



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
BACHARELADO E LICENCIATURA EM QUÍMICA

IODAÇÃO DE PIRAZÓIS EM MEIO AQUOSO PROMOVIDA POR
ULTRASSOM

JÉSSICA KUNSMINKAS DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. LUCAS PIZZUTI

DOURADOS - MS

Abril/2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
BACHARELADO E LICENCIATURA EM QUÍMICA

JÉSSICA KUNSMINSKAS DA SILVA

IODAÇÃO DE PIRAZÓIS EM MEIO AQUOSO PROMOVIDA POR
ULTRASSOM

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal da Grande Dourados como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de Licenciada e Bacharel em Química aprovado pela banca examinadora:

Prof. Dr. Lucas Pizzuti (Orientador - UFGD)

Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Claudio Nogueira

Membro examinador (UFGD)

Prof. Dr. Leonardo Martins

Membro examinador (UFGD)

Dourados/MS,

Abril de 2016

*Trabalho dedicado aos meus pais e irmã que sempre
foram inspiração e motivação para a
conquista de meus objetivos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a minha família (pai, mãe, irmã e avô) que me apoiaram e, mesmo de longe, sempre estiveram comigo, me enviando boas energias e me incentivando a buscar meus sonhos e aproveitar qualquer boa oportunidade.

A amigos importantíssimos que fiz durante estes quase sete anos: Glads Thais, Fernanda Pinheiro, Miriã Codignola, Augusto Ferreira, Adriana Capioto, Douglas Henrique, Danilo Yano, Marcia Franco e tantos outros colegas que fizeram parte de grupos de estudo, grupos de pesquisa, e também com quem compartilhei muitas risadas e outros momentos bons.

Ao professor Lucas, pelas orientações durante os anos de participação em seu grupo de pesquisa como aluna de iniciação científica e também durante a escrita deste presente trabalho.

Ao professor Cristiano Raminelli (Unifesp), quem auxiliou na elaboração deste projeto e sempre demonstrou apoio ao desenvolvimento do mesmo.

A professores e mentores da UFGD com quem tive o prazer de aprender. Em especial professor Magno Trindade, com quem aprendi não apenas química, mas também muitas lições de vida que me motivaram e me motivará sempre.

E, claro a Deus, pois mesmo nos meus momentos de dúvidas e impaciência, Ele se manteve comigo e caminhou ao meu lado.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns dos principais heterociclos.....	1
Figura 2. Fármacos comerciais contendo grupos heterocíclicos.....	2
Figura 3. Estrutura geral de um pirazol e sua numeração.....	3
Figura 4. Alguns fármacos comerciais contendo anel pirazolínico.....	4
Figura 5. Estabilização de carbocátion por grupo substituinte ativador.....	10
Figura 6. Espectro de RMN H^1 do composto 1-fenil-3,5-dimetilpirazol.....	20
Figura 7. Espectro de RMN H^1 do composto 1-fenil-4-iodo-3,5-dimetilpirazol.....	20
Figura 8: Espectro de RMN C^{13} do composto 1-fenil-1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol.....	21
Figura 9: Espectro de RMN C^{13} do composto 1-fenil-1 <i>H</i> -4-iodo-3,5-dimetilpirazol.	22
Figura 10: Espectro de RMN H^1 do composto 3-fenil-1 <i>H</i> -4-iodo-5-metilpirazol.....	28
Figura 11: Espectro de RMN C^{13} do composto 3-fenil-1 <i>H</i> -4-iodo-5-metilpirazol.....	28
Figura 12: Espectro de RMN H^1 do composto 1,3-difenil-4-iodo-5-metilpirazol.....	29
Figura 13: Espectro de RMN C^{13} do composto 1,3-difenil-4-iodo-5-metilpirazol.....	29
Figura 14: Espectro de RMN H^1 do composto 1 <i>H</i> -4-iodopirazol.....	30
Figura 15: Espectro de RMN C^{13} do composto 1 <i>H</i> -4-iodopirazol.....	30
Figura 16: Espectro de massas de baixa resolução do composto 4-iodo-1 <i>H</i> -3,5-metilpirazol.....	32
Figura 17: Espectro de massas de baixa resolução do composto 3-fenil-4-iodo-1 <i>H</i> -5-metilpirazol.....	32
Figura 18: Espectro de massas de baixa resolução do composto 3,5-difenil-4-iodo-1 <i>H</i> pirazol.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese dos pirazóis precursores.....	17
Tabela 2. Obtenção dos compostos iodados.....	28
Tabela 3. Dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos iodados.....	23

LISTA DE ABREVIACÕES

AcOEt – Acetato de etila

CAN – Hexanittrato de cério e amônio

CCD – Cromatografia de camada delgada

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

CG/EM – Cromatografia gasosa acoplada a um espectro de massas

EtOH – Etanol

IBD – Diacetato de iodobenzeno

K - Kelvin

KHz – Kiloherzt

MHz - Megahertz

NIS – *N*-iodosuccinimida

RMN ¹H – Espectro de ressonância magnética de hidrogênio 1

RMN de ¹³C - Espectro de ressonância magnética de carbono 13

T.a. – Temperatura ambiente

TMS - Trimetilsilano

US - Ultrassom

RESUMO

Os pirazóis possuem grande importância para a síntese orgânica, principalmente na química de fármacos, devido a sua alta atividade biológica. Os 4-iodopirazóis vêm sendo explorados como materiais de partida para química de acoplamento cruzado e em reações de troca iodo-metal, focando na síntese desses compostos biologicamente importantes. Estes 4-iodopirazóis representam grande interesse para a química verde, pois sua síntese por métodos convencionais produz grande quantidade de resíduos, além do longo tempo de reação necessário. Neste trabalho, as sínteses dos pirazóis de partida, via ultrassom, foram realizadas utilizando metodologia já existente. As sínteses de iodação dos pirazóis foram efetuadas utilizando I_2/H_2O_2 em meio aquoso, variando-se o tempo de reação no ultrassom e a proporção de reagentes. Os rendimentos obtidos variam entre 44% e 78%.

Palavras Chaves: iodopirazóis; química verde; ultrassom.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1. Objetivo geral	5
2.2. Objetivos específicos	5
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3.1. Iodação de pirazóis	6
3.2. Efeitos do substituinte	9
4. MATERIAIS E MÉTODOS	11
4.1. Reagentes	11
4.2. Instrumentações	11
4.3. Procedimentos para síntese dos pirazóis	12
4.4. Síntese dos pirazóis iodados	13
4.5. Dados físicos e espectroscópicos dos compostos 3a-f:	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5.1. Obtenção dos pirazóis precursores	17
5.2. Obtenção dos 4-iodopirazóis	17
5.3. Proposta de mecanismo para a iodação dos pirazóis	19
5.4. Caracterização dos compostos	19
6. CONCLUSÃO	24
7. REFERÊNCIAS	25

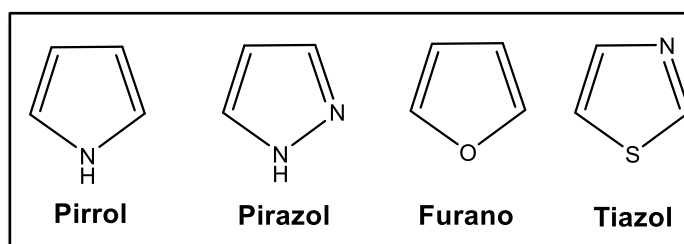
1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são compostos cíclicos que possuem como característica principal a presença de um heteroátomo como um de seus membros. Apresentam grande importância para os estudos em síntese orgânica, devido à grande diversidade e complexidade de suas estruturas e, especialmente, pela atividade biológica por eles apresentada¹.

Estes compostos estão intensamente presentes na natureza, constituindo funções importantes na formação de diversos organismos, como na composição do DNA e RNA, representados pelas bases nitrogenadas².

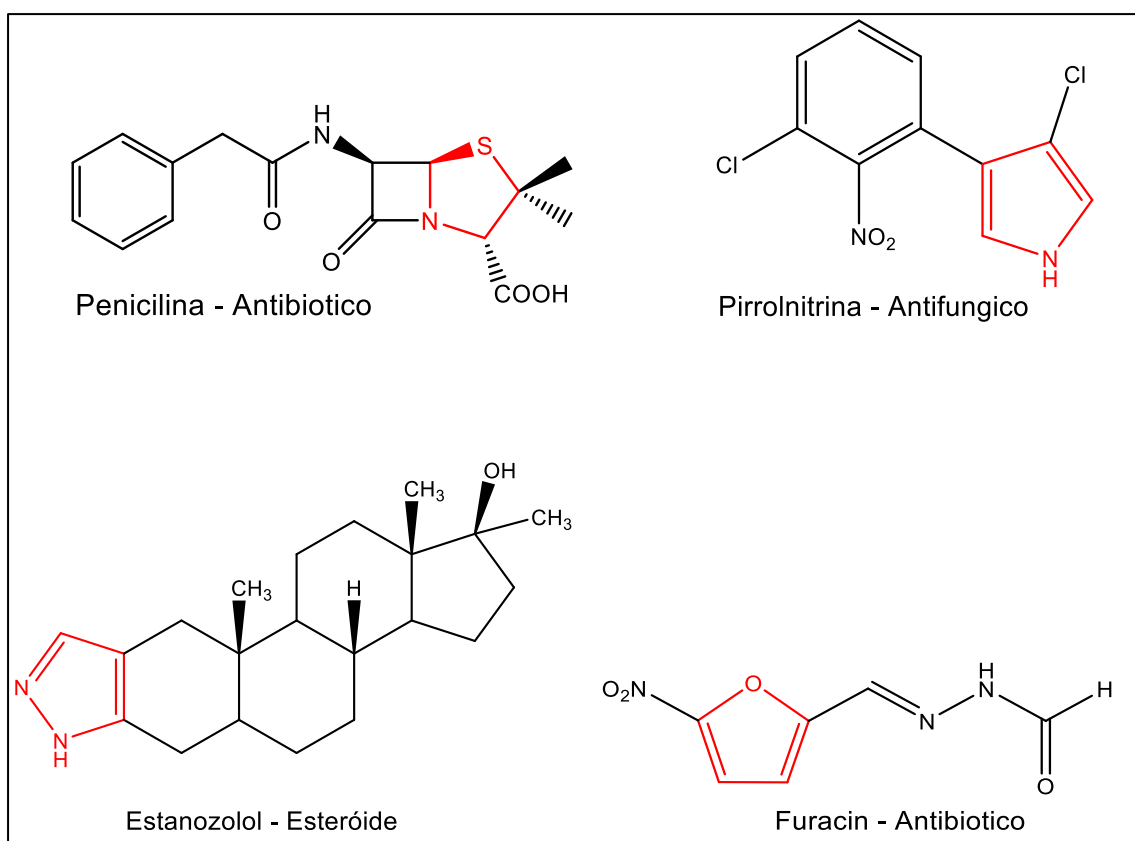
São diversos os grupos de heterociclos existentes, dos quais os mais abundantes e com maior funcionalidade são anéis com a presença dos heteroátomos N, O e S (**Figura 1**).

Figura 1 – Alguns dos principais heterociclos.



Muitos destes compostos são amplamente utilizados na indústria farmacêutica (**Figura 2**), como na produção de antibióticos, hormônios e vitaminas³⁻⁵.

Figura 2 – Fármacos comerciais contendo anéis heterocíclicos.



Química verde é o ramo da ciência que visa a produção e desenvolvimento de processos e produtos químicos que causem menores danos ao meio ambiente e à saúde dos seres vivos. Mais do que mera prevenção à poluição, sua aplicação ocorre por meio de medidas sustentáveis implantadas nas áreas de pesquisa e indústria⁶.

Com este intuito, líderes e cientistas do mundo todo vêm se reunindo ao longo das últimas décadas desenvolvendo estas medidas e testando suas aplicações. A partir destas reuniões, foram criados os *12 princípios básicos da Química Verde*, para aplicação industrial e em pesquisas acadêmicas. Estes 12 princípios são⁶:

- 1) *Prevenção*, prevenindo a formação de subprodutos de reação;
- 2) *Economia de átomos*, para que haja a máxima conversão de átomos de reagentes aos produtos;
- 3) *Produção de compostos menos tóxicos*, fazendo possíveis substituições de compostos utilizados durante os processos, minimizando a toxicidade;
- 4) *Desenvolvimento de compostos seguros*, produzindo compostos com níveis tóxicos mais baixos;

5) *Diminuição de solventes e reagentes auxiliares*, desenvolvendo processos que utilizem menores quantidades destes;

6) *Eficiência energética*, com utilização de condições normais de temperatura e pressão nos processos;

7) *Substâncias recicláveis*, havendo reutilização de produtos ou subprodutos de reações;

8) *Redução de derivativos*, (ex. grupos protetores) para evitar formação de subprodutos indesejáveis;

9) *Catálise*, o que aumenta velocidade e rendimento dos processos e reações;

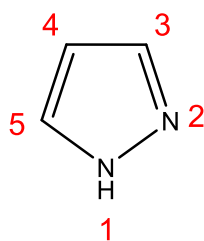
10) *Desenvolvimento de compostos para auto degradação*, produtos que não persistam no meio ambiente por muito tempo, com degradação própria;

11) *Análises em tempo real para prevenir poluição*, uso de métodos analíticos em tempo real do processo, controlando a formação dos produtos;

12) *Química segura para prevenir acidentes*, uso de substâncias mais seguras, à fim de evitar incêndios e/ou explosões.

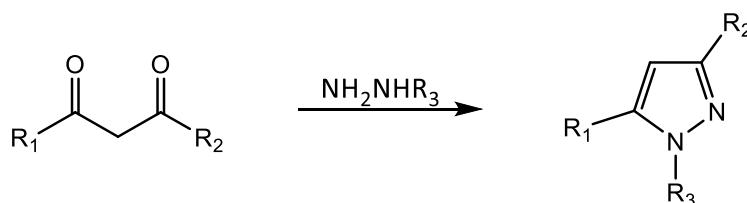
O pirazol é um composto aromático heterocíclico, pertencente à classe dos azóis, constituído de 5 membros, contendo uma ligação adjacente N-N em sua estrutura (**Figura 3**).

Figura 3 – Estrutura geral de um pirazol e sua numeração.



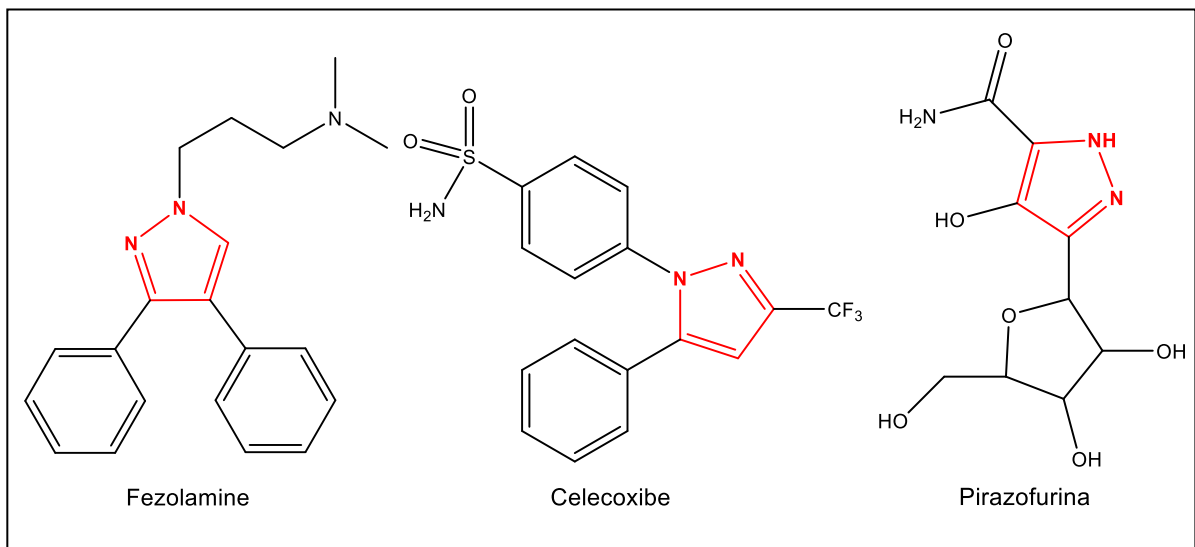
Sua obtenção ocorre principalmente através da ciclocondensação de compostos 1,3-dicarbonílicos com um grupo hidrazina (**Esquema 1**)⁷.

Esquema 1



Seus derivados representam grande interesse particular na indústria de fármacos por serem principais precursores na síntese de compostos antidepressivos⁸ (a), antitumorais⁹ (b) e anti-inflamatórios^{10,11} (c).

Figura 4 - Alguns fármacos comerciais contendo anel pirazolínico.



Recentes estudos exibiram a grande funcionalidade na posição 4 de diversos derivados de anéis pirazolínicos¹². Os 4-iodopirazóis, por exemplo, são importantes grupos intermediários à química de acoplamento-cruzado e troca iodo-metal¹³, como nas reações propostas por Suzuki¹⁴, Heck¹², Sonogashira¹⁵. Os pirazóis iodados podem ser obtidos através de reações de substituição aromática eletrofílica, entre o pirazol precursor e um composto precursor de iodo¹⁶.

No entanto, as metodologias existentes para a síntese dos 4-iodopirazóis não correspondem de maneira efetiva aos princípios básicos da química verde, como a prevenção na geração de resíduos, eficiência energética e uso de solventes e materiais mais seguros.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

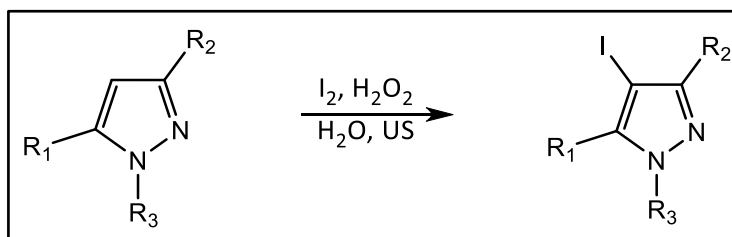
Este trabalho tem como principal objetivo:

Realizar as reações de iodação em uma série de pirazóis em meio aquoso, promovida por ultrassom.

2.2. Objetivos específicos

- 1) Sintetizar todos os pirazóis de interesse para a posterior iodação dos mesmos.
- 2) Obter os 4-iodopirazóis, propondo uma síntese limpa utilizando o sistema I_2/H_2O_2 em meio aquoso promovida por ultrassom, como mostrado no esquema a seguir:

Esquema 2



- 3) Diminuir tempo de reação com a utilização do ultrassom.
- 4) Minimizar a produção de resíduos tóxicos das etapas sintéticas.
- 5) Eliminar etapas de purificação como colunas cromatográficas ou cristalização dos produtos obtidos.

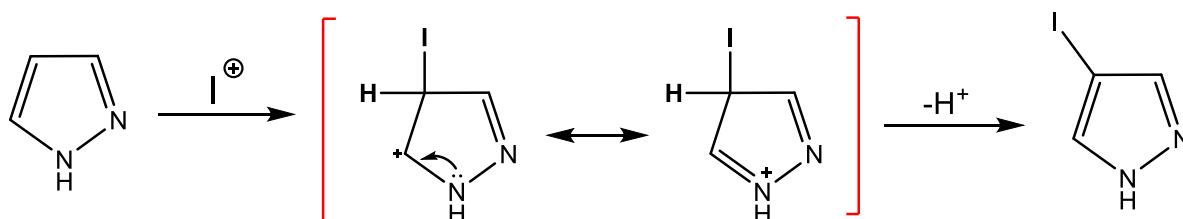
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Iodação de pirazóis

O pirazol possui um grande caráter nucleofílico, o que possibilita agir como o nucleófilo em reações de substituição aromática eletrofílica. Seu caráter básico também garante maior reatividade comparado a outros grupos azóis. Ao reagir com um composto doador de iodo, sofre uma halogenação, na qual é determinada pela substituição do átomo de hidrogênio pelo átomo de iodo positivamente carregado¹⁷.

Diversos estudos demonstram a posição C4 como seletiva para ocorrência da substituição no anel pirazolínico, sendo a obtenção da substituição em C3 e C5 desconhecidas^{18,19}. A ligação N-N diminui a densidade de cargas em C3 e C5, favorecendo o ataque nucleofílico da posição C4. A maior reatividade desta pode ser observada pela estabilização de cargas do estado de transição através das estruturas de ressonância da substituição²⁰ (**Esquema 3**).

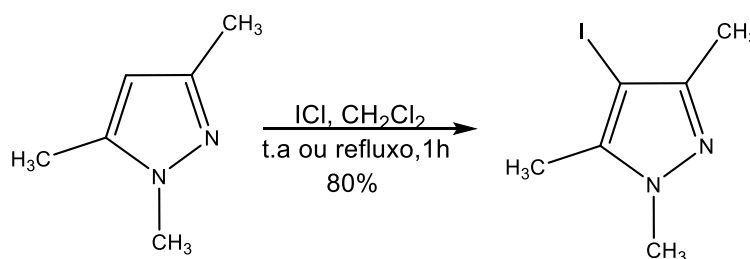
Esquema 3



O par de elétrons livre do nitrogênio da posição um estabiliza a carga positiva gerada pela substituição eletrofílica, configurando assim maior estabilidade na transição.

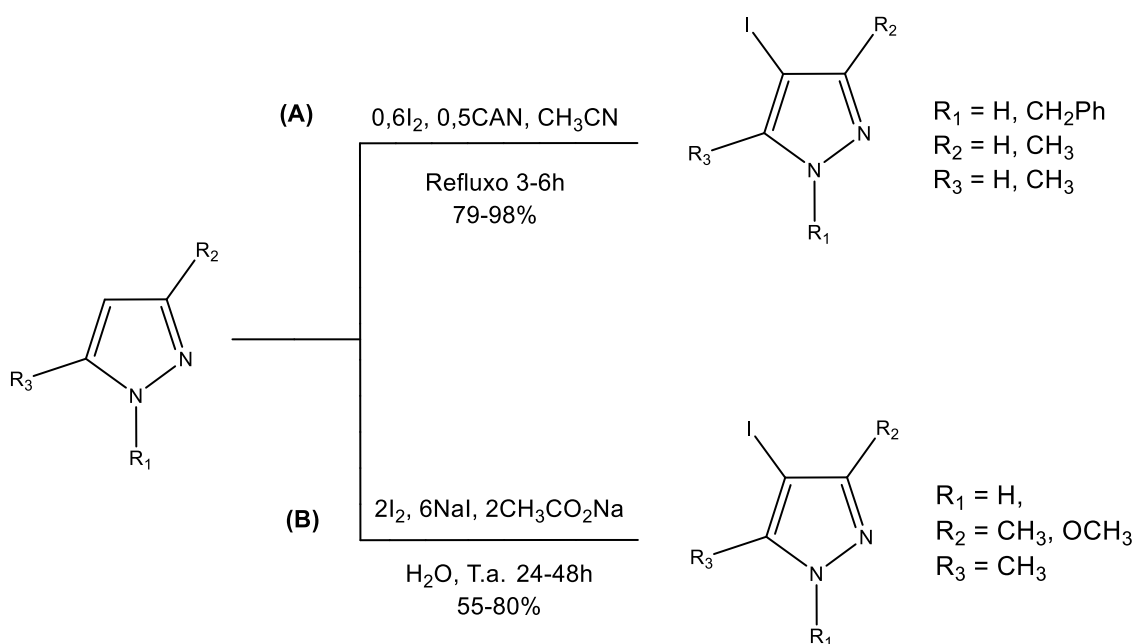
Diferentes metodologias para síntese dos compostos iodados foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos. Ohsawa e colaboradores (1988) prepararam 4-iodo-1,3,5-trimetilpirazol, utilizando solução de monocloreto de iodo (ICl) em diclorometano, reagindo com 1,3,5-trimetilpirazol, obtendo rendimentos de até 80% (**Esquema 4**)²⁰.

Esquema 4



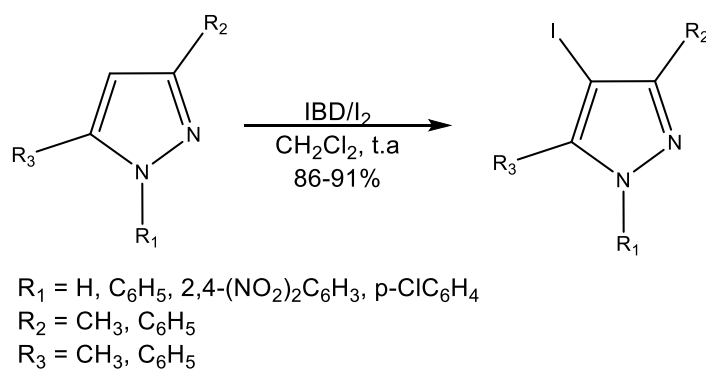
Rodriguez-Franco e colaboradores (2001) desenvolveram dois diferentes métodos para a preparação de alquil-iodopirazóis. Primeiramente, em condições de refluxo, foram reagidos os alquil-pirazóis de interesse com 0,6 equivalente de iodo molecular e 0,5 equivalente CAN (hexanittrato de cério e amônio) em acetonitrila, de 3-6h, **Esquema 5 (A)**. No experimento posterior, reagiram-se os alquil-pirazóis com 2 equivalentes de iodo molecular, 6 equivalentes de iodeto de sódio e 2 equivalentes de acetato de sódio, em água, de 24-48h em temperatura ambiente, **Esquema 5 (B)**²¹.

Esquema 5



Em 2003, Cheng, Chen e Zheng propuseram experimentos de iodação em pirazóis utilizando IBD (diacetato de iodobenzeno), um agente oxidante já utilizado em experimentos de iodação em compostos aromáticos, que proporciona condições reacionais mais brandas e facilidade de manipulação^{14,23}. Os pirazóis de interesse foram submetidos ao sistema IBD/I₂ em diclorometano, em temperatura ambiente, e obtidos em altos rendimentos (**Esquema 6**)²².

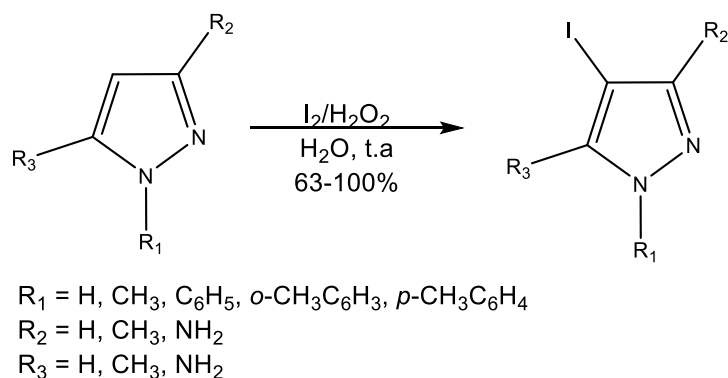
Esquema 6



Com a crescente elaboração de metodologias mais limpas, atribuindo-se aos princípios de química verde, várias pesquisas foram realizadas para a incorporação de água como solvente em síntese orgânica. Kim e colaboradores (2008) desenvolveram estudos para a iodação de compostos pirazolínicos utilizando o sistema I_2/H_2O_2 e água como único solvente (**Esquema 7**). Através deste sistema, temos a redução do iodo molecular, gerando a diferença na densidade de cargas entre a ligação $I-I^{2+}$.

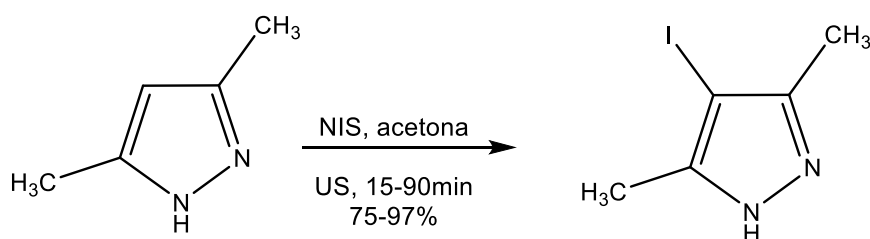
Os experimentos foram conduzidos à temperatura ambiente e demonstraram bons rendimentos, além de garantir a eliminação de etapas de purificação por coluna cromatográfica em alguns dos compostos¹³.

Esquema 7



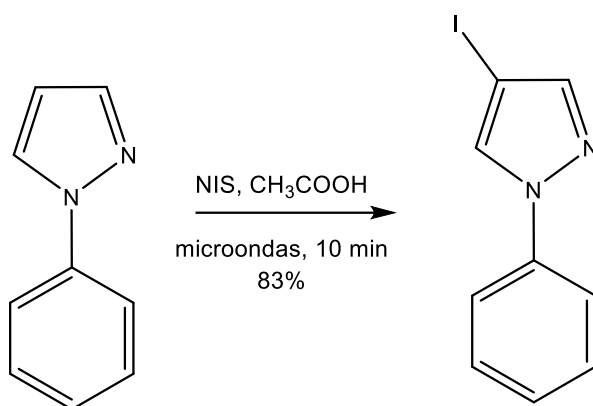
Outro desafio aos pesquisadores era a busca por métodos energeticamente eficientes, diminuindo o tempo de reação para iodação. Desta maneira, foram desenvolvidas sínteses de 4-iodopirazóis utilizando micro-ondas ou ultrassom como fontes de energia¹⁵. Além de diminuir o tempo de reação, o uso da sonoquímica na síntese destes compostos auxiliou na prevenção da rápida decomposição dos compostos iodados²³. Deste modo, Stefani e colaboradores (2005) testaram a iodação do 3,5-dimetilpirazol reagindo-se com *N*-iodosuccinimida (NIS) em acetona via ultrassom (**Esquema 8**) obtendo o composto em bom rendimento e menor tempo e, ainda, eliminando etapa de purificação do produto final²⁵.

Esquema 8



O uso de micro-ondas em síntese orgânica vem demonstrando maior seletividade e diminuição na geração de resíduos, além de acelerar o processo¹¹. Em recente estudo, Li, Kakarla e Garritz (2007) obtiveram 4-iodo-fenilpirazol reagindo fenilpirazol com *N*-iodosuccinamida em ácido acético (**Esquema 9**), com apenas 10 minutos de reação²⁶.

Esquema 9

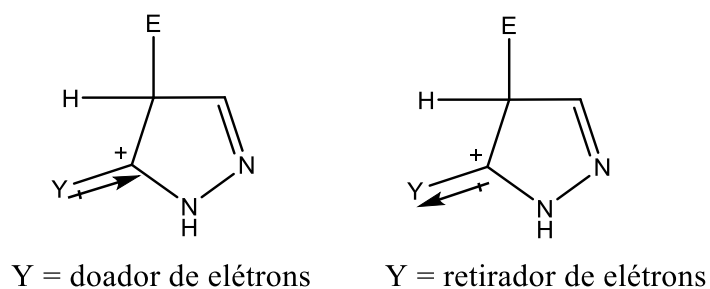


3.2. Efeitos do substituínte

Os pirazóis podem ser facilmente submetidos a reações de substituição eletrofílica, devido ao seu grande caráter nucleofílico. A velocidade e o grau de conversão do pirazol ao produto substituído são expressivamente determinados pelos substituintes contidos no anel²⁷.

Os substituintes de um composto podem influenciar na reatividade deste de diversas maneiras. Uma delas refere-se ao efeito indutivo doador ou retirador de elétrons²⁸. Um substituinte doador de elétrons aumenta a densidade eletrônica sobre o composto o que, por sua vez, aumenta seu caráter nucleofílico, ao contrário de um substituinte retirador de elétrons que provoca desativação no anel, diminuindo a reatividade do composto. Um grupo ativador auxilia na estabilização do carbocátion formado na estrutura intermediária durante a reação de substituição. Já um grupo desativador desestabiliza o carbocátion gerado (**Figura 5**)²⁹.

Figura 5 - Estabilização de carbocátion por grupo substituinte ativador.



Outro fator determinado pela natureza do substituinte é o efeito estéreo, que relaciona-se com o tamanho dos grupos substituintes de um composto. O tamanho de um grupo substituinte pode influenciar diretamente na reatividade dos compostos envolvidos em uma reação. Substituintes volumosos podem gerar um impedimento estéreo, efeito ocasionado por forças de repulsão entre os elétrons destes grupos³⁰.

Em uma reação de substituição aromática eletrofílica, por exemplo, a presença de substituintes maiores dificulta a aproximação do eletrófilo devido à estas forças de repulsão eletrônica e assim, diminui a reatividade³⁰.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.Reagentes

- Acetato de Etila
- Acetilacetona
- Água destilada
- Água oxigenada
- Benzoilacetona
- Difetilpropadienona
- Etanol
- Hexano
- Hidrazina hidratada
- Iodo molecular
- Fenilhidrazina
- Sulfato de magnésio
- Tetrametoxipropano
- Tiosulfato de sódio

4.2.Instrumentações

As reações de síntese dos pirazóis e iodopirazóis foram conduzidas utilizando uma sonda conectada a um aparelho de ultrassom Sonics Vibracell de 500 W operando a 20 KHz a 20% da potência máxima. O progresso das reações foi monitorado por CCD. Os pontos de fusão dos produtos sólidos foram determinados em capilares abertos em um equipamento Instrutherm DF-3600 II. As sínteses e análises de pontos de fusão foram realizados no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular (LSCM) da Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia (FACET).

Posteriores análises foram realizadas para confirmação da obtenção dos iodopirazóis. Espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um equipamento Varian 431/210 CG/EM da FACET. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C) em tubos de 5 mm a 298 K em CDCl_3 usando TMS como referência interna pelo professor Alex Fabiani Claro Flores da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), juntamente com as análises de espectros de massa de alta resolução.

4.3.Procedimentos para síntese dos pirazóis

Para a obtenção dos compostos **2a-e**, reagiu-se 1 equivalente do composto 1,3-dicarbonílico apropriado e 1,1 equivalente das respectivas hidrazinas, adicionando-se 15-20 mL do solvente utilizado, por 10-25 minutos no ultrassom (**Esquema 11**). Os produtos foram extraídos utilizando-se acetato de etila ou clorofórmio como solvente. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄), seguindo de filtração e rotaevaporação do solvente sob pressão reduzida.

Síntese do 1H-3,5-dimetilpirazol (5a): reagiu-se acetilacetona com 1H-hidrazina, utilizando água como solvente, com tempo de 10 minutos de reação no ultrassom. Obteve-se um sólido esbranquiçado.

Síntese do 1-fenil-3,5-dimetilpirazol (5b): reagiu-se acetilacetona com 1-fenil-hidrazina, utilizando etanol como solvente, com tempo de 10 minutos de reação no ultrassom, obtendo-se um líquido marrom como produto final.

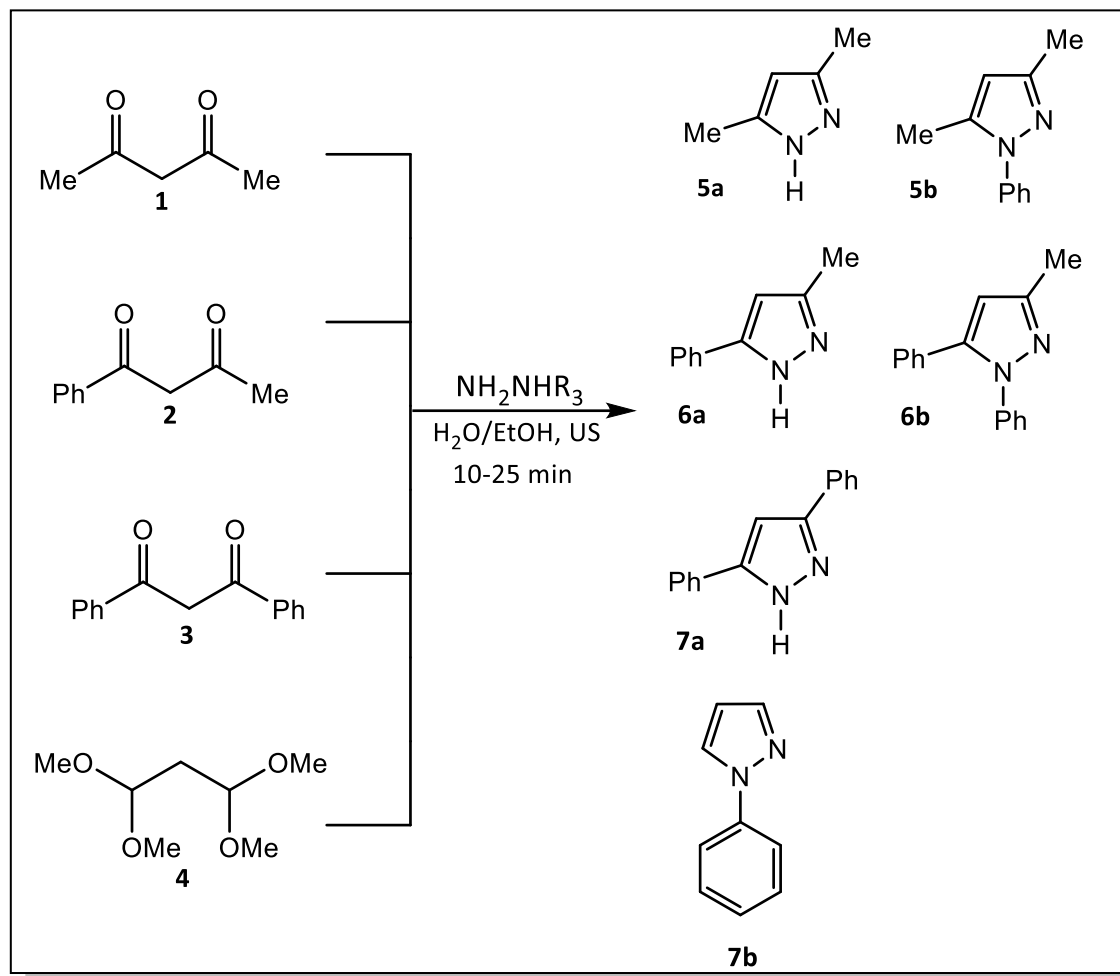
Síntese do 1H-3-fenil-5-metilpirazol (6a): reagiu-se benzoilacetona e 1H-hidrazina, em etanol por 20 minutos de reação no ultrassom. Obteve-se o produto sólido branco, puro.

Síntese do 1,5-difenil-3-metilpirazol (6b): reagiu-se benzoilacetona e 1-fenil-hidrazina, em etanol, deixando-se em reação no ultrassom por 20 minutos, obtendo-se um líquido marrom como produto.

Síntese do 1H-3,5-difenilpirazol (7a): reagiu-se 1,3-difenil-propadienona com 1H-hidrazina, utilizando etanol como solvente, deixando por 25 minutos de reação no ultrassom. Deixou-se a solução em repouso por 1 dia. Decantou-se cristais transparentes do produto.

Síntese do 1-fenilpirazol (7b): reagiu-se tetrametoxipropano com 1-fenil-hidrazina, em etanol como solvente, por 10 minutos no ultrassom. Da solução extraída obteve-se o produto, óleo marrom.

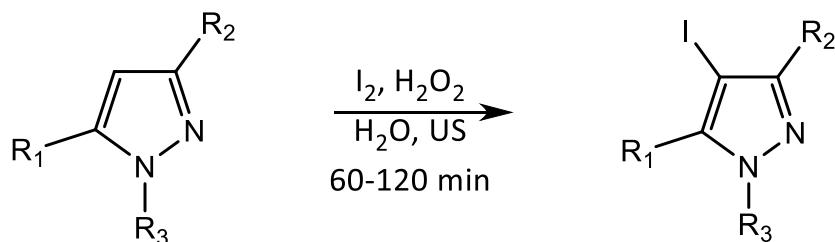
Esquema 11



4.4. Síntese dos pirazóis iodados

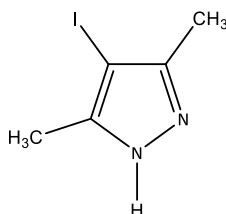
Para a iodação dos pirazóis, utilizou-se 1 equivalente de iodo para 2 equivalentes de peróxido de hidrogênio, adicionando-se 20 mL de água como solvente (**Esquema 12**). Para a extração dos produtos iodados utilizou-se acetato de etila (AcOEt) e tiosulfato de sódio (NaS_2O_3) como agente redutor do iodo. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4) e em seguida filtrou-se e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. Os compostos **9b** e **10a** necessitaram de etapas de purificação, que foram realizadas por coluna cromatográfica, utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (2:1) como eluente. A obtenção dos produtos de interesse devidamente puros foi confirmada através de análises de espectrometria de massas, espectrometria de massas em alta resolução e espectrometria de RMN.

Esquema 12



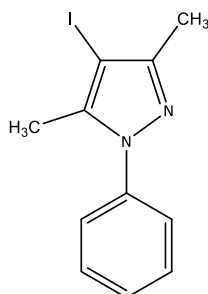
4.5.Dados físicos e espectroscópicos dos compostos

1*H*-4-iodo-3,5-dimetilpirazol (8a):



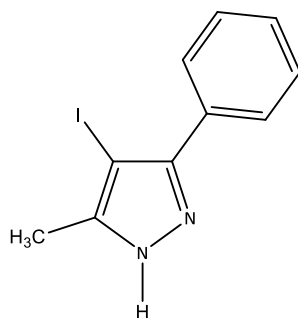
66%, sólido branco; p.f. = 148-151°C; CG/EM: massa exata = 222,97 [m/z (%): 221,8; EMAR [m/z [MH]⁺: calculado: 222.9732, experimental: 222.9728.

1-fenil-4-iodo-3,5-dimetilpirazol (8b):



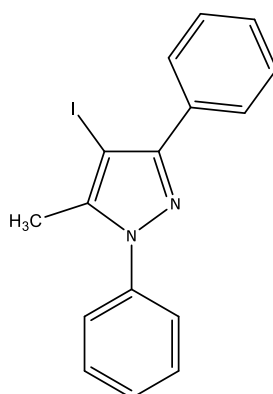
63%, líquido marrom; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,24 (m, 5H_{Ph}), 2,19 (dd, J = 6,23 Hz, CH₃); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 151,1, 141,2, 140,2, 129,5, 128,2, 125,1, 65,9, 14,6, 13,9.

1*H*-3-fenil-4-iodo-5-metilpirazol (9a):



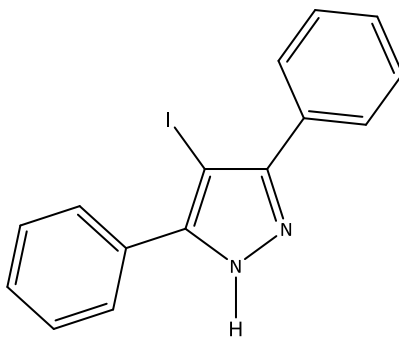
78%, sólido branco; p.f. = 120-122°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,67 (s, 1H, J = 1,0 Hz), 7,38 (m, J = 1,96 Hz, Ph), 2,15 (s, J = 1,64 Hz CH₃); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 149,2, 146,7, 131,5, 128,5, 128,4, 128,4, 128,1, 60,4, 12,7; CG/EM: massa exata = 283,98, [m/z (%): 284,2; EMAR [m/z [MH]⁺: calculado: 284.9889, experimental: 284.9893.

1,3-difenil-4-iodo-5-metilpirazol (9b):



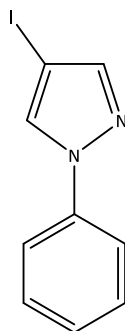
74%, sólido branco; p.f. = 108-111°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,26 (m, H_{Ph} J = 3,33 Hz), 2,40 (dd, CH₃ J = 1,0 Hz); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 151,6, 144, 139,9, 130,2, 130,1, 128,8, 128,7, 128,4, 127,2, 124,6, 66,1, 14,3; EMAR, massa exata = 360,01, [m/z [MH]⁺: calculado: 361,0202, experimental: 361.0211.

3,5-difenil-4-iodopirazol (10a):



44%, cristais brancos; p.f. = 186-188°C; CG/EM: massa exata = 346,00, m/z = 346,3;
EMAR: [m/z [MH]⁺: calculado: 347,0045, experimental: 347,0045.

1-fenil-4-iodopirazol (11b):



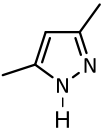
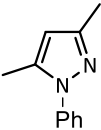
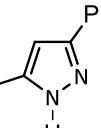
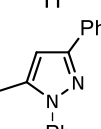
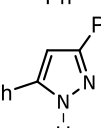
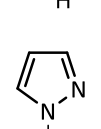
77%, sólido branco; 69-72 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,93 (s, H₅ J = 1,0 Hz) 7,63 (m, H_{Ph} J = 2,64 Hz), 7,43 (m, H₃ J = 1,75 Hz); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 145,9, 139,5, 131,3, 129,4, 127, 119,1, 112,7, 58,7; EMAR: massa exata = 269,97, [m/z [MH]⁺: calculado: 270,9732, experimental: 270,9724.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Obtenção dos pirazóis precursores

Os pirazóis foram obtidos reagindo-se 1 equivalente dos compostos dicarbonílicos para 1.1 equivalente das respectivas hidrazinas em água, por cerca de 10-25 minutos no ultrassom, obtendo-se com rendimentos de 60-99% (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Síntese dos pirazóis precursores.

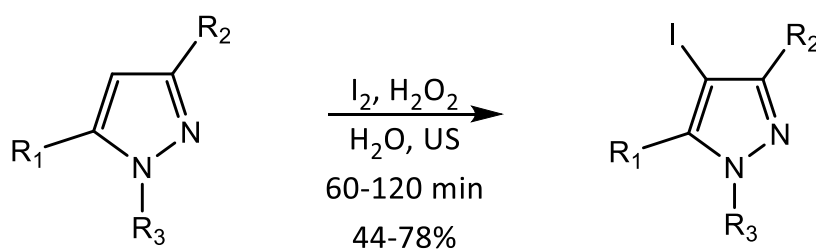
Composto	Nomenclatura	Pirazol	Solvente	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
5a	1 <i>H</i> -3,5-dimetilpirazol		Água	10	75
5b	1-fenil-3,5-dimetilpirazol		Etanol	10	96
6a	1- <i>H</i> -3-fenil-5-metilpirazol		Etanol	20	99
6b	1,3-difenil-5-metilpirazol		Etanol	20	95
7a	3,5-difenilpirazol		Etanol	25	60
7b	1-fenilpirazol		Etanol	10	90

a: Rendimento produto isolado

5.2. Obtenção dos 4-iodopirazóis

Os compostos iodados de interesse foram sintetizados segundo a metodologia proposta, adicionando os pirazóis precursores ao sistema I₂/H₂O₂ em água, com cerca de 60-120 minutos de sonicação. Obteve-se rendimentos de 44-78% (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Obtenção dos compostos iodados.



Composto	Nomenclatura	Pirazol iodado	I ₂ (equiv)	H ₂ O ₂ (equiv)	Tempo (min)	PF (°C)	Rend. (%) ^a
8a	1 <i>H</i> -4-iodo-3,5-dimetilpirazol		1,5	3,0	60	148-151	66
8b	1-fenil-4-iodo-3,5-dimetilpirazol		1,5	3,0	75	--	63
9a	1 <i>H</i> -3-fenil-4-iodo-5-metilpirazol		1,5	3,0	90	120-122	78
9b	1,3-difenil-4-iodo-5-metilpirazol		1,5	3,0	100	108-111	74
10a	3,5-difenil-4-iodopirazol		3,0	6,0	120	186-188	44
11b	1-fenil-4-iodopirazol		1,5	3,0	60	69-72	77

a: Rendimento produto isolado

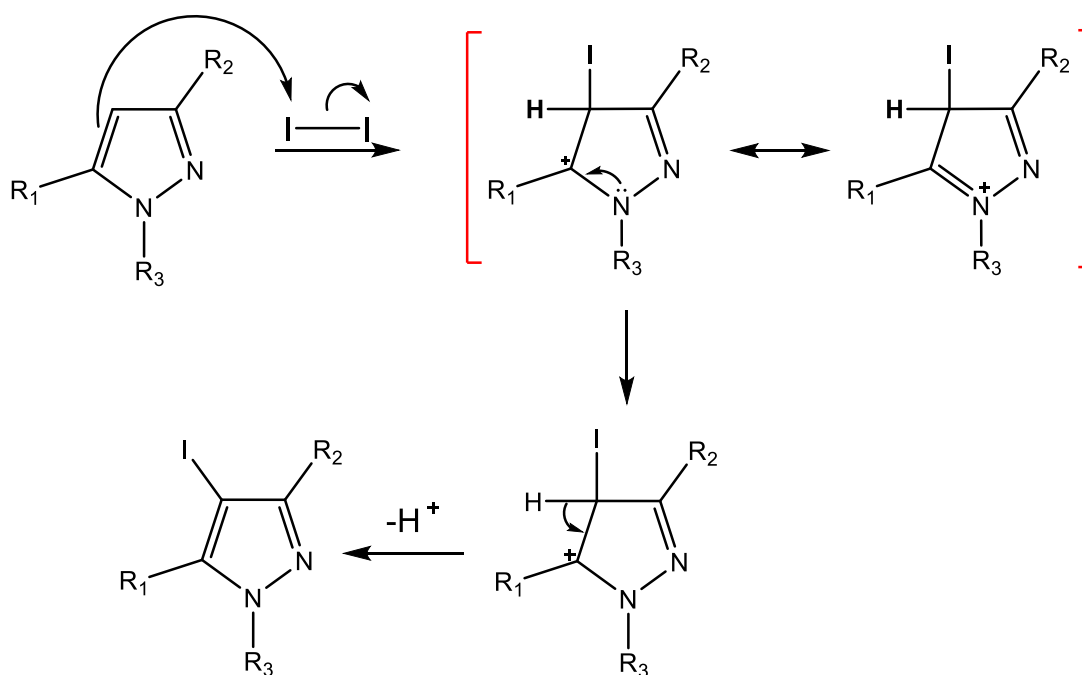
Observa-se que o composto **10a** foi obtido em um baixo rendimento. Podemos relacionar este resultado com o impedimento estérico causado pela presença dos dois grupos fenil em C3 e C5, o que dificultou a aproximação do átomo de iodo que, por sua vez, é um átomo volumoso.

Para os demais compostos obtivemos rendimentos de moderado à bom. Temos como fator determinante a presença de grupos ativadores (H, Me e Ph) que elevam a densidade eletrônica dos pirazóis, aumentando sua reatividade, como já citado na revisão bibliográfica.

5.3. Proposta de mecanismo para a iodação dos pirazóis

Os pirazóis sofrem substituição aromática eletrofílica atuando como nucleófilos, como reportado na presente revisão bibliográfica. No **Esquema 13** podemos observar o ataque da dupla C4=C5 ao átomo de iodo com densidade de carga positiva. O carbocátion intermediário formado é estabilizado a partir da estrutura de ressonância intermediária. Com a eliminação do átomo de hidrogênio através de uma base do meio, a dupla ligação C4-C5 é restaurada, bem como a aromaticidade do composto.

Esquema 13



5.4. Caracterização dos compostos

Os pirazóis precursores e os pirazóis iodados foram caracterizados através de espectros de massas de baixa resolução em um espectrômetro acoplado à um cromatógrafo gasoso (CG-MS) e por espectros de RMN de ¹H e ¹³C à 400 MHz. A partir dos espectros de RMN podemos comparar as estruturas de um pirazol precursor e o mesmo iodado.

Na **Figura 6** temos o espectro de RMN de ¹H do composto precursor **5b** e o espectro do seu respectivo iodado **8b** na **Figura 7**. Podemos observar a obtenção do composto iodado comparando-se a presença do pico correspondente ao hidrogênio da posição C4 em **5b**, região de 5,85 ppm (**Figura 6**), não sendo observado o mesmo pico no espectro obtido do composto **8b** (**Figura 7**).

Figura 6 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-fenil-3,5-dimetilpirazol.

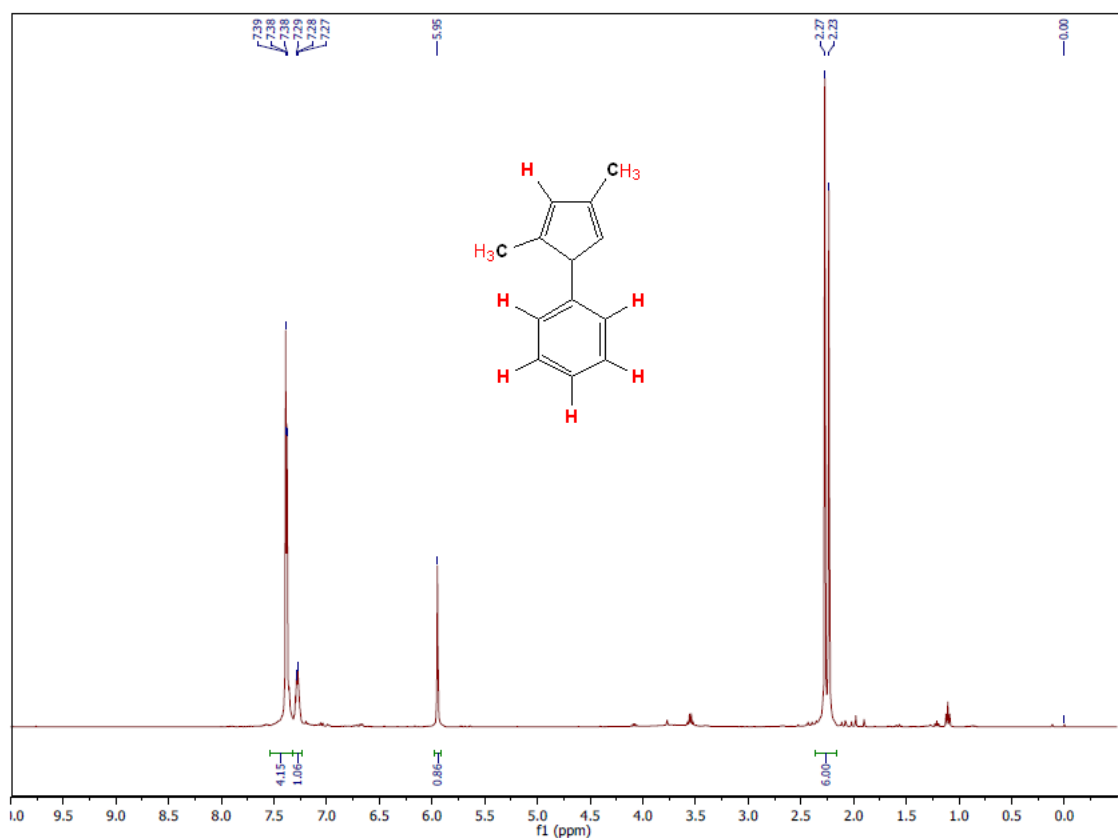
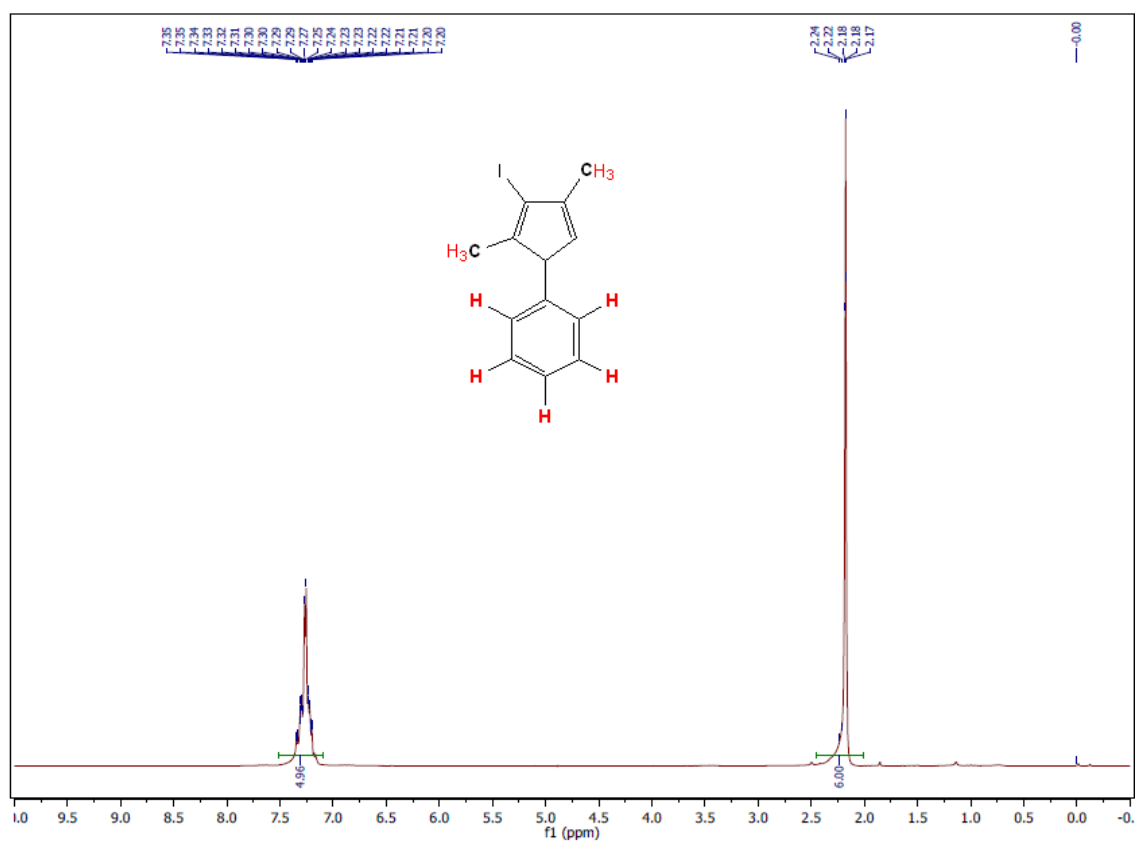


Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-fenil-4-iodo-3,5-dimetilpirazol.



Ainda podemos comparar os espectros de ^{13}C para confirmar a conversão do composto **5b** ao composto **8b**. No espectro do composto **5b** (**Figura 9**), temos um deslocamento maior para o C4 associado ao átomo de hidrogênio, em 106,86 ppm, enquanto que em **8b** (**Figura 8**), o deslocamento do C4 contendo o átomo de iodo encontra-se em deslocamento químico menor do espectro, 65,9 ppm.

Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-fenil-3,5-dimetilpirazol **8b**.

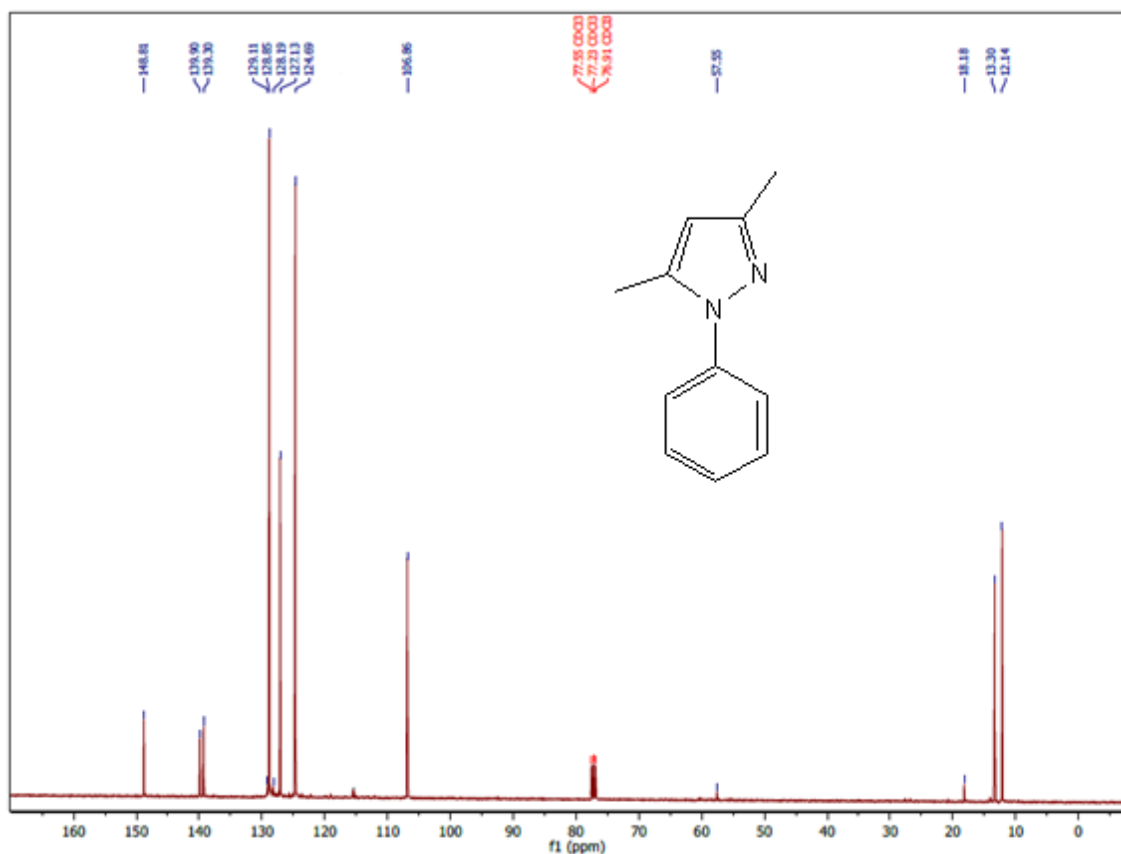


Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-fenil-4-iodo-3,5-dimetilpirazol.

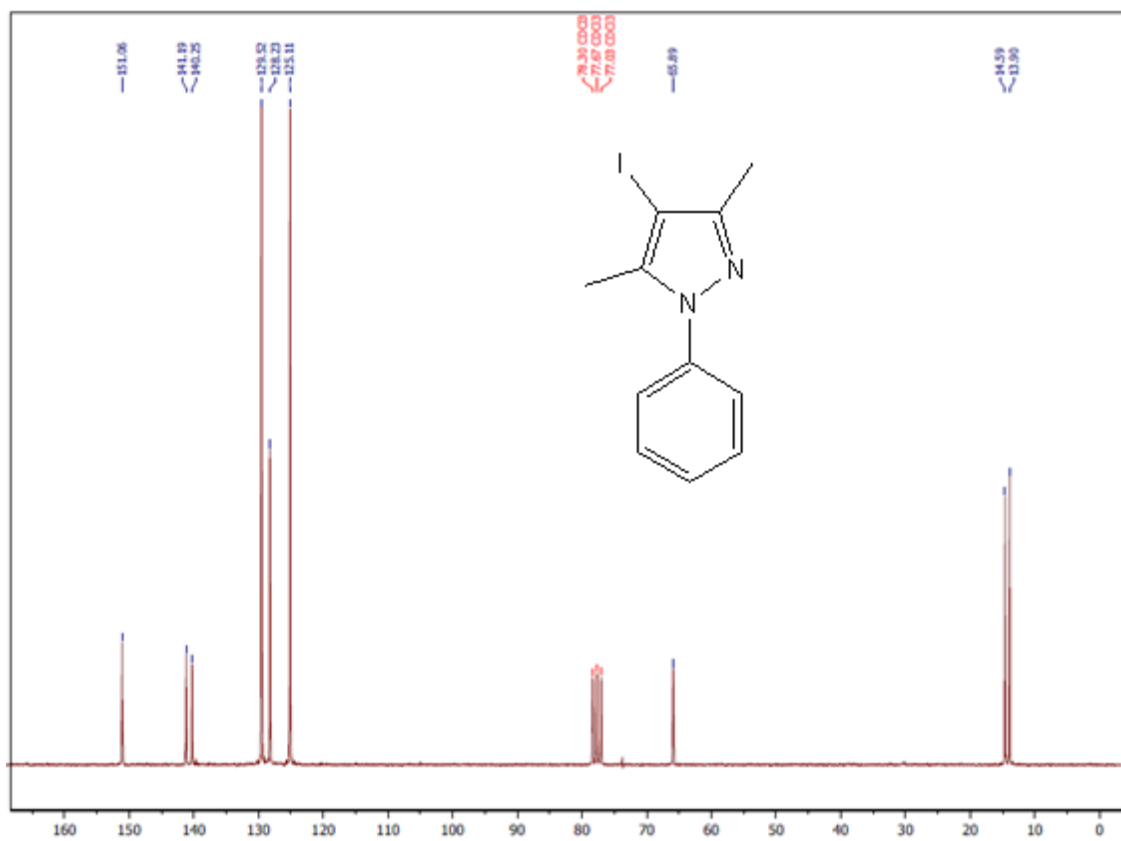
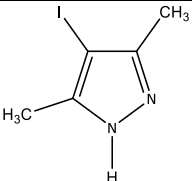
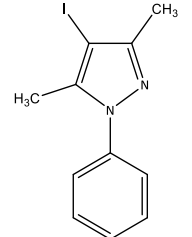
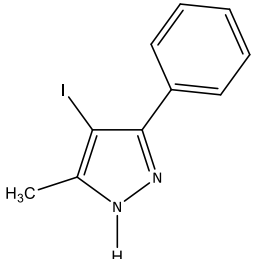
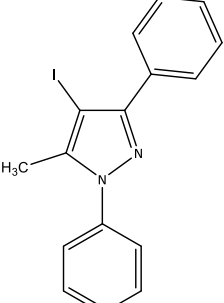
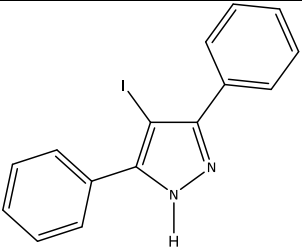
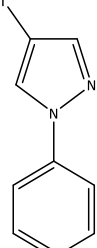


Tabela 3 – Dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos iodados.

Composto	Estrutura	^1H δ ppm	J Hz	^{13}C δ ppm
8a		Não obtidos	Não obtidos	Não obtidos
8b		7,24; 2,19	m = 6,0; dd = 6,23	151,1; 141,2; 140,2; 129,5; 128,2; 125,1; 65,9; 14,6; 13,9
9a		7,67; 7,38; 2,15	1,0; 1,96; 1,64	149,2; 146,7; 131,5; 128,5; 128,4; 128,4; 128,1; 60,4; 12,7
9b		7,26; 2,40	3,33; 1,0	151,6; 144; 139,9; 130,2; 130,1; 128,8; 128,7; 128,4; 127,2; 124,6; 66,1; 14,3
10a		Não obtidos	Não obtidos	Não obtidos
11b		7,93; 7,63; 7,43	1,0; 2,64; 1,75	145,9; 139,5; 131,3; 129,4; 127; 119,1; 112,7; 58,7

6. CONCLUSÃO

A partir dos objetivos estabelecidos para este trabalho, desenvolvemos a metodologia utilizando o sistema I_2/H_2O_2 em água, já previamente utilizado em estudos de iodação de pirazóis, aplicando-se o ultrassom como a fonte de energia para as reações.

Com a utilização do ultrassom, obtivemos a diminuição do tempo de reação para a iodação dos compostos, comparando-se às metodologias já existentes. Garantimos também a minimização da geração de resíduos, bem como a eliminação de etapas de purificação para a maior parte dos compostos finais, contribuindo assim, com os princípios estabelecidos pela química verde.

Realizamos também a caracterização dos produtos, como proposto, com resultados compatíveis aos dados encontrados na literatura para os compostos obtidos, garantindo, assim, resultados satisfatórios.

7. REFERÊNCIAS

1. Pozharskii, A. F.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1985**, 9, 50.
2. Walsh, C. T.; *Tetrahedron Letters*, **2015**, 23, 3075-3081.
3. Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. Kalyani, **2011**, 1, 1152-1170.
4. Gordee, R. S.; Matthews, T. R.; *Applied microbiology*, **1969**, 17, 690–694.
5. Manley, J. B.; Anastas, P. T.; Cue, B. W. *Journal of cleaner production*, **2008**, 6, 743-750.
6. Prado, A. G. S.; *Química Nova*, **2003**, 5, 738-744.
7. Z.-X. Wang and H.-L. Qin, *Green Chem.*, **2004**, 6, 90
8. Badawey, E.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, 33, 349.
9. Bailey, D. M.; Hansen, P. E.; Hlavac, A. G.; Baizman, E. R.; Pearl, J.; Defelice, A. F. and Feigenson, M. E. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 256.
10. (a) Hatheway G. J.; Hansch, C.; Kim, K. H.; Milstein, S. R.; Schimidt, C. L.; Smith, R. N. and Quin, F. R. *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 563; (b) Katayama, H. and Oshiyama, T. *Can. J. Chem.*, **1997**, 75, 913.
11. Fustero, S. et al. *American Chemical Society*, **2011**, 111, 6985.
12. Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Wilson, M. W.; Hoefle, M. L.; Newton, R. S. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 31.
13. Kim, M. M.; Ruck, R. T.; Zhao, D. and Huffman, M. A. *Tetrahedron*. **2008**, 49, 4026-4028.
14. Stauffer, S.R.; Huang, Y.; Coletta, C. J.; Tesdesco, R.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 9, 141.
15. Manfredini, S et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 1279.
16. Pereira, C. M. P., et al. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2008**, 5, 331-335.
17. Joule, J. A. e Mills, K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, **2012**, 2, 109-110.
18. Zora, M.; Kivrak, A; Yazici, C; *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 6726–6742
19. Behr, L. C., Fusco, R. e Jarboe, C. H. *Interscience Publishers*, **2007**, 22, 87.
20. Ohsawa, A.; Kaihoh, T.; Itoh, T.; Okada, M.; Kawabata, C.; Yamaguchi, K.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 3838.
21. Rodríguez-Franco, M. I.; Dorrosnro, I.; Hernández-Higueras, A. I.; Antequera, G. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 863.
22. Cheng, D. P.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G; *Synthetic Communications*, **2003**, 15, 2671-2676.

23. Manson, T.J. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 447.
24. Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6833.
25. Ball, J; Hnatiw, J. *Canadian Journal Of Chemistry*, **2001**.
26. Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, S.W. *Tetrahedron Letter*, **2007**, 48, 4595.
27. Notario, R. et al. *Journal of physic organic chemistry*, **1994**, 7, 657.
28. Bruice, P. Y. *Química Orgânica*. São Paulo: Pearson Prentice Hall, **2006**, 4, 364-630.
29. McMurry, J. *Química Orgânica, Rio de Janeiro*, **1999**, 4, 606-608.
30. Clayden, J et al. *Organic Chemistry. IE - Oxford*, **2000**, 4,139.

ANEXO I – ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C

Figura 10: Espectro de RMN ^1H a 400MHz do composto 3-fenil-1*H*-4-iodo-5-metilpirazol (**9a**) em CDCl_3 .

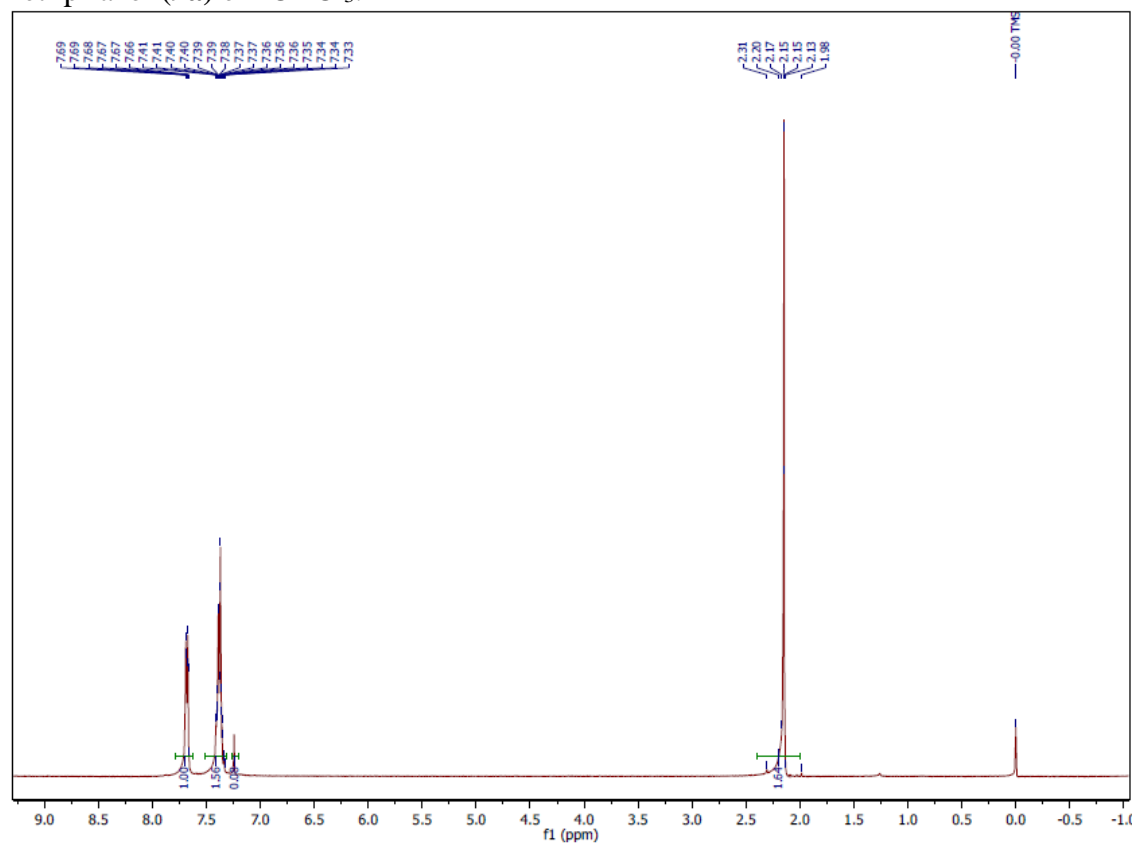


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C a 400MHz do composto 3-fenil-1*H*-4-iodo-5-metilpirazol (**9a**) em CDCl_3 .

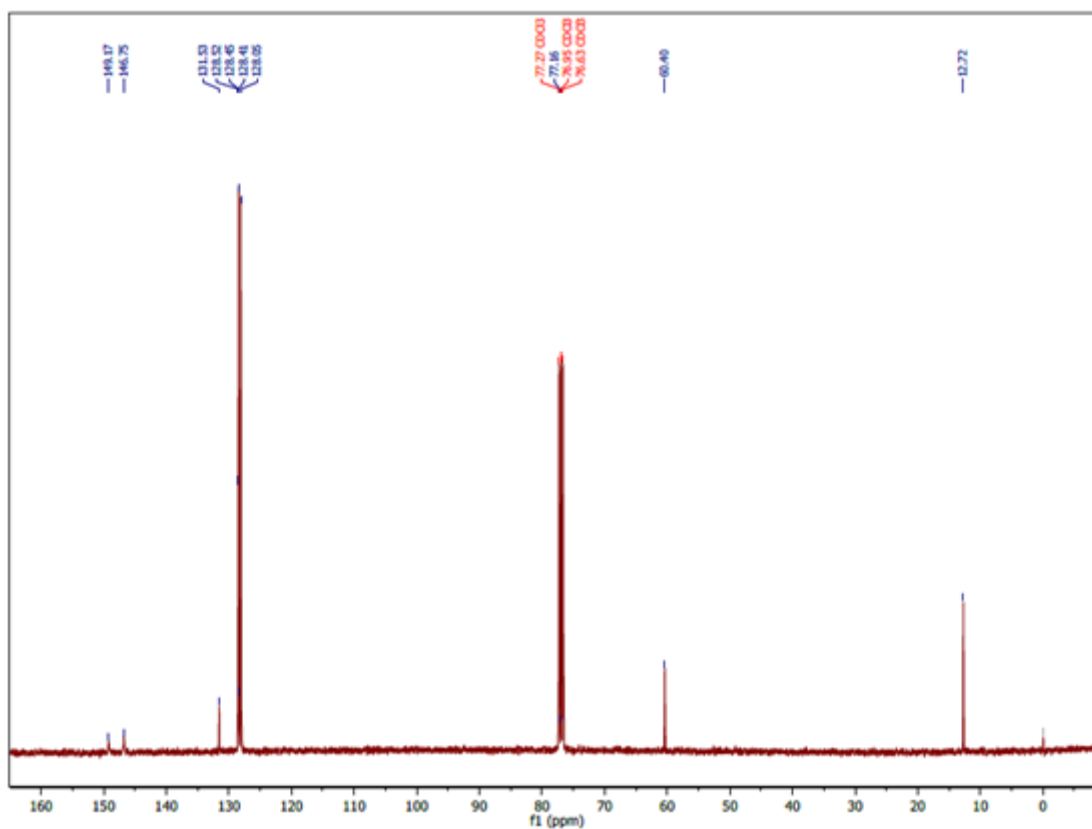


Figura 12: Espectro de RMN ^1H à 400MHz do composto 1,3-difenil-4-iodo-5-metilpirazol (**9b**) em CDCl_3 .

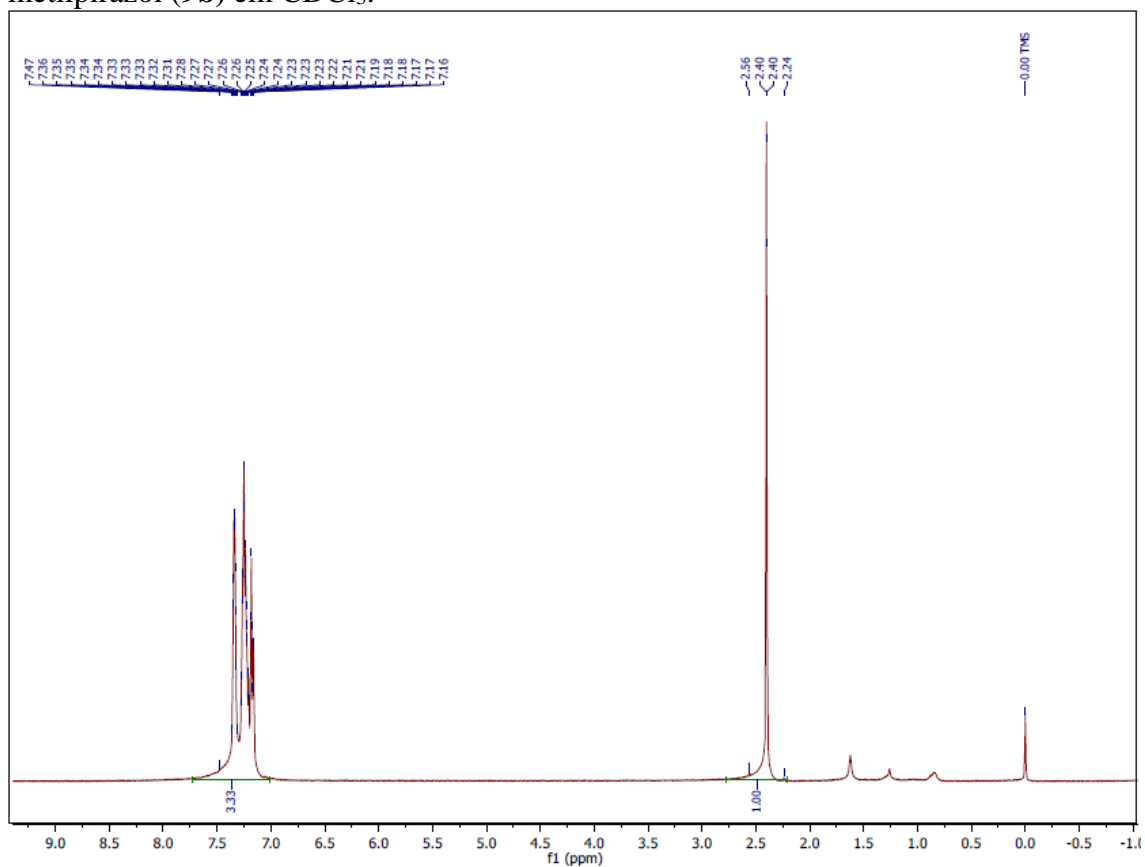


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C a 400MHz do composto 1,3-difenil-4-iodo-5-metilpirazol (**9b**) em CDCl_3 .

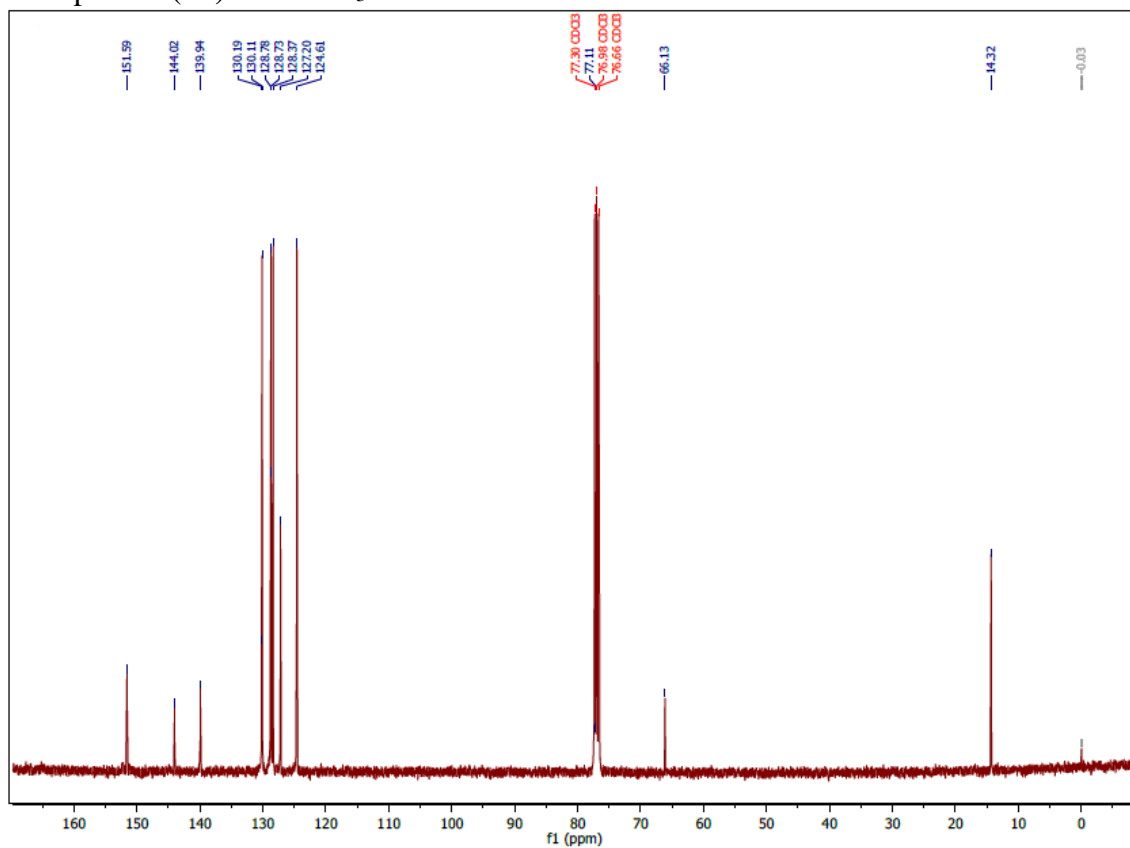


Figura 14: Espectro de RMN ^1H a 400MHz do composto 1-fenil-4-iodo-pirazol (**11b**) em CDCl_3 .

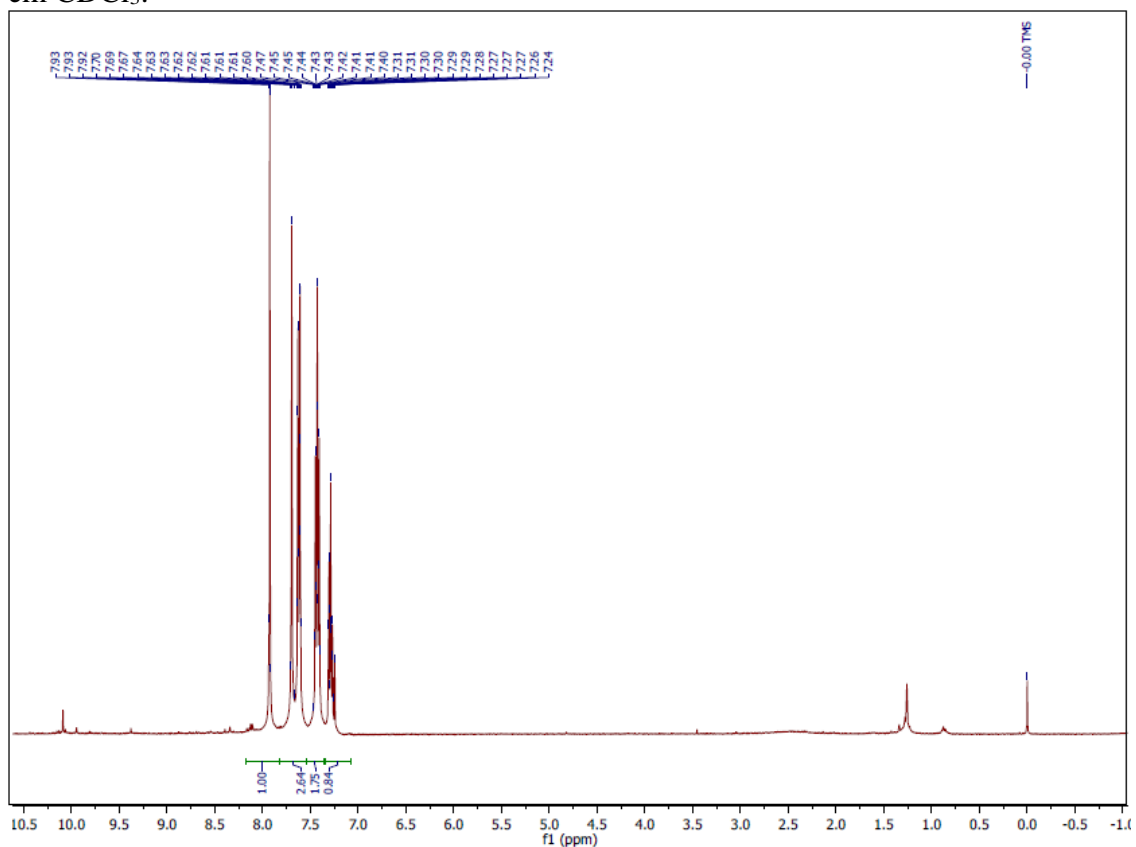
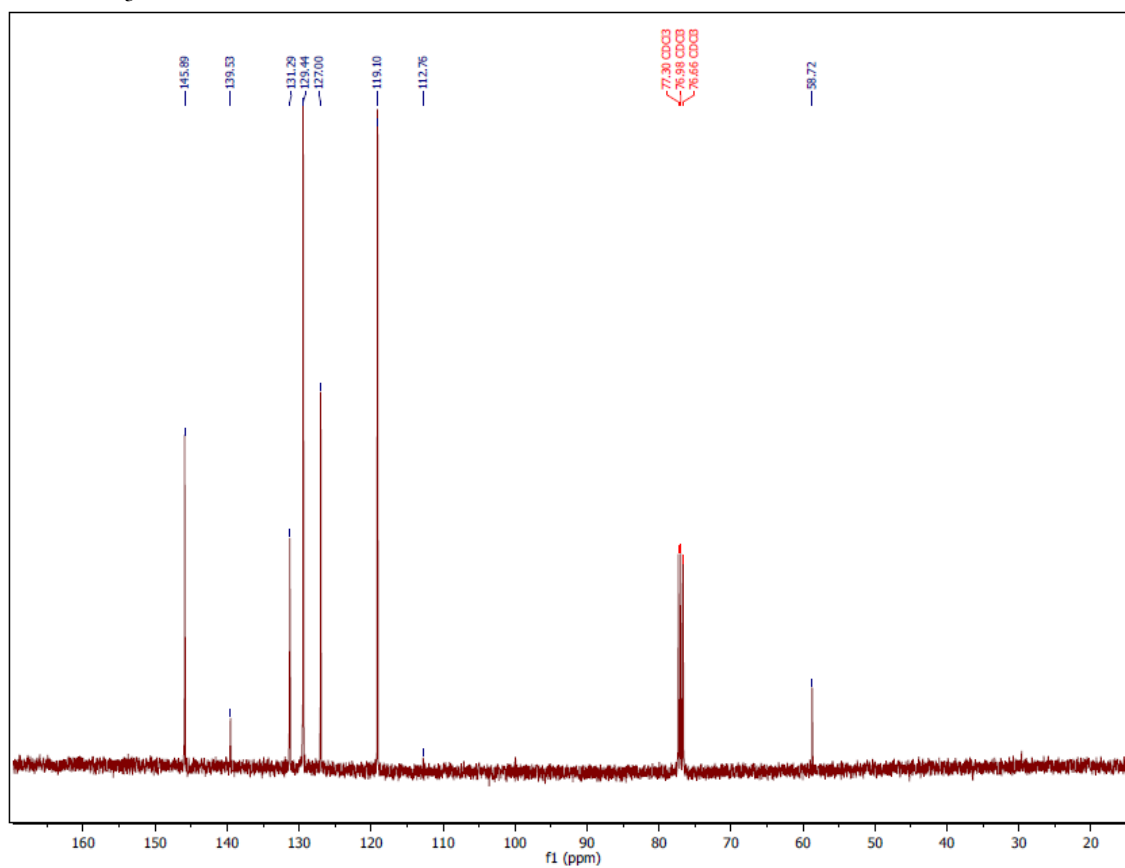


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C a 400MHz do composto 1-fenil-4-iodo-pirazol (**3f**) em CDCl_3 .



ESPECTRO DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO

Figura 16: Espectro de massas de baixa resolução do composto 4-iodo-1*H*-3,5-dimetilpirazol (**8a**), fragmento de $m/z = 221,8$.

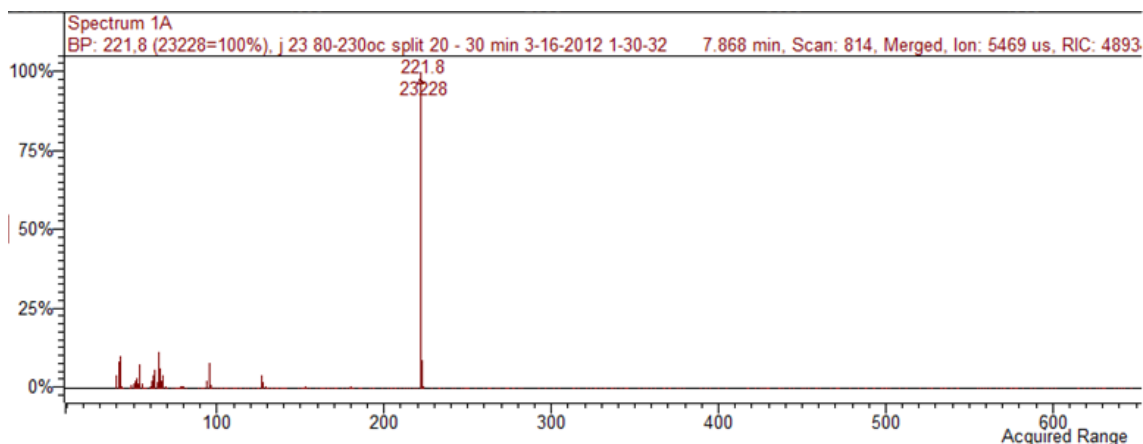


Figura 17: Espectro de massas de baixa resolução do composto 3-fenil-4-iodo-1-*H*-5-metilpirazol (**9a**), com fragmento de $m/z = 284,2$.

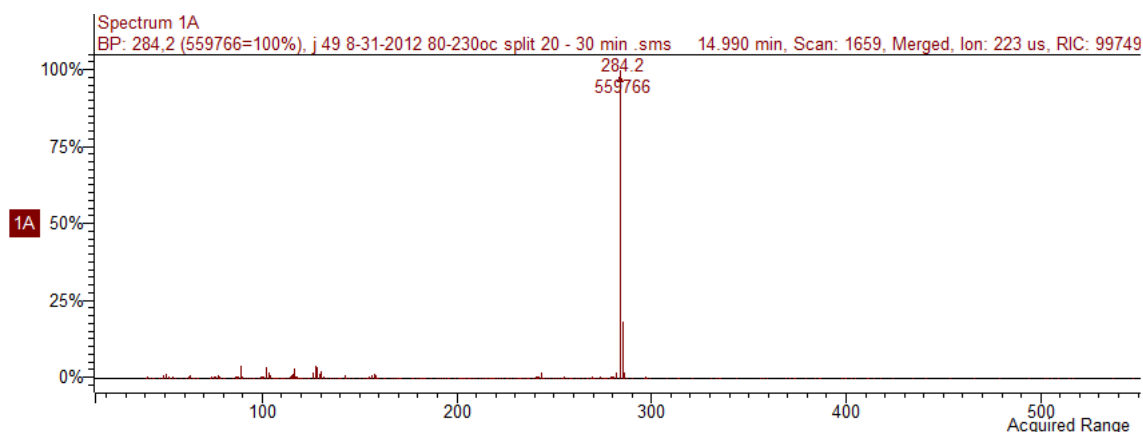


Figura 18: Espectro de massas de baixa resolução do composto 3,5-difenil-4-iodo-1*H*pirazol (**10a**), com fragmento de $m/z = 346,3$.

