

# Síntese de novas sulfonilidrazonas-1,2,3-triazólicas planejadas como protótipos anti-inflamatórios

Rosana H. C. N. Freitas (PG)\*, Thaís B. Santos (PG), David R. da Rocha (PQ)

\* freitasrh@yahoo.com.br

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, laboratório 413

Palavras Chave: triazóis, oxidação, sulfonilidrazona, diazotação, reação click

## Introdução

Apesar do benefício da inflamação à homeostase do organismo, há casos em que a inflamação crônica é exacerbada ou desregulada por um longo período, e a própria inflamação causa efeitos deletérios, estando associada a um grande número de doenças como artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença intestinal inflamatória, entre outros<sup>1</sup>. Assim, há uma necessidade urgente de novos e mais eficazes fármacos anti-inflamatórios. Nesse cenário, o objetivo desse trabalho é a síntese e a posterior avaliação da ação anti-inflamatória *in vivo* de sulfonilidrazonas com estruturas inéditas.

## Resultados e Discussão

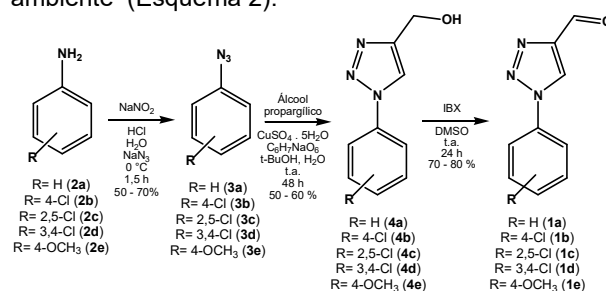
Diversas *N*-acilidrazonas (NAH) já foram descritas como protótipos anti-inflamatórios na literatura<sup>2</sup>. A fim de verificar se a sulfonilidrazona é um bioisóstero da NAH, foram propostas nesse trabalho a síntese e avaliação da ação anti-inflamatória de novos derivados sulfonilidrazônicos.

As sulfonilidrazonas foram obtidas em uma síntese convergente de 5 etapas (Esquemas 1 a 2).

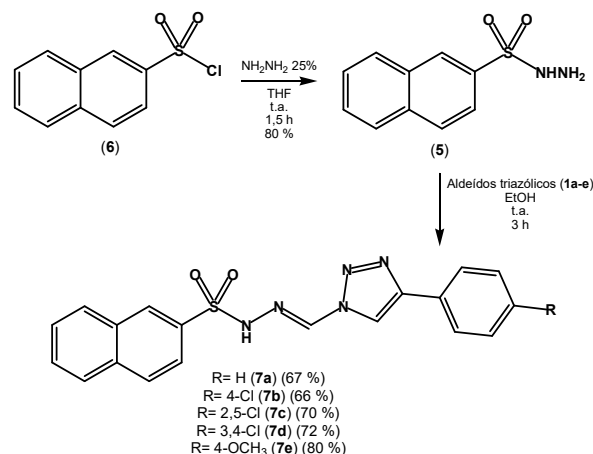
Os aldeídos 1,2,3-triazólicos (**1a-e**) foram obtidos através de uma síntese linear de três etapas (Esquema 1). As anilinas funcionalizadas (**2a-e**) sofreram uma reação de diazotação em presença de nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>), ácido clorídrico (HCl) e água a 0°C, para gerar o sal de arenodiazônio *in situ*, em seguida, com a adição de azida de sódio (NaN<sub>3</sub>) foram obtidas as azidas correspondentes (**3a-e**)<sup>3</sup>. Depois, as azidas e o álcool propargílico reagiram através de uma reação de cicloadição para a construção do anel 1,2,3-triazol funcionalizado com um álcool primário (**4a-e**) na presença de sulfato de cobre pentahidratado (CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O), ascorbato de sódio (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>6</sub>), *tert*-butanol e água a temperatura ambiente<sup>4</sup>. Por fim, os aldeídos foram obtidos através da oxidação parcial dos alcoóis primários (**4a-e**) pela adição de IBX em dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente<sup>5</sup>.

O cloreto de 2-sulfonilnaftaleno (**6**) reagiu em uma reação de substituição nucleofílica no átomo de enxofre, onde o nucleófilo será o hidrato de hidrazina 25% com tetraidrofurano (THF) como solvente a 0°C para gerar a 2-sulfonilnaftoidrazida (**5**)<sup>6</sup> (Esquema 2).

Por fim, a 2-sulfonilnaftoidrazida (**5**) foi adicionada aos aldeídos triazólicos (**1a-e**) para gerar as sulfonilidrazonas (**7a-e**) via reação de adição nucleofílica à carbonila em catálise ácida, etanol e temperatura ambiente<sup>6</sup> (Esquema 2).



Esquema 1. Síntese dos aldeídos 1,2,3-triazólicos.



Esquema 2. Síntese da sulfonilidrazida (**5**) e das sulfonilidrazonas (**7a-e**).

## Conclusões

As sulfonilidrazonas foram obtidas em ótimos rendimentos em uma síntese convergente, empregando reações clássicas de Síntese Orgânica. A avaliação da ação anti-inflamatória está em andamento.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ.

<sup>1</sup> Ward, S.G. *Brit. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, S5.

<sup>2</sup> Thota, S. et al. *Bioorg Med Chem Lett.*, **2018**, *28*, 2797.

<sup>3</sup> Richardson S.K. et al. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *43*, 2925.

<sup>4</sup> Rostovtsev V.V. et al. *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 2708.

<sup>5</sup> Frigerio, M. *Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7272.

<sup>6</sup> Lima, P.C. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 187.