

Síntese *one-pot* de Pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas via Bloco Precursor Enaminodictona: Estudo do Mecanismo da Reação.

Michael J. Vieira da Silva¹(PG), Davana S. Gonçalves¹(PG), Thiago F. de Souza¹(PG), Gisele de F. G. Bandoch¹(PQ), Ernani A. Basso¹(PQ), Fernanda Andréia Rosa¹(PQ)*.

*farosa@uem.br

¹Estereoquímica de Compostos Orgânicos e Docking Molecular (ECO), Departamento de Química (DQI), Universidade Estadual de Maringá, CEP 87.020-900, Maringá, PR, Brasil.

Palavras Chave: *síntese one-pot*, pirazolopiridazinonas, enaminodictona.

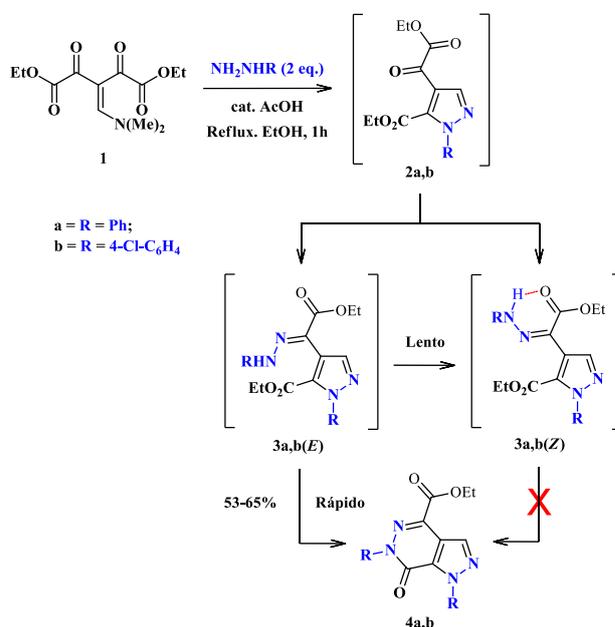
Introdução

Compostos contendo núcleos piridazinônicos fundidos a outro heterociclo, tal como um anel pirazolínico, designados pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas, são relatados na literatura farmacologicamente ativos, com propriedades antiinflamatórias,¹ antinociceptivas² e cardiovasculares.³ Tais compostos são usualmente preparados via reação de ciclocondensação de pirazóis poli-funcionalizados, contendo em suas estruturas dois grupos acila vicinais, com hidrazinas.⁴ Com relação as metodologias de síntese, atualmente há um grande esforço no desenvolvimento de metodologias *one-pot*, em função das vantagens econômicas e ecológicas proporcionadas pela redução de resíduos, solventes, tempo, energia e custo. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo a síntese *one-pot* de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**4a,b**) a partir do bloco precursor enaminodictona (**1**) com hidrazinas (**Esquema 1**) e, também, o isolamento e caracterização estrutural dos intermediários envolvidos na reação, bem como o entendimento do mecanismo reacional.

Resultados e Discussão

O bloco precursor enaminodictona (**1**), obtido de acordo com a metodologia publicada na 36^a RASBQ,⁵ ao ser submetido à reação com dois equivalentes de hidrazinas conduziu aos compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**4a,b**) com rendimentos moderados. Reação a qual sugere a formação dos intermediários descritos no **Esquema 1**, mediante condições reacionais mais brandas e utilização de métodos cromatográficos para purificação, foram isolados e caracterizados via Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C, HMBC, NOESY e Espectrometria de Massas. Tal caracterização e isolamento possibilitou o entendimento do mecanismo da reação, na qual os intermediários pirazóis (**2a,b**) foram formados regioselectivamente, regioisômeros 1,5, e os intermediários hidrazonil-pirazóis (**3a,b**) foram formados como uma mistura de estereoisômeros *E* e *Z*, com maior proporção do estereoisômero *E*. Ambos os estereoisômeros *E* e *Z* foram submetidos a reação de ciclização, no entanto, somente o estereoisômero *E* levou a formação do produto pirazolo[3,4-*d*]piridazinona. Também, foi observado

que o estereoisômero *E* se interconverte lentamente ao estereoisômero *Z*. A baixa reatividade do estereoisômero *Z* pode ser explicada pela estabilidade do pseudo-anel de seis membros, formado pela ligação hidrogênio intramolecular (**Esquema 1**).



Esquema 1.

Conclusões

De acordo com os resultados obtidos, a síntese *one-pot* de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas, via bloco precursor enaminodictona, mostrou-se eficiente do ponto de vista econômico e ecológico, visto que dispensa etapas adicionais de purificação. Vale também ressaltar a importância do entendimento do mecanismo de reação, que permite adotar condições experimentais estratégicas para a obtenção do produto desejado.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Fundação Araucária.

¹Pieretti, S. *et al. Life Sci.*, v. 79, p. 791, 2006.

²Vegelli, C. *et al. Bioorg. Med. Chem.*, v. 15, p. 5563, 2007.

³Abouzid, K. *et al. Bioorg. Med. Chem.*, v. 16, p. 382, 2008.

⁴Biagini, P. *et al. Bioorg. Med. Chem.*, v. 18, p. 3506, 2010.

⁵Rosa, F. A. *et al. Resumo da 36^a RASBQ*, Águas de Lindóia, BR, 2013.