

Planejamento e síntese de novos derivados 1H-pirazol para avaliação de atividade anti-leishmania

Mariana C. Oliveira¹ (IC), Rômulo G. M. P. Pinto¹ (PG), Vinícius R. Campos (PQ)¹, Alice M. R. Bernardino¹ (PQ)*

¹ Universidade Federal Fluminense — Programa de Pós-Graduação em Química - Dpto. de Química Orgânica – Instituto de Química – Outeiro São João Batista, s/n, 24020-150, Niterói/RJ.

*e-mail: alicerolim@globo.com

Palavras Chave: antileishmania, pirazol, 1,3,4-oxadiazol.

Introdução

As leishmanioses caracterizam-se por serem doenças negligenciadas causadas por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*.^{1,2} Estas doenças não ocupam um lugar de destaque nas pesquisas de indústrias farmacêuticas internacionais por serem predominante de países em desenvolvimento. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma série de substâncias azólicas contendo o sistema 1H-pirazol, que foram testados *in vitro* e *in vivo* contra as espécies de *Leishmania amazonenses* e apresentaram um perfil de atividade antileishmania.³

Os oxadiazóis são anéis heterociclos de 5 membros que possuem um espectro de atuação que vai desde a química medicinal com atividade antifúngica, antibacteriana e antiviral a inseticidas e herbicidas.^{4,5}

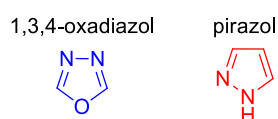


Figura 1: Estrutura química do núcleo pirazólico e do 1,3,4-oxadiazol

Este trabalho tem como objetivo relatar a síntese de 4 derivados pirazólicos do tipo 5-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiones para posterior avaliação do perfil de atividade antileishmania.

Resultados e Discussão

Os compostos 1-aryl-pirazol-4-carboidrazidas (**IVa-d**) foram sintetizados seguindo a metodologia descrita pelo nosso grupo de pesquisa.³

Os novos 5-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiones foram sintetizados utilizando o dissulfeto de carbono, etanol e hidróxido de potássio a 70° C.

A proposta mecanística consiste inicialmente em um ataque nucleofílico do nitrogênio da carboidrazida ao dissulfeto de carbono com posterior ataque do oxigênio carbonílico seguida de uma cicloadição do tipo [1,3]-dipolar⁶.

Todos os compostos sintetizados (**Figura 2**) foram caracterizados por IV, RMN ¹H e por ponto de fusão.

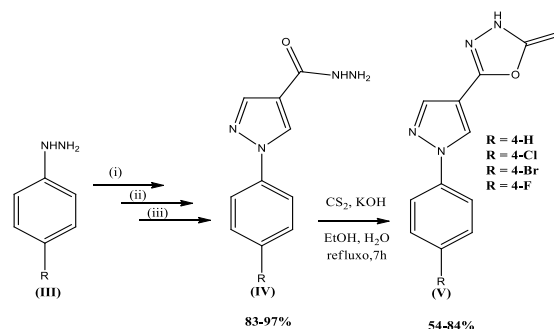


Figura 2. Síntese dos novos derivados (**Va-d**) (i) = ácido 2-ciano-3-etóxi-acrilato, etanol, acetato de sódio. (ii) = nitrito de t-butila, THF seco. (iii) = hidrazina 80%, etanol.

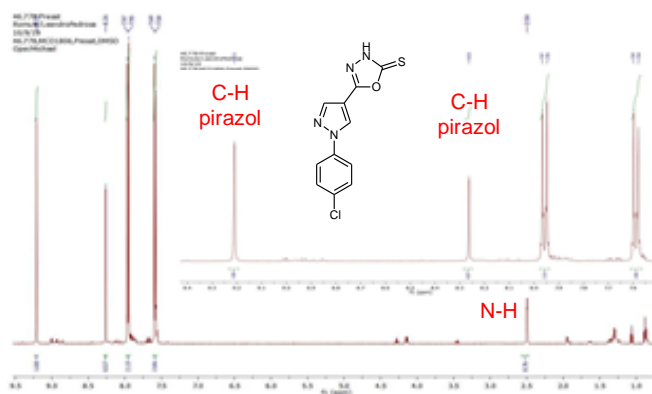


Figura 3: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do 5-(4-cloro-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione (**Vb**).

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizadas 4 substâncias 5-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H) tiona, dentre estas 2 inéditas (**Vb** e **Vd**) na literatura. A rota sintética escolhida apresentou rendimentos na faixa 54-84%.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, UFF.

¹ Kaur, H.; Seifert, K.; Hawkes, G. E.; Coumbarides, G. S.; Alvar, J.; Croft, S. L. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2015**, *92*, 38.

² Nagle, A. S.; Khare, S.; Kumar, A. B.; Supek, F.; Buchynskyy, A.; Mathison, C. J. N.; Chennamaneni, N. K.; Pendem, N.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H.; Molteni, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11347.

³ Faria, J.F.; Vegi, P.F.; Miguita, A. G. C.; Santos, M.S.; Boechat, N.; Bernardino, A.M.R., *Bioorg. & Med. Chem.* **2017**, *25*, 5891-5903.

⁴ Wang, S.; Gan, X.; Wang, Y.; Li, S.; Yi, C.; Chen, J.; He, F.; Yang, Y.; Hu, D.; Song, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1020.

⁵ Gang YU, G.; Chen, S.; He, F.; Luo, D.; Zhang, Y.; Wu. *J. Turk. J. Chem.* **2019**, *43*, 1075-1085.

⁶ Gomes, A. O. Tese de Doutorado, **2008** Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação de Química Orgânica