



# ENEPEX

ENCONTRO DE ENSINO,  
PESQUISA E EXTENSÃO

8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

## REAÇÃO ENTRE CHALCONAS E ISONICOTILHIDRAZINA VISANDO A OBTENÇÃO DE 4-[(5-ARIL-3-FENIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-IL)CARBONIL]PIRIDINAS

**Adriana do Carmo Capiotto<sup>†</sup> (IC), Sylvania Rizzi Brasil (PG), Lucas Pizzuti\* (PQ)**

Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular, FACET/UFGD.

<sup>†</sup>Aluna de Iniciação Científica PIBITI/CNPq. \*Orientador PIBITI. E-mail: lucas.pizzuti@gmail.com

### RESUMO

O trabalho apresenta os resultados das reações entre chalconas e isonicotilhidrazina visando a obtenção de 4-[(5-aril-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonil]piridinas utilizando ultrassom. Foram utilizados três métodos diferentes, porém nenhum foi capaz de promover a reação de ciclocondensação esperada. Os produtos obtidos foram analisados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio, mas não foi determinada nenhuma estrutura razoável.

**Palavras-chave:** Pirazóis, Ultrassom, Ciclocondensações.

### 1 INTRODUÇÃO

A criação de novas estratégias de síntese de compostos heterocíclicos contendo nitrogênio é essencial em química orgânica, devido a vasta gama de atividades biológicas apresentadas por esses compostos, como por exemplo, anti-inflamatória,<sup>[1]</sup> analgésica,<sup>[2]</sup> antimicrobiana<sup>[3]</sup> e inseticida.<sup>[4]</sup>

Dentre os compostos heterocíclicos mais importantes estão os pirazóis, que constituem uma classe de compostos importantes na química medicinal, constituem a estrutura básica de drogas como o celecoxib, um potente agente anti-inflamatório e analgésico,<sup>[5]</sup> e o rimonabant, empregado no tratamento da obesidade mórbida.<sup>[6]</sup> Pirazóis são bem reconhecidos por suas aplicações farmacológicas e medicinais multifacetadas.<sup>[7]</sup> Um dos métodos mais difundidos a obtenção de pirazóis substituídos

com regioseletividade favorecida é a ciclocondensação de chalconas substituídas com derivados de hidrazinas.<sup>[8][9]</sup>

Paralelamente, a indústria química e o meio acadêmico têm procurado adotar uma postura de redução, prevenção ou eliminação dos resíduos dos processos de produção bem como utilizar métodos alternativos de promoção das reações.<sup>[10]</sup> A química orgânica vem adotando novas formas de aplicação, através de rotas sintéticas e tecnologias mais eficientes, como reações sem solventes e o emprego do ultrassom e micro-ondas.<sup>[11]</sup> Neste sentido, os efeitos favoráveis da irradiação ultrassônica estão desempenhando um crescente papel nos processos químicos especialmente nos casos em que os métodos clássicos exigem condições onerosas ou reações prolongadas.<sup>[12]</sup> O ultrassom garante a economia de energia, as reações químicas podem ser aceleradas por catálise assistida, proporciona a redução ou evasão completa de catalisador, diminui os subprodutos, reduzindo assim os custos.<sup>[13]</sup>

Considerando tais precedentes, este trabalho apresenta os resultados das reações entre chalconas e isonicotilhidrazina visando a obtenção de 4-[(5-*aril*-3-*fenil*-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonil]piridinas utilizando ultrassom. Foram utilizados três métodos diferentes, porém nenhum foi capaz de promover a reação de ciclocondensação esperada.<sup>[14]</sup>

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Todos os reagentes e solventes foram utilizados como obtidos comercialmente, à exceção do benzaldeído que foi destilado sob pressão reduzida. Os materiais de partida 3-*aril*-1-*fenil*-prop-2-en-1-onas (**1a-f**) foram preparados de acordo com a metodologia proposta por Vanangamudi e colaboradores em 2012<sup>[18]</sup>, reagindo respectivamente 1 equivalente de acetiltiofeno com 1 equivalente de benzaldeído em etanol, com um catalisador básico KOH 20%, sob temperatura ambiente.

As reações sonoquímicas foram realizadas em um frasco tipo *vial* com uma sonda emissora de ultrassom conectada em um processador ultrassônico de 500 W, modelo Sonics Vibracell, operando a 20 kHz e 20% da potência máxima de saída. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um espectrômetro de massas (EM) Varian 210 MS conectado a um cromatógrafo gasoso (CG) Varian 431, equipado com injetor *split-splitless* e coluna capilar Varian Factor Four™ (30 m × 0.25 mm), utilizando hélio como gás de arraste.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) em tubos de 5 mm, a 298 K em  $\text{CDCl}_3$ . Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  os deslocamentos químicos foram apresentados em ppm e calibrados a partir do TMS como padrão interno. Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , os deslocamentos foram apresentados em ppm e calibrados em relação ao  $\text{CDCl}_3$ .

## ***2.1 Procedimentos da reação entre as chalconas e isonicotilhidrazina***

### ***2.1.1 Método A***

Em um frasco tipo *vial*, adicionou-se 1 mmol da 1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (**1a**), 2 mmol de isonicotilhidrazina e 15 mL de ácido acético. Sonicou-se a mistura por 40 minutos no ultrassom. A reação foi extraída utilizando clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ) e após a filtração realizou-se a rotaevaporação do solvente sob pressão reduzida e secou-se o resíduo em dessecador.

### ***2.1.2 Método B***

Em um frasco tipo *vial*, adicionou-se 1 mmol da 1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (**1a**), 2 mmol de isonicotilhidrazina e 4 mmol da base hidróxido de potássio, em 15 mL de etanol. Sonicou-se a mistura por 40 minutos no ultrassom em banho de gelo. A reação foi neutralizada com 10 mL de HCl (10%) e extraída utilizando clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro ( $\text{MgSO}_4$ ) e após a filtração realizou-se a rotaevaporação do solvente sob pressão reduzida e secou-se o resíduo em dessecador.

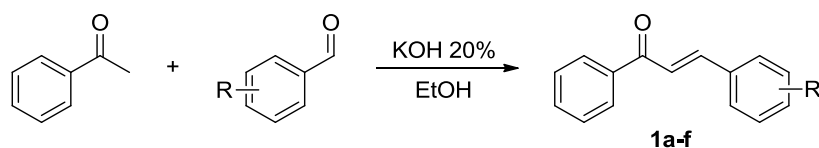
### ***2.1.3 Método C***

Em um frasco tipo *vial*, adicionou-se 1 mmol da 1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (**1a**), 2 mmol de isonicotilhidrazina e 2 gotas de ácido clorídrico concentrado, em 15 mL de etanol. Sonicou-se a mistura por 40 minutos no ultrassom em banho de gelo. A reação foi extraída utilizando clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio ( $\text{MgSO}_4$ ) e após a filtração realizou-se a rotaevaporação do solvente sob pressão reduzida e secou-se o resíduo em dessecador.

## **3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

Como apresentado no **Esquema 1**, as chalconas **1a-f** foram preparadas através da condensação entre acetofenona e um equivalente do aldeído correspondente. As

chalconas foram isoladas mediante filtração em funil de Buchner e consecutivas lavagens com água gelada.



**Esquema 1**

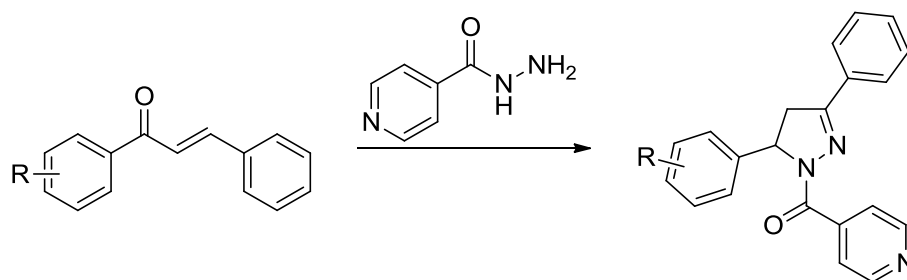
As chalconas preparadas e os respectivos rendimentos estão apresentados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Chalconas produzidas.

Experimento	Aldeído aromático	Chalcona ( <b>1</b> )	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1			95
2			88
3			96
4			97
5			98
6			89

<sup>a</sup>Rendimentos isolados.

Após a preparação das chalconas, passou-se a etapa da reação de ciclocondensação com o dinucleófilo isonicotilhidrazina, conforme o **Esquema 2**.



**Esquema 2**

Foram testados três métodos diferentes. O primeiro método (Método A) consistiu na sonicação da chalcona **1a** com o dinucleófilo utilizando ácido acético glacial como solvente. O produto de interesse não foi observado nas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na segunda metodologia empregada (Método B), foi utilizado KOH como catalisador da reação, porém, novamente não foi obtido o produto. Finalmente, a reação foi realizada na presença de HCl concentrado como catalisador (Método C). Esta condição também não foi capaz de promover a reação de ciclocondensação. Neste sentido, dado o insucesso das metodologias empregadas até o momento, novos sistemas de reação estão sendo aplicados no intuito de promover a obtenção dos pirazóis de interesse.

#### 4 CONCLUSÃO

Foram testadas metodologias da literatura visando a obtenção de 4-[(5-aryl-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonil]piridinas porém nenhuma delas foi capaz de promover a reação de interesse. Novos métodos estão sendo estudados e serão aplicados em continuidade aos estudos apresentados neste trabalho.

#### 5 AGRADECIMENTOS

UFGD, CNPq, CAPES e FUNDECT.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Sridhar R.; Perumal P.T.; Etti S.; Shanmugam G.; Ponnuswamy M.N.; Prabayathy V.R.; Mathi-vanan N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6035.
- [2] Banoglu E.; Sukuroglu M.; Caliskan B.; Nacak S.; Aypar E.; Ark M. *Turk. J. Chem.* **2007**, *31*, 677.
- [3] Siqqiqi Z.N.; Musthafa T.N.M.; Ahmad A.; Khan A.U. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2860.

- [4] Sammelson R.E.; Caboni P.; Durkin K.A.; Casida J.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3345.
- [5] Penning, T. D.; Tally, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Doctor, 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.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 347.
- [6] Gelfand, E. V.; Cannon, C. P. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 1919.
- [7] Micheal, S.; Sattari, G. S.; Jamali, F. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2001**, *4*, 1.
- [8]Levai A.; *Heterocycl J. Commun.* **1999**, *5*, 151.
- [9] Manna F.; Chimenti F.; Bolasco A.; Secci D.; Bizzarri B.; Befani O.; Turini P.; Mondovi B.; Alcaro S.; Tafi A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3629.
- [10] Torres, E. M. M. *Revista de Química Industrial* **1996**, *64*, 12.
- [11] Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 102.
- [12] Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
- [13] Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
- [14] Vanangamudi, G.; Subramanian, M.; Thirunarayanan, G. *Arabian J. Chem.* In Press, Corrected Proof. **2013**.