

Influência de *p*-TsOH na formação de 3(5)-aril-1*H*-pirazóis em moinho de bolas

Guilherme C. Pavaglio¹ (PG), Taiana S. München¹ (IC)*, Dayse N. Moreira¹ (PQ), Kelvis Longhi¹ (PG), Liliame F. Porte¹ (PQ), Nilo Zanatta¹ (PQ), Helio G. Bonacorso¹ (PQ), Marcos A. P. Martins¹ (PQ).
taianamunchen@hotmail.com

¹Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

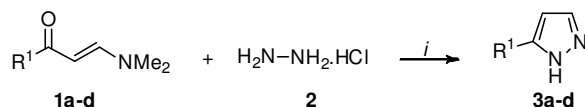
Palavras Chave: catálise ácida, moinho de bolas, pirazóis

Introdução

A utilização de moinho de bolas tem sido cada vez mais explorada para a realização de reações químicas, devido às inúmeras vantagens que este equipamento pode oferecer.¹ Entretanto, um limitado número de artigos tem demonstrado a sua utilização para obtenção de heterociclos, os quais possuem ampla aplicação na indústria farmacêutica. Dentre estes sistemas, destacam-se os pirazóis e seus derivados, por apresentarem atividades biológicas de grande importância.² Desta forma, neste trabalho foi estudada a síntese de 3(5)-aril-1*H*-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação entre β-enaminonas e cloridrato de hidrazina em um moinho de bolas do tipo planetário.

Resultados e Discussão

Através de reações já publicadas no NUQUIMHE, tem sido observada uma grande influência da catálise ácida em reações de ciclocondensação.³ Neste contexto, diferentes catalisadores ácidos foram avaliados a fim de determinar quais propriedades destes são mais influentes na reação de ciclocondensação proposta em moinho de bolas (**Esquema 1**).



R¹ = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, Naft-2-il

̂: Sem solvente, 3 mmol de **1**, 3,6 mmol de **2**, 10 mol% catalisador, 400-450 rpm, 3-4 min, frasco de aço (V = 25 mL), 5 esferas de aço (d = 10 mm), t.a.

Esquema 1.

Inicialmente, os experimentos foram realizados com R¹ = C₆H₅ (f = 400 rpm, t = 3 min) com sais inorgânicos de caráter ácido (NaHSO₄ e KHSO₄), os quais apresentaram conversões de 23% e 14%, respectivamente. Isto se deve provavelmente ao menor ponto de fusão do primeiro (p.f._{NaHSO₄} = 58 °C; p.f._{KHSO₄} = 214 °C). Em seguida, o líquido iônico [BMIM][BF₄] foi testado, entretanto, uma baixa conversão de **3a** foi obtida (≤5%). Finalmente, foi obtida uma conversão de 64% utilizando *p*-TsOH.

Este resultado pode ser atribuído ao baixo ponto de fusão do *p*-TsOH (p.f._{*p*-TsOH} = 106 °C) juntamente ao baixo pK_a (-2,8) deste ácido, já que esta reação mostrou ser dependente da ativação dos centros eletrofílicos dos substratos **1a-d**. Em seguida, a série foi estendida a outras β-enaminonas, utilizando *p*-TsOH como catalisador, conforme apresentado na **Tabela 1**. Com relação ao mecanismo sólido-sólido envolvido nestas reações, foi observado que estas ocorreram através da formação de uma fase intermediária líquida (*melt phase*), a qual é um pré-requisito para a obtenção dos produtos.

Tabela 1. Conversões obtidas para a formação dos produtos **3a-d**.

R ¹	Produto	Tempo (min)	Conv. (%) ^{a,b}
C ₆ H ₅	3a	3	100
4-CH ₃ C ₆ H ₄	3b	4	100
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3c	4	100
Naft-2-il	3d	4	100

^aDeterminado por CG-EM com base na integração dos picos referentes a **1a-d** e **3a-d**. ^bf = 450 rpm.

Conclusões

Neste trabalho foi estudado o efeito da catálise ácida para obtenção de 3(5)-aril-1*H*-pirazóis, onde observou-se que o melhor resultado foi obtido com o *p*-TsOH, possivelmente devido ao baixo pK_a e ponto de fusão deste ácido.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES e a FAPERGS pelo apoio financeiro.

¹ Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2317.

² Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

³ Martins, M. A. P.; Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3193.