

SÍNTESE DE 4-ARILCALGONENIL-1H-PIRAZÓIS CATALISADOS POR COBRE

HECTOR CEZAR RIBEIRO¹; RAQUEL GUIMARÃES JACOB²

DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA³

¹Universidade Federal de Pelotas – hector.ribeiro@ufpel.edu.br

²Universidade Federal de Pelotas – raquel.jacob@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas – daniela.hartwig@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os pirazóis são heterociclos aromáticos de cinco membros que apresentam insaturações que conferem alguns padrões de reatividade distintos na síntese orgânica (HASSANI, 2023). Desde a sua primeira síntese descrita por Knorr em 1883, diversas outras metodologias foram desenvolvidas para obtenção desta classe de compostos e seus análogos, os quais podem ser aplicados em diversas áreas. Apesar das unidades pirazolínicas raramente serem encontradas na natureza, hodiernamente se faz presente no cotidiano (KUMAR, 2013). Diversos medicamentos comerciais contêm em sua estrutura o núcleo pirazol, tais como o Celecoxibe, o Difenamizol e o Praseltinib (**Figura 1**). Além disso, este núcleo também está presente em agroquímicos como fungicidas, herbicidas e inseticidas, conforme apresentado na **Figura 1** (HASSANI, 2023). Um dos métodos mais utilizados para a síntese dos pirazóis envolve a reação de ciclocondensação entre hidrazinas, hidrazidas ou semi-carbazidas, que atuam como um nucleófilo bidentado e compostos 1,3-dicarbonílicos, compostos carbonílicos α,β -insaturados ou até mesmo β -enaminonas (HASSANI, 2023)(HARTWIG, 2016).

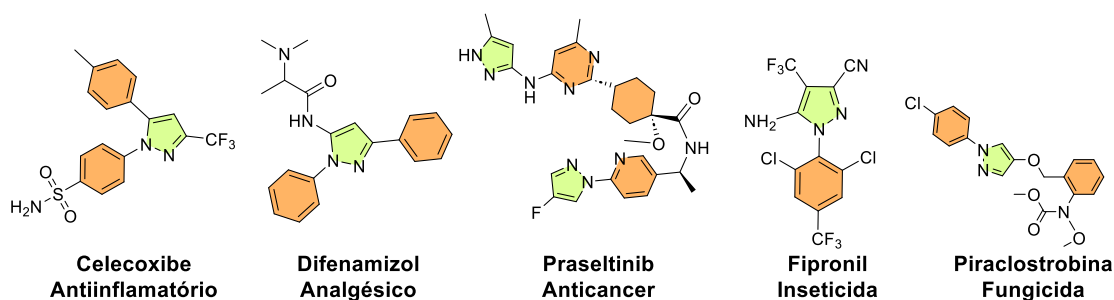
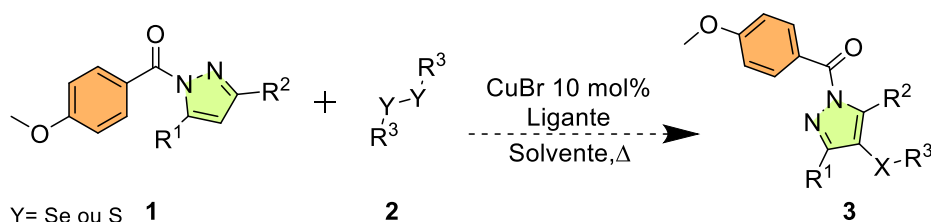


Figura 1. Estruturas de fármacos e agroquímicos contendo a unidade pirazol.

Outra classe de compostos promissora são os organocalcogênicos, destacando aqueles que contêm os átomos de selênio, enxofre e telúrio em sua estrutura, devido a sua alta seletividade reacional e estão, geralmente, relacionados a diversas propriedades biológicas (HARTWIG, 2015). Dessarte, estes compostos são bastante versáteis e podem ser utilizados como substrato em reações de biotransformação ou até mesmo como organocatalisadores em condições reacionais brandas, tendo alta seletividade, baixo custo e economia de átomos (LENARDÃO, 2016) (HARTWIG, 2015).

Deste modo, o objetivo deste trabalho é a funcionalização do núcleo 1H-pirazol **1** com espécies de selênio e enxofre **2** utilizando catálise de brometo de cobre, com o intuito de sintetizar produtos funcionalizados com grupos

organocalcogênios, os quais podem apresentar potenciais farmacológicos ampliados em função da fusão das duas classes de moléculas.

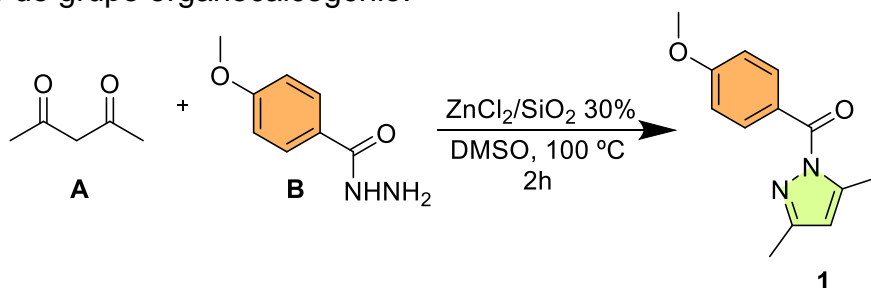


Esquema 1. Objetivo de síntese dos pirazóis substituídos.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese do 1H-pirazol.

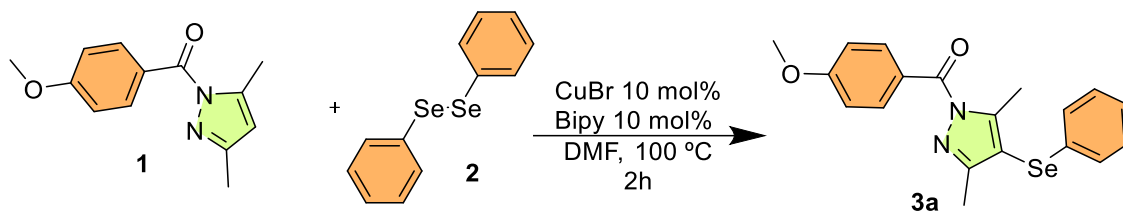
Em um balão reacional de uma boca, foram adicionados 1 mmol da 2,4-pentanodiona **A** e 2 mmol do 4-metóxi-benzohidrazida **B**. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 horas (Esquema 2), e ao fim deste tempo, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação do produto **1**. A mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica, obtendo-se o produto **1** com 92% de rendimento. Após análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, confirmou-se a formação do núcleo 1H-pirazol **1**, o qual foi usado como material de partida para inserção do grupo organocalcogênio.



Esquema 2. Síntese do material de partida 1H-pirazol.

2.2 Síntese de pirazóis funcionalizados com um grupo organocalcogênio.

Em um tubo de ensaio, foram adicionados 0,5 mmol do pirazol **1** e 0,25 mmol do dicalcogenetos de diorganoíla **2**. Na sequência, o catalisador brometo de cobre (10 mol%) foi adicionado seguido da adição de 10 mol% de bipyridina, a qual foi usada como ligante. A dimetilformamida (DMF) foi usada como solvente da reação, a qual foi desenvolvida sob agitação constante em um tempo reacional de 2h a 100 °C (Esquema 3). Ao fim deste tempo, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação dos respectivos produtos de interesse **3a-h**. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.



Esquema 3. Síntese de pirazóis funcionalizados com um grupo organocalcogênio.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com estudos realizados anteriormente, as condições reacionais foram otimizadas em 0,5 mmol de **1**, 0,25 mmol de **2**, 10 mol% de brometo de cobre (CuBr) como catalisador e 10 mol% de bipyridina como ligante, usando a dimetilformamida como solvente em um tempo reacional de 2h a uma temperatura de 100 °C. Na sequência, foi realizado o estudo da amplitude do escopo reacional, isto é, observar o comportamento da reação frente a presença de diferentes substituintes presentes nos materiais de partida, conforme representado na **Figura 2**.

Primeiramente estudou-se a variação dos substituintes na molécula do 1*H*-pirazol. Nesse sentido, foram avaliadas a presença de grupos doadores de elétrons na unidade pirazolínica, sendo R¹ e R² = CH₃ no composto **3a** e CH₃CH₂ em **3b**, resultando em rendimentos de 90% e 52% respectivamente. Já quando usado outros grupos doadores R¹= C₆H₅ e R²= CH₃ formando um pirazol assimétrico mais volumoso, observa-se um ligeiro decréscimo na formação da molécula **3c**, sendo de 86%, isso ocorre devido ao impedimento estérico causado pelos ligantes volumosos ligados ao centro pirazol, já a molécula **3d** apresenta dois substituintes fenila, R¹ e R²= C₆H₅, tendo um efeito estérico maior e consequentemente implicando em um rendimento mais baixo de 40% para a molécula **3d**. Além disso, quando usado substituintes retiradores juntamente com doadores de elétrons, R¹= C₆H₅ e R²=CF₃ não se observa uma redução significativa no rendimento, indicando que tanto substituintes elétron doadores e retiradores tem certa interferência na formação do produto **3e**, porém ainda assim, apresentam ótimos resultados na obtenção destes pirazóis substituídos.

Posteriormente, estudou-se a variação de substituintes presentes na molécula de dicalcogenetos de diorganoíla. Inicialmente, foi avaliada a presença do grupo *p*-flúor ligado diretamente ao anel aromático do disseleneto de diarila **2b**, resultando na obtenção do produto **3f** com um excelente rendimento de 95%. Já quando avaliado o uso de um grupo volumoso (R³= C₁₀H₇) foi possível obter a molécula **3g** com um ótimo rendimento de 72%. Além disso, o dissulfeto de difenila também foi utilizado como substrato reacional afim de verificar a seletividade do método. Assim, para a molécula **3h** foi possível obter um rendimento de 60%. Desta forma, com base nas informações obtidas, é possível afirmar a metodologia proposta é sensível aos efeitos eletrônicos de diferentes substituintes.

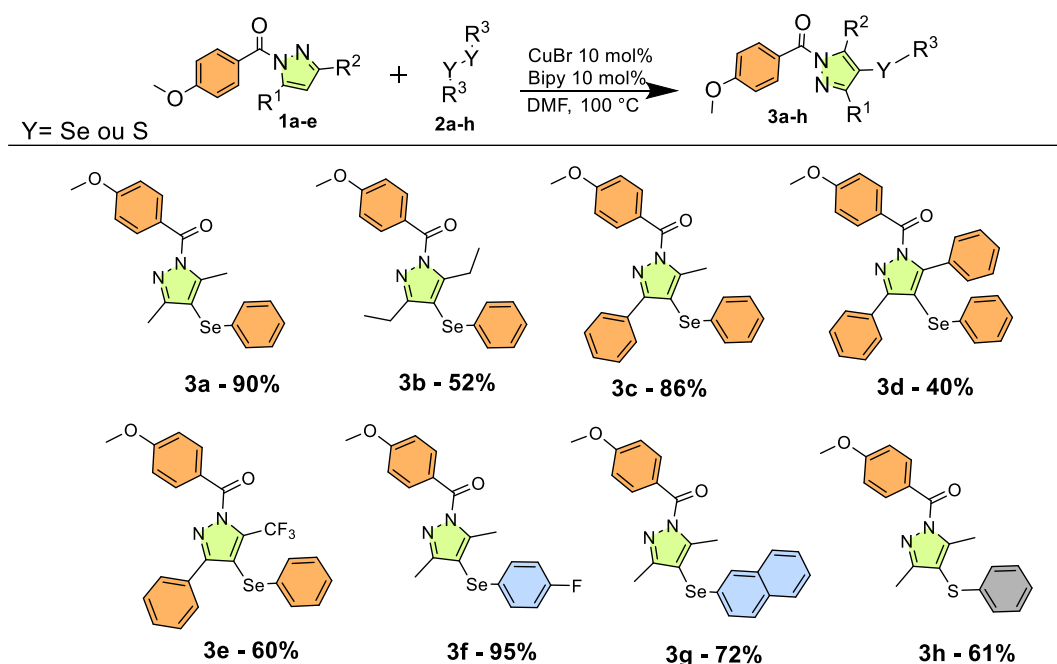


Figura 2. Avaliação do escopo reacional 3a-h.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o decorrido neste trabalho, conclui-se que através de uma metodologia simples, utilizando brometo de cobre como catalisador, foi possível a síntese de 8 moléculas inéditas de 1*H*-pirazóis funcionalizados contendo um grupo organocalcogênio, com rendimentos bons a excelentes, os quais possuem potencial aplicação biológica. Nesse viés, estudos ainda estão sendo desenvolvidos com relação a síntese destes pirazóis contendo diferentes substituintes, bem como com respeito as possíveis aplicações biológicas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KNORR, L. Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 16, 2597–2599, 1883.
- KUMAR, V.; KAUR, K.; GUPTA, G.K.; SHARMA, A.K. Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 69, p. 735–753, 2013.
- HASSANI, I.A.E.; ROUZI, K.; ASSILA, H.; KARROUCHI, K.; ANSAR, M. Recent Advances in the Synthesis of Pyrazole Derivatives: A Review. *Reactions*, v. 4, n. 3, p. 478–504, 2023.
- SILVA, V.L.M.; SILVA, A.M.S. Special Issue “Recent Advances in the Synthesis, Functionalization and Applications of Pyrazole-Type Compounds II”. *Molecules*, v. 28, n. 15, p. 5873–5873, 2023.
- LENARDAO, E.J.; SOARES, L.K.; BARCELLOS, A.M.; PERIN, G. KF/Al₂O₃ as a green system for the synthesis of organochalcogen compounds. *Current Green Chemistry*, v. 3, n. 1, p. 4-17, 2016.
- HARTWIG, D.O.; AQUINO, T.B.; NASCIMENTO, J.E.; PERIN, G.; JACOB, R.; ALVES, D. Direct Synthesis of 4-Organyselanylpurazoles by Copper-Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 357, n. 18, p. 4041–4049, 2015.