



## DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 1-*H*-PIRAZÓIS POLI-FUNCIONALIZADOS A PARTIR DA REAÇÃO DE $\beta$ -ENAMINODICETONA COM MONOÍDRATO DE HIDRAZINA

Paula de Almeida Simon (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Michael Jackson Vieira da Silva (PG), Fernanda Andréia Rosa (Orientador), e-mail: farosa@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Departamento de Química/Maringá, PR.

### Ciências Exatas e da Terra, Química

**Palavras-chave:** Enaminodicetona, pirazóis poli-funcionalizados, reação de ciclocondensação

### Resumo

Os compostos heterocíclicos possuem aplicações em diversas áreas, mas sua aplicação na área medicinal merece destaque. Considerando a importância dos compostos heterocíclicos nitrogenados, mais especificamente do núcleo pirazólico, o desenvolvimento de métodos efetivos para sua síntese de forma regiosseletiva a partir de blocos precursores não simétricos, é bastante desejável. Com isso, o presente trabalho teve por foco o desenvolvimento de metodologias para a síntese de pirazóis-1-*H*-polifuncionalizados através da reação de ciclocondensação do precursor não simétrico  $\beta$ -enaminodicetona com monoidrato de hidrazina. Diversos solventes e temperaturas foram testados e o produto desejado foi obtido com melhor resultado quando a reação foi realizada em solvente aprótico MeCN à temperatura ambiente. Entretanto a reação se mostrou pouco regiosseletiva visto que o produto da reação foi obtido como uma mistura de regioisômeros na proporção 44:56.

### Introdução

Os heterociclos são compostos que possuem utilidades em diversos campos, como: agricultura, cosméticos, pesticidas, entre outras, mas sua aplicação é especial na área medicinal, como fármacos (STEFANI, 2009). A maioria desses fármacos são heterociclos nitrogenados. Dentre eles,



FUNDAÇÃO  
ARAUCÁRIA



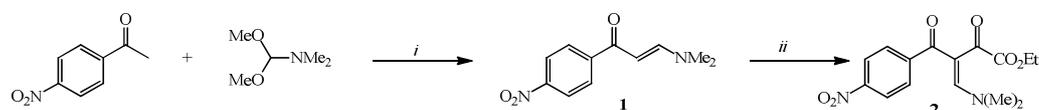
PARANÁ  
GOVERNO DO ESTADO  
Secretaria da Ciência, Tecnologia  
e Ensino Superior



compostos contendo o núcleo pirazolínico têm sido amplamente estudados por possuírem desde ação anti-inflamatória até ação antitumoral. Em relação à síntese, entre outras, destaca-se a ciclocondensação 3+2, onde 3 corresponde a um bloco precursor 1,3-dieletrofílico (C-C-C) e 2 a um bloco de 1,2-dinucleófilos do tipo (N,N). A utilização de  $\beta$ -enaminodietonas como bloco precursor 1,3-dieletrofílico tem se mostrado atrativa, em detrimento da obtenção de heterociclos polifuncionalizados (ROSA, 2008). Como esses precursores possuem diferentes centros eletrofílicos a reação com dinucleófilos pode levar a formação de produtos regioisômeros. A regioquímica da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos e análogos com hidrazinas depende da estrutura do bloco precursor e do 1,2-dinucleófilo e das condições reacionais empregadas. Assim, considerando a ampla aplicação biológica do núcleo pirazolínico, o desenvolvimento de métodos para a sua síntese regioseletiva a partir de blocos precursores não simétricos, é bastante desejável.

## Materiais e métodos

Primeiramente, para a síntese do bloco precursor foi necessária a síntese da enaminona **1**, obtida via reação de condensação entre 4-nitro-acetofenona com DMFDMA (*N,N*-Dimetilformamida-dimetilacetal) (ELASSAR, 2003). A partir de então, através da reação de C-acilação da enaminona **1** com cloreto de etil oxalila, conforme metodologia descrita na literatura (ROSA, 2007), foi obtido o bloco precursor enaminodietona **2**, como mostra o **Esquema 1** abaixo:

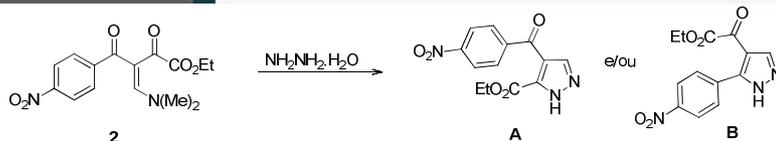


*i* =  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , tolueno, refluxo, 24 horas  
*ii* =  $\text{ClC(O)CO}_2\text{Et}$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , refluxo, 15 horas

### Esquema 1

Os pirazóis **A** e **B** foram obtidos a partir da reação de ciclocondensação da enaminodietona **2** com monohidrato de hidrazina (ROSA, 2008) (**Esquema 2**). Foram testadas diferentes condições reacionais, como, variação de solventes próticos e apróticos e variação da temperatura de reação:



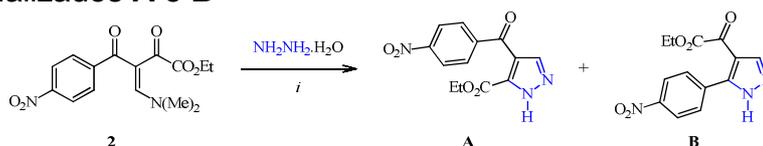


## Esquema 2

## Resultados e Discussão

Inicialmente, a reação da enaminodiketona **2** com monohidrato de hidrazina foi testada utilizando como solvente etanol à temperatura ambiente, no entanto não ocorreu reação (entrada **1** - **Tabela 1**). Dessa forma a reação foi testada sob refluxo de etanol e levou à formação de inúmeros subprodutos e uma pequena quantidade dos pirazóis **A** e **B** (entrada **2** - **Tabela 1**). Utilizando ácido acético como solvente à temperatura ambiente também ocorreu a formação de subprodutos e uma pequena quantidade dos pirazóis **A** e **B** (entrada **3** - **Tabela 1**). Entretanto, quando a reação foi realizada em solvente aprótico MeCN à temperatura ambiente (entrada **4** - **Tabela 1**), observou-se a formação dos pirazóis regioisômeros **A** e **B** como produtos majoritários (89,9%) e pequena quantidade de subproduto (10,1%).

**Tabela 1.** Condições reacionais empregadas para a síntese de 1-*H*-pirazóis poli-funcionalizados **A** e **B**



Entrada	I	Resultados <sup>a</sup>
1	EtOH, t.a., 1h	Recuperação do material de partida <sup>b</sup>
2	EtOH, refluxo, 1h	A + B (produtos minoritários) + subprodutos <sup>b</sup>
3	AcOH, t.a., 3h30min.	A + B (produtos minoritários) + subprodutos <sup>b</sup>
4	MeCN, t.a., 30 min.	A + B (produtos majoritários – 89,9%) + subproduto (10,1%) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Obtido por análise de RMN de <sup>1</sup>H; <sup>b</sup>Análise de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>; <sup>c</sup>Análise de RMN de <sup>1</sup>H em DMSO-d<sub>6</sub>.

Em relação à regiosseletividade da reação, a partir da integração dos sinais do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto bruto da reação realizada em MeCN, observou-se que a mesma foi pouco regiosseletiva, uma vez que os regioisômeros **A** e **B** foram obtidos na proporção de 44:56, respectivamente. Vale ressaltar que o regioisômero **B** foi isolado através da precipitação em clorofórmio. Em relação à caracterização estrutural da mistura de regioisômeros, o conjunto de sinais mais desblindados observados no espectro de RMN de <sup>1</sup>H foram atribuídos ao regioisômero **B**, pois





experimentos de RMN 2D HSQC e HMBC revelaram a correlação (**Figura 1**) a três ligações dos hidrogênios *orto* do anel aromático *p*-nitrofenila substituído com o carbono aromático C5 do núcleo pirazolínico, o que confirma a caracterização e estrutura do regioisômero **B**. Por fim vale ressaltar que experimentos RMN 2D para o regioisômero pirazol **A** estão sendo realizados.



**Figura 1-** Correlação hidrogênio e carbono no Pirazol B.

## Conclusões

A reação de ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodicetona **2** com monidrato de hidrazina levou à formação dos pirazóis com bom rendimento quando realizada em solvente aprótico MeCN, sendo que com os demais solventes foi favorecida a formação de inúmeros subprodutos. No entanto, a reação se mostrou pouco regioseletiva visto que os regioisômeros pirazóis **A** e **B** foram obtidos em quantidades quase que equivalentes.

## Agradecimentos

UEM, CNPq, Fundação Araucária

## Referências

ELASSAR, A. A.; et al. Recent Developments in the Chemistry of Enaminones. **Tetrahedron**, Cairo, v. 59, p. 8463-8477, 2003.

ROSA, F. A. et al. N- and C-Acylation in  $\beta$ -Enamino Ketones: Structural Effects on Regiocontrol. **Synlett**, Santa Maria, v. 20, p. 3165-3171, 2007.

ROSA, F. A. et al. Straightforward and Regiospecific Synthesis of Pirazole-5-carboxylates from Unsymmetrical Enaminodiketones. **Synlett**, Santa Maria, v. 11, p. 1673-1678, 2008.

STEFANI, H. A. Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

