

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MATO GROSSO DO SUL

PRISCILA TOSCHI DA SILVA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS PIRAZOLÍNICOS A PARTIR DE
CHALCONAS PROMOVIDA POR ULTRASSOM**

DOURADOS

2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MATO GROSSO DO SUL

PRISCILA TOSCHI DA SILVA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS PIRAZOLÍNICOS A PARTIR DE
CHALCONAS PROMOVIDA POR ULTRASSOM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Química Industrial, sob orientação do Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller.

DOURADOS

2015

S582s Silva, Priscila Toschi

Síntese de compostos pirazolínicos a partir de chalconas promovida por ultrassom./ Priscila Toschi da Silva. Dourados, MS: UEMS, 2015.

30p.; 30cm.

Monografia (Graduação) – Química Industrial – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, 2014.

Orientador: Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller.

1. Pirazolinas 2. Sonoquímica 3. Síntese orgânica I. Título.

CDD 23..ed. 547.593

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller
Orientador (UEMS)

Profa. Dr^a. Anelise Samara Nazari Formagio
(Membro)

Prof. Dr. Lucas Pizzuti
(Membro)

Dourados, Junho de 2015.

Dedico este trabalho à minha família, símbolo do Espírito de Deus em minha vida, representando de forma singela a união, o amor e o carinho; De maneira especial aos meus pais, por me ensinarem a lutar pelos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Confesso que desafio tão grande quanto escrever este trabalho foi utilizar poucas palavras para agradecer às pessoas que estiveram presentes direta ou indiretamente me apoiando. Primeiramente, de maneira imprescindível, agradeço a Deus, o verdadeiro responsável por esta conquista, pois a Ele entreguei minha vida, confiei minhas escolhas e minha fé, e assim seguirei enquanto eu viver.

Agradeço aos meus pais Simone e Marcos e ao meu irmão, que é melhor amigo, parceiro e cúmplice, Vinícius. Sem dúvida alguma, eles são a verdadeira razão de tudo. São minha estrutura e pilares. De maneira inexplicável, eles me ensinam a sonhar e a lutar como guerreira, enfrentando qualquer batalha que eu possa considerar invencível.

À todos os membros da minha família, de maneira especial aos avós, padrinhos e primos, por estarem ao meu lado em coração, alma, e orações.

Também agradeço aos meus “amigos anjos”, pessoas encantadoras que tive a graça de conhecer e se tornaram companheiros de aventuras, iluminando meu caminho durante esses anos, fazendo tudo parecer mais alegre, doce e divertido. Alguns deles se tornaram quase irmãos durante este ciclo, e levarei em minha memória com sentimentos de carinho e gratidão eternos.

Ao professor orientador Alex Haroldo Jeller, pela inspiração, paciência, carinho, dedicação, e acima de tudo pela amizade, pois não mediu sábios ensinamentos para meu crescimento profissional e pessoal.

Ao professor da Universidade Federal da Grande Dourados, Lucas Pizzuti e ao professor da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Eric Francisco Simão, pelo apoio e incentivo à pesquisa, em conjunto com a equipe de amigos do Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular.

À Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul, à Universidade Federal da Grande Dourados, e por fim, mas não menos importantes, a todos os professores e amigos que foram peças fundamentais na conclusão deste importante ciclo.

“Disse a flor para o pequeno príncipe: é preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas (...). Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

A química verde é uma filosofia que aborda, em várias áreas da química e engenharia, a redução dos impactos ao ambiente. Em torno dessa abordagem, diversas pesquisas e metodologias vêm sendo realizadas como, por exemplo, a sonoquímica que se destaca por ser promissora diminuindo o tempo reacional, e colaborando com princípios de química verde, em conjunto com o uso de solvente ambientalmente correto. Neste sentido, este trabalho apresenta a síntese de derivados pirazolínicos [5-*aril*-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1*H*-tio-carboxamidopirazóis], que são uma importante classe de compostos heterocíclicos nitrogenados. A rota geral para síntese destes compostos se inicia com a obtenção das chalconas via condensação aldólica normal com 2-acetilfurano sob agitação em meio básico, seguida então de ciclocondensação entre chalconas substituídas e tiossemicarbazida realizadas em etanol com presença de KOH, empregando ultrassom. As pirazolininas, contendo diferentes substituintes (*m*-Br, *m*-NO₂, *p*-Br, *p*-Cl, *p*-F, *p*-NO₂, 3,4-dimetóxi), foram obtidas com rendimentos variando entre 33 e 72%. As caracterizações dos compostos foram realizadas através da técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H. Os tempos de reações, entre 15 e 35 min, foram relacionados à reatividade dos carbonos eletrofílicos e efeitos dos substituintes do anel aromático das chalconas.

Palavras chave: Chalconas; Pirazolininas; Sonoquímica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diversos heterociclos aromáticos azoicos.	15
Figura 2	Compostos heterocíclicos pirazol, pirazolina e pirazolidina.	16
Figura 3	Pirazóis comerciais. Celebra® (12), Rimonabant (13) e Fipronil (14).	16
Figura 4	Regiosseletividade das chalconas sofrendo ataque nucleofílico.	23
Figura 5	Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz de 5-aryl-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -tiocarboxamidopirazol.	27

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Síntese de pirazóis (17) à partir de chalconas (15) e tiosemicarbazidas (16).	17
Esquema 2	Esquema 2- Rota geral para obtenção de 3-aril-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas (20a-h) e 5-aril-3-(furan-2-il)-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -tiocarboxamidopirazóis (21a-h) com diferentes substituintes (R ₁ e R ₂).	20
Esquema 3	Proposta de mecanismo da reação de condensação aldólica.	23
Esquema 4	Proposta de mecanismo da reação de ciclodensação.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados experimentais dos produtos (Pirazolinas **21a-h**) obtidos, sendo R₁ e R₂ grupos substituintes do anel.

25

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

(((Ondas ultrassônicas
Agit.	Agitação
CCD	Cromatografia em camada delgada
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
mmol	Milimol
Nu	Nucleófilo
nm	Nanômetro
PF	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ta	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Química verde	14
1.2 Sonoquímica	15
1.3 Compostos heterocíclicos	15
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 Materiais e equipamentos utilizados	20
3.1.1 Ultrassonicador.....	20
3.1.2 Aparelho para determinação do ponto de fusão (PF)	20
3.1.3. Cromatografia em camada delgada (CCD)	20
3.1.4. Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (RMN)	20
3.2 Métodos Experimentais	20
3.2.1 Procedimento geral de síntese das chalconas (20a-h).	21
3.2.2 Procedimento geral de síntese das pirazolinas (21a-h):	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1 Síntese dos compostos 3-aril-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas (20a-h) e 5-aril-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1H-tiocarboxamidopirazóis (21a-h)	23
4.1.2 Síntese das chalconas	23
4.1.2 Síntese das pirazolinas.	24
4.1.3 Caracterização estrutural dos produtos pirazolínicos obtidos.....	28
5 CONCLUSÃO	29
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

1.1 Química verde

As questões ambientais se destacam como assunto na mídia nacional e internacional, juntamente com aspectos relacionados ao desenvolvimento auto-sustentável. Busca-se um avanço industrial que atenda às necessidades atuais sem comprometer futuras gerações. Embora existam muitas atividades nocivas ao ambiente, a atividade química é frequentemente citada como uma das principais causadoras da degradação, poluição e desastres no ambiente. A fim de controlar esse agravante, além da busca constante por tratamento dos resíduos gerados, uma alternativa proposta é a diminuição dos mesmos desde o início dos processos, e não somente no fim da linha de produção. Segundo Lenardão et al., (2003): “Este novo direcionamento na questão da redução do impacto da atividade química ao ambiente vem sendo chamado de “green chemistry”, química verde, química limpa, química ambientalmente benigna, ou ainda, química auto-sustentável” (LENARDÃO et al., 2003).

A química verde pode ser definida como uma filosofia abordada em todas as áreas da química e engenharia que foca e incentiva a redução, reciclagem e eliminação da utilização de processos e produtos químicos nocivos ao ambiente, através da busca de rotas alternativas que minimizem esses impactos (SINGH & DUVEDI, 2014).

Buscando seguir a filosofia da química verde, tanto o setor industrial quanto a área de pesquisa vêm se desenvolvendo baseados em alguns princípios. Algumas pesquisas e artigos citam doze principais princípios desta filosofia (ANASTAS & WARNER, 1998):

1. *Prevenção de geração de resíduos;*
2. *Economia de átomos;*
3. *Síntese de produtos menos perigosos;*
4. *Desenho de produtos seguros;*
5. *Solventes e auxiliares mais seguros;*
6. *Busca pela eficiência de energia;*
7. *Uso de fontes renováveis de matéria-prima;*
8. *Evitar a formação de derivados ou subprodutos;*
9. *Catálise e uso de reagentes catalíticos (seletivos);*
10. *Desenho de produtos químicos para a degradação;*
11. *Análise em tempo real para a prevenção da poluição;*
12. *Química segura para a prevenção de acidentes.*

1.2 Sonoquímica

Considerando conceitos da química verde, nas últimas décadas a química orgânica clássica vem se reescrevendo em torno de novas abordagens em busca de produtos e processos na indústria química que são ambientalmente aceitáveis (SHELDON et al., 2007). No contexto da síntese orgânica, existe uma busca por rotas sintéticas livres de solventes orgânicos voláteis, ausência do uso de catalisadores e reações em fase sólida ou ativadas com micro-ondas ou ondas ultrassônicas (PIZZUTI et al., 2010).

A sonoquímica é uma área da química que estuda e lida com os efeitos e as aplicações das ondas ultrassônicas em reações químicas, sendo que o intervalo de ondas utilizadas varia entre 20 e 100 kHz (CRAVOTTO & CINTAS, 2006). Podem-se citar várias aplicações da radiação ultrassônica em diversas outras áreas das ciências, dentre elas na medicina, física, engenharia e indústria (SOUZA, 2010).

Particularmente, a radiação ultrassônica possui efeitos benéficos e desempenha importante papel nos processos químicos, especialmente em casos onde métodos clássicos requerem condições drásticas ou prolongados tempos de reação. Assim, o ultrassom é considerado uma importante ferramenta para a química verde em termos de minimização de resíduos e conservação de energia (MENEGATTI, 2012).

Considerando as vantagens de sondas ultrassônicas, e o crescente interesse tecnológico pela técnica, em relação a outros métodos, Pizzuti e colaboradores realizaram a síntese de vários 4,5-diidropirazóis, buscando melhorar os rendimentos e tempos de reação obtidos pelas metodologias clássicas. Obtiveram resultados satisfatórios, à medida que conseguiram reduzir drasticamente o tempo de reação e melhorar os rendimentos, ausentando a necessidade de processos extras de purificação de alguns dos compostos (PIZZUTI et al., 2009).

1.3 Compostos heterocíclicos

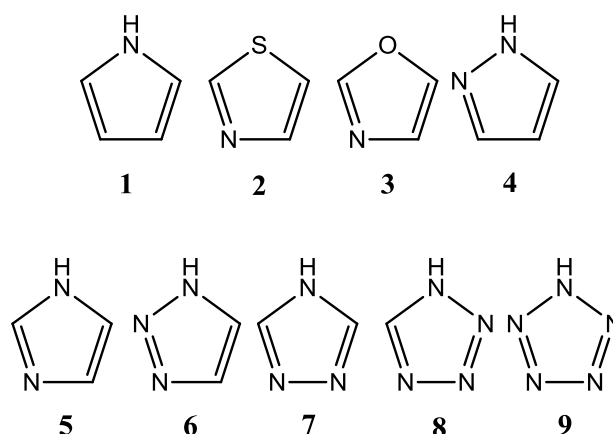
É fundamental e incontestável a importância dos compostos heterocíclicos, assim como o desenvolvimento de métodos para a funcionalização destes. Isso é devido ao fato da presença de heterocíclicos em numerosas moléculas de importância biológica ou química, assim como em materiais orgânicos para diferentes aplicações (MELO et al., 2014).

Cada composto cíclico, independentemente da estrutura e funcionalidade, pode ser convertido em um conjunto de análogos heterocíclicos por substituição de um ou mais dos átomos de carbono do anel com um elemento diferente. Mesmo com uma restrição ao oxigênio, nitrogênio e enxofre, que são os mais comuns dos elementos em heterocíclicos, as permutações e combinações de tal substituição são numerosas. Sendo assim, pode-se afirmar que os compostos classificados como heterocíclicos provavelmente constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos (HOTE & BHOYAR, 2014).

Considerando a imensa variedade desses compostos heterocíclicos, os seus usos e aplicações também são variados. Estão presentes em diversas vitaminas, drogas, produtos naturais, compostos biologicamente ativos, agentes antitumorais, antibióticos, anti-inflamatórios, antidepressivos, antimaláricos, anti-HIV, antibacterianos, antifúngicos, antidiabéticos, herbicidas, fungicidas e agentes inseticidas (EFTEKHARI-SIS, 2013).

Os compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol (Figura 1), sendo que o mais simples deles é o pirrol (**1**) (MELO et al., 2006). Quando, além do átomo de nitrogênio, os compostos ainda contêm adicionalmente átomos de enxofre ou oxigênio, recebem a terminação azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol (**2**) e oxazol (**3**). Na figura 1 são apresentados os membros mais simples da classe: pirazol (**4**), imidazol (**5**), 1,2,3-triazol (**6**), 1,2,4-triazol (**7**), tetrazol (**8**) e pentazol (**9**) (HUDSON 1992).

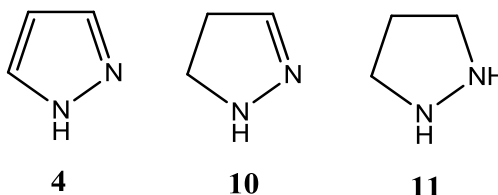
Figura 1- Diversos heterociclos aromáticos azoicos.



Fonte: MELO, 2006.

Os compostos heterocíclicos de cinco membros e dois nitrogênios adjacentes pertencentes à família dos azóis podem ser subdivididos em: pirazol (**4**), pirazolina (**10**) e pirazolidina (**11**) conforme mostrado na figura 2 (SANTOS, 2014).

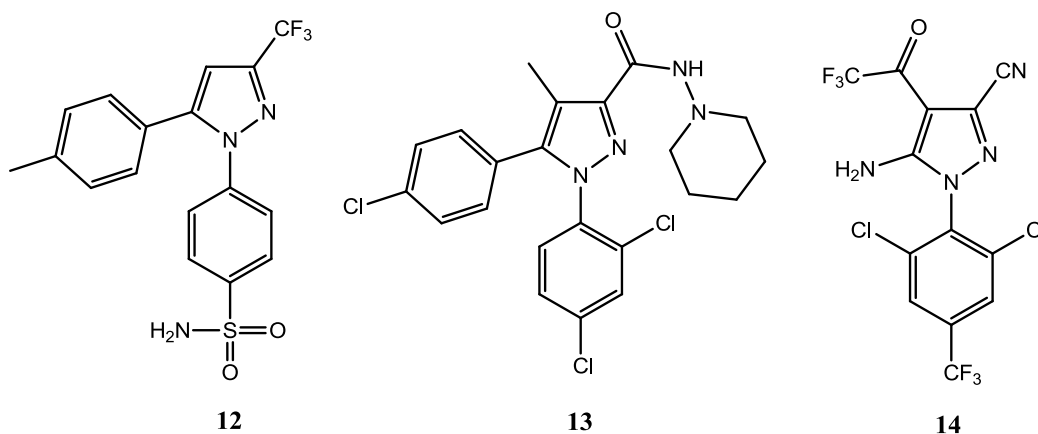
Figura 2 – Compostos heterocíclicos pirazol, pirazolina e pirazolidina.



Fonte: MELO, 2006.

Inúmeros compostos que possuem o núcleo pirazólico são conhecidos por conter atividades biológicas e farmacológicas. Por esse e outros fatos, é intensa a pesquisa que vem sendo realizada em torno destes compostos nos últimos anos. Mesmo não sendo obtidos naturalmente, é importante a síntese de moléculas com tais núcleos contendo diferentes grupos de substituintes. A seguir, na figura 3, são apresentados alguns anéis pirazólicos que fazem parte das estruturas de fármacos comerciais, usados respectivamente na atividade anti-inflamatória, auxílio na redução de peso e inseticida (SANTOS, 2014).

Figura 3 – Pirazóis comerciais. Celebra® (**12**), Rimonabant (**13**) e Fipronil (**14**).

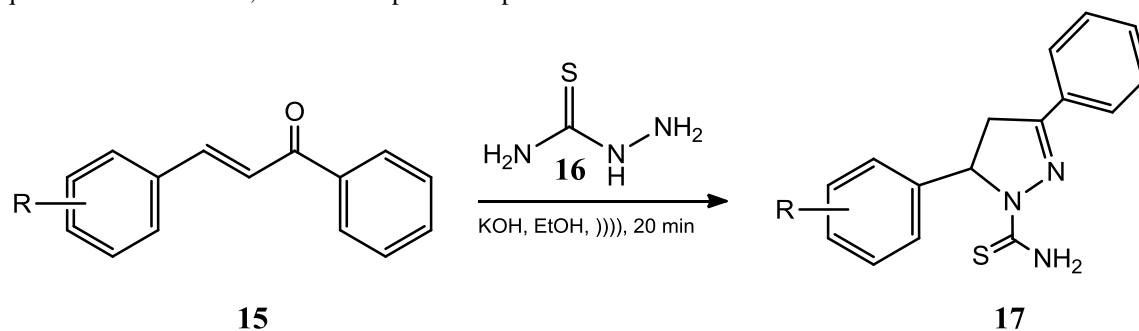


Fonte: SANTOS, 2014.

Em 2009, Pizzuti et al. realizaram a síntese de pirazolinas ou 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**17**) adotando chalconas substituídas (**15**) e tiosemicarbazida (**16**) como materiais de partida na presença de etanol como solvente em 20

min de sonicação. Foram obtidos rendimentos satisfatórios dos produtos tiocarbamoilpirazóis, variando de 60 a 78%, sem necessidade de recristalização, conforme o esquema mostrado no esquema 1.

Esquema 1 – Síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis à partir de chalconas e tiosemicarbazida.



Fonte: PIZZUTI et al., 2009.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo sintetizar derivados de 5-aril-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1*H*-tiocarboxamidopirazóis (pirazolinas) através de reações promovidas por ultrassom entre 3-aril-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas (chalconas) e tiossemicarbazida.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os precursores 3-aril-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas (chalconas), via condensação de aldeídos aromáticos com 2-acetilfurano;
- Sintetizar os produtos 5-aril-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1*H*-tiocarboxamidopirazóis (pirazolinas), via ciclocondensação de chalconas e tiossemicarbazida utilizando a técnica de ultrassom, e caracterizar os produtos pirazolínicos, através de técnicas de RMN de ¹H.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais e equipamentos utilizados

3.1.1 Ultrassonicador

As reações foram sonicadas com uma sonda conectada a um processador ultrassônico SonicsVibracell de 500 W de potência máxima, operando em frequência de 20 kHz.

3.1.2 Aparelho para determinação do ponto de fusão (PF)

A determinação dos pontos de fusão foi realizada em capilares abertos em um aparelho da marca Instrutherm, utilizando termômetro não aferido.

3.1.3. Cromatografia em camada delgada (CCD)

O acompanhamento das reações foi realizado através da metodologia de cromatografia em camada delgada, utilizando como materiais tubos capilares e placas de sílica gel 60 F₂₅₄, além das vidrarias de uso comum em laboratório. A formação dos halos foi observada através de um aparelho de ultra-violeta (UV) para esta finalidade.

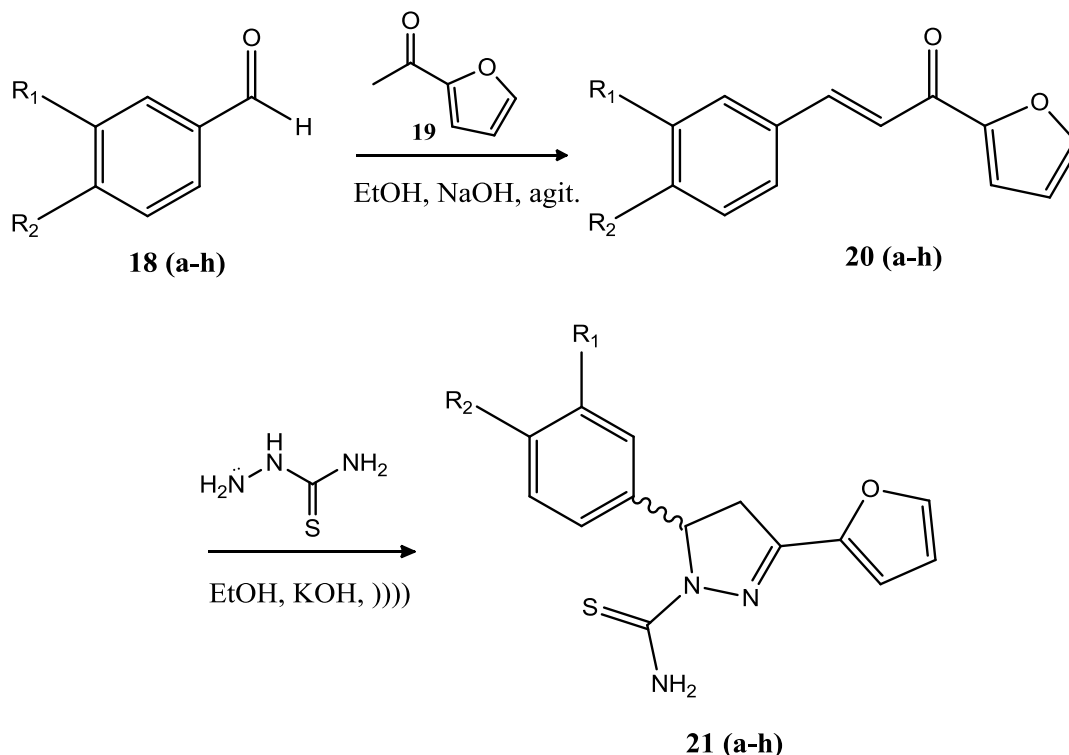
3.1.4. Espectrômetro de ressonância magnética nuclear RMN de ¹H

Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Bruker BioSpin GmbH, operando a 400 MHz para ¹H, localizado no Instituto de Química da UNICAMP. As amostras foram preparadas dissolvendo-se os compostos em clorofórmio deuterado. Tetrametilsilano (TMS) a 0,1% foi utilizado como referência interna.

3.2 Métodos Experimentais

A rota geral proposta para os derivados pirazolínicos tendo como substrato as chalconas, está apresentada no esquema 2.

Esquema 2- Rota geral para obtenção de 3-aryl-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas (**20 a-h**) e 5-aryl-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1*H*-tiocarboxamidopirazóis com diferentes substituintes (R_1 e R_2).



- a** - $R_1 = R_2 = H$
- b** - $R_1 = Br, R_2 = H$
- c** - $R_1 = NO_2, R_2 = H$
- d** - $R_1 = H, R_2 = Br$
- e** - $R_1 = H, R_2 = Cl$
- f** - $R_1 = H, R_2 = F$
- g** - $R_1 = H, R_2 = NO_2$
- h** - $R_1 = R_2 = OCH_3$

3.2.1 Procedimento geral de síntese das chalconas **20 (a-h)**

Para síntese das chalconas, foram adicionados em um balão de fundo redondo, o benzaldeído (**18**) (20 mmol) apropriado, com diferentes substituintes “R”, de 2-acetilfurano (**19**) (20 mmol) e etanol (20 mL). A esta mistura, sob agitação magnética, foi adicionada gota a gota o catalisador NaOH 20% (6 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação durante aproximadamente 4 h, dependendo do substituinte. O sólido formado foi filtrado e transferido para outro balão de fundo redondo para resfriamento em banho de gelo sob agitação durante 20 min. O precipitado foi novamente filtrado, lavado com água gelada e transferido para o dessecador.

3.2.2 Procedimento geral de síntese das pirazolinas 21 (a-h)

Para a síntese das pirazolinas, em um frasco de vidro, do tipo “vial”, foi adicionada a chalcona (**20**) (3 mmol), a tiossemicarbazida (**16**) (6 mmol) e etanol (15 mL). Em seguida, foi adicionado o KOH pulverizado (6 mmol). A mistura foi sonicada por 15-35 min, conforme o precursor utilizado. Após o tempo de sonicação apropriado e repouso em banho de gelo por 20 min, foi acrescentada água destilada gelada observando-se maior formação de sólido. Então, filtrou-se a vácuo sob pressão reduzida, lavou com etanol e transferiu para dessecador.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese dos compostos 3-aril-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas (20 a-h) e 5-aril-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1*H*-tiocarboxamidopirazóis (21 a-h)

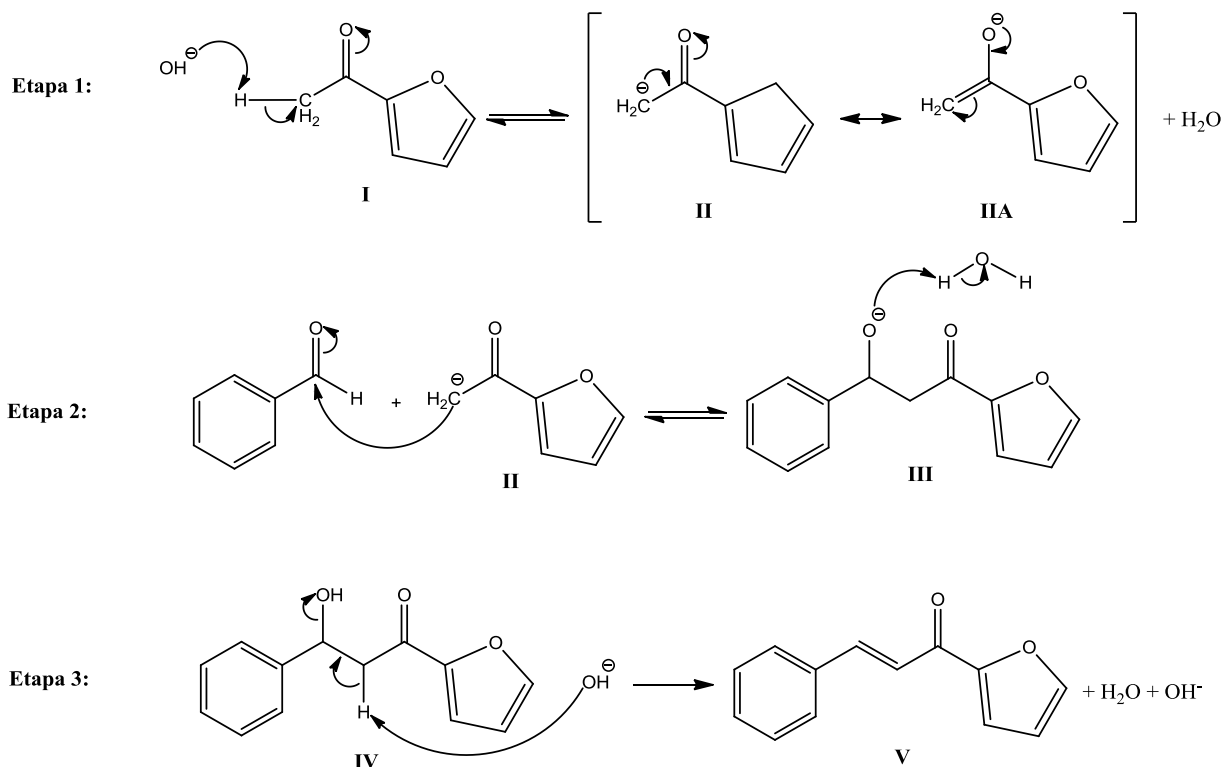
4.1.2 Síntese das chalconas

Também conhecidas como 3-aril-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-onas, as chalconas são cetonas aromáticas α,β -insaturadas. A coloração amarelada da chalcona está relacionada à conjugação entre o anel e o sistema carbonílico insaturado. A sua estrutura fundamental é formada por dois anéis aromáticos conectados por uma cadeia aberta de três átomos de carbonos com duplas conjugadas. As chalconas (**20a-h**) foram obtidas por condensação aldólica de aldeído e acetilfurano em meio básico. Os rendimentos obtidos para as chalconas variaram de 78 a 89%.

O mecanismo descrito para esta reação aldólica de Claisen-Schmidt (Esquema 3), ocorre através de uma derivação do método geral em três etapas (CORRÊA et al., 2001). Na primeira etapa, ocorre a catálise básica promovida por KOH, que remove um próton do carbono metílico proveniente do acetilfurano (I), formando o íon enolato, o qual é estabilizado por ressonância. Na segunda etapa, este íon enolato (II) agindo como nucleófilo (carbânion) ataca o carbono carbonílico do aldeído aromático, produzindo um alcóxido (III), que remove um próton da molécula de água formando o intermediário IV.

Na última etapa, o hidrogênio α é removido e ocorre eliminação da hidroxila para formação do produto final V (chalconas substituídas), que é estabilizado por ressonância das ligações duplas.

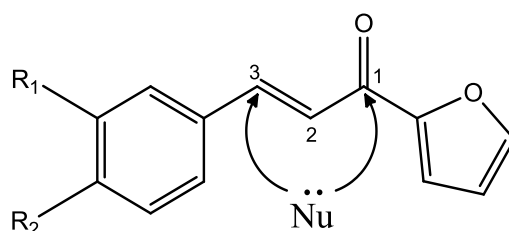
Esquema 3 – Proposta de mecanismo da reação de condensação aldólica.



4.1.2 Síntese das pirazolinas **21 (a-h)**

As pirazolinas (**21 a-h**) foram obtidas por ciclocondensação das chalconas com tiossemicarbazida. As chalconas (**20 a-h**) foram utilizadas como precursoras para obtenção dos produtos finais. Em 1995, Eicher e Hauptmann afirmaram que “as chalconas são muito aplicadas em síntese orgânica como materiais de partida de diversas reações devido à reatividade de seus dois carbonos eletrofílicos”. Pode-se dizer que a reatividade dos carbonos eletrofílicos 1 e 3 das chalconas (Figura 6), são diretamente influenciados pelos efeitos dos substituintes do anel aromático.

Figura 4- Regiosseletividade das chalconas sofrendo ataque nucleofílico.



As chalconas utilizadas nas reações possuíam diferentes substituintes em seu anel aromático. Analisando de maneira geral, nas chalconas contendo grupos R_1 e R_2 com efeito retirador de elétrons no anel, foi observado menor tempo de reação, pois estes tendem a deixar os carbonos 1 e 3 mais reativos. Ocorreu o contrário nas chalconas em que estão presentes grupos R_1 e R_2 com efeitos doadores de elétrons, sendo que os tempos para formação dos produtos foram maiores, devido ao aumento da densidade eletrônica dos carbonos 1 e 3, que diminuíram então o caráter eletrofílico, conseqüentemente dificultando o ataque do nucleófilo.

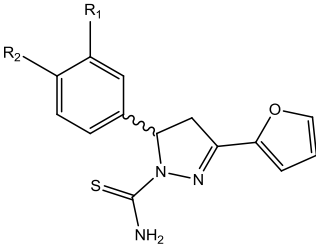
Neste sentido, através da análise dos tempos necessários para ocorrer o consumo das chalconas **20(a-h)** (Tabela 1), verificou-se a influência dos substituintes nas reações de ciclocondensação para formação das pirazolinias **21(a-h)**. Os tempos de reações foram monitorados por CCD, utilizando solventes como hexano:acetato de etila (8:2) ou somente clorofórmio. A formação do produto foi facilmente acompanhada, pois os anéis pirazolínicos possuem propriedades fluorescentes observadas nas placas de CCD sob luz ultravioleta com comprimento de onda de 290-320 nm. Isto acontece, pois há alta capacidade de transferência intramolecular de elétrons, além de características fotoelétricas do anel pirazolínico, em função do sistema “-N-N=C-“ (SANTOS, 2008).

Nos compostos contendo substituintes NO_2 , que é um grupo retirador de elétrons (considerados mais reativos) foram obtidos menores rendimentos (33 e 35%), contradizendo a discussão relacionada aos tempos de reação.

De forma geral, foram obtidos resultados satisfatórios, à medida que foram curtos os tempos de reações com rendimentos moderados (33-72%), ausentando a necessidade de purificação extra dos compostos. As reações foram repetidas por diversas vezes, buscando maiores rendimentos do produto final, porém estes não foram consideravelmente alterados.

Os pontos de fusão estão de acordo com a faixa de valores (de 150-220°C) descritos para a classe de pirazolinias já existentes, o que auxilia na confirmação da pureza das substâncias sintetizadas (OZDEMIR et al., 2007).

Tabela 1- Dados experimentais dos produtos (pirazolinas **21 a-h**) obtidos, sendo R₁ e R₂ grupos substituintes do anel.

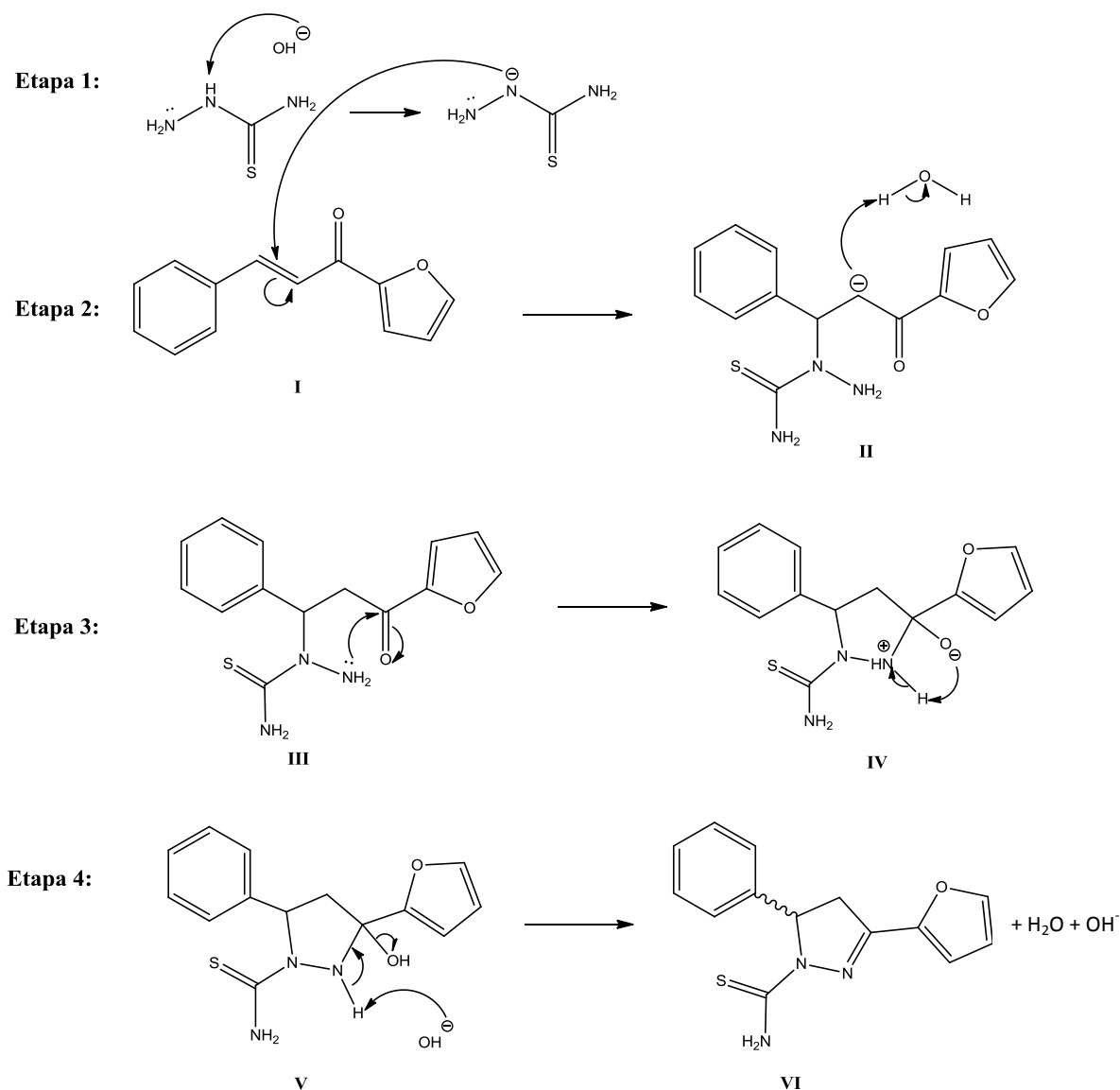
Experimento	Produto (substituinte)	Tempo (min)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão Literatura (°C)	Rendimentos (%)
	 21 (a-h)				
A	R ₁ = R ₂ = H	30	175-177	176-177	59,7
B	R ₁ = Br, R ₂ = H	25	191-193	-	72,3
C	R ₁ = NO ₂ , R ₂ = H	15	168-170	-	35,8
D	R ₁ = H, R ₂ = Br	25	157-159	-	50,2
E	R ₁ = H, R ₂ = Cl	20	164-166	163-165	62,4
F	R ₁ = H, R ₂ = F	20	209-211	206-209	65,9
G	R ₁ = H, R ₂ = NO ₂	15	143-145	-	33,3
H	R ₁ = R ₂ = OCH ₃	35	213-215	-	43,9

O mecanismo de reação proposto (Esquema 4), está de acordo com o mais aceito para as ciclocondensações (EFTEKHARI-SIS et al., 2013). A reação de ciclocondensação entre a chalcona e a hidrazina se inicia com a tiossemicarbazida sendo desprotonada em meio básico (Etapa 1), e então atuando como nucleófilo, onde a carga negativa ataca o carbono β proveniente da chalcona (I) que apresenta uma densidade de carga positiva. Os elétrons da dupla ligação são deslocados para formação de uma carga negativa no carbono α, e formação de um intermediário (II). Este é estabilizado com a desprotonação da molécula de água, formando o intermediário (III).

A etapa 3 ocorre com a ciclização, que envolve o ataque de NH, agindo como nucleófilo, na dupla carbonílica e deslocamento do par de elétrons para o oxigênio (intermediário IV). Ocorre então uma reação ácido base intramolecular (prototropismo) em que a carga negativa retira o próton ligado ao nitrogênio formando o intermediário V.

A última etapa envolve a desprotonação do NH pela base, formação da ligação dupla e remoção da hidroxila levando ao produto final (VI).

Esquema 4 – Proposta de mecanismo da reação de ciclodensação.



As reações de adição e ciclização intramolecular envolvem estados de transição estabilizados por solventes polares próticos, portanto utilizou-se o etanol que em presença do catalisador básico hidróxido de potássio aumenta a reatividade do nucleófilo (LOUPY, et al., 2001; SAFAEL-GHOMI, et al., 2005).

4.1.3 Caracterização estrutural dos produtos pirazolínicos obtidos

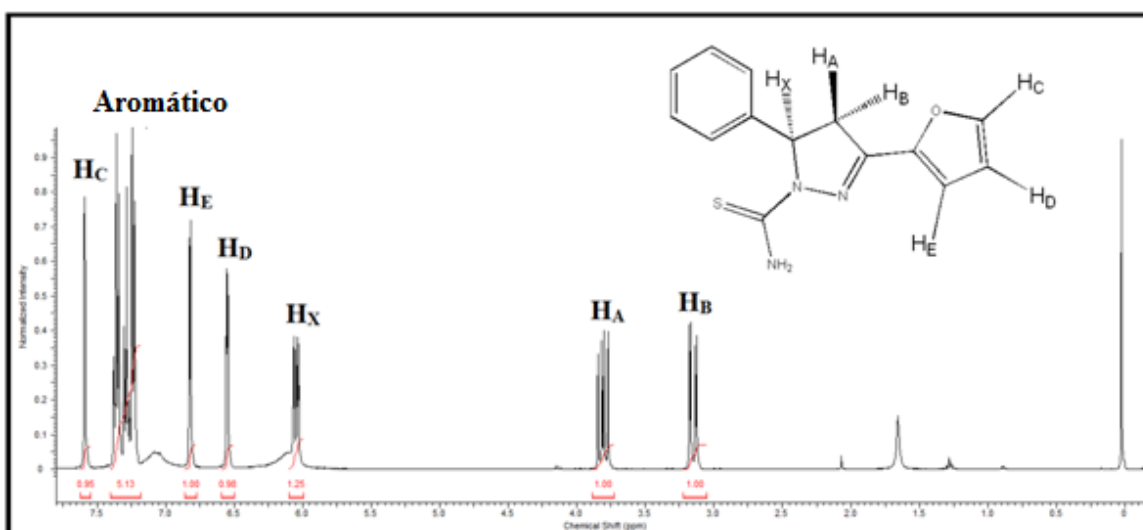
Os produtos obtidos foram caracterizados por meio de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio, confirmando a formação dos anéis pirazolínicos. Considerando as similaridades entre os espectros obtidos de todas as substâncias sintetizadas, foi realizada a discussão somente para a substância A.

No espectro de RMN de ^1H desta substância (Figura 7), foi observado um dubleto em 7,59 ppm ($J = 1,6$ Hz), integrando para um hidrogênio, o qual foi caracterizado como o hidrogênio H_C do anel furânico. Em 6,82 ppm ($J = 3,5$ Hz, 1 H) foi observado um outro dubleto, atribuído a H_E do anel furânico, e ainda em 6,55 ppm ($J = 1,6$ e 3,5 Hz, 1 H) foi observado um duplo dubleto, o qual foi atribuído ao H_D . Os hidrogênios do anel aromático foram observados como um multipletto na região entre 7,39-7,22 ppm, os quais integraram para cinco. O anel pirazolínico foi caracterizado devido a três duplos dubletos, observados em 6,05; 3,81 e 3,15 ppm, todos integrando para um hidrogênio, sendo atribuídos como hidrogênios H_X , H_A e H_B , respectivamente, sendo as constantes de acoplamentos observadas para estes sistemas $J_{AB} = 17,8$ Hz, $J_{AX} = 3,1$ Hz e $J_{BX} = 11,5$ Hz.

Cabe ressaltar que o produto formado, foi obtido como uma mistura racêmica, porém como não é possível determinar a estereoquímica do C de H_X , optou-se em fazer a descrição tendo a estereoquímica definida.

Dois sinais ainda são observados, na região de 6,2 e 7,2 ppm, referentes aos hidrogênios do nitrogênio da função carboxamido, ambos integrando como 1 H. Estes sinais são observados desdobrados devido a possibilidade de ressonância com a tiocarbonila.

Figura 5- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de 5-aryl-3-(furan-2-il)-4,5-diidro-1H-tiocarboxamidopirazol.



5 CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos neste trabalho, foi desenvolvida uma rota eficiente para a obtenção da série dos derivados 4,5-diidro-1*H*-tiocarboxamidopirazóis com diferentes substituintes, através de reações de formação de chalconas seguidas da ciclização das mesmas utilizando técnica sonoquímica em presença de etanol e catalisador básico. Verificou-se que o substituinte no anel aromático das chalconas tem relação direta com os tempos de reações, dependendo do efeito doador ou retirados de elétrons.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANASTAS, P. T.; WARNER, J.; Green Chemistry: Theory and Practice, **Oxford University Press**: Oxford, p. 30, 1998.

CORRÊA, R.; PEREIRA, M. A. S.; BUFFON, D.; SANTOS, L.; CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, A. R. S.; NUNES, R. J. Antinociceptive properties of chalcones structure-activity relationships. **Arch. Pharm. Med. Chem.** 2001; v. 334; p. 332-334.

CRAVOTTO, G.; CINTAS, P. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 2, p. 180-196, 2006.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. The chemistry of heterocycles. New York: **Ed. George Thieme Verlag Stuttgart**, 1995.

EFTEKHARI-SIS, B.; ZIRAK, M.; AKBARI, A. Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. **Chemical Reviews**, v. 113, p. 2958, 2013.

HUDSON, J. The history of chemistry. **Cambridge: Anglia Polytechnic**, p. 138-159, 1992.

HOTE, S. V.; BHOYAR S. P. Heterocyclic compound: a Review. International Conference on Advances in Engineering & Technology: **Journal of Applied Chemistry**, p. 43-46, 2014.

LENARDÃO, E. J.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, C. F. Green chemistry: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, p. 126, 2003.

LOUPY, A.; PERREUX, L.; LIAGRE, M.; BURLE, K.; MONEUSE, M. Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry: relation with medium effects and reaction mechanisms. **Pure Appl. Chem**, n. 73; p.161, 2001.

MELO, J. O. et. al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569, 2006.

MENEGATTI, R. Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction. Universidade Federal de Goiás, Brazil: **Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches**, p. 19-20, 2012.

OZDEMIR, Z.; KANDILCI, B.; GUMUXSEL, B.; CALIS, U.; BILGINA, U. U. Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 42, p. 373-379, 2007.

PIZZUTI, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Pereira, C. M. P. Efficient sonochemical synthesis of novel 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolecarboximidamides. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 17, p. 34, 2010.

PIZZUTI, L.; PIOVESAN, L. A.; FLORES, A. F. C.; QUINA, F. H.; PEREIRA, C. M. P. Environmentally friendly sonocatalysis promoted preparation of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 16, p. 728, 2009.

SAFAEL-GHOMI, J.; BAMORINI, A. H.; SOLTANIAN-TEKABADI. A modified and convenient method for the preparation of *n*-phenylpyrazoline derivatives. **Chem. Heter. Comp.**, v. 42, n. 7, p. 892-896, 2006.

SANTOS, E. F. S. Síntese promovida por ultrassom e atividade antibacteriana de 4,5-diidro-1*h*-amidinopirazóis tienil substituídos. **Tese de mestrado para obtenção de título na Universidade Federal da Grande Dourados**, p. 16-102, 2014.

SANTOS, L. Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados obtidos a partir de chalconas. Florianópolis: **Tese de mestrado para obtenção de título na Universidade Federal de Santa Catarina**, p. 22-234, 2008.

SINGH, R. K.; DUVEDI, R. Environment-friendly green chemistry approaches for an efficient synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols catalyzed by tannic acid. King Saud University: **Arabian Journal of Chemistry**, 2014.

SHELDON, R. A. The E Factor: fifteen years on. **Green Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 1273-1283, 2007.

SOUZA, M. V. N. Estudo da síntese orgânica: baseada em substâncias bioativas. Campinas: **Editora Átomo**, v. 1, 2010.

VENZKE, D. et. al. Ultrasound promoted greener synthesis of 2-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-4-phenylthiazoles. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, p. 370, 2011.