

SÍNTSE DE 4-ORGANILCALCOGENIL-1*H*-PIRAZÓIS UTILIZANDO OXONE

DANIELA HEIDEMANN MAILAHN¹; PATRICK CARVALHO NOBRE²; GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas – dani-hm@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – patricknobre92@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.com.br

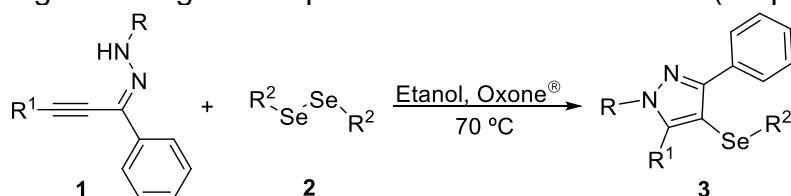
1. INTRODUÇÃO

Os pirazóis são importantes compostos heterocíclicos de cinco membros conteúdo nitrogênio em sua estrutura. Derivados de pirazóis apresentam aplicações em química de materiais (TU et al., 2014), atuando como semicondutores (BURSCHKA et al., 2013) e diodos orgânicos emissores de luz (OLED's) (CHOU et al., 2007). Porém, estes são amplamente estudados devido as suas inúmeras propriedades biológicas, tais como, atividade analgésica (LAN et al., 1999), antibacteriana (HAQUE et al., 2002), antidepressiva (MOORE et al., 1999), etc. Além de estarem presentes em alguns fármacos comercialmente disponíveis, como por exemplo no Viagra® (MERT et al., 2014).

Usualmente os pirazóis são obtidos através da condensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos (MENG et al., 2010), reação entre hidrazinas e aldeídos e cetonas α,β -insaturadas (LIU et al., 2008) ou através de reações de cicloadição 1,3-dipolar de alquenos e alquinos (DENG et al., 2008). Entretanto, tais metodologias apresentam algumas desvantagens, como por exemplo, baixa reatividade e regiosseletividade. Por outro lado, compostos organocalcogênicos são amplamente estudadas devido a sua versatilidade em síntese orgânica (FREDENDAH et al., 2009), entretanto as metodologias sintéticas para obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados com organocalcogênicos, geralmente, fazem uso de catalise por metais de transição e condições reacionais nocivas tanto para o homem quanto para o meio ambiente.

Nesse contexto, a busca por metodologias sintéticas sem o uso de metais de transição e condições nocivas é deseável em síntese orgânica, desta forma, podemos citar o uso de Oxone®. Este é comercializado sob a forma de um sal triplo ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), sendo um sólido branco cristalino, que tem como vantagem seu fácil manuseio, não ser tóxico, ser solúvel em água e principalmente estável e barato (HUSSAIN et al., 2013). Devido ao seu caráter oxidante, Oxone® é amplamente empregado em reações de oxidação e também em reações de halogenação de olefinas (WANG et al., 2012). Entretanto sua utilização envolvendo compostos organocalcogênicos ainda foi pouco explorada.

Com base no que foi exposto, neste trabalho foi estudado uma metodologia sintética, a partir de α,β -alquinil-hidrazonas **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2**, para a síntese de 4-organilcalcogenil-1*H*-pirazóis **3** utilizando Oxone® (Esquema 1).



R = C₆H₅; 4-C₇H₇O R¹ = C₆H₅; C₄H₉
 R² = C₆H₅; 4-C₇H₇O; 4-C₆H₄F; C₄H₉

Esquema 1

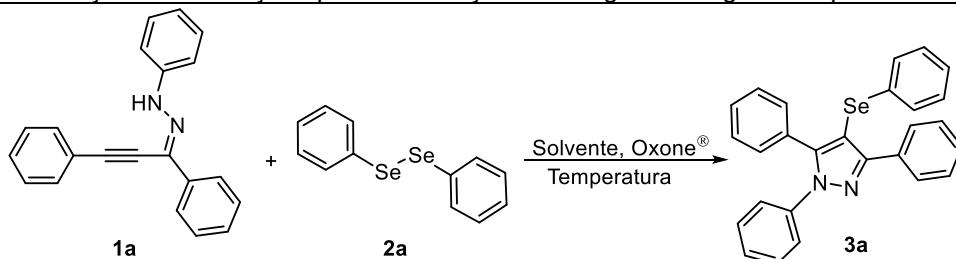
2. METODOLOGIA

Em um balão de 25 mL, acoplado com um condensador de refluxo, foi adicionado α,β -alquinil-hidrazonas **1** (0,25 mmol), disseleneto de difenila **2** (0,15 mmol) e etanol (2,0 mL), em seguida deixou-se sob agitação magnética a temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionado Oxone® (0,046 g; 0,15 mmol) e elevou-se a temperatura para 70 °C. A reação foi acompanhada por CCD, após o tempo indicado na Tabela 2, foi adicionado água destilada (5,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizado um estudo para determinar a melhor condição reacional para a obtenção de 4-organilcalcogenil-1*H*-pirazóis **3**. Para isso, reagiu-se 0,250 mmol da α,β -alquinil-hidrona **1a**, 0,125 mmol do disseleneto de difenila **2a**, 0,250 mmol de Oxone® em atmosfera aberta e a temperatura ambiente, utilizando ácido trifluoroáctico (TFA) como solvente. Nesta reação foi observado que após 24 horas formou apenas traços do respectivo produto **3a** (Tabela 1, Linha 1). Entretanto, quando foi utilizado etanol como solvente, após 24 horas obteve-se 45% de rendimento isolado.

Tabela 1. Otimização das condições para a formação de 4-organilcalcogenil-1*H*-pirazóis **3**.^a



Linha	2a (mmol)	Solvente (mL)	Oxone® (mmol)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	0,125	TFA	0,250	t.a.	24	Traços
2	0,125	Etanol	0,250	t.a.	24	45
3	0,125	Etanol	0,250	50	8	76
4	0,125	Etanol	0,250	70	4	88
5	0,125	Etanol	0,250	78	4	90
6	0,125	DMSO	0,250	70	24	32
7	0,125	DMF	0,250	70	24	38
8	0,125	PEG-400	0,250	70	24	65
9	0,125	Glicerol	0,250	70	24	47
10	0,125	H ₂ O	0,250	70	24	NR
11	0,150	Etanol	0,300	70	3	95
12	0,150	Etanol	0,150	70	4	93
13	0,150	Etanol	0,075	70	24	46
14 ^c	0,150	Etanol	0,150	70	19	91

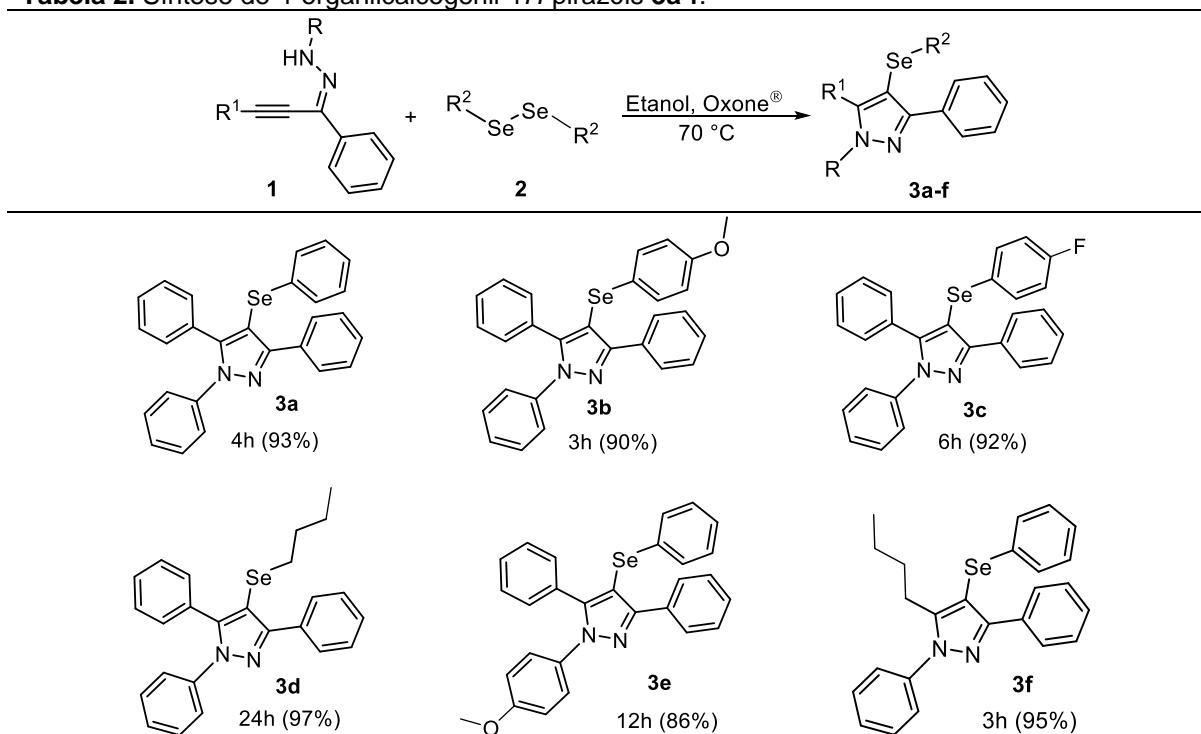
^a Reação realizada utilizando **1a** (0,25 mmol), **2a**, Oxone® e solvente (2,0 mL). ^b Rendimento isolado. NR = não reagiu. ^c Reação utilizando atmosfera inerte de Ar.

Em seguida, realizou-se um estudo para determinar a influência da temperatura na velocidade da reação (Tabela 1, Linhas 3-5), no qual a mesma mostrou-se mais eficiente sob altas temperaturas, sendo estabelecido como a melhor condição a 70°C. Além disto, foram avaliados diferentes solventes, tais como DMSO,

DMF, PEG-400, glicerol e água, porém não foram obtidos resultados superiores ao uso de etanol como solvente (Tabela 1, Linha 4 vs 6-10).

Posteriormente, a reação foi realizada com um excesso de disseleneto de difenila **2a** e após 3 horas de reação o produto **3a** foi obtido em 95% de rendimento isolado (Tabela 1, Linha 11). Também realizou-se um estudo com quantidades reduzidas de Oxone®, no qual a melhor condição foi utilizando 0,150 mmol de Oxone® (Tabela 1, Linha 12). Por fim, foi realizado um estudo utilizando atmosfera inerte de argônio, sendo obtido após 19 horas de reação o produto **3a** em 91% de rendimento isolado (Tabela 1, Linha 14). Sendo assim, foi escolhido como melhor condição reacional a utilização de 0,250 mmol da α,β -alquinil-hidrazonas **1a**, 0,150 mmol do disseleneto de difenila **2a**, 0,150 Oxone® em etanol como solvente a temperatura de 70 °C e a atmosfera aberta (Tabela 1, Linha 12). Após, a metodologia foi estendida a diferentes substratos sob as condições pré-estabelecidas (Tabela 2).

Tabela 2. Síntese de 4-organilcalcogenil-1*H*-pirazóis **3a-f**.^a



^a Reação realizada utilizando **1a** (0,250 mmol), **2a** (0,150 mmol), Oxone® (0,150 mmol) em etanol (2,0 mL) a 70 °C e atmosfera aberta.

Inicialmente, foi mantida a α,β -alquinil-hidrazonas **1a** e avaliada a influência de grupos retiradores e doadores de elétrons diretamente ligados ao anel aromático do dicalcogeneto **2** (Tabela 2). De maneira geral a reação não mostrou-se tolerante a tais grupos, e os pirazóis **3a-c** foram obtidos em ótimos rendimentos em curtos tempos reacionais. Por sua vez, quando foi utilizado o disseleneto de dibutila, no qual o átomo de selênio encontra-se ligado diretamente a um carbono sp^3 , foi necessário um maior tempo reacional e o respectivo produto **3d** foi isolado com 92% de rendimento (Tabela 2).

Posteriormente, foi mantido o disseleneto difenila e avaliada a influência de diferentes grupos ligados a α,β -alquinil-hidrazone **1b** e foi observado um bom rendimento quando utilizado o grupo metoxila na posição para do anel aromático, o pirazol **3e** foi obtido com 86% de rendimento isolado após 12 horas de reação (Tabela 2). Também foi realizado um teste utilizando a α,β -alquinil-hidrazone **1c**

contendo um grupamento alifático em sua estrutura, e o respectivo pirazol **3f** foi obtido com 95% de rendimento isolado após 3 horas de reação (Tabela 2).

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos podemos concluir que foi possível desenvolver uma nova metodologia para a formação de organocalcogenil-1*H*-pirazóis, utilizando etanol como solvente e Oxone®, sendo os mesmos obtidos em bons rendimentos e em curtos tempos reacionais. Foi possível desenvolver uma metodologia de ciclização intramolecular de α,β -alquinil-hidrazonas em meio livre de metais de transição e espécies halogenadas, levando a formação de produtos inéditos na literatura.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURSCHKA, J.; KESSLER, F.; NAZEERUDDIN, M. K.; GRATZEL, M.; Co(III) Complexes as p-Dopants in Solid-State Dye-Sensitized Solar Cells; **Chem. Mater.** 25, 2986-2990, 2013.
- CHOU, P.-T.; CHI, Y.; Phosphorescent dyes for organic light-emitting diodes; **Chem. Eur. J.** 13, 380-395, 2007.
- DENG, X.; MANI, N. S.; Regioselective Synthesis of 1,3,5-Tri- and 1,3,4,5-Tetrasubstituted Pyrazoles from N-Arylhydrazones and Nitroolefins; **J. Org. Chem.** 73, 2412-2415, 2008.
- FREDENDAH, D. M.; Recent advances in organoselenium chemistry; **Eur. J. Org. Chem.** 11, 1649-1664, 2009.
- HAQUE, T. S.; TADESCSE, S.; MARCINKVICIENE, J.; ROGERS, M. J.; SIZEMORE, C.; KOPCHO, L. M.; AMSLER, K.; ECRET, L. D.; ZHAN, D. L.; HOBBS, F.; SLEE, A.; TRAINOR, G. L.; STERN, A. M.; COPELAND, R. A.; COMBS, A. P.; Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacter pylori Dihydroorotate Dehydrogenase; **J. Med. Chem.** 45, 4669-4678, 2002.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I. R.; AHMED, I.; Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry; **Chem. Rev.** 113, 3329-3371, 2013.
- LAN, R.; LIU, Q.; FAN, P.; LIN, S.; FERNANDO, S. R.; MCCALLION, D.; PERTWEE, R.; MAKRIYANNIS, A.; Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists; **J. Med. Chem.** 42, 769-776, 1999.
- LIU, H. L.; JIANG, H. F.; ZHANG, M.; YAO, W. J.; ZHU, Q. H.; TANG, Z.; One-pot three-component synthesis of pyrazoles through a tandem coupling-cyclocondensation sequence; **Tetrahedron Lett.** 49, 3805-3809, 2008.
- MENG, L.; LORSBACH, B. A.; SPARKS, T. C.; FETTINGER, J. C.; KURTH, M. J.; Parallel Synthesis of Bis-heterocyclic Isoxazolylmethyl- and Isoxazolinylmethylpyrazoles; **J. Comb. Chem.** 12, 129-136, 2010.
- MERT, S.; KASIMOGULLARI, R.; ICA, T.; COLAK, F. A.; ALTUN AND OK, S.; Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives; **Eur. J. Med. Chem.** 78, 86-96, 2014.
- MOORE, K. W.; BONNER, K.; JONES, E. A.; EMMS, F.; LEESON, P. D.; MARWOOD, R.; PATEL, S.; ROWLEY, M.; THOMAS, S.; CARLING, R. W.; 4-N-linked-heterocyclic piperidine derivatives with high affinity and selectivity for human dopamine D4 receptors; **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 9, 1285-1290, 1999.
- TU, X.; HAO, W.; YE, Q.; WANG, S.; JIANG, B.; LI, G.; TU, S.; Four-Component Bicyclization Approaches to Skeletally Diverse Pyrazolo[3,4-b]pyridine Derivatives; **J. Org. Chem.** 79, 11110-11118, 2014.
- WANG, G. W.; GAO, J.; Solvent-free bromination reactions with sodium bromide and oxone promoted by mechanical milling; **Green Chem.** 14, 1125-1131, 2012.