

Otimização de Processos Multigramas Para Obtenção de Fenilidrazinas Substituídas e Derivados 1,3-Dicarbonílicos Para a Síntese de Pirazóis

João C. M. Mafra (PQ)*, Silvio L. Duarte (PQ), Núbia Boechat (PQ)

Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese de Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz

Rua Sizenando Nabuco, 100 Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ, CEP 21041-250

joaomafra@far.fiocruz.br

Palavras-chave: Fenilidrazinas, Pirazóis, Multigramas

Introdução

Derivados pirazólicos constituem uma importante família de compostos, principalmente em função da presença de inúmeros exemplos de fármacos e inseticidas que apresentam esse núcleo (Figura 1).

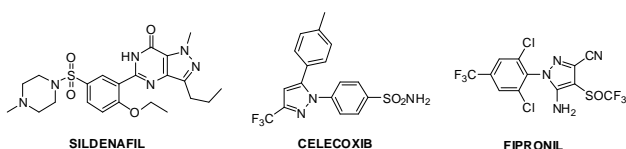


Figura 1. Compostos com núcleo pirazólico.

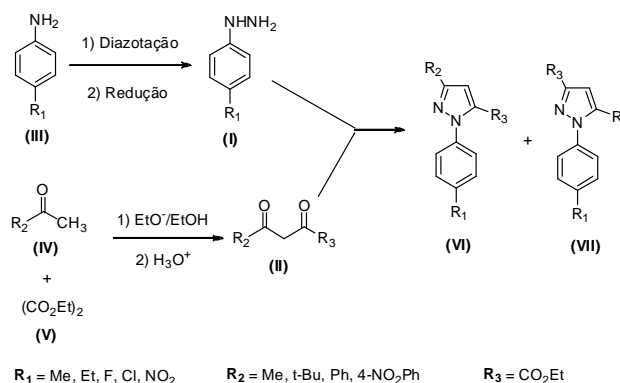
A importância desse núcleo tem levado ao desenvolvimento de uma série de alternativas sintéticas para obtenção do mesmo. Dentre elas, a reação entre derivados hidrazínicos e compostos 1,3-difuncionais, destaca-se como uma das mais utilizadas¹. Em virtude da importância desse método buscamos desenvolver um processo para obtenção de fenilidrazinas substituídas (I) e derivados 1,3-dicarbonílicos (II) em escala multigramas, uma vez que o preço dessas substâncias no mercado nacional é proibitivo aos esforços de nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos pirazólicos e derivados para avaliação de sua potencial atividade biológica.

Resultados e Discussão

Os derivados (I) são obtidos geralmente pela redução dos sais de diazônio das anilinas (III), enquanto (II) derivam da química de carbânions (esquema 1). Embora muito descrito na literatura, esses processos apresentam uma série de limitações práticas (rigoroso controle de temperatura e umidade, aumento excessivo da viscosidade do meio, baixa conversão, baixa qualidade e necessidade de purificação do produto) impactando diretamente no rendimento do processo².

Buscamos otimizar os processos utilizando reagentes grau técnico disponíveis no Brasil. As reações foram conduzidas em reatores de vidro encamisados de 1 e 2L com agitação mecânica e banho termostático acoplado.

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Esquema 1. Processo de obtenção dos pirazóis.

Para obtenção de (I) uma suspensão de (III) em meio ácido aquoso a 0°C, foi tratada com solução aquosa de NaNO₂ fornecendo o sal de diazônio, o qual foi adicionado sobre uma suspensão de Na₂SO₃ a 3°C, posteriormente o meio reacional foi aquecido a 75°C para adição de H₂SO₄. Os rendimentos variaram entre 65 e 80% e o grau de pureza dos produtos foi maior que 95%.

Os derivados (II) foram preparados pela reação de metilcetonas (IV) com oxalato de dietila (V) em meio alcalino. O aumento de viscosidade do meio foi controlado pela adição de solvente inerte seco durante a reação mantendo a homogeneidade e contribuindo para a qualidade do produto final. Os rendimentos obtidos foram superiores a 85%.

A condensação de (I) e (II) fornecerá os pirazóis (VI) e (VII) necessários aos nossos interesses.

Conclusões

Utilizando de metodologias simples e matérias-primas acessíveis, fomos capazes de desenvolver processos, em escala multigramas (entre 50 e 200g), para obtenção de (I) e (II) em bons rendimentos e elevado grau de pureza.

Agradecimentos

Farmanguinhos, Fiocruz.

¹ Fustero, S.; *et. al.* Chem. Rev., **2011**, 111, 6984–7034.

² Marvel, C. S.; Dreger, E. E. *Org. Synth.*, **1926**, 6, 40.