

ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS E INTERCONVERSÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS

Pedro Henrique M. Fernandes (IC)¹, Maurício Silva dos Santos (PQ)¹

¹Universidade Federal de Itajubá

Palavras-chave: Hidrazina. Imidazolina. Pirazol. Síntese Orgânica.

Introdução

Heterociclos podem ser definidos como qualquer composto orgânico que possui um ou mais anéis, com no mínimo um átomo diferente de carbono. Os heteroátomos mais comuns são o oxigênio, o nitrogênio e o enxofre (HAIDER, 2017). A importância dos heterociclos é tamanha que eles estão presentes em todas as bases nitrogenadas do nosso material genético, a citosina, a uracila e a timina são derivados pirimidínicos, enquanto na adenina e na guanina encontra-se o núcleo purina (HAIDER, 2017). Os heterociclos possuem diversas aplicações, dentre as quais estão o uso em herbicidas, corantes, aromatizantes, agroquímicos, desinfetantes, antioxidantes, copolímeros, inibidores de corrosão, porém a área de atuação em que os compostos heterocíclicos possuem maior destaque é na química medicinal. Estima-se que 85% dos compostos que são biologicamente ativos possuem ao menos um heterociclo em sua estrutura (JAMPILEK, 2019).

Os heterociclos estão sendo importantes para o desenvolvimento de potenciais fármacos para doenças que ainda não possuem cura, um exemplo disso é a Doença de Alzheimer, uma doença neurodegenerativa que causa comprometimento cognitivo e perda de memória tornando a vida extremamente desafiadora. A síntese de novos compostos heterocíclicos tem trazido melhorias para os sintomas, pois são capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase (QADIR. et al, 2022).

Dentre diversos sistemas heterocíclicos existentes, o núcleo pirazólico, heterociclo aromático de cinco membros com dois nitrogênios adjacentes (PEREIRA. et al, 2023), merece destaque devido ao fato de estar presente em diversos fármacos, por exemplo, na dipirona, que possui ação antipirética e analgésica; no sildenafil, que atua no tratamento da disfunção erétil e da hipertensão pulmonar; no zaleplon, um sedativo hipnótico indicado para pacientes com insônia; no alopurinol, medicamento utilizado para prevenção de crise de gota, cálculos renais e excesso de ácido úrico no organismo (MEI-MEI. et al, 2022).

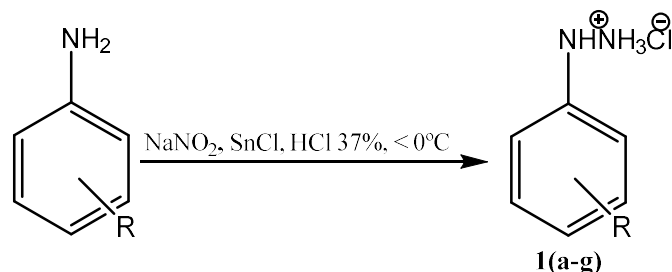
Devido a importância deste núcleo, várias metodologias de síntese orgânica para a obtenção do anel pirazólico

vem sendo publicadas, tais quais a síntese de pirazóis fundidos (MEI-MEI. et al, 2022) e a síntese de pirazóis utilizando hidrazina (EBENEZER. et al, 2022). Nosso grupo de pesquisa tem sintetizado diversos derivados pirazólicos com diferentes grupos funcionais e substituintes, como por exemplo, análogos pirazol-imidazolínicos-pirimidínicos sintetizados por irradiação de micro-ondas (PEREIRA. et al, 2023) e análogos pirazol-tiazolínicos (LARA. et al, 2022). No presente trabalho, foram sintetizadas sete hidrazinas, seis derivados ciano-pirazólicos e nove derivados pirazol-imidazolínicos.

Metodologia

As hidrazinas foram obtidas a partir da diazotação das anilinas correspondentes, dissolvidas em ácido clorídrico 37% m/v, utilizando nitrito de sódio (1,5 mol equivalente) dissolvido em água em temperaturas menores do que 5 °C, normalmente variando entre -8 a 0 °C, para que não ocorresse a degradação do nitrito. Em seguida, foi adicionado cloreto estano (2 mol equivalente) dissolvido em ácido clorídrico 37% m/v para a redução do intermediário, gerando os produtos na forma de cloridrato de hidrazina. A metodologia para a síntese desses está ilustrada no Esquema 1 (MAKHIJA. et al, 2004).

Esquema 1. Metodologia para a obtenção de hidrazina.

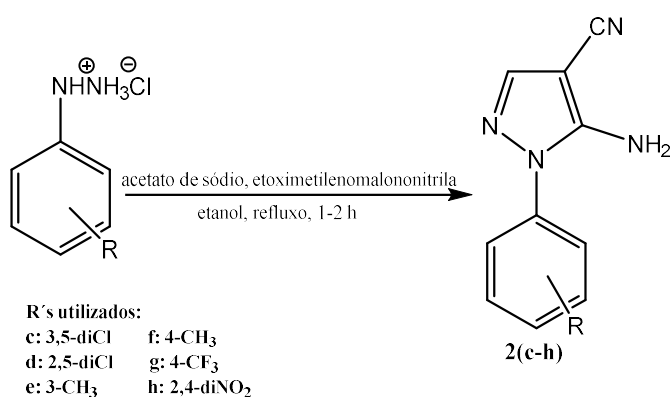


R's utilizados:

- | | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| a: 2,3-diCl | d: 2,5-diCl | g: 4-CF ₃ |
| b: 3-CF ₃ | e: 3-CH ₃ | |
| c: 3,5-diCl | f: 4-CH ₃ | |

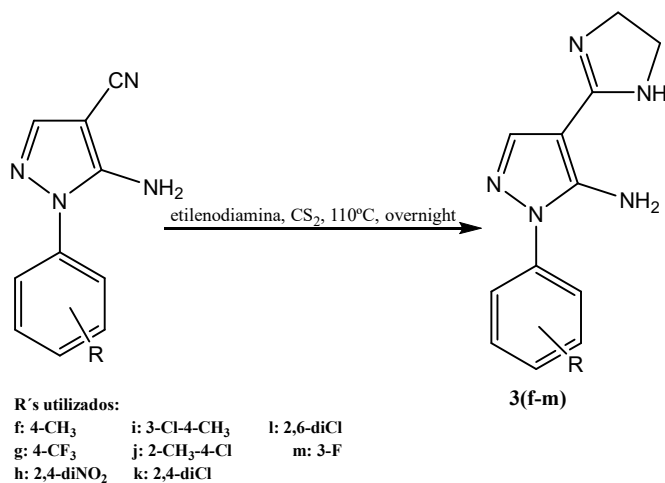
Os derivados ciano-pirazólicos foram obtidos a partir da mistura dos cloridratos de arilhidrazina gerados na etapa anterior com etoximetilenomalononitrila (1,0 mol equivalente) e acetato de sódio (2,0 mol equivalente), utilizando etanol como solvente, sob refluxo, durante 1-2 horas (Esquema 2). Após, a reação foi isolada vertendo o conteúdo em uma mistura gelo/água, o que gerou um precipitado, que foi posteriormente filtrado a vácuo (SANTOS. et al, 2012).

Esquema 2. Metodologia para a obtenção de derivados ciano-pirazólicos



Os derivados pirazol-imidazólicos foram obtidos utilizando alguns dos intermediários obtidos na etapa anterior, incluindo alguns que foram sintetizados por outros integrantes do grupo. A reação ocorre entre os derivados ciano-pirazólicos, etilendiamina (3mL) e dissulfeto de carbono (5 gotas para cada mmol equivalente), na temperatura de 110°C, durante um período *overnight* (Esquema 3). Após o término da reação, o produto foi vertido em água/gelo, seguido da filtração a vácuo (MONTEIRO. et al, 2019).

Esquema 3. Metodologia para a obtenção de derivados pirazol-imidazólicos



Para a caracterização dos compostos sintetizados foram utilizadas três técnicas. Todas as substâncias foram caracterizadas por Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), e todos os compostos derivados pirazol-imidazólicos **3(f-m)**, com exceção do **3h** (2,4-diNO₂), foram caracterizados por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Resultados e discussão

As hidrazinas sintetizadas tiveram rendimentos variando de 16 a 52%, sendo o produto com menor rendimento o **1d** e o com maior rendimento o **1f**. As análises de FT-IR mostraram bandas serrilhadas na região de aproximadamente 3100-2500 cm⁻¹ que são típicas de estiramentos de sais de amina.

Os derivados ciano-pirazólicos tiveram o rendimento variando entre 4% (**2e**) e 56% (**2c**). Nas análises de FT-IR foi possível identificar que a reação ocorreu, pois não foram observadas as bandas serrilhadas presentes nos espectros das hidrazinas. Além disso, foi identificada em aproximadamente 2200 cm⁻¹ a banda referente ao estiramento da ligação C≡N da carbonitrila, e bandas presentes na região de 1600-1400 cm⁻¹ relativas a estiramentos de ligações C=C e C=N que evidenciam a formação do anel pirazol.

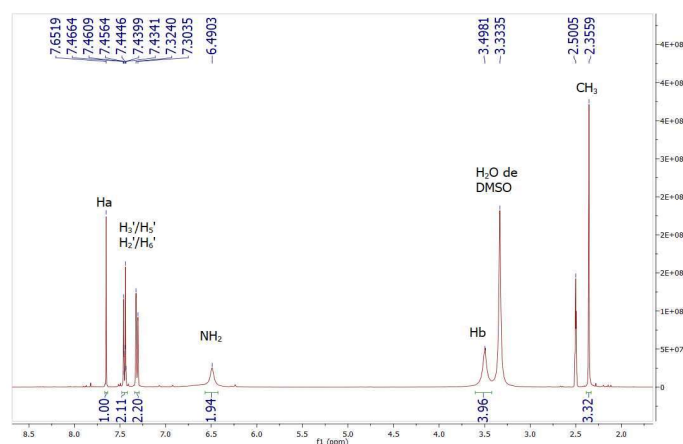
Os derivados pirazol-imidazólicos foram isolados com rendimentos entre 30% (**3f**) a 85% (**3i**). Alguns compostos tiveram seus pontos de fusão medidos e os resultados foram: **3f** (215-217 °C), **3g** (269 °C), **3i** (240 °C) e **3m** (188-189 °C). As análises dos espectros de FT-IR evidenciam a formação desta série de derivados pelo fato de não ser observada banda típica da carbonitrila, em cerca de 2200 cm⁻¹, e pela presença de uma banda única nos espectros em aproximadamente 1600 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=N, que evidenciam a formação da imidazolina.

Além das técnicas citadas anteriormente, os derivados pirazol-imidazólicos foram caracterizados por HRMS e RMN de hidrogênio (¹H) e de carbono (¹³C), com exceção do composto **3h** que foi difícil isolar devido à formação de um líquido com aspecto "borrachoso". Portanto, a metodologia de síntese de **3h** deverá ser otimizada. Para fins de exemplificação, na figura 1 é mostrado o espectro de RMN de hidrogênio do composto **3f**.

Os dados de HRMS mostraram que a massa experimental para os compostos **3(f-m)**, com exceção do **3h**, foram muito próximas dos valores teóricos, com erro variando de 0,7 ppm (**3i**) a 3,62 ppm (**3j**). Como exemplo, na figura 2, é mostrado o espectro de HRMS do composto **3f**. Os derivados, **3f**, **3i**, **3j** e **3m**, que foram completamente caracterizados e apresentaram resultados satisfatórios, já

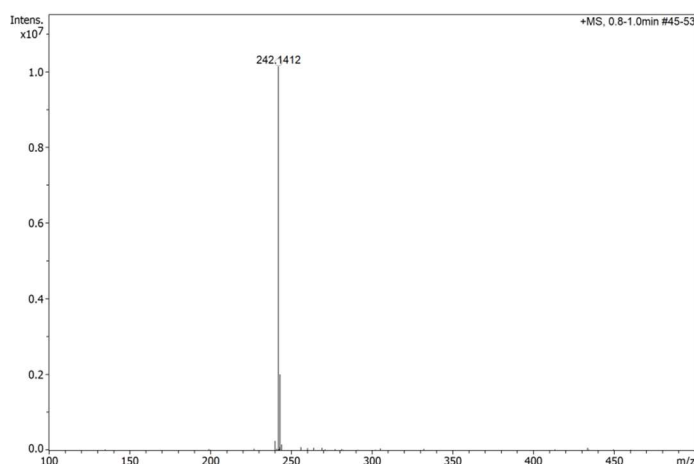
foram enviados para testes biológicos contra as formas tripomastigota e amastigota do *Trypanosoma cruzi*, além da avaliação da citotoxicidade em células de mamíferos.

Figura 1 - Espectro de RMN de ^1H (400MHz, δ ppm, J Hz, DMSO- d_6) do derivado **3f**



A figura acima mostra a relação entre os sinais e o deslocamento químico de cada hidrogênio da molécula. É possível notar algumas características interessantes, os hidrogênios da metila são os que possuem menor deslocamento, pois são os mais blindados, pois a densidade eletrônica está bem distribuída entre o carbono sp^3 e os hidrogênios. Os átomos de hidrogênio dos anéis aromáticos foram identificados devido aos sinais na região típica de hidrogênio ligado a carbono sp^2 de aromático: acima de 7,0 ppm. As integrações observadas correspondem ao número total de átomos de hidrogênio na molécula.

Figura 2 - Espectro de HRMS do derivado **3f**



A figura 2 indica um pico em 242,1412 que representa a

massa experimental encontrada na análise de HRMS somada a um próton, já a massa teórica esperada para o derivado **3f** mais um próton é 242,1206 resultando em um erro de 2,48 ppm.

Conclusões

Neste trabalho, foram sintetizados: 7 hidrazinas, 6 derivados ciano-pirazólicos e 9 derivados pirazol-imidazolínicos. Todos os produtos finais **3(f-m)** foram sintetizados e completamente caracterizados, exceto o **3h** que foi sintetizado, porém devido ao seu aspecto 'borrachoso' foi descartado antes da caracterização. Todos os compostos pirazol-imidazolínicos **3(f-m)** são inéditos. Quanto a ação biológica não é possível fazer afirmações até o presente momento, visto que os testes biológicos contra as formas tripomastigota e amastigota do *Trypanosoma cruzi*, e o teste de citotoxicidade em células de mamíferos ainda não foram concluídos. As análises biológicas estão sendo feitas no Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) da FIOCRUZ/RJ.

Agradecimentos

Ao meu orientador Maurício Silva dos Santos, pela oportunidade de participar do projeto. Ao CNPq e à FAPEMIG pelos materiais de consumo e permanentes, à FIOCRUZ/RJ pelas análises de RMN e HRMS, ao Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) da FIOCRUZ/RJ pelas análises biológicas, à UNIFEI e ao Instituto de Física e Química (IFQ) pela bolsa concedida e pela infraestrutura.

Referências

- EBENEZER, O; et al. A Review of the Recent Development in the Synthesis and Biological Evaluations of Pyrazole Derivatives. **Biomedicines**, 10, 1124, 2022.
- HAIDER, S. Heterocycles, Back Bone of Drug Design. **Journal of Phytochemistry & Biochemistry**, 1, 1, 2017.
- JAMPILEK, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. **Molecules**, 24, 3138, 2019.
- LARA, L.S; et al. Bioactivity of novel pyrazole-thiazolines scaffolds against *Trypanosoma cruzi*: computational approaches and 3D spheroid model on drug discovery for Chagas disease. **Pharmaceutics**, 24, 995, 2022.
- MAKHIJA, M.T; et al. De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 12, 2317, 2004.
- MEI-MEI, L; et al. A close look into the biological and synthetic aspects of fused pyrazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 243, 114739 2022.
- MONTEIRO, M.E; et al. Synthesis, structure-activity relationship and trypanocidal activity of pyrazole-imidazoline and new pyrazole-tetrahydropyrimidine hybrids as promising chemotherapeutic agents for Chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 182, 111610, 2019.

PEREIRA, C. N; et al. Synthesis by microwave irradiation of new pyrazole-imidazoline-pyrimidine analogs: Physicochemical and photophysical properties and their biological activity against Trypanosoma cruzi. **Journal of Molecular Structure**, 1290, 135899, 2023.

QADIR, T; et al. A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, 16, 1, 2022.

SANTOS, M; et al. An Efficient Synthesis of New 5-(1-Aryl-1H-pyrazole-4-yl)-1H-tetrazoles from 1-Aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles via [3 + 2] Cycloaddition Reaction. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 49, 1425, 2012.