos dos quais dois (**3d** e **3f**) são inéditos na literatura. Os produtos foram caracterizados por métodos espectroscópicos de IV e RMN ¹H.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, PÓS-QUÍMICA/UFF.

¹ Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: First WHO Report on Neglected Tropical Diseases; Crompton, D. W. T., Peters, P., Eds.; WHO Press, **2010**, 172 pp.

² Santos, M. S.; Gomes, A. O.; Bernardino, A. M. R.; Souza, M. C.; Khan, M. A.; Brito, M. A.; Castro, H. C.; Abreu, P. A.; Rodrigues, C. R.; Léo, R. M. M.; Leon, L. L.; Canto-Cavaleiro, M. M. *Journal of Brazilian Chemical Society*, **2011**, 22, 352-358.

³ Fustero, S., Sanchez-Rosello, M., Barrio, P. e Antonio Simón-Fuentes, A., *Chemical Reviews*. **2011**, 111, 6984–7034.