

## INVESTIGAÇÃO COMPUTACIONAL DOS MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE HETEROCICLOS DINITROGENADOS A PARTIR DE NITRILAS E ALQUILDIAMINAS

Vinícius R. de Oliveira<sup>1</sup> (IC), Daniel H. Soares Leal<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Universidade Federal de Itajubá

**Palavras-chave:** Cálculos computacionais. Heterociclos nitrogenados. Imidazolininas. Mecanismo de reação.

### Introdução

A busca por novas substâncias bioativas é um dos aspectos fundamentais na área da química medicinal e farmacêutica. O desenvolvimento de compostos capazes de interagir com alvos biológicos específicos como enzimas e receptores desempenha um papel crucial na descoberta de medicamentos e tratamentos. Nesse sentido, a química computacional se mostra uma ferramenta poderosa, permitindo a análise das interações moleculares em nível atômico e o estudo de propriedades relevantes para a atividade biológica.<sup>[1]</sup>

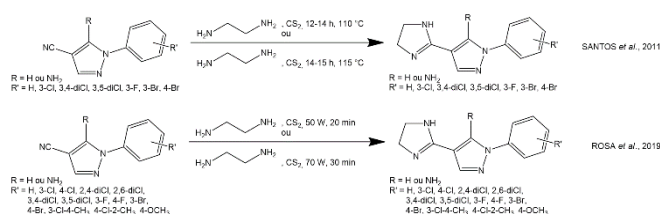
A elucidação dos mecanismos de formação dos diferentes tipos de compostos é um passo crucial para o entendimento profundo das suas propriedades e atividades.<sup>[2]</sup> Compreender as reações e etapas químicas envolvidas na sua formação possibilita o desenho racional de novos compostos com características bioativas desejadas. É nesse contexto que a química computacional surge como uma ferramenta indispensável, permitindo a investigação detalhada dos compostos intermediários e estados de transição envolvidos no processo de formação.<sup>[1]</sup>

No presente trabalho, explorou-se por meio de abordagens de química computacional o mecanismo de formação de imidazolininas a partir de derivados pirazólicos. Foram analisados computacionalmente possíveis caminhos energéticos das reações envolvidas, determinando-se intermediários e rotas de reação.

### Metodologia

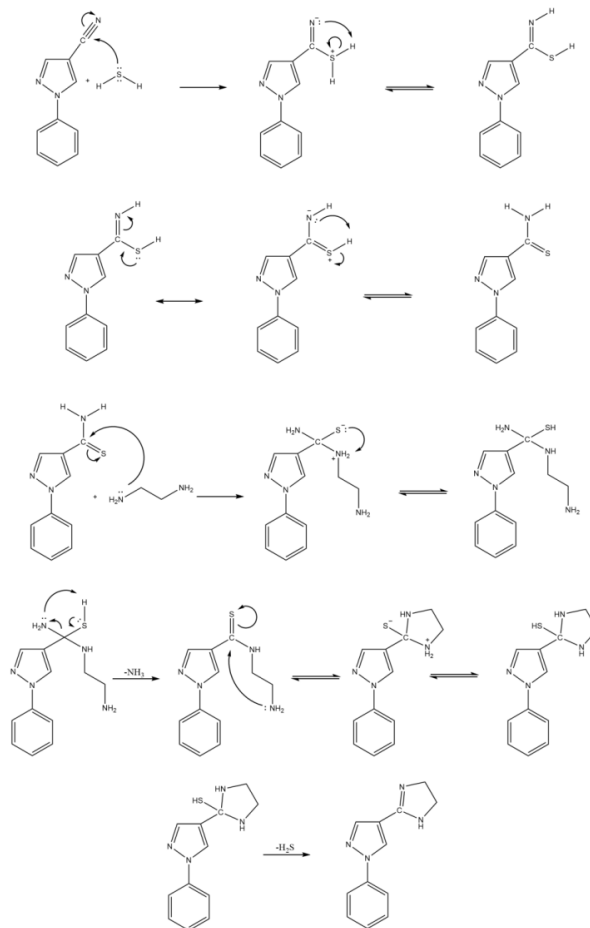
O estudo foi baseado em resultados experimentais publicados anteriormente sobre síntese de imidazolininas a partir de cianopirazóis (Figura 1).<sup>[3,4]</sup>

Figura 1 – Reação geral de obtenção das imidazolininas pirazólicas investigadas no presente estudo



Com base nesses trabalhos, foi proposto um mecanismo inicial para obtenção das imidazolininas (Figura 2), usando como modelo compostos com átomos de hidrogênio nas posições dos grupos R e R' (Figura 1).

Figura 2 – Proposta inicial de mecanismos para obtenção de imidazolininas



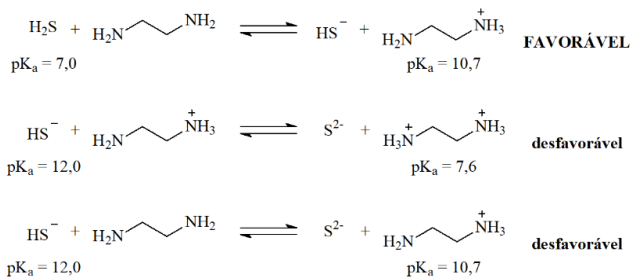
As estruturas tridimensionais de reagentes e produtos relativos a essa proposta foram construídas usando o software GaussView® 6 (HAJJI et al., 2021). Posteriormente, foram otimizadas com o método quântico-mecânico semiempírico PM3 e solvatação implícita em 1-propilamina pelo modelo CPCM, usando o software Gaussian® 09W (STEWART, 2013).

Após a otimização das mesmas, foram obtidas e caracterizadas pelo mesmo método as estruturas dos estados de transição para cada etapa do mecanismo pelo método QST3 usando o Gaussian® 09W. Em seguida, foram construídas pelo método IRC (PM3 e 1-propilamina) as curvas da coordenada intrínseca de reação, interligando reagentes, estados de transição e produtos. [5,6]

### Resultados e discussão

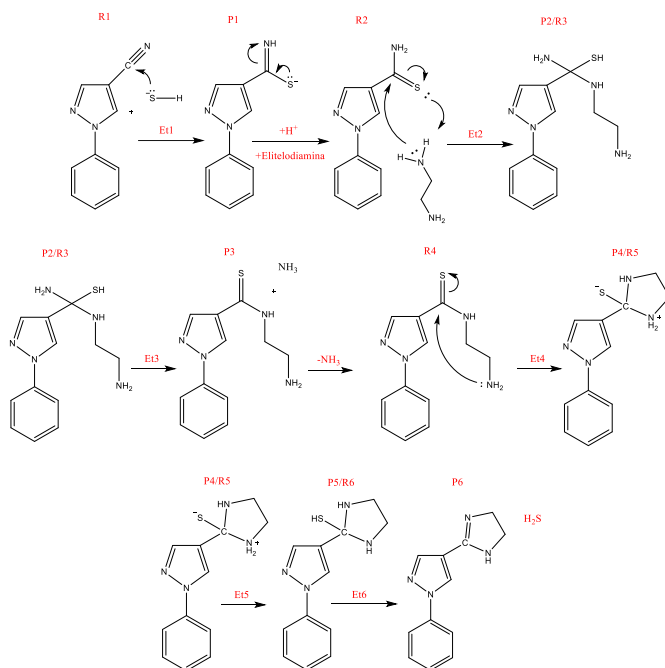
Experimentalmente, a geração *in situ* de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) a partir do dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>) ocorre em meio básico na presença de etilenodiamina. [3,4] A desprotonação de H<sub>2</sub>S gerando o íon hidrossulfeto (HS<sup>-</sup>) foi considerada nos cálculos segundo os equilíbrios ácido-base mostrados na Figura 3.

Figura 3 – Equilíbrios envolvidos na formação de hidrossulfeto a partir do sulfeto de hidrogênio



A proposta de mecanismo foi então ajustada para envolver a interação do íon hidrossulfeto (Figura 4).

Figura 4 – Mecanismo de formação proposto para obtenção das imidazolininas com participação do íon bissulfeto (R: reagente; Et: estado de transição; P: produto)



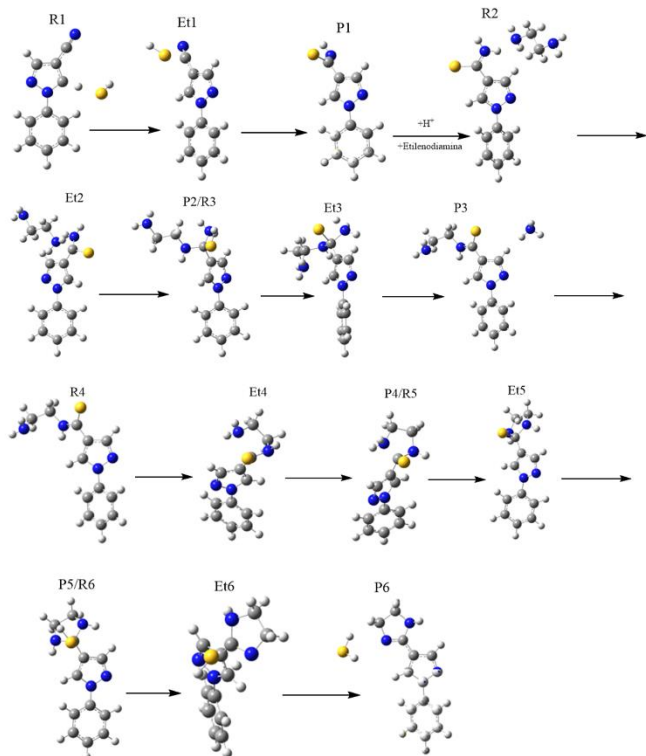
Foi possível gerar as estruturas correspondentes às etapas mostradas na Figura 4. As energias relativas de cada estrutura obtidas e caracterizadas com PM3 em 1-propilamina são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Energias relativas obtidas com PM3 em 1-propilamina para as estruturas do caminho de reação de obtenção de imidazolininas a partir de cianopirazóis.

Estrutura	Energia relativa (kcal/mol)
R1	0,00
Et1	20,88
P1	-4,13
R2	-4,13
Et2	13,96
P2/R3	-5,07
Et3	16,90
P3	0,38
R4	0,38
Et4	22,56
P4/R5	4,78
Et5	17,09
P5/R6	-8,84
Et6	29,80
P6	-9,84

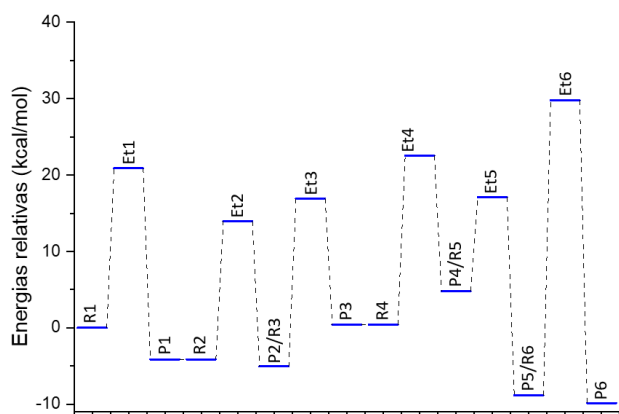
As estruturas de reagentes, estados de transição e produtos obtidas e caracterizadas para todas as etapas se encontram organizadas na Figura 5.

Figura 5 – Estruturas tridimensionais de reagentes, estados de transição e produtos dos caminhos de reação da obtenção de imidazolininas determinadas com PM3 em 1-propilamina para cada etapa do mecanismo



Com base nos dados da Tabela 1, foi possível construir a curva de energia potencial da reação completa (Figura 6).

Figura 6 – Curva de energia potencial relativa para o mecanismo completo de formação de imidazolininas conforme determinado no presente estudo (PM3 e 1-propilamina implícita)



As estruturas determinadas apresentaram resultados satisfatórios, uma vez que puderam ser obtidas com uso de método semiempírico. Ainda não foi possível otimizar até o momento as estruturas utilizando métodos mais

robustos como DFT ou outros. É possível assim explorar outros valores de energias relativas e estruturas até mesmo alternativas.

### Conclusões

A abordagem adotada permite a definição do caminho da reação, levando a uma compreensão maior dos mecanismos de formação e identificando intermediários. A mesma pode auxiliar a traçar caminhos mais claros para otimização de reações como a estuda e, em última análise, o desenho racional de novos compostos.

### Agradecimentos

Minha gratidão a todos que tornaram possível a conclusão desse trabalho de iniciação científica. Em primeiro lugar, agradeço ao meu pai, pela constante inspiração, apoio e incentivo ao longo desta jornada. À Universidade Federal de Itajubá, por fornecer o ambiente acadêmico propício e os recursos necessários para que este trabalho se tornasse uma realidade. Ao meu estimado professor, Daniel, sou imensamente grato por sua orientação, expertise e paciência ao longo deste projeto. Também gostaria de estender meu reconhecimento ao órgão financiador, FAPEMIG, pelo suporte financeiro que possibilitou a realização desta pesquisa.

### Referências

- [1]-RAFAEL V. C. GUIDO, A. D. A. E G. O. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.
- [2]-FREITAS, L.C.G.; OLIVEIRA, G.S. Aplicações de química teórica no estudo de materiais: métodos in silico para nanomateriais. **SciELO Books**, EdUFSCar, 2018.
- [3]-DOS SANTOS, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazole derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7451–7454, 15 dez. 2011.
- [4]-DE S. ROSA, G. et al. A Convenient Synthesis of Pyrazole-imidazoline Derivatives by Microwave Irradiation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 1825–1830, 1 jun. 2019.
- [5]-HAJJI, M. et al. Computational chemistry methods for modelling non-covalent interactions and chemical reactivity. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 98, n. 11, p. 1–10, 1 nov. 2021.
- [6]-LASCHUK, E. F. Novo Formalismo Semi-Empírico para Cálculos Químico-Quânticos. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, set. 2005.
- [7]STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: More modifications to the NDDO

approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 1, p. 1–32, jan. 2013.