

Síntese de 3-(azol-3-il)-propanoatos: ciclocondensação regioespecífica de 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos com hidroxilamina e hidrazinas.

Alex F. C. Flores (PQ), Luciana A. Piovesan (PG), Magale Karine Rambo (IC)*, Lucas Pizzuti (PG), Marcos A. P. Martins (PQ) e Darlene C. Flores (PQ). *e-mail: alexflores@smail.ufsm.br

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, CCNE, Universidade Federal de Santa Maria, Campus de Camobi, Santa Maria, RS, CEP 97105-900.

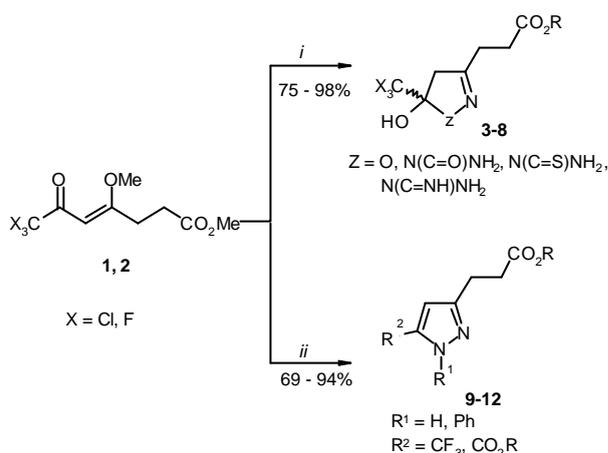
Palavras Chave: 3-(azol-3-il)-propanoatos, isoxazóis, pirazóis, ciclocondensações [3 + 2].

Introdução

Os 3-(azolil)-propanoatos e -propenoatos e respectivos ácidos tem sido alvos de síntese devido as suas pronunciadas e promissoras atividades farmacológicas⁽¹⁻³⁾. Os exemplos mais destacados são os ácidos 3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoatos útil na produção de 1,5-difenil-3-metil-4-pirazolilacetoneitrila (NNRTI) e 3-(2-etoxicarbonyl-1*H*-imidazol-4-il)propanoatos e propanoatos (antagonistas AMPA). Nesse trabalho mostramos a rota de síntese eficiente e regioespecífica para 3(1*H*-pirazol-3-il)-propanoatos a partir de ciclocondensações [3 + 2] dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos **1, 2** com hidroxilamina e hidrazinas (Figura 1). Novamente aplicando o método de acilação de acetais⁴ agora ao acetal derivado do ácido levulínico, o 4,4,-dimetoxipentanoato de metila, foram obtidos os precursores 1,3-dieletrófilos **1, 2** com o substituinte alcanato (Figura 1).

Resultados e Discussão

Foram obtidos seis 3-(5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1-*H*-azol-3-il)propanoatos de metila ou etila reagindo hidroxilamina e as hidrazinas com grupos retiradores de elétrons no N1, semicarbazida, tiosemicarbazida e aminoguanidina com os 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos **1, 2** em metanol ou etanol, respectivamente. Além disso a hidrazina e a fenilhidrazina quando reagem com o substrato dieletrófilo **1**, levam até os pirazóis aromáticos 3(5-trifluorometil-1-*H*-pirazol-3-il)propanoatos de metila ou etila **9 e 10**. Porém, as reações da hidrazina e da fenilhidrazina com **2** levam até os compostos diésteres **11 e 12**, 3-(5-alcóxicarbonil-1-*H*-pirazol-3-il)-propanoatos. Foi observado que quando as reações foram conduzidas em EtOH ocorreu a ciclocondensação e a transesterificação do éster metílico para o éster etílico no produto final. Os compostos isolados foram caracterizados via dados de RMN ¹H e ¹³C (1D, 2D) e espectrometria de massas.



i. $\text{NH}_2\text{ZH}\cdot\text{HCl}$, piridina, MeOH, refluxo (65° C), 16 horas
ii. NH_2NHR^1 , CHCl_3 , 0° C - 70° C, 24 horas

Figura 1. Síntese de 3-(Azol-3-il)-propanoatos.

Conclusões

As reações de ciclocondensação dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos **1, 2** com hidroxilamina e hidrazinas ocorrem de maneira regioespecífica levando aos produtos 3-(azol-3-il)-propanoatos sendo que os substratos **1 e 2** reagem como 1,3-dieletrófilos com os 1,2-dinucleófilos, mantendo a cadeia lateral, o propanoato, como substituinte.

Agradecimentos

Aos financiamentos do CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC.

¹ Mignani, S.; Bohme, A. G.; Boireau, A.; Chev e, M.; Damour, D.; Debono, M-W.; Genevois-Borella, A.; Imperato, A.; Jimonet, P.; Pratt, J.; Randle, J. C. R.; Ribeill, Y.; Vuilhorgne, M.; Stutzmann, J. M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 591.

² Vuilhogne, M.; Bouquerel, J.; Hardy, J.C.; Mignani, S. *Synlett* **2001**, *1*, 135.

³ Chornous, V. O.; Bratenko, M.; Vovk, M. V. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 79.

⁴ Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanata, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.