

## Preparo de pirazonas por reações de Knoevenagel

Noemi de J. Hiller<sup>1\*</sup> (PG), Geovanna Vitória Coelho Lopes<sup>2</sup> (TM), Daniela, de L. Martins<sup>1</sup> (PQ).

<sup>1</sup> Universidade Federal Fluminense, <sup>2</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (Campus São Gonçalo)

<sup>1</sup> Universidade Federal Fluminense, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese (CSI), Laboratório 413, Niterói, RJ, Brasil. [www.danielamartinsgroup.com.br](http://www.danielamartinsgroup.com.br)

<sup>2</sup> IFRJ Rod. Gov. Mário Covas - Pista Local - Neves, São Gonçalo - RJ, 24425-000.

\*e-mail: [noemihiller@hotmail.com](mailto:noemihiller@hotmail.com)

Palavras Chave: 1-fenil-3-metil-5-pirazolona, Knoevenagel, reação sem solvente, química verde.

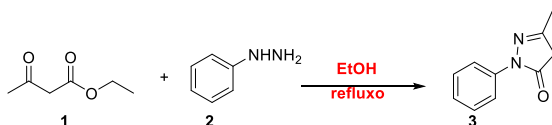
### Introdução

As pirazonas são heterociclos de 5 membros derivados do pirazol com uma carbonila fazendo parte do anel. A primeira síntese desses compostos relatada na literatura ocorreu em 1883 por Ludwig Knorr.<sup>1</sup> Nessa reação, o acetoacetato de etila condensa-se com a fenil hidrazina dando origem a 1-fenil-3-metil-5-pirazolona **3** (**Esquema 1**).

Esses núcleos têm sido o alvo de pesquisas na área de química medicinal há mais de um século. Inclusive, essas estruturas estão presentes em diferentes compostos biologicamente ativos, tais como, antipirina, dipirona, nifenzona e o Edaravone.<sup>2</sup> Outros derivados da pirazolona com diferentes atividades biológicas, antitumoral, anti-inflamatória e antimicrobiana, por exemplo, já foram relatados.<sup>2</sup> A maioria dessas substâncias é derivada da 1-fenil-3-metil-5-pirazolona. A 5-pirazolona, como todo composto contendo um metileno ativo, pode reagir no C-4 com aldeídos e cetonas, formando compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Dependendo da condição reacional, pode-se obter o derivado mono- ou bis- da pirazolona. Diversas condições reacionais são relatadas na literatura para a reação de Knoevenagel, alguns dos catalisadores usados são: óxido de magnésio, trietilamina e fluoreto de potássio.<sup>3</sup>

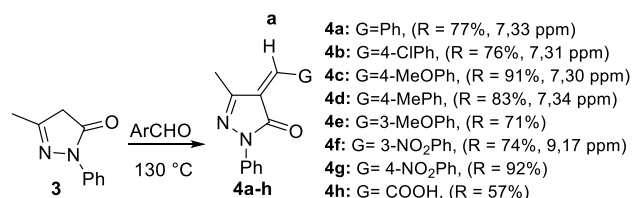
### Resultados e Discussão

Preparou-se a 1-fenil-3-metil-5-pirazolona pela reação entre o acetoacetato de etila **1** e a fenil hidrazina **2**, sob refluxo em etanol (**Esquema 1**). O produto **3** foi recristalizado em éter e obtido como um sólido amarelo em 55 % de rendimento com ponto de fusão 122-125 °C, o que está de acordo com o esperado.



**Esquema 1.** Preparo da fenil-pirazolona

Posteriormente, foram preparados os compostos **4a-h**, através da condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e a pirazolona **3** (**Esquema 2**). As pirazonas insaturadas foram obtidas pelo método da fusão, em uma reação sem solventes,<sup>4</sup> com bons rendimentos. Os rendimentos obtidos pela condensação de Knoevenagel são mostrados no **Esquema 2**.



**Esquema 1.** Condensação de Knoevenagel

Para confirmar a obtenção dos produtos de Knoevenagel, empregou-se a análise de <sup>1</sup>H-RMN. Dentre os sinais presentes no espectro, aquele correspondente ao hidrogênio vinílico (**a**) é o que possibilita, de forma mais clara, a confirmação da síntese do composto  $\alpha,\beta$ -insaturado. No **esquema 2** são mostrados os deslocamentos químicos dos hidrogênios vinílicos.

### Conclusões

Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (57-92 %) a partir de uma reação de Knoevenagel sem adição de catalisador e sem uso de solventes orgânicos. Esses produtos foram caracterizados por <sup>1</sup>H-RMN, IV e ponto de fusão. Através dessas análises, a síntese dos compostos foi confirmada.

### Agradecimentos

CNPq, CAPES, APQ-1/FAPERJ (E-26/010.001861/2019), PPGQ-UFF.

<sup>1</sup> Asif, M.; Imran, M.; Husain, A. *J. Chil. Chem. Soc.* **2021**, *66*, 5149.

<sup>2</sup> Zhao, Z. et al *Euro. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 1.

<sup>3</sup> Metwally, M. A. et al *Int. J. Modern Org. Chem.* **2012**, *1*, 19.

<sup>4</sup> a) Radi, M.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6572. b) Ege, S. N.; Adams, A. D.; et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 325.