



ENEPEX

ENCONTRO DE ENSINO,
PESQUISA E EXTENSÃO

8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

SÍNTESE DE NOVOS FURIL-PIRAZÓIS AMIDINO-SUBSTITUÍDOS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

Danilo Y. Albuquerque[†] (IC), Tainara A. Nascimento[†] (IC) e Lucas Pizzuti^{*} (PQ)

Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular, FACET/UFGD.

[†]Alunos de Iniciação Científica PIBIC/CNPq; ^{*}Orientador PIBIC/CNPq; E-mail: lucas.pizzuti@gmail.com

RESUMO

A crescente consciência da necessidade de tecnologias limpas e sustentáveis chamou a atenção para a utilização de metodologias mais eficientes na química fina e na fabricação de produtos farmacêuticos. O projeto propõe a utilização de metodologias alternativas para a obtenção de derivados de pirazóis dentro dos moldes da química verde. Portanto, o etanol foi empregado como solvente limpo e biorrenovável, associado à irradiação de ultrassom como energia promotora da reação de ciclocondensação entre chalconas furil-substituídas e aminoguanidina. As moléculas-alvo são produtos inéditos e ainda estão em estudos para a conclusão deste trabalho.

Palavras-chave: Pirazolinas, Ultrassom, Química Limpa.

1 INTRODUÇÃO

Sonoquímica é uma área da química que estuda as aplicações das ondas ultrassônicas em reações químicas, o intervalo de ondas utilizadas em reações, fica entre 20 kHz e 100kHz¹. A radiação ultrassônica tem várias aplicações e em várias áreas das ciências, como na medicina, física, engenharia, indústria, sendo também muito usada por animais marinhos e pássaros noturnos, como morcegos para se orientarem através do eco². Sabendo que essa é uma técnica promissora, nosso grupo de pesquisa vem realizando inúmeras sínteses utilizando sondas ultrassônicas dando uma enorme contribuição para o avanço da técnica, tentando melhorar os tempos de reação e rendimentos obtidos pelas metodologias clássicas, envolvendo a química de heterociclos em especial o pirazol.

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de inúmeros usos como medicamentos. Muitos compostos

heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como: anti-hipertensivo (losartan); antiviral (ribavirina); antitumoral (carbamato de fluorouracila); antifúngica (fluconazol); anti-inflamatória e analgésica (dipirona); antiprotozoária (metronidazol)^{3,4}.

Dentre as substâncias heterocíclicas mais importantes se encontram os pirazóis devido as atividades biológicas, farmacêuticas e agroquímicas^{3,4,5}. Produtos naturais contendo anéis pirazóis são raros, no entanto, muitos pirazóis produzidos sinteticamente são biologicamente ativos. Alguns são usados como fármacos, exemplo, o difenamizol, que atua como analgésico e anti-inflamatório. Outro fármaco, o betazol, é bioisostérico com a histamina e seletivamente bloqueia o receptor H₂⁶.

O método mais comum de síntese para a preparação de pirazóis funcionalizados C-3 e C-5 envolve a ciclocondensação de uma hidrazina apropriada, a qual atua como um duplo nucleófilo, com compostos 1,3-dieletrófilicos, tal como 1,3-dicarbonílicos, compostos de carbonílicos α,β -insaturados e β -enaminonas^{7,8}.

Dados estes precedentes e em continuidade a nossa linha de pesquisa, o objetivo deste trabalho é sintetizar novos furil-pirazóis amidino-substituídos sob irradiação ultrassônica.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 CONSIDERAÇÕES EXPERIMENTAIS

Os reagentes e solventes foram purificados sempre que necessário por métodos descritos na literatura⁹. As reações foram realizadas em um probe conectado ao processador ultrassônico Sonics Vibracell de 500 W operando em frequência de 20 KHz. Os solventes orgânicos foram evaporados em evaporador rotativo da marca Marconi, modelo MA-120, operando a pressão reduzida. Os valores de pontos de fusão não corrigidos foram determinados em aparelho de ponto de fusão da marca Instrutherm, modelo DF3600. As análises de CG/MS foram obtidas em cromatógrafo a gás da marca Varian, modelo 431, acoplado a espectrômetro de massas da marca Varian, modelo 210. Os espectros de RMN (¹H e ¹³C) foram registrados em espectrômetro de ressonância magnética nuclear da marca Bruker, modelo DPX400 (¹H 400 MHz; ¹³C 100 MHz), pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Os espectros de RMN foram realizados em DMSO e os deslocamentos químicos foram dados em *ppm* usando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

2.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

2.2.1 Preparação das chalconas

Em um balão de 100 mL foi adicionado o acetilfurano (10 mmol) e benzaldeído de interesse (10 mmol) em etanol (20 mL). O catalisador básico utilizado KOH 20% (4 mL) foi adicionado gota a gota, em temperatura ambiente sob agitação. Após o tempo de reação o balão foi colocado em banho de gelo para fazer a neutralização do excesso de base com HCl 10% (20 mL). O produto foi filtrado e lavado com etanol a 0 °C e em seguida foi seco em dessecador.

2.2.1.1 Dados físicos das chalconas preparadas:

- **3-fenil-1-(fur-2-il)-prop-2-en-1-ona (3a):** CAS Number: 3988-74-7; Rendimento: 85%; Sólido amarelado; Ponto de fusão: 94 - 95 °C.

- **3-(2-metoxifenil)-1-(fur-2-il)-prop-2-en-1-ona (3b):** CAS Number: 83463-00-7; Rendimento: 75%; Sólido amarelado; Ponto de fusão: 85 °C.

- **3-(4-metoxifenil)-1-(fur-2-il)-prop-2-en-1-ona (3c):** CAS Number: 19430-55-8; Rendimento: 81%; Sólido branco; Ponto de fusão: 86 – 87 °C.

- **3-(4-bromofenil)-1-(fur-2-il)-prop-2-en-1-ona (3d):** CAS Number: 61864-70-8; Rendimento: 83%; Sólido amarelado; Ponto de fusão: 126 – 128.

- **3-[4-(trifluormetil)fenil]-1-(fur-2-il)-prop-2-en-1-ona (3e):** CAS Number: 680215-11-6; Rendimento: 82%; Sólido branco; Ponto de fusão: 149 °C.

2.2.2 Preparação do 4,5-diidropirazol:

Em um frasco colocou-se o cloridrato de aminoguanidina (0,22 g; 2 mmol), a chalcona de interesse (1 mmol) e o etanol (15 mL). Adicionou-se o KOH em pó (0,11 g; 2 mmol) e iniciou-se a reação em sonicação. Após 20 minutos, a sonicação foi cessada e a mistura do frasco foi transferida para um funil de extração. Ao funil foram adicionados HCl 10% (10 mL) e solução foi lavada com clorofórmio (3 x 20 mL), a solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e a mesma foi evaporada em pressão reduzida para remoção do solvente.

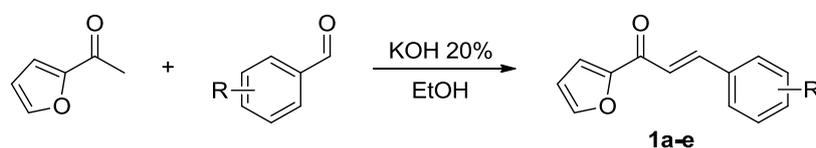
2.2.2.1 Dados físicos e espectroscópicos do 4,5-diidropirazol:

Cloridrato de 5-fenil-3-(fur-2-il)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (2a): 90%; sólido amarelo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ ppm 7,96 (d, 1H, J = 1,4 Hz, furil), 7,92 (s, 4H, ¹³C(NH₂)₂), 7,75 (d, 2H, J = 7,6 Hz, Ar), 7,33 (d, 1H, J = 7,2 Hz, furil), 7,32 (m,

1H, J = 9,4 Hz, Ar), 7,22-7,21 (m, 1H, Ar), 5,91 (dd, 1H, $J_{xa} = 2,7$ Hz, $J_{xb} = 11,0$ Hz, H_x), 4,02 (dd, 1H, $J_{bx} = 11,2$ Hz, $J_{ba} = 17,8$ Hz, H_b), 3,22 (dd, 1H, $J_{ax} = 2,9$ Hz, $J_{ab} = 17,7$ Hz, H_a); RMN 13C (100 MHz, DMSO): δ ppm 148,4, 148,3, 146,5, 145,1, 139,3, 130,0, 129,0, 128,2, 125,2, 116,0, 112,5, 59,8, 43,5; CG/MS [m/z (%): 212 (100), 211 (40), 135 (14), 77 (20). EMAR: m/z [MH]⁺ calcd. para C₁₄H₁₅ON₄: 255,1246 exp.: 255.1249.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como apresentado no **Esquema 1**, as chalconas **1a-e** foram preparadas através da condensação entre 2-acetilfurano e um equivalente do aldeído correspondente. As chalconas foram isoladas mediante filtração em funil de Buchner e consecutivas lavagens com água gelada.



Esquema 1

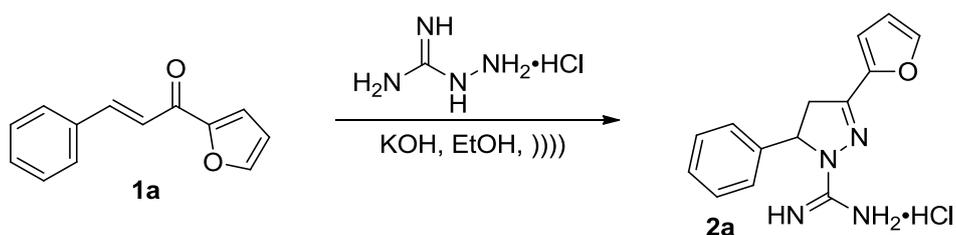
As chalconas preparadas e os respectivos rendimentos estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Chalconas produzidas.

Experimento	Aldeído aromático	Chalcona (1)	Rendimento (%) ^a
1			85
2			75
3			81
4			83
5			82

^aRendimentos isolados.

A rota sintética empregada na síntese dos 4,5-diidropirazóis **2** foi a ciclocondensação dos precursores 3-aryl-1-(fur-2-il)-prop-2-en-1-onas **1** com cloridrato de aminoguanidina na presença de hidróxido de potássio (**Esquema 2**). O etanol foi o solvente escolhido, pois a literatura o aponta como meio adequado para a realização da reação entre chalconas e cloridrato aminoguanidina¹⁰. Além disso, o etanol satisfaz alguns requisitos ambientais importantes, tais como ser um produto obtido de fontes renováveis, ser menos nocivo à saúde humana e não causar efeito prejudicial aos ambientes aquáticos^{11,12}.



Esquema 2

A **Tabela 2** apresenta a estrutura do composto sintetizado bem como dados experimentais selecionados.

Tabela 2. Dados experimentais dos cloridratos de 5-aryl-3-(fur-2-il)-4,5-diidro-1H-amidinopirazóis **2**.

Experimento	Produto	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1		20	90

^aRendimento isolado.

Inicialmente, o 4,5-diidropirazol não substituído (**2a**) foi facilmente isolado com um ótimo rendimento. Porém, durante a síntese dos demais 4,5-diidropirazóis substituídos, não foi possível à obtenção do produto de interesse puro, devido à dificuldade durante a separação. Por tanto, não foi possível concluir o trabalho até o exato momento, mas estamos dando continuidade para obtermos os demais produtos puros.

4 CONCLUSÃO

Fazendo o uso de chalconas, cloridrato de aminoguanidina na presença de KOH em etanol, sob irradiação ultrassônica por 20 minutos, observa-se a formação do 4,5-diidropirazol não substituídos, porem, há dificuldade no isolamento do produto de interesses. Devido a essa dificuldade houve atraso na obtenção dos demais produtos.

5 AGRADECIMENTOS

À UFGD e ao CNPq pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- [1] Cravotto, G., Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180.
- [2] Souza, M. V. N. *Estudo da síntese orgânica: baseada em substâncias bioativas*. Editora Átomo, **2010**.
- [3] Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.
- [4] Gilman, A. G.; Rall, T.W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; *Goodman & Gilman -As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.
- [5] Lahm, G.P.; Cordova, D.; Barry, J.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4127.
- [6] Stefani, H. A. *Ciências Farmacêuticas - Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan (GEN – Grupo Editorial Nacional), **2008**; p. 113.
- [7] Fustero, S., Sánchez-Roselló, M., Barrio, P., Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6984.
- [8] Lévai, A., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. a. S., Alkorta, I., Elguero, J., Jekő, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**.
- [9] Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals; Butterworth-Heinemann*; Oxford, **1996**, 4^a Ed.
- [10] Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Pereira, C. M. P. Efficient sonochemical synthesis of novel 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-carboximidamides. *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 17, p. 34, 2010.
- [11] Pizzuti, L.; Franco, M. S. F.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. **Recent Advances in the Ultrasound-Assisted Synthesis of Azoles: Green Chemistry – Environmentally Benign Approaches**. InTech, Rijeka, 2012. pg 81-102.
- [12] Machado, A. A. S. C. Dos primeiros aos segundos doze princípios da química verde. *Química Nova*, v. 35, p. 1250, 2012.