

SÍNTESE DE AMINOPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS

CINARA TEIROBA DE ÁVILA¹; TAÍS BARCELOS GOULART²; JOSÉ COAN CAMPOS JUNIOR³; ADRIANA MACHADOS DAS NEVES⁴; WILSON CUNICO⁵

¹ Universidade Federal de Pelotas – cinara.t.avila@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas - t.barcelosgoulart@yahoo.com.br

³ Universidade Federal de Pelotas - coanjunior@hotmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas – adrianamdasneves@hotmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas - wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A pesquisa de novas metodologias sintéticas para obtenção de moléculas com átomos de nitrogênio tem se destacado na síntese orgânica, visto que esta classe de compostos detém inúmeras aplicações na química medicinal (CARTA *et al.*, 2007). Além disso, os compostos heterocíclicos que contem núcleo aromático com um ou mais átomos de nitrogênio, como por exemplo, pirazóis, estão presentes na composição dos fármacos com varias aplicações biológicas tais como: fungicidas, antimaláricos, antineoplásicos, analgésicos, anticonvulsivantes, antivirais, entre outra gama de aplicações (BY *et al.*, 2005).

Na literatura, as estatísticas apontam que 62% dos fármacos disponíveis comercialmente contêm esses núcleos com nitrogênio, enxofre e oxigênio (BARREIRO *et al.*, 2001). Assim, destaca-se os pirazóis que são heterocíclcos que apresentam anel de cinco membros, contendo em sua estrutura dois átomos de nitrogênio adjacentes, nas posições 1 e 2 do anel. A numeração do anel pirazólico inicia pelo nitrogênio pirrólrico seguido do nitrogênio píridínico. Os 1*H*-pirazóis em solução estão em equilíbrio entre dois tautômeros, conforme figura 1 (MILLS *et al.*, 2007).

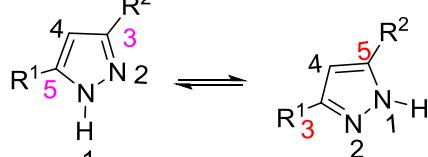


Figura 1: Equilíbrio entre as formas tautoméricas de 1*H*-pirazóis.

Esses heterocíclcos tem uma ampla atividade biológica, alguns exemplos de fármacos que contêm esse núcleo são: o celecoxib (Celebra®) (CARTA *et al.*, 2007), potente antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2); zaleplon (Sonata®), (BY *et al.*, 2005) agente hipnótico não-benzodiazepínico utilizado no tratamento da insônia; fipronil, inseticida (carrapaticida) que atua bloqueando o canal de cloro do ácido aminobutírico (GABA) e o sildenafil (Viagra), usado contra a impotência masculina (PAL *et. al.*, 2012). (Figura 2).

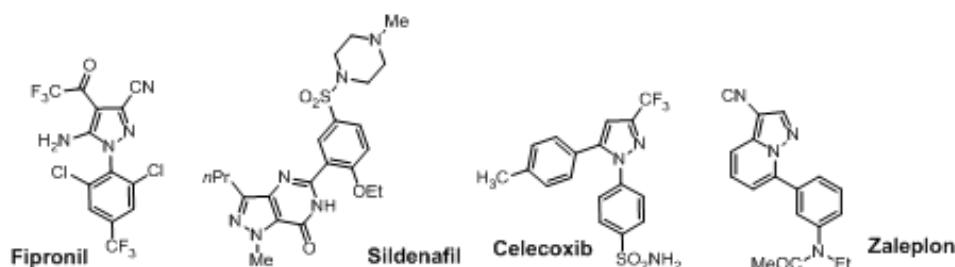


Figura 2. Estruturas de pirazol com atividade biológica.

Além do anel pirazólico, os grupamentos halogenados apresentam grande importância para atividade biológica em moléculas orgânicas uma vez que conferem mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas dos compostos. Deste modo, recebe destaque compostos que contenham o grupo trifluorometil (CF_3) como substituinte, pois o mesmo tem-se mostrado importante tanto no ponto de vista sintético, atuando como intermediário químico do ponto de vista biológico apresentando propriedades farmacológicas diversificadas. Os compostos fluorados apresentam boa lipofilicidade que permite uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico (MARTINS *et. al.*, 2004).

Devido a suas inúmeras propriedades descritas para os compostos heterocíclicos que contem nitrogênio e CF_3 o objetivo desse trabalho foi realizar a síntese de novos aminopirazóis trifluormetilados visando compostos com potencial atividade biológica.

2. METODOLOGIA

Procedimento experimental para síntese da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-onas (3)

Em um balão de 100 mL contendo clorofórmio (20 mL), adicionou-se 30 mmol de trietyl ortoacetato **1**, 68 mmol de piridina e foi adicionado em gotas 61 mmol de anidrido trifluoroacético **2** diluído em clorofórmio (10 mL) sob agitação magnética a 0 °C por 3 h. Após a adição, elevou-se a temperatura para 25 °C por 24 h. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução gelada de bicarbonato de sódio 10% (NaHCO_3 1x10 mL), lavada com água destilada gelada (H_2O 2x10 mL), seca com sulfato de magnésio (MgSO_4), filtrada e o solvente orgânico remanescente foi removido através do evaporador rotativo sem necessidade de purificação.

Procedimento experimental para síntese das enaminonas (5a-h)

Em um balão de 50 mL adicionou-se 2 mmol da β -dietoxi **3** e 15 mL de acetonitrila HPLC e em seguida foi gotejada uma solução de 2,1 mmol de aminas substituídas **4a-g** com 15 mL do mesmo solvente, o sistema permaneceu a temperatura ambiente e sob agitação durante 18 h. Em seguida, a acetonitrila foi removida em um evaporador rotativo e o clorofórmio foi adicionado mistura reacional, a qual foi lavada com água destilada (H_2O 6x10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio (MgSO_4), filtrada e o solvente remanescente foi removido através do evaporador rotativo sem necessidade de purificação.

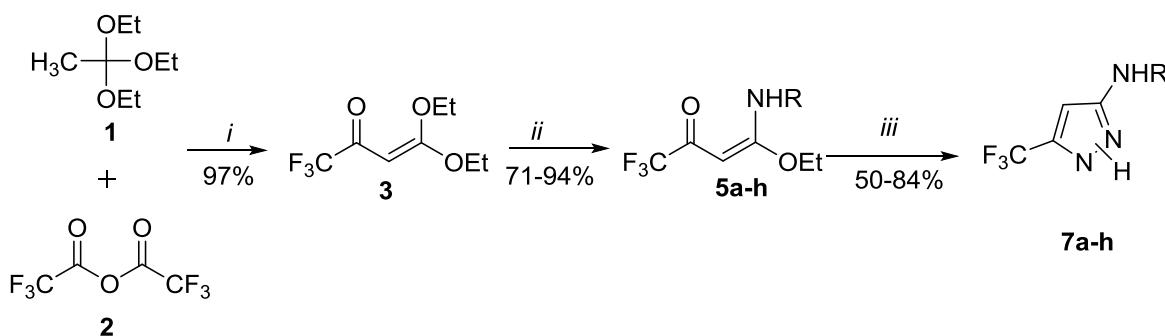
Procedimento experimental para síntese dos aminopirazóis (7a-h)

Em um balão de 50 mL, foi adicionado 1 mmol de β -enaminona **5a-g**, 1,1 mmol do dicloridrato de hidrazina **6b** e 2 mmol trietilamina em etanol (30 mL). Elevou-se à temperatura de refluxo do solvente e manteve-se a reação por 48 h. Após o tempo reacional, o solvente foi removido com o auxílio de um evaporador rotativo, a solução foi solubilizada em clorofórmio (30 mL) e lavada com água destilada (3x10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido no evaporador rotativo. Foram obtidos os produtos **7a-g** após a purificação, sendo que os compostos **7c**, **7d**, **7f** e **7h** foram purificados por cromatográfica em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila como eluente; os compostos **7e** e **7g** foram recristalizados com diclorometano a frio; o composto **7b** foi recristalizado com etanol e água 60%; a molécula **7a** foi obtida sem necessidade de purificação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os aminopirazois foram sintetizados a partir de três etapas de reação, onde na primeira etapa ocorreu uma reação de acilação do trietilortoacetato **1** com anidrido trifluoracético **2**, a segunda etapa decorreu através de uma reação de substituição nucleofílica do composto **3** com sete aminas **4a-h**, por fim a terceira etapa de reação foi realizada através de uma reação de ciclocondensação entre o dinucleófilo dicloridrato de hidrazina **6** variando as β -enaminonas **5a-h** dieletrófilicas. Dessa maneira, foram obtidos oito aminopirazóis **7a-h** com rendimentos de moderados a excelente, sendo que cada aminopirazol, exceto **7a**, foi necessário uma purificação diferente, devido as suas distintas características físicas e químicas.

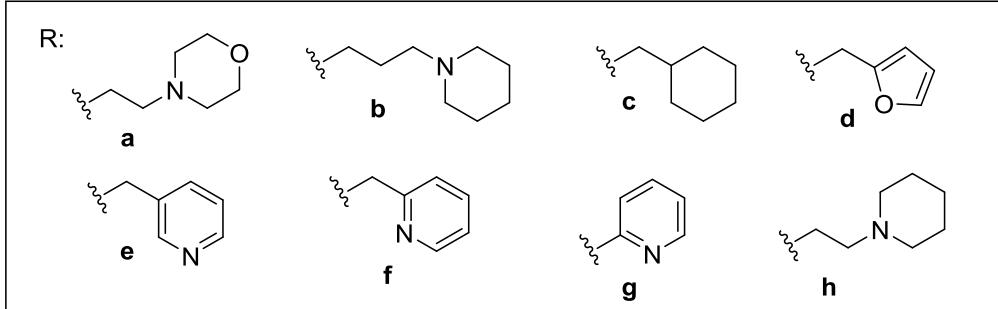
Esquema 1.



i. Piridina, CHCl₃, 0°C, 3 h - t.a., 24 h

ii..NH₂R **4a-h**, MeCN, t.a., 18 h

iii: NH₂NH₂.2HCl **6**, Et₃N, Etanol, 78 °C, 48 h



Cabe ressaltar que todos aminopirazóis sintetizados são inéditas na literatura e foram caracterizadas por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C. Essas técnicas também foram utilizadas para confirmar a formação do material de partida **3** e das enaminonas **5a-h**. As fórmulas moleculares, pesos moleculares, rendimentos, pontos de fusão e coloração estão presentes na Tabela 1, podendo ser observado que seis aminopirazois trifluorometilados são sólidos e que apresentam um ponto de fusão com valores variando de 71-150 °C e dois compostos são óleos

Tabela 1. Propriedades físicas e rendimentos aminopirazóis 7a-h.

Comp.	Fórm. Mol (g/mol)	P.M. (g/mol)	Rend. ^a (%)	p.f. ^b (°C)	Coloração
7a	$C_{10}H_{15}F_3N_4O$	264,56	75	óleo	Castanho
7b	$C_{12}H_{19}F_3N_4$	276,31	63	95 – 97	Branco
7c	$C_{11}H_{16}F_3N_3$	247,27	65	75 – 77	Verde
7d	$C_9H_8F_3N_3O$	231,18	84	óleo	Castanho
7e	$C_{10}H_9F_3N_4$	242,21	50	148 – 150	Branco
7f	$C_{10}H_9F_3N_4$	241,22	60	117 – 119	Amarela
7g	$C_9H_7F_3N_4$	228,18	50	71–73	Branco
7h	$C_{11}H_{17}F_3N_4$	262,28	55	115 – 117	Castanho

^aRendimento dos compostos isolados. ^bEquipamento não calibrado.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, foram sintetizadas a partir de três etapas de reação oito aminopirazóis trifluormetilados inéditos por meio de reação de reação de ciclocondensação com rendimentos moderados a excelente, tornando os mesmos suscetíveis para teste com enzima acetilcolinesterase.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.F. Química Medicinal: As bases moleculares de ação dos fármacos, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p. 53-81.

BY, S.K.; GIBBS, R.A. A mild and efficient one-step synthesis of quinolines, *Tetrahedron lett.*, v.46, n.10, p.1647-1649, 2005.

CARTA, A.; LORIGA, M.; PGLIETTI, G.; FERRONE, M.; FERMEGLIA, M.; PRIEL, S.; SANNA, T.; IBBA, C.; COLLA, P.; LODDO, R. Design, synthesis, and preliminary in vitro and in silico antiviral activity of [4,7] phenantrolines and 1-oxo-1,4-dihydro-[4,7]phenantrolines against single-stranded positive-sense RNA genome viruses, *Bioorg. med. chem.*, v.15, n.5, p. 1914-1927, 2007.

KASCHERES, C.M. The chemistry of enaminones, diazocarbonyls and small rings: our contribution. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.14, v.6, p. 945-969, 2003.

MARTINS, M.A.P.; CUNICO, W.; PERREIRA, C.M.P.; SINHORIN, A.P.; FLORES, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.C. 4-Alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones: Preparation and applications in heterocyclic synthesis, *Org. Synth.*, v.1, n.4, p.391-403, 2004.

MILLS, K.; JOULE, J.A. **Heterocyclic Chemistry at a Glance**, New Delhi: Blackwell Publishing, ed.2º, p.6, 2007.

PAL, B. D.; SAHA, S.; SINGH, S. Importance of pyrazole moiety in the field of câncer. *Int. J. Pharm. Sci.*, v.4, n.2, p.98-104, 2012.