

Preparo de pirazonas por reações de Knoevenagel

Noemi de J. Hiller^{1*} (PG), Geovanna Vitória Coelho Lopes² (TM), Daniela, de L. Martins¹ (PQ).

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

¹ Universidade Federal Fluminense, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese (CSI), Laboratório 413, Niterói, RJ, Brasil. www.danielamartinsgroup.com.br

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

*e-mail: noemihiller@hotmail.com

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

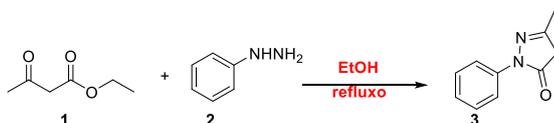
Introdução

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.¹ 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.² Outros derivados da pirazolona com diferentes atividades biológicas, antitumoral, anti-inflamatória e antimicrobiana, por exemplo, já foram relatados.² 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 α,β -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.³

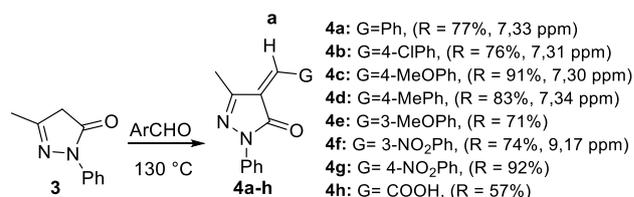
Resultados e Discussão

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,⁴ 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 ¹H-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 α,β -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 ¹H-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.

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

² Zhao, Z. et al *Euro. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 1.

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

⁴ 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.