

Emprego de DAST na Síntese de Pirazóis (1,1-difluoretan-2-il) Substituídos

Helio Gauze Bonacorso^(PQ), Liliane Medianeira Favero Porte^{*(PG)}, Cleber André Cechinel^(PG), Everton Doleski Deon^(IC), Marcos Antônio Pinto Martins^(PQ), Nilo Zanatta^(PQ), Alex F.C. Flores^(PQ). E-mail: heliogb@base.ufsm.br

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – 97105-900 – Santa Maria, RS – Brasil.

Palavras Chave: Pirazóis, Aldeído Protegido, Fluoração, DAST, Triometil Cetonas.

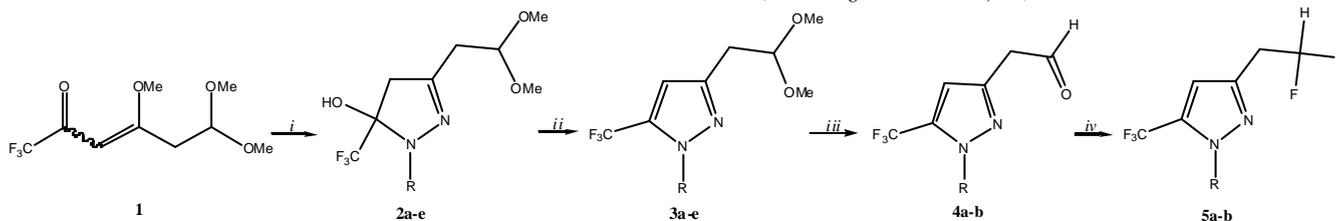
Introdução

Entre os inúmeros compostos heterocíclicos merece destaque a classe dos pirazóis, devido suas propriedades farmacológicas, como atividade antiinflamatória, analgésica, antipirética e sedativa¹. Na busca por novos compostos, neste trabalho descreve-se a síntese de uma nova série de pirazóis contendo um substituinte aldeído protegido, sob a forma de acetal e uma metodologia alternativa para a introdução seletiva de átomos de flúor, utilizando como agente fluorante o DAST (Dietilamino trifluoreto de enxofre)².

Resultados e Discussão

O composto 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**1**) foi sintetizado a partir da reação de acilação do acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano, segundo metodologia previamente descrita^{3,4} (Esquema 1). A reação de ciclocondensação entre o composto trifluorometilado (**1**) e as hidrazinas substituídas (NH₂NHR), ocorreu em EtOH, sob refluxo, tempo reacional de 4 - 20 horas, e propiciou a obtenção de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazóis substituídos (**2a-e**) com rendimentos elevados (90-97%). Posteriormente, foi realizada a reação de desidratação intramolecular, de acordo com procedimento descrito por Padwa⁵, através da qual isolou-se os respectivos 1H-pirazóis (**3a-e**).

Esquema 1



Reagentes: (i) = NH₂NHR, EtOH, refluxo, 4-20h; (ii) = SOCl₂, Py, Benzeno, 0-80 °C; (iii) = H⁺, H₂O, 30 °C, 4h; (iv) = DAST, CH₂Cl₂, 24h, 0-25 °C

2-5 a b c d e
R 2-furanoil C₆F₅ COOMe COMe nicotinoil

Para ocorrer a etapa de fluoração do substituinte na posição 3 do anel pirazolinico, foi necessário realizar previamente a desproteção do acetal⁶, isolando o correspondente composto carbonílico (**4a-b**), e posteriormente, a partir destes, reação de fluoração com DAST². Desta maneira foi possível isolar os 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1H-pirazóis substituídos (**5a-b**), com bons rendimentos (55-65%)

Conclusões

A estratégia sintética demonstrou ser eficiente e regioespecífica, possibilita ainda, a partir de passo reacional único o isolamento de pirazolinas trifluorometiladas (**2a-e**) contendo um substituinte aldeído protegido sob a forma de acetal. Posteriormente, observou-se a reação de fluoração dos 1H-pirazóis (**4a-b**) com DAST, sob condições brandas, isolando os análogos difluorados (**5a-b**), com bom rendimento global.

Agradecimentos

CAPES

¹ Karci, F. *Dyes and Pigments* **2008**, 76, 97.

² Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574

³ Martins, M.A.P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

⁴ Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova* **1994**, 17, 24.

⁵ Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1274.

⁶ Ellison, R.; Lukenbach, E.; Chiu, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *8*, 499.