

Síntese de 4-Alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis 1-Fenoxiacetil Substituídos

Everton P. Pittaluga (PG)*, Helio G. Bonacorso (PQ), Gisele R. Paim (PG), Liliane M. F. Porte (PG), Susiane Cavinatto (PG), Jussara Navarini (PG), Rosália Andrighetto (PG), Marcos A. P. Martins (PQ), Nilo Zanatta (PQ).

*Email: everton.pittaluga@gmail.com

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria 97015-900, Santa Maria, RS.

Palavras Chave: Fenol, hidrazida, vinil cetonas, pirazol.

Introdução

Anéis fenólicos e fenoxiacil substituintes têm sido alvo de diversos estudos que comprovam a importância destas estruturas em síntese orgânica como precursores para a produção de agentes bioativos com atividades antioxidante, antibiótica e com potencial anticarcinogênico constatados.¹ Os pirazóis são compostos que apresentam sua síntese, reatividade e bioatividade como anti-inflamatórios, analgésicos e anestésicos bastante exploradas.² Além disso, a presença do grupo trifluormetil (CF₃) como substituinte, tem proporcionado mudanças significativas nas suas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas³ e, principalmente, biológicas.⁴ Assim, este trabalho descreve uma metodologia regioseletiva para incorporação eficiente do substituinte fenoxiacetil na estrutura de uma série inédita de 4,5-diidro-1H-pirazóis 1,3,5,5-tetrasubstituídos (**4**).

Resultados e Discussão

Inicialmente, fenol (**1**), K₂CO₃ anidro e bromoacetato de etila em acetona anidro foram refluxados por 6h. Em sequência, o éster resultante e hidrazina foram refluxados em etanol por 7h para obtenção de 2-fenoxiaceto hidrazidas (**2**), como descrito na literatura.⁵ As reações de ciclocondensação de 4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3**) e **2**, em quantidades equimolares, foram conduzidas em metanol como solvente, sob refluxo por 16h. Os produtos **4** foram recristalizados em uma mistura de hexano:acetato de etila (1:1) e isolados na forma pura, sob forma de sólidos, com

rendimentos muito bons (63 – 88 %). (Esquema 1) Os compostos foram estruturalmente caracterizados por RMN ¹H e ¹³C e CG-EM, e tiveram sua pureza comprovada por Análise Elementar.

Conclusões

A metodologia apresentada para a obtenção de uma série inédita de 4-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis (**4**) com a introdução do grupo fenoxiacetil é simples, eficiente e emprega três etapas reacionais brandas que conduzem regioseletivamente à formação de produtos sólidos puros, estáveis ao ar, com bons rendimentos e elevado grau de pureza.

Agradecimentos

CNPq, CAPES

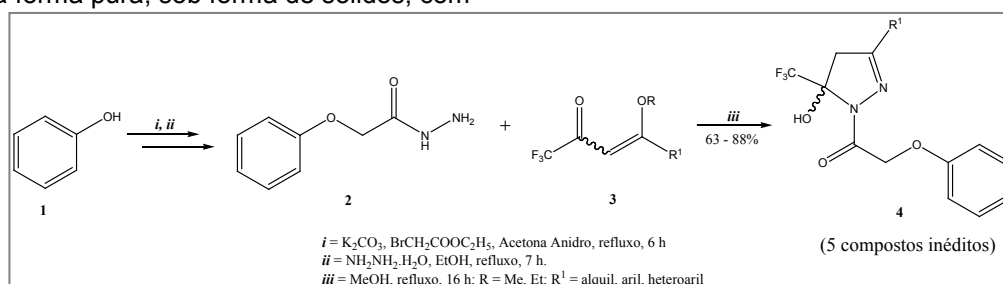
¹(a) Wan-Guo Wei and Zhu-Jun Yao *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6621, (b) Batt, D. G.; Maynard, G. D.; Petraitis, J. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 360.

²Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 1 – 8, Pergamon Press, Oxford, New York, 2nd ed. **1995**.

³Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P., Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.

⁴(a) Zhao, Y.; Bacher, A.; Illarionov, B.; Fischer, M.; Georg, G.; Ye, Q.; Fanwick, P. E.; Franzblau, S. G.; Wan, B.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5297, (b) Martins M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.

⁵Palaska, E.; Sahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok, G. *Il Farmaco* **2002**, *50*, 101.



Esquema 1. Síntese de 1-(2-Fenoxiacetil)-4-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazóis