

OXONE® COMO OXIDANTE VERDE NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE TIO E SELENOCIANATOS DE PIRAZOLIL ACILIDRAZIDAS

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

Pirazóis são heterociclos nitrogenados de cinco membros, caracterizados por possuírem dois átomos de nitrogênio adjacentes e estão frequentemente presentes em fármacos e agroquímicos devido à sua ampla variedade de atividades biológicas (KANDASAMY, 2019). Estes heterociclos são aromáticos pois apresentam uma estrutura planar conjugada, neste caso apresentam seis elétrons π deslocalizados e assim alguns padrões de reatividade distintos (KANDASAMY, 2019). Foram descobertos por Knorr em 1883 e sintetizados primeiramente através de uma reação de ciclocondensação entre o acetoacetato de etila e a fenilidrazina (KNORR, 1883).

A reatividade destas moléculas pode ser explicada pelo efeito de cada átomo presente em sua estrutura (**Figura 1**). O átomo de nitrogênio na posição 1 não é reativo, mas perde facilmente seu próton na presença de bases, já o nitrogênio na posição 2, com dois elétrons desemparelhados, é mais básico e portando reage com eletrófilos. Estes dois átomos combinados reduzem a densidade eletrônica no C3 e C5 deixando C4 nucleofílico (KANDASAMY, 2019). Na presença de bases fortes o carbono C3 pode ser desprotonado, o que provoca a abertura do anel (ABRIGACH, 2016).

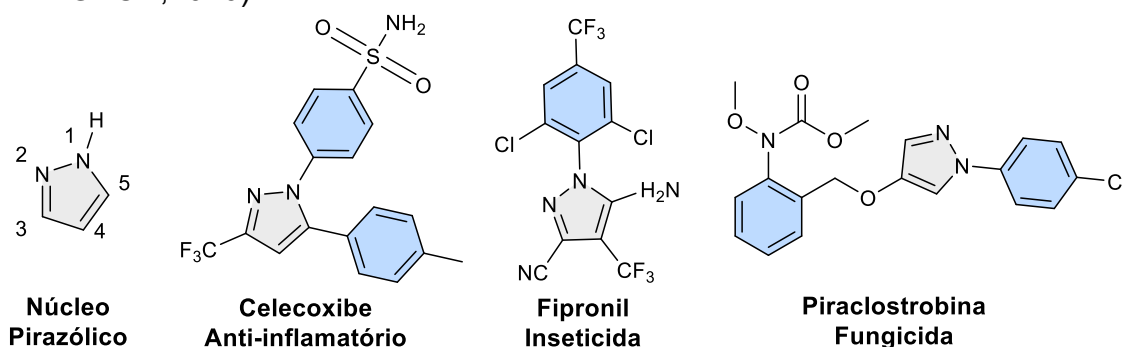


Figura 1. Tautômeros e medicamentos que contêm o núcleo pirazólico.

O núcleo pirazol está presente em diversos medicamentos comerciais, como o Celecoxibe, além de fungicidas, herbicidas e inseticidas agroquímicos (**Figura 1**) (HARTWIG, 2015).

A partir da síntese de Knoor, novas metodologias foram desenvolvidas para a obtenção desta unidade química, o que promoveu e promove uma grande área de estudos sobre estes compostos. Eles podem ser obtidos a partir de diversos substratos e reações clássicas da química orgânica. As mais comuns e utilizadas para estes compostos são as reações de ciclocondensação de compostos carbonílicos com hidrazinas e seus derivados, através de reações [3+2], cicloadição

1,3-dipolar de alquinos (HASSANI, 2023), sidnonas, nitiliminas ou diazo compostos (ZHAO, 2021) (CHEN, 2021).

Grupos funcionais tio e selenociano têm sido identificados em distintos núcleos estruturais de produtos naturais e de moléculas bioativas de interesse farmacológico. Diversos estudos relatam que compostos contendo a unidade S/SeCN exibem um amplo espectro de propriedades biológicas, o que evidencia a relevância desses fragmentos estruturais para o desenvolvimento de novas unidades químicas com potencial terapêutico. Podem ser citados como exemplos (**Figura 2**) a Fascularin, que possui propriedades citotóxicas, o Psammaplin B, que possui ação antimicrobiana e atividades moderadas de inibição da tirosina quinase. Além disso, a Se-aspirina tem sido investigada em estudos recentes, nos quais demonstrou propriedades anti-inflamatórias significativas, evidenciando seu potencial como agente terapêutico e a Cylindricine H. (WU, 2024).

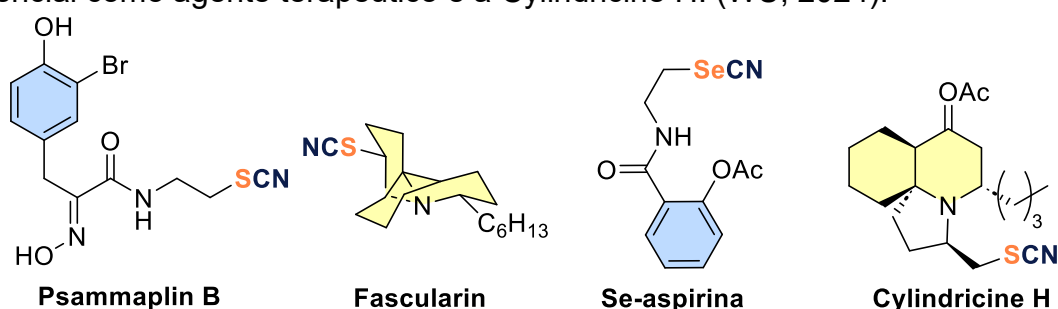
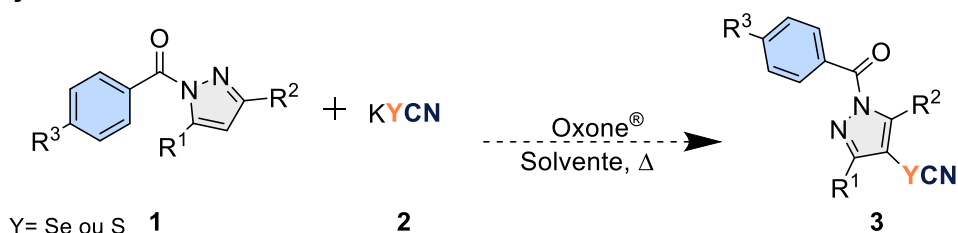


Figura 2. Estruturas bioativas que contém um grupo S/SeCN.

Uma ampla gama de estratégias sintéticas vem sendo desenvolvida e descrita na literatura para a tiocianação de diferentes classes de compostos heterocíclicos aromáticos, tais como arenos, indóis, carbazóis, pirróis e imidazopiridinas (WU, 2024).

Considerando a exploração ainda limitada da tio/selenocianação eletrofílica de pirazóis, o presente estudo tem como objetivo a funcionalização do núcleo 1H-pirazólico derivado de acilidrazidas **1**, empregando agentes de tiocianação e selenilação **2** e Oxone® como agente oxidante. Esta abordagem visa a síntese de compostos funcionalizados contendo grupos tiociano e selenociano, cujas propriedades farmacológicas podem ser potencialmente ampliadas devido à conjugação das duas classes de moléculas.



Esquema 1. Objetivo de síntese dos calcogenocianatos de pirazolil.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese do 1H-pirazol.

Em um balão reacional de uma boca, foram adicionados 1,0 mmol da 2,4-pentanodiona **A** e 2,0 mmol do 4-metóxibenzoidrazida **B**. A mistura reacional foi mantida 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

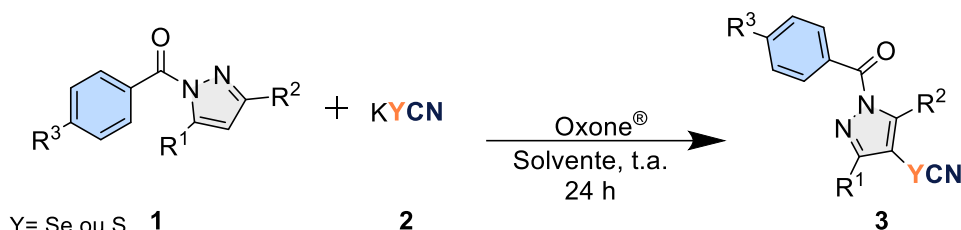
cromatográfica, obtendo-se o produto **1a** com 92% de rendimento. O composto obtido **1a** foi caracterizado por análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .



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

2.2 Síntese de pirazóis funcionalizados com um grupo tio/selenociano.

Em um tubo de ensaio, foram adicionados 0,2 mmol do pirazol **1a** e 0,6 mmol do agente de tio ou selenocianação **2**. Na sequência, o oxidante Oxone[®] (1,6 mmol) foi adicionado seguido da adição de 1,0 mL de solvente, uma mistura de água e acetonitrila, na proporção de 1:1. A reação foi desenvolvida sob agitação constante em um tempo reacional de 24h a temperatura ambiente (**Esquema 3**). Ao fim deste tempo, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação do respectivo produto de interesse **3**. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C .

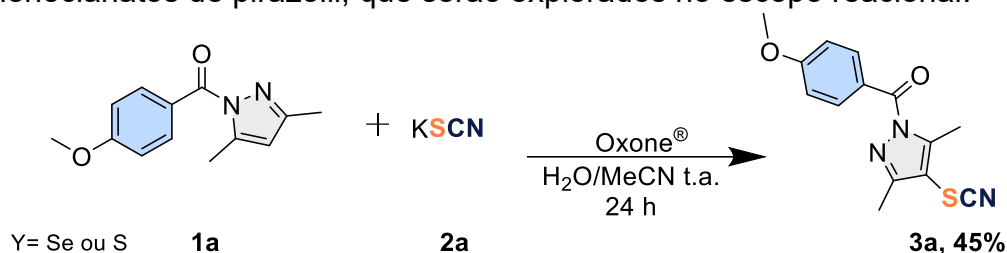


Esquema 3. Funcionalização do núcleo pirazolínico com um agente de tio/selenocianação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, com base nos estudos de ALI *et al.* (2020), objetivou-se sintetizar o composto **3** a partir de uma reação de tiocianação utilizando água como solvente e Oxone[®] (8 equivalentes) como oxidante da reação. Para isso, foi usado como substrato reacional o pirazol **1a** derivado da acilidrazida e o agente de calcogenocianação **2a**, com estequiometria 1:3. A reação foi conduzida em 3 mL de água como solvente, a temperatura ambiente. Após 24 h, observou-se o consumo mínimo dos materiais de partida, conforme evidenciado por cromatografia em camada delgada (CCD). Tal comportamento provavelmente decorre da polaridade do pirazol, resultando em baixa solubilidade em água. Dessa forma, sob as mesmas condições reacionais, avaliou-se a utilização de 1,0 equivalente de acetonitrila em relação a 1,0 equivalente de água, o que permitiu a solubilização eficiente do pirazol **1a**. A mistura reacional foi submetida a agitação e monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Observou-se a formação do produto; a reação foi encerrada após 24 horas, uma vez que o pirazol **1a** não foi completamente consumido. Após a purificação, obteve-se o produto **3a** com 45% de rendimento. Apesar da formação do produto de tiocianação, o rendimento obtido foi insatisfatório e não se observou a ocorrência da selenocianação.

Nesse sentido, novos estudos estão sendo conduzidos para avaliar as condições reacionais mais adequadas, visando à obtenção de diferentes derivados tio/selenocianatos de pirazolil, que serão explorados no escopo reacional.



Esquema 3. Funcionalização do núcleo pirazolínico com um agente de tiocianação.

4. CONCLUSÕES

Portanto, de acordo com o decorrido neste trabalho, conclui-se que através de uma metodologia simples e aliada a química verde, foi possível a síntese do 1H-pirazol funcionalizado com um grupo tiociano com razoável rendimento. O projeto está em suas etapas iniciais, desse modo, novos estudos são necessários para avaliar qual a melhor condição reacional, utilizando de diferentes solventes, espécies de tio/selenocianação, temperatura, o efeito da presença de diferentes substituintes nos substratos reacionais, permitindo a ampliação do escopo reacional. É importante destacar também que os compostos obtidos serão avaliados quanto ao seu potencial farmacológico por grupos parceiros.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 KANDASAMY, M. et al. Fast and Efficient Continuous Flow Method for the Synthesis of Ynones and Pyrazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v. 2019, n. 20, p. 3183-3189, 2019.
- 2 KNORR, L. Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, v. 16, p. 2597–2599, 1883.
- 3 ABRIGACH, F.; TOUZANI, R. Pyrazole derivatives with NCN junction and their biological activity: a review. **Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 292–298, 2016.
- 4 HARTWIG, D. O. et al. Direct Synthesis of 4-Organyselanylpyrazoles by Copper-Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 18, p. 4041–4049, 2015.
- 5 HASSANI, I. A. et al. Recent advances in the synthesis of pyrazole derivatives: a review. **Reactions**, v. 4, n. 3, p. 478–504, 2023.
- 6 ZHAO, P. et al. Multisubstituted pyrazole synthesis via [3+2] cycloaddition/rearrangement/N–H insertion cascade reaction of alpha-diazoesters and ynones. **Chinese Chemical Letters**, v. 32, p. 132–135, 2021.
- 7 CHEN, J. et al. Transition Metal-Free De Novo Synthesis of Sulfonated Pyrazoles from Sulfonyl Hydrazides, 1,3-Diketones, and Sodium Sulfinates at Room Temperature. **J. Org. Chem.**, Washington, v. 86, n. 13, p. 9289-9298, 2021.
- 8 WU, J. et al. Synthesis of 4-functionalized pyrazoles via oxidative thio- or selenocyanation mediated by PhICl_2 and $\text{NH}_4\text{SCN/KSeCN}$. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Karlsruhe, v. 20, p. 1453-1461, 2024.
- 9 ALI, D.; PANDAY, A. K.; CHOUDHURY, L. H. Multicomponent synthesis of functionalized heterocycles under sustainable conditions. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 85, p. 13610-13620, 2020.