

Síntese de Novos Derivados 4-cianopirazóis Candidatos à Atividade Antileishmania

Jéssica V. Faria (PG)^{1*}, Percilene F. Vegi (PG)¹, Maurício S. dos Santos (PQ)², Vanessa de O. Santos (IC)¹ e Alice M. R. Bernardino (PQ)¹

(¹) Universidade Federal Fluminense – Depto. de Química Orgânica – Instituto de Química – Outeiro São João Batista, s/n-Valongo, 24020-150, Niterói/RJ.

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

jessikvenancia@gmail.com

Palavras Chave: Leishmania, Heterociclos, Pirazóis

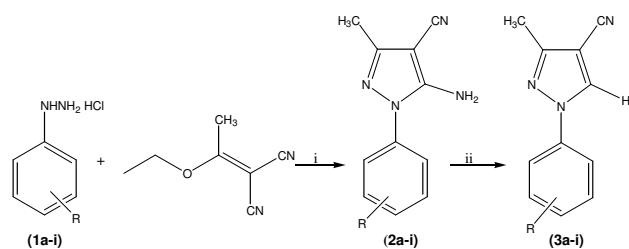
Introdução

Anualmente surge 1,6 milhão de novos casos mundiais de leishmanioses, doenças negligenciadas que afigem países subdesenvolvidos e em desenvolvimento como o Brasil.¹ A quimioterapia consiste basicamente no uso de derivados antimoniais ou drogas de segunda escolha, como por exemplo, pentamidina e anfotericina B. As dificuldades no tratamento destas doenças são: alto custo, alta toxicidade, diversos efeitos colaterais e resistência por parte do protozoário.² Novas substâncias com atividade antileishmania têm sido empregadas, dentre elas estão o fluconazol e o cetoconazol.³ Baseando-se na boa atividade desses derivados azólicos, e a fim de obter quimioterápicos mais eficientes no tratamento destas moléstias, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado uma série de derivados pirazólicos que apresentaram boa atividade antileishmania *in vitro* e *in vivo*.^{4,5} Com o objetivo de sintetizar novos compostos com potencial atividade antileishmania, nove derivados pirazólicos inéditos foram sintetizados neste trabalho.

Resultados e Discussão

A síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-metil-1*H*-pirazóis (**2a-i**) foi realizada através da reação de condensação, seguida de ciclização, entre cloridratos de arilidrazinas (**1a-i**), (1-etoxietilideno)malononitrila e acetato de sódio, utilizando etanol como solvente. Os produtos 1-aryl-4-ciano-3-metil-1*H*-pirazóis (**3a-i**) foram obtidos a partir da desaminação aprótica dos compostos (**2a-i**), com nitrito de *t*-butila e tetraidrofurano (THF) anidro (Figura 1).

Os derivados 1-aryl-4-ciano-3-metil-1*H*-pirazóis (**3a-i**) tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas espectroscópicas e serão testadas quanto à atividade antileishmania. Os dados de ponto de fusão, rendimento e a absorção relativa ao grupo nitrila no espectro de infravermelho são mostrados na tabela 1.



i: acetato de sódio e etanol, refluxo, 1h ii: nitrito de *t*-butila e THF, refluxo, 2h.

Figura 1. Rota sintética para a preparação dos derivados 1-aryl-4-ciano-3-metil-1*H*-pirazóis (**3a-i**).

Tabela 1. Dados dos produtos (**3a-i**).

Compostos	PF (°C)	Rendimento (%)	IV(cm ⁻¹)
3a (R=3-Cl)	140-142	93	2227
3b (R=2,4-diCl)	157-158	67	2234
3c (R=3,5-diCl)	170-172	74	2232
3d (R=2,6-diCl)	143-144	66	2232
3e (R= 4-Cl)	153-155	62	2230
3f (R= 2-F)	90-91	95	2231
3g (R= 4-F)	152-153	83	2226
3h (R= 4-Br)	186-188	62	2229
3i (R= 4-OCH ₃)	106-107	63	2228

Conclusões

Foram obtidos nove derivados inéditos na literatura do sistema 1-aryl-4-ciano-3-metil-1*H*-pirazol (**3a-i**). A rota sintética proposta demonstrou ser eficiente, pois os produtos foram obtidos com bons rendimentos (95-62%).

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, PÓS-QUÍMICA/UFF.

¹Working 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.

²Croft, S.L.; Yardley, V. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, 8, 319.

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

⁴Santos, M.S.; Gomes, A.O.; Bernardino, A.M.R.; et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 352.

⁵Santos, M.S.; Oliveira, M.L.V.; Bernardino, A.M.R.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 7451.