



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE EPOXICHALCONAS E HIDRAZINAS
PROMOVIDA POR ULTRASSOM**

Dissertação de Mestrado

Mestranda: Silvania Rizzi Brasil
Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Dourados – MS
2015

CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE EPOXICHALCONAS E HIDRAZINAS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

por

Silvania Rizzi Brasil

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal da Grande Dourados, como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química**.

Dourados – MS

2015

B823c Brasil, Silvania Rizzi

Ciclocondensação entre Epoxichalconas e Hidrazinas promovida por ultrassom / Silvania Rizzi Brasil -- Dourados: UFGD, 2015.

37f. il.

Orientador(a): Prof. Dr. Lucas Pizzuti.

Dissertação (Mestrado em Química) FACET, Faculdade de Ciência Exatas e Tecnologia – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Epoxichalconas. 2. Hidrazinas. 3. Ultrassom. I. Título.

CDD – 540



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Ciclocondensação Entre Epoxichalconas e Hidrazinas Promovida por Ultrassom", de autoria de Sylvania Rizzi Brasil, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Lucas Pizzuti (Orientador-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes
Membro Examinador (UFGD)

Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 01 de junho de 2015

*E que a força do medo que tenho, não me
impeça de ver o que anseio.*

Fernando Pessoa

*A Deus por me capacitar diariamente
para o trabalho e estudos e a minha
família pelo incentivo e apoio
incondicional.*

AGRADECIMENTOS

- Agradeço a Deus pela oportunidade de prosseguir nos meus estudos e por ter me permitido superar todos os obstáculos que surgiram ao longo do desenvolvimento deste trabalho;
- Ao Professor Dr. Lucas Pizzuti em acreditar que eu fosse capaz, pela valorosa orientação, apoio e paciência que me permitiram a conclusão dessa dissertação;
- A minha família pelo carinho e incentivo sempre, em especial a minha mãe Maria Rizzi por ser a minha fortaleza, pela ajuda nos cuidados e educação do meu filho enquanto estive ausente;
- Ao meu filho, Eduardo, por ter me permitido conhecer os mais nobres sentimentos que existem e com isso me transformar em uma pessoa melhor e mais feliz;
- A minha querida amiga Frida Estilma, parceira de todas as horas, conselheira sábia e prudente;
- Aos colegas e amigos do programa de mestrado e do laboratório LSCM pelo companheirismo;
- As minhas ex-alunas de Ensino Médio e graduandas em química, Fernanda de Araújo, Rosilene e Wéllica pelo suporte e apoio em sala de aula quando precisei;
- Aos amigos Eric Francisco, Tairine Pimentel, Mayara Castelão, Gelson Tiago, Tainara Andrade, Izamara Casadia, Silvia e Danilo Yano pelos dias de convivência e aprendizado no LSCM;
- Aos professores Alex Haroldo Jeller e Roberto da Silva Gomes que valorosamente contribuíram no meu exame de qualificação;
- À equipe da coordenação do Mestrado em Química da UFGD, pelo apoio;
- À equipe de técnicos dos laboratórios de química geral da FACET;
- Ao CNPq, à CAPES e a Fundect pelo apoio financeiro.

RESUMO

CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE EPOXICHALCONAS E HIDRAZINAS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

Autora: Silvania Rizzi Brasil
Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Pirazóis são compostos heterocíclicos que ocupam um lugar de destaque como substâncias ativas nos sistemas biológicos e, por consequência, a síntese dessas substâncias já resultou em moléculas produzidas em escala industrial, presente em fármacos mundialmente consumidos. As principais rotas sintéticas para a obtenção de pirazóis envolvem reações de cicloadição entre dipolos e dipolarófilos ou reações de ciclocondensação entre derivados de hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus análogos 1,3-dieletrófilicos. Dentre estas rotas, a ciclocondensação de hidrazinas com α -enonas se destaca devido à simplicidade, à variedade estrutural dos materiais de partida e à ótima regiosseletividade. Porém, estas reações formam um par de pirazolinas enantioméricas que precisam de uma etapa de aromatização oxidativa para serem convertidas nos pirazóis correspondentes. O objetivo deste trabalho é estudar as reações de ciclocondensação entre hidrazina e α -epoxichalconas, derivadas de chalconas, utilizando a irradiação ultrassônica, visando a síntese de pirazóis. Após otimização das condições da reação, foi constatado que as reações de ciclocondensação entre hidrato de hidrazina com 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas formam 4-(5-aril)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. As reações foram realizadas em etanol sem o uso de catalisador em tempos de 40 minutos de irradiação ultrassônica. Os produtos foram obtidos com altos graus de pureza em rendimentos de 89-97%. A estrutura dos produtos foi confirmada por análise em espectrometria de massas, espectrometria de infravermelho e comparação com os pontos de fusão apresentados na literatura. Portanto, foi desenvolvida uma metodologia rápida e prática para a preparação de pirazóis utilizando materiais de partida de fácil acesso.

Palavras-chave: α -epoxichalconas, pirazóis, reações de ciclocondensação, ultrassom.

ABSTRACT

ULTRASOUND-PROMOTED CYCLOCONDENSATION BETWEEN EPOXYCHALCONES AND HYDRAZINES

Author: Silvania Rizzi Brasil
Advisor: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Pyrazoles are heterocyclic compounds which occupy a prominent place as active substances in biological systems and, consequently, the synthesis of these substances has resulted in their industrial scale production as well as the worldwide utilization as pharmaceuticals. The main synthetic routes for obtaining pyrazoles involves cycloaddition reactions between dipoles and dipolarophiles or cyclocondensation reactions between hydrazines and 1,3-dicarbonyl compounds or their 1,3-dielectrophilic analogues. Among these routes, the cyclocondensation between hydrazines and α -enones stands for simplicity, structural diversity of starting materials and great regioselectivity. However, these reactions produce pairs of enantiomeric pyrazolines that require an oxidative aromatization step to be converted into the corresponding pyrazoles. The objective of this work is to study the cyclocondensation reaction between hydrazine and α -epoxychalcones derived from chalcones using ultrasonic irradiation, aiming to pyrazole synthesis. After optimization of the reaction conditions, it was found that the cyclocondensation reaction between hydrazine hydrate and 3-aryl-2,3-epoxy-1-phenyl-1-propanones form 4-(5-aryl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. The reactions were performed in ethanol without catalysts in 40 minutes under ultrasonic irradiation. The products were obtained with high degrees of purity in 89-97% of yields. The structure of the products was confirmed by mass spectrometry analysis, infrared spectroscopy and by comparing the melting points to those reported in the literature. Therefore, a rapid and practical methodology for the preparation of pyrazoles using readily accessible starting materials was developed.

Keywords: cyclocondensation reactions, α -epoxychalcones, pyrazoles, ultrasound

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura de fármacos que contêm anel pirazolínico.....	1
Figura 2: Frequências do som (em Hz).	4
Figura 3: Espectro de massas de baixa resolução ilustrando a massa do íon molecular do composto 3,5-diaril-1 <i>H</i> -pirazol (3a).....	24
Figura 4: Espectro de infravermelho do composto 3,5-diaril-1 <i>H</i> -pirazol (3a). ilustrando os picos característicos do anel pirazolínico.	26
Figura 5: Espectro de infravermelho do 3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol (3a).	31
Figura 6: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol (3b).	31
Figura 7: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3c).	32
Figura 8: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3d).	32
Figura 9: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3e).....	33
Figura 10: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-trifluormetilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3f).	33
Figura 11: Espectro de massas de baixa resolução do 3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol (3a)...	35
Figura 12: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol (3b).....	35
Figura 13: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3c).	36
Figura 14: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3d).	36
Figura 15: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3e).	37
Figura 16: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-trifluormetilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol (3f).	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

))))	Ondas ultrassônicas
AcOH	Ácido acético
Ar	Arila
Cat	Catalisador
CG/MS	Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas
EM	Espectrometria de massas
EMBR	Espectrometria de massas de baixa resolução
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etila
IV	Espectroscopia de infravermelho
MeOH	Metanol
PF	Ponto de fusão
Ph	Fenila
MO	Micro-ondas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Otimização de condições da síntese de 3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazóis (3a), através da ciclocondensação da 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2a) e hidrato de hidrazina.....	21
Tabela 2: Otimização do tempo e catálise da síntese de 3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazóis (3a), através da ciclocondensação da 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2a) e hidrato de hidrazina.....	22
Tabela 3: Dados experimentais e nomenclatura dos produtos da série de 5-aril-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazóis (3a-f).....	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo Geral	3
2.2. Objetivos específicos	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1. Sonoquímica	4
3.2. Principais rotas de síntese de pirazóis e derivados	6
3.3. Síntese de pirazóis via reações de ciclocondensação de epoxichalconas com hidrazinas.....	8
4. MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1. Reagentes e solventes utilizados.....	15
4.2. Equipamentos utilizados.....	16
4.2.1. Ultrassonicador	16
4.2.2. Ponto de Fusão	16
4.2.3. Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG/EM)	16
4.2.4. Espectrometro de infravermelho	16
4.3. Métodos Experimentais.....	16
4.3.1. Procedimento de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (1a-f)	16
4.3.2. Procedimento de síntese dos 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (2 a-f)	17
4.3.3. Procedimento de síntese dos 3,5-difenil-1H-pirazóis (3 a-f).	17
4.4. Dados físicos e espectroscópicos	17
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5.1. Obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-ona (1 a-f).....	20
5.2. Preparação das 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2 a-f).....	20
5.3. Preparação dos 3,5-difenil-1H-pirazóis (3a-f).....	20
5.4. Mecanismo de reação entre epoxichalconas e hidrato de hidrazina	23
5.5. Caracterização espectroscópica dos compostos 3a-f	24
6. CONCLUSÕES	27
7. REFERÊNCIAS.....	28
ANEXO I – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO	30

ANEXO II – ESPECTROS DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO	34
--	-----------

1. INTRODUÇÃO

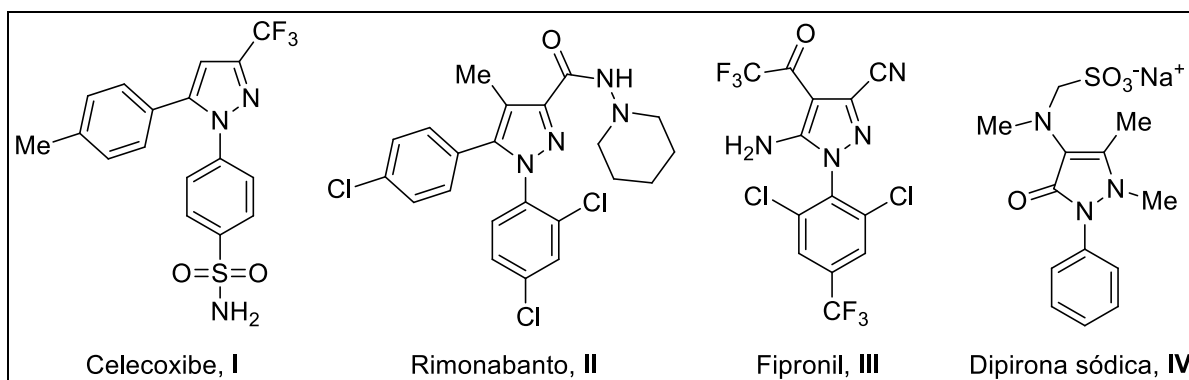
Compostos heterocíclicos de cinco membros, com o nitrogênio como heteroátomo, são facilmente encontrados na natureza e pontualmente importantes por suas propriedades medicinais. Especialmente, pirazóis e derivados são de grande importância e aplicabilidade, principalmente nas ciências médicas, química de materiais e agroquímica. Estes compostos são heterociclos que contêm dois átomos de nitrogênio adjacentes em um anel de cinco membros e sua ocorrência é quase que exclusivamente de origem sintética. Muitos destes compostos contendo o anel pirazólicos são fármacos comercializados mundialmente como o Celecoxib (Celebra®) (**Figura 1: Estrutura de fármacos que contêm anel pirazólicos.**

, I), um anti-inflamatório de ação não esteroide, o Rimonabant (**Figura 1: Estrutura de fármacos que contêm anel pirazólicos.**

1, II), administrado para tratamento de obesidade mórbida e o Fipronil (**Figura 1: Estrutura de fármacos que contêm anel pirazólicos.**

1, III), um carrapaticida de uso veterinário.[1] Encontramos ainda, entre os derivados pirazólicos, a dipirona (**Figura 1, IV**), fármaco de grande popularidade devido ao seu baixo custo e efeitos colaterais pouco pronunciados, sendo mundialmente utilizado no tratamento farmacológico da dor.

Figura 1: Estrutura de fármacos que contêm anel pirazólicos.



Considerando a importância dos pirazóis, as pesquisas na área de síntese e avaliação da atividade biológica de novos derivados pirazólicos ganham impulso. Existe uma vasta literatura que relata estudos sobre o potencial farmacológico de pirazóis incluindo a avaliação das atividades anticâncer, antimicrobiana, antiviral, anti-inflamatória, antipirética, analgésica, neuroprotetiva, sedativo-hipnótica, anticoagulante, anti-hiperglicêmica, antiobesidade, antialérgica, entre outras. [1]

Além da ação farmacológica, os pirazóis e seus derivados são, ainda, empregados como blocos construtores de novas moléculas e como ligantes na química de coordenação

com metais, gerando complexos de ampla aplicabilidade. [2] Complexos metálicos com ligantes pirazolinas têm chamado a atenção pela sua diversidade estrutural e por suas propriedades químicas e biológicas. Esses complexos são de grande interesse em química bioinorgânica como modelos biomiméticos de metaloproteínas e na química inorgânica medicinal como agentes antimicrobianos, antitumorais, etc.[3]

Os métodos comumente utilizados na preparação de pirazóis substituídos envolvem a construção de duas ligações C-N pela condensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrofílicos ou a construção de uma ligação C-N e outra ligação C-C através de cicloadições [3+2] intermoleculares de 1,3-dipolos com dipolarófilos. Cada um destes métodos tem suas vantagens e limitações.[4] Porém, o desenvolvimento de metodologias de síntese de pirazóis substituídos gerais e eficientes e que atendam aos requisitos da química verde ainda é almejado pelos químicos sintéticos.

Nesse sentido, o ultrassom aparece como uma ferramenta valiosa empregada na promoção de reações de síntese de compostos heterocíclicos por associar condições vantajosas aos métodos tradicionais e diminuição dos efeitos nocivos causados ao meio ambiente. Condições não tradicionais que utilizam micro-ondas e ultrassom têm ainda destaque por promoverem síntese em larga escala [5]. O emprego do ultrassom em processos químicos hoje se põe em vantagem aos métodos tradicionais por apresentar baixo custo do equipamento, redução do tempo de reação, condições não drásticas em todo o processo de síntese, possibilidade de reação em meio aquoso ou em solventes menos tóxicos, redução dos custos devido à eliminação de várias etapas como extração e aquecimento e por fim um método ambientalmente correto pela redução na geração de resíduos tóxicos ao meio ambiente.[6]

Portanto, considerando todos os aspectos levantados anteriormente e preocupados com um trabalho que esteja voltado para a redução dos impactos ambientais, economia no consumo de energia e que tenha baixo custo de execução, o presente trabalho apresenta a síntese eficiente e limpa de 3-*aril*-5-*fenil*-1*H*-pirazóis sob condições ultrassônicas em etanol como um solvente biorrenovável, sem catalisador, a partir da ciclocondensação *one pot* de epoxichalconas com hidrato de hidrazina.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho foi obter derivados pirazolínicos através de reações de ciclocondensação entre α -epóxicetonas e hidrato de hidrazina utilizando irradiação ultrassônica.

2.2. Objetivos específicos

- preparar, em condições ultrassônicas, os precursores 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas através da reação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas usando peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio;
- promover a reação das 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas com hidrato de hidrazina para a obtenção de 5-aril-3-fenil-1*H*-pirazóis;
- identificar e caracterizar as moléculas obtidas através de técnicas de espectrometria de massas (EM) de baixa e alta resolução, espectroscopia no infravermelho (IV) e ponto de fusão.

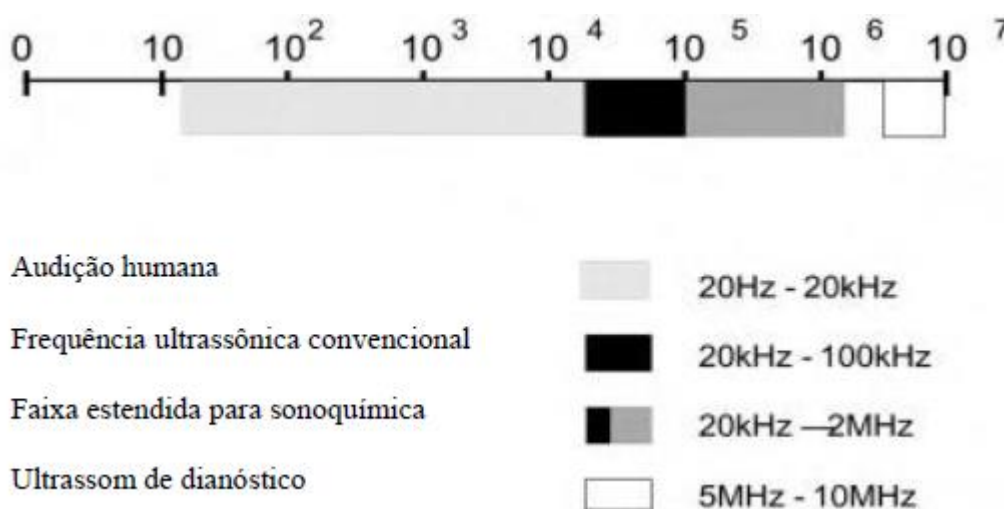
3. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo pretende posicionar o trabalho desenvolvido nesta dissertação num contexto geral e atual da síntese orgânica de compostos heterocíclicos. Serão apresentadas referências que facilitarão a compreensão e o entendimento do presente trabalho.

3.1. Sonoquímica

Sonoquímica é a aplicação do ultrassom em reações químicas e processos. Em meio líquido o fenômeno da cavitação acústica gera energia suficiente para ativar reações e desencadear processos. [7] O ultrassom compreende ondas com frequências maiores que 20 KHz e estão acima do limite da audição humana que se encontra entre 20 Hz e 20 KHz. (Figura 2).

Figura 2: Frequências do som (em Hz).



Duas teorias tentam explicar o efeito da cavitação. Uma delas é a “hot spot” (lugar quente), esta é a mais aceita, a outra é a teoria das descargas elétricas. A teoria térmica “hot spot” defende que temperaturas e pressões extremas são produzidas no interior e na interface das bolhas quando elas colapsam. Segundo esta teoria, a temperatura alcança uma faixa entre 4500 a 5000 K e a pressão 2000 atm. Esse processo é altamente energético e fornece a energia cinética necessária para desencadear as reações químicas. [5]

Recentemente, o emprego do ultrassom em síntese orgânica tem alcançado destaque como técnica pouco poluente e de custos reduzidos, o que lhe caracteriza como uma ferramenta aliada à química verde. [5]

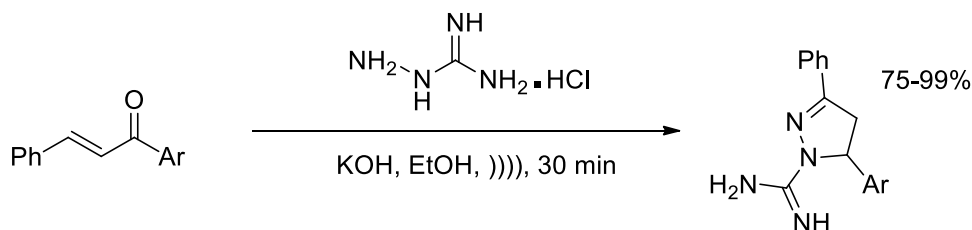
Os aparelhos de ondas ultrassônicas utilizados na química podem ser de alta e baixa potência. Os aparelhos geradores de alta potência causam mudanças físicas e químicas devidas ao efeito de cavitação. Os aparelhos de baixa potência têm como principal aplicação os testes não destrutivos, como aplicações em medicina.

Os equipamentos com fontes de ultrassom utilizados na síntese de compostos orgânicos são os banhos de ultrassom e sondas ultrassônicas e geralmente operam com frequências de 40 ou 20 KHz. Os sistemas de sondas ultrassônicas são mais eficientes porque liberam a energia acústica diretamente no meio reacional por introdução da sonda no sistema e ainda traz a possibilidade de ajuste de potência. [8]

O emprego do ultrassom traz vantagens sobre as metodologias clássicas como redução do tempo de reação, maiores rendimentos, seletividade, economia de energia e reagentes, redução na produção de resíduos, possibilidade de mudança no curso da reação para alcançar nova seletividade, possibilidade de reagentes não-clássicos como a água. [9]

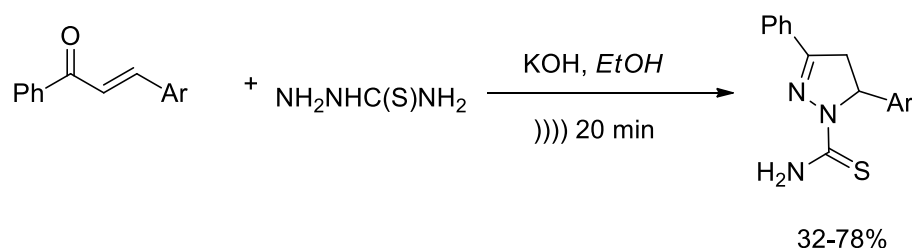
Na síntese de derivados pirazolínicos o emprego de ultrassom está destacado em trabalhos como o de Pizzuti e colaboradores, que em 2010, sintetizaram uma série de 3,5-diaril, 4-5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamidas utilizando chalconas e cloridrato de aminoguanidina em etanol e meio básico, a reação foi sonocatalisada por 30 min.[11] (**Esquema 1**). Esses compostos, até o momento, não foram preparados através de outras metodologias.

Esquema 1



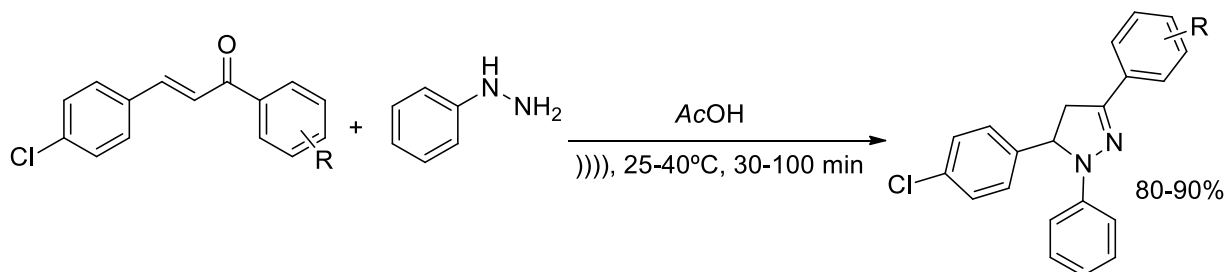
Usando condições muito semelhantes, em 2009, Pizzuti e colaboradores, obtiveram uma série de tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis fazendo reagir 1,3-diaril-2-propen-1-onas com tiosemicarbazida em condições sonoquímicas e tempo de reação ainda menor (**Esquema 2**). O produto precipitado foi conseguido por refrigeração da mistura irradiada. [12]

Esquema 2



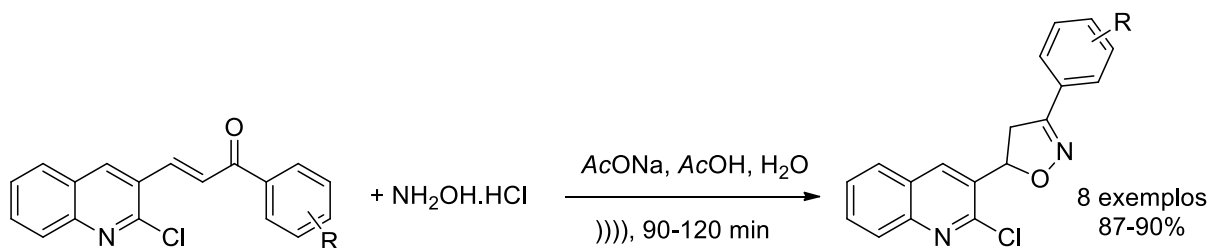
Em 2010, Gupta e colaboradores utilizaram banho de ultrassom para promoverem a ciclização entre chalconas e fenilhidrazina sob condições ácidas (**Esquema 3**). A metodologia forneceu os produtos desejados com bons rendimentos. [12]

Esquema 3



Diidrosoxazóis foram preparados com o uso de ultrassom em 2011 por Tiwari e colaboradores. A reação de ciclização utilizou chalcona e cloridrato de hidroxilamina em solução de acetato de sódio e ácido acético. A metodologia sonoquímica apresentou melhores rendimentos e tempos reduzidos em relação ao método térmico (**Esquema 4**). [13]

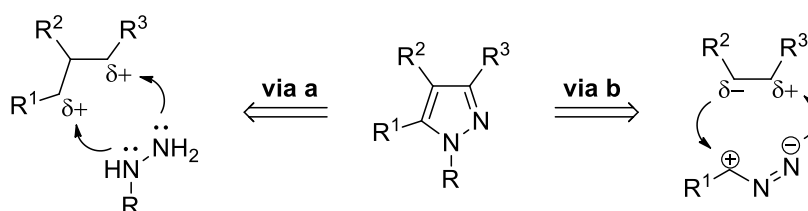
Esquema 4



3.2. Principais rotas de síntese de pirazóis e derivados

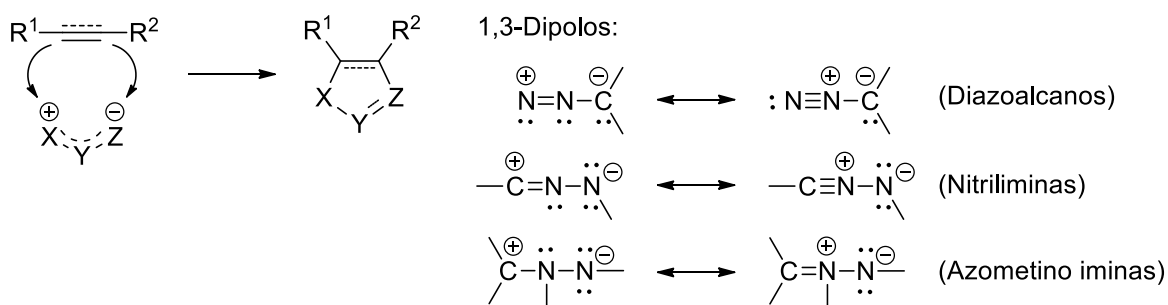
Abordagens convencionais para a preparação de derivados pirazolínicos envolvem a construção de duas ligações C-N por condensação de hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrófilos (**Esquema 5, via a**) ou a formação de ligações C-N e C-C via cicloadições [3+2] intermoleculares envolvendo 1,3-dipolos e dipolarófilos (**Esquema 5, via b**). [14-21].

Esquema 5



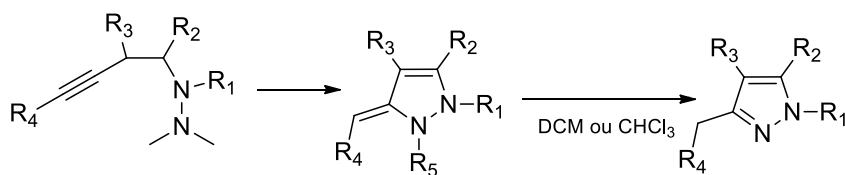
Reações de cicloadições 1,3-dipolares têm sido empregadas com bastante frequência na preparação de derivados pirazolínicos devido à grande variedade de blocos construtores possíveis de serem empregados. Três classes de 1,3-dipolos se destacam como [CNN], são os diazoalcanos, as nitriliminas e as azometino iminas. O fragmento [CC] necessário para a formação do ciclo é proveniente de alcenos e alcinos (**Esquema 6**).

Esquema 6



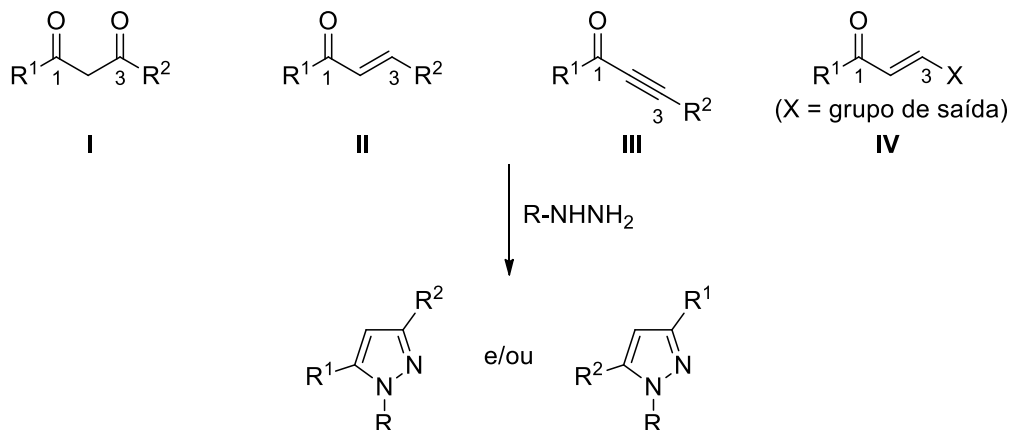
Alcinos podem, ainda, com o auxílio de um catalisador metálico, sofrer ciclização por adição nucleofílica intramolecular do azoto formando derivados pirazolínicos (**Esquema 7**).

Esquema 7



Porém, o método mais comum para a preparação de pirazóis funcionalizados em C-3 e C-5 envolve a ciclocondensação de uma hidrazina apropriada, a qual atua como um dinucleófilo, com uma unidade 1,3-dieletrofílica (**Esquema 8**), que pode ser um composto 1,3-dicarbonílico (**I**), composto carbonílico α,β-insaturado (**II** e **III**), β-enaminona ou compostos relacionados (**IV**).

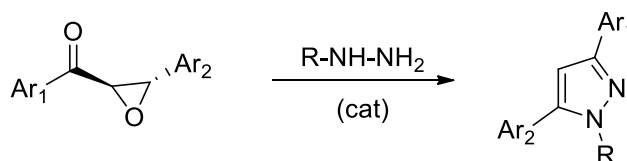
Esquema 8



1,3-Dicetonas (**Esquema 8, I**, quando R^1 e R^2 = alquila ou arila) podem ser facilmente condensadas com hidrazinas produzindo pirazóis estruturalmente simples com substituintes alquílicos ou arílicos nas posições 3 e 5. No entanto, dicetonas assimétricas ($R^1 \neq R^2$) normalmente geram uma mistura de dois regioisômeros em reações com hidrazinas substituídas ($R \neq H$). Quando $R = H$ não há possibilidade de regioisomerismo devido ao tautomerismo dos pirazóis. Por sua vez, a reação de condensação de β -cetoésteres (**Esquema 8, I**, quando R^1 ou R^2 = alcóxila) com hidrazinas pode formar tanto pirazol-3/5-onas ou misturas das pirazol-3/5-onas e 3/5-alcóxipirazóis dependendo das condições da reação.

Por outro lado, compostos carbonílicos α,β -insaturados tais como enonas (**Esquema 8, II**) se condensam regioseletivamente com hidrazinas para formar pirazolinas, as quais precisam ser oxidadas para formar os pirazóis correspondentes. A síntese de 3,5-diarilpirazóis através de intermediários epoxichalconas tem permitido a obtenção de um grande número de exemplares. A ciclocondensação de epoxichalconas com hidrazinas seguida de desidratação leva à formação de pirazóis sem a formação do intermediário pirazolina, como acontece para as chalconas (**Esquema 9**).

Esquema 9



Por sua vez, as inonas (**Esquema 8, III**) reagem com hidrazinas formando misturas de pirazóis 1,3- e 1,5-disubstituídos ou apenas um dos regioisômeros, dependendo da condição utilizada.

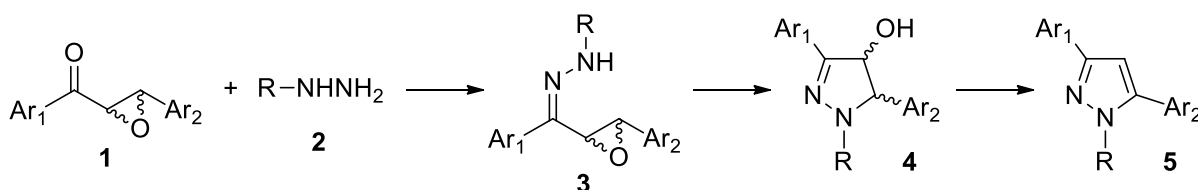
Compostos carbonílicos α,β -insaturados contendo grupos de saída na posição β (**Esquema 8, IV**) são úteis para a preparação de pirazóis através da ciclocondensação com hidrazinas. Dentre os grupos de saída mais comuns encontram-se $-\text{OR}$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{SR}$, $-\text{X}$ (X = halogênio) e $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$.

3.3. Síntese de pirazóis via reações de ciclocondensação de epoxichalconas com hidrazinas

As reações entre epoxichalconas e hidrazinas vêm sendo investigadas desde o início do século XX. [22-26] No entanto, devido aos dados contraditórios e a falta de elucidação não ambígua da estrutura dos produtos da reação, é difícil avaliar se hidrazona, pirazolina

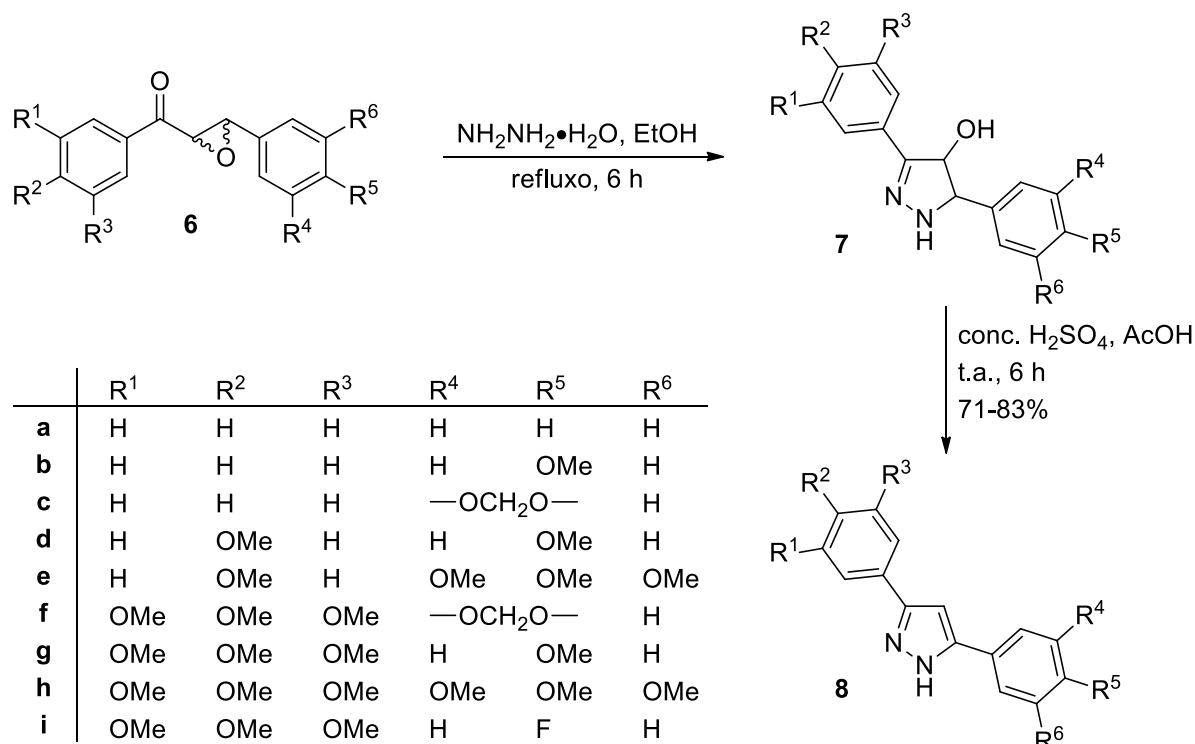
ou pirazol é realmente formado. O primeiro estudo experimental bem fundamentado com dados espectroscópicos da reação de epoxichalconas com hidrazina foi realizado por Litkei e colaboradores, em 1972. [27] Com base nestas experiências, concluiu-se que, nas reações entre epoxichalconas arílicas **1** com hidrazinas **2**, as hidrazonas **3** são formadas como intermediários estáveis, as quais podem ciclizar para formar 3,5-diaril-4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **4**. Estes, por sua vez, podem perder uma molécula de água para formar os pirazóis aromáticos **5**, conforme o **Esquema 10**.

Esquema 10



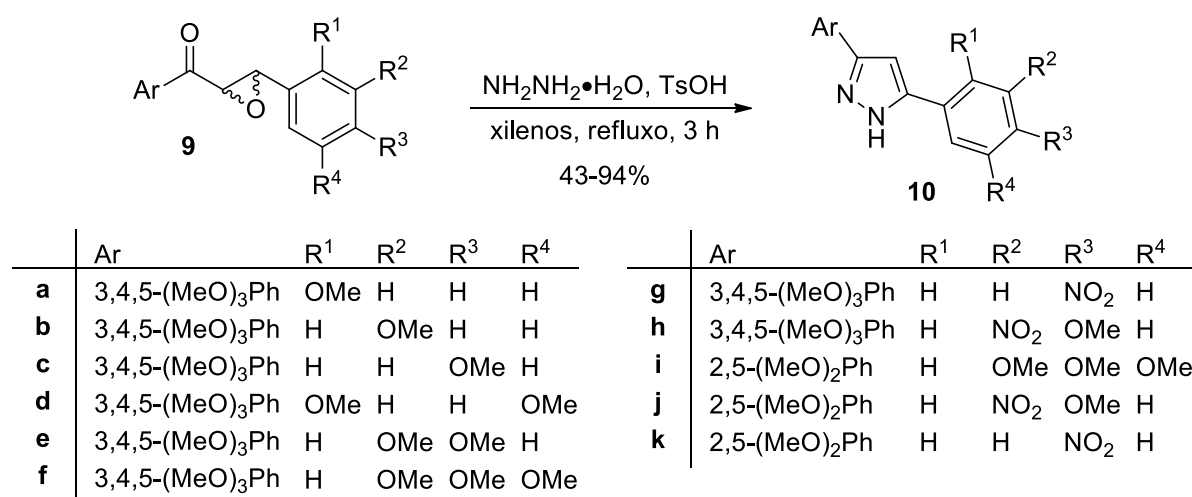
A partir destas observações, epoxichalconas tornaram-se precursores versáteis para a síntese de pirazóis através de reações de ciclocondensação com os derivados de hidrazinas. Neste sentido, apesar da literatura apresentar poucos trabalhos que estudam estas reações, é possível observar que o curso das mesmas pode ser definido pela utilização de catálise ácida ou básica. Geralmente, a ausência de catalisadores ácidos ou básicos leva à formação das 3,5-diaril-4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Este comportamento pode ser observado no trabalho de Bhat e colaboradores [29], de 2005, no qual são descritas as reações das epoxichalconas **6** com hidrato de hidrazina na ausência de catalisador. Após 6 horas de refluxo em etanol, foi observada a formação dos intermediários 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **7**. Foi necessário o tratamento com ácido sulfúrico concentrado para que ocorresse a desidratação e formação dos pirazóis **8** (**Esquema 11**).

Esquema 11



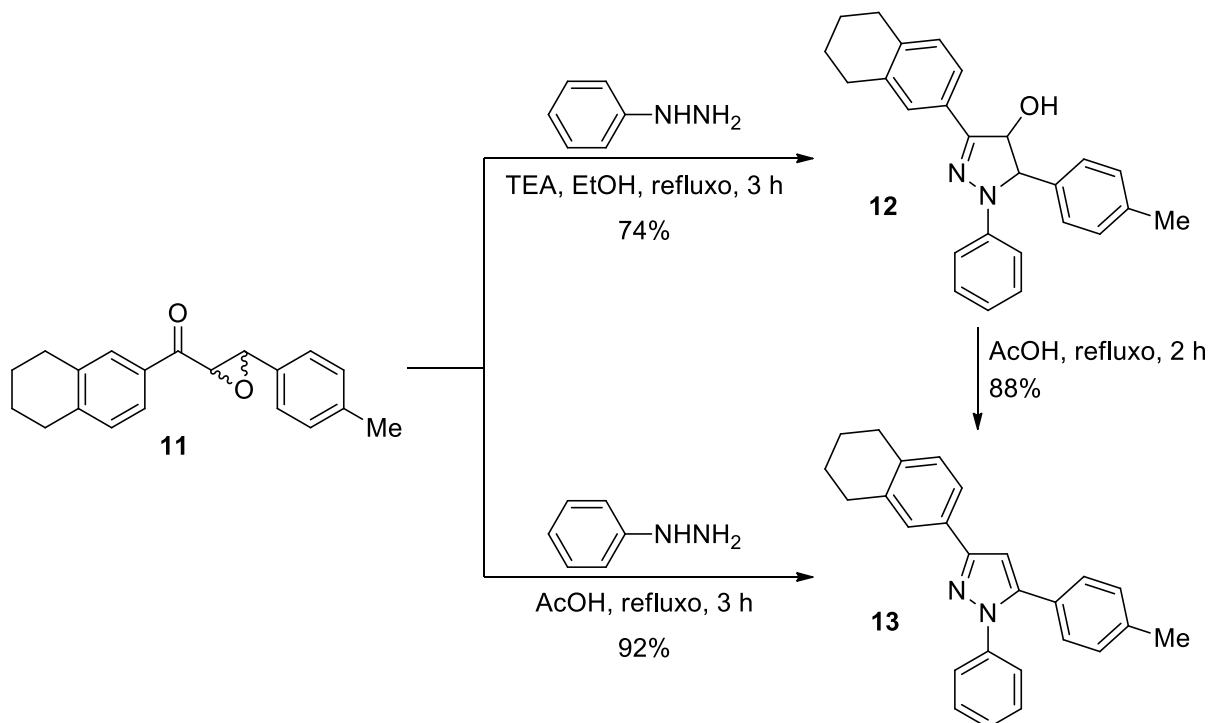
Também em 2005, LeBlanc e colaboradores [30] demonstraram que as reações de ciclocondensação das epoxichalconas **9** com hidrato de hidrazina, quando realizadas na presença de um catalisador ácido como o TsOH, levam diretamente aos derivados 3,5-diaril-1H-pirazóis **10** após 3 horas de refluxo em mistura de xilenos (**Esquema 12**).

Esquema 12



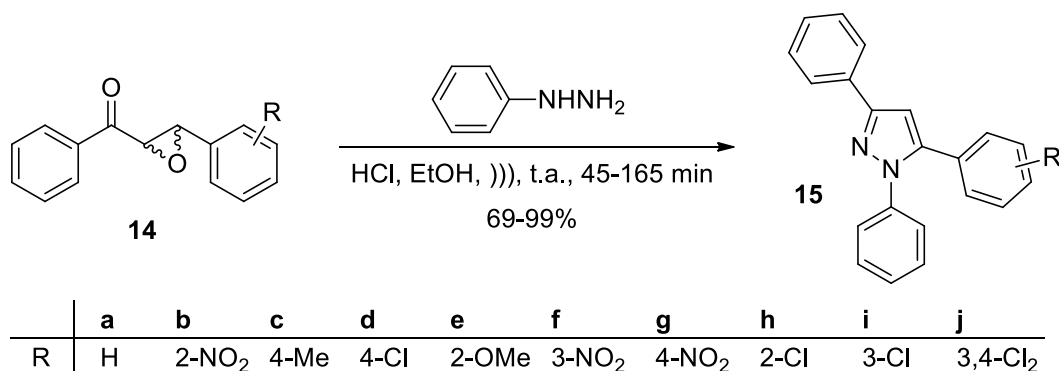
Quando Amr e colaboradores [31] reagiram a epoxichalcona **11** com fenilhidrazina, foi possível obter seletivamente a pirazolina **12** ou o pirazol **13** utilizando meio básico ou ácido, respectivamente (**Esquema 13**). A conversão da pirazolina **12** no pirazol **13** também foi possível pelo tratamento da mesma em refluxo de AcOH.

Esquema 13



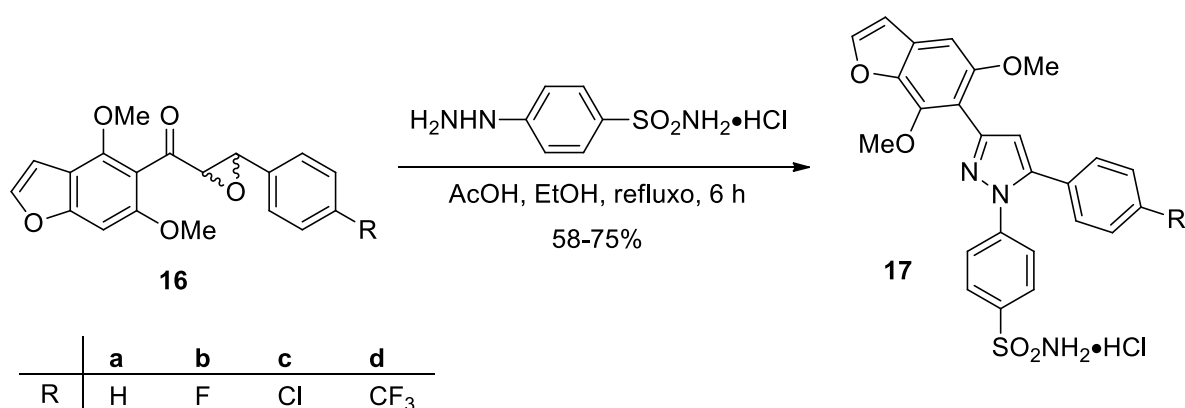
Em 2010, uma metodologia baseada no ultrassom foi desenvolvida por Li e colaboradores [32] para promover a reação das epoxichalconas **14** com fenilhidrazina (**Esquema 14**). Após sonicação em banho de ultrassom por tempos que variaram de 45 a 165 minutos, dependendo do efeito eletrônico do substituinte do anel aromático, utilizando etanol como solvente e catálise de HCl, os pirazóis **15** foram obtidos em bons rendimentos.

Esquema 14



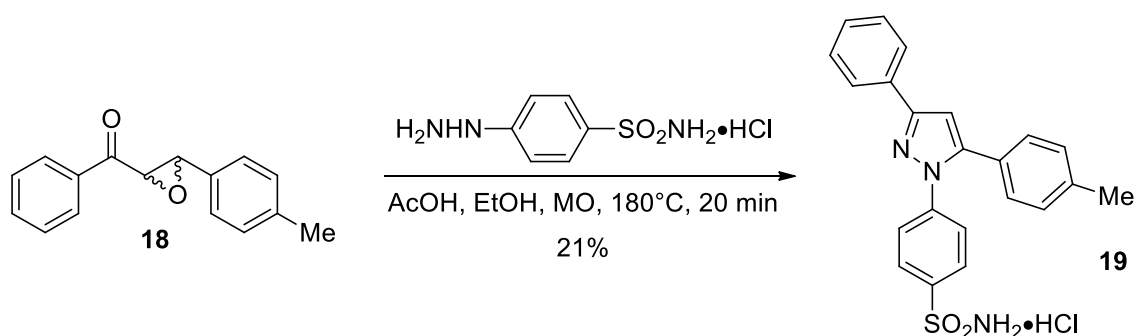
Uma série de pirazóis **17** análogos ao Celecoxib foi preparada por Hassan e colaboradores [33], em 2014. As epoxichalconas **16** foram ciclocondensadas com cloridrato de sulfamoiifenilhidrazina em refluxo de etanol na presença de ácido acético. Os produtos foram obtidos com rendimentos razoáveis (**Esquema 15**).

Esquema 15



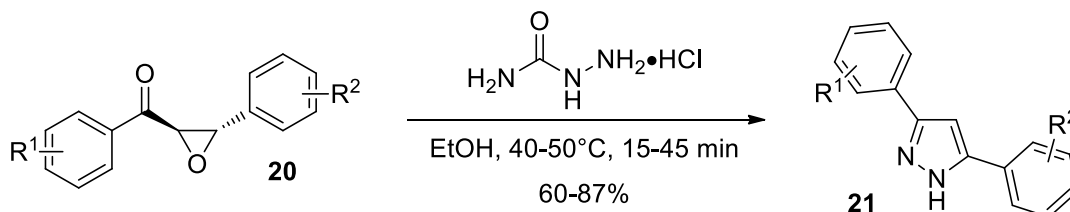
Resultado semelhante havia sido obtido por Ahlström e colaboradores [34], em 2007, quando a epoxichalcona **18** reagiu com cloridrato de sulfamoilfenilhidrazina na presença de AcOH em etanol sob irradiação de micro-ondas (MO) para dar o pirazol **19** com rendimento de apenas 21% (**Esquema 16**).

Esquema 16



Hidrazinas substituídas por grupos retiradores de elétrons como a semicarbazida também já foram empregadas em reações com as epoxichalconas **20**, como apresentado por Nikpour e Beigvand [34], em 2008. A reação foi realizada na ausência de catalisador e forneceu os pirazóis **21** após hidrólise do grupo carbamoila (**Esquema 17**). Os tempos de reação foram relativamente curtos, no entanto, foram necessárias etapas de separação e purificação por cromatografia em coluna.

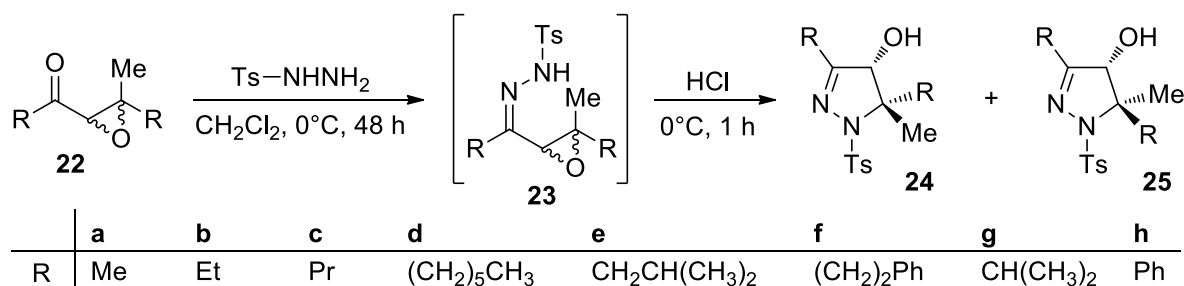
Esquema 17



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R ¹	H	4-Cl	H	H	H	4-Me	4-Me	4-OMe	H	4-OMe	H
R ²	4-Cl	H	4-Cl	2-Cl	4-Me	H	4-Me	H	4-OMe	4-OMe	3-NO ₂

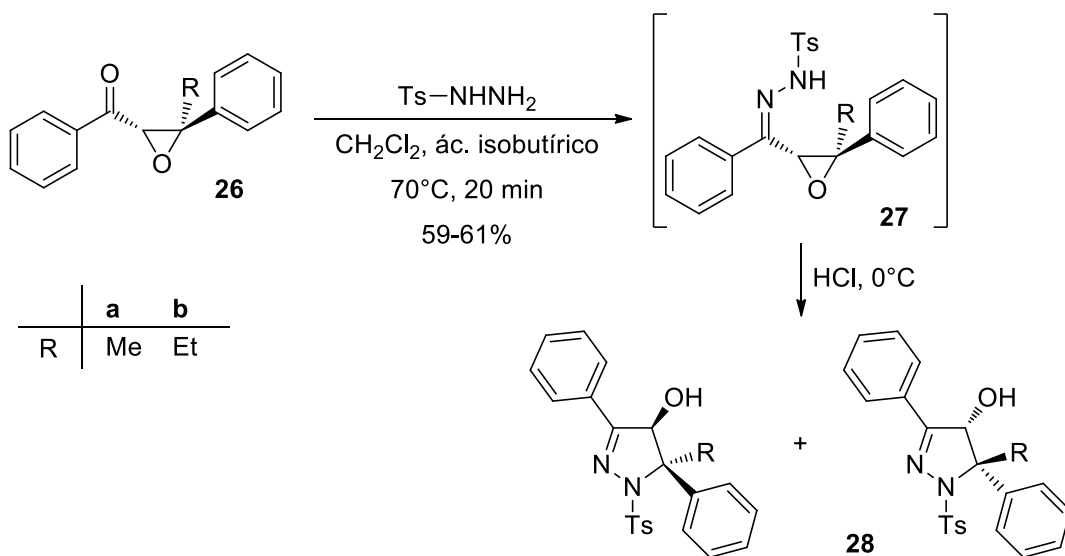
A literatura mostra que α -epoxicetonas com substituintes alquílicos na posição β reagem de maneira um pouco diferente frente aos derivados de hidrazinas. Como pode ser observado no **Esquema 18**, em trabalho de Pirkle e Hoover [36], as α -epoxicetonas **22** reagiram com *p*-tosilhidrazina formando os intermediários hidrazonas **23**. Após tratamento com HCl, as hidrazonas foram convertidas nos 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis diastereoisoméricos **24** e **25**, os quais foram separados por cromatografia em coluna. Aparentemente, a dissustituição na posição β das α -epoxicetonas **22** desfavoreceu a desidratação que levaria aos pirazóis aromáticos.

Esquema 18



Resultado semelhante foi verificado no trabalho de Moiseev e Neckers [37] no qual as reações das *trans*-epoxichalconas **26** com *p*-tosilhidrazina em diclorometano e catálise de ácido isobutírico produziram as hidrazonas **27** (**Esquema 19**). Estas foram convertidas nos 4-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis enantioméricos **28** após tratamento com HCl seco. A formação dos pirazóis aromáticos não foi observada.

Esquema 19



4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e solventes utilizados

- Acetato de etila P.A.
- Água destilada
- Acetofenona P.A.
- Ácido clorídrico (Sigma-aldrich)
- Ácido acético (Sigma-aldrich)
- Benzaldeído (Sigma-aldrich)
- Clorofórmio P.A.
- Etanol P.A.
- Metanol
- Hidróxido de potássio
- Hidróxido de sódio
- Sulfato de magnésio
- Nitrogênio líquido
- 2-metil benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 2,3-dimetil benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 2,3,4- trimetil benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 2-bromo benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 2-cloro benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 2,3- dicloro benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 3-cloro benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 4-cloro benzaldeído (Sigma-aldrich)
- 2-nitro benzaldeído (Sigma-aldrich)
- trietilamina (Sigma-aldrich)

4.2. Equipamentos utilizados

3.2.1. Ultrassonicador

A irradiação ultrassônica empregada nas reações foi feita com um probe conectado ao processador Sonics Vibracell de 500 W operando na frequência de 20 KHz.

3.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram determinados utilizando capilares abertos em um aparelho da marca Instrutherm, empregando termômetro não aferido.

3.2.3. Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG/EM)

Os cromatogramas e espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas da marca Varian, modelo GC-431/MS-210. Para a fragmentação dos compostos no espectrômetro de massas, estes foram bombardeados com feixe de elétrons de 70 eV. As amostras foram dissolvidas em metanol, clorofórmio ou acetato de etila e injetadas a fluxo constante de 1 mL/min com hélio como gás de arraste.

3.2.4. Espectrometro de infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos sintetizados foram obtidos em espectrômetro FT/IR-4100 jasco, em uma janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} , os compostos foram preparados e analisados em disco de KBr para dispersão das amostras.

4.3. Métodos Experimentais

4.3.1. Procedimento de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**1a-f**)

Em um balão de 100 mL de fundo redondo, foram adicionados a acetofenona (1,2015 g, 10 mmol) e o benzaldeído apropriado (10 mmol) em 20 mL de etanol. Em temperatura ambiente a mistura ficou sob agitação magnética e recebeu gota a gota o catalisador KOH 20% (2 mL). Os tempos de formação do precipitado variaram de 5-120 min.

Decorrido esse tempo, a mistura foi neutralizada, ainda sob agitação, com HCl 10% (20 mL). A agitação foi interrompida dando lugar ao banho de gelo. O precipitado foi filtrado e lavado com etanol e água gelada. A formação das chalconas **1a-f** foram confirmadas por ponto de fusão e espectrometria de massas de baixa resolução.

4.3.2. Procedimento de síntese dos 3-*aril*-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona (**2 a-f**)

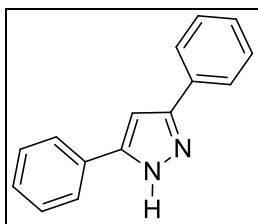
Em um frasco, foram adicionados a chalcona apropriada (4 mmol), peróxido de hidrogênio, H₂O₂ 30%, (4 mL), etanol (20 mL) e hidróxido de sódio, NaOH 5%, (4 mL). Em temperatura ambiente, a mistura recebeu irradiação ultrassônica por 40 minutos. Após esse período, acrescentou-se água gelada (20 mL) e o precipitado formado ficou em repouso por 10 h. Decorrido esse tempo, o produto foi filtrado. A formação dos epóxidos **2a-f** foi confirmada por espectrometria de massas de baixa resolução e ponto de fusão.

4.3.3. Procedimento de síntese dos 3,5-difenil-1H-pirazóis (**3 a-f**).

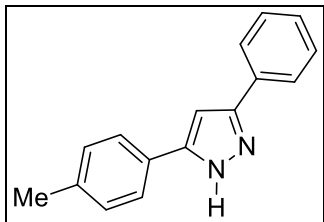
Em um frasco, juntou-se a epoxichalcona apropriada (2 mmol), hidrato de hidrazina (0,128 g, 4 mmol) e etanol (20 mL). A mistura foi sonicada por 40 min. Após irradiação, uma refrigeração de 12 h foi necessária para completa precipitação do produto formado. Terminado esse período, o produto foi filtrado, lavado com água gelada e seco em dessecador. A formação da série de 4-(5-*aril*)-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazóis foi confirmada por ponto de fusão, espectrometria de massas de baixa resolução e espectrometria de infravermelho.

4.4. Dados físicos e espectroscópicos

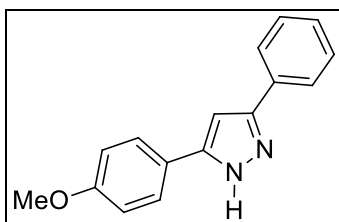
3,5-difenil-1H-pirazol (**3a**); sólido branco; rendimento: 97%; PF 199-201 °C (lit. 199-200°C) [37]; CG/MS [*m/z* (%)] : 220,1 (100); 117,1 (7,5); 77 (15); IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3290, 3137, 1349, 1264, 1041, 759, 689.



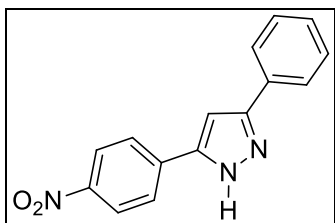
3-fenil-5-(4-Tolil)-1H-pirazol (3b); sólido branco; rendimento: 93%; PF181-183 °C (lit. 179-181°C) [38]; CG/MS [*m/z* (%)] : 334,2 (100); 130,2 (12,5); 77,1 (15); IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3264, 3112, 1041, 816, 686.



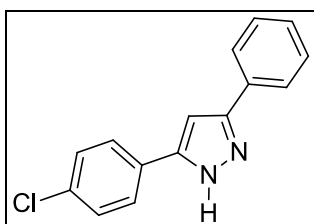
3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (3c); sólido branco; rendimento: 95%; PF171-173 °C (lit. 167-169°C) [39]; CG/MS [*m/z* (%)] : 250,2 (100); 178,3 (10); 77 (9); IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3264, 3060, 2842, 2704, 1041, 822, 670.



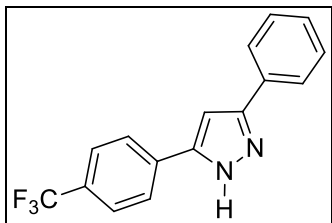
3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (3d) sólido amarelado; rendimento: 89%; PF 264-266 °C (lit. 281°C) [40]; CG/MS [*m/z* (%)] : 265,1 (100); 165 (7,5); 89,1 (12,5); IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3242, 2838, 1041, 670.



3-fenil-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol (3e) sólido amarelado; rendimento: 91%; P F220-222°C (lit. 218-220°C) [41]; CG/MS [*m/z* (%)] : 254,0 (100); 198,2 (10); 89,0 (9); IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3257, 3081, 1493, 1041, 816, 670.



3-fenil-5-(4-trifluormetilfenil)-1H-pirazol (**3f**) sólido branco; rendimento: 97%; PF 228-230 °C (lit. 226°C) [42]; CG/MS [*m/z* (%)]: 288,1 (100); 77 (7); IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3272, 3103, 1668, 1326, 1107, 831, 685.

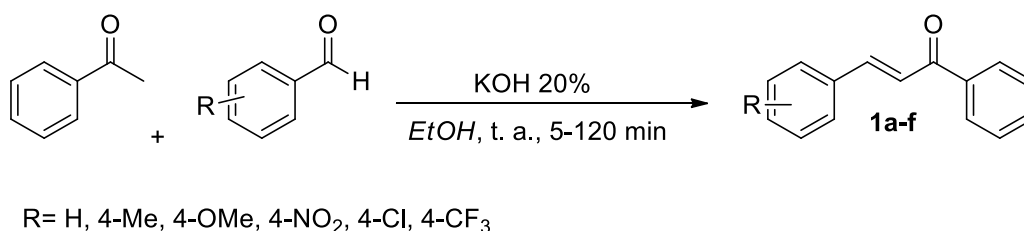


5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Obtenção do precursor 1,3-diaril-2-propen-1-ona (1 a-f)

As 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**1a-f**) foram preparadas segundo uma adequação da metodologia proposta por Vogel [43], na qual o solvente foi substituído por um menos poluente, o etanol. A síntese foi realizada fazendo reagir 1 equivalente em mol de acetofenona e benzaldeído, catalisada por KOH 20%, sob agitação em temperatura ambiente (**Esquema 20**).

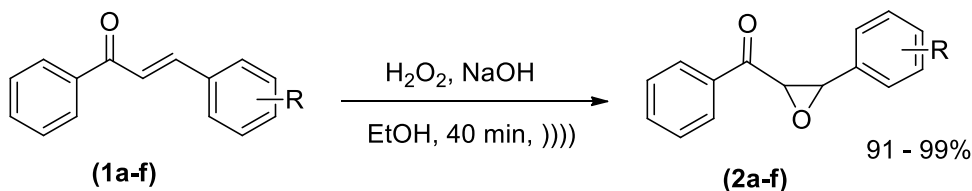
Esquema 20



5.2. Preparação das 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (2 a-f)

A epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-ona foi realizada adequando a metodologia de Bhat e colaboradores [28], reagindo a chalcona adequada (4 mmol), H₂O₂ 30% (2 mL) e NaOH 5% (2 mL) em 20 mL de etanol em condições ultrassônica (**Esquema 21**).

Esquema 21



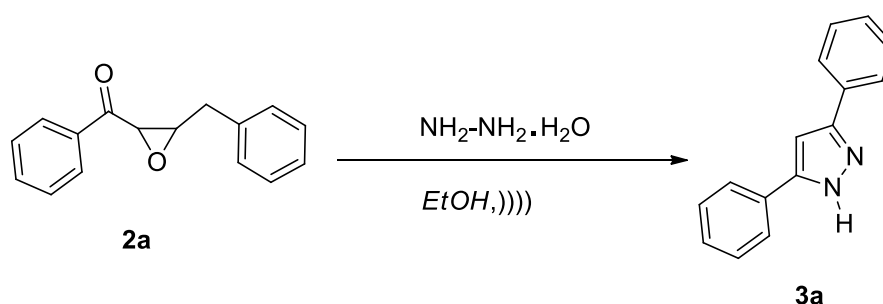
Esquema 11

5.3. Preparação dos 3,5-difenil-1H-pirazóis (3a-f)

As reações entre as 3-aryl-2,3-epoxy-1-phenyl-1-propanone **2** e hidrato de hidrazina já são descritas na literatura. O uso de etanol como solvente agregou características de síntese limpa, sustentável, que somada às condições sonoquímicas da reação constitui uma rota

sintética econômica e ambientalmente viável. As condições reacionais foram otimizadas testando a ciclocondensação entre o epoxichalcona (**2a**) e hidrato de hidrazina para a obtenção do 3,5-difenil-1*H*-pirazol (**3a**), (**Esquema 22**). Com esse propósito, foram testadas, inicialmente, as proporções estequiométricas favoráveis a um bom rendimento (**Tabela 1**), junto a isso, o consumo do epoxichalcona foi monitorado por cromatografia em camada delgada, com alíquotas retiradas em intervalos de 5 minutos cada, durante um período de 120 min com o intuito de verificar o tempo de total consumo do material de partida.

Esquema 22



Em análise dos dados da **Tabela 1**, a melhor proporção estequiométrica encontrada para essa síntese é a mostrada no experimento **4**, quando consideramos a proporção de reagentes utilizados e a quantidade de produto formado.

Tabela 1: Otimização de condições da síntese de 3,5-difenil-1*H*-pirazóis (**3a**), através da ciclocondensação da 3-aryl-2,3-epoxy-1-phenylpropanones (**2a**) e hidrato de hidrazina.

Proporções				
Experimento	Epoxichalcona	Epóxido/Hidrazina	Tempo	Rendimento (%) ^a
1	2a	1:1	30	60
2	2a	1:1,25	30	83
3	2a	1:1,5	30	84
4	2a	1:2	30	89
5	2a	1:3	30	85

^aRendimento isolado.

Tendo então determinado as proporções estequiométricas favoráveis, foi verificado a ação de catalisadores e o não uso de catalisadores em função do rendimento (**Tabela 2**). Inicialmente foi testado um catalisador mineral básico, o KOH, pois o nosso grupo de pesquisa vem utilizando satisfatoriamente esse catalisador na síntese de derivados pirazólicos, no entanto, para a série preparada, o KOH levou a baixos rendimentos e a um escurecimento do produto formado dificultando o isolamento. Orientando-se por trabalhos

como o de Mahé [45], utilizamos a Et₃N, uma base orgânica, não obtendo bons rendimentos. Novamente tentamos uma catálise, agora testando um ácido orgânico, AcOH e outro inorgânico, HCl, descrito em trabalhos como o de LeBlanc [30] e Nikpour [40], respectivamente. Os catalisadores ácidos apresentaram melhores resultados. No entanto, foi testado o não uso de catalisador, experimento **5**, o que mostrou rendimentos de iguais a melhores aos obtidos no experimento **4**.

Elegemos então, uma metodologia sem o uso de catalisador e tentamos melhorar o rendimento para essa condição aumentando o tempo de sonicação. Foi monitorada a formação de produto, com intervalos de 5 min, até o tempo limite de 60 min, o melhor rendimento foi alcançado nas condições do experimento **6**, acima deste tempo de reação começa a ocorrer um escurecimento da reação, provocado provavelmente por decomposição do produto e/ou formação de subprodutos indesejáveis o que dificulta o isolamento do pirazol e compromete o rendimento.

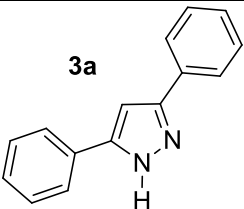
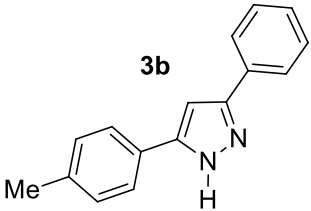
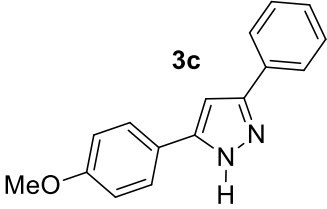
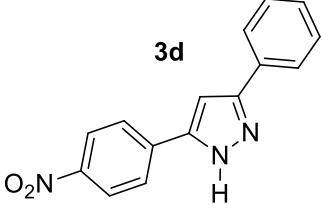
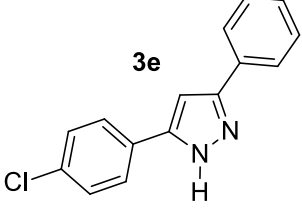
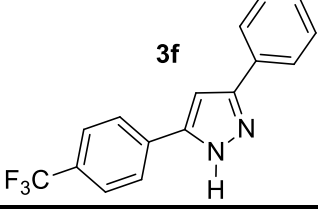
Tabela 2: Otimização do tempo e catálise da síntese de 3,5-difenil-1*H*-pirazóis (**3a**), através da ciclocondensação da 3-aril-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanonas (**2a**) e hidrato de hidrazina.

Experimento	Epoxichalcona	Catalisador	Tempo (min)	Proporção ^a		Rendimento 3a(%) ^b
				2a	3a	
1	2a	KOH	30	-	-	40
2	2a	Et ₃ N	30	77	23	- ^c
3	2a	AcOH	30	33	67	- ^c
4	2a	HCl	30	-	-	89
5	2a	-	30	-	-	89
6	2a	-	40	-	-	97
7	2a	-	60	-	-	93

^aDeterminada por cromatografia gasosa sem purificação; ^bRendimento do produto isolado; ^cProduto não isolado.

Estendemos a aplicação desta metodologia a uma série de epoxichalconas com diferentes padrões de substituição na fenila. A **Tabela 3** mostra a estrutura dos compostos sintetizados, suas nomenclaturas, seus pontos de fusão e respectivos rendimentos.

Tabela 3: Dados experimentais e nomenclatura dos produtos da série de 5-aryl-3-fenil-1*H*-pirazóis (3a-f).

Estrutura	Nomenclatura	Ponto de fusão (°C)	(%) ^a
 3a	3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol	199-201	97
 3b	3-fenil-5-(4-tolil)-1 <i>H</i> -pirazol	181-183	93
 3c	3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol	171-173	95
 3d	3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	264-266	89
 3e	3-fenil-5-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	220-222	91
 3f	3-fenil-5-(4-trifluormetilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	228-230	97

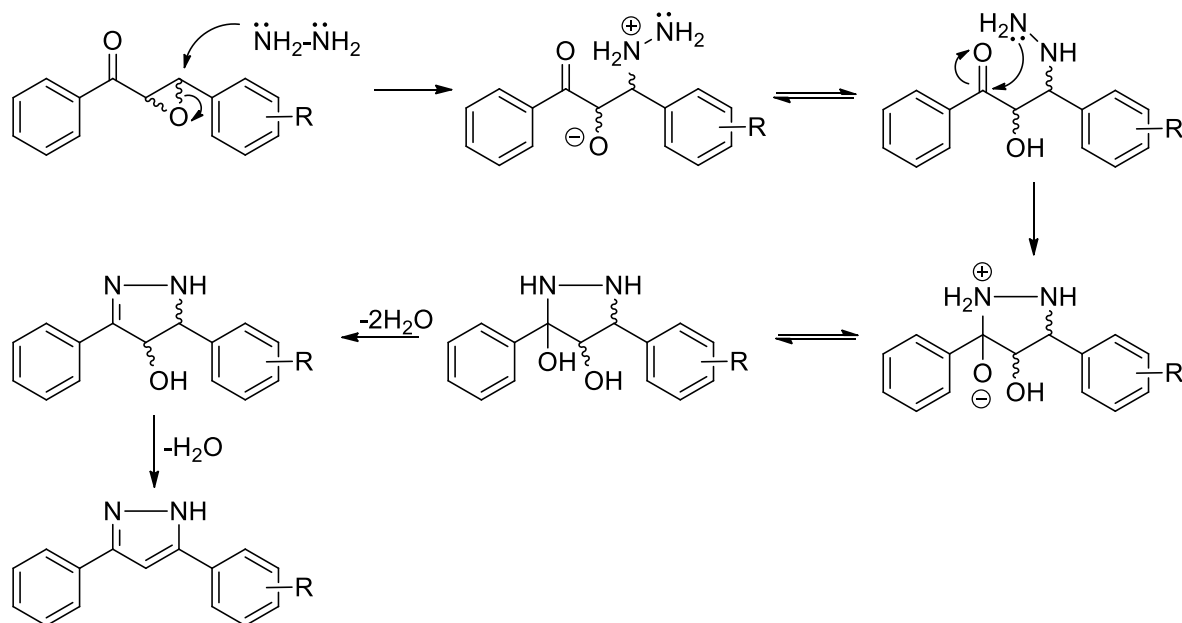
^aRendimento isolado.

5.4. Proposta de mecanismo de reação entre epoxichalconas e hidrato de hidrazina

A preparação da série de 5-aryl-3-fenil-1*H*-pirazóis em condições ultrassônicas levou a formação do produto desejado em apenas uma etapa de reação e sem a adição de catalisador ácido como descrito por Bhat para o método em refluxo [29]. O **Esquema 23**

apresenta uma proposta de mecanismo para a reação *one pot* sonocatalisada entre a 3-aryl-2,3-epóxi-1-fenil-1-propanona e hidrato de hidrazina. A hidrazina atua como 1,2-dinucleófilo ligando-se ao carbono β -carbonílico do anel oxirano, na sequência, o anel de 5 membros é formado com a ligação entre o nitrogênio e o carbono carbonílico. Para a formação completa do núcleo pirazolínico aromático há uma sequência de duas desidratações no anel.

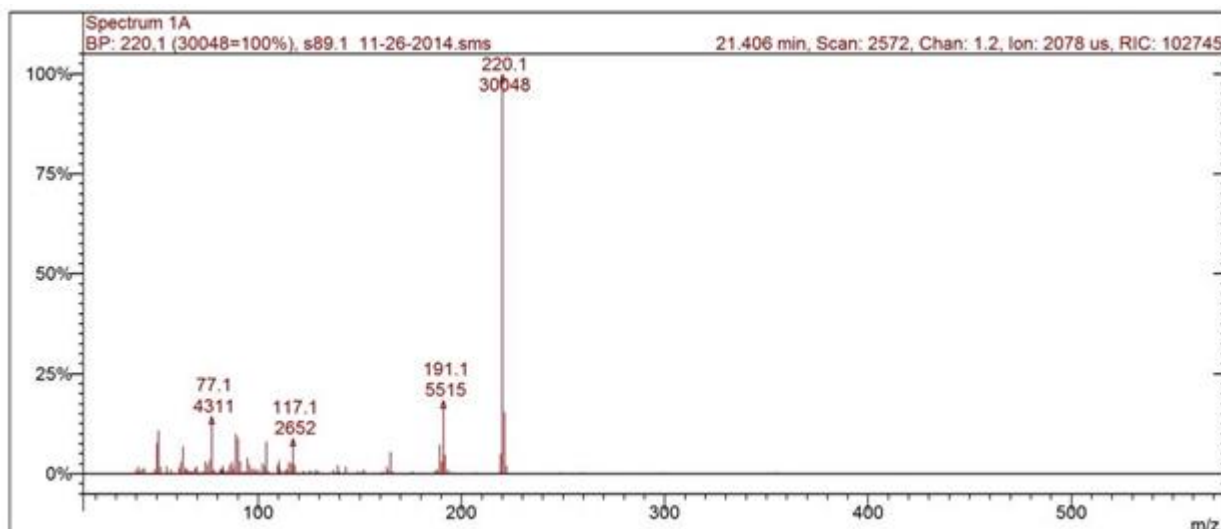
Esquema 23



5.5. Caracterização espectroscópica dos compostos 3a-f

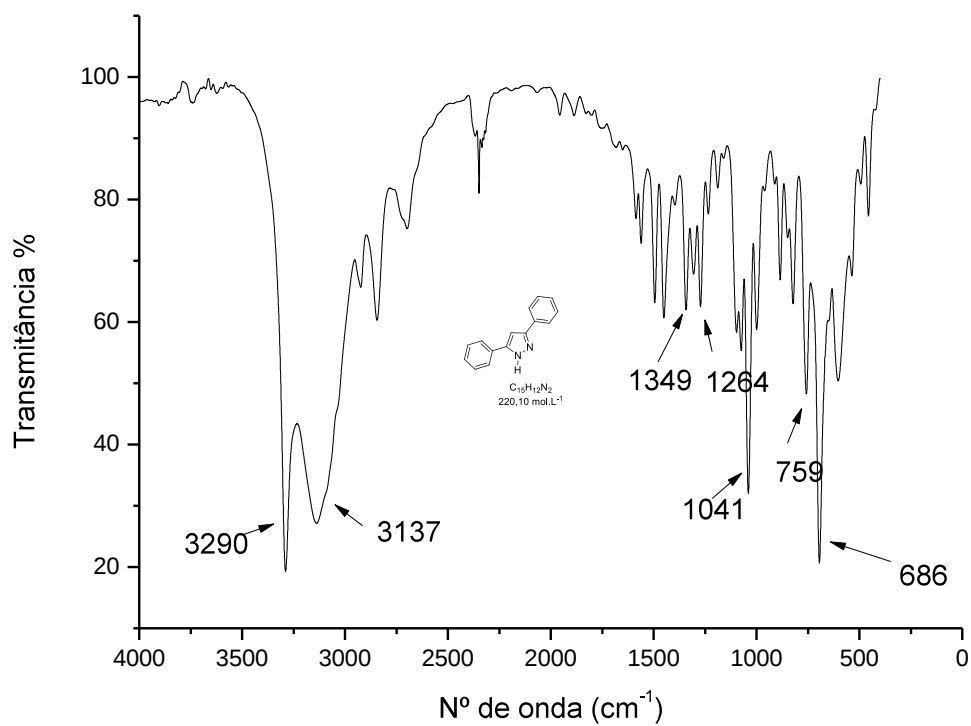
A fim de exemplificar a análise realizada para caracterizar a série de substâncias obtidas no trabalho, serão discutidos nesta seção os espectros de massas de baixa resolução e de absorção no infravermelho correspondentes ao pirazol **3a**. No espectro de massas de baixa resolução apresentado na **Figura 3**, foi possível observar a massa do íon molecular com m/z 220. O pico referente ao íon molecular foi observado em todos os espectros da série como sendo o de maior intensidade. Outras fragmentações do pirazol **3a** são referentes à perda de PhCN característica para pirazóis 3,5-dissubstituídos (m/z 117) [46] e o formação do cátion radical fenila (m/z 77).

Figura 3: Espectro de massas de baixa resolução ilustrando a massa do íon molecular do composto 3,5-diaril-1*H*-pirazol (**3a**).



A **Figura 4** demonstra o espectro de infravermelho do composto **3a** obtido em pastilha de KBr. Observam-se uma banda de deformação axial de N-H muito intensa em 3290 cm^{-1} e outra banda intensa em 3137 cm^{-1} devido a deformação axial de C-N de alcenos e aromáticos. Em 1349 e 1264 cm^{-1} destacam-se duas bandas com intensidades médias provenientes de estiramento de C-H do azol e deformação angular no plano de C-H de aromáticos, respectivamente. [47] Em 1041 cm^{-1} aparece uma banda intensa de absorção referente ao estiramento de C-H do anel pirazólico. [46] Em 759 e 686 cm^{-1} aparecem duas bandas de média e grande intensidade referentes à deformação de C-H no plano e fora do plano do anel aromático e alcenos. [46]

Figura 4: Espectro de infravermelho do composto 3,5-diaril-1*H*-pirazol (**3a**). ilustrando os picos característicos do anel pirazolínico.



6. CONCLUSÕES

Conforme os resultados experimentais alcançados no presente trabalho, foi possível obter as seguintes conclusões:

- A preparação dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas realizada sob agitação em temperatura ambiente com tempos de reação com precipitação que variaram de acordo com o grupo substituinte na fenila, com bons rendimentos;

- A epoxidação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas foi conseguida facilmente por epoxidação nucleofílica, em condições ultrassônicas. A técnica sonoquímica trouxe vantagens como tempo de reação reduzido, quando comparada as metodologias de epoxidação descrita na literatura, facilidade no isolamento do produto e rendimento elevado;

- A série de 3,5-diaril-1*H*-pirazóis já é descrita na literatura. No entanto, neste trabalho, esses compostos foram preparados por metodologia sonoquímica *one pot* e obtidos com vantagens sobre tempo de reação, diminuição de etapas de reação, solventes menos poluentes e facilidade no isolamento;

- As técnicas de identificação e caracterização utilizadas mostraram que os produtos sintetizados apresentam dados espectroscópicos condizentes com suas estruturas.

7. REFERÊNCIAS

- [1] Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258.
- [2] Pizzuti, L.; Barschak, A. G.; Stefanello, F. M.; Farias, M. D.; Lencina, C.; Roesch-Ely, M.; Cunico, W.; Moura, S.; Pereira, C. M. P. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 115 e referências citadas.
- [3] Keter, F. K.; Darkwa, J. *Biometals* **2012**, *25*, 9.
- [4] Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- [5] Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Ver.* **2006**, *35*, 180.
- [6] Gennaro, A. R. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kovgan, **2004**.
- [7] Mason, J. T.; Lorimer J. P. J. *Chem Technol Biot.* **2002**, *79*, 207.
- [8] Manson, J. T. *Chem. Soc. Ver.* **1997**, *26*, 443.
- [9] Cintas, P.; Luche, J. L. *Green Chem.* **1999**, *1*, 115.
- [10] Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34.
- [12] Pizzuti, L.; Piovesan, A. P.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
- [13] Gupta, R.; Gupta, N.; Jain, A. *Indian Journal of Chemistry.* **2010**, *49*, 351.
- [14] Tiwari, V.; Parvez, A.; Meshran, J. *Ultrasonics Sonochemistry.* **2011**, *18*, 911.
- [15] Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R, Ress, C. W. Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1984**; vol. 5, p167.
- [16] Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R, Ress, C. W.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1996**; vol. 3, p1.
- [17] Stanovnik, B.; Svete, J. In *Pyrazoles*; Neier, R., Ed.; Science of Synthesis, Houben-Weyl, Methods of Organic Transformations, Georg Thieme: Stuttgart, Germany, **2002**; Vol. 12, p 15-225.
- [18] Yet, L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, U.K., **2008**; Vol. 4, p 1.
- [19] Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2009**, *41*, 253.
- [20] Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. *Arkivoc.* **2009**, *i*, 198.
- [21] Gerstenberger, B. S.; Rauckhorst, M. R.; Starr, J. T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2097.
- [22] Lévai, A.; Silva, A.M. S.; Cavaleiro, J.A. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekő, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2825

- [23] Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 477.
- [24] Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2778.
- [25] Jörlander, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2782.
- [26] Bodforss, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2795.
- [27] Bodforss, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 192.
- [28] Neubauer, A.; Litkei, G.; Bognár, R. *Tetrahedron* **1972**, 28, 3241.
- [29] Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1135.
- [30] LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; VanDerveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L., Jr.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6025.
- [31] Mohamed, S. F.; Flefel, E. M.; Amr, A. E.-G. E.; El-Shafy, D. N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1494.
- [32] Li, J.-T.; Yin, Y.; Li, L.; Sun, M.-X. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 11.
- [33] Hassan, G. S.; Abou-Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 482.
- [34] Ahlström, M. M.; Ridderström, M.; Zamora, I.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4444.
- [35] Nikpour, F.; Beigvand, M. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 821.
- [36] Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3407.
- [37] Moiseev, A. G.; Neckers, D. C. *Synthesis* **2005**, 17, 2901.
- [38] Nikpour, Farzad; Monatshefte fuer. Chemie. **2008**, 139, 7.
- [39] Outirite, Moha; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2008**, 45, 2.
- [40] Nikpour, F.; Beigvand, M. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 821.
- [41] Shaw, A. Y.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2010**, 18, 3270.
- [42] Huang, Xianqiang; *Journal of the Chilian Chemical Society*. **2009**, 54, 1.
- [43] Willy, B. *European Journal of Chemistry*. **2008**, 24, 4157.
- [44] Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry*. 5a ed. New York: John Wiley & Sons, **1989**. 1017 p.
- [45] Mahé, O.; Frath, D.; Dez, I.; Marsais, F.; Levacher, V.; Brière, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3648.
- [46] Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 2a Ed. Pergamon Press, Oxford: **2000**, 117-119 p.
- [47] Silverstain, R. M.; Webster, F. X. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 6a ed. Rio de Janeiro, LTC, **2000**, 94 p.

ANEXO I – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

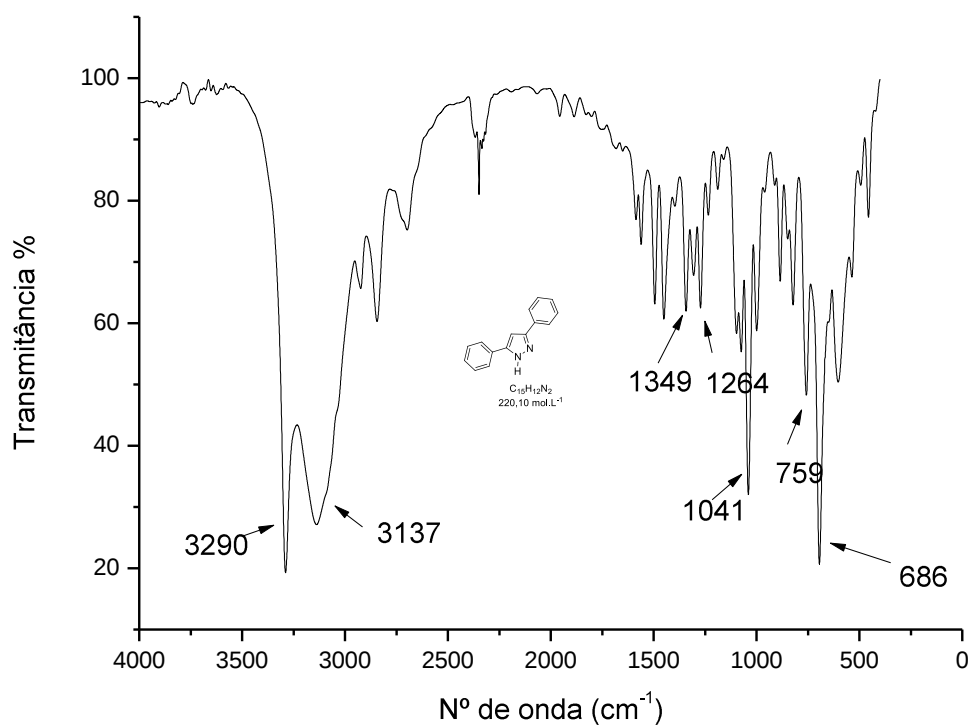


Figura 5: Espectro de infravermelho do 3,5-difenil-1H-pirazol (**3a**).

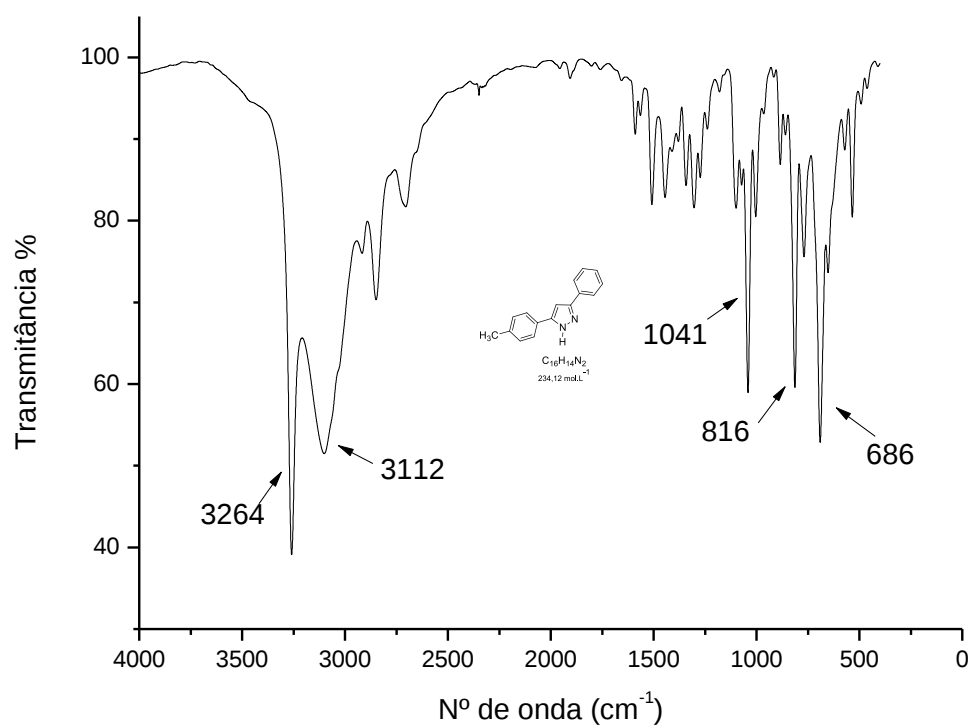


Figura 6: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (**3b**).

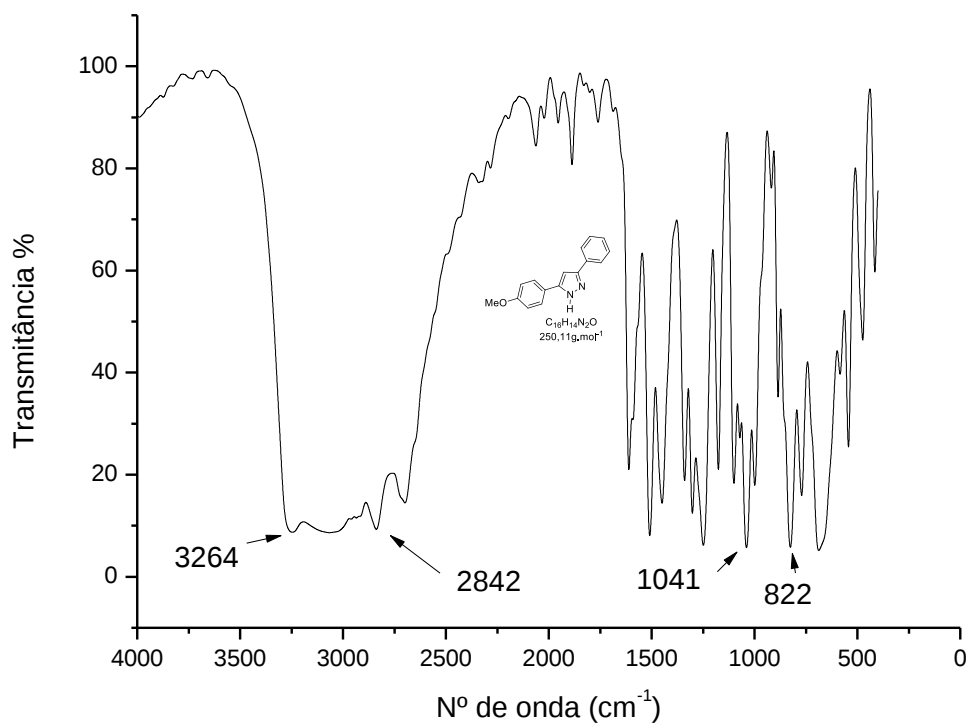


Figura 7: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**3c**).

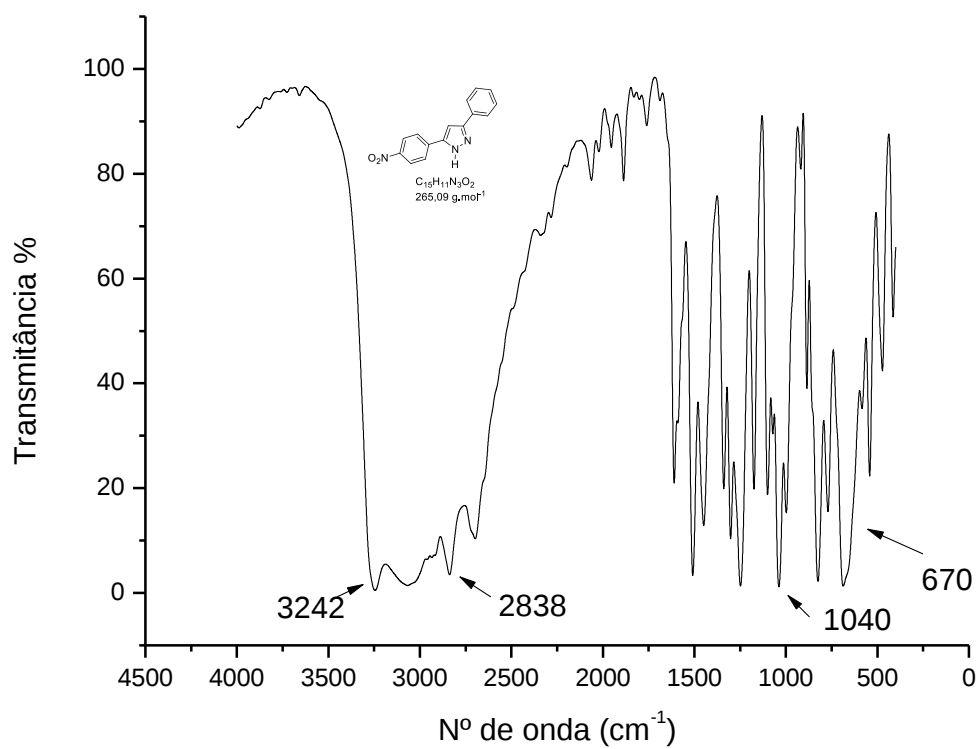


Figura 8: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (**3d**).

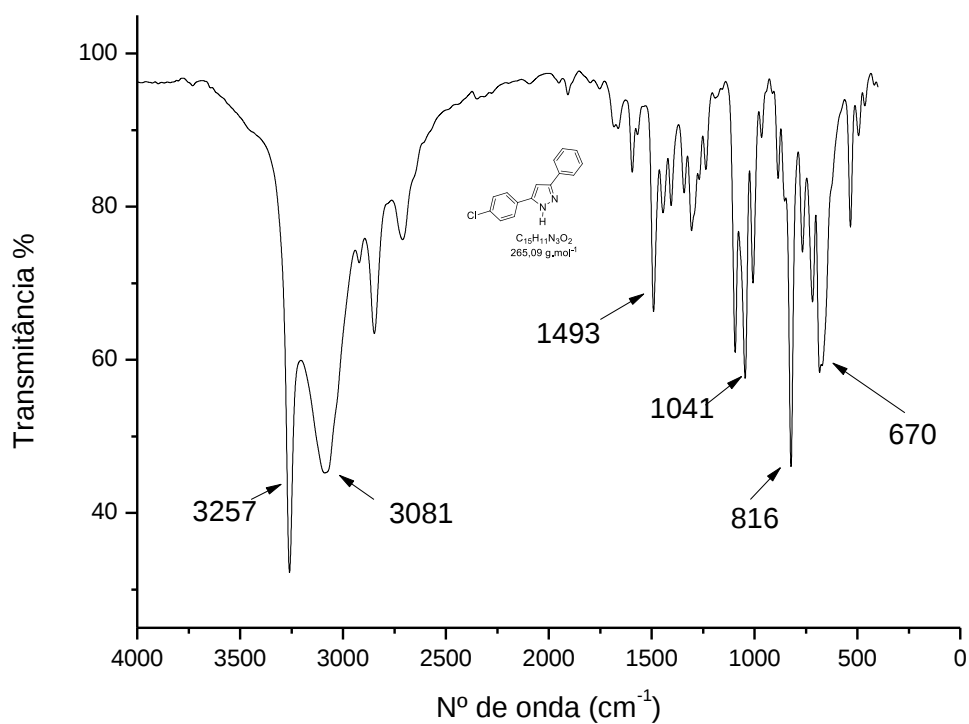


Figura 9: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol (**3e**).

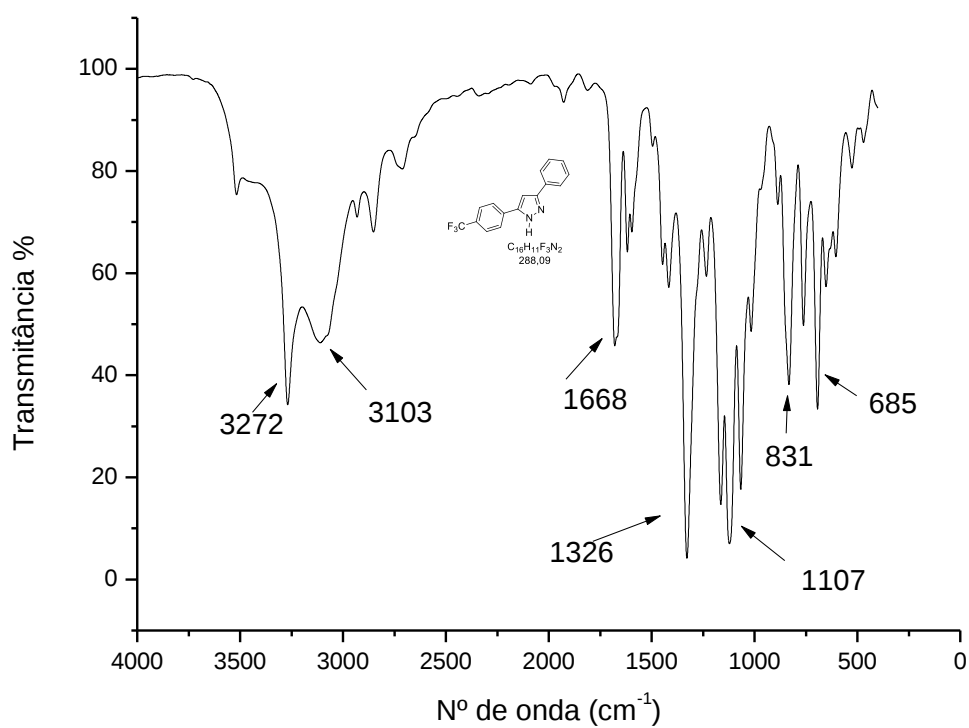


Figura 10: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-trifluormetilfenil)-1*H*-pirazol (**3f**).

ANEXO II – ESPECTROS DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO

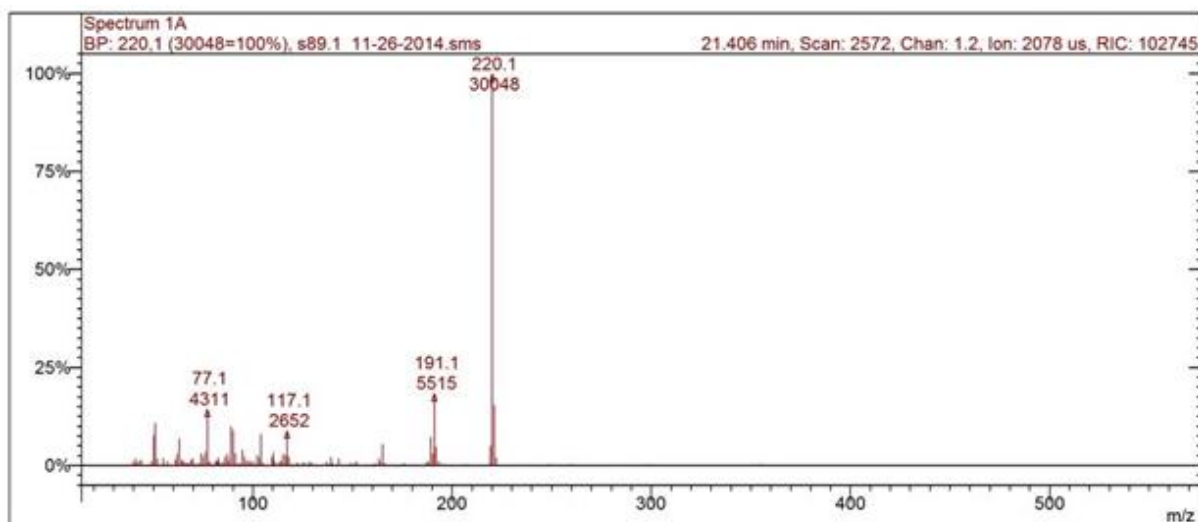


Figura 11: Espectro de massas de baixa resolução do 3,5-difenil-1H-pirazol (**3a**).

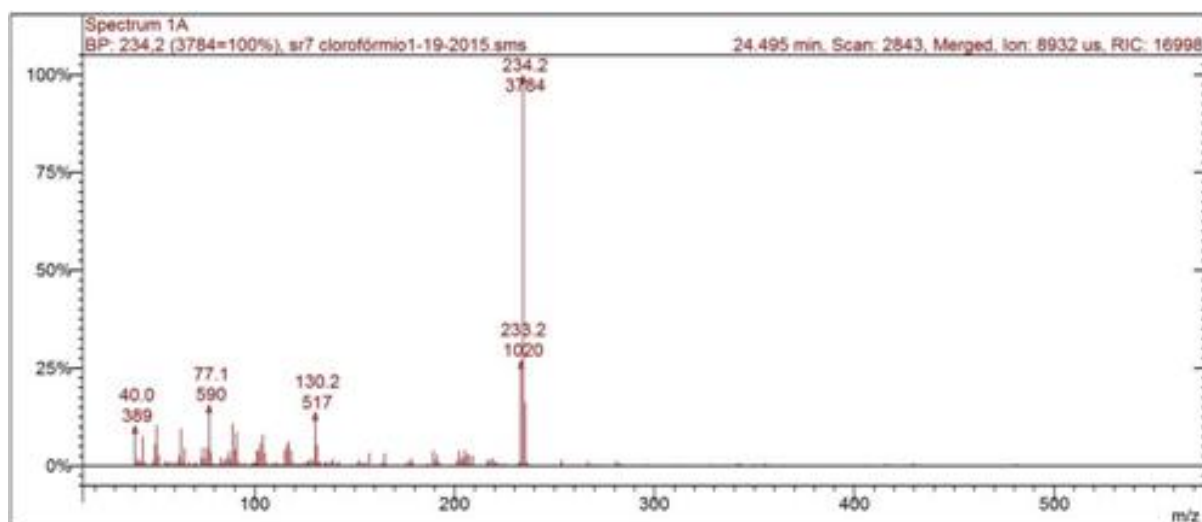


Figura 12: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-tolil)-1H-pirazol (**3b**).

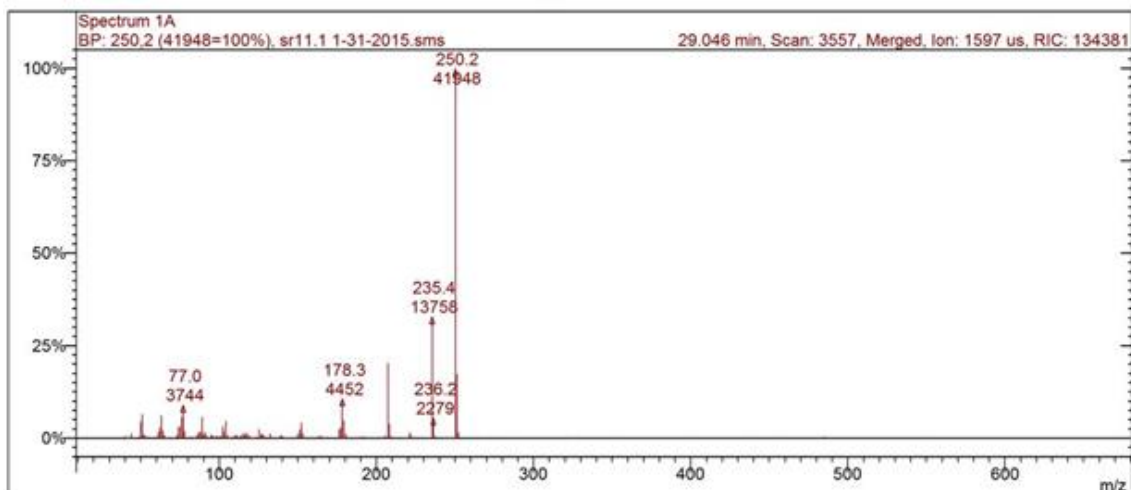


Figura 13: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (3c).

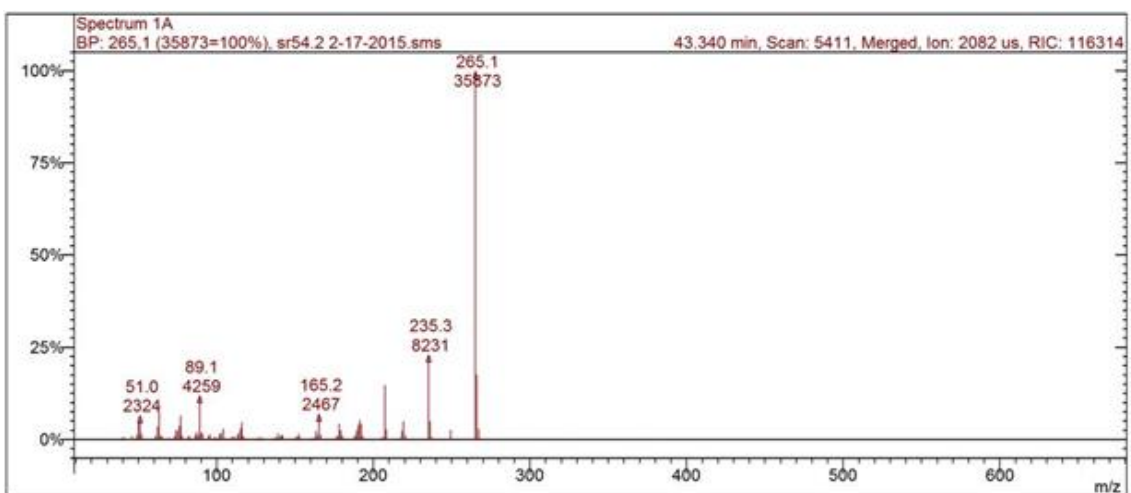


Figura 14: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (3d).

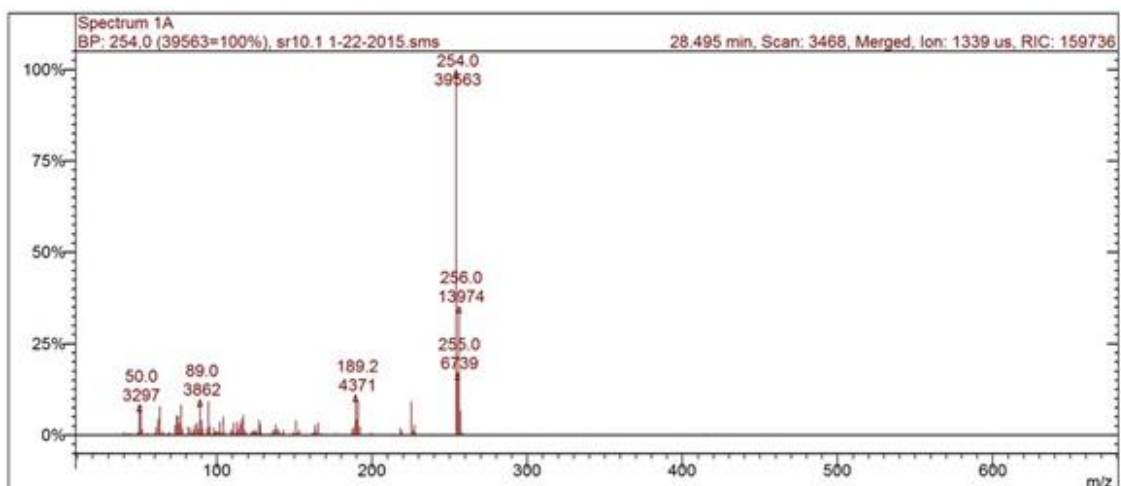


Figura 15: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol (**3e**).

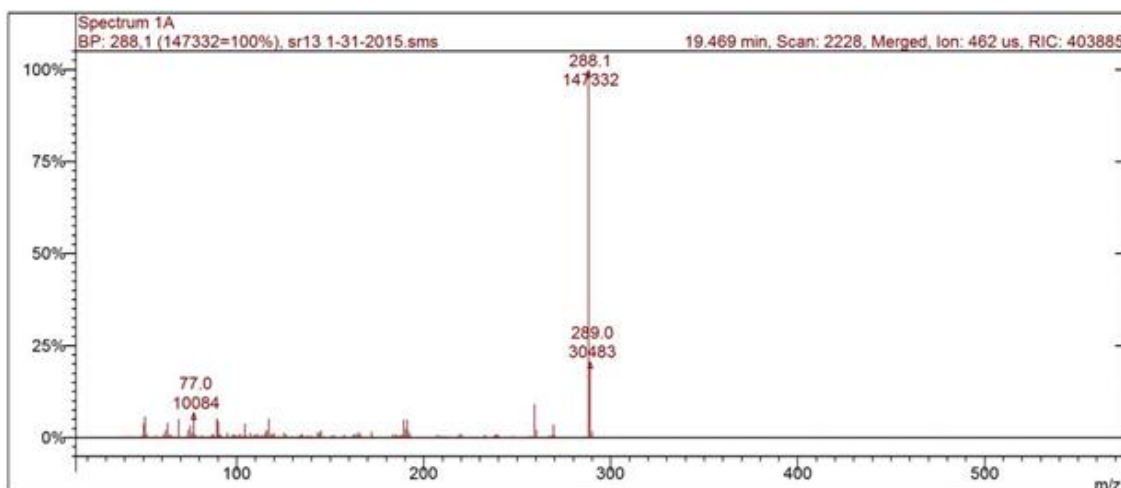


Figura 16: Espectro de massas de baixa resolução do 3-fenil-5-(4-trifluormetilfenil)-1*H*-pirazol (**3f**).