



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CAMPUS UFRJ - MACAÉ

CURSO DE FARMÁCIA



PAULA BORGES DE NEGREIROS E SOUZA

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS
AZÓLICOS SUBSTITUÍDOS ANÁLOGOS DA CHALCONA COM
POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

MACAÉ

JULHO/2015

PAULA BORGES DE NEGREIROS E SOUZA

Título: Estudos visando a Síntese de Novos Derivados Azólicos Substituídos Análogos da Chalcona com Potencial Atividade Biológica

Monografia Apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – *Campus* Macaé, como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dr^a. Adriana de Oliveira Gomes

MACAÉ

JULHO/2015

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu falecido pai que, com todo seu amor por mim, não mediu esforços para que eu concluísse esta etapa da minha vida.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer de todo o meu coração,

À Deus por ter me dado força e coragem durante toda esta longa caminhada, permitindo que eu conseguisse concluir uma etapa tão importante da minha vida.

Ao meu pai, que me inspirou a ser uma pessoa forte e determinada, pelo carinho, apoio e segurança que me ofereceu até quando não estava mais presente nos meus dias.

À minha Orientadora, Adriana de Oliveira Gomes, pela competência profissional e pelo incentivo que tornou possível a conclusão desta monografia. Agradeço também pela compreensão de meus limites e ousadias, auxiliando-me com sua sabedoria de forma imprescindível para a elaboração deste trabalho. Foram valiosas suas contribuições para o meu crescimento intelectual e pessoal.

Ao meu namorado Matheus, por ter me tornado a pessoa mais feliz e amada do mundo. Obrigada por estar sempre presente na partilha de minhas conquistas e frustrações, me ajudando a tomar decisões muito importantes durante esse tempo.

Aos meus sogros Lilian e Wlamir, pelo apoio, incentivo, compreensão, amor e principalmente pelo companheirismo, sendo grande parte da minha fonte de forças nesta longa trajetória.

Aos meus tios Aluysio e Fernanda, que me “adotaram” e me deram muito carinho, durante todo o tempo que morei no Rio de Janeiro, participando da minha vida de maneira fundamental, compartilhando conversas, dúvidas, certezas e incertezas e muitas emoções.

As minhas queridas amigas Nathália, Fernanda, Danielly e Thalita as quais pude desfrutar os melhores momentos de descontração, aprendizado, motivação e amizade. Obrigada por torcerem por mim e me incentivarem não somente na vida profissional, mas também no meu crescimento pessoal.

À minha melhor amiga Evelyn, que de forma especial e carinhosa sempre se manteve ao meu lado, me dando força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades, preocupando-se até com os problemas pessoais que surgiram durante

os meus dias. Obrigado por contribuir com tantos ensinamentos, tantas palavras de força e ajuda. Espero um dia conseguir retribuir tudo o que fez por mim.

Ao professor Mário Schultz e ao técnico Roberto, funcionários do NUPEM/UFRJ, pela competência profissional e por se disporem a me ajudar na parte analítica do meu trabalho.

Ao professor Ricardo Menegatti, da Universidade Federal de Goiás, por ter sido tão gentil e ter se disposto a me auxiliar na elucidação dos espectros.

À professora Juliana Montani, por ter me proporcionado bons momentos enquanto foi minha orientadora e por permitir que nosso relacionamento ultrapassasse a vida acadêmica e se tornasse um laço eterno de amizade e gratidão. Agradeço por compartilhar momentos difíceis e felizes durante esta caminhada, me orientando com palavras de aconchego e sabedoria que me deram forças para retornar a faculdade e continuar o meu estudo.

Obrigada a todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um. Amo vocês.

“Algumas pessoas marcam a nossa vida para sempre, umas porque nos vão ajudando na construção, outras porque nos apresentam projetos de sonho e outras ainda porque nos desafiam a construí-los”.

Rommel Augusto da Silva Castro

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Química Medicinal e a obtenção de novos fármacos	1
1.2. Propriedades Físico-Químicas e Atividade Farmacológica	2
1.2.1. Estudo teórico das propriedades físico-químicas e toxicidade <i>in silico</i> – Software OSIRIS®	3
1.2. Química de produtos naturais	4
1.3. Chalconas	5
1.3.1. Síntese de Chalconas	10
1.4. Compostos Heterocíclicos	12
1.4.1. Pirazóis	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVO	18
3.1. Objetivo Geral	18
3.2. Objetivo Específico	18
4. METODOLOGIA SINTÉTICA	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5.1. Discussão dos Resultados	20
5.1.1. Síntese do derivado 4-clorofenil-1 <i>H</i> -pirazol	22
5.1.2. Obtenção do derivado 4-clorofenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbaldeído	24
5.1.3. Obtenção dos análogos das chalconas	28
5.1.4. Previsão das propriedades farmacocinéticas das moléculas	32
6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	35
6.1. Conclusão	35
6.2. Perspectivas	35
7. EXPERIMENTAL	36
7.1. Materiais e Métodos	36
Síntese do derivado 4-clorofenil-1 <i>H</i> -pirazol	36
Síntese do derivado 4-clorofenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbaldeído	36
Síntese dos análogos das chalconas – derivados (16a-e)	37
Obtenção do derivado (16a-e)	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do medicamento captopril	2
Figura 3: Salicilatos que marcaram o desenvolvimento dos fármacos de origem natural	4
Figura 3: Estrutura geral das chalconas	5
Figura 4: Chalconas substituídas farmacologicamente ativas	6
Figura 5: Estereoisômeros da chalcona	7
Figura 6: Heterociclos nitrogenados com elevada atividade biológica	9
Figura 7: Síntese do núcleo fundamental das chalconas	10
Figura 8: Síntese de Chalconas via reação de acoplamento de Susuki	11
Figura 9: Síntese de Chalcona por acilação de Friedel-Crafts	12
Figura 10: Heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos	13
Figura 11: Estrutura dos medicamentos campeões de vendas em 2009	14
Figura 12: Estrutura química do pirazol e substituições em metil e fenil pirazol	15
Figura 13: Estrutura química da dipirona sódica - Novalgina®	16
Figura 14: Estratégias de modificações moleculares	20
Figura 15: Estrutura química dos derivados obtidos (16a-e)	30
Figura 16: Previsão das propriedades farmacocinéticas e Potencialidade de uso do derivado (16a)	32
Figura 17: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16b)	32
Figura 18: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16c)	33
Figura 19: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16d)	33
Figura 20: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16e)	34

ÍNDICE DE ESQUEMAS E TABELAS

Esquema 1: Biossíntese dos flavonóides e chalconas	8
Esquema 2: Metodologia sintética de obtenção dos derivados (16a-e)	19
Esquema 3: Síntese do derivado 4-clorofenil-1 <i>H</i> -pirazol	22
Esquema 4: Mecanismo sintético de reação de condensação para obtenção do pirazol	23
Esquema 5: Síntese do derivado 4-clorofenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbaldeído	25
Esquema 6: Mecanismo de Obtenção do aldeído por Vilsmeier-Haack	26
Esquema 7: Síntese dos derivados (16a-e)	28
Tabela 1: Rendimentos, Pontos de Fusão e Principais Absorções do Espectro na Região do Infravermelho do derivado (12) em pastilha de KBr	24
Tabela 2: Rendimentos, Pontos de Fusão e Principais Absorções do Espectro na Região do Infravermelho do derivado (14) em pastilha de KBr	27
Tabela 3: Rendimentos, Pontos de Fusão e Principais Absorções do Espectro na Região do Infravermelho dos derivados (16a-e) em pastilha de KBr	31
Tabela 4: Previsão das propriedades farmacocinéticas para os derivados (16a-e)	34

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro na região do infravermelho do derivado (14)	46
Espectro 2: Espectro na região do infravermelho do derivado (16a)	46
Espectro 3: Espectro na região do infravermelho do derivado (16b)	47
Espectro 4: Espectro na região do infravermelho do derivado (16c)	47
Espectro 5: Espectro na região do infravermelho do derivado (16d)	48
Espectro 6: Espectro na região do infravermelho do derivado (16e)	48

LISTA DE ABREVIACOES

C.C.F – Cromatografia em camada fina

TMP-1,1,3,3-tetrametoxipropano

cm⁻¹ – Centímetro recíproco

EtOH – Etanol

IV – Infravermelho

PF – Ponto de fusão

MM – Massa molecular

DMF- N,N-dimetilformamida

TPSA – rea de superfície polar topológica

RESUMO

As chalconas são substâncias naturais encontrada nas plantas ou obtidas sinteticamente, cuja estrutura relativamente simples e a diversidade de atividades farmacológicas, como por exemplo, antibacteriana, antitumoral e antiinflamatória, tem despertado interesse na obtenção de novos compostos. Devido às inúmeras possibilidades de substituições atribuídas ao seu anel aromático, é um produto natural de bastante interesse para obtenção de novos análogos com interessantes atividades biológicas. Em busca de novos fármacos e a partir de substâncias já descritas na literatura, foi feito um planejamento sintético de novos derivados pirazólicos contendo o núcleo das chalconas com potencial atividade biológica. A primeira etapa envolveu uma reação entre 4-clorofenilhidrazina e 1,1,3,3-tetrametoxipropano, em meio ácido, levando à obtenção do 4-clorofenil-1*H*-pirazol. Na segunda etapa, foi realizada uma formilação utilizando o método de Vislmeier-Haack, formando o 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído. A terceira etapa foi feita a partir da condensação de Claisen-Schmidt, entre o aldeído pirazólico e cetonas aromáticas substituídas, em meio básico, resultando na síntese de 5 derivados pirazólicos. A metodologia empregada demonstrou eficiência, apresentando rendimentos razoáveis, entre 70% e 42% e na análise por espectroscopia de IV foi possível verificar a presença de bandas de absorções que corroboram os produtos desejados.

Palavras-chave: Substâncias naturais, pirazóis, atividade biológica

1. INTRODUÇÃO

1.1. Química Medicinal e a obtenção de novos fármacos

A Química Medicinal, segundo definição da IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) “é uma disciplina baseada na química, envolvendo aspectos de ciência biológica, médica e farmacêutica, cuja missão é o planejamento, descoberta, invenção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, o estudo do metabolismo, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica”.

Com os avanços da ciência e tecnologia, vários projetos de pesquisas foram desenvolvidos ou estão em andamento com a finalidade de sintetizar novos compostos orgânicos com interessantes atividades biológicas e que possuam melhor perfil terapêutico diante de fármacos já existentes. A descoberta de novos agentes terapêuticos pode auxiliar a prevenção, tratamento ou cura de doenças como diabetes, câncer e doenças negligenciadas que afetam e matam milhares de pessoas por ano em todo o mundo (WHO, 2010)

A obtenção de um novo fármaco demanda tempo, pois são realizadas várias etapas, de modo que a ação biológica, eficácia e qualidade do medicamento sejam comprovadas antes da comercialização do medicamento. Inicialmente, é necessário investigar e descobrir o alvo terapêutico, em seguida, os protótipos são desenhados. As moléculas são então submetidas a testes e análises que comprovem a sua ação biológica diante do alvo terapêutico de interesse. A molécula representante dos melhores resultados é selecionada como novo candidato a fármaco, sendo realizados então os ensaios clínicos que garantam que o medicamento obtido possa ser comercializado com segurança (CALIXTO, J.B.; JÚNIOR, J.M., 2008).

A elaboração de novos fármacos requer um alto investimento em pesquisas e são poucos os compostos que conseguem ultrapassar as etapas pré-clínicas e clínicas antes de se tornarem de fato um medicamento tornando o retorno financeiro, na maioria das vezes, desinteressante para pesquisas (JUNIOR *et al.*, 2006). Por essa razão, a química medicinal surge como uma estratégia para obtenção de novos fármacos tendo seu método fundamentado na realização de uma varredura

sistemática de compostos naturais ou sintéticos, eleitos em função da diversidade estrutural e suas atividades biológicas, permitindo modificar moléculas estruturalmente conhecidas e criar substâncias análogas candidatas a protótipos de novos fármacos (LIMA, 2007). No setor farmacêutico, é de extrema importância que o desenvolvimento do produto seja submetido a processos inovadores que permitam otimizar suas propriedades, como por exemplo, eficácia, segurança e redução dos efeitos colaterais (SCHWARTZMAN, 2001).

Atualmente, o método de modificação estrutural tem sido uma estratégia bastante utilizada pelas indústrias farmacêuticas, que realizam buscas constantes por inovação para lançar novos produtos no mercado, visando atingir uma melhor colocação diante de seus concorrentes (QUEIROZ e VELAZQUEZ, 2001). O captopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina – ECA) é um bom exemplo de medicamento desenvolvido por meio de estratégia baseada na estrutura, sendo um anti-hipertensivo bastante utilizado atualmente (Figura 1) (LIMA, 2007).

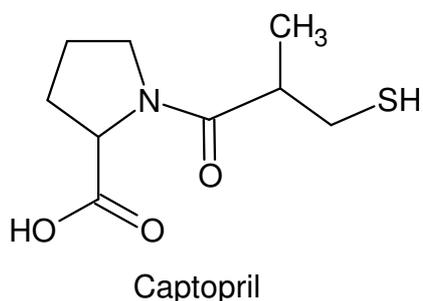


Figura 1: Estrutura química do medicamento captopril

Fonte: LIMA, 2007

1.2. Propriedades Físico-Químicas e Atividade Farmacológica

Segundo BARREIRO 2015, as propriedades físico-químicas de um fármaco são de fundamental importância na etapa de reconhecimento molecular de seu biorreceptor, desencadeando o efeito do composto em seu sítio de ação.

As principais propriedades responsáveis por alterar o perfil farmacoterapêutico de uma molécula são:

- Coeficiente de partição: Responsável por expressar a relação entre o perfil de hidrosolubilidade e liposolubilidade de um fármaco. A taxa de permeabilidade através das biomembranas lipídicas é diretamente proporcional a sua afinidade pela fase orgânica, indicando o melhor perfil de biodisponibilidade.
- Coeficiente de ionização: Representado pelo pK_a , é capaz de expressar, dependendo da natureza química e do pH do meio, a contribuição percentual relativa das espécies ionizadas e não ionizadas.

Tendo visto que a grande maioria dos fármacos ativos por via oral sofrem absorção por transposição a bicamada lipídica, as propriedades físico-químicas são essenciais para que o fármaco consiga atingir a concentração plasmática necessária para desencadear o efeito farmacológico desejado.

1.2.1. Estudo teórico das propriedades físico-químicas e toxicidade *in silico*– Software OSIRIS®

Atualmente, as propriedades físico-químicas teóricas *in silico* dos candidatos a fármacos estão sendo bastante utilizadas com o intuito de minimizar gastos desnecessários, principalmente no que diz respeito aos ensaios biológicos de compostos que futuramente não terão bons resultados farmacocinéticos (HODGSON, 2001; LIPINSKI *et al.*, 2001; VAN DE WATERBEEMD & GIFFORD, 2003; LIPINSKI, 2004; RAWLINS, 2004; KHAN & SYLTE, 2007).

Por meio de programas como Osiris® Property Explorer essas propriedades físico-químicas teóricas podem ser obtidas utilizando como base um banco de dados liberado gradualmente por indústrias farmacêuticas e toda a informação fornecida por este modelo teórico são submetidas a testes de validação que garantam a confiabilidade de seus resultados (STOUCH *et al.*, 2003; TETKO, 2008).

Dados relacionados ao risco de toxicidade (mutagênico, tumorogênico, irritante e efeitos no sistema reprodutor), druglikeness (semelhança com fármacos) e drugscore (índice de aproximação para se tornar um potencial candidato a fármaco). Este último combina valores obtidos de druglikeness, LogP (lipofilicidade), logS (solubilidade), peso molecular e riscos de toxicidade em um único valor de modo a avaliar se o composto tem potencial para se tornar um fármaco com boa biodisponibilidade oral (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>).

1.3. Química de produtos naturais

A química de produtos naturais é a área da química orgânica responsável por isolar e identificar compostos de origem vegetal, marinho ou de micro-organismos, propiciando aumento no número de novas estruturas químicas bioativas para inúmeras indicações terapêuticas (NASCIMENTO, 2015).

Um marco histórico no desenvolvimento de fármacos a partir de produtos naturais ocorreu em 1757 com o descobrimento dos salicilatos, agente antitérmico e analgésico, a partir da planta *Salix Alba* (Figura 2). Em 1828, uma pequena quantidade de salicilina foi isolada do extrato natural (YUNES E CECHINEL FILHO, 2001; DIOGO, 2003). Entretanto, somente em 1860, o ácido salicílico conseguiu ser sintetizado e seu sal sódico a partir do fenol. Em 1898, as propriedades do ácido salicílico de sódio foram otimizadas e descobriu-se então o ácido acetilsalicílico, que apresentava menor acidez, mas mantinha a mesma propriedade analgésica desejada (WEISSMANN, 1991).

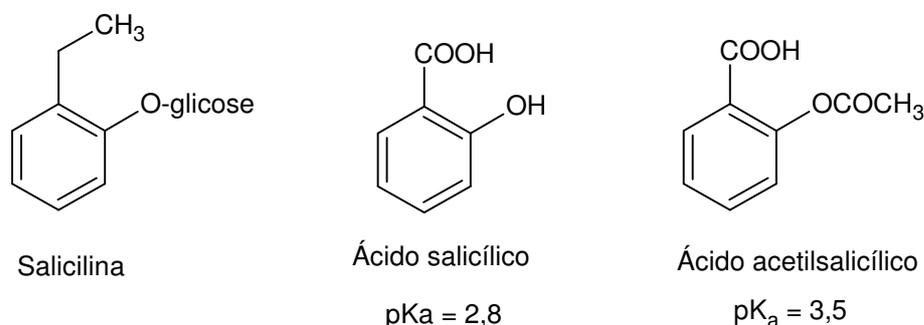


Figura 2: Salicilatos que marcaram o desenvolvimento dos fármacos de origem natural

Fonte: JUNIOR et al, 2006

O ácido salicílico é o princípio ativo da Aspirina®, um dos fármacos mais vendidos atualmente apresentando ação analgésica, antiinflamatória, antipirética e inibição plaquetária (WEISSMANN, 1991; YUNES E CECHINEL FILHO, 2001).

A complexidade e diversidade molecular dos compostos de origem natural tem sido um grande desafio para químicos orgânicos e farmacêuticos desenvolverem novas substâncias químicas bioativas (YUNES, CECHINEL, 2007). A fim de facilitar

a identificação e elucidação das estruturas químicas, moléculas semelhantes a aquelas existentes nos produtos naturais começaram a ser sintetizadas em laboratórios. A partir da modificação estrutural dessas moléculas obtidas, novos protótipos sintéticos foram sendo desenvolvidos originando compostos atuantes pelo mesmo mecanismo farmacológico da molécula de origem, porém, com maior grau de pureza, menor tempo e custo para produção (NOGUEIRA et al, 2009).

Entre os compostos estudados utilizando síntese química, as chalconas, representada na figura 3, vem despertando interesse no planejamento de protótipos de novos fármacos. São substâncias que possuem uma grande diversidade de atividades biológicas, já descritas na literatura e, normalmente, são moléculas pequenas facilmente obtidas por síntese química (NI, 2004; NOWAKOWSKA, 2007). Sua rota sintética é economicamente viável e composta por uma etapa, sendo necessária a utilização de reagentes conhecidos e facilmente obtidos.

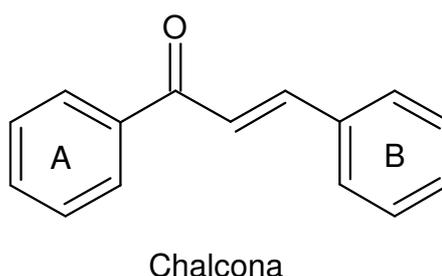


Figura 3: Estrutura geral de uma chalcona

Fonte: CORDEIRO, 2010

1.4. Chalconas

As chalconas são moléculas de estrutura aberta, sendo definidas como cetonas α,β -insaturadas que apresentam o núcleo 1,3-diarilprop-2-en-1-ona e o esqueleto C6-C3-C6. Sua estrutura é composta por dois anéis aromáticos, sendo um diretamente ligado a carbonila (anel A) e o outro ao carbono β da função olefínica (anel B) (ZEIGER e LINCOLN, 2008). A cetona α,β -insaturada presente na estrutura da chalcona vem sendo relacionada com as propriedades farmacológicas, agindo como uma subunidade farmacofórica potencial (BANDGAR et al., 2010; BATOVSKA et al., 2009).

Adicionalmente, as chalconas são compostos pertencentes à família das fitoalexinas, grupo de metabólitos secundários de baixo peso molecular que podem ser encontradas largamente na natureza (ZUANAZZI, 2001; MAZARO et al, 2008). Essas substâncias apresentam uma vasta gama de atividades farmacológicas já descritas na literatura, como por exemplo, atividade antimicrobacteriana (BANDGAR et al., 2010), antifúngica (BOECK et al, 2005), tripanossomicida (CARVALHO et al., 2013), anti-leishmania (YUNES et al., 2006), hipoglicemiante (DAMAZIO et al, 2010), antitumoral (INSUASTY et al., 2010), antileucêmica (PEDRINI et al., 2010), antiinflamatória (JADHAV et al., 2013), antioxidante e citotóxica (VOGEL et al., 2010). A Figura 4 ilustra duas chalconas substituídas com atividade antiinflamatória e atividade antioxidante, respectivamente.

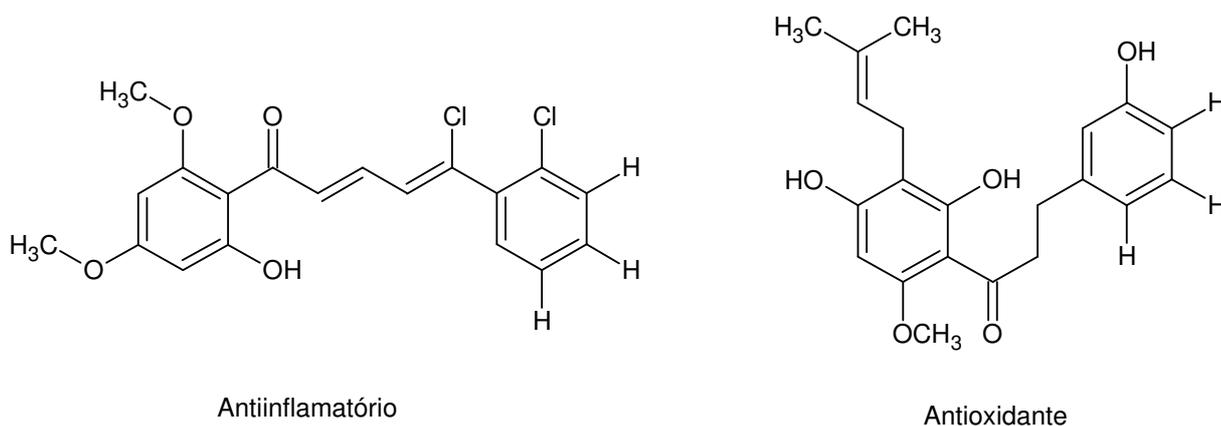


Figura 4: Chalconas substituídas farmacologicamente ativas

Fonte: VOGEL, 2008; JADHAV, 2013.

Elas possuem dois estereoisômeros, (*E*) e (*Z*), representados na Figura 5 e devido a pesquisas comparativas realizadas em extratos vegetais, foi possível comprovar que o isômero *E* é o produto de maior interesse por ser termodinamicamente mais estável do que o isômero *Z* (NI e SIKORSKY, 2004; NOWAKOWSKA, 2007).

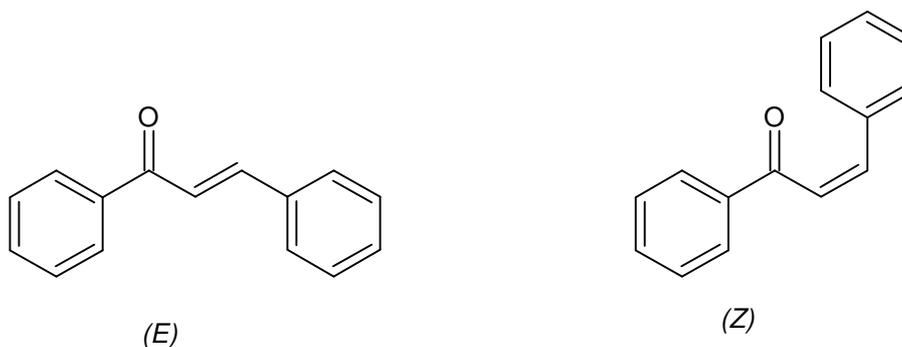
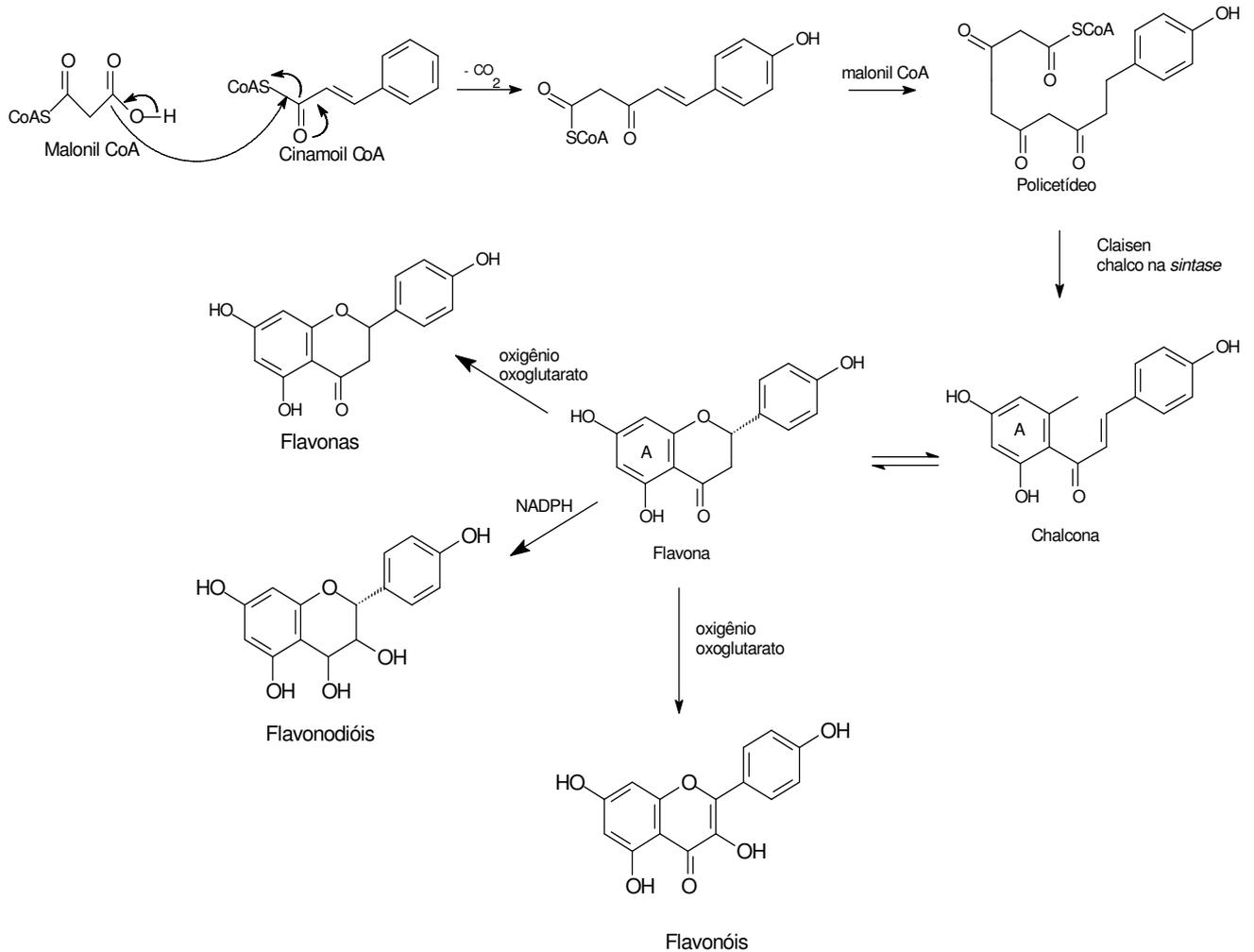


Figura 5: Estereoisômeros da chalcona

Fonte: FONSECA, 2012

As chalconas são substâncias químicas encontradas em abundância nas plantas, possuindo como sua principal característica a pigmentação amarelada. Sua obtenção natural ocorre por meio da via biossintética dos flavonóides, iniciando-se por meio da condensação de Claisen entre uma unidade de cinamoil-CoA com três moléculas de malonil-CoA. A condensação ocorre por meio de um ataque nucleofílico do carbânion da malonil-CoA à carbonila do cinamoil-CoA simultânea à descarboxilação da unidade de malonil. Posterior a adição e descarboxilação das três unidades de malonil-CoA há a formação de um policetídeo. O policetídeo sofre uma condensação de Claisen-Schmidt intramolecular catalisada pela enzima chalcona *sintase*, formando uma chalcona com o anel aromático "A". Essa chalcona possui um padrão de oxigenação *meta* relacionados entre si. Esta chalcona pode sofrer uma reação de Michael gerando uma flavona, sendo que esta isomerização ocorrerá de acordo com suas condições reacionais: o meio básico favorecerá a formação da chalcona e o meio ácido favorecerá a formação da flavona, conforme demonstrado no Esquema 1 (FOWLER& KOFFAS, 2009).



Esquema 1: Biossíntese dos flavonóides e chalconas

Fonte: DEWICK, 2012.

O anel aromático presente na estrutura das chalconas é favorável a inúmeras substituições, permitindo a obtenção de vários compostos com diferentes atividades biológicas (BATOVSKA et al, 2009; ZEIGER, 1998)

Além de serem precursoras na biossíntese das flavonas, as chalconas são utilizadas como esqueleto na síntese dos pirazóis. Os núcleos pirazólicos possuem grande importância no ramo da indústria farmacêutica, apresentando compostos com diferentes atividades farmacológicas já disponíveis no mercado para comercialização, como exemplo o medicamento Celecoxib - Celebra®, um importante antiinflamatório, o Zaleplon - Sonata®, agente hipnótico não benzodiazepínico utilizado no tratamento da insônia e Sildenafil - Viagra®, utilizado

contra impotência sexual masculina, representados na Figura 6 (PENNING et al, 1997; GEORGE, 2001; MONCADA et al, 2004).

Portanto, são compostos de bastante interesse na obtenção de novos análogos com interessantes atividades biológicas aplicáveis a diversas áreas industriais.

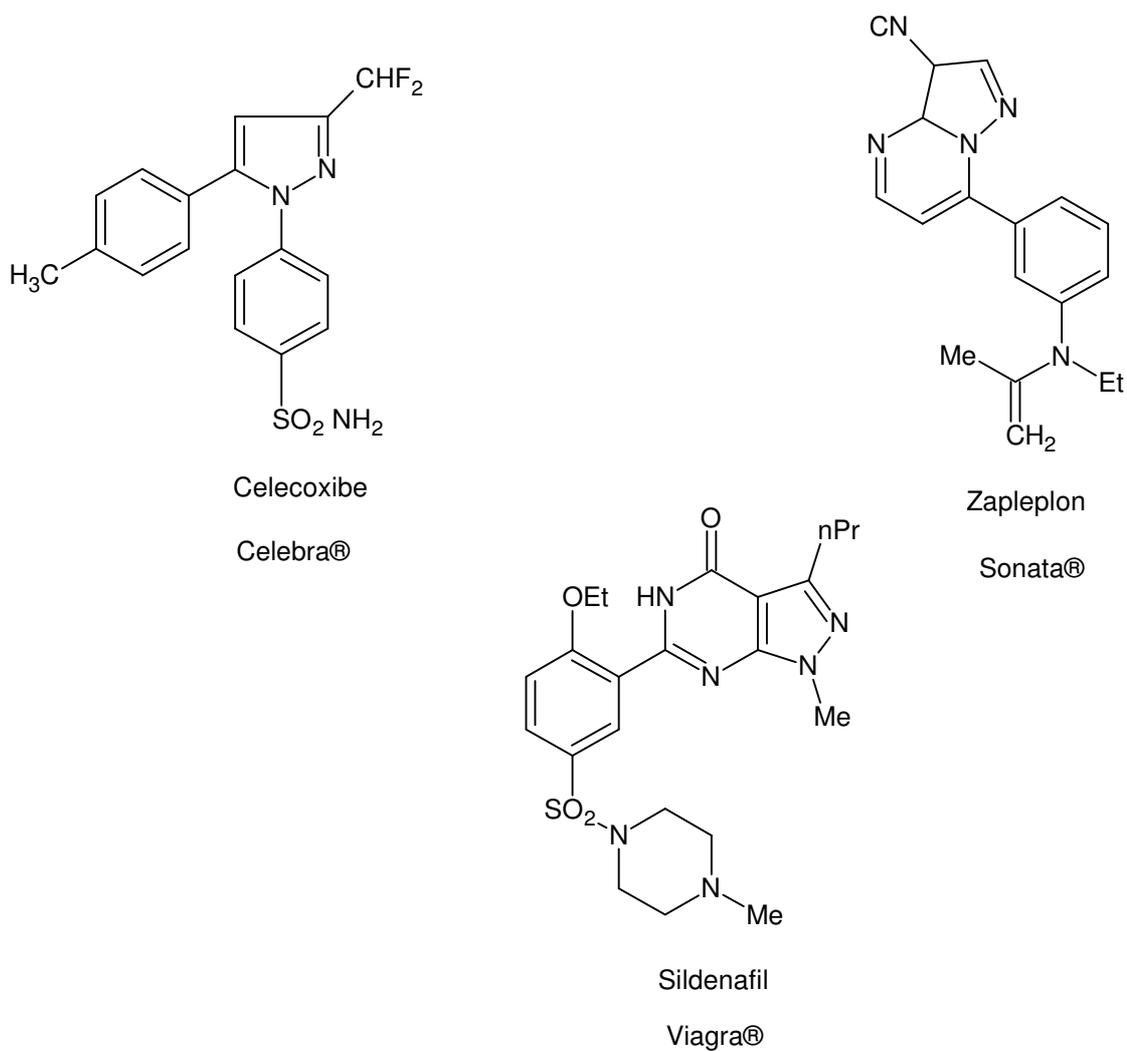


Figura 6: Heterociclos nitrogenados com elevada atividade biológica

Fonte: BENCKE, 2009

1.4.1. Síntese de Chalconas

As chalconas podem ser obtidas sinteticamente por diversos métodos, já descritos na literatura, sendo a metodologia de Claisen-Schmidt uma reação clássica da química orgânica, relativamente simples e que apresenta versatilidade na formação de ligações carbono-carbono (NETO, 2011). Trata-se de uma condensação aldólica cruzada que faz uso de uma acetofenona (1) como reagente para condensar com benzaldeído (2), usando metanol ou etanol como solvente e hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio como catalisador, dando origem a uma dibenzilacetofenona (3) (CALVINO *et al.*, 2006), conforme demonstrado na Figura 7. Esta é uma metodologia considerada versátil e conveniente, embora seus rendimentos possam variar de 5% a 90% (GO *et al.*, 2005).

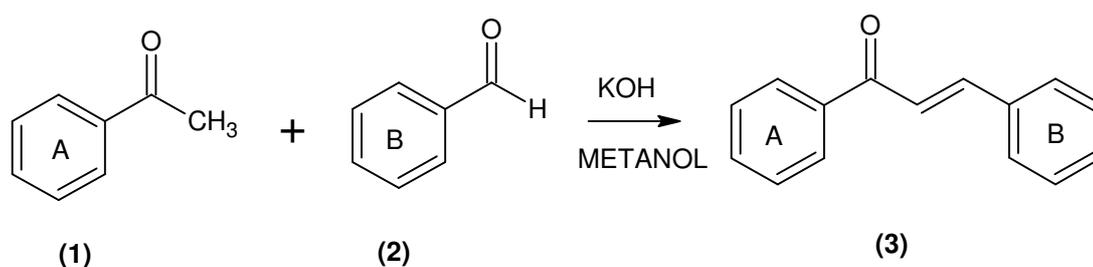


Figura 7: Síntese do núcleo fundamental das chalconas

Fonte: CORDEIRO, 2010

Outra metodologia para obtenção das chalconas é a reação de acoplamento de Suzuki, responsável por formar alcenos conjugados, sendo utilizado cloreto de benzila para formação das mesmas (EDDARIR *et al.*, 2003). Na Figura 8 é possível visualizar um exemplo desta metodologia realizada a partir de ácido *p*-metóxilfenilvinilborônico (**4**) e cloreto de 3,4-dimetóxi benzoila (**5**), formando [1-(3,4-dimetoxifenil)-2propen-3-(4-metoxifenil)-1-ona] (**6**).

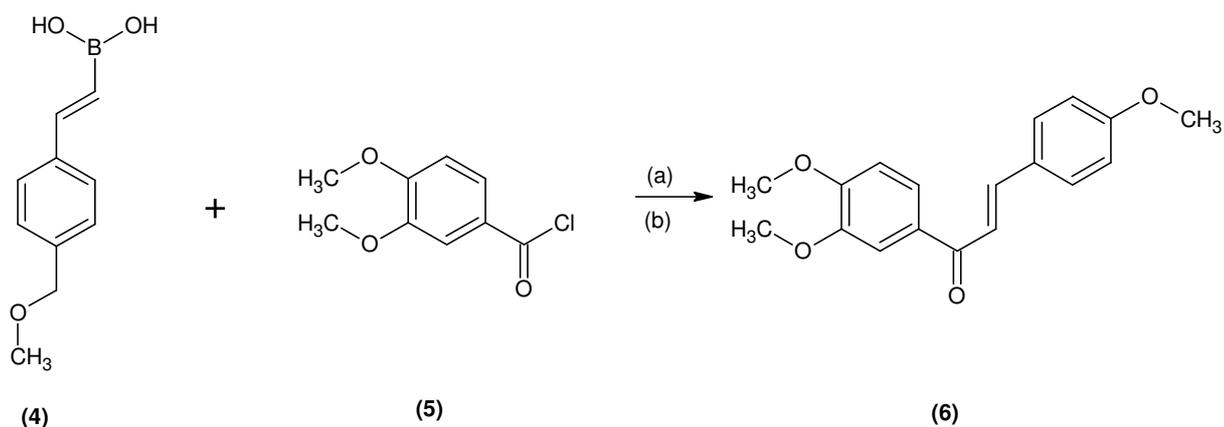


Figura 8: Síntese de chalconas via reação de acoplamento de Suzuki

Fonte: EDDARIR *et al.*, 2003

A acilação de Friedel-Crafts também é outra metodologia sintética para obtenção das chalconas. Esta reação deve ter como um dos reagentes o fenol, para formação do anel A e o outro deve conter os átomos do anel B e os carbonos que formam a ponte entre os dois anéis aromáticos (BUKHARI *et al.*, 2013). Como exemplo, tem-se a reação ocorrida na Figura 9 entre 2,4-dimetil-1,3,5-benzenotriol (7) e cloreto de 3-fenilpropionilo (8), dando origem a 2',4',6'-triidroxi-3',5'-dimetilchalcona (9).

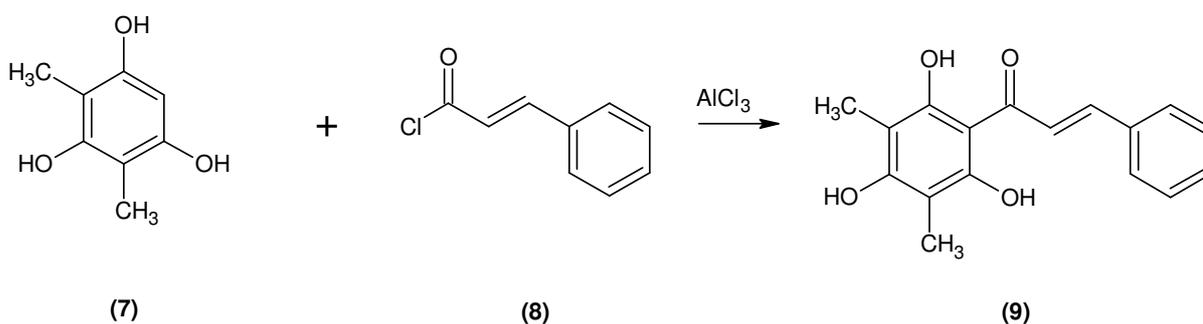


Figura 9: Síntese de chalcona por acilação de Friedel-Crafts

Fonte: BUKHARI *et al.*, 2013

Neste projeto, serão demonstradas algumas estruturas híbridas contendo o núcleo de uma chalcona e anéis heterocíclicos. Sendo assim, a seguir, será apresentada uma breve discussão sobre a aplicabilidade dos heterocíclicos como compostos bioativos.

1.5. Compostos Heterocíclicos

Constituem uma importante classe de compostos que podem ser extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente, se caracterizando como um interessante campo de estudo da Química Orgânica. Os heterociclos que apresentam como substituintes grupos halogenados, como por exemplo, compostos com núcleo pirazólicos, isoxazolínicos e pirimidínicos, tem sido utilizados como intermediários da síntese química para obtenção de novos compostos. Estudos comparativos entre fármacos empregados na terapêutica de pacientes demonstraram que 62% deles são heterocíclicos, ou seja, possuem átomos de elementos distintos do carbono envolvidos em ciclos, tendo alguns exemplos representados na Figura 10 (MELO *et.*

al., 2006). A alta aplicabilidade deles em diversos campos da química como a química medicinal, em fármacos mundialmente prescritos, por exemplo, tem favorecido o crescimento das pesquisas, desenvolvimento de novos produtos e publicações de resultados na literatura (FERREIRA *et al.*, 1999; BURKE *et al.*, 2006).

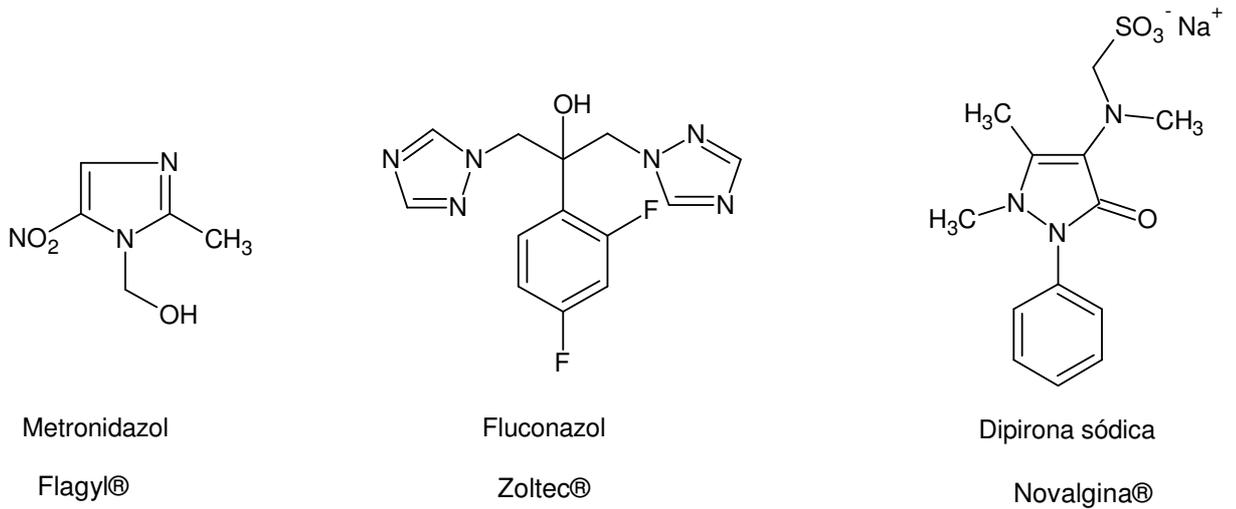


Figura 10: Heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos

Fonte: (MELO *et al.*, 2006)

O crescente interesse pelo desenvolvimento de novos compostos a partir dos heterociclos deve-se ao fato deles apresentarem atividades biológicas interessantes associadas a suas estruturas variáveis e complexas favoráveis a obtenção de derivados com alta aplicabilidade em diversos campos da Química Moderna. (RAM *et al.*, 1997).

Neste contexto, Barreiro (2010) destacou que cinco dos medicamentos de maior impacto, mundialmente vendidos em 2009, também denominados *blockbusters*, Atorvastatina - Lípitor® e Clopidrogel - Plavix®, utilizados na prevenção de ataques cardíacos; Esomeprazol - Nexium®, para o tratamento de úlceras gastrointestinais e Quetiapina - Seroquel®, usado para o tratamento de transtorno bipolar, esquizofrenia e depressão, apresentam anéis heterocíclicos em suas estruturas, conforme apresentado na Figura 11.

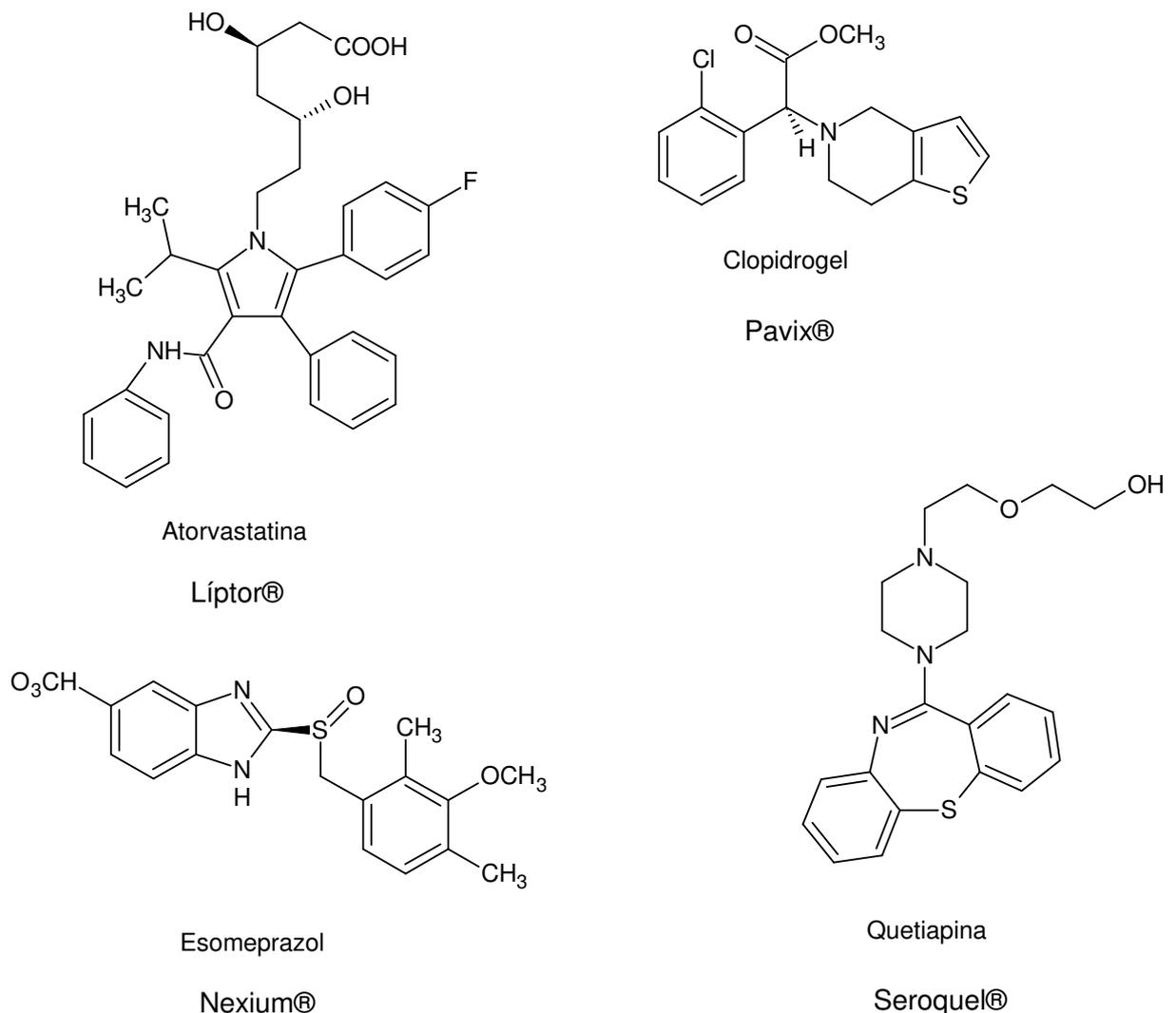


Figura 11: Estrutura dos medicamentos campeões de vendas em 2009.

Fonte: VOLTOLINI, 2010

1.5.1. Pirazóis

Entre as diversas classes de heterociclos existentes estão os compostos pirazólicos, ou pirazóis, cuja estrutura apresenta um anel aromático de 5 membros contendo nitrogênios na posição 1 e 2, podendo o nitrogênio apresentar substituições, como por exemplo, metilpirazol e fenilpirazol, conforme demonstrado na Figura 12 (EICHER & HAUPTMANN, 1995).

São compostos que apresentam importantes atividades farmacológicas como, antiinflamatória (BORNE, 1995), analgésica e antipirética (GURSOY *et al.*, 2000), sendo eficazes no controle da dor.

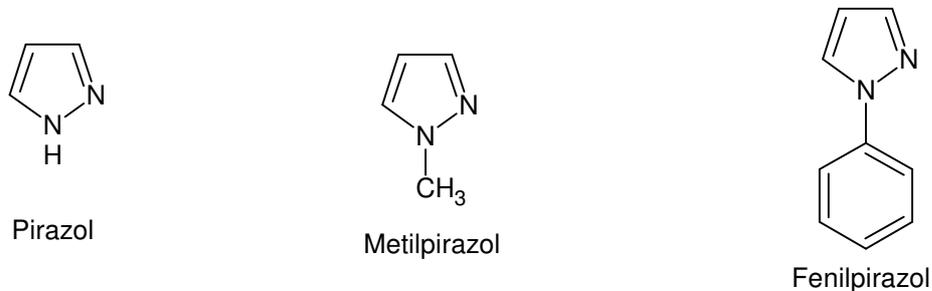
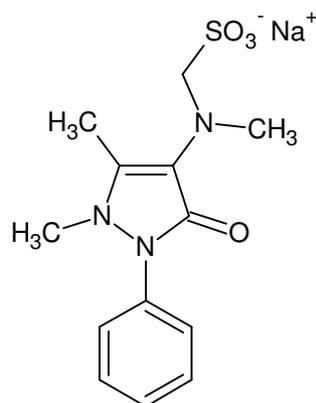


Figura 12: Estrutura química do pirazol e substituições em metil e fenil pirazol

Fonte: SILVA, 2010

No ano de 1921, a dipirona foi obtida e comercializada como a primeira pirazolona de uso clínico, sendo introduzida no Brasil em 1922 com o nome comercial Novalgina®, Figura 13. Por ser um medicamento de baixo custo e alta eficácia, rapidamente ele ganhou popularidade e sua comercialização tomou proporção mundial sendo atualmente o principal analgésico da terapêutica brasileira (ABIFARMA, 2002).



Dipirona sódica

Novalgina®

Figura 13: Estrutura química da dipirona sódica - Novalgina®

Os pirazóis apresentam uma boa gama de atividades biológicas, sendo a obtenção de compostos que contêm o núcleo pirazólico em sua estrutura uma excelente alternativa na busca de moléculas bioativas. Com isso, novas rotas sintéticas estão sendo desenvolvidas no intuito de sintetizar novos derivados ou análogos com aplicações biológicas comprovadas a partir da substituição estratégica do anel aromático (PENNING *et al.*, 1997).

2. JUSTIFICATIVA

O reino vegetal tem contribuído de forma significativa no desenvolvimento e obtenção de novas moléculas bioativas, uma vez que, são responsáveis por fornecer substâncias orgânicas úteis ao tratamento de inúmeras doenças (REICH, 2000). Os produtos naturais conquistaram grande espaço e importância para as indústrias farmacêuticas, sendo utilizado como padrão estrutural de interesse farmacológico para síntese de novos compostos (JUNIOR *et al.*, 2006).

Os metabólitos secundários gerados pelas plantas possuem, em geral, estruturas complexas, mas apresentam atividades biológicas marcantes. A modernização das técnicas de síntese química tornou possível o isolamento de substâncias ativas e obtenção de moléculas sinteticamente modificadas com atividade terapêutica superior ao seu produto de origem (AURICCHIO & BACCHI, 2003; CHAMPEET *et al.*, 2008).

O planejamento de um novo fármaco tem como base a investigação de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, como por exemplo, alvo biológico, potência, seletividade e afinidade. Diversas estratégias de planejamento de fármacos são desenvolvidas e diante disso, a química medicinal ganhou papel de destaque no desenvolvimento de fármacos mais seletivos e seguros através da realização de estudo racional sobre propriedades biológicas, farmacológicas e relação estrutura-atividade (NOGUEIRA *et al.*, 2009). A hibridização molecular é uma estratégia química que envolve a combinação de dois ou mais farmacóforos ou entidades químicas, ligados um com o outro ou fundidos em um conjunto para produzir um novo composto híbrido com possível melhoria nas propriedades farmacológicas, podendo proporcionar modificação na seletividade e redução dos efeitos colaterais indesejáveis (JUNIOR *et al.*, 2007).

A busca por moléculas novas com atividade biológica promissora é constante e a utilização de produtos naturais bioativos como matéria-prima ou molécula-protótipo para a síntese de análogos mais potentes e seletivos tem contribuído significativamente para a obtenção de novos agentes terapêuticos. Diante disso, foi realizado um planejamento para sintetizar novos derivados pirazólicos análogo das chalconas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

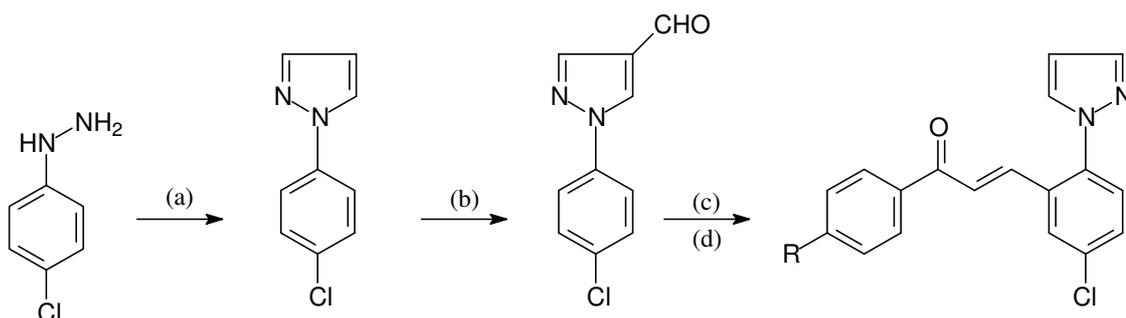
O estudo teve como objetivo geral realizar a síntese de novos derivados heterocíclicos contendo núcleo pirazólico como análogos das chalconas.

3.2. Objetivo Específico:

- Investigações metodológicas sintéticas utilizando a condensação de Claisen-Schmidt entre cetonas aromáticas e derivadas substituídos análogas da chalcona
- Determinação dos pontos de fusão e elucidação estrutural por espectroscopia de infravermelho.
- Investigação das estruturas químicas desenvolvidas sobre as propriedades farmacológicas a partir do software OSIRIS® PropertyExplorer.

4. METODOLOGIA SINTÉTICA

A metodologia sintética para obtenção dos derivados heterocíclicos análogos das chalconas remete a reações da literatura (FINAR & HURLOCK, 1957; FINAR & LORD, 1957; TANG *et al.*, 2010; SUNDURU *et al.*, 2006) e a rota geral, encontra-se descrita abaixo no Esquema 2.



(a) 1,1,3,3-tetrametoxipropano, H_2SO_4 , EtOH, refluxo, 5 horas; **(b)** $[POCl_3 + DMF]$, refluxo, 5 horas, $95^\circ C - 100^\circ C$; **(c)** Cetona aromática substituída, KOH, MeOH, agitação, 24 horas; **(d)** Para $R_1 = H$, $R_2 = EtOH$, $R_3 = Br$, $R_4 = CH_3$, $R_5 = F$

Esquema 2: Metodologia sintética de obtenção dos derivados **(16a-e)**

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Discussão dos resultados

Os derivados pirazólicos análogos das chalconas foram planejados a partir de dados da literatura que mostram a importância da atividade biológica das chalconas, bem como derivados carbohidrazidas (BERNARDINO et al., 2006) sintetizados no ano de 2006 e testados *in vitro* e *in vivo* contra cepas de *Leishmania braziliensis* (CHARRET et al., 2013; CHARRET et al., 2009), com resultados bastante promissores.

Foram empregadas estratégias de modificações moleculares como hibridização molecular e bioisosterismo clássico de anéis para o planejamento destas substâncias, Figura 14.

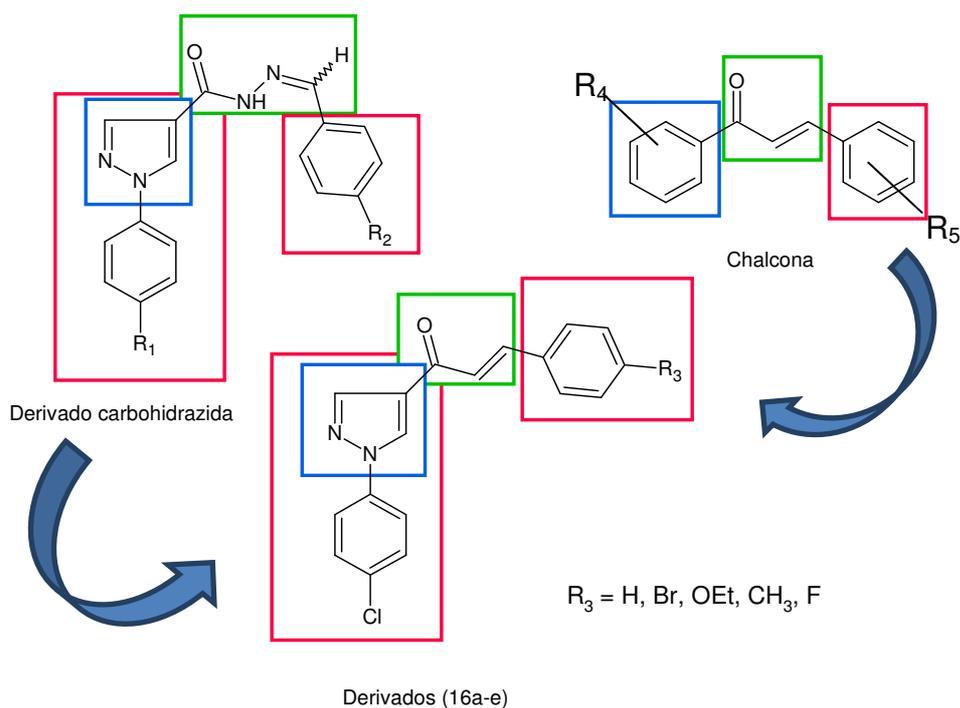


Figura 14: Estratégias de modificações moleculares

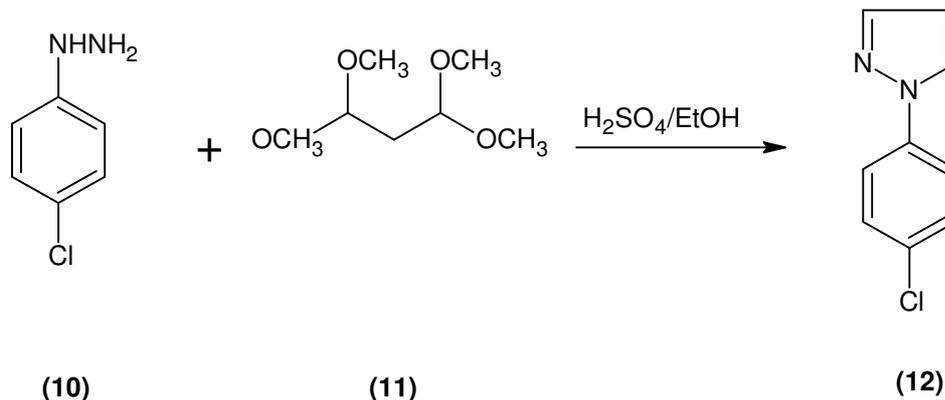
Sendo a hibridação molecular uma estratégia clássica de conjugação de estruturas de compostos bioativos distintos em uma única molécula, é possível verificar sua aplicação nos derivados 16a-e e formação do híbrido de interesse a partir de fragmentos presentes na estrutura do derivado da carbohidrazida e da chalcona. A notável semelhança estrutural entre eles sugere a formação de novos compostos protótipos com atividades semelhantes aquelas já comprovadas na literatura para os dois compostos representados na Figura 14.

Os bioisosterismo é uma estratégia de modificação molecular de um protótipo baseada na troca de fragmentos moleculares. É possível visualizar a aplicação do bioisosterismo de fragmentos presentes na chalcona e no derivado da carbohidrazida nos derivados análogos das chalconas obtidos neste estudo. Os compostos apresentam volume e formas semelhantes, distribuição eletrônica aproximada e provável similaridade nas características físico-químicas, capazes principalmente de apresentarem propriedades biológicas similares que podem ser otimizadas por essa estratégia de modificação estrutural. Com a aplicação de bioisosterismo pode-se analisar a influência da modificação de um átomo ou de um grupo de átomos por seu bioisótero sobre a atividade biológica que o fármaco original apresenta, podendo ser de ação idêntica ou mesmo antagônica.

Com base em resultados já descritos na literatura pela atividade anti-leishmania apresentada pelas chalconas e os resultados promissores obtidos pela síntese do derivado da carbohidrazida contra cepas de *Leishmania braziliensis*, a aplicação dessas estratégias de modificações moleculares sugerem a obtenção de novos protótipos com características promissoras no combate a Leishmania.

5.1.1. Síntese do derivado 4-clorofenil-1*H*-pirazol

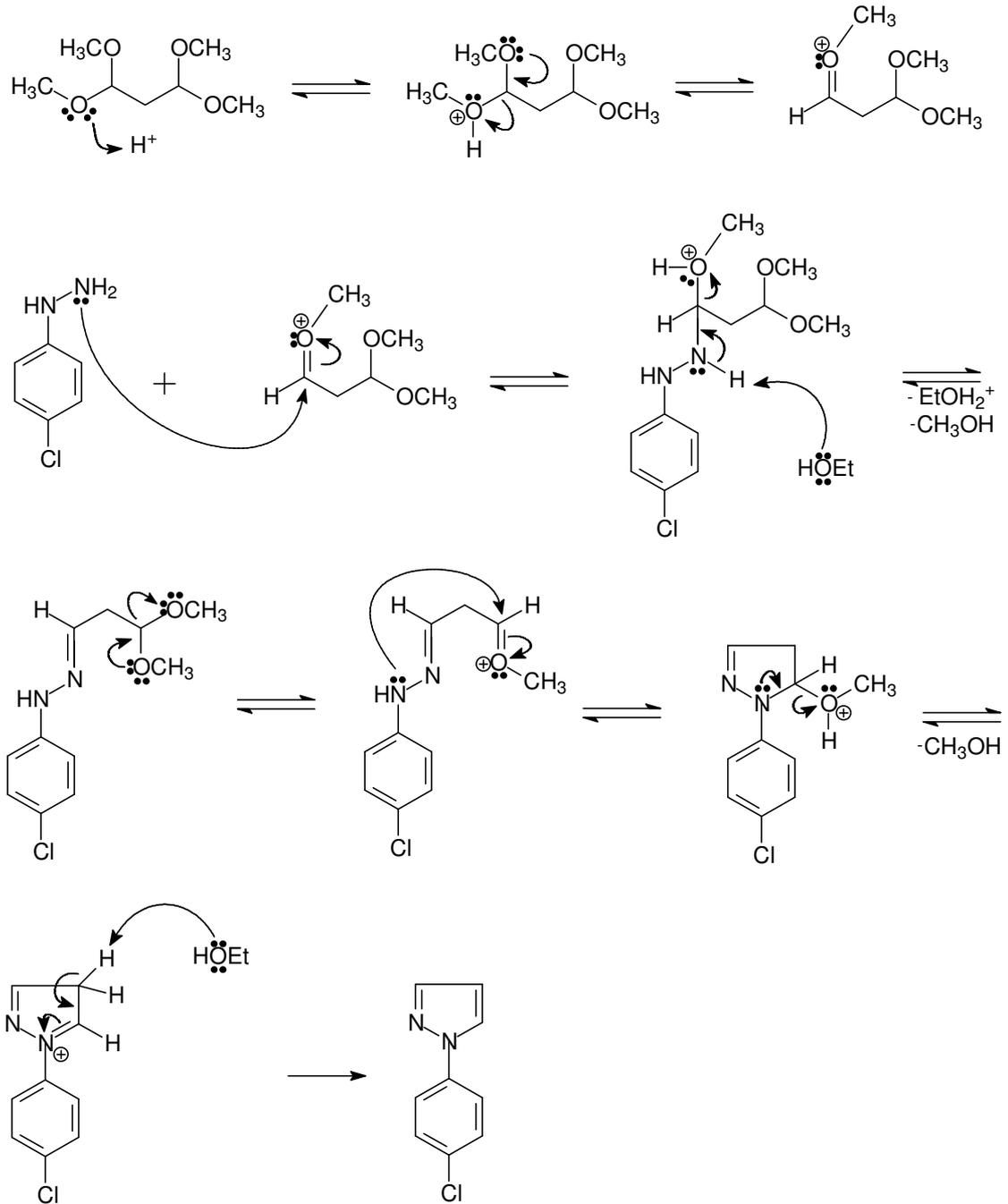
A primeira etapa sintética foi realizada entre 4-clorofenilhidrazina (**10**) e TMP (**11**), em meio ácido, dando origem ao 4-clorofenil-1*H*-pirazol necessário para obtenção dos derivados azólicos de interesse, representado no Esquema 3.



Esquema 3: Síntese do derivado 4-clorofenil-1*H*-pirazol

Fonte: FINAR & HURLOCK, 1957

A reação inicia-se com a protonação do oxigênio de uma das metoxilas, ocorrendo a formação de uma ligação dupla e a liberação de metanol formando um primeiro intermediário. Há a ocorrência de um ataque do nitrogênio proveniente da hidrazina à carbonila do íon intermediário oriundo do tetrametoxipropano. Posteriormente há a ocorrência do prototropismo, dando origem ao segundo intermediário. O etanol presente no meio reacional abstrai um hidrogênio do nitrogênio da hidrazina, liberando metanol e EtOH₂⁺, formando o terceiro intermediário. Em seguida há um rearranjo intramolecular e a ocorrência de um segundo prototropismo, formando o quarto e quinto intermediários, possuindo um ligante com estrutura fechada. Em seguida ocorre o deslocamento da nuvem eletrônica liberando metanol no meio, formando o sexto intermediário. O etanol abstrai um segundo hidrogênio recuperando a aromaticidade e formando o fenilpirazol, conforme descrito no Esquema 4.



Esquema 4: Mecanismo sintético de reação de condensação para obtenção do pirazol

Fonte: FINAR & HURLOCK, 1957

Tabela 1: Rendimentos, Pontos de Fusão e Principais Absorções do Espectro na Região do Infravermelho do derivado **(12)** em pastilha de KBr

Substância	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	Ponto de Fusão (°C) Literatura	IV (cm ⁻¹)
(12)	56,7%	55-56	51	1590 (C=C) 1530 (C=N) 1089 (C-Cl)

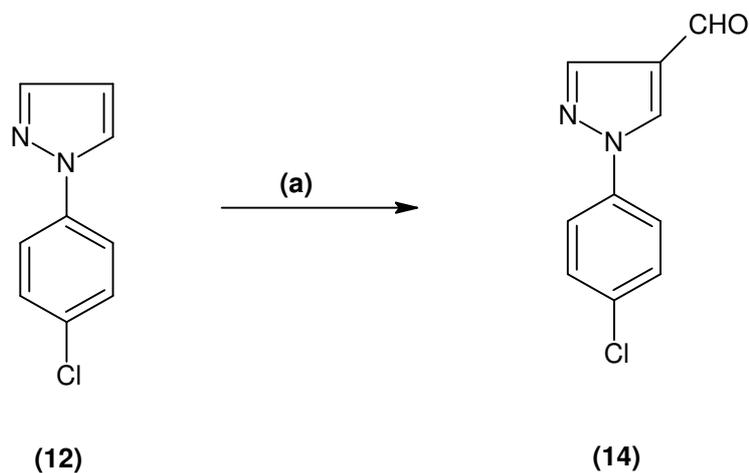
O derivado **(12)** obtido na primeira etapa sintética apresentou rendimento razoável em torno de 57%, que pode ser justificado por influência de impurezas provenientes do meio reacional. O ponto de fusão foi determinado em triplicata e o resultado encontrado, 55-56°C foi próximo ao ponto de fusão descrito na literatura para esse composto. Na análise realizada por espectroscopia de infravermelho foi possível verificar bandas de absorção de C=C do anel aromático em 1.590 cm⁻¹, C=N, proveniente do anel pirazólico, em 1.530 cm⁻¹ e C-Cl em 1.089 cm⁻¹, conforme esperado para este composto.

5.1.2. Obtenção do derivado 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído

Os aldeídos pirazólicos foram sintetizados a partir de duas metodologias: Reação de Duff e Reação de Vismeyer-Haack. Com isso, foi possível concluir que as condições reacionais de Duff, apesar de muitas tentativas, não possuíam rendimentos satisfatórios e, por essa razão, a metodologia sintética a de Vismeyer-Haack foi selecionada para obtenção do aldeído.

A segunda etapa sintética foi realizada utilizando como metodologia a formação de Vismeyer-Haack. Partindo-se da reação entre DMF e POCl₃ houve a formação do complexo de Vismeyer-Haack. Posteriormente, o derivado formado na 1ª etapa da síntese **(12)** foi formilado na posição 4 do anel pirazólico, formando o intermediário aldeídico 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído **(14)**, representados no Esquema 5.

Esta é uma reação um pouco complexa de ser realizada devido a necessidade de utilização de oxicloreto de fósforo (POCl_3), que é um reagente de difícil aquisição e por utilizar aquecimento no meio reacional, deve-se tomar bastante cuidado na manutenção da temperatura descrita pelo método, pois os produtos podem ser degradados diante de elevadas temperaturas (MASURIER *et al.*; 2008).



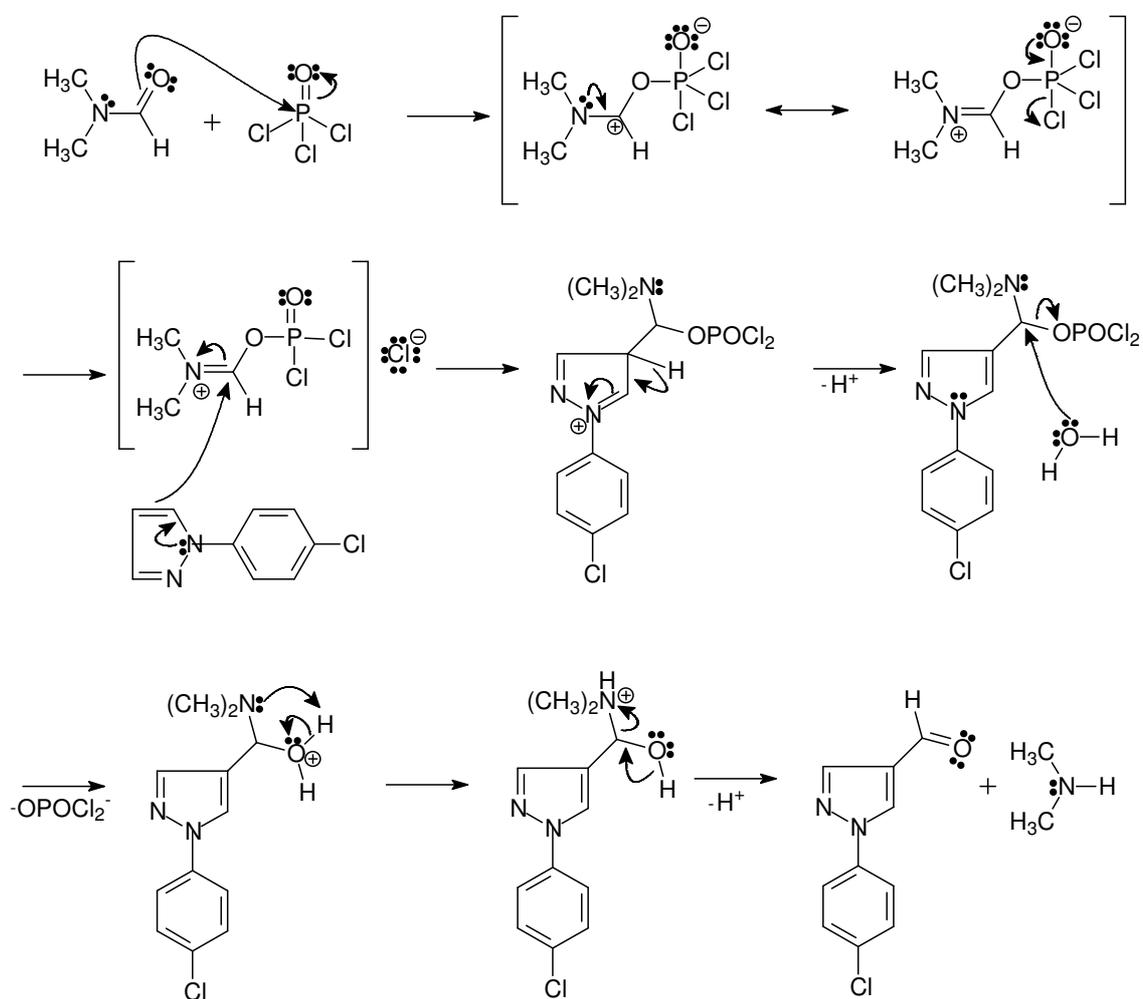
Condições reacionais:

(a) = $[\text{POCl}_3 + \text{DMF}]$, refluxo, 5 horas, 95°C - 100°C

Esquema 5: Síntese do derivado 4-clorofenil-1H-pirazol-4-carbaldeído

Fonte: FINAR & HURLOCK, 1957

O mecanismo sintético para obtenção do intermediário aldeídico está representado no Esquema 6 e inicia-se com o ataque nucleofílico da nuvem eletrônica proveniente da carbonila ao fósforo, em seguida há deslocalização do par de elétrons formando o segundo intermediário. Este composto sofre um ataque nucleofílico do fenil-pirazol oriundo da etapa (a), originando o terceiro intermediário. Em seguida há a ocorrência da eliminação de um hidrogênio para a formação da dupla ligação. A água do meio reacional efetua um ataque nucleofílico liberando OPOCl_2^- . Ocorre uma segunda eliminação para a recuperação da aromaticidade e formação do produto final.



Esquema 6: Mecanismo de obtenção do aldeído por Vilsmeier-Haack

Fonte: FISCHER et al., 1925; VILSMEIER & HAACK, 1927.

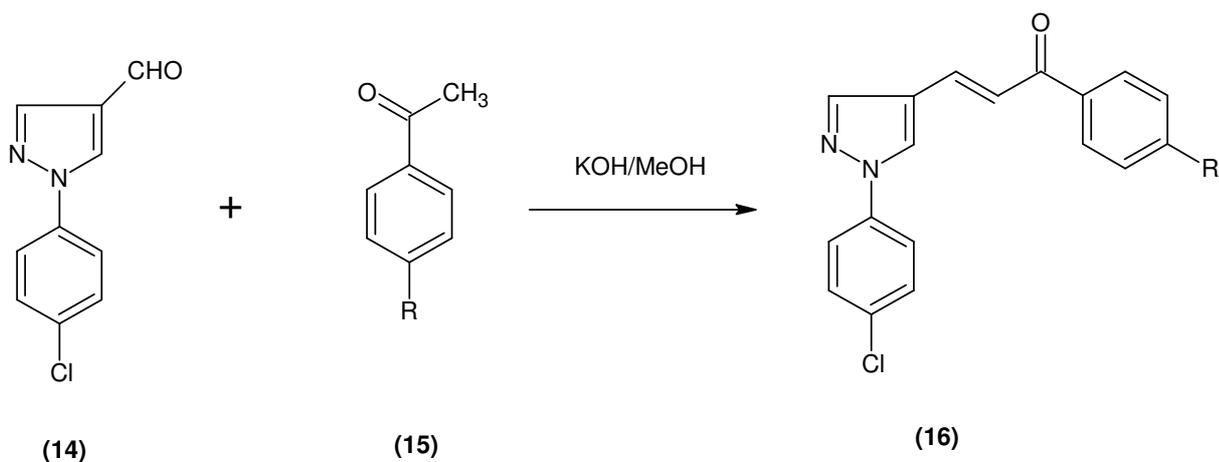
Tabela 2: Rendimentos, Pontos de Fusão e Principais Absorções do Espectro na Região do Infravermelho do derivado **(14)** em pastilha de KBr

Substância	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	IV (cm ⁻¹)
(14)	91%	95-97	1.667 (C=O) 1.551 (C=N) 824 (C-H ar)

O derivado **(14)** obtido na segunda etapa sintética apresentou rendimento excelente em torno de 91%, indicando que o método utilizado para obtenção do mesmo além de ser simples é bastante eficiente. O ponto de fusão foi determinado em triplicata e o resultado encontrado, 95-97°C. Na análise realizada por espectroscopia de infravermelho foi possível verificar bandas de absorção de C=O característica de carbonila aldeídica em 1.667 cm⁻¹, C=N, proveniente do anel pirazólico, em 1.551 cm⁻¹ e C-H característico de anel aromático em 824 cm⁻¹, conforme esperado para este composto.

5.1.3. Obtenção dos análogos das chalconas

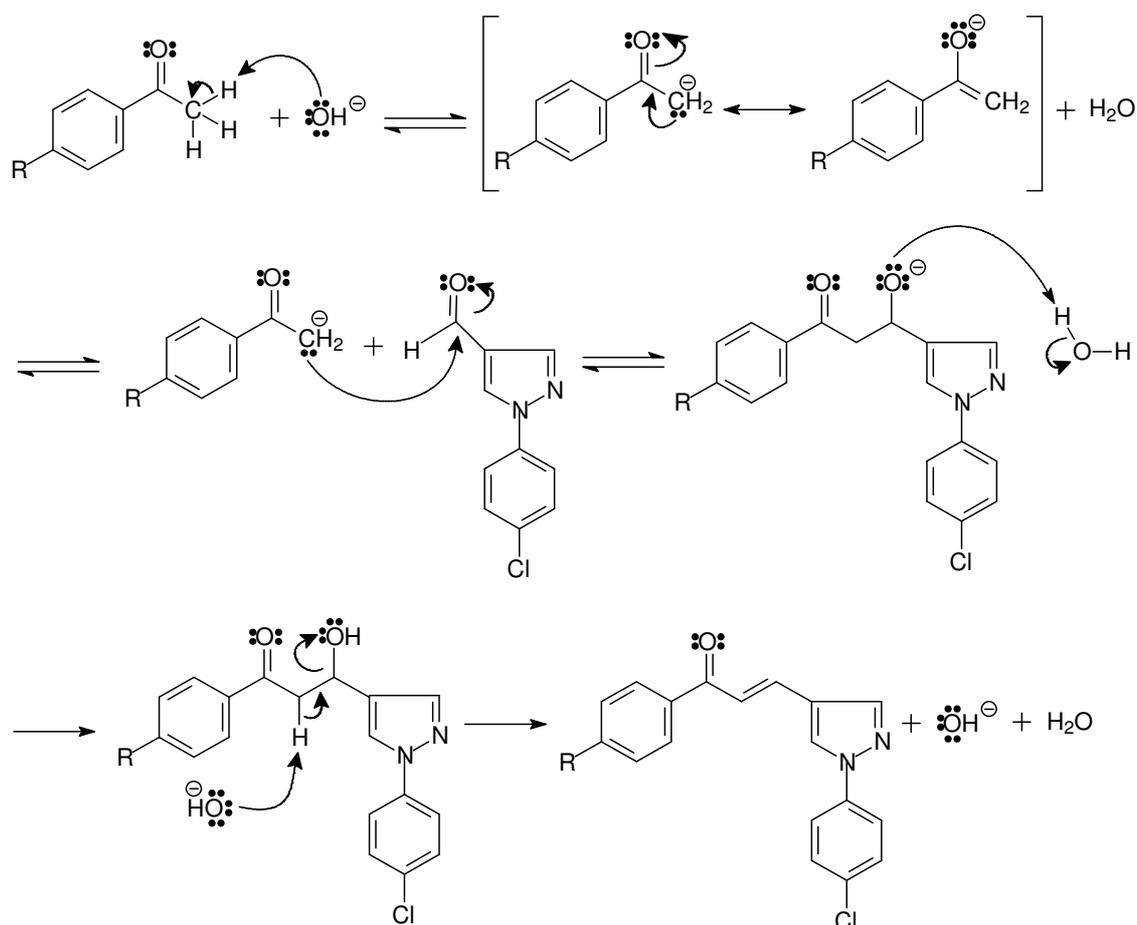
A terceira etapa sintética utilizou como método de obtenção dos derivados a condensação aldólica de Claisen-Schmidt, onde foram realizadas reações entre o aldeído 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído (**14**) formado na 2ª etapa sintética e cetonas aromáticas substituídas (**15**), em meio básico, gerando derivados pirazólicos (**16a-e**).



R= H; EtO; Br; CH₃; F

Esquema 7: Síntese dos derivados (16a-e)

Observa-se no Esquema 8 que a primeira etapa da reação é a desprotonação da cetona, em que o catalisador básico remove o hidrogênio alfa ácido da molécula para formar um carbânion que é estabilizado por ressonância. Através de um ataque nucleofílico, o carbânion ataca o carbono carbonílico do aldeído, formando um íon alcóxido (intermediário tetraédrico). Esse íon alcóxido, ao ser protonado por um dos hidrogênios da água, gera o produto da condensação e regenera o catalisador básico. A formação da enona conjugada ocorre por desidratação. Nesse caso, em condições básicas, um hidrogênio ácido é abstraído da posição alfa para resultar em um íon enolato, que elimina o grupo de saída $-OH$, formando a chalcona.



Esquema 8: Mecanismo de obtenção dos derivados (16a-e) por condensação aldólica de Claisen-Schmidt

Ao final do procedimento de síntese realizado por todas as etapas anteriormente descritas, 5 derivados pirazólicos inéditos foram obtidos, Figura 15, seus pontos de fusão foram determinados e analisados por espectroscopia de IV.

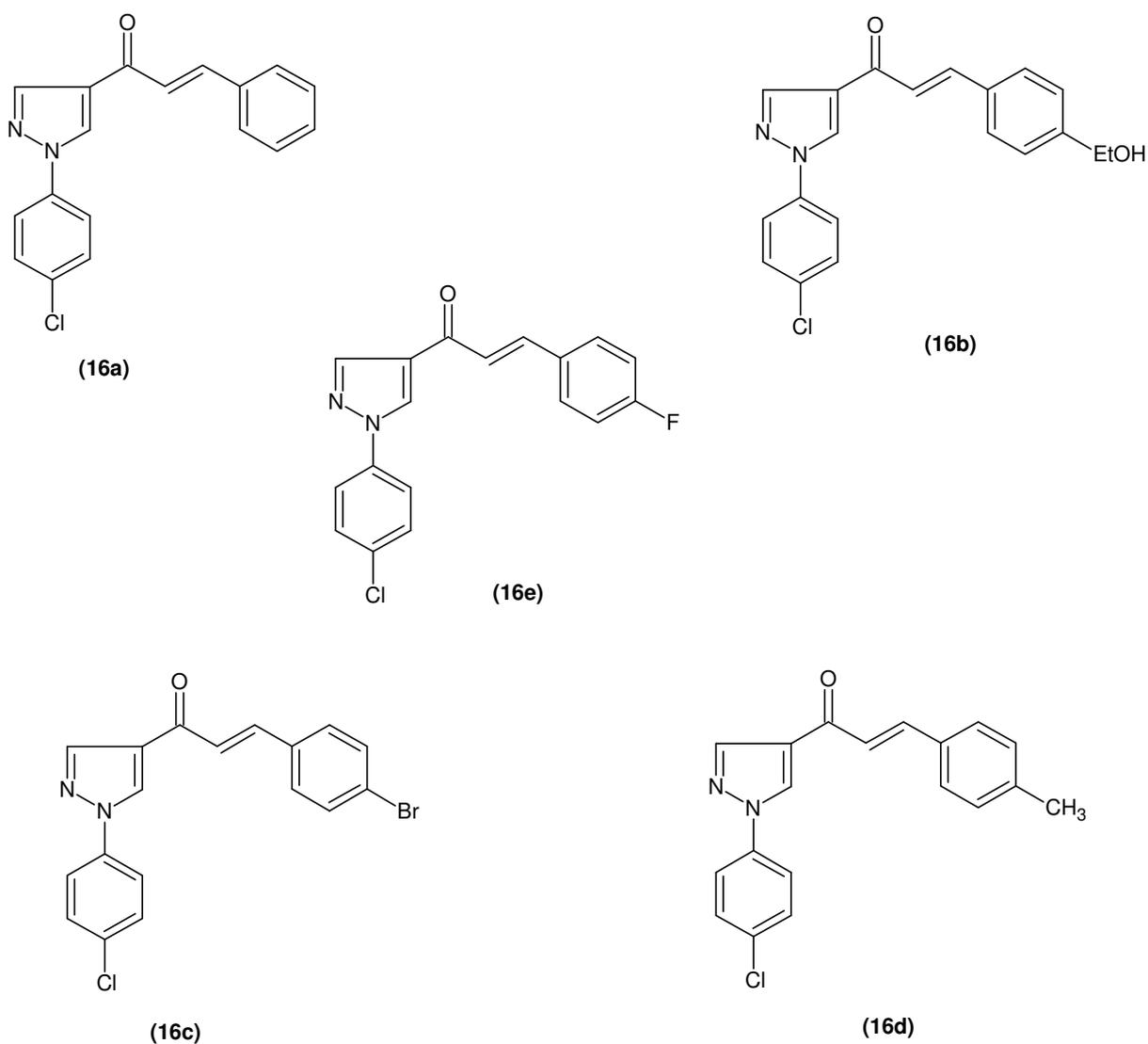


Figura 15: Estruturas químicas dos derivados obtidos (16a-e)

Tabela 3: Rendimentos, Pontos de Fusão e Principais Absorções do Espectro na Região do Infravermelho dos derivados (**16a-e**) em pastilha de KBr

Substância	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	IV (cm ⁻¹)
(16a)	61	208-210	1.596 (C=O), 1.659 (C=C), 1.498 (C=N), 1.090 (C-Cl), 822 (C-H Ar)
(16b)	42	217-218	1.591 (C=O), 1.652 (C=C), 1.498 (C=N), 818 (C-H Ar)
(16c)	70	216-218	1.605 (C=O), 1.660 (C=C), 1.501 (C=N), 835 (C-H Ar)
(16d)	71	215-217	1.598 (C=O), 1.659 (C=C), 1.497 (C=N), 833 (C-H Ar)
(16e)	47	210-211	1.604 (C=O), 1.656 (C=C), 1.501 (C=N), 822(C-H Ar)

Todas as cetonas aromáticas foram reativas e os derivados obtidos tiveram rendimentos bons, variando entre 70% e 42%, sendo o derivado obtido a partir de 4-metoxi-acetofenona o representante do melhor rendimento. Na análise por espectroscopia de infravermelho, apresentaram bandas de absorções referentes às deformações axiais de grupo cetônico (C=O) entre 1.591-1.605 cm⁻¹. Estas bandas de absorção apresentaram baixo comprimento devido, provavelmente, ao efeito de conjugação que é responsável por ocasionar esse deslocamento da banda. Além disso, foi possível visualizar deformação axial entre 1.497-1.501cm⁻¹ referente a ligação C=N do anel pirazólico formado. Além disso, foram apresentadas bandas de absorções correspondentes a C=C (alfa beta insaturada da chalcona) em 1.652-1.660 cm⁻¹ e C-H do aromático 1,4-disubstituído em 818-835 cm⁻¹, indicando a presença de grupos funcionais do produto de interesse.

5.1.4. Previsão das propriedades farmacocinéticas das moléculas

- Desenho das estruturas químicas dos derivados obtidos - OSIRIS®.

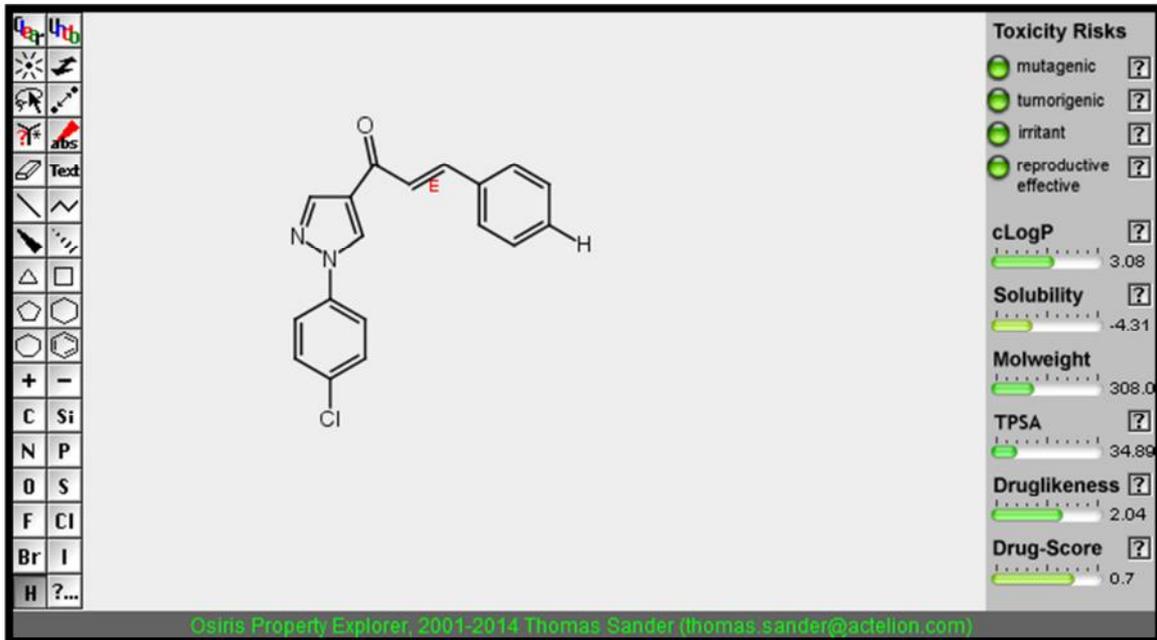


Figura 16: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16a)

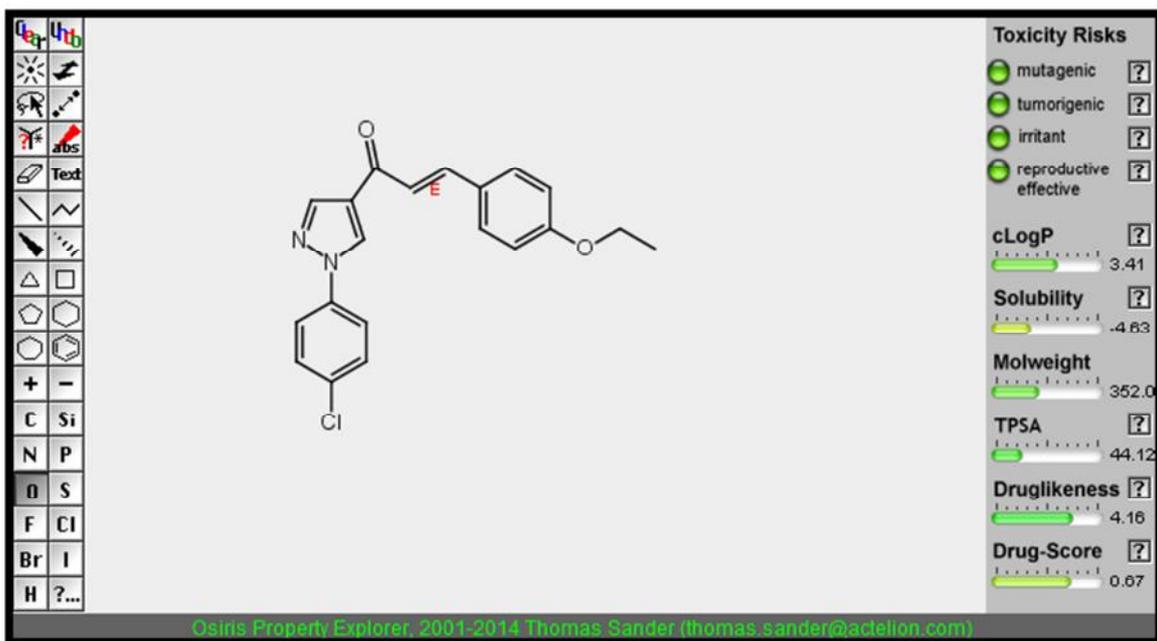


Figura 17: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16b)

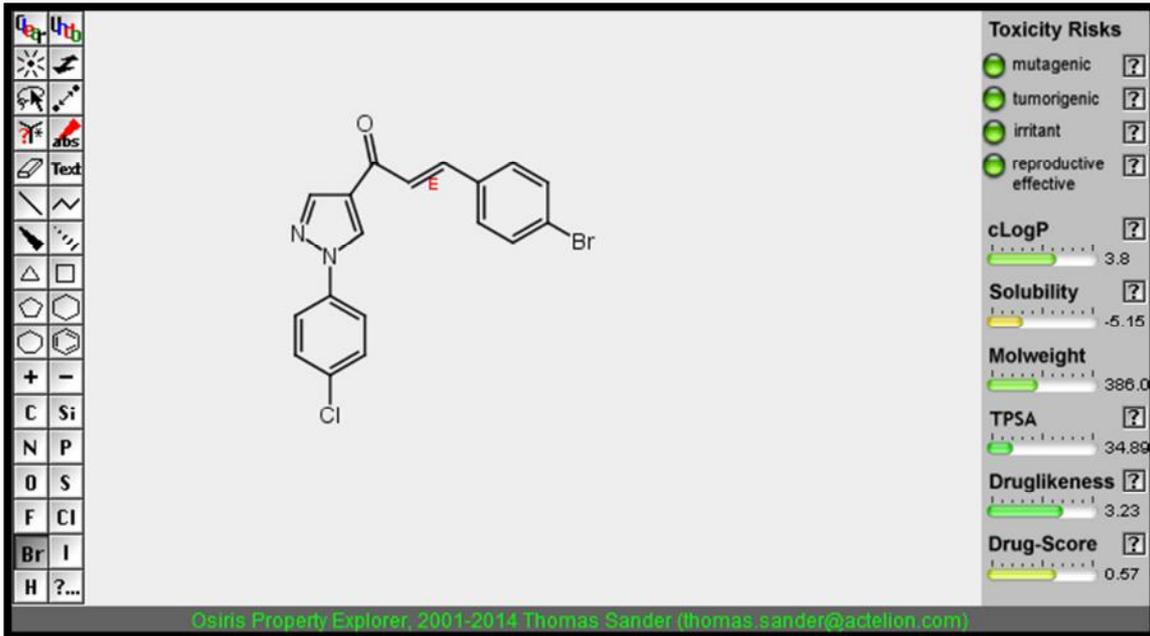


Figura 18: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16c)

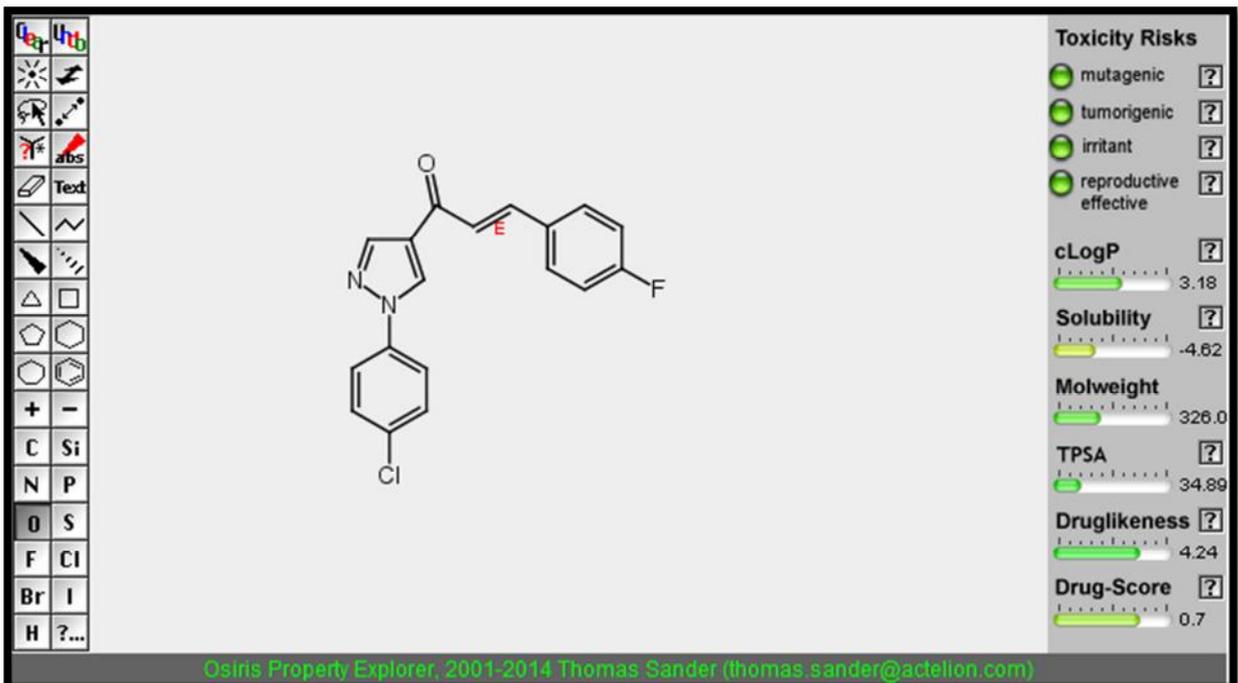


Figura 19: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16d)

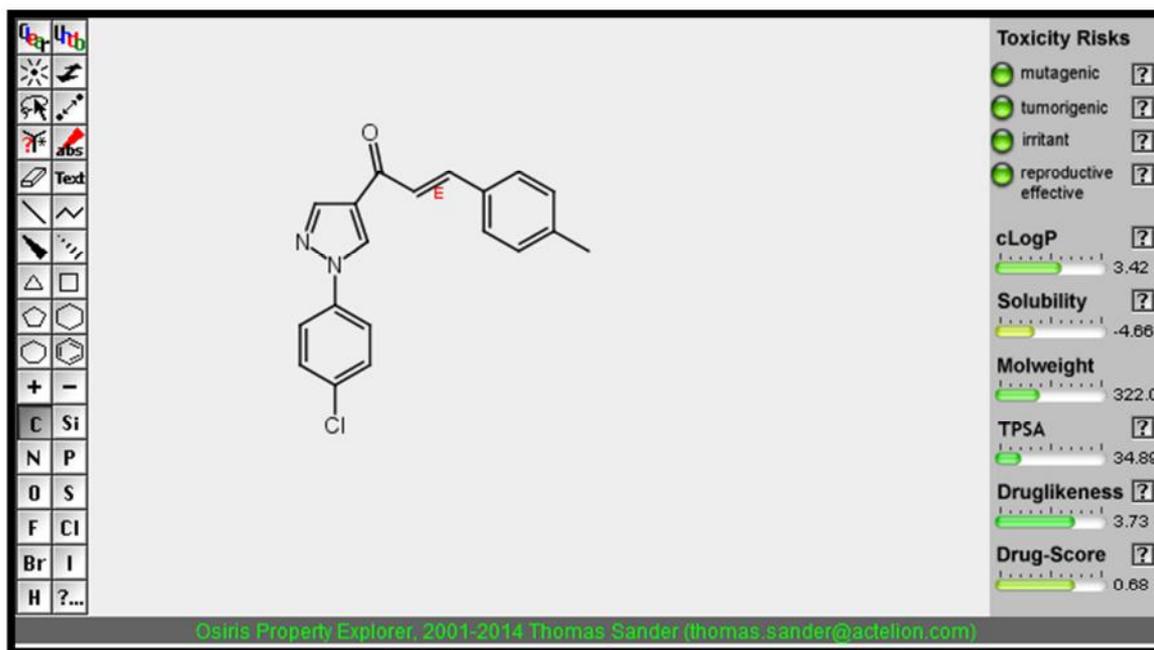


Figura 20: Previsão das propriedades farmacocinéticas e potencialidade de uso do derivado (16e)

Tabela 4: Previsão das propriedades farmacocinéticas para os derivados (16a-e)

Derivado	Risco de Toxicidade	Log P	Solubilidade	Peso Molecular (MM)	TPSA (Å ²)	Drug-likeness	Drug-Score
(16a)	Ausência	3.08	- 4.31	309.0	34.89	2.04	0.7
(16b)	Ausência	3.41	-4.63	352.0	44.12	4.16	0.67
(16c)	Ausência	3.8	-5.15	386.0	34.89	3.23	0.57
(16d)	Ausência	3.42	-4.66	322.0	34.86	3.73	0.68
(16e)	Ausência	3.18	-4.53	326.0	34.89	4.24	0.7

As estruturas dos derivados sintetizados (16a-e) apresentaram resultados positivos quanto aos riscos de toxicidade e demonstraram TPSA inferiores a 140 Å², indicando uma boa permeabilidade teórica da molécula na membrana plasmática celular. Além disso, foi demonstrado que os compostos apresentaram valores positivos para o parâmetro druglikeness indicando a existência de fragmentos que estão presentes em muitos fármacos utilizados. Os valores para drug-score também foram positivos, indicando a predominância de grupos farmacofóricos frequentemente encontrados em produtos farmacêuticos. Os pesos moleculares também apresentaram valores inferiores a 500 MM e lipofilicidade menor do que 5, confirmando os parâmetros estabelecidos pela Regra de Lipinsky e

sugerindo que os compostos não possuem problemas relacionados a biodisponibilidade oral (LIPINSKY, 2001).

6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

6.1. Conclusão

Pode-se concluir que a metodologia sintética desenvolvida para obtenção dos derivados pirazólicos foi eficiente e mostrou-se viável pela aplicação de reações clássicas descritas na literatura. A partir dessa rota sintética composta por 3 etapas, foi possível desenvolver 5 compostos inéditos, que ainda estão sendo descritos e caracterizados por espectroscopia da RMN¹H e ¹³C.

Os rendimentos obtidos foram bons, variando entre 70% e 42% e os derivados pirazólicos apresentaram valores positivos quanto aos riscos de toxicidade, Log P, solubilidade, peso molecular e potencialidade do seu uso, sugerindo que todas as estruturas obtidas apresentam uma boa biodisponibilidade oral.

6.2. Perspectivas

A realização do trabalho deixa como perspectivas um estudo mais avançado e completo para os derivados pirazólicos substituídos análogos das chalconas, realizando a caracterização e elucidação das estruturas a partir de dados obtidos em espectroscopia de RMN¹H e ¹³C.

A continuação do trabalho também permitirá realizar a avaliação da atividade biológica dos derivados, bem como sua ação antileishmaniana para cepas de *Leishmania amazonensis*, causadora da Leishmaniose, uma doença negligenciada que representa um grande problema de saúde pública mundial.

7. EXPERIMENTAL

7.1. Materiais e Métodos

Durante os procedimentos reacionais, bem como a pureza preliminar dos derivados foram obtidos utilizando-se como comparação os padrões dos reagentes, quando monitorados por cromatografia de camada delgada (CCD). No monitoramento das reações foram utilizadas placas de base alumínio com sílica gel. Em todos os procedimentos cromatográficos foi utilizado sistema de gradiente de polaridade de solvente, sendo Hex/AcOEt (1:1). Os derivados obtidos foram visualizados por CCD com o auxílio de luz ultravioleta e tiveram seus pontos de fusão determinados por aparelho de ponto de fusão analógico, modelo 431, Fisatom Equipamentos Científicos Ltda. A análise dos compostos foi feita através de um espectrômetro (FTIR) da PerkinElmer, utilizando pastilha de KBr.

Todos os produtos obtidos passaram por processo de purificação utilizando a técnica de recristalização em etanol a quente.

- Síntese do derivado 4-clorofenil-1*H*-pirazol

Em um balão de fundo redondo (50mL) adaptado a um condensador de refluxo adicionou-se 0,025 mol (4,105g) de 4-clorofenilhidrazina (**10**) e 0,025 mol (3,57g) de TMP (**11**). Em seguida, foi adicionado, de maneira gradual, 50mL de etanol absoluto conforme ocorrência de dissolução dos reagentes. Algumas gotas de H₂SO₄, entre 3-5, foram adicionadas e a mistura reacional foi colocada sobre refluxo, por 5 horas. Após purificação, o produto 4-clorofenil-1*H*-pirazol (**12**) teve rendimento de 57% e ponto de fusão 55-56°C.

- Síntese do derivado 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído

Em um balão de fundo redondo (250mL), 0,33 mol (12,8mL) de DMF foi adicionado e colocado sobre agitação por 5 minutos. Em seguida, gotejou-se lentamente 0,23 mol (10,8mL) de POCl₃, até formação do complexo de Vismeyer-Haack (**13**). O complexo foi deixado sob agitação e retirado do banho e, quando atingiu a temperatura ambiente, 0,033 mol (2,71g) de 4-cloro-fenil-1*H*-pirazol foi adicionado lentamente. Levou-se a temperatura de 95°C-100°C por um período de 5

horas. O final da reação foi determinado por CCD. Após este período, a mistura foi vertida em gelo e neutralizada com uma solução de NaOH 20%. Após purificação, o produto 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído (**14**) teve rendimento de 91%, ponto de fusão 78-80°C.

- Síntese dos análogos das chalconas – derivados (16a-e)

Obtenção dos derivados (16a-e)

Foi adicionado em um erlenmeyer de 50mL 0,48 mmol de cetonas aromáticas (**15**) juntamente a 2mL de metanol e 4 mL de KOH 10%. Em seguida, adicionou-se 0,48 mmol de 4-clorofenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído (**14**) e a mistura reacional foi deixada sobre agitação por um período de 24 horas, realizando CCF ao fim da reação. O meio reacional foi então neutralizado com solução de HCl 10% com auxílio de papel de tornasol. Após purificação, os derivados tiveram rendimentos razoáveis entre 70% e 42% e pontos de fusão entre 208° e 218°

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AURICCHIO, M. T.; BACCHI, E. M. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 62, 55-61, **2003**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. ABIFARMA, Disponível em :<http://www.abifarma.com.br>. Acesso em: 6 de junho 2015.

BANDGAR, B. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 1364-1370, **2010**.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C. A. M. *Quím. Nova* **2005**, 28, 56.

BARREIRO, J. E., **2010**. Introdução à química farmacêutica e medicinal – XVI Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal– UFRJ, 2010 – disponível em <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio/downloads/cursos_semin/XVI_EVQMF/int_qfarmaceutica_parte3.pdf>, acesso em 03 de junho de 2015.

BATOVSKA, D.; PARUSHEV, S.; STAMBOLIYSKA, B.; TSVETKOVA, I.; NINOVA, M.; NAJDENSKI, H. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 2211-2218, **2009**.

BENCKE, C. E. Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **2009**.

BERNARDINO, A. M. R.; GOMES, A. O.; MACHADO, G. M. C.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; LEON, L.; AMARAL, V.; CHARRET, K. S.; FREITAS, A. C. C. *Eur. J. Med. Chem*, 41, 80–87, **2006**.

BHAGAT, Srikant.; SHARMA, R.; SAWANT, D. M.; SHARMA, L.; CHAKRABORTI, A. K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v.244, p. 20-24, **2006**.

BOECK, P.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; LÓPEZ, S.; SORTINO, M.; ESCALANTE, A.; FURLÁN, R. L. E.; ZACCHINO, S. *Chemistry Life Scientific*, 338, 87-95, **2005**.

BORCHHARDT, D. M.; CHIARADIA, L. D. ; NUNES, R. J. ; OLIVA, G. ; YUNES, R. A. ; ANDRICOPULO, A. D. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21, 142-150, **2010**.

BORNE, R.F. *Medicinal Chemistry*. Williams and Wilkins, Baltimore, 535-580, **1995**.

BUKHARI, S. N. A.; JASAMAI, M.; JANTAN, I.; AHMAD, W. *Mini-reviews in Organic Chemistry*, v.10, 73-83, **2013**.

BURKE, A.; SMYTH, E.; GERALD, G.A.F.; BENNETT, J.E.; HAYDEN, F.G. *Goodman & Gilman – The pharmacological Basis of Therapeutics* 11th Ed. **2006**

CALIXTO, J.B.; JÚNIOR, J.M.S. *Gazeta Médica da Bahia*, 98-106, **2008**.

CARVALHO, S. A.; FEITOSA, L. O.; SOARES, M.; COSTA, T. E. M.; HENRIQUES, M. G.; SALOMÃO, K.; CASTRO, S. L.; KAISER, M.; BRUN, R.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S.; TROSSINI, G. H. G.; ANDRICOPULO, A. D.; da SILVA, E. F.; FRAGA, C. A. M. *SciVerse ScienceDirect, European Journal of Medicinal Chemistry*, 512-521, **2012**.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. *Artmed*, 533p, **2008**

CHARRET, K. S.; GOMES, A. O.; BERNARDINO, A. M. R.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; LEON, L. L.; AMARAL, V. F. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 80, 568–573, **2009**

CHARRET, K. S.; LAGROTA-CÂNDIDO, J.; CARVALHO-PINTO, C. E.; HOTTZ, C. F.; LIRA, M. L. F.; RODRIGUES, R. F.; GOMES, A. O.; BERNARDINO, A. M. R.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; LEON, L. L.; AMARAL, V. F. *Experimental Parasitology*, 133, 201-210, **2013**.

(a) CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B.; BLOM, J.; LEMMICH, E.; NADELMANN, L.; FICH, K.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI. **1993**, 37, 2550. (b) APONTE, J. C.; CASTILLO, D.; ESTEVEZ, Y.; GONZALEZ, G.; AREVALO, J.; HAMMOND, G. B.; SAUVAIN, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 100.

CORDEIRO, M. N. S. Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **2010**.

DAMAZIO, R. G.; ZANATTA, A. P.; CAZAROLLI, L. H.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A. ; NUNES, R. J. ; YUNES, R. A.; BARRETO SILVA, F. R. M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1332-1337, **2010**.

DEWICK, P. M. John Wiley & Sons Ltd. p. 121-166, **2002**.

DIOGO, A. N. M. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, **2003**.

(a) DIMOOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. *Curr. Med. Chem*, 6, 1125, **1999**. (b) CHEENPRANCHA, S.; KARALAI, C.; PONGLIMANONT, C.; SUBHADHIRASAKUL, S.; TEWTRAKAL, S. *Bioorg. Med. Chem*, 14, 1710, **2005**.

DUCKI, S.; FORREST, R.; HADFIELD, J. A.; KENDALL, A.; LAWRENCE, N.J.; MCGROWN, A. T.; RENNISON, D. *Bioorganic & Medicinal Chemical Letters*, 8, 1051-1056, **1998**.

EDDARIR, S.; COTELLE.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. *Tetrahedron Letters*, v.44, 5359-5363, **2003**.

FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. *C. Cadernos do Instituto de Química-UFRJ*, **1999**.

FISCHER, O.; MULLER, A.; VISLMEIER, A.; *J. Prakt. Chem*, 109, 69, **1925**

FINAR, I. L.; HURLOCK, R. J. *J. Chem. Soc*, 3024-3027, **1957**.

FOWLER, Z. L.; KOFFAS, M. A. G.. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, v.83, p. 799–808, **2009**.

FRAGA, C. A. M.; *MENEGATTI, R.; BARREIRO, E. J.; NEVES, G.; BETTI, A. H.; KLIEMANN, M.; RATES, STELA M. K.; TASSO, L.; CONRADO, D. J.; COSTA, T. D.; DE OLIVEIRA, V.; NOEL, F. *Ver. Virtual Quim.*, 2 (1), 28-37, **2010**.

FONSECA, P. S. Instituto de Química, Universidade de Brasília, **2012**.

GEORGE, C. F. P. Pyrazolopyrimidines. *The Lancet*, 357, 1623, **2001**.

GILMAM, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.

GO, M. L.; WU, X.; LIU, X. L. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 483-499, **2005**.

GURSOY, A.; DEMIRAYAK, S.; CAPAN, G. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 359-364, **2000**.

HODGSON, J. ADMET: Turning Chemicals into Drugs. *Nat. Pub. Group.*: v. 19, 722-726, **2001**.

INSUASTY, B.; TIGREROS, A.; OROZCO, F.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; NOGUERAS, M.; SANCHEZ, A.; COBO, J. *ScienceDirect, Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 4965–4974, **2010**.

JADHAV, S. Y.; SHIRAME, S. P.; KULKARNI, S. D.; PATIL, S. B.; PASALE, S. K.; BHOSALE, R. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2575–2578, **2013**.

JÚNIOR, C. V.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. *Quim. Nova*, Vol. 29, No. 2, 326-337, **2006**

KHAN, M. T.; SYLTE, I. Predictive QSAR Modeling For the Successful Predictions of the ADMET Properties of Candidate Drug Molecules. *Curr. Opin. in Struct. Biol.*: v. 4, 141-149, **2007**.

LIMA, L. M. *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 6, 1456-1468, **2007**.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev*, 23, 3-26, **2001**.

LIPINSKI, C. A. Lead and Drug-Like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Disc. Tod.: Techno.:* v. 1, 337-341, **2004**.

MARRAPU, V.K.; CHATURVEDI, V.; SINGH, S.; SINGH, S.; SINHA S., BHANDARI, K. *European Journal of Medicinal Chemistry* 46, 4302-4310, 2011

MASURIER, N.; MOREAU, E. et al. *J. Org. Chem*, 5989, **2008**.

MUSIOL, R.; JAMPILEK, J.; BUCHTA, V.; SILVA, L.; NIEDBALA, H.; PODESZWA, B.; PALKA, A.; MAJERZ-MANIECKA, K.; OLEKSYN, B.; POLANSKI, J. *Bioorg. Med. Chem*, 14, 3592, **2006**.

NASCIMENTO, J. *Ciência e Tecnologia*.
Disponível em: <<https://cienciasetecnologia.com/quimica-organica-produtos-naturais/>>.
Acesso em: 2 Jun 2015.

NETO, A. D. Faculdade de Química, Universidade Federal de Uberlândia, **2011**.

NI, L.; MENG, C.Q.; SIKORSKI, J.A. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 14 (12), 1669-1691, **2004**.

(a) NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKY, J. A. *Exper. Opin. Ther. Patents*, 14, 1669, **2006**. (b) NOWAKOWASKA, Z. *Europ. J. Med. Chem*, 42, 125, **2007**.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. *Revista Virtual de Química*, 1(3), 227-240, **2009**.

MAZARO, S. M.; CITADIN, I.; GOUVÊA, A. de; LUCKMANN, D.; GUIMARÃES, S. *Ciência Rural*, v.38, n.7, p. 1824 a 1829, **2008**.

MELO, J. O.; *DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C.; FERREIRA, M. L.; CUNHA, A. C. *Quim. Nova*, Vol 29, no. 3, 369-579, **2006**.

MONCADA, I.; JARA, J.; SUBIRA, D.; CASTANO, I.; HERNANDEZ, C. **EurUrol**, 357-360, **2004**.

PEDRINI, F. S.; CHIARADIA, L. D.; LICINIO, M. A. ; MORAES, A. C. R. ; CURTA, J. C.; COSTA, A.; MASCARELLO, A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; NUNES, R. J. ; YUNES, R. A.; SILVA, M. C. S. *JournalofPharmacyandPharmacology*, 62, 1128-1136, **2010**.

PENNING, T. D.; TALLEY J. J.; BERTENSHAW, S. R.; CARTER, J. S.; COLLINS, P. W.; DOCTER, S.; GRANETO, M. J.; LEE, L. F.; MALECHA, J. W.; MIYASHIRO, J. M.; ROGERS, R. S.; ROGIER, D. J.; YU, S. S.; ANDERSON, G. D.; BURTON, E. G.; COGBURN, J. N; GREGORY, S. A.; KOBOLDT, C. M.; PERKINS, W. E.; SEIBERT, K.; VEENHUIZE, A. W.; ZHANG, Y. Y.; ISAKSON, P. C. *J.Med chem*, 40, 1347, **1997**.

RAM, V. J.; SRIVASTAVA, P.; SING, S. K.; KANDPAL, M.; TEKWANI, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 8, 1087-1090, **1997**.

RAWLINS, M. D. Cutting the Cost of Drug Development?. *Nat. Pub. Group.*: v. 3, 360-364, **2004**.

REICH, M. R. *Science Direct*, Vol. 287 no. 5460 pp. 1979-1981, **2000**.

REDDY, M. V. B.; HWANG, T.; LEU, Y.; CHIOU, W.; WU, T. *Bioorg.Med. Chem*, 19, 2751, **2011**.

SCHWARTZMAN, S. *Revista Brasileira de Inovação*, p. 368, **2001**.

JADHAV, S. Y.; SHIRAME, S. P.; KULKARNI, S. D.; PATIL, S. B.; PASALE, S. K.; BHOSALE, R. B. *SciVerse ScienceDirect, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2575–2578, **2013**.

SILVA, F. A. N. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, **2010**.

Sítio da International Union of Pure and Applied Chemistry. Disponível em: Acesso em: 7 julho de 2015.

STOUCH, T. R.; KENYON, J. R.; JOHNSON, S. R.; CHEN, X. Q., DOWEYKO, A., LI, Y. In *Silico ADME/Tox: Why Models Fail*. *J. Comp. Aid. Mol. Des.*: v. 17, 83-92, 2003.

SUNDURU, N.; AGARWAL, A.; KATIYAR, S. B.; GOYAL, N. N.; GRUPTA, S.; CHAUHAN, P. M. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 7706–7715, **2006**.

TETKO, I. V. *Internet in Drug Design and Discovery*. *The Open Appl. Inform. J.*: v. 2, 18-21, 2008.

VAN DE WATERBEEMD, H.; GIFFORD, E. *ADMET In Silico Modelling: Towards Prediction Paradise?*. *Nat. Pub. Group.*: v. 2, 192-204, **2003**.

VILSMEIER, A.; HAACK, A. *Chem. Ber*, 60B, 119, **1927**.

VOGEL, S.; OHMAYER, S.; BRUNNER, G.; *HEILLMANN, J. *Science direct, Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 4286–4293, **2008**.

VOLTOLINI, B. G. Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **2010**.

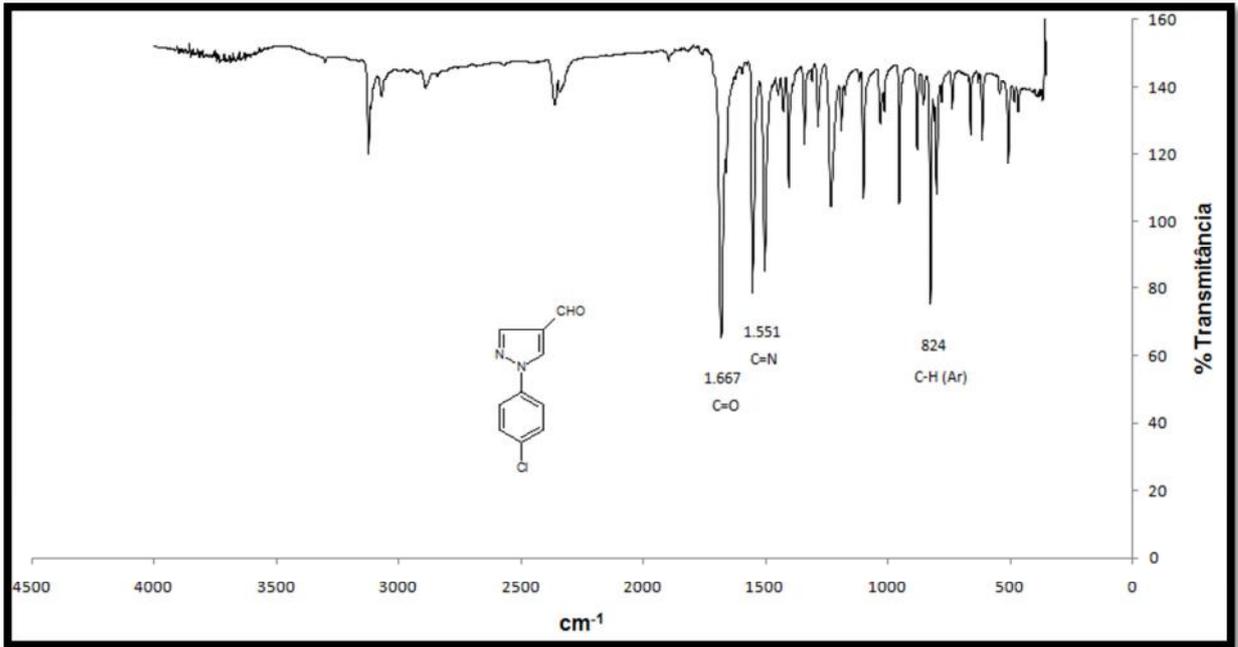
WORLD HEALTH STATISTICS 2010 – *World Health Organization*. Disponível em <<http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html>>, acessado em 20 de maio de 2015.

YUNES, R. A.; CECHINEL, F. V.; CALIXTO, J. B., PEDROSA, R. C. *Quim. Nova*, 24, 147, **2001**.

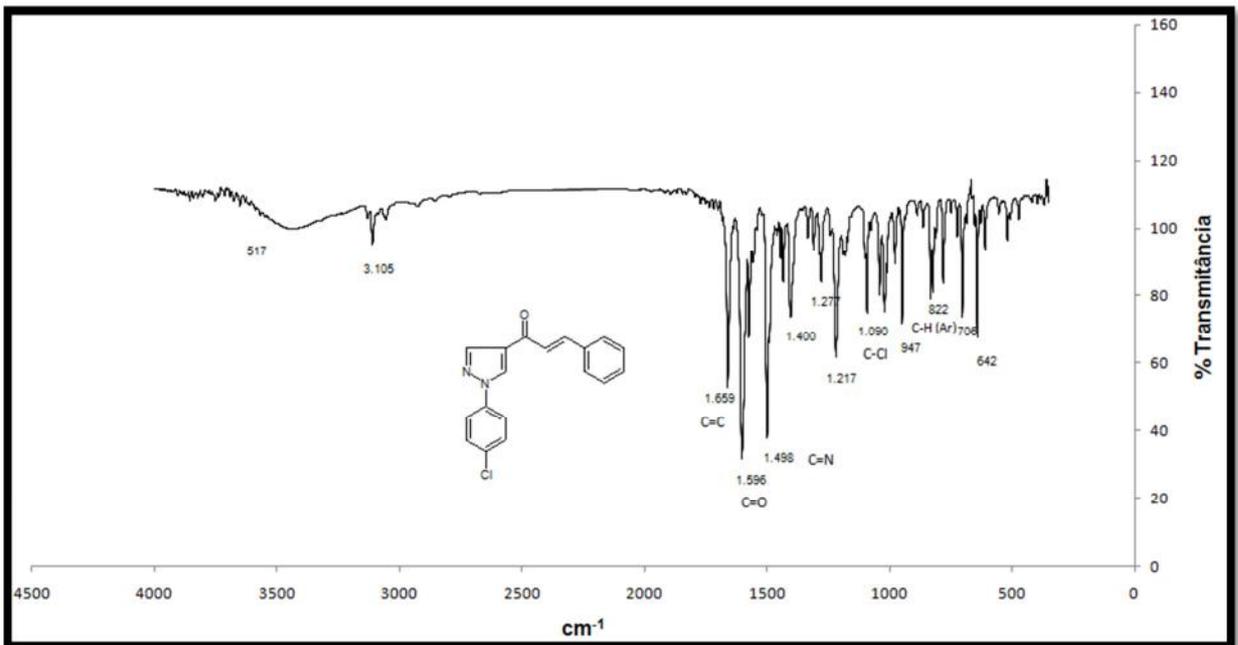
YUNES, R. A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; CECHINEL FILHO, V. ; SANTOS, E. C. T.; FALCÃO, C. A. B.; BERGMANN, B. R. *Current Trends in Medicinal Chemistry*, 4, 47-56, **2006**.

ZEIGER, E.; LINCOLN, T. *Inc. Publishers.Sunderland*, p. 309-334, **1998**.

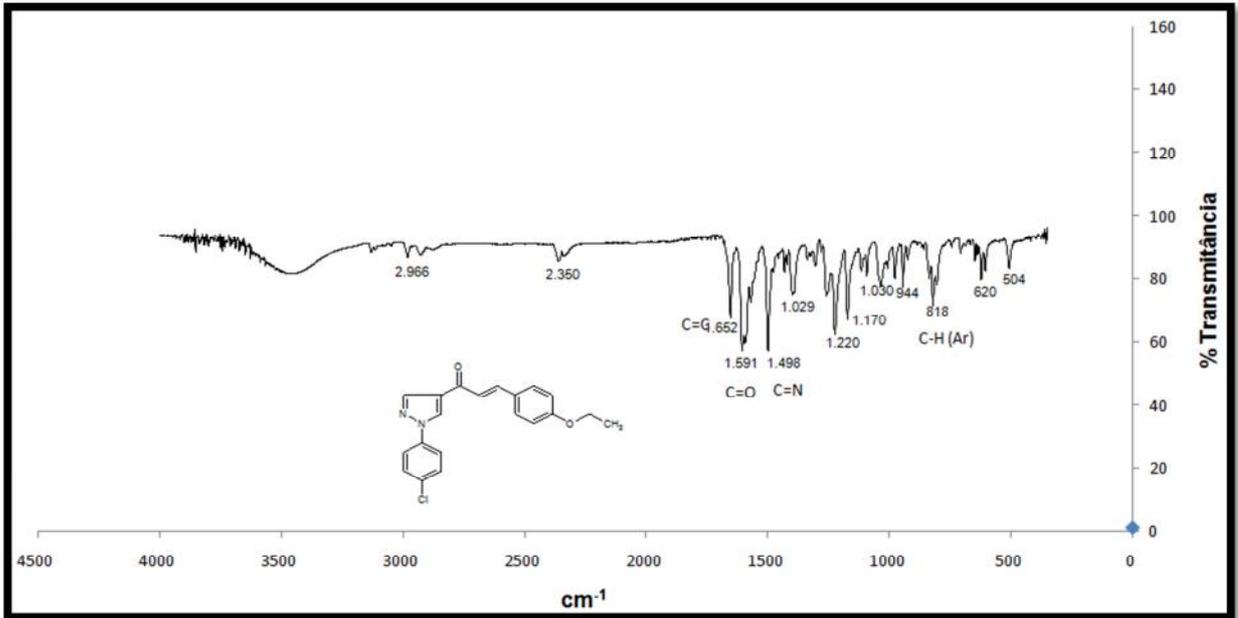
ZUANAZZI, J. A. S. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, Cap. 23. p. 499-526, **2001**.



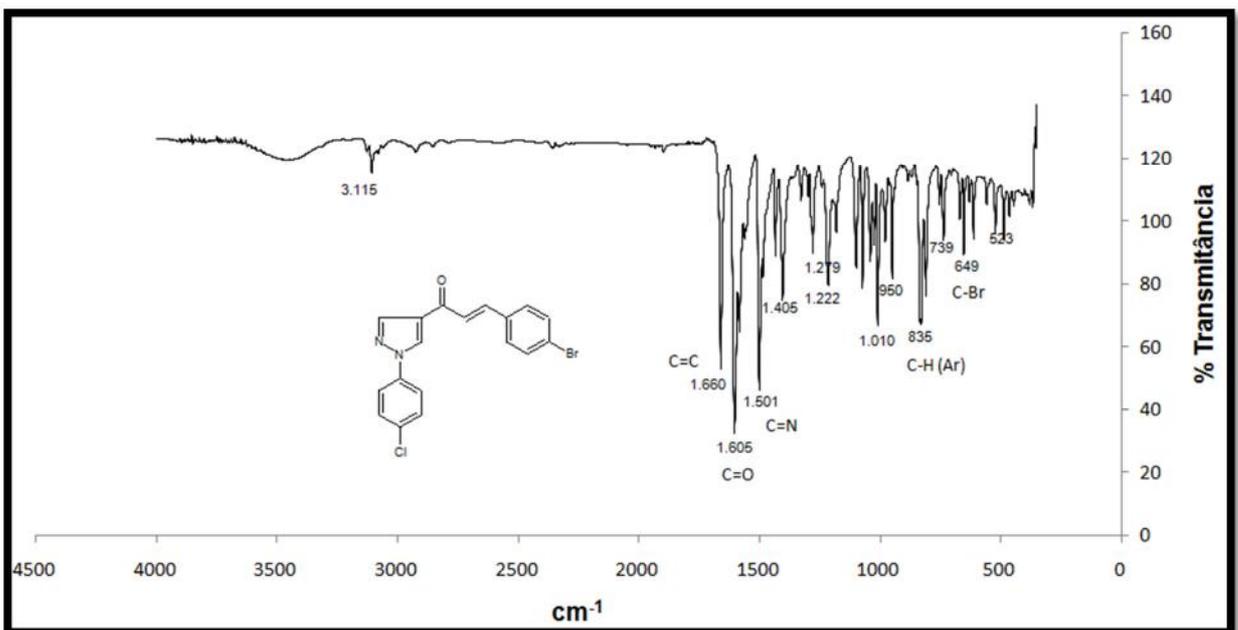
Espectro 1: Espectro na região do infravermelho do derivado (14)



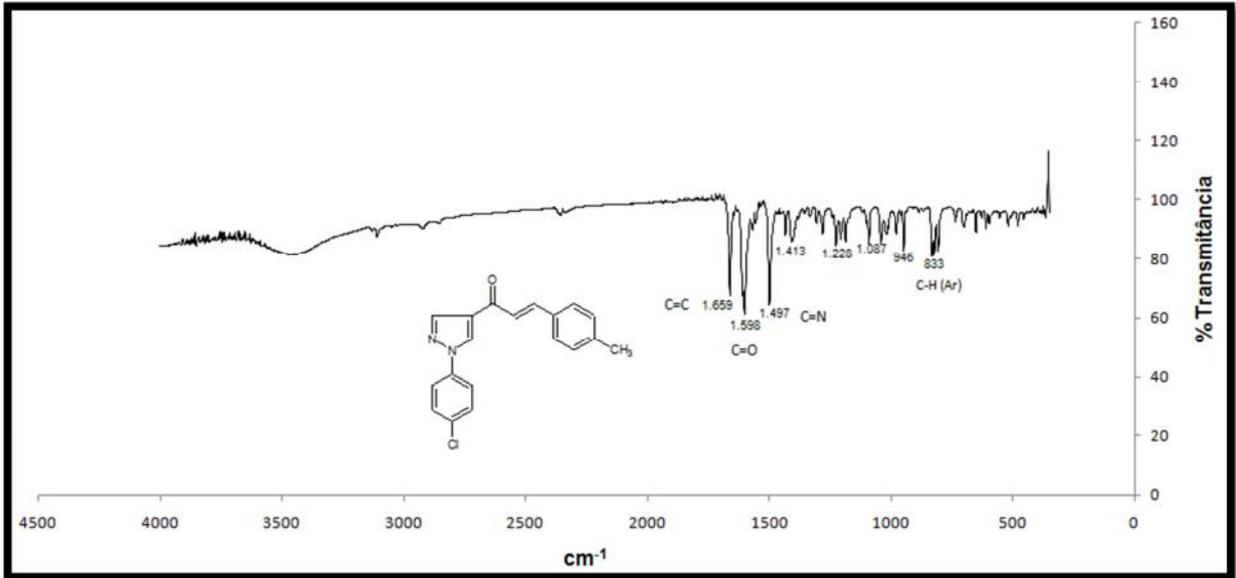
Espectro 2: Espectro na região do infravermelho do derivado (16a)



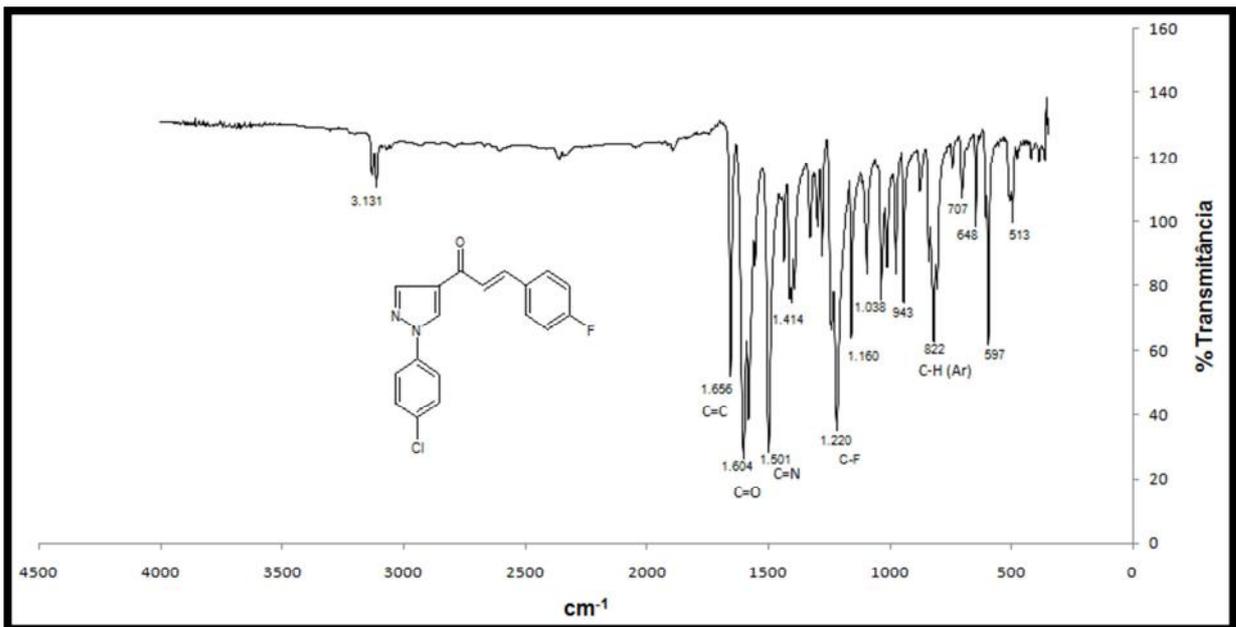
Espectro 3: Espectro na região do infravermelho do derivado (16b)



Espectro 4: Espectro na região do infravermelho do derivado (16c)



Espectro 5: Espectro na região do infravermelho do derivado (16d)



Espectro 6: Espectro na região do infravermelho do derivado (16e)