

SÍNTESE DE PIRAZOIS VIA MICRO-ONDAS

BRUNO NUNES DA ROSA¹; CAROLINE ROCKEMBACH²; MARINA RITTER²;
CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA³

¹ Universidade Federal de Pelotas – brunondrosa@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – tuch.rock@gmail.com; mritter.quimica@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – claudiochemistry@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos vêm sendo amplamente estudados por apresentarem diversas propriedades farmacológicas. Ressalta-se a importância das chalconas nos últimos anos em razão de suas propriedades farmacológicas atribuídas à presença de α , β -insaturações. Propriedades como antiinflamatória, antifúngica, antileishmania, antitumoral, antioxidante, antitubercular (PANDHURNEKAR *et al*, 2013) são referentes a esse grupo de compostos. Chalconas são substâncias que podem ser encontradas em produtos naturais, as quais podem ser extraídas de plantas ou obtidas por meios sintéticos e, quando naturais, são encontradas em vegetais, principalmente nas flores tais como, “tulipas”, “verônica” e “trevo azedo” (SIMÕES *et al*, 2007).

Devido à facilidade da síntese de chalconas e de sua versatilidade em atividades biológicas, elas vêm se tornando valiosos intermediários para síntese de novos fármacos (PANDHURNEKAR *et al*, 2013). Além disso, as chalconas possuem uma estrutura muito flexível, o que permite sintetizar a partir destas diversos compostos, como pirazóis, pirimidinas, entre outros (ADOKAR *et al*, 2013).

Podemos destacar entre essas substâncias, os pirazóis os quais são compostos aromáticos com cinco átomos de carbono e dois de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel (VOSKIENE *et al*, 2009); tal como as chalconas, eles apresentam atividades biológicas e farmacológicas muito exploradas, entre elas anticâncer, antiviral, antidiabético e antibacteriana, além de sua alta reatividade química (PADMAJA *et al*, 2011).

Diferenciando-se da metodologia convencional para obtenção dos pirazóis, Pizzuti e colaboradores usaram a irradiação ultrassom - que já é bastante utilizada em reações químicas - trazendo bons resultados, com economia de energia e tempo (PIZZUTI *et al*, 2009). Outra tecnologia que está sendo aplicada com fins reacionais é a radiação micro-ondas, que como o ultrassom, torna mais eficiente o processo reacional. Eficiência essa atribuída à capacidade de transformar energia eletromagnética em calor, desta maneira, a reação é acelerada. (RYBAKOV *et al*, 2013).

O princípio de funcionamento do micro-ondas é baseado na geração de ondas eletromagnéticas irradiadas no interior do aparelho. Quando os íons recebem essa radiação, há um alinhamento do campo elétrico e à medida que esse campo oscila, os dipolos realinham-se alternadamente, causando o atrito entre as moléculas de modo a perder energia em forma de calor. (KAPPE *et al*, 2008).

Levando em consideração a importância dos compostos citados, o objetivo deste estudo foi a obtenção dos diferentes pirazóis utilizando chalconas como reagente de partida, relacionando a sua metodologia convencional com a tecnologia micro-ondas.

2. METODOLOGIA

A metodologia aplicada para construção deste trabalho foi feita com base na síntese de pirazóis convencional e a partir de testes variando diferentes intervalos de tempo, temperatura e potência a fim de encontrar uma boa metodologia no micro-ondas.

As substâncias foram analisadas qualitativamente em cromatógrafo a gás acoplado a um detector de massas, modelo GC2010/GCMS QP2010, coluna Rtx-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, nº de série 786478), gás de arraste: He, vazão: 1 mL min⁻¹, temperatura do injetor: 250°, modo de injeção Splitless, temperatura inicial do forno: 40 °C, taxa de aquecimento do forno: 10 °C min⁻¹, interface: 250 °C, temperatura da fonte de íons: 250 °C, modo de ionização: impacto eletrônico (70 eV), modo de aquisição de dados: SCAN, cut time: 4 min, intervalo de aquisição: 30-370 dalton. As amostras foram dissolvidas em acetona.

2.1. SÍNTESE DE PIRAZOIS CONVENCIONAL

Em um balão de 50 mL diluiu-se 2 mmol de hidróxido de potássio em 10 mL de etanol. Nessa solução acrescentou-se 2 mmol das diferentes chalconas substituídas, mantendo agitação até solubilizar, e por fim foram inseridos 2 mmol de tiossemicarbazida. A reação deve ficar sob agitação e refluxo por 4 horas a uma temperatura de 70-75°C. Posteriormente, ela deve ser resfriada resultando em um precipitado branco que deve ser filtrado.

2.2. SÍNTESE DE PIRAZOIS VIA MICRO-ONDAS

Em um balão 50 mL diluiu-se 2mmol de hidróxido de potássio em 10mL de etanol. Nessa solução acrescentou-se 2 mmol das diferentes chalconas substituídas, mantendo a agitação até solubilizar, e por fim foram inseridos 2 mmol de tiossemicarbazida. Posteriormente essa mistura é levada a um micro-ondas por 20 minutos a uma temperatura de 50°C e 300 w de potência. Finalmente, é formado um precipitado branco que deve ser filtrado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as metodologias utilizadas foram sintetizados uma série de pirazóis utilizando tiossemicarbazida e diversas chalconas substituídas conforme ilustrado na Figura 1.

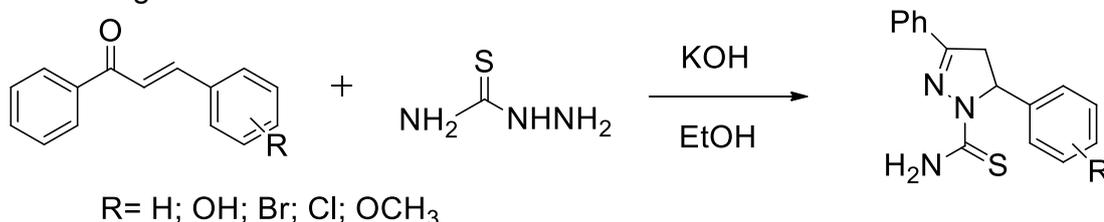


Figura 1 – Reação da Síntese de Pirazóis

A partir dos pontos de fusão obtidos observou-se que os produtos encontrados para as duas metodologias utilizadas se assemelham, como ilustrado na Tabela 1. Também, pode-se observar que o rendimento dos compostos diminuiu de acordo com a variação do grupo substituinte, o que pode estar relacionado à complexidade da molécula. Outrossim, apesar dos rendimentos encontrados para a metodologia do micro-ondas serem menores, conseguiu-se

converter os reagentes em produto em 20 minutos, enquanto que na metodologia convencional, o tempo de reação foi de 4 horas.

Tabela 1 – Pirazoís Sintetizados

Composto	R	PM (g/mol)	Rendimento (%) ^a	PF (°C)
1a	H	281,10	90	185-188
1b	3-OH	297,09	31	168-170
1c	4-Br	359,01	51	192-194
1d	4-Cl	315,06	48	175-177
1e	4-OCH ₃	311,11	55	156-159
2a	H	281,10	61	180-183
2b	3-OH	297,09	13	158-162
2c	4-Br	359,01	45	188-190
2d	4-Cl	315,09	34	172-175
2e	4-OCH ₃	311,11	30	149-152

^aRendimento do produto recristalizado.

As figuras 2 e 3 mostram um cromatograma e um espectro de massas do composto 1a, respectivamente.

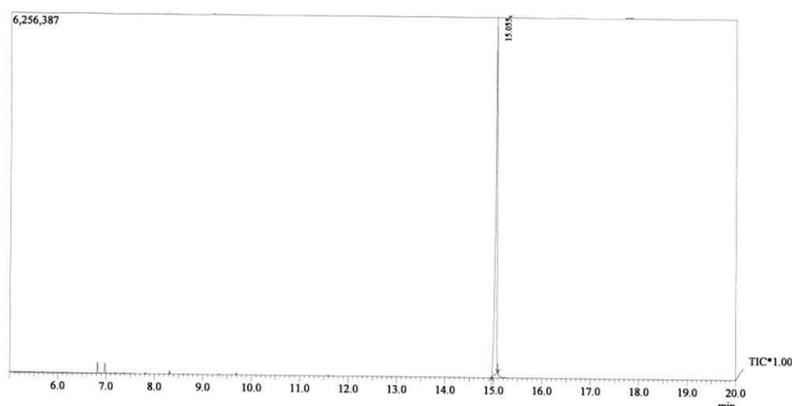


Figura 2 – Cromatograma do composto 1a

A figura a cima representa somente um pico no cromatograma, o que mostra que o composto obtido está bastante puro. Os picos no início do cromatograma referem-se ao solvente utilizado para solubilizar a amostra durante a análise.

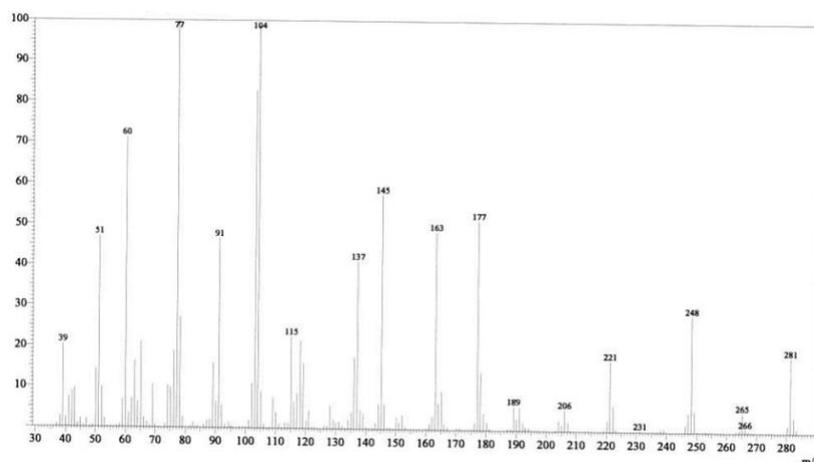


Figura 3 – Espectro de Massas do composto 1a

O espectro de massas mostra o íon m/z 281, referente ao peso molecular do composto 1^a, conforme foi mostrado na Tabela 1. De forma análoga, os demais compostos demonstraram seus íons moleculares, confirmando a formação dos produtos esperados, pirazóis.

4. CONCLUSÕES

Por meio dos resultados apresentados pode-se observar que técnica via micro-ondas é mais eficiente em questão do tempo de reação, o que conseqüentemente leva a um menor gasto de energia, tornando a metodologia quimicamente favorável ao meio ambiente. Além disso, os produtos são obtidos em alto grau de pureza, conforme ilustrado na Figura 2, o qual apresenta somente um pico, utilizando apenas recristalização, eliminando a necessidade de gastos excessivos de solvente com uma purificação em coluna. Isto faz com que a síntese de pirazóis seja satisfatória e proporcione um ótimo material a ser estudado quanto a suas propriedades biológicas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOKAR, Mayur R.; Synthesis and Green Bromination of Some Chalcone and Their Antimicrobial Screening. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 4, n.4, p.194 2013.

KAPPE, C. O.; Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry. **Chemical Society Reviews**, v.37, p.1127–1139, 2008.

PADMAJA, A.; RAJASEKHAR, C.; MURALIKRISHNA, A.; PADMAVATHI, V. Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylmethyl pyrazoles and isoxazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2011.

PANDHURNEKAR, Chandrashekhar P.; MESHARAM, Ekta M.; CHOPDE, Himani N.; BATRA, Rameshkumar J.; Synthesis, Characterization, and Biological Activity of 4-(2-Hydroxy-5-(aryl-diazenyl)phenyl)-6-(aryl)pyrimidin-2-ols Derivatives. **Organic Chemistry International**, 2013.

PIZZUTI, L.; PIOVESAN, L. A.; FLORES, A.; QUINA, F. H. PEREIRA, C. P.; Environmentally friendly sonocatalysis promoted preparation of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1 H-pyrazoles. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.26; p.728-731, 2009.

RYBAKOV, K. I.; OLEVSKY, E. A.; KRİKUN, E. V. **Microwave Sintering: Fundamentals and Modeling**. The American Ceramic Society, v.96, n.4, p.1003–1020, 2013

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; “**Farmacognosia da Planta ao Medicamento**”. Porto Alegre, UFSC, 6^a ed., 2007.

VOSKIENE, A.; MICKEVICIUS, V.; Cyclization of Chalcones to Isoxazole and Pyrazole Derivates. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v.45; n.12; p.1485, 2009.