

Síntese de 4-formil e 4-aminometil-pirazóis via Ciclocondensação de Novas β -enaminodicetonas com Fenilidrazina Promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Michael J. Vieira da Silva(PG), Fernanda Andréia Rosa(PQ)*.

*farosa@uem.br

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

Palavras Chave: 4-formil-pirazol, 4-aminometil-pirazol, β -enaminodicetona, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Abstract

Synthesis of 4-formyl and 4-aminomethyl-pyrazoles via cyclocondensation New β -enamino diketone with Phenylhydrazine Promoted by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Obtaining of the synthetic intermediates 4-formyl and 4-aminomethyl-pyrazoles is reported by a new clean and simple synthetic methodology from the control of the regiochemistry of reaction enamino diketone with phenylhydrazine.

Introdução

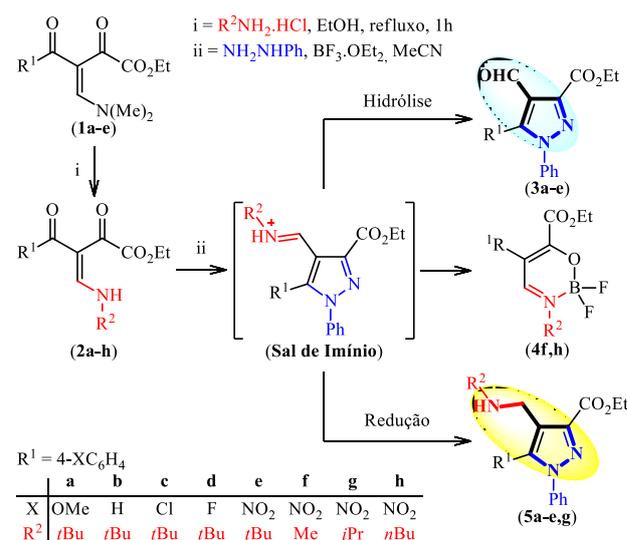
4-formil-pirazóis são relatados como importantes intermediários sintéticos para obtenção de inúmeros compostos farmacologicamente ativos.¹ De acordo com a literatura, tais intermediários são sintetizados via metodologias que apresentam inúmeras desvantagens, tais como a utilização de reagentes tóxicos,² pirofóricos,³ instáveis³ e de difícil preparo.⁴ Sendo assim, este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia para síntese de 1,3,5-trissubstituídos 4-formil-pirazóis (**3**) e derivados 4-aminometil (**5**), a partir do controle da regioquímica da ciclocondensação de novas β -enaminodicetonas (**2a-h**) com fenilidrazina, promovida pelo ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Esquema 1**).

Resultados e Discussão

Os novos precursores β -enaminodicetonas **2a-h** foram obtidos (79-92%) a partir de **1a-e**⁵ de acordo com a metodologia descrita no **Esquema 1**. Em seguida, tais precursores foram submetidos à reação de ciclocondensação com fenilidrazina em meio a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.) sob refluxo de MeCN (1h). De acordo com os resultados obtidos, observou-se que o volume estérico da cadeia *N*-alquil (R^2) de **2** está diretamente ligado a ação de BF_3 sob a reação, pois quando R^2 corresponde a substituintes volumosos (**2a-e,g**), obteve-se exclusivamente o produto 4-formil-pirazol (**3a-e**, 65-84%), o qual foi caracterizado por difração de raios-X como regioisômero 3-carboxietil. Já quando R^2 corresponde a substituintes não volumosos (**2f,h**) a reação levou a formação de **3e** e do complexo difluoreto de boro **4f,h** (1:1) (**Esquema 1**). Observou-se também que a natureza eletrônica de R^1 presente em **2** não possui efeito sobre a

regioquímica da reação, visto que a mesma forma regioisomérica de **3** foi obtido a partir de **2a-e** (**Esquema 1**). Por fim, quando a reação de **2a-e,g** foi conduzida a temperatura ambiente (12h), observou-se, via ISE-MS, a formação do intermediário sal de imínio, o qual, via redução com NaBH_3CN (30 min.) levou a formação do produto 4-aminometilpirazol (**4a-e,g**, 63-81%), caracterizado por RMN e MS (**Esquema 1**).

Esquema 1.



Conclusões

As metodologias desenvolvidas são de grande relevância sintética, visto que os produtos 4-formil (**3a-e**) e 4-amino-pirazois (**5a-e,g**) foram obtidos com bons rendimentos, por meio de reações simples e com uma regioquímica controlada, nunca antes relatada na literatura.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Fundação Araucária.

¹ Abdel-Wahab, B. F.; Khidre, E. K.; Farahat, A. A. *Arkivoc* **2011**, (i) 196. ² Abu-Zaied, M. A.; El-Telbani, E. M.; Elgemeie, G. H.; Nawwar, G. A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 229. ³ Catala, L.; Wurst, K.; Amabilino, D.; Veciana, J. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 2736. ⁴ Baumgarten, M.; Geies, A.; Enkelmann, V.; Zoppellaro, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4929. ⁵ Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, S. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165.