

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE 2-TRIALOACETIL-1-METOXICICLOALQUENOS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE CICLOALCA-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS DERIVADOS

TESE DE DOUTORADO

MICHELLE BUDKE COSTA

Santa Maria-RS, Brasil 2008

SÍNTESE DE 2-TRIALOACETIL-1-METOXICICLOALQUENOS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE CICLOALCA-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS DERIVADOS

por

Michelle Budke Costa

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química - área de concentração em Química Orgânica - da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **DOUTOR EM QUÍMICA**.

Santa Maria, RS – Brasil. 2008

Tese de Doutorado - Michelle Budke Costa – UFSM - 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,

APROVA A TESE

SÍNTESE DE 2-TRIALOACETIL-1-METOXICICLOALQUENOS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE CICLOALCA-PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS DERIVADOS

Elaborada por

MICHELLE BUDKE COSTA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO

DO GRAU DE DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Prof. Dra. Ionara Irion Dalcol - UFSM

Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt - Unifra

Prof. Dra. Adriana Dornelles Carpes - Unifra

SANTA MARIA, AGOSTO DE 2008

Tese de Doutorado - Michelle Budke Costa – UFSM - 2008

LUIZA

Rua, espada nua Boia no céu imensa e amarela Tão redonda a lua, como flutua Vem navegando o azul do firmamento E no silêncio lento Um trovador, cheio de estrelas Escuta agora a canção que eu fiz Pra te esquecer Luiza Eu sou apenas um pobre amador Apaixonado, um aprendiz do teu amor Acorda amor Que eu sei que embaixo desta neve mora um coração Vem cá, Luiza, me dá tua mão O teu desejo é sempre o meu desejo Vem, me exorciza Dá-me tua boca, e a rosa louca Vem me dar um beijo E um raio de sol nos teus cabelos Como um brilhante que partindo a luz Explode em sete cores Revelando então os sete mil amores Que eu guardei somente pra te dar Luiza!!!

> Dedico esta tese a minha filha **Luiza**, Ela deu sentido especial a minha vida, Ensinando-me o significado do amor Verdadeiro e incondicional...

A minha família que mesmo distante me apoiou, E confiou na conclusão deste trabalho.

Ao professor Helio Gauze Bonacorso, pela orientação, incentivo e compreensão durante o desenvolvimento deste trabalho.

Agradecimentos

Aos colegas de laboratório, Marli Redin, Cleber Andre Cechinel, Michele Stach, Ronan Sehmen, Gisele Paim, Liliane Porte, Tatiana Soldatti, Adriana Ferla, Renata Piveta, Jussara Navarini, Everton Deon, Alexandre Wentz,

Aos colegas do Departamento de Química, em especial aos colegas de Nuquimhe, pelos momentos de descontração e aprendizagem.

Aos amigos "extra-curriculares", em especial a Tatiana Ribeiro, Mirele Preto, Patrícia Ketzer, Rafael Egewarth, Vagner Martins, Juliano Sinchak, Diego Schmaedech, que me acompanharam no decorrer deste trabalho, e de forma direta ou indiretamente me incentivaram nos momentos mais críticos e difíceis.

As novas amigas Kelly de Oliveira, Daiane Fossatti, Audrei Barañano.

Ao Departamento de Química em especial aos funcionarios Ademir Sartore e Valéria Velásquez.

Ao corpo docente do Departamento de Química em especial ao professor Alex Flores pelas sugestões e correções no exame de qualificação e aos professores Ionara Daccol, Nilo Zanatta, Helmoz Appelt e Adriana Dornelles pelas sugestões na banca examinadora deste trabalho.

As entidades financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS pelos auxílios concedidos.

RESUMO

SÍNTESE DE 2-TRIALOACETIL-1-METOXICICLOALQUENOS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE CICLOALCAPIRAZÓIS E ISOXAZÓIS DERIVADOS

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de uma série de 2trialoacetil-1-metoxicicloalquenos derivados de cetonas cíclicas (ciclopentanona, cicloexanona, cicloeptanona, ciclooctanona e ciclododecanona). Os 2-trialoacetil-1-metoxicicloalquenos foram sintetizados a partir da reação de trialoacetilação de 1,1-dimetoxicicloalcanos. Foram sintetizadas oito 2-trialoacetil-1-metoxicicloalquenos, sendo que quatro destes compostos tricloroacetilados são inéditos na literatura.

Os 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos foram empregados na síntese regioespecífica de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]isoxazol, 3-trifluormetil-cicloalca[*c*]isoxazol, 3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-pirazol, 2-acetil-3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-pirazol, 2-carboxiamida-3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-pirazol, 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina.

As reações de ciclocondensação empregaram 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos e cinco diferentes 1,2-dinucleófilos, hidroxilamina, cloridrato de hidrazina, hidrazina acética, semicarbazida e 4-hidrazina-7cloroquinolina, levando a rendimentos entre 34-85%.

A análise estrutural de 2-trialoacetil-1-metoxicicloalquenos, bem como os cicloalca[c]azo compostos sintetizados foram caracterizados por experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, e sua pureza determinada via CGMS e análise elementar.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 2-TRIHALOACETYL-1-METOXYCYCLOALKENES AND ITS APPLICATION IN OBTAINING CYCLOALCA-PIRAZOLES AND ISOXAZOLES DERIVATIES

This work describes the synthesis and characterization of 2trihaloacetylmetoxycycloalkenes series derived from cyclical ketones (cyclohexanone, cycloheptanone, cyclooctanone and cyclododecanone). The 2trihaloacetyl-1-metoxycycloalkenes were obtained from the reaction of trihaloacetylation of 1.1-dimetoxycycloalkanes. Eight 2-trihaloacetyl-1metoxycycloalkenes have been synthesized, and four of these trichloroacetyl compounds are unprecedented in the literature.

The 2-trifluoroacetyl-1-metoxycycloalkenes were employed in the regiospecific synthesis of 3-hydroxy-3-trifluoromethyl-cycloalka[c]isoxazole, 3-trifluoromethyl-cycloalka[c]isoxazole, 3-trifluoromethyl-cycloalka[c]1*H*-pyrazole, 2-acetyl-3-hydroxy-3-trifluoromethyl-cycloalka[c]1*H*-pyrazole, 2-carboxyamide-3-hydroxy-3-trifluoromethyl-cycloalka[c]1*H*-pyrazole, 4-(3-hydroxy-3-trifluoromethyl-cycloalka[c] pyrazole-2-yl]-7-chloroquinoline .

The reactions of cyclocondensation employed 2-trifluoroacetyl-1metoxycycloalkenes and five different 1,2-dinucleofiles (hydroxylamine, hydrazine hydrochloride, acetic hydrazine, semicarbazide and 4-hydrazine-7chloroquinoline), leading to yield between 34-85%.

All compounds were characterized by spectral and analytical experiments, ¹H's and ¹³C's NMR, and its purity was demostrated by CG/MS and elemental analyses.

ÍNDICE

I. ÍNDICE DE FIGURAS	12 -
II. ÍNDICE DE TABELAS	19 -
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
 2. REVISÃO DA LITERATURA 2.1. Importância Biológica e Síntese de Compo Cicloalcanonas 2.2. Síntese de β-Alcoxivinil Trialometil Cetonas e sua de Heterociclos 	
2.3. Síntese de Cicloalca-Heterociclos Nitrogenados 2.3.1. Isoxazóis	24 24
2.3.2. Pirazóis	27
3. Apresentação e discussão dos resultados	
3.1. Apresentação dos compostos	3 2
3.1.1. Numeração dos compostos	32 22
3.1.2. Nomenciatura dos compostos	33
3.2. Sintese de Acetais (2a-e)	
3.2.1. Identificação espectroscopica dos acetais (2a-e)	37
3.2.2. Espectrometria de massas dos acetais (2a-e)	41
3.3. Sintese de 2-i rifluoracetii-1-metoxicicioaiquenos (3a	4-α)42
3.3.1. Identificação espectroscopica dos 2-trifiuoraceti	
	44
3.3.2. Espectrometria de massas para os compostos 3a-d	4/
3.4. Sintese de 2-i ricioroacetii-1-metoxicicioalquenos (4	a-e)49
3.4.1. Identificação espectroscopica dos 2-tricloroaceti	I-1-metoxicicloalquenos
(4a-e)	51
3.4.2. Espectrometria de massas para os compostos 4a-e	55
3.5. Reação de Ciclocondensação de 2-Trifluoracetil-	1-Metoxicicloalquenos
com Hidroxilamina	57
3.5.1. Identificação dos compostos 5a-d	60
3.5.2. Espectrometria de massas para os compostos 5a-d	64

Cloridrato de Hidrazina (7a-d)65
3.6.1. Identificação dos Compostos 7a-d 68
3.6.2. Espectrometria de massas para os compostos 7a-d 71
3.7. Reação de Ciclocondensação entre 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos
(3a-d) com Hidrazina Acética73
3.7.1. Identificação Espectroscópica dos compostos 8a-d 76
3.7.2. Espectrometria de massas para os compostos 8a-d 80
3.8. Reação de Ciclocondensação entre 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos
com Semicarbazida (9a-d)81
3.8.1. Identificação Espectroscópica dos compostos 9a-d 84
3.7.2. Espectrometria de massas87
3.9. Reações de Ciclização de 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos com 4-
Hidrazina-7-Cloroquinolina (10a-d)88
3.9.1. Identificação Espectroscópica dos compostos 10a-d 91
3.9.2. Espectrometria de massas para os compostos 10a-d96
3.10. Mecanismo proposto para a reação de obtenção de
Cicloalca[c]isoxazolinas e pirazolinas97
3.11. Reação de desidratação dos compostos 4,5-diidro-cicloalca-isoxazóis100
3.11.1. Identificação Espectroscópica da série Cicloalca[c]isoxazois
4. CONCLUSÕES
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO
 5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO
 5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Dente do Euroão 108
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Apólica Elementar 109
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Análise Elementar 108
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Análise Elementar 108 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados 108 6.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos 108
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Análise Elementar 108 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados 108 6.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos 109 6.3.2. Síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalguenos (32-d) 109
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Análise Elementar 108 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados 108 6.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos 109 6.3.2. Síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (3a-d) 109 6.3.3. Síntese de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (4a-e) 109
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Análise Elementar 108 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados 108 6.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos 109 6.3.2. Síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (3a-d) 109 6.3.3. Síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (4a-e) 109 6.3.4. Síntese de 3-bidróxi-3-trifluormetil-cicloalcalclisovazol (5a-d) 110
5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO 106 6. MATERIAIS E MÉTODOS 107 6.1. Equipamentos 107 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 107 6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 108 6.1.3. Ponto de Fusão 108 6.1.4. Análise Elementar 108 6.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos 109 _6.3.2. Síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (3a-d) 109 _6.3.4. Síntese de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]isoxazol (5a-d) 110 6.3.5. Síntese de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]isoxazol (7a-d) 110

6	.3.7.	Síntese	de	3-hidró	5xi-3-trifluormetil-cicloalca[c]1 <i>H</i> -2-carboxiamidapirazol	
	(9a-d))			111	
6	.3.8.	Sínte	se	de	4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]pirazol-2-il]-7-	
	cloroc	luinolina	(10a-	d)	111	
6	.3.9. 5	Síntese d	e 3-tri	fluorme	etil-cicloalca[c]isoxazol (6a-d) 111	
7. REF	ERÊ	NCIAS E	BIBLI	OGRÁ	AFICAS 11	2
ANEX	O I				11	8
ANEX	0 II				13	5

I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do anel Pirazol1
Figura 2. Exemplos de pirazóis que apresentam atividade biológica 3
Figura 3. Estrutura química do anel Isoxazol 4
Figura 4. Exemplo de Isoxazóis que apresentam atividade biológica 5
Figura 5. Exemplos de macrociclos com atividade biológica
Figura 6. Estrutura química dos compostos 3-metil- e 3-fenil-5-hidróxi-5-
triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamidas7
Figura 7. Estrutura do Cloridrato de Colestipol 12
Figura 8. Centros reativos de carbono das β -alcoxivinil haloalquil cetonas 15
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (2d),
registrado em CDCl₃
Figura 10. Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} do composto 1,1-dimetoxiciclododecano
(2d), registrado em CDCl ₃
Figura 11. Espectro de Massas para o composto 1,1-dimetoxiciclodedecano
(2d)
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H do composto 2-trifluoracetil-1-
metoxiciclododeceno (3d) registrado em CDCl ₃ 44
Figura 13. Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} do composto 2-trifluoracetil-1-
metoxiciclododeceno (3d), registrado em CDCl ₃ 45
Figura 14. Espectro de Massas para o composto 2-trifluoracetil-1-
metoxiciclododeceno (3d) 48
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H do composto 2-tricloroacetil-1-
metoxiciclododeceno (4d), registrado em CDCl ₃ 52
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} do composto 2-tricloroacetil-1-
metoxiciclododeceno (4d), registrado em CDCl ₃ 53
Figura 17. Espectro de Massas para o composto 2-tricloroacetil-1-
metoxiciclododeceno (4d) 56
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-
3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]isoxazol (5d) registrado
em DMSO- <i>d</i> ₆

Figura 19. Espectro de RMN ¹³C do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]isoxazol (5d) registrado Figura 20. Espectro de Massas para o composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-RMN ^{1}H de do 3-trifluormetil-Figura 21. Espectro composto 4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1H-pirazol (7d) registrado em Espectro de RMN ¹³C do composto Figura 22. 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1H-pirazol (7d) registrado em Figura 23. Espectro de Massas para o composto 3-trifluormetil-Figura 24. Espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (8d). Figura 25. Espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8d**), Figura 26. Espectro de Massas para o composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-acetilpirazol (8d).... 80 Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol Figura 28. Espectro de RMN ¹³C do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol Figura 29. Espectro de Massas para o composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol Figura 30. Espectro de RMN ¹H do composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7Figura 31. Espectro de RMN ¹³C do composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7-Figura 32. Espectro de Massas do composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7-de RMN ¹H do composto Figura 33. Espectro 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]isoxazol **6d**, registrado em Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]isoxazol **6d**, registrado em Figura 35. Espectro de Massas do composto: a) 1,1-dimetoxicicloexano 2a; b) 1,1-dimetoxicicloeptano **2b**......119 Figura 36. Espectro de Massas do composto: a) 1,1-dimetoxiciclooctano 2c, b) Figura 37. Espectro de Massas do composto: a) 2-trifluoracetil-1-Massas do composto: a) 2-trifluoracetil-1-Figura 38. Espectro de metoxiciclooteno 3c; b) 2-trifluoracetil-1-metoxiciclododeceno 3d 122 Figura 39. Espectro de Massas do composto: a) 2-tricloroacetil-1metoxiciclopenteno 4e; b) 2-tricloroacetil-1-metoxicicloepteno 4b 123 Figura 40. Espectro de Massas do composto: a) 2-tricloroacetil-1metoxicicloocteno 4c; b) 2-tricloroacetil-1-metoxiciclododeceno 4d 124 Figura 41. Espectro de Massas do composto: a) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]isoxazol **5**a; b) 3-hidróxi-3-trifluormetil-Figura 42. Espectro de Massas do composto: a) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[c]isoxazol **5c**; **b**) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3-trifluormetil-4,5,6,7-Figura 43. Espectro de Massas do composto: a) 7a: b) teraidrobenzo[*c*]1*H*-pirazol 3-trifluormetil-4H,5,6,7,8tetraidrocicloepta[c]1H-pirazol 7b.....127

Figura 47. Espectro de Massas do composto: a) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrocicloexa[c]1H-2-carboxiamidapirazol 9a; b) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[c] 1H-2-carboxiamidapirazol 9b. 131Figura 48.Espectro de Massas do composto: a) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]1H-2-carboxiamidapirazol 10a; b) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol 10b132Figura 49. Espectro de Massas do composto: a) 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina 10a; b) 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-

Figura 50. Espectro de Massas do composto: a) 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidroocta[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina 10c; b) 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina 10d.134Figura 51. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxicicloexano(2a), registrado em CDCl₃IIFigura 52. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxicicloextano(2b), registrado em CDCl₃IIIFigura 53. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxiciclooctano(2c), registrado em CDCl₃IVFigura 54. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxiciclooctano(2c), registrado em CDCl₃IVFigura 54. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxiciclooctano

Figura 55. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxicicloexeno (**3a),** registrado em CDCI₃.....VI Figura 56. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxicicloepteno (**3b**), registrado em CDCI₃......VII Figura 57. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1-Figura 58. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxiciclododeceno (**3d**), registrado em CDCI₃.....IX Figura 59. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxicicloexeno (**3a**), registrado em CDCI₃.....X Figura 60. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxicicloepteno (**4b**), registrado em CDCl₃XI Figura 61. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxicicloocteno (4c), registrado em CDCl₃.....XII Figura 62. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclododeceno (**4d**), registrado em CDCl₃......XIII Figura 63. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclopenteno (4e), registrado em CDCl₃.....XIV Figura 64. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[c]isoxazol (**5b**), registrado em DMSO-d₆.....XV Figura 65. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]isoxazol (5c), registrado em DMSO-d₆......XVI Figura 66. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3H.3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]isoxazol (5d), registrado em DMSO-de.....XVII Figura 67. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4H,5,6,7,8-tetraidrocicloepta[c]isoxazol (**6b**), registrado em DMSO-d₆.....XVIII Figura 68. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[c]isoxazol (6c), registrado em DMSO-d₆XIX Figura 69. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]isoxazol (6d), registrado em DMSO-*d*₆.....XX Figura 70- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-

tetraidrobenzo[c]1H-pirazol (**7a**), registrado em DMSO- d_6XXI

Figura 71- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4H,5,6,7,8-tetraicicloepta[c]1H-pirazol (**7b**), registrado em DMSO-d₆.....XXII Figura 72- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1H-pirazol (7d), registrado em DMSO-d₆.....XXIII **Figura 73-** Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]1H-2-acetilpirazol (8a), registrado em DMSO-d₆XXIV Figura 74- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8b**), registrado em DMSO-*d*₆.....XXV **Figura 75-** Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]1H-2-acetilpirazol (8c), registrado em DMSO-d₆.....XXVI Figura 76- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-acetilpirazol (8d). registrado em DMSO-d₆.....XXVII Figura 77- Espectro de RMN¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]1H-2-carboxiamidapirazol (9a), registrado em DMSO-d₆.....XXVIII Figura 78- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[c]1H-2-carboxiamidapirazol (9b), registrado em DMSO-d₆.....XXIX Figura 79- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]1H-2-carboxiamidapirazol (9c), registrado em DMSO-de.....XXX Figura 80- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol (**9d**), registrado em DMSO-*d*₆.....XXXI Figura 81- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 4-[3-hidróxi-3trifluormetil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (10a), registrado em DMSO-d₆.....XXXII Figura 82- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 4-[3-hidróxi-3trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10b**), registrado em DMSO-*d*₆......XXXIII

II. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1-10a-d, 1,4e.33
Tabela 2. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos
compostos 2a-e
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN ^{a 1} H e ¹³ C { ¹ H } para os compostos
2a-e
Tabela 4. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos
compostos 3a-d
Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} para os compostos
3a-d
Tabela 6. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos
compostos 4a-e
Tabela 7. Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} para os compostos
4a-e
Tabela 8. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1-
metoxicicloexeno (3a) com hidroxilamina
Tabela 9. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos
compostos 5a-d
Tabela 10. Dados de análise elementar para os compostos 5a-d 5a-d 60
Tabela 11. Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} para os compostos
5a-d
Tabela 12. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoraceti-1-
metoxicicloexeno (3a) com cloridrato de hidrazina
Tabela 13. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos
compostos 7a-d
Tabela 14. Dados de análise elementar para os compostos 7a-d 68
Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN ^{a 1} H e ¹³ C para os compostos 7a-d70
Tabela 16. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1-
metoxi cicloexeno (3a) com hidrazina acética
Tabela 17. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos
compostos 8a-d
Tabela 18. Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C para os compostos 8a-d.78

Tabela 19. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1-
metoxicicloexeno (3a) com semicarbazida
Tabela 20. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos
compostos 9a-d
Tabela 21. Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C para os compostos 9a-d
Tabela 22. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1-
metoxi cicloexeno (3a) com 4-hidrazina-7-cloroquinolina
Tabela 23. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos
compostos 10a-d
Tabela 24. Dados de análise elementar para os compostos 10b,d
Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN ^{a 1} H e ¹³ C { ¹ H} para os compostos
10a-d
Tabela 26. Deslocamentos químicos de RMN ^{a 1} H e ¹³ C para os compostos 6a-
d

1. introdução e objetivos

A síntese de compostos heterocíclicos constituí-se em um segmento importante da química orgânica, uma vez que a grande maioria das moléculas orgânicas constituintes de organismos vivos e, mesmo da maioria dos fármacos consumidos mundialmente, possuem em sua estrutura um ou mais destes sistemas. Estes compostos podem ser extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente levando assim a uma série ilimitada de estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, com grande espectro de reatividade, estabilidade e aplicações¹.

Nesse contexto, núcleos pirazolínicos e isoxazolínicos merecem uma atenção especial, uma vez que possuem aplicações em várias ramificações da indústria, com segmentos na Química Medicinal, corantes e agroquímicos, entre outros.

Os pirazóis são compostos heterocíclicos nitrogenados de cinco membros com dois átomos de nitrogênios na posição 1 e 2 do anel (Figura 1). Estes compostos, de maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas², desempenhando um importante papel farmacológico e como intermediários sintéticos ^{2, 3, 4}.



Figura 1. Estrutura química do anel pirazol.

Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico, estimado, em 2000, em 390 bilhões de dólares. Dos novos fármacos introduzidos na terapêutica nos últimos anos, a grande maioria é de origem sintética. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, em 1985 existiam 253 fármacos considerados essenciais, onde 123 (48%) eram obtidos por

síntese total. Em 1991, encontravam-se disponíveis 866 onde 680 (79%) eram de origem sintética. Os restantes 186 (21%), correspondiam àqueles de origem natural ou semi-sintética. Já em 2003, esse valor passou a 85% e quando observamos a estrutura destes fármacos empregados na terapêutica, constata-se que 62% deles são heterociclos, dentre os quais cerca de 95% apresentam nitrogênio em sua estrutura^{1c}.

Diversos compostos, contendo em sua estrutura núcleo pirazolínico, são conhecidos por apresentarem reatividade química. Muitos são empregados como blocos intermediários de reações devido a funcionalidade dos nitrogênios do anel e importantes atividades farmacológicas ^{2,5}, sendo empregados como antimicrobianos, antiparasíticos, tuberculostáticos e ainda como agentes inseticidas e na indústria agroquímica ^{6,7,8,9,10,11,12,13}. Alguns desses compostos apresentam também atividade antidiabética, analgésica, anestésica, antitumorais, antivirais^{14,15}. A Figura 2 apresenta exemplos de compostos pirazolínicos de importante ação farmacológica comercializados como fármacos.





Comparado aos pirazóis, o número de fármacos que apresentam o núcleo isoxazol, é significativamente menor, levando em consideração as poucas possibilidades sintéticas para a obtenção destes compostos. Os isoxazóis são anéis de 5 membros com um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio adjacente (Figura 3). Em relação à potência biológica destes compostos, pode-se afirmar a existência de um largo espectro de atividade, portanto, também são heterociclos muito importantes, possuindo atividade biológica acentuada, principalmente como antibacteriana, antifúngica, além de atividade antiinflamatória ^{16,17,18}



Figura 3. Estrutura química do anel Isoxazol.

O 3-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil-5-metil-isoxazol (Valdecoxibe, **XVII**), é um medicamento com propriedades analgésicas e antiinflamatórias que age bloqueando a ação da cicloxigenase 2 (COX-2). Isocarboxazida (**XVIII**) é um importante fármaco que atua no sistema nervoso central (SNC), inibindo a ação da MAO (Mono-amino oxidase) e com isso agindo sobre os estados de depressão patológica. O 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)benzenesulfonamida, também conhecido como Sulfametoxazol (**XIX**) é um fármaco largamente utilizado pela sua atividade antibacteriana, geralmente associado a outros compostos como trimetoprima.



Figura 4. Exemplo de Isoxazóis que apresentam atividade biológica.

Paralelamente aos heterociclos de 5 e 6 membros, os macrociclos naturais representam cerca de 25% dos produtos naturais descritos na literatura, sendo uma importante classe de compostos em química medicinal, uma vez que fazem parte das estruturas de inúmeras substâncias que apresentam atividade biológica¹⁹, imunossupressoras, tal como antibióticas, anticancerígenas, antifúngicas ou inibidoras de enzimas especificas²⁰. Várias dessas substâncias são usadas como fármacos, como a anfotericina B, roseofilina, glicopeptídeos, rifampicina entre outros. Devido à importância dos macrociclos, muitos métodos de síntese têm sido desenvolvidos, pois existem inúmeros exemplos descritos na literatura de síntese de ciclos com 5 e 6 membros, porém poucos relatos de sínteses de anéis com mais de 6 membros são encontrados²¹.



Figura 5. Exemplos de macrociclos com atividade biológica.

Na literatura, a síntese de compostos heterocíclicos derivados de cicloalcanonas também tem sido pouco explorado apesar de alguns estudos demonstrarem que a síntese de derivados cicloalcanos apresentam atividade biológica acentuada principalmente como aticonvulsivos e também como antimalariais^{22,23,24}. A investigação destas propriedades químicas e físicas desses compostos cíclicos tem mostrado que o aumento do anel cicloalcano favorece o acréscimo no efeito biológico^{22,24}.

A introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas. Estudos têm mostrado que a presença do grupo trifluormetil em compostos heterociclicos tem aumentado a potência de muitas moléculas bioativas devido ao acréscimo de lipofilia e estabilidade^{25,26,27,28,29}. Essa lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas biológicos e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas das novas drogas. O átomo de flúor mimetiza o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e o átomo de oxigênio quanto a eletronegatividade. Ele afeta também a reatividade e estabilidade de grupos funcionais vicinais devido ao seu efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por flúor sugere uma mudança nas características químicas da molécula sem perturbar a geometria da mesma, assim, o análogo fluorado seria estericamente indistinguível para o sítio ativo da enzima, podendo agir como antimetabólico. Essas propriedades têm feito com que vários métodos sintéticos sejam desenvolvidos visando sua introdução em moléculas heterocíclicas³⁰⁻ 3430,31,32,33,34

Heterociclos triclorometilados são, por outro lado, relativamente raros, mas possuem atividade biológica promissora. Pode-se citar como exemplo, benzodiazepínicos^{35,36}, quinazolinas³⁷, pirimidinas³⁸ e pirazolinas³⁹, os quais, tem exibido inibição da atividade das enzimas acetil colinesterase e ATPDase (adenosina trifosfato difosfohidrolase)³⁵, atividade ansiolítica³⁶, inibidor das CDKs (Quinase dependente de ciclina)³⁷ efeito inibidor na hidrólise do ATP (adenosina trifosfato) e ADP (adenosina difosfato) no sinaptossoma a partir de córtex cerebral de ratos³⁸. Dessa forma os compostos 3-metil- e 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamidas sintetizadas por Bonacorso e colaboradores,

foram submetidos a testes biológicos e apresentam atividade analgésica, hipotérmica e anti-térmicas³⁹.





Essas propriedades têm feito com que vários métodos sintéticos fossem desenvolvidos visando a introdução de grupos trifluor e triclorometil em moléculas heterocíclicas. Um método de obtenção de heterociclos trialometil substituídos envolve o emprego de precursores trialometilados, como por exemplo, compostos 1,3-dieletrófilos.

Dessa forma, desde a década de 60, inúmeros grupos de pesquisa vêm sintetizando 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas⁴⁰. As 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas são intermediários sintéticos análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, possuindo reatividade diferenciada nos centros eletrofílicos, proporcionando assim reações com uma maior regioseletividade ^{40,41,42,43,44,45} e regioespecificidade ^{46,47,48}.

O Núcleo de Química de Heterociclos (Nuquimhe) vem explorando o potencial sintético desses precursores, desenvolvendo estratégias para a síntese de novos precursores e compostos heterociclicos halometilados. Nesta busca por novos precursores 1,3 dieletrofílicos, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu metodologias para obtenção de compostos 2-trialoacetil-1-metoxicicloalquenos derivadas de cicloalcanonas.

Considerando a atividade biológica e farmacológica de macromoléculas bem como as pesquisas desenvolvidas até o momento sobre estratégias de síntese de compostos heterocíclicos trialometilados, foi planejado para este trabalho, a obtenção de precursores trihalometil substituídos e a aplicação de 2trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos derivados de cicloalcanonas de 6, 7, 8 e 12 membros na síntese de compostos isoxazolínicos e pirazolínicos trifluormetilados com possíveis ações farmacológicas baseando-se em dados descritos na literatura e em metodologias desenvolvida pelo Nuquimhe (Esquema 1). Dessa forma, este trabalho tem como objetivos principais:

- Sintetizar uma série de 2-trialocetil-1-metoxicicloalquenos a partir de reações de acilação de acetais derivados de cicloexanona, cicloeptanona, ciclooctanona e ciclododecanona com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila.
- 2) Estudar o comportamento e a reatividade de 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos frente a diferentes 1,2 dinucleófilos para a obtenção de novos compostos cicloalca[c]isoxazóis e cicloalca[c]pirazóis trifluormetil substituídos a partir da reação com hidroxilamina e hidrazinas substituídas.
- Caracterizar os compostos sintetizados utilizando técnicas de RMN de ¹H, ¹³C, cromatografia gasosa (HP-CG/MS), analise elementar e estudos de ¹⁷O para os compostos 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos.

Esquema 1.



2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura tem por objetivo abordar as principais referências que estão relacionadas de maneira específica aos assuntos tratados neste trabalho. Inicialmente serão mostrados alguns trabalhos relacionados à obtenção de β – alcoxivinil trialometil cetonas enfatizando os derivados de cicloalcanonas e sua utilização. Posteriormente serão discutidos trabalhos relacionados à síntese de heterociclos nitrogenados halosubstituídos, mostrando especificamente trabalhos empregando a síntese de precursores cíclicos para a obtenção de cicloalca-azocompostos halometilados.

2.1. Importância Biológica e Síntese de Compostos derivados de Cicloalcanonas

Entre as moléculas de origem natural, os macrociclos constituem uma classe freqüentemente dotada de atividades biológicas interessantes como, por exemplo, antibióticas, imunossupressoras, anticancerosas, antifúngicas ou inibidores enzimáticos¹⁹. Em muitos casos, os macrociclos naturais servem como compostos protótipos para o desenvolvimento de fármacos mais potentes ou, então, apresentam eles mesmos atividades farmacológicas significativas e/ou promissoras para sua utilização como medicamento⁴⁹. A maior parte destas moléculas naturais cíclicas possui núcleos que compreendem entre 12 e 20 membros⁵⁰.

No sentido de desenvolver novos macrociclos com atividade biológica, alguns pesquisadores vêm estudando estes compostos e propondo novas rotas sintéticas para a obtenção destas moléculas, visando rotas viáveis sintética e economicamente.

Em 2005, Wang e colaboradores⁵¹ sintetizaram uma série de 2oxocicloalquilsulfonil uréias derivados de ciclododecanona, cicloheptanona e cicloexanona. Esses compostos apresentaram atividade fungicida contra *Gibberelle Zeae*. Confirmando dados já descritos na literatura, os compostos contendo anel ciclododecano em sua estrutura apresentaram os melhores resultados comparado aos anéis de 6 e 7 membros (Esquema 2).

Esquema 2.



n = 1,2,7

Piantadoni e colaboradores⁵² sintetizaram uma série de dibenzilidenocicloalcanonas a partir de cetonas cíclicas com benzaldeído na presença de etóxido de sódio. Esses dibenzilidenos foram posteriormente hidrogenados para a abtenção da série de dibenzilcicloalcanonas (Esquema 3). O composto 2,8-dibenzilciclooctanona mostrou o melhor resultado quando a atividade hipocolesterolênica desta série de compostos foi testada.

Esquema 3.



Em 2001, Kim e colaboradores²³ prepararam tetraoxacicloalcanos a partir de derivados de cicloalcanonas (Esquema 4). Esses compostos foram posteriormente testados quanto a atividade antimalárica. A atividade antimalárica dos peróxidos cíclicos in vitro e in vivo revelou que o ciclododecano derivado é um promissor protótipo para drogas antimalariais.

Esquema 4.



Thomas e colaboradores⁵³ sintetizaram uma série de novas poliaminas lipofílicas derivadas de várias cetonas e aldeídos. Dois destes compostos, a *N*,*N*-bis[2-(ciclododecilamino)etil]-N"-benzil-1,2-etanodiamina (Esquema 5) e a *N*,*N*-bis[2-(ciclododecilmetilamino)etil]-N',N'-dimetil-1,2-etanodiamina (Esquema 6) mostraram-se 23 e 29 vezes mais potentes que o cloridrato de colestipol (XXVI), respectivamente, empregado na redução da colesteromia.



XXVI Cloridrato de Colestipol

Figura 7. Estrutura do Cloridrato de Colestipol

13

Esquema 5.



Esquema 6.



Taylor e colaboradores²⁴ (Esquema 7) sintetizaram e estudaram a atividade biológica de cicloalca[*g*]pteridinas. Esses compostos foram testados como inibidores de diidrofolate redutase contra *Lactobacillus casei* e *Trypanosoma cruzi*. De acordo com os resultados obtidos, a atividade está diretamente relacionada com o tamanho do anel, uma vez que a maior atividade foi exibida

pelo ciclododecano derivado, o qual foi aproximadamente 1000 vezes mais ativo que o cicloexano derivado.

Esquema 7.



n= 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11

Em 2002, Naidenova e colaboradores²² sintetizaram e estudaram a atividade biológica de 3-aminocicloalcanoespiro-5-hidantoína (Esquema 8). Esses compostos exerceram efeitos contrácteis bem significativos em músculos longitudinais em porcos da Guiné.

Esquema 8.



2.2. Síntese de β–Alcoxivinil Trialometil Cetonas e sua Aplicação na Síntese de Heterociclos

A introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas. Sabe-se que a presença de grupamentos halometil tem aumentado a potência de muitas moléculas bioativas. Pensando nisso, a maneira mais viável de obter compostos heterocíclicos halometilados, encontra-se na utilização de precursores que já contenham esses grupamentos^{54,46}.

Dessa forma, 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas têm sido largamente empregadas na obtenção de diferentes núcleos heterocíclicos. Esses compostos são análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos e possuem sítios reativos de carbono bastante distintos, sendo as principais vantagens das 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas ou enoléteres halometilacilados em relação a compostos β -dicarbonílicos, para a obtenção de compostos heterocíclicos estão justamente nessa reatividade diferenciada dos dois carbonos eletrofílicos devido a não posssibilidade de enolização, levando a reações de ciclocondensação com dinucleófilos com uma regioquímica definida.







Centros eletrofílicos

Figura 8. Centros reativos de carbono das β -alcoxivinil haloalquil cetonas.

A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger e colaboradores⁵⁵ e a seguir por Hojo e colaboradores⁴⁰. A partir da década de 80, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos vêm aplicando de maneira sistemática o
método de acilação de acetais e enoléteres para a preparação de 1,1,1-trialo-3alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas derivadas de cetonas acíclicas e mais recentemente cíclicas, com alto grau de pureza e em quantidades molares.

A metodologia desenvolvida por Hojo e colaboradores⁴⁰ foi ampliada e sistematizada pelo Nuquimhe a partir da acilação direta de enoléteres⁴⁶ⁱ e acetais derivados de acetofenonas^{54a,56}, propriofenonas⁵⁷, alquil cetonas^{58,59,60} e heteroaril^{61,62} com rendimentos que variam de 43 a 96% (Esquema 9).

Esquema 9.



R'= H, Me $R^2=$ aril, alquil, heteroaril $R^1 e R^2=$ cicloalquil $R^3=$ CHCl₂, CCl₃, CF₃

Trabalhos referentes a síntese e aplicação de β -alcoxivinil trialometil cetonas tem sido publicados na literartura. Em 2004 o Nuquimhe⁶³ publicou uma ampla revisão sobre a síntese e aplicação de β -alcoxivinil triclorometil cetonas. Recentemente, Nenajdenko e colaboradores⁶⁴ publicaram uma revisão sobre a síntese de trifluormetilcetonas α , β -insaturadas e sua aplicação na obtenção de sistemas heterocíclicos.

Os pesquisadores do Nuquimhe têm explorado o potencial sintético das 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas como importantes blocos precursores, as quais têm sido empregadas, de maneira sistemática, na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos, o que demonstra a sua versatilidade. Estes precursores fornecem uma estratégia importante para a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos, devido a suas promissoras propriedades.

Estes precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos têm sido empregados na obtenção de heterociclos de 5, 6 e 7 membros, por exemplo, isoxasóis, pirazóis^{39a,46e-g,47c,d,54c,d,65,66}, piridinas^{46a,b,i,65d,66a,67}, pirimidinas^{48a-f,68},

benzodiazepinos⁶⁹ entre outros. O Esquema 10 mostra de forma resumida a síntese de alguns destes compostos heterocíclicos trialometilsubstituídos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa.

Existem no Nuquimhe, alguns trabalhos em relação à síntese e aplicação de β–alcoxivinil trialometil cetonas derivados de cetonas cíclicas.

Martins e colaboradores⁵⁶ desenvolveram um estudo comparativo utilizando cicloalcanonas onde foram observados rendimentos de reações de acilação de acetais, enoléteres e enaminas derivados de cicloalcanonas (Esquema 11). O melhor método para reações de acilação empregava enoléteres, pois levavam a obtenção de 2-trialoacetil-1-metoxicicloalquenos de uma maneira mais econômica e com procedimentos experimentais mais simples.

Esquema 10.



	R		I
R	H, Me, Ph	Х	Ì
R^1	H, alquila, CH_2N_3 , arila, heteroarila	Y	
R ²	H, alquila	W	
R^1 , R^2	-(CH ₂) ₂ -, -(CH ₂) ₃ -	Z	
R ³	CF ₃ , CCl ₃ , CHCl ₂ , CO ₂ Et		ļ
R^4	CHO, CO ₂ Me, CONH ₂ , CSNH ₂ , 2-		
	pirazoil, 2-furoil, 2-tenoil, 2-isonicotinoil,		
	2-piridil, Ph, Me-4-PhSO ₂		
R⁵	H, Me, Ph		
R^6	CI, CCI ₃ , CF ₃		
R ⁸	SMe, Me, arila, NH ₂ ,		

Х	CO ₂ Me, CN
Y	OH, NHNHCOR (R = alquila,arila)
W	W = O, S
Z	Z = C, N
	I contraction of the second

Esquema 11.



Bonacorso e colaboradores⁷⁰ sintetizaram 4-*terc*-butil-2trifluoracetilmetoxicicloexeno a partir da reação de trifluoracetilação do acetal derivado da 4-*terc*-butilcicloexanona em presença de piridina e anidrido acético. A partir dessa nova cetona, foi sintetizado 6-*terc*-butil-4-trifluormetil-2(1*H*)quinazolinona (Esquema 12).

Esquema 12.



Martins e colaboradores⁷¹ sintetizaram 2-trifluoracetilcicloalcanonas a partir da acilação dos respectivos 1,1-dimetoxicicloalcanos com anidrido trifluoracético em meio ácido. Esses compostos foram bromados via reação com bromo molecular, fornecendo 2-trifluoracetil-bromocicloalcanonas (Esquema 13). Nesse trabalho, somente foram obtidas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir da acilação de acetais derivados somente da ciclopentanona e cicloexanona. As demais cetonas cílcicas apenas foram obtidas na forma de dicarbonílicos.





Em 2004, Bonacorso e colaboradores⁶⁸ⁱ,⁷² tentando aumentar a gama de βalcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cicloalcanonas sintetizaram 2trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos derivadas de cicloexanonas substituídas, cicloheptanona, ciclooctanona e ciclododecanona a partir da reação de acilação com anidrido acético (Esquema 14). Esses novos 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos foram empregados na síntese de novas tioquinazolinonas e tiopirimidinonas trifluormetil substituídas.



Em 2005, Bonacorso e colaboradores⁵⁸ relataram a síntese de uma nova β alcoxivinil trifluormetil cetonas derivado da α -tetralona (Esquema 15). Essa nova β -alcoxivinil trifluormetil cetonas teve sua reatividade testada diante de várias anilinas substituídas, levando a formação de uma série de novas tetraidrobenzo[c]acridinas trifluormetil substituídas. Já em 2007, Bonacorso e colaboradores⁷³, empregaram as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cicloalcanonas na obtenção de cicloalca[b]quinolinas trifluormetil substituídas a partir da reação com anilinas substituídas.

Esquema 15.



A síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivados de cetonas cíclicas é raramente encontrada na literatura, apenas alguns derivados de cicloalcanonas tem sido descrito somente na forma de β -dicarbonílicos.

Park e colaboradores⁷⁴ sintetizaram uma série de dicetonas a partir de cicloalcanonas com trifluoracetato de etila na presença de metóxido de sódio, obtendo 2-trifluoracetilcicloalcanonas. (Esquema 16). Essa metodologia foi sistematizada por outros pesquisadores os quais expandiram a síntese de dicetonas.

Esquema 16.



Da mesma forma que os 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos, não existem relatos na literatura, da obtenção de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos. Apenas alguns trabalhos recentes foram publicados pelo Nuquimhe, os quais apenas síntese de 2-tricloroacetilcicloalcanonas. а Martins relatam е colaboradores em 2005⁷⁵ relataram a síntese de 2-tricloroacetilcicloalcanonas derivados de ciclopentanona, ciclohexanona, 4-terc-butilciclohexanona, cicloheptanona e ciclooctanona. E em 2008, Flores e colaboradores⁷⁶ realizaram a bromação regioespecífica destas 2-tricloroacetilcicloalcanonas (Esquema 17).

Esquema 17.



2.3. Síntese de Cicloalca-Heterociclos Nitrogenados

Uma grande variedade de derivados heterocíclicos com alto valor agregado, destinado a várias aplicações, entre eles ciclos contendo nitrogênio tem sido estudados por apresentarem aplicação medicinal e biológica. Estes compostos heterocíclicos nitrogenados possuem grande aplicabilidade nos mais variados campos da química moderna, sendo alvo de intensas pesquisas, buscando rotas sintética e economicamente viáveis.

2.3.1. Isoxazóis

Os isoxazóis são uma classe de heterociclos amplamente usada em várias áreas tecnológicas. A grande maioria dos compostos isoxazólicos tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, dieletrófilo e 1,2-dinucleófilos. Os dieletrófilos são geralmente 1,3-dicarbonílico (CCC) e o 1,2-dinucleófilo (NO), geralmente hidroxilamina. Este é o método mais estudado do ponto de vista de aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico.

Existem na literatura alguns trabalhos descritos que utilizam derivados de cicloalcanonas na obtenção de anéis isoxazolínicos. Mais precisamente, 2trifluoracetilcicloalcanonas são empregadas. Como foi mencionado anteriormente, a partir da síntese de 2-trifluoracetilcicloalcanonas, realizada por Park e colaboradores, vários pesquisadores empregaram essa metodologia na síntese de cicloalca-heterociclos. Eguchi e colaboradores⁷⁷ (Esquema 18) sintetizaram a dicetona policíclica 5-trifluoracetil triciclo[4.3.1.1]undecan-4-ona e empregaram na síntese de isoxazóis através de reações com hidroxilamina.

Esquema 18.



No Nuquimhe, pesquisas envolvendo a obtenção e principalmente a utilização das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cicloalcanonas começaram a ser exploradas para a síntese regioespecífica de compostos heterociclicos trialometilados. Nesse sentido, Martins e colaboradores⁴⁶, investigaram o efeito do grupo halometil na regioquímica de reações de 2-trifluoraceti-1-metoxiciclopenteno e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno com hidroxilamina para formar isoxazóis (Esquema 19). Em comparação ao diidroisoxazol derivado de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno, o isoxazol derivado

da 2-trifluoracetil-1-metoxiciclopenteno mostrou regioquímica invertida, onde o oxigênio está diretamente ligado ao carbociclo.

Esquema 19.



Flores e colaboradores⁷⁵ empregaram as 2-tricloroacetilcicloalcanonas bromadas derivadas de ciclopentanona, cicloexanona, cicloeptanona, ciclooctanona na síntese de isoxazois triclorometil substituídos. Trabalho semelhante foi desenvolvido por Flores e colaboradores⁷⁸ que publicaram em 2006, a bromação de 2-trifluoracetilcicloalcanonas e sua aplicação na obtenção de isoxazóis trifluormetilados (Esquema 20).

Esquema 20.



2.3.2. Pirazóis

Segundo dados da literatura constata-se que entre a grande quantidade de classes heterocíclicas possíveis, 1*H*-pirazóis tem se destacado. Entretanto, rotas sintéticas para a obtenção de 1*H*-pirazóis parcialmente saturadas (pirazolinas ou diidropirazóis) são bem menos estudadas. Por procedimento convencional, pirazóis tem sido obtido por reações direta de β-dicetonas e derivados com hidrazinas. Por outro lado, em muitos casos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis tem sido obtido quando o anel é substituído com grupos fortemente retiradores de elétrons, impedindo assim a eliminação de água e subseqüente aromatização do anel pirazolínico. Além disso, o substituinte perfluoralquil na posição 5 do anel e um substituinte retirador de elétrons na posição 1 são fatores que estabilizam os respectivos 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis. Podemos acrescentar que o grupo triclorometil comporta-se de modo similar ao grupo trifluormetil, estabilizando 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidropirazóis.

A síntese de pirazóis a partir da condensação de 1,3-dicarbonílicos triflurmetil substituídos com hidrazinas tem sido estudada por vários grupos de pesquisa.

Alguns trabalhos de obtenção de pirazóis trifluormetilados têm sido desenvolvidos a partir de trifluoracetil cicloalcanonas. Bauillon e colaboradores⁷⁹ (Esquema 21) que mostraram a síntese de pirazóis trifluormetil substituídos a partir da reação de trifluoracetilciclopentanona com hidrazina.

Esquema 21.



Da mesma forma que Eguchi e colaboradores⁷⁷ (Esquema 22) sintetizaram isoxazóis a partir da dicetona policíclica 5-trifluoracetil triciclo[4.3.1.1]undecan-4-

ona com hidroxilamina, foi realizado a síntese de diversos pirazóis a partir da reação de ciclocondensação desta dicetona com diferentes hidrazinas.

Esquema 22.



Teichert e colaboradores⁸⁰ sintetizaram e estudaram o efeito da substituição do átomo de hidrogênio por flúor nos derivados benzo[*c*]pirazóis a partir de cicloalca[*c*]pirazóis. Estes derivados trifluormetil substituídos foram obtidos a partir da ciclocondensação de compostos dicarbonílicos trifluormetilados com hidrazina (Esquema 23). Neste estudo, Teichert e colaboradores demonstraram a diferença, através de difração de Raio-X, entre a presença de um grupo CF₃ e CH₃ pela cristalização dos compostos (com CF₃ cristaliza como hélices e com CH₃ cristaliza como dímero), pois sendo um substituinte fortemente retirador de elétrons, um grupo trifluormetil influencia fortemente a acidez do hidrogênio ligado ao nitrogênio, aumentando consequentemente as ligações de hidrogênio e a possibilidade de interações aromáticas entre os anéis pirazólicos.

Esquema 23.



Secor e colaboradores⁸¹ sintetizaram uma série de cicloalca[*c*]pirazóis trifluormetilsubstituidos a partir de trifluoracetilcicloalcanona substituídas com hidrazina e semicarbazida (Esquema 24).

Esquema 24.



Tang e colaboradores⁸² (Esquema 25) prepararam compostos heterocíclicos a partir de derivados de polifluoralquilcarbonil para a obtenção de polifluoralquilpirazóis. Polifluoralquilcicloalcanonas foram obtidas pela reação de iodeto de polifluoralquilcicloalqueno. Reações posteriores com hidrazina conduziram ao isolamento de 3-polifluoralquilindazol.

Esquema 25.



Dmowski e colaboradores⁸³ sintetizaram trifluormetil-2*H*-indazol a partir de trifluormetilideno cicloexanona obtido pela reação de bromo-cloro-trifluoretano com enoléter de cetonas cíclicas (Esquema 26).

Esquema 26.



Devido a importância do sistema cicloalca-pirazol, diversos compostos pirazólicos contendo cicloalcano em sua estrutura estão protegidos por patentes. A maioria destas patentes pertence a empresas e/ou indústrias farmacêuticas reconhecidas mundialmente.

A patente WO 091963 de 2006 (Serenex, Inc.)⁸⁴ também abrange compostos indicados para doenças relacionadas a proliferação celular, tal como câncer, inflamações, artrites, etc (Esquema 27).



A patente mundial de propriedade da Glaxo Group Limited, WO 107539 de 2007⁸⁵, (Esquema 28) abrange o processo de preparação, composição farmacêutica e o uso como medicamento contra doenças mediadas por redução da função do receptor glutamato, tal como esquizofrenia, ou condição semelhante do derivado ciclohexa[c]pirazol trifluorsubstituído.





R=H, heteroaril, aril, alquil, heteroalquil, hetroaril, cicloalquil

3. Apresentação e discussão dos resultados

Na primeira etapa deste trabalho, foram sintetizados os precursores 2trialoacetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d, 4a-e**) a partir da reação de acilação direta de acetais (**2a-e**) derivados de cicloalcanonas com anidrido acético e cloreto de tricloroacetila. Posteriormente foram obtidas séries de cicloalca[*c*]isoxazolinas (**5a-d**), cicloalca[*c*]isoxazóis (**6a-d**), cicloalca[*c*]pirazóis (**7a-d**) e cicloalca[*c*]pirazolinas (**8-10a-d**) a partir de reações de ciclocondensação entre 2-trifluoacetil-1metoxicicloalquenos (**3a-d**) com hidroxilamina e diferentes hidrazinas substituídas. A identificação dos produtos (**2-10**) foi realizada por técnicas de RMN de ¹H, ¹³C e Espectrometria de Massas, e a sua pureza comprovada através de dados de Análise Elementar CHN.

A seguir será apresentado a numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais, purificação e identificação destes compostos.

3.1. Apresentação dos compostos

3.1.1. Numeração dos compostos

A numeração dos compostos obtidos neste trabalho está apresentada no Esquema 29. A numeração adotada para os compostos **1-10a-d**, **1,2,4e** foi: acetais (**2a-e**), 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**), 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**), 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (**4a-e**), 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]isoxazóis (**5a-d**), 3-trifluormetil-cicloalca[*c*]isoxazóis (**5a-d**), 3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-pirazóis (**7a-d**), 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-2-acetilpirazóis (**8a-d**), 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazóis (**9a-d**), 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**).

Esquema 29.



3.1.2. Nomenclatura dos compostos

A Tabela 1 apresenta a nomenclatura segundo o Chemical Abstract para os compostos **1-10**.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1-10a-d, 1,2,4e.

Composto	Nomenclatura
1a	Cicloexanona
1b	Cicloeptanona
1c	Ciclooctanona
1d	Ciclododecanona
1e	Ciclopentanona

Composto	Nomenclatura			
2a	1,1-dimetoxicicloexano			
2b	1,1-dimetoxicicloeptano			
2c	1,1-dimetoxiciclooctano			
2d	1,1-dimetoxiciclododecano			
2e	1,1-dimetoxiciclopentano			
3a	2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno			
3b	2-trifluoracetil-1-metoxicicloepteno			
3c	2-trifluoracetil-1-metoxicicloocteno			
3d	2-trifluoracetil-1-metoxiciclododeceno			
4a	2-tricloroacetil-1-metoxicicloexeno			
4b	2-tricloroacetil-1-metoxicicloepteno			
4c	2-tricloroacetil-1-metoxicicloocteno			
4d	2-tricloroacetil-1-metoxiciclododeceno			
4e	2-tricloroacetil-1-metoxiciclopenteno			
5a	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]isoxazol			
5b	3-hidróxi-3-trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[c]isoxazol			
5c	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[c]isoxazol			
5d	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-			
	dodecaidrociclododeca[c]isoxazol			
6a	3-trifluormetil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[c]isoxazol			
6b	3-trifluormetil-4 <i>H</i> ,5,6,7,8-tetraidrocicloepta[<i>c</i>]isoxazol			
6c	3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[c]isoxazol			
6d	3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]isoxazol			
7a	3-trifluormetil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[c]1H-pirazol			
7b	3-trifluormetil-4H,5,6,7,8-tetraidrocicloepta[c]1H-pirazol			
7c	3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[c]1H-pirazol			

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1-10a-d, 1,2,4e (Continuação)

Composto	Nomenclatura			
7d	3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1H-pirazol			
8a	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]1H-2-acetil-pirazol			
8b	3-hidróxi-3-trifluormetil-3 <i>H</i> ,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[<i>c</i>]1 <i>H</i> -2-acetil-			
	pirazol			
8c	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]1H-2-acetil-			
	pirazol			
8d	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-			
	dodecaidrociclododeca[c]1H-2-acetil-pirazol			
9a	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]1H-2-carboxiamida-			
	pirazol			
9b	3-hidróxi-3-trifluormetil-3 <i>H</i> ,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[<i>c</i>]1 <i>H</i> -2-			
	carboxiamida-pirazol			
9c	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]1H-2-			
	carboxiamida-pirazol			
9d	3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-			
	dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamida-pirazol			
10a	4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]pirazol-2-il]-7-			
	cloroquinolina			
10b	4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[c]pirazol-2-il]-			
	7-cloroquinolina			
10c	4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[c]pirazol-2-il]-			
	7-cloroquinolina			
10d	4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-			
	dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina			

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1-10a-d, 1,4e (Continuação)

3.2. Síntese de Acetais (2a-e)

As reações de cetalização são bem conhecidas por nosso grupo de pesquisa. De maneira geral esta reação tem sido realizada a partir das cetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico em metanol.

Os 1,1-dimetoxicicloalcanos sintetizados neste trabalho foram obtidos a partir de cetonas cíclicas (**1a-e**) derivadas de cicloalcanonas com ortoformiato de trimetila, ácido *p*-tolueno sulfônico em metanol. O tempo reacional foi de 24 horas em repouso, à temperatura de 25°C. Após a neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais (**2a-e**) foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida (Esquema 30).

Esquema 30.



Os 1,1-dimetoxicicloalcanos (**2a-e**) foram isolados com bons rendimentos, sendo sua identificação realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas. A Tabela 2 mostra os rendimentos, ponto de ebulição e dados de espectrometria de massas dos acetais (**2a-e**).

Composto	Rendimento ^a	Fórmula Molecular	Ponto de Ebulição	MS
	(%)	(g/mol)	°C/mbar	[m/z(%)]
2a	80	$C_8H_{16}O_2$	35-37/4,5	144 (M ⁺ , 49), 113 (93),
		144,21		101(100), 91(93), 55(88)
2b	75	$C_9H_{18}O_2$	43-45/1,7	158(M ⁺ ,15), 127(100),
		158,24		101(93), 55(66)
2c	75	$C_{10}H_{20}O_2$	59-61/2,7	172(M ⁺ ,5), 141 (91),
		172,26		101(100), 55(53)
2d	78	$C_{14}H_{28}O_2$	108-110/2,3	228(M ⁺ ,14), 197(100),
		228,37		157(33), 101(95), 55(7)
2e	70	$C_7H_{14}O_2$	34-36/4,6	130(M+, 5), 101(99),
		130,19		99(100), 67(97)

 Tabela 2. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos compostos 2a-e.

^a Rendimento dos compostos isolados

3.2.1. Identificação espectroscópica dos acetais (2a-e)

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} para os compostos 1,1dimetoxicicloalcanos (**2a-e**) foram registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais dos compostos estão descritos na Tabela 3.

A Figura 9 mostra o espectro de RMN ¹H do composto 1,1dimetoxiciclododecano, derivado da ciclododecanona. O espectro de RMN ¹H para este composto apresenta sinal referente às metoxilas na região de 3,17 ppm e multipletos nas regiões de 1,59 e 1,35 ppm referente aos CH₂ do cicloalcano. Todos estes sinais mostraram-se característicos para a série de acetais (**2a-e**), sendo que variações nos deslocamentos químicos dos demais compostos foram atribuídos levando em consideração o tamanho do anel carbociclo.

Em geral, pode-se observar nos deslocamentos químicos a presença do grupamento metoxila na região de 3,2 ppm para todos os 1,1dimetoxicicloalcanos, com exceção do composto derivado da ciclooctanona, o qual apresentou uma pequena variação, apresentando sinal na região de 3,1 ppm. Já os sinais referentes aos metilenos do anel carbocíclico mostraram uma variação maior devido ao tamanho e tensão do ciclo, apresentando assim, multipletos em 1,8 a 1,3 ppm. Dessa forma não foi observado nenhum deslocamento químico acima de 3,2 ppm para a série de 1,1-dimetoxicicloalcanos **(2a-e)** sintetizados.



Figura 9. Espectro de RMN ¹H do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (2d), registrado em CDCI₃.

Para o mesmo composto 1,1-dimetoxiciclododecano (**2d**), pode-se analisar também o espectro totalmente desacoplado de RMN ¹³C (Figura 10). Foi identificado na região de 104,1 ppm um sinal referente ao C-1, as metoxilas foram observadas na região de 47,6 ppm e os sinais correspondentes aos metilenos do anel ciclododecano na região de 29,3 a 19,2 ppm. Da mesma forma que o espectro de RMN ¹H, os sinais correspondentes a metoxila da série de acetais apresentaram uma variação pouco significativa entre os compostos, que apresentaram sinais em torno de 47,6 ppm, com exceção do composto derivado da ciclooctanona o qual apresentou sinal na região de 52,9 ppm. O C-1 teve deslocamentos variados, sendo observado na região de 95,5 (1,1-

dimetoxiciclooctano, **2c**) a 103,9 ppm (1,1-dimetoxicicloeptano, **2b**). Já os CH₂ do ciclododecano tiveram uma variação bem significativa de acordo com o tamanho do anel, apresentando sinais desde 35,6 a 18,9 ppm. A Tabela 3 apresenta os deslocamentos químicos para a série de 1,1-dimetoxicicloalcano (**2a-e**), e os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo II desta tese.



Figura 10. Espectro de RMN $^{13}C \{^{1}H\}$ do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (2d), registrado em CDCI₃

RMN ¹³C RMN¹H Composto δ (ppm) J_{HH} (Hz) Δ (ppm) J_{CF} (Hz) MeQ OMe 3,2 (s, 6H, OMe); 1,63-1,60 99,8 (C-1); 47,1 (OMe); 32,5; (m, 4H, CH₂); 1,51-1,42 (m, 25,5; 22,7 (3CH₂) $6H, CH_2$) 2a MeQ OMe 3,2 (s, 6H, OMe); 1,79-1,77 103,9 (C-1); 47,2 (OMe); (m, 4H, CH₂); 1,57-1,56 (m, 35,6; 28,6; 21,2 (3CH₂) 4H, CH₂); 1,53-1,51 (m, 4H, CH_2) 2b MeQ OMe 3,1 (s, 6H, OMe); 1,8 (m, 95,5 (C-1); 52,9 (OMe); 27,6; 4H, CH₂); 1,5 (m, 10H, CH₂) 26,7; 23,8; 22,0 (4CH₂) 2c MeQ OMe 3,2 (s, 6H, OMe); 1,6 (m, 103,8 (C-1); 47,3 (OMe); 4H, CH₂); 1,3 (m, 18H, CH₂) 29,9; 25,8; 25,6; 22; 21,5; 18,9 (6CH₂) 2d MeQ OMe 3,2 (s, 6H, OMe); 1,7 (m, 104,6 (C-1); 47,1 (OMe); 4H, CH₂); 1,6 (m, 4H, CH₂). 26,1; 22,2 (2CH₂) 2e

Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C {¹H } para os compostos **2a-e.**

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.2.2. Espectrometria de massas dos acetais (2a-e)

O espectro de massas dos compostos 1,1-dimetilcicloalcanos (**2a**-e), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **2a**-e são: o íon molecular (M^+) e o sinal relativo à massa do enoléter pela perda de OMe (M^+ - 31). A Figura 11 mostra o espectro de massas para o composto **2d**, os demais espectros encontram-se no Anexo I desta tese.



Figura 11. Espectro de Massas para o composto 1,1-dimetoxiciclodedecano (2d)

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **2a-e** está representado no Esquema 31, observado como exemplo o composto **2d**, onde temos o sinal do íon molecular (m/z = 228), o sinal relativo a massa do enoleter (m/z = 197), o sinal da abertura do ciclo (m/z = 157) e o sinal do composto acíclico com seis átomos de carbono (m/z = 101).



3.3. Síntese de 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos (3a-d)

Os 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) foram sintetizados através de uma reação de acilação direta do 1,1-dimetoxicicloalcano (**2a-d**) com anidrido trifluoracético, em presença de piridina, conforme metodologia descrita na literatura e sistematizada por Martins e colaboradores⁵⁶ para derivados de ciclopentanona e cicloexanona.

A reação de acilação foi realizada empregando-se uma mistura de acetal, piridina e clorofórmio seco em um balão sob banho de gelo e então foi

vagarosamente adicionado o anidrido trifluoracético e deixado sob agitação magnética por 16 horas a temperatura de 40-45°C (Esquema 32).

Os compostos obtidos apresentaram-se como líquidos ou óleos amarelos e com bons rendimentos, os quais foram purificados por destilação a pressão reduzida. A Tabela 4 apresenta os rendimentos, pontos de ebulição e dados de espectrometria de massas dos compostos.

Esquema 32.



Tabela 4. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa doscompostos 3a-d

Composto	Rendimento ^a	Formula Molecular	Ponto de Ebulição	MS
	(%)	(g/mol)	°C/mbar	[m/z(%)]
3a	68	$C_9H_{11}F_3O_2$	43-45/2,8	208 (M ⁺ , 42), 139(100),
		208,18		79(66), 69(31)
3b	68	$C_{10}H_{13}F_{3}O_{2}$	83-85/2,4	222(M ⁺ ,27), 153(100),
		222,20		93(62), 69(36)
3c	65	$C_{11}H_{15}F_{3}O_{2}$	70-71/1,8	246(M ⁺ ,17), 177 (72),
		236,23		89(100), 109(61),
				79(57)
3d	60	$C_{15}H_{23}F_{3}O_{2}$	118-120/2,4	292(M ⁺ ,28), 223(42),
		292,34		111(96), 69(48),
				55(100)

^aRendimento do produto isolado

3.3.1. Identificação espectroscópica dos 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos (3a-d)

A caracterização dos compostos 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) foi realizada a partir de espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Foi realizada a atribuição dos sinais dos compostos os quais mostraram sinais característicos para a série de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) e estão descritos na Tabela 5.



Figura 12. Espectro de RMN ¹H do composto 2-trifluoracetil-1metoxiciclododeceno (**3d**) registrado em CDCl₃

O espectro de RMN ¹H do composto **3d** (Figura 12), derivado da ciclododecanona apresenta sinal referente ao deslocamento da metoxila na região de 3,98 ppm e multipletos referentes aos CH_2 do carbociclo na região de 2,5 a1,3 ppm. De maneira geral pode-se observar que os deslocamentos químicos de

RMN ¹H de todos os compostos (**3a-d**) mostraram a presença da metoxila na região de 3,7 a 3,9 ppm e os multipletos entre 2,77 a 0,87. Não foi observado nenhum sinal acima de 4 ppm para a série de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**).

Para o mesmo composto 2-trifluoracetil-1-metoxiciclododeceno (**3d**), o espectro totalmente desacoplado de RMN ¹³C (Figura 13) apresentou na região de 187,8 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico na forma de um quarteto com ${}^{2}J_{CF}$ = 36 Hz. Em 178,8 ppm, observou-se o sinal referente ao C-1. Já o carbono ligado aos três átomos de flúor apresentou-se na forma de um quarteto com ${}^{1}J_{CF}$ = 276,2 Hz na região de 119,2 ppm. Em 109,5 ppm e em 60 ppm observou-se um sinal relativo ao C-2 e ao carbono da metoxila, respectivamente. E finalmente os sinais em 32,06 a 23,03 ppm referentes aos CH₂ do carbociclo.



Figura 13. Espectro de RMN ${}^{13}C$ { ${}^{1}H$ } do composto 2-trifluoracetil-1metoxiciclododeceno (**3d**), registrado em CDCl₃.

As variações nos deslocamentos químicos da série de 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos (**3a-d**) foram atribuídas levando em consideração o tamanho do carbociclo. Assim, para esta série, alguns sinais mostraram característicos como a presença do carbono carbonílico na região de 181,4 a 187,8 ppm na forma de quarteto e o grupameto CF_3 também na forma de quarteto na região de 116,7 a 119,2 ppm. A metoxila apresentou-se na região de 58,4 a 54,8 ppm, os carbonos 1 e 2 nas regiões de 185,5 a 169,9 ppm e 116,7 a 107,9 ppm, respectivamente. Os carbonos referentes aos carbociclos variaram de 43,5 a 13,8 ppm. A Tabela 5 apesenta os dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H} para a série de compostos **3a-d** e os demais compostos encontram-se no Anexo II desta tese.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ (ppm)	<i>J</i> _{нн} (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> _{СF} (Нz)
OMe O	3,7 (s, 3H, OMe	e); 2,45-	181 (C=O, ² J _{CF}	=35,3); 170,1
	2,42 (m, 2H, Cł	H ₂); 2,33-	(C-1); 116,8 (C	F ₃ ,
CF ₃	2,30 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,80-	¹ <i>J</i> _{CF} =288,9); 10)8 (C-2); 54,8
	1,74 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,65-	(OMe); 25,9; 24	4,1; 22; 21,6
	1,59 (m, 2H, Cł	H ₂).	(4CH ₂).	
3a				
ОМе О	3,7 (s, 3H, OMe	e); 2,61-	182,6 (C=O, ² J	_{CF} =35,3);
	2,58 (m, 2H, Cł	H ₂); 2,45-	175,4 (C-1); 11	6,8 (CF ₃ ,
	2,42 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,80-	¹ <i>J</i> _{CF} =289,6); 11	6,7 (C-2);
	1,77 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,67-	55,9 (OMe); 31	,4; 28,9; 26,7;
	1,64 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,55-	26,1; 24,2 (5Cł	H ₂).
3b	1,54 (m, 2H, Cł	H ₂).		
OMe ∖∖	3,8 (s, 3H, OMe	e); 2,82-	178,3 (C=O, ² J	_{CF} =33,2);
CF ₃	2,78 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,58-	173,7 (C-1); 11	3 (C-2); 116,7
	1,54 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,36-	(CF ₃ , ¹ <i>J</i> _{CF} =292	,5); 56,3
	1,34 (m, 2H, Cł	H ₂); 1,31-	(OMe); 33,8; 3 ⁻	1,4; 28,9;
	1,30 (m, 4H, Cł	H ₂); 0,89-	26,8; 22,4; 13,8	3 (6CH ₂).
3c	0,87 (m, 2H, Cł	H₂).		

Tabela 5.	Deslocamentos químicos de RMN ¹	H e ¹³ C { ¹ H} para os compostos 3a-
d.		

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ (ppm)	<i>Ј</i> _{НН} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)
OMe O 	3,98 (s, 3H,	OMe); 2,50-	187,8 (C=O, ² ,	J _{CF} =36); 178,8
CF 3	2,44 (m, 2H, CH ₂); 2,87-		(C-1); 109,5 (C-2); 119,2	
	1,72 (m, 4H, CH ₂); 1,3 (m,		(CF ₃ , ¹ <i>J</i> _{CF} =289	9,6); 60
	14H, CH ₂).		(OMe); 32,4-23	3,0 (10CH ₂).
34				

Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C {¹H} para os compostos **3ad** (Continuação)

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.3.2. Espectrometria de massas para os compostos 3a-d

O espectro de massas dos compostos **3a-d**, apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **3a-d** são: o íon molecular, o sinal referente a perda do grupamento CF_3 (M^+ - 69) e o sinal do grupo CF_3 (69). A Figura 14 mostra o espectro de massas para o composto **3d**, sendo que os demais espectros dos compostos **3a-d** encontram-se no Anexo I desta tese.



Figura 14. Espectro de Massas para o composto 2-trifluoracetil-1metoxiciclododeceno (3d)

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **3a-d** está representado no Esquema 33, observado como exemplo o composto **3d**, onde temos como principais sinais, o referente ao íon molecular (m/z = 292), o correspondente a perda do grupamento CF_3 (m/z = 223) e o sinal referente ao anel ciclododecano (m/z = 168).

Esquema 33.



3.4. Síntese de 2-Tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (4a-e)

A série de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (**4a-e**) foram obtidos de maneira semelhante aos 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) realizando algumas modificações na metodologia descrita na literatura ^{56,73,74}. A síntese baseou-se em uma reação de acilação direta do 1,1-dimetoxicicloalcano (**2a-e**) com cloreto de tricloroacetila, em presença de piridina. A reação de acilação foi realizada empregando-se uma mistura de cloreto de tricloroacetila e clorofórmio

seco em um balão sob banho de gelo e agitação magnética e então adicionou-se vagarosamente uma mistura de acetal, piridina e clorofórmio seco. Foi deixado sob agitação magnética por 16 horas a temperatura de 40-45°C (Esquema 34).

Os compostos obtidos apresentaram-se como óleos viscosos de difícil purificação. A Tabela 6 mostra os resultados destas reações, tais como rendimentos e espectrometria de massa dos compostos.

Esquema 34.



 Tabela 6. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa dos compostos 4a-e

Composto	Rendimento ^a	Formula molecular	MS
	(%)	g/mol	[m/z(%)]
4a	68	$C_9H_{11}CI_3O_2$	256 (M+, 3), 221 (14), 111 (100),
		257,55	79 (33), 55(7)
4b	68	$C_{10}H_{13}CI_{3}O_{2}$	271 (M+, 3), 153 (100), 121 (5),
		271,57	93 (19), 79 (8), 67 (10), 55(8)
4c	65	$C_{11}H_{15}CI_{3}O_{2}$	286 (M+, 3), 229 (6), 167 (100),
		285,60	139 (42), 112 (64), 79 (46),
			55(26)
4d	60	$C_{15}H_{23}CI_{3}O_{2}$	342 (M+, 13), 223 (100), 195
		341,71	(14), 163 (5), 111 (8), 81 (14),
			55(8)

^aRendimento do produto isolado

Composto	Rendimento ^a	Formula molecular	MS
	(%)	g/mol	[m/z(%)]
4e	60	$C_8H_9CI_3O_2$	242 (M+, 2); 207 (4); 159 (100);
		241,97	123 (6); 65 (8); 53 (9)

Tabela 6. Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa doscompostos 4a-e (Continuação)

^aRendimento do produto isolado

3.4.1. Identificação espectroscópica dos 2-tricloroacetil-1metoxicicloalquenos (4a-e)

A nova série de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (**4a-e**) foi caracterizada a partir da análise de espectros de RMN ¹H, ¹³C {¹H} registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As análises por espectrometria de massa foram de fundamental importância para a confirmação e caracterização dos compostos. Tendo por base dados obtidos para a série de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) foi feita a atribuição dos sinais dos compostos **4a-e** os quais estão descritos na Tabela 7.


Figura 15. Espectro de RMN ¹H do composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclododeceno (**4d**), registrado em CDCl₃

O espectro de RMN ¹H do composto 2-tricloroacetil-1-metoxiciclododeceno **4d** (Figura 15), apresentou-se semelhante ao espectro de RMN ¹H do composto **3d** (Figura 12), onde se observou a presença da metoxila na região de 4 ppm. Os metilenos do ciclododecano variaram seu deslocamento de 2,3 a 1,27 ppm.

Para a série de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalqueno (**4a-e**), os espectros de RMN ¹H demonstraram sinais característicos com pequenas variações nos deslocamentos químicos em virtude do aumento do tamanho do ciclo. Neste sentido, as metoxilas apareceram na região de 3,5 a 4,0 ppm e os CH_2 do carbociclo na região de 2,5 a 1,27 ppm.

Para elucidar a estrutura correta dos compostos 2-tricloroacetil-1metoxicicloalqueno (**4a-e**) sintetizado foi analisado também o espectro RMN ¹³C totalmente desacoplado. A Figura 16 representa o espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1-metoxiciclododeceno (**4d**). Observa-se na região de 188,4 ppm deste espectro o sinal referente ao carbono carbonílico, em 186 ppm e 100,7 os sinais referentes ao C-1 e C-2 respectivamente. O carbono ligado aos três átomos de cloro apresentou sinal na região de 96,4 ppm e a metoxila na região de 55,7 ppm. Os metilenos do ciclododeceno foram identificados na região de 30,6 a 23,5 ppm.

Para a série de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalqueno (**4a-e**), os espectros de RMN ¹³C {¹H} demonstraram sinais característicos com pequenas variações nos deslocamentos químicos em virtude do aumento do tamanho do ciclo. Neste sentido, o carbono carbonílico variou de 186 a 188 ppm, o C-1 e C-2 tiveram seus sinais identificados na região de 162 a 186 ppm e 89 a 113,9 ppm, respectivamente. As metoxilas apareceram na região de 55 a 57 ppm e o carbono ligado aos três átomos de cloro, teve uma variação de 96 a 107 ppm.



Figura 16. Espectro de RMN ${}^{13}C$ { ${}^{1}H$ } do composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclododeceno (**4d**), registrado em CDCl₃

Os deslocamentos de RMN ¹H, mostraram-se característicos para a série de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalqueno (4a-e), sendo estes espectros obtidos na acilação dos derivados 2-trifluoracetil-1semelhantes aos metoxicicloalquenos (**3a-d**). O espectro de RMN ¹³C {¹H} mostrou-se diferente do espectro obtido para os compostos 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (3a-d), pois todos os sinais apresentaram-se na forma de singletos. A Tabela 7 mostra os deslocamentos químicos obtidos para а série de 2-tricloroacetil-1metoxicicloalquenos (4a-e). Os demais espectros obtidos para os compostos 2tricloroacetil-1-metoxicicloalqueno (4a-e) encontram-se no Anexo II desta tese.

Composto	F	RMN ¹ H	RMN	¹³ C	
-	δ (ppm)	<i>Ј</i> _{НН} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)	
OMe O	4,0 (s, 3H,	OMe); 2,44-	184,6 (C=O); 162,5 (C-1);		
	2,41 (m, 2ł	H, CH ₂); 2,32–	96,5 (CCl3); 77	,2 (C-2); 55,3	
CCl ₃	2,25 (m, 2ŀ	H,CH ₂)	(OMe), 42,2; 33	3,6; 27,7;	
			24,8; 24,1(CH ₂)	
4a					
ОМе О	3,56 (s, 3H	l, OMe); 2,50-	186,6 (C=O); 1	62,4 (C-1);	
	2,47 (m, 2ł	H, CH ₂); 2,25-	96,0 (CCl3); 89	,4 (C-2); 57,4	
	2,22 (m, 2ł	H, CH ₂); 1,94-	(OMe), 43,7; 30),3; 30,2;	
	1,92 (m, 2ŀ	H, CH ₂); 1,65-	28,6; 28,4; 24,2	2;23,7 (CH ₂)	
	1,63 (m, 4ŀ	H, CH ₂)			
4b					
MeQ \\	4,0 (s, 3H,	OMe), 2,43-	186,6 (C=O); 1	62,4 (C-1);	
CCl ₃	2,28 (m, 2ł	H, CH ₂); 2,08-	96,0 (CCl3); 89	,4 (C-2); 57,4	
	2,05 (m, 2ŀ	H, CH ₂); 1,9-	(OMe), 43,7; 30),3; 30,2;	
	1,86 (m, 2ŀ	H, CH ₂); 1,61-	28,6; 28,4; 24,2	2;23,7 (CH ₂)	
	1,53 (m, 6ł	H, CH ₂).			
4c					
OMe O	4,0 (s, 3H,	OMe); 2,35-	188,4 (C=O); 1	86,01 (C-1);	
	2,28 (m, 2ł	H, CH ₂); 2,03-	100,73 (C-2); 9	6,4 (CCl ₃);	
	2,0 (m, 2H	, CH ₂); 1,39-	55,69 (OMe); 3	0,6; 29,6;	
	1,27 (m, H	I, CH ₂)	28,0; 24,7; 24,5	5; 23,9;	
			23,90; 23,5 (CH	H ₂)	
4d					

Tabela 7. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C {¹H} para os compostos **4a-e.**

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

Composto	F	RMN ¹ H	RMN ¹³ C		
	δ (ppm)	<i>Ј</i> _{НН} (Нz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)	
MeO O	4,0 (OMe);	2,87-2,84 (m,	187,5 (C=O); 1	62,5 (C-1);	
	1H, CH ₂); 2	2,70-2,64 (m,	113,9 (C-2); 10	06,9 (CCl ₃);	
CCl ₃	1H, CH ₂); 2	2,43-2,38 (m,	55,7 (OMe); 31	1,57, 30,97,	
	2H, CH ₂); 2	2,25-2,19 (m,	26,62, 24,05 (0	CH ₂)	
4e	2H,CH ₂)				

Tabela 7. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C {¹H} para os compostos **4a-e** (Continuação)

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.4.2. Espectrometria de massas para os compostos 4a-e

Os espectros de massas dos compostos **4a-e**, apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **4a-e** foram: o íon molecular, o sinal referente a perda do grupo CCI₃ (M+ - 119), o correspondente a perda do grupo tricloroacetil (M^{+} - 147) e o sinal referente a perda da metoxila (M^{+} - 179). A Figura 17 mostra o espectro de massas para o composto **4d**.



Figura 17. Espectro de Massas para o composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclododeceno (**4d**)

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **4a-e** está representado no Esquema 35, observado como exemplo o composto **4d**, onde temos o sinal do íon molecular (m/z = 342), o sinal referente a perda do grupo CCl_3 (m/z = 223), a perda do grupo tricloroacetil (m/z = 195) e o sinal referente a perda do grupamento metoxila (m/z = 163).

Esquema 35.



3.5. Reação de Ciclocondensação de 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos com Hidroxilamina

Neste trabalho foi obtido uma série de isoxazolinas (**5a-d**) a partir da reação de ciclocondensação entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) com hidroxilamina (Esquema 36). Metodologias desenvolvidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos e dados da literatura foram usado como base para a síntese destes compostos.

Normalmente as rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de isoxazolinas envolvem o emprego de β -dicarbonílicos e hidroxilamina, levando muitas vezes a reações com pouca regioseletividade, contudo isso não ocorre, quando os blocos precursores são as β -alcoxivinil trialometil cetonas.

Esta ciclocondensação envolveu o emprego de 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos (**3a-d**) derivados de cicloalcanonas o que proporcionou uma síntese regioseletiva de derivados cicloalca[*c*]isoxazois trifluormetilados (**5a-d**).

Esquema 36.



Neste contexto, foram testadas as condições reacionais para a reação de ciclocondensação, as quais foram determinadas inicialmente para o composto 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e hidroxilamina levando a obtenção de 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]isoxazol (**5a**). A Tabela 8 descreve várias condições reacionais testadas com o objetivo de otimizar a rota sintética.

Tabela 8. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1metoxicicloexeno (**3a**) com hidroxilamina.

Número	Solvente	Tempo	Temperatura Relação		Catalisador	Rendimento
		(h)	°C	Molar ^a		(%)
1	-	16	60	1:1	-	42
2	H_2O	20	50	1:1,5	-	70
3	H ₂ O	20	45	1:1,5	$BF_3.OEt_2$	68

^a Relação molar entre 2- trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e hidroxilamina.

Número	Solvente	Tempo	Temperatura	ra Relação Catalisado		Rendimento
		(h)	ာင	Molar ^a		(%)
4	H ₂ O	20	45	1:1	-	65
5	H ₂ O	24	45	1:1	-	76

Tabela 8. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1metoxicicloexeno (**3a**) com hidroxilamina.

^a Relação molar entre 2- trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e hidroxilamina.

A condição reacional usando água e piridina por 24 horas a temperatura de 45°C foi a que demonstrou um maior rendimento. Quando não foi utilizado água, foi difícil solubilizar a hidroxilamina, não ocorrendo a reação da forma esperada. Notou-se também que a adição de um catalisador neste caso, não aumentou o rendimento da reação, bem como o aumento da quantidade de hidroxilamina utilizada e a diminuição do tempo reacional apresentou uma perda de rendimento. Após a modificação destas variáveis, optou-se pela condição onde se utilizava a mistura de água e piridina por 24 horas a 45°C utilizando quantidades equimolares dos reagentes. Após o tempo reacional, foi realizado extração com éter etílico, seco com sulfato de magnésio e então evaporado o solvente para a obtenção dos produtos **5a-d** os quais se apresentaram na forma de sólidos estáveis de cor levemente amarelada.

A Tabela 9 e a Tabela 10 apresentam os rendimentos, pontos de fusão e espectrometria de massas e análise elementar dos compostos **5a-d** respectivamente.

 Tabela 9. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos 5a-d

Composto	Rendimento ^a	Ponto de Fusão ^b	MS
	(%)	°C	[m/z(%)]
5a	76	102-104	209 (M+,25), 140 (38),
			122 (100), 94 (19), 69 (52)
			55 (31)
^a Rendime	ento do produto	isolado ^b Pont	os de fusão não corrigidoss

Rendimento do produto isolado ^D Pontos de fusão não corrigidoss

Composto	Rendimento ^a	Ponto de Fusão [⊳]	MS				
	(%)	°C	[m/z(%)]				
5b	80	128-130	223 (M+,10), 154 (32),				
			136 (38), 108 (100), 69				
			(70) 55 (41)				
5c	65	105-107	237 (M+,34), 168 (26),				
			150 (15), 122 (82), 112				
			(86) 99 (70), 69 (34), 55				
			(100)				
5d	45	129-132	293 (M+,5), 224 (100),				
			100 (25), 69 (20), 55 (43)				
^a Rendime	^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigidoss						

 Tabela 9. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos 5a-d

Tabela 10. Dados de análise elementar para os compostos 5a-d

Composto	Formula Molecular	Análise Elementar						
	(g/mol)		Calculado)	E>	operiment	ntal	
		С	Н	Ν	С	Н	Ν	
5a	$C_8H_{10}F_3NO_2$	45,94	4,82	6,70	45,85	5,01	6,52	
	209,07							
5b	$C_9H_{12}F_3NO_2$	48,43	5,42	6,28	48,24	5,18	6,09	
	223.08							
5c	$C_{10}H_{14}F_{3}NO_{2}$	50,63	5,95	5,90	50,56	5,73	5,79	
	237.10							
5d	$C_{14}H_{22}F_3NO_2$	57,33	7,56	4,78	57,38	7,82	5,03	
	293.16							

3.5.1. Identificação dos compostos 5a-d

A identificação dos compostos **5a-d** foi realizada a partir de dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, os quais foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição dos sinais foi baseada em dados

registrados na literatura para compostos semelhantes. A Figura 18 mostra o espectro de RMN ¹H do composto **5d**, derivado da ciclododecanona.



Figura 18. Espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]isoxazol (**5d**) registrado em DMSO- d_6 .

De acordo com o espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]isoxazol (**5d**) representado pela Figura 18, observou-se a presença de um sinal na região de 8,3 ppm referente a hidroxila ligada ao carbono ligado ao grupamento CF₃. Os sinais referentes aos metilenos do carbociclo apareceram na região de 2,5 a 1,27 ppm. O sinal em torno de 3,3 ppm refere-se ao hidrogênio ligado ao carbono terciário C-3a, demonstrando assim que o composto não sofreu desidratação.

Desta forma, todos os compostos desta série apresentaram esses sinais característicos, não havendo diferenças significativas em relação aos deslocamentos químicos. O sinal referente a hidroxila ligada ao C-3 apresentouse na região de 8, 3 a 8,0 ppm, o hidrogênio ligado ao C-3a na região de 3,2 a 3,5 ppm. Os metilenos carbocíclicos foram observados nas regiões de 2,6 a 1,3 ppm. Para o espectro de RMN 13 C { 1 H}(Figura 19) do mesmo composto analisado anteriormente, pode-se observar a presença do carbono não hidrogenado ligado diretamente aos átomos de flúor na região de 123 ppm, com uma constante de acoplamento de 285,4 Hz. Já o carbono quaternário ligado ao grupo trifluormetil apresentou-se na forma de um quarteto na região de 103 ppm com uma constante de acoplamento de 35,8 Hz. Os demais carbonos referentes aos CH₂ do carbociclo apareceram na região de 25,3 a 21,9 ppm.

Desta forma, todos os compostos desta série apresentaram esses sinais característicos, não havendo diferenças significativas em relação aos deslocamentos químicos do espectro de ¹³C. O carbono quaternário vizinho ao N-1 foi observado na região de 162 a 163 ppm, o carbono ligado aos átomos de flúor e o C-3 mostraram-se na forma de um quarteto na região de 123 e 102 a 103, respectivamente. O carbono C-3a apresentou-se na região de 50 a 54 ppm e os CH₂ na região de 22 a 30 ppm. A Tabela 11 mostra os deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C para a série de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]isoxazol **5a-d**. Os demais espectros desta série de compostos encontram-se no Anexo II desta tese.



Figura 19. Espectro de RMN 13 C do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]isoxazol (**5d**) registrado em DMSO-*d*₆

Tabela 11. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C {¹H} para os compostos **5a-d**

Composto	RM	N ¹ H	RMN ¹³ C				
	δ (ppm)	<i>J</i> _{НН} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)			
N	8,02 (s, 1H, 0	DH); 3,52 (m,	163,7 (C-8a)); 122,8 (q,			
0	1H, CH); 2,63	-2,42 (m, 2H,	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =285,	4); 102.7 (q,			
	CH ₂); 1,74-1	,48 (m, 8H,	C-3, ² <i>J</i> =31,8)	; 54,3 (C-3a);			
HO CF ₃	CH ₂).		30,4; 27,5;	26,6, 25,2;			
5a			23,8 (5CH ₂).				
	8,02 (s, 1H, 0	DH); 3,52 (m,	163,7 (C-8a)); 122,8 (q,			
N	1H, CH); 2,63	-2,42 (m, 2H,	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =285,	4); 102.7 (q,			
	CH ₂); 1,74-1	,48 (m, 8H,	C-3, ² <i>J</i> =31,8)	; 54,3 (C-3a);			
	CH ₂).		30,4; 27,5;	26,6, 25,2;			
/ Сг ₃ НО			23,8 (5CH ₂).				
5b							
N	8,1 (s, 1H, O	H); 3,43-3,36	162,8 (C-9a)); 122,8 (q,			
	(m, 1H, CH)	; 2,6-2,5 (m,	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =284,	7); 103,3 (q,			
	2H, CH ₂); 1	,82-1,49 (m,	C-3, ² <i>J</i> =31,1)	; 52,3 (C-3a);			
——————————————————————————————————————	10H, CH ₂).		26,0; 25,2;	24,9; 24,8;			
5c			24,2; 22,3 (60	CH ₂).			
N	8,3 (s, 1H, OH	l); 3,3-3,2 (m,	162,5 (C-13a	a); 122,8 (q,			
	1H, CH); 2,47	-2,41 (m, 2H,	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =285,4	4); 103 (q, C-			
CF3	CH ₂); 1,66-1	,60 (m, 2H,	3, ² <i>J</i> =31,8);	50,4 (C-3a);			
НО́	CH ₂); 1,36-1,	27 (m, 16H,	25,3; 24,2;	23,9; 23,8;			
َ 5d	CH ₂).		23,6; 23,2;	22,7; 22,5;			
			21,9 (10CH ₂).				

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.5.2. Espectrometria de massas para os compostos 5a-d

Os espectros de massas dos compostos **5a-d**, apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **5a-d** são: o íon molecular, o sinal referente a perda de água (M^{+} -18), o correspondente a perda do grupo CF₃ (M^{+} - 69) e o sinal referente ao grupo CF₃ (69). A Figura 20 mostra o espectro de massas para o composto **5d**, os demais espectros dos compostos desta série encontram-se no Anexo I desta tese.





O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **5a-d** está representado no Esquema 36, observado como exemplo o composto **5d**, onde temos o sinal do íon molecular (m/z = 293), o sinal referente a perda do grupo

hidroxila (m/z = 276), a perda do grupo trifluormetil (m/z = 224), o sinal referente ao ciclododecano (m/z = 169) e o grupamento CF_3 (m/z = 69).





3.6. Reação de Ciclocondensação de 2-Trialoacetil-1-Metoxicicloalqueno com Cloridrato de Hidrazina (7a-d)

Foram obtidos cicloalca[*c*]pirazois trifluormetil substituídos (**7a-d**) a partir da reação de ciclocondensação entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) com cloridrato de hidrazina (Esquema 38). Metodologias desenvolvidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos e dados da literatura foram usadas como base para a síntese destes compostos.

Esquema 38.



Neste contexto, foram testadas as condições reacionais para a reação de ciclocondensação, as quais foram determinadas inicialmente para o composto 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e cloridrato de hidrazina levando a formação e isolamento de 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*c*]1*H*-pirazol (**7a**). A Tabela 12 descreve várias condições reacionais testadas com o objetivo de otimizar a rota sintética para a síntese dos compostos **7a-d**.

Tabela	12.	Condições	reacionais	testadas	para	а	reação	de	2-trifluoraceti-1-
metoxic	icloe	exeno (3a) co	om cloridrat	o de hidra	zina.				

Número	Solvente	Tempo	Temperatura	Relação	Rendimento
		(h)	°C	Molar ^a	(%)
1	Etanol	20	80	1:1	b
2	Etanol/Piridina	20	25	1:1,5	35
3	Etanol/Piridina	8	0 - 80	1:1	62
4	Metanol	20	0 - 80	1:1	b
5	Metanol/Piridina	24	0 - 80	1:1	61
6	Etanol/Piridina	24	0 - 80	1:1	64

^a Relação molar entre 2- trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e cloridrato de hidrazina. ^b Não foi possível identificar o produto.

Com o objetivo de otimizar esta reação, foram testadas várias condições reacionais, partindo de condições já publicadas. As condições testadas variaram

de 0°C a 80°C e de 8 a 24 horas, usando metanol ou etanol como solvente, na presença ou não de piridina. O produto **7a** também foi obtido quando o solvente usado foi o metanol, porém o rendimento foi significativamente menor. O rendimento da reação não obteve acréscimo quando foi aumentado o tempo reacional para 20h, bem como com o aumento da quantidade molar da hidrazina utilizada. A reação que demonstrou um melhor resultado foi realizada em etanol, utilizando piridina. Essa reação foi deixada a 0°C com adição lenta da solução hidrazina. Após isso, foi levada a temperatura de refluxo por 8h. Quando foi utilizado apenas refluxo, sem um prévio cuidado com a adição de cloridrato de hidrazina, ocorria polimerização e não era possível isolar o produto final. Depois do término do tempo reacional, a mistura foi concentrada e resfriada para auxiliar na precipitação do produto.

Todas as reações envolvendo 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos apresentavam-se como soluções escuras que após concentrado e resfriado começavam a precipitar um sólido escuro, os quais foram recristalizados em etanol. A Tabela 13 mostra os rendimentos, pontos de fusão e espectrometria de massas dos compostos **7a-d**.

Composto	Rendimento ^a	Ponto de Fusão [⊳]	MS				
	(%)	°C	[m/z(%)]				
7a	62	106-108	190 (M ⁺ , 33), 171 (10),				
			162 (100), 121 (15), 69 (5)				
7b	69	142-143	204 (M ⁺ , 98), 203 (100),				
			175 (63), 162 (85),				
			135(55), 69(9)				
7c	55	119-122	218 (M ⁺ , 83), 189 (72),				
			162 (100), 149 (53),				
			69(10).				
7d	48	147-148	274 (M ⁺ , 66), 205 (62),				
			162 (100), 69 (22), 55(47)				
^a Rendime	^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigidoss						

 Tabela 13. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos 7a-d.

Composto	Formula Molecular	Análise Elementar						
	(g/mol)	Calculado			Experimental			
		С	Н	Ν	С	Н	Ν	
7a	C ₈ H ₉ F ₃ N ₂ 190,17	50,53	4,77	14,73	50,38	5,01	14,63	
7b	$C_9H_{11}F_3N_2$ 204,19	52,94	5,43	13,72	52,38	5,71	13,63	
7c	$C_{10}H_{13}F_3N_2$ 218,22	55,04	6,00	12,84	55,38	5,82	13,03	
7d	$C_{14}H_{21}F_3N_2$ 274,33	61,30	7,72	10,21	61,38	7,62	10,19	

Tabela 14. Dados de análise elementar para os compostos 7a-d

3.6.1. Identificação dos Compostos 7a-d

A identificação dos compostos **7a-d** foi feita a partir de dados de RMN ¹H e ¹³C, os quais foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição dos sinais foi baseada em dados registrados na literatura para compostos semelhantes. A Figura 16 mostra o espectro de RMN ¹H do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[*c*]1*H*-pirazol (**7d**).

De acordo com o espectro de RMN ¹H (Figura 21), o composto **7d** apresentou sinal na região de 13,1 ppm referente ao hidrogênio ligado ao N-1 do anel pirazolínico e os sinais dos metilenos do carbociclo que se apresentaram na região de 2,59 a 1,22 ppm. A série não apresentou mudanças nos espectros de RMN ¹H, mantendo assim as mesmas características para os deslocamentos químicos. Assim, para a série **7a-d**, o hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel pirazol, apresentou-se na forma de um singleto alargado na região de 13,0 a 13,1 ppm, os metilenos do cicloalcano foram observados na região de 3,44 a 1,04 ppm.



Figura 21. Espectro de RMN ¹H do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1H-pirazol (**7d**) registrado em DMSO- d_6

A Figura 22 corresponde ao espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[*c*]1*H*pirazol (**7d**), sendo que este apresentou sinal referente aos carbonos quaternários C-3 e CF₃ nas regiões 138 e 123 ppm, respectivamente. Os demais CH₂ do ciclo apareceram nas regiões de 28 a 19 ppm. Todos os compostos obtidos a partir da reação de ciclocondensação de 2-trialoacetil-1-metoxicicloalquenos com cloridrato de hidrazina apresentaram seus espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} característicos para a série de compostos, não ocorrendo mudanças significativas nos deslocamentos químicos. O carbono quaternário vizinho ao N-1 e C-3a apresentam-se na região de 142 a 144 ppm e 114 a 117 ppm, respectivamente. O C-3 e o carbono ligado diretamente aos átomos de flúor apresentaram-se na forma de quarteto nas regiões de 138 e 122 ppm respectivamente e os CH₂ do carbociclo variaram de 31 a 19 ppm. Estes deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C {¹H} podem ser conferidos na Tabela 15 e os demais espectros desta série de compostos encontram-se no Anexo II desta tese.



Figura 22. Espectro de RMN 13 C do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[*c*]1*H*-pirazol (**7d**) registrado em DMSO-*d*₆

Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C para os compostos **7a-d**

Composto	RMN ¹ H		RM	N ¹³ C
	δ (ppm)	<i>Ј</i> _{НН} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)
N	13,1 (s, 1⊦	l, NH); 3,44 (q,	140,5 (C-7a)	; 137,5 (q, C-
NH	2H, CH ₂);	2,51 (m, 4H,	3, ² <i>J</i> =35,4); ²	122,4 (q, CF ₃ ,
	CH ₂); 1,07	– 1,04 (m, 2H,	1J= 267,3);	112,8 (C-3a);
CF ₃	CH ₂).		22,4; 21,4;	20,3; 19,4
7a			(4CH ₂).	

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C para os compostos **7a-d** (Continuação)

Composto	RMM	N ¹ H	RMN ¹³	°C
	δ (ppm)	<i>J</i> _{нн} (Hz)	δ (ppm)	<i>J</i> _{СF} (Нz)
N	13,09 (s, 1H	, NH); 2,76-	144,63 (C-8a);	138,46 (q,
NH	2,74 (m, 2H,	CH ₂); 2,61-	C-3, ² <i>J</i> =34,6);	122,51 (q,
	2,58 (m, 2H,	CH ₂); 1,80-	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =269,1	5); 117,17
CF ₃	1,61 (m, 6H, 0	CH ₂).	(C-3a); 30,96	6; 27,93;
7b			26,43; 25,75	5; 23,19
			(5CH ₂).	
N	13.09 (s, 1H	, NH), 2.77-	142,85 (C-8a);	138,31 (q,
NH	2.71 (m,	2H, CH ₂),	C-3, ² <i>J</i> =33,91);	122,51 (q,
	2.642.57 (m	, 2H, CH ₂),	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =269,1	5); 114,73
CF ₃	1.59-1,33 (m,	8H, CH ₂).	(C-3a); 28,84; 4	1,78; 22,71;
7c			19.9 (6CH ₂).	
N	2,55-2,59 (m	, 2H, CH ₂);	142,63 (C-13a)	; 138,1 (q,
NH	2,44-2,48 (m	, 2H, CH ₂);	C-3, ² <i>J</i> = 35,0);	122,. (q,
	1,73 (s, 2H,	CH ₂); 1,59-	CF ₃ , ¹ <i>J</i> = 268,7)); 115,3 (C-
ČF ₃	1,58 (d, 2H, C	CH ₂); 1,41 (s,	3a); 28,0; 26,8;	24,5; 24,4;
7d	4H, CH ₂); 1	,22-1,35 (m,	23,9; 23,7; 2	2,2; 21,7;
	8H, CH ₂).		20,0; 19,1 (10C	H ₂).

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.6.2. Espectrometria de massas para os compostos 7a-d

O espectro de massas dos compostos **7a-d**, apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **7a-d** são: o íon molecular, o sinal correspondente a perda do grupo CF_3 (M^+ -69) o sinal referente ao anel pirazolínico (162) e o correspondente ao grupo CF_3 (69). A Figura 23 mostra o espectro de massas para o composto **7d**, os demais espectros desta série de compostos encontram-se no Anexo I desta tese.



Figura 23. Espectro de Massas para o composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[*c*]1*H*-pirazol (**7d**)

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **7a-d** está representado no Esquema 38, observado como exemplo o composto **7d**, onde temos o sinal do íon molecular (m/z = 274), o sinal referente a perda do grupo CF_3 (m/z = 205), o correspondente ao anel pirazolínico (m/z = 162), o sinal referente ao grupo CF_3 (m/z = 69).

Esquema 39.

.



3.7. Reação de Ciclocondensação entre 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos (3a-d) com Hidrazina Acética

O Esquema 40 apresenta a reação de ciclocondensação de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**3a-d**) com hidrazina acética para a síntese regioespecífica da série de compostos 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-2-acetilpirazol **8a-d**.



Para reação de ciclocondensação entre 2-trifluoracetil-1а metoxicicloalquenos (3a-d) com hidrazinas substituídas foi empregado o mesmo método de otimização realizado para os compostos 5,7a-d. Foi utilizado o composto 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (3a) com hidrazina acética obtendo 3hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]1H-2-acetilpirazol (8a). Observou-se a necessidade de um tempo de reação maior em relação as demais hidrazinas. Além do tempo reacional (16-36h), foram realizados testes variando o solvente (etanol, metanol), a temperatura (25-80°C), a razão molar e o emprego de catalisador visando o acréscimo do rendimento. Quando foi utilizado refluxo de etanol em quantidades equimolares por 16 horas, mostrou rendimento baixo, o qual teve um acréscimo quando aumentado o tempo reacional para 20 horas. O emprego de catalisador não teve influência no rendimento. Ao utilizar metanol como solvente e tempo reacional de 24 horas obteve-se um rendimento superior. Dessa forma, a reação que mostrou os melhores rendimentos foi feita em refluxo de etanol por 24 horas, sem emprego de catalisador e em proporções equimolares. Esses dados estão demonstrados na Tabela 16.

Número	Solvente	Tempo	Temperatura	Relação	Catalisador	Rendimento
		(h)	°C	Molar ^a		(%)
1	Etanol	20	80	1:1	BF ₃ .OEt ₂	28
2	Etanol	20	80	1:1	-	35
3	Metanol	20	60	1:1	-	30
4	Etanol	20	25	1:1,5	-	b
5	Etanol	16	80	1:1	-	25
6	Etanol	24	80	1:1	-	41
7	Etanol	36	80	1:1	-	40

Tabela 16. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetilmetoxi cicloexeno (**3a**) com hidrazina acética.

^a Relação molar na ordem 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e hidrazina acética.

^b Não foi possível identificar o produto.

A Tabela 17 mostra os rendimentos, propriedades físicas como ponto de fusão e espectrometria de massas dos compostos **8a-d**.

Tabela 17. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa doscompostos 8a-d

Composto	Rendimento ^a	Ponto de Fusão⁵	MS		
	(%)	°C	[m/z(%)]		
8a	40	128-131	250 (M ⁺ , 2), 208 (8), 190		
			(35), 162 (100), 139 (27),		
			121 (18)		
8b	45	132-134	264 (M ⁺ , 3), 222 (20), 153		
			(100), 97 (9)		
8c	34	133-136	218 (M ⁺ elim,100), 199		
			(19), 190 (67), 175 (28),		
			162 (53), 149 (43)		
8d	39	141-143	334 (M ⁺ , 10), 292 (36),		
			265 (49), 223 (100), 69 (5)		
^a Rendime	^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigidos				

3.7.1. Identificação Espectroscópica dos compostos 8a-d

A identificação dos compostos **8a-d** foi realizada a partir de dados encontrados na literatura, e analise de RMN ¹H e ¹³C totalmente desacoplado.

De acordo com o espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (8d) (Figura 24), foi observado a presença do sinal característico referente a metila do grupamento acetil na região de 2,19 ppm. Os sinais dos CH₂ do ciclo tiveram seus deslocamentos na região de 2,59 a 2,44 ppm e 1,70 a 1,20 ppm. Esses sinais mostraram-se característicos para toda a série de 2-acetilpirazóis. Dessa forma, para os compostos desta série, foi observado na região de 7,5 a 7,6 o sinais referente a hidroxila e na região de 2,0 a 2,3 ppm o sinal referente a metoxila. Na reagião de 2,7 a 3,1 ppm foram identificados os sinais referentes ao hidrogênio ligado ao C-3a. Os metilenos do carbociclo apresentaram-se na região de 2,7 a 1,2 ppm.





A Figura 25, representa o espectro RMN ¹³C {¹H} do composto 2-acetil-3hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1Hpirazol (8d). Nesse espectro podemos observar a presença do carbono carbonílico na região de 169,5 ppm, o carbono guaternário C-13a na região de 160,6 ppm. O carbono ligado aos átomos de flúor, apresentou-se na forma de um quarteto na região de 122 ppm com constante de deslocamento de ${}^{1}J_{C-F}$ = 287 Hz. O carbono C-3 também se apresentou na forma de guarteto na região de 100.3 ppm, com constante de acoplamento de ${}^{2}J_{C-F}=30,9Hz$. O sinal referente ao carbono C-3a foi observado na região de 59 ppm e os CH₂ mostraram-se na região de 28 a 20 ppm. Já o carbono da metila referente ao grupo acetil apresentou-se na região de 19,1 ppm. Desta forma para a série de 3-hidróxi-3-(8a-d), não apresentou grandes trifluormetil-cicloalca[c]1H-2-acetilpirazol variações nos deslocamentos químicos de RMN ¹³C {¹H}, sendo que o carbono carbonílico apresentou sinal na região de 169 a 170 ppm, o carbono quaternário vizinho ao N-1 e o C-3a foram observados na região de 159 a 160 ppm e 55 a 59 ppm, respectivamente. Já os carbonos quaternárias C-3 a CF₃ foram identificados na forma de um quarteto na região de 98 a 100 ppm e 122 ppm. Os metilenos do carbociclo foram identificados na região de 20 a 31 ppm.

A Tabela 19 demonstra os dados de RMN ¹H e ¹³C {1H} desta série de compostos 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8a-d**). No anexo II encontram-se os demais espectros de RMN ¹H e ¹³C {1H} para os compostos (**8a-d**) desta série.



Figura 25. Espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-acetilpirazol (**8d**), registrado em DMSO- d_6

Tabela 18. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C para os compostos **8a-d**.

Composto	RMN ¹ H			RMN ¹³ C
	δ (ppm)	<i>J</i> _{нн} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)
	7,57 (s, 1l	H, OH); 2,73	- 169,9 (C=	O); 159,0 (C-8a);
N N	2,70 (m, 1	IH, CH); 2,5	8- 122,1 (q,	CF_3 , ${}^1J_{CF}$ = 284);
CF ₃ Me	2,55 (m, 2⊦	I, CH ₂); 2,33 ((s, 99,1 (q,	C-3, ² <i>J</i> _{CF} = 29,8);
HÓ	3H, Me),	1,80-1,76 (1	m, 55,8 (C-3a); 28,8; 28,7; 24,8;
8a	2H, CH ₂);	1,62-1,58 (1	m, 22,9 (4CH ₂	2); 19,4 (Me)
	4H, CH ₂)			

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

Composto	RMN ¹ H		RMN	1 ¹³ C
	δ (ppm)	<i>J</i> _{нн} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)
N 0	7,55 (s, 1H	, OH), 3,38-	168,8 (C=O);	160,8 (C-8a);
	3,34 (m,1H,	CH); 2,56-	122,16 (q, CF	$_{3}$, $^{1}J_{CF}$ = 289);
CF ₃ Me	2,44 (m, 2H	, CH2); 2,17	98,4 (q, C-3,	² <i>J</i> _{CF} = 29,6);
8h	(s, 3H, Me);	1,77-1,72 (m,	55,43 (C-3a);	30,9; 27,9;
	3H, CH2); ´	1,64-1,59 (m,	26,4; 25,7; 23,	2 (5CH ₂); 20,0
	3H, CH2); ´	1,49-1,43 (m,	(Me)	
	2H, CH2)			
N 0	7,57 (s, 1H,	OH), 3,17 (m,	169,3 (C=O);	159,0 (C-9a);
	1H, CH); 2	2,74-2,71 (m,	122,6 (q, CF ₃	$_{3}$, $^{1}J_{CF}$ = 286);
CF ₃ Me	2H, CH2); 2	2,61-2,58 (m,	99,1 (q, C-3,	² <i>J</i> _{CF} = 32,8);
HO	2H, CH2); 2	2,08 (m, 3H,	55,26 (C-3a);	28,9; 28,8;
00	CH ₃), 1,63-1	l,56 (m, 4H,	24,8; 22,7; 20,	0 (6CH ₂); 19,8
	CH ₂), 1,41-1	l,31 (m, 4H,	(Me)	
	CH ₂)			
	7,60 (s, 1H	, OH), 2,59-	169,5 (C=O); ⁻	160,6 (C-13a);
N	2,55 (m, 1H	I, CH); 2,46-	122,3 (q, CF ₃	s, ¹ J _{CF} = 287);
HO CF ₃	2,44 (m, 2H	, CH2); 2,19	100,3 (q, C-3	3, ${}^{2}J_{CF}$ = 30);
	(m, 3H, CH	l ₃), 1,70-1,68	59,1 (C-3a); 27	7,9; 26,7; 24,5;
<u>u</u>	(m, 3H, CH	l ₂), 1,56-1,55	24,4; 23,7; 22	,2; 21,7; 20,0
	(m, 3H, CH ₂)	, 1,41 (m 6H,	(10CH ₂); 19,1 ((Me)
	CH2) 1,31-1	,20 (m, 6H,		
	CH2)			

Tabela 18. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C {¹H} para os compostos **8a-d**.(Continuação)

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.7.2. Espectrometria de massas para os compostos 8a-d

O espectro de massas dos compostos **8a-d**, apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **8a-d** são: o íon molecular, o sinal referente a perda do grupo acetil, o correspondente a perda do grupo CF_3 e o sinal referente a massa do composto sem o grupo CF_3 e acetil. . A Figura 21 mostra o espectro de massas para o composto **8d.**



Figura 26. Espectro de Massas para o composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8d**).

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **8a-d** está representado no Esquema 41, observado como exemplo o composto **8d**, onde temos o sinal do íon molecular (m/z = 334), o sinal referente a perda do grupo acetila (m/z = 292), a perda do grupo trifluormetil (m/z = 265) e o correspondente ao composto com perda do grupo CF₃ e grupamento acetil (m/z = 223).

Esquema 41.



3.8. Reação de Ciclocondensação entre 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos com Semicarbazida (9a-d)

Levando em consideração a atividade biológica dos compostos 2carboxiamidapirazois trifluormetil substituídos tais como 3-metil- e 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamidas sintetizadas por Bonacorso e colaboradores³⁹, sintetizou-se nesse trabalho uma série de 3-hidróxi-3-trifluormetilcicloalca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol. Foram utilizados 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos (**3a-d**) e semicarbazida como blocos precursores gerando de forma regioespecífica uma série de 2-carboxiamidapirazois trifluormetil substituídos (**9a-d**) (Esquema 42).



Da mesma forma que a reação entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) com hidroxilamina, cloridrato de hidrazina e hidrazina acética para a obtenção dos correspondentes isoxazóis (**5a-d**) e pirazóis (**6-8a-d**), foi também otimizada a reação entre 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (**3a**) com semicarbazida para a obtenção dos 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol. De acordo com rotas já existentes na literatura, foi empregado como solvente o metanol, variando a adição de água, o tempo reacional, temperatura e o uso de catalisador.

Quando foi empregado apenas metanol, a semicarbazida não solubilizou, dificultando que a reação ocorresse de forma satisfatória. Ao adicionar água, a reação ocorreu facilmente chegando a bons rendimentos. Não houve formação do produto quando a temperatura foi de 25°C, e a adição de catalisador neste caso levou a formação de um óleo escuro de difícil purificação. Dessa forma, a melhor reação foi a realizada em refluxo de metanol e água, por 20 horas em relações equimolares e sem a adição de catalisador, o qual não teve influência significativa no aumento do rendimento. Os dados referentes às tentativas de otimização da reação de ciclocondensação entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e semicarbazida estão apresentados na Tabela 19. A Tabela 20 descreve as propriedades físicas, rendimentos, e espectrometria de massas para a série de compostos **9a-d**

Número	Solvente	Tempo	Temperatura	Relação	Catalisador	Rendimento
		(h)	°C	Molar ^a		(%)
1	Metanol	20	60	1:1	BF ₃ .OEt ₂	35
2	Metanol	20	60	1:1	-	64
3	Metanol	20	25	1:1	-	b
4	Metanol	20	60	1:1,5	-	52
5	Metanol	16	60	1:1	-	45
6	Metanol	24	60	1:1	$BF_3.OEt_2$	55

Tabela 19. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1metoxicicloexeno (**3a**) com semicarbazida.

^a Relação molar na ordem 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e semicarbazida.

^b Não foi possível identificar o produto.

Tabela 20. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa doscompostos 9a-d

Composto	Rendimento ^a	Ponto de Fusão⁵	MS		
	(%)	°C	[m/z(%)]		
9a	54	186-188	251 (M ⁺ , 3), 208 (7), 139		
			(100), 97 (14)		
9b	55	113-116	204 (M ⁺ elim, 100), 185 (9),		
			175 (26), 162 (42), 149 (8),		
			135 (35)		
9c	41	124-126	259 (M ⁺ elim, 12), 218		
			(100), 203 (10), 190 (62),		
			175 (43), 162 (54), 149 (34)		
9d	45	142-143	335 (M ⁺ , 5), 292 (4), 266		
			(37), 223 (100), 97 (9), 69		
			(3), 55 (6)		
^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigidos					

3.8.1. Identificação Espectroscópica dos compostos 9a-d

A identificação dos compostos foi realizada a partir de dados encontrados na literatura, e analises de RMN ¹H e ¹³C. A Figura 27 corresponde ao composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9d**).



Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9d**), registrado em DMSO- d_6 .

No espectro de RMN ¹H do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9d**) foi observado a presença do sinal característico referente a hidroxila em 7,6 ppm. Na região de 6,9 ppm observou-se um pequeno sinal alargado referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio da amida. O sinal referente ao hidrogênio ligado ao C-3a apresentaram-se como um multipleto na região de 3,0 a 2,9 ppm. Os sinais dos CH₂ cíclicos tiveram seus deslocamentos na região de a 2,3 a 1,3 ppm. Esses sinais mostraram-se característicos para toda a série de 2carboxiamidapirazóis.

A Figura 27 representa o espectro de RMN ¹³C do composto 3-hidróxi-3trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[c]1H-2-carboxiamidapirazol 9a. Foi caracterizado na região de 159,9 ppm, o sinal referente ao carbono carbonílico da amida. Os carbonos C-13a e C-3a apareceram na região de 155,8 e 55,7 ppm, respectivamente. Já os carbonos quaternários do CF3 e C-3 apresentaram-se na forma de quarteto na região de 127,5 2 93,4 com constante de acoplamento de 286,7 e 32,1 Hz, respectivamente. Os sinais respectivos aos metilenos do cicloalcano tiveram seus deslocamentos químicos variando de 30,3 a 23,0 ppm. Esses sinais mostraram-se característicos para toda a série de 2carboxiamidapirazóis, ocorendo pouca variação nos deslocamentos químicos provocados pelo tamanho do ciclo. Os demais espectros de RMN ¹H e ${}^{13}C$ {¹H} para a série de cicloalca[c]carboxiamidapirazol 9a-d, encontram-se no Anexo II desta tese.

Na Tabela 22, estão descritos os dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H} para a série de compostos **9a-d**.



Figura 28. Espectro de RMN ¹³C do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol (**9d**), registrado em DMSO- d_6 .

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ (ppm)	Ј нн	δ (ppm) <i>J</i> _{CF} (Hz)	
	(Hz)			
	7,24 (s, 1H, OH); 6,67	′ (S,	156,2 (C=O); 155,3 (C-7a);	
	2H, NH ₂); 2,61 (s,	1H,	125,1 (q, CF_3 , ${}^1J_{CF}$ = 283);	
CF ₃ NH ₂	CH); 2,51-2,48 (m,	2H,	89,8 (q, C-3, ² <i>J</i> _{CF} = 32,1);	
но	CH ₂); 1,94-1,29 (m,	6H,	52,03 (C-3a); 26,6; 24,5;	
9a	CH ₂).		22,8; 22,1 (4CH ₂).	
N 0	7,3 (s, 1H, OH), 6,64	(S,	158,7 (C=O); 155,2 (C-8a);	
	1H, NH ₂); 3,15 (m,	1H,	127,0 (q, CF ₃ , ¹ <i>J</i> _{CF} = 286);	
CF ₃ NH ₂	CH); 2,23-2,70 (m,	2H,	90,6 (q, C-3, ² <i>J</i> _{CF} = 32,2);	
9h	CH ₂); 2,58-2,50 (m,	2H,	55,4 (C-3a); 30.9; 27.9; 26.4;	
	CH ₂); 1,78 (m, 2H, C	H ₂);	23.2 (5CH ₂).	
	1,62-1,58 (m, 4H, CH ₂)			
N 0	7,43 (s, 1H, OH), 6,69	(S,	156,0 (C=O); 153,3 (C-9a);	
	2H, NH ₂); 3,19 (m,	1H,	125,6 (q, CF_3 , ${}^1J_{CF}$ = 284);	
CF ₃ NH ₂	CH); 2,73-2,70 (m,	2H,	89,8 (q, C-3, ${}^{2}J_{CF}$ = 30,1);	
90	CH ₂); 2,59-2,51 (m,	2H,	55,6 (C-3a); 27,3; 26,8; 26,1;	
	CH ₂); 1,63-1,55 (m,	4H,	24,9; 24,5; 23,5 (6CH ₂).	
	CH ₂); 1,42-1,31 (m,	4H,		
	CH ₂)			
	7,60 (s, 1H, OH), 6,94	(S,	159,9 (C=O); 155,7 (C-13a);	
N NH2	2H, NH ₂); 3,0-2,98 (m,	1H,	127,5 (q, CF_3 , ${}^1J_{CF}$ = 286,7);	
НО СР3	CH); 2,32-2,29 (m,	2H,	93,4 (q, C-3, ${}^{2}J_{CF}$ = 32,1);	
9d	CH ₂); 2,04-2,0 (m,	2H,	55,7 (C-3a); 30,3; 28,8; 28,3;	
	CH ₂); 1,40-1,27 (m, 1	6H,	26,5; 25,8; 25,4; 24,0; 23,0	
	CH ₂).		(10CH ₂).	

Tabela 21. Deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C para os compostos **9a-d**.

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.7.2. Espectrometria de massas

O espectro de massas dos compostos **9a-d**, apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos **9a-d** são: o íon molecular, o sinal referente a perda do grupo acetil, o correspondente a perda do grupo CF₃ e o sinal referente a massa do composto sem o grupo CF₃ e acetil. A Figura 29 mostra o espectro de massas para o composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol **9d**.



Figura 29. Espectro de Massas para o composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9d**)

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **9a-d** está representado no Esquema 42, observado como exemplo o composto **9d**, onde temos o sinal do íon molecular (m/z = 335), o sinal referente a massa do composto sem o grupamento CF_3 (m/z = 266), massa do composto sem o grupamento carboxiamida (m/z = 292) e a massa do composto desidratado com quebra da ligação N-C (m/z = 223).
Esquema 42.



3.9. Reações de Ciclização de 2-Trifluoracetil-1-Metoxicicloalquenos com 4-Hidrazina-7-Cloroquinolina (10a-d)

Levando em consideração a atividade biológica dos compostos 4-{3hidróxi-3-trifluormetil-pirazol-2-il]-7-cloroquinolina sintetizadas por Bonacorso e colaboradores⁶⁰, sintetizou-se nesse trabalho uma série de 4-{3-hidróxi-3trifluormetil-cicloalca[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**) visando a obtenção de compostos com possível atividade biológica. Foram utilizados 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos (**3a-d**) e 4-hidrazina-7-cloroquinolina como blocos precursores gerando de forma regioespecífica uma série de pirazolil-quinolinas trifluormetil substituídos (**10a-d**) a partir de uma reação de ciclocondensação (Esquema 43), utilizando metodologias desenvolvidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos e dados da literatura foram usados como base para a síntese destes compostos⁶⁰.

Esquema 43.



Para esta reação foram modificados poucos parâmetros, pois apesar da hidrazina utilizada ser a mais complexa, em termos estruturais, a reação ocorreu de forma simples obtendo os compostos 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**) com rendimentos satisfatórios.

Realizou-se a otimização da reação entre 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (**3a**) e 4-hidrazina-7-cloroquinolina. Para a determinação da melhor condição reacional foi modificado o solvente (etanol e metanol), o tempo e a proporção molar. Quando a reação foi realizada em refluxo de metanol por 6 horas, foi póssível obter o produto com rendimento de 62%. Tentou-se então aumentar o tempo reacional e a proporção molar para obter um acréscimo no rendimento, porém isso não foi observado. Optou-se então pelo aumento da temperatura de refluxo, trocando o solvente por etanol, o que também não refeletiu no acréscimo do rendimento. Destes testes realizados o que apresentou melhor resultado empregou metanol como solvente e refluxo por 6h. Após o tempo reacional, uma pequena quantidade de água foi adicionada a mistura reacional, a qual era resfriada para auxiliar na precipitação do produto. Os produtos obtidos apresentaram-se na forma de sólidos estáveis de cor levemente marrom. A Tabela 22 mostra os dados referentes as tentativas de otimização da reação entre 2-trifluoracetilmetoxicicloexeno (**3a**) e 4-hidrazina-7-cloroquinolina.

Número	Solvente	Tempo	Temperatura	Relação	Rendimento	
		(h)	°C	Molar ^a	(%)	
1	Metanol	6	60	1:1	62	
2	Metanol	24	60	1:1,5	58	
3	Etanol	20	60	1:1	54	

Tabela 22. Condições reacionais testadas para a reação de 2-trifluoracetil-1metoxi cicloexeno (**3a**) com 4-hidrazina-7-cloroquinolina.

^a Relação molar na ordem 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno (**3a**) e hidrazina 4cloroquinolina

^b Não foi possível identificar o produto.

Na tabela 23 e 24, encontram-se os dados referentes as propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas da série de 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**).

 Tabela 23. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massa dos compostos 10a-d

Compost	Rendimento ^a	Ponto de Fusão ^b	MS		
ο	(%)	°C	[m/z(%)]		
10a	62	121-123	351 (M ⁺ - H ₂ O, 39), 282		
			(100), 162 (19), 135		
			(15), 99 (15)		
10b	68	199-202	365 (M ⁺ - H ₂ O, 38), 296		
			(100), 162 (21), 135		
			(15), 99 (15).		
10c	48	138-140	379 (M ⁺⁻ H ₂ O, 42), 350		
			(8), 336 (4), 310 (100),		
			189 (18), 167 (20),		
			145(18)		
10d	55	108-110	435 (M ⁺ -H₂O, 100), 336		
			(61), 325 (72), 162 (45),		
			69(8)		
^a Rendimento do produto isolado ^b Pontos de fusão não corrigidos					

^c Em fase de aquisição

Composto	Formula Molecular	Análise Elementar					
	(g/mol)	Calculado		Experimental			
		С	Н	Ν	С	Н	Ν
10b	C ₁₈ H ₁₇ CIF ₃ N ₃ O 383,8	57,07	5,29	10,51	57,21	5,45	10,15
10d	C ₂₃ H ₂₇ CIF ₃ N ₃ O 453,9	60,86	6,00	9,26	61,01	5,78	9,54

Tabela 24. Dados de análise elementar para os compostos 10b,d.

3.9.1. Identificação Espectroscópica dos compostos 10a-d

A identificação dos compostos foi realizada a partir de dados encontrados na literatura, e analises de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A Figura 30 representa o espectro de RMN ¹H para o composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10d**).

Observou-se neste espectro, a presença dos metilenos do ciclododecano na região de 2,51 a 1,60 ppm. O hidrogênio ligado ao C-3a, foi identificado na região de 3,2 ppm. A hidroxila pode ser identificada na região de 8,28 ppm. Os hidrogênios ligados aos carbonos C-2, C-8, C-6, C-5 e C-3 do anel quinolínico tiveram seus sinais característicos nas regiões 8,8; 8,37; 8,0; 7,7; 7,5 ppm, respectivamente.

Esses sinais mostraram-se característicos para toda a série de 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**) sintetizadas.



Figura 30. Espectro de RMN ¹H do composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10d**), registrado em DMSO- d_6

A Figura 31 representa o espectro de RMN ¹³C para o composto 4-{3hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]pirazol -2-il]-7-cloroquinolina (**10d**).

Observou-se neste espectro, a presença dos sinais correspondentes soscarbonos C-2, C-3, C-4, C4a, C-5, C-6, C-7, C-8, C-8a do anel quinolínico nas regiões 151,2; 113,4; 147,0; 125,5; 127,5; 133,6; 128,0 e 149,8 respectivamente. Os carbonos do núcleo pirazolínico C-13a, C-3a, C-3 e CF₃, tiveram seus sinais identificados nas regiões de 156,8; 51,4; 94,7; 123,1 ppm, sendo que estes dois últimos carbonos apresentaram-se na forma de quarteto com constante de acoplamento de 29,9 e 287,5 Hz, respectivamente. Já os CH₂ do ciclododecano, tiveram seus deslocamentos químicos na região de 25,6 a 21,1 ppm.

Da mesma forma que para os espectros de RMN ¹H, os espectros de RMN ¹³C {¹H} também mostraram sinais característicos para toda a série de 4-{3hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**) sintetizadas, sendo as variações nos deslocamentos foram ocasionadas pelo tamanho do cicloalcano.



Figura 31. Espectro de RMN ¹³C do composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10d**), registrado em DMSO- d_6

Na Tabela 25 estão descritos os deslocamentos químicos para a série de 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**). Os demais espectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H} destes compostos encontram-se no Anexo II desta tese.

Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ${}^{13}C$ {¹H} para os compostos **10a-d**

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C		
	δ (ppm)	<i>Ј</i> нн (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)	
	8,17 (s, 1H, O	H); 2,98-	Pirazol: 14	19,86 (C-7a'),	
	2,97 (d, 1H, CH)		124,52 (q, C	CF ₃ , ¹ <i>J</i> = 285,4),	
HO CF ₃	Quinolina:	8,79-8,78	95,39 (q, C-3	, ² <i>J</i> = 30.0), 55,9	
	(d,1H,H-2); 8,39)-8,38 (s,	(C-3a');		
či 40-	1H, H-8); 7,76 (s, 1H, H-	Quinolil:158,7	76 (C-2), 151,48	
10a	6); 7,40-7,38 (d,	1H, H-5);	(C-8a), 147,4	5 (C-4) <u>, 128,08</u>	
	6,88-6,86 (d, 1H,	H-3);	(C-8), 127,62	2 (C-6), 125,84	
	Cicloexano: 2,51	(m, 2H,	(C-5), 122,99) (C-4a), 113,65	
	CH2); 1,91-1,61	(m, 5H,	(C-3);		
	CH2).		Cicloeptano:	29,58; 28,31;	
			25,04; 23,85	(5CH ₂).	
	Pirazol: 8,82 (s,	1H, OH);	Pirazol: 15	51,29 (C-8a),	
	3,6-3,57 (m, 1H,	CH);	123,96 (q, C	CF ₃ , ¹ <i>J</i> = 285,4),	
HO CF ₃	Quinolil: 8,8 (d,	1H, H-2);	95,18 (q, C-3	, ² <i>J</i> = 30.0), 55,7	
	8,28-8,25 (d, 1H,	H-8); 8,0	(C-3a');		
10b	(s, 1H, H-6); 8,7	6-8,75 (d,	Quinolil: 158	.6 (C-2), 149.7	
	1H, H-5); 7,57-7,	54 (d, 1H,	(C-8a), 147.	3 (C-4), <u>127.9</u>	
	H-3)		(C-8), 127.4	(C-6), 125.6 (C-	
	Cicloeptano: 2,78	5-2,39 (m,	5), 122.8 (C	-4a), 113.4 (C-	
	2H, CH ₂); 1,92-	1,51 (m,	3);		
	8H, CH ₂)		Cicloeptano:	30,9; 29,4;	
			28,1; 24,8; 23	3,6 (5CH ₂).	

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C {¹H} para os compostos **10a-d** (Continuação)

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C		
	δ (ppm)	<i>J</i> _{нн} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)	
	Pirazol: 8,39	(s, 1H, OH);	Pirazol: 148,1 ((C-8a), 122,4	
	3,51 (m, 1H,	CH);	(q, CF ₃ , ¹ <i>J</i> = 285	5), 93,6 (q, C-	
HO CF ₃	Quinolil: 8,78	(d, 1H, H-2);	3, ² <i>J</i> = 29,6), 54,	1 (C-3a');	
	8,70 (s, 1H, I	H-8); 8,27 (s,	Quinolil: 156,9	(C-2), 149,7	
10c	1H, H-6); 8,0	5-8,01 (d, 1H,	(C-8a), 145,6	(C-4), <u>126,3</u>	
	H-5); 7,97 (d,	1H, H-3)	(C-8), 125,8 (C-	-6), 124,1 (C-	
	Ciclooctano:	2,39-2,37 (m,	5), 121,2 (C-4a	a), 111,8 (C-	
	3H, CH ₂); 1	,71-1,41 (m,	3);		
	9H, CH ₂)		Ciclooctano: 29	,3; 27,8;26,5;	
			23,2; 22,1;20,9(6CH2)	
	Pirazol: 8,28	(s, 1H, OH);	Pirazol: 156,8 (0	C-13a); 123,1	
	3,20-3,21 (d,	1H, CH)	(q, CF ₃ , ¹ <i>J</i> = 28	7,5); 94,7 (q,	
но	Quinolina:	8,80-8,79	C-3, ² <i>J</i> = 29,9);	51,4 (C-3a');	
CI	(s,1H,H-2); 8	3,39-8,36 (s,	Quinolil: 151,2	(C-2); 149,8	
10d	1H, H-8); 8,02	2-8,01 (s, 1H,	(C-8a); 147,0	(C-4); 133,6	
	H-6); 7,70-7,6	69 (s, 1H, H-	(C-7); 128,0 (C-	-8); 127,4 (C-	
	5); 7,57-7,54	(s, 1H, H-3);	6); 125,5 (C-5); 122,6 (C-	
	Ciclododecan	10: 2,51-2,49	4a); 113,4 (C-3)	. ,	
	(m, 2H, CH2	2); 1,87-1,83	Ciclododecano:	25,6; 25,3;	
	(m, 2H, CH2	2); 1,65-1,60	24,2; 23,8; 23,7	7; 23,4; 22,8;	
	(m, 16H, CH2	2);	22,5; 21,1 (10C	H ₂).	

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

3.9.2. Espectrometria de massas para os compostos 10a-d

compostos 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-0 espectro de massas dos cicloalca[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a-d**) apresentam série uma de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para a série de compostos 10a-d são: o íon molecular, o sinal referente ao grupamento quinolil e o sinal correspondente ao grupo CF₃. A Figura 32 mostra o espectro de massas para o composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10d**), registrado em DMSO- d_6



Figura 32. Espectro de Massas do composto 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10d**).

O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **10a-d** está representado no Esquema 41, observado como exemplo o composto **10d**, onde temos o sinal do íon molecular sem uma molécula de água (m/z= 435), o sinal referente ao grupamento quinolil (m/z=45) e o sinal referente ao grupo CF_3 (m/z=8).

Esquema 44.



3.10. Mecanismo proposto para a reação de obtenção de Cicloalca[c]isoxazolinas e pirazolinas

Considerando que os 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos **3a-d**, possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e o carbono olefínico é o centro mais reativo que o carbono carbonílico (C=O), e que, por sua vez as hidroxilaminas e hidrazinas substituídas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados, os quais mostram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, propomos os seguintes mecanismos para as reações de ciclocondensação entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos e hidroxilamina (Esquema 45) e hidrazinas substituídas (Esquema 46).

Esquema 45.



Para as reações entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos e hidroxilamina, o mecanismo proposto envolve primeiramente o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono ligado a metoxila, com posterior saída do grupamento MeOH. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do oxigênio ao carbono carbonílico, formando um anel de cinco membros.



O mecanismo proposto para a reação entre 2-trifluoracetil-1metoxicicloalquenos e as hidrazinas substituídas (cloridrato de hidrazina, hidrazina acética, semicarbazida e 4(7-cloroquinolina) é semelhante ao mecanismo envolvido na reação com hidroxilamina, ocorrendo o ataque do segundo nitrogênio ao carbono carbonílico, levando também a formação de um anel de cinco membros. Quando a hidrazina utilizada foi a cloridrato de hidrazina, ocorreu eliminação de água, não sendo possível o isolamento do composto com hidroxila devido a alta reatividade envolvida.

3.11. Reação de desidratação dos compostos 4,5-diidro-cicloalca-isoxazóis

Existem na literatura diversas metodologia para desidratação. Tais métodos normalmente utilizam ácido sulfúrico concentrado com ou solventes, ácido acético/etanol ou ácido acético/anidrido acético ou pentóxido de fósforo em clorofórmio, além de metodologia envolvendo piridina e cloreto de sulfonila em benzeno. Porém, quando há grupos retiradores de elétrons sensíveis a hidrólise ligados no N-1 da pirazolina, normalmente a eliminação de água ocorre acompanhada da perda do grupo ligado ao N-1.

Para a obtenção dos compostos desidratados testaram-se algumas das condições encontradas na literatura, mas na maioria dos casos não foi possível o isolamento do composto, ocorrendo perda do grupamento *N*-substituído pela quebra da ligação entre o nitrogênio e carbono e/ou polimerização dos produtos.

Foi possível a desidratação apenas dos compostos **5a-d**. As condições reacionais para eliminação dos compostos **5a-d**, foram determinadas inicialmente utilizando o composto **5a**. Inicialmente foi utilizado ácido sulfúrico, mas quando utilizou-se ácido sulfúrico em metanol não foi possível isolar e identificar o produto, o qual foi facilmente obtido quando foi utilizado apenas ácido sulfúrico.

3.11.1. Identificação Espectroscópica da série Cicloalca[c]isoxazois

A identificação destes compostos foi feita através de RMN ¹H e ¹³C. A Tabela 26 mostra os deslocamentos químicos encontrados para estes compostos. A série de cicloalca[c]isoxazóis (**6a-d**) apresentou características semelhantes nos espectros de ¹H à série de cicloalca[c] isoxazolinas (**5a-d**), havendo apenas o desaparecimento do grupamento hidroxila, bem como o hidrogênio ligado ao C-3a. Os demais CH₂ do carbociclo não apresentaram grandes mudanças nos deslocamentos químicos.



Figura 33. Espectro de RMN ¹H do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]isoxazol **6d**, registrado em DMSO d_6

A Figura 33 representa o espectro de RMN ¹H do composto **6d.** Foi possível observar a ausência do sinal referente ao hidrogênio ligado ao C-3a na região de 3,35 a 3,28 ppm, bem como a ausência do sinal referente a hidroxila na região de 8,26 ppm. Pode-se afirmar a partir da análise deste espectro que a eliminação da hidroxila ligada ao C-3 foi possível. A Figura 34, representa o espectro de RMN ¹³C do mesmo composto **6d**, que vem a confirmar a estrutura do composto obtido com a ausência do carbono terciário C-3a na região de 50,43 ppm o qual passa a ser um carbono quaternário aparecendo na região de 120 ppm, confirmando a eliminação do composto **5d.**



Figura 34. Espectro de RMN 13 C do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[*c*]isoxazol **6d**, registrado em DMSO*d*₆

Tabela 26. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C para os compostos **6a-d**.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³	C
	δ (ppm)	<i>J</i> _{нн} (Hz)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)
	3,42 (m, 2H, C	CH ₂), 2,54 (m,	164.63 (C-8a),	150,6 (q,
	4H, CH ₂), 1,1	2 – 109 (m,	C-3, ² <i>J</i> =39,7),	118,5 (q,
	2H, CH ₂)		CF ₃ , ¹ <i>J</i> =269,5),	117,9 (C-
CF ₃			3a), 30,6 (C	H ₂), 27,6
			(CH ₂), 26,3 (C	CH ₂), 25,4
			(CH ₂), 23,9 (CH	2).

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

Composto	BWN 1H	BMN ¹³ C		
Composito	δ (ppm) <i>J</i> _{HH} (Hz)	δ (ppm) J_{CF} (Hz)		
	2.67-2.65 (m, 2H, CH ₂),	164.63 (C-8a), 150,6 (q,		
N	$2.60\text{-}2.57 \ (m, \ 2H, \ CH_2),$	C-3, ² <i>J</i> =39,7), 118,5 (q,		
	1.81-1.58 (m, 6H, CH ₂).	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =269,5), 117,9 (C-		
		3a), 30,6 (CH ₂), 27,6		
CF ₃		$(CH_2), 26,3 (CH_2), 25,4$		
		(CH ₂), 23,9 (CH ₂).		
N	2,86-2,80 (m, 2H, CH ₂);	165,54 (C-9a), 150,7 (q,		
	2,70-2,65 (m, 2H, CH ₂);	C-3, ² <i>J</i> =39.6), 118,8 (q,		
	1,67-1,58 (m, 4H, CH ₂),	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =270,6), 120,5 (C-		
\ CF ₃	1,46-1,35 (m, 4H, CH ₂)	3a), 29,13; 28,6; 24,7;		
		24,5; 22,7; 18,7 (6CH ₂).		
N N	2,87-2,81 (m, 4H, CH ₂);	165,30 (C-13a), 150,4 (q,		
	2,2,72-2,66 (m, 4H, CH ₂),	C-3, ² <i>J</i> =40,2), 118,7 (q,		
	1,71-1,59 (m, 6H, CH ₂),	CF ₃ , ¹ <i>J</i> =269,8), 120,3 (C-		
CF3	1,47-1,36 (m, 6H, CH ₂)	3a), 28,9-18,59 (CH ₂);		

Tabela 26. Deslocamentos químicos de RMN^{a 1}H e ¹³C para os compostos **6a-d**

^a Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz).

4. Conclusões

Conforme os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos de acordo com os procedimentos experimentais adotados neste trabalho, chegou-se as seguintes conclusões:

- As reações para obtenção da série de novas 2-tricloroacetil-1metoxicicloalquenos 4a-e ocorreram com êxito, contribuindo assim para o aumento da gama de 1,3-dieletrófilos sintetizados pelo Nuquimhe podendo ser empregados na obtenção de heterociclos de forma regioespecífica.
- 2) As reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos 3a-d com hidroxilamina sob condições brandas, ocorrem de forma regioespecífica levando a obtenção de uma série de 3-hidróxi-3trifluormetil-cicloalca[c]isoxazóis (5a-d) em passo reacional único e com rendimentos de 45-80%.
- 3) As reações de ciclocondensação de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos 3a-d com diferentes hidrazinas substituídas (cloridrato de hidrazina, hidrazina acética, semicarbazida, 4-hidrazina-7-cloroquinolina) ocorreram de forma regioespecífica levando a obtenção de uma série de 3trifluormetil-cicloalca[c]1*H*-pirazóis (7a-d), 3-hidróxi-3-trifluormetilcicloalca[c]1*H*-pirazóis N-substituídos (8-10a-d) com rendimentos de 34 a 85%.
- A reação de desidratação da série de 3-hidróxi-3-trifluormetilcicloalca[c]isoxazóis (5a-d) forneceram uma nova série de 3-trifluormetilcicloalca[c]isoxazóis (6a-d) de forma satisfatória.

 A desidratação dos compostos 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]1Hpirazóis N-substituídos (8-10a-d) não foram eficazes, conduzindo a clivagem da ligação N1-C=O.

5. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

1. Proporcionar a continuidade de estudos sobre o potencial biológico dos compostos (5 -10) sintetizados no decorrer desta tese principalmente dos compostos 9,10 devido à semelhança estrutural com compostos que apresentam atividade.



2. Emprego das novas 2-tricloroacetil-1-metoxocicloalquenos (**4a-e**) sintetizadas neste trabalho na síntese de uma série de cicloalca[*c*]pirazóis triclorometil substituídos a partir de reações com diferentes hidrazinas.

3. Realizar estudos de RMN ¹⁷O dos compostos 2-tricloroacetil-1metoxocicloalquenos (**4a-e**).

4. Realizar estudos estruturais a partir de experimentos de difração de Raio-X dos compostos 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina **4a-e**.

6. Materiais e métodos

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C) Os dados de ¹H e ¹³C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D do solvente; largura de pulso 9,9 µs para ¹H e 19,5 µs para ¹³C; tempo de aquisição 3,9 s para ¹H e 2,8 s para ¹³C; janela espectral 2400 Hz para ¹H e 11500 Hz para ¹³C; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H e 2000 a 20000 para ¹³C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ¹H e 0,17994 para ¹³C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ± 0,01 ppm.

Os dados de ¹H e ¹³C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solventes, utili⁸⁶zando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D do solvente; largura de pulso 8,0 µs para ¹H e 13,7 s para ¹³C; tempo de aquisição 6,5 s para ¹H e 7,6 s para ¹³C; janela espectral 2400 Hz para ¹H e 11500 Hz para ¹³C; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H e 2000 a 20000 para ¹³C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ¹H e

0,371260 para ¹³C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de \pm 0,01 ppm.

6.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325° C – ($30m \times 0.32mm$., 0.25μ m). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR. Pontos de fusão não corrigidoss.

6.1.4. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **5-11** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo

6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

6.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

6.3.1. Síntese de acetais (2a-e)

À uma solução da cetona respectiva (**1a-e**) (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rota-evaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

6.3.2. Síntese de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (3a-d)

À uma solução de acetal (**2a-d**) (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 450 C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido e os produtos **3a-d** purificados através de destilação sob pressão reduzida.

6.3.3. Síntese de 2-tricloroacetil-1-metoxicicloalquenos (4a-e)

Uma solução de acetal (**1a-e**) (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (15 mL) foi adicionada lentamente, em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, à uma solução de cloreto de tricloroacetila (60 mmol) e

clorofórmio (15ml). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45°C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido e os produtos **4a-d** obtidos na forma de óleo, os quais foram purificados através de filtração a quente com carvão ativado.

6.3.4. Síntese de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]isoxazol (5a-d)

À uma solução de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalqueno (5mmol) (**3a-d**) em piridina (5mmol), foi adicionado uma solução de hidroxilamina (5mmol) em água (2ml). A mistura foi agitada por 24h a 45°C. Após o tempo reacional, foi adicionado 50 ml de água e extraído com éter etílico (3 x 15ml), seco com carbonato de sódio e evaporado. Os sólidos são recristalizados em metanol ou éter etílico.

6.3.5. Síntese de 3-trifluormetil-cicloalca[c]1*H*-pirazol (7a-d)

Á uma solução de cloridrato de hidrazina (5 mmol) na presença de piridina (5 mmol) foi adicionado vagarosamente uma solução de 2-trifluoracetil-1metoxicicloalqueno (5mmol) (**3a-d**) em etanol (10 ml) sob agitação magnética em banho de gelo. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos e então refluxado por 8 horas. Após o tempo reacional, a solução foi concentrada em rotaevaporador e resfriada. Os produtos foram isolados por filtração e recristalizados em etanol ou metanol.

6.3.6. Síntese de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]1*H*-2-acetilpirazol (8a-d)

À uma solução de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalqueno (5mmol) (**3a-d**) em etanol (10ml), foi adicionado hidrazina acética (5mmol). A mistura foi deixada sob refluxo e agitação por 20. Após o tempo reacional, o solvente foi removido no

rotaevaporador e então resfriado para obtenção dos compostos **8a-d**. Os sólidos foram recristalizados em etanol ou éter etílico.

6.3.7. Síntese de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]1*H*-2-arboxiamidapirazol (9a-d)

À uma solução de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalqueno (5mmol) (**3a-d**) em metanol (6ml), foi adicionado uma solução de semicarbazida (5mmol) em água (2ml). A mistura foi agitada por 24h a 60-65°C. Após o tempo reacional, foi adicionado 10 ml de água gelada e resfriado. Os produtos precipitados foram filtrados e recristalizados em metanol.

6.3.8. Síntese de 4-{3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]pirazol-2-il]-7cloroquinolina (10a-d)

À uma solução de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalqueno (5mmol) (**3a-d**) em metanol (10ml) foi adicionado 4-hidrazina-7-cloroquinolina (5mmol). A mistura foi agitada por 6h sob refluxo. Após o tempo reacional, foi evaporado o solvente e resfriado. Os sólidos são recristalizados em metanol e água.

6.3.9. Síntese de 3-trifluormetil-cicloalca[c]isoxazol (6a-d)

À uma solução de 3-hidróxi-3-trifluormetil-cicloalca[c]isoxazol (**5ad**)(5mmol) foi adicionado H_2SO_4 (5mmol). A mistura foi agitada por 24h a 25°C. Após o tempo reacional, foi adicionado 50 ml de água e extraído com éter etílico (3 x 15ml), seco com carbonatos de sódio e evaporado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹. a) Lednicer, D. and Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3. b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341. c) Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, pp. 53-81.

- ². Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995.**
- ³. Elnagdi, M. H.; Elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles* **1985**, *23* (12), 3121.
- ⁴. Kost, A. N.; Grandberg, L. I. Adv. Heterocycl. Chem. **1966**, 347.
- ^{5.} Penning, T. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
- ⁶. Taylor, E. C.; Patel, H.; Kumar, H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8089.
- ⁷. Roelfvan, S.G.; Arnold, C.; Wellng, K. J. Agric. Food Chem. **1979**, 84, 406.
- ⁸. Kedar, R. M.; Vidhale, N. N.; Chincholkar, M. M. Orient. J. Chem. **1997**, *13*, 143.
- ⁹. Singh, A.; Rathod, S.; Berad, B. N.; Patil, S. D.; Dosh, A. G. *Orient. J. Chem.* **2000**, *16*, 315.
- ¹⁰. Katri, H. Z.; Vunii, S. A. J. *Indian Chem. Soc.* **1981**, *58*, 1968.
- 11. Das, N. B.; Mittra, A. S. Indian J. Chem. 1978, 16B, 638.
- ¹². Azarifar, D.; Shaebanzadeh, M. *Molecules* **2002**, *7*, 885.
- ¹³. Holla, B. S.; Akaberali, P. M.; Shivanada, M. K. *II Farmaco* **2000**, *55*, 256.
- ¹⁴. Krish, R.; Pande, B. R.; Bharthwal, S. P. Parmar, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 567.
- ¹⁵. Husain, M. I.; Shukla, S. *Indian J. Chem.* **1986**, *25B*, 983.
- ¹⁶. Lee, C. S.; Allwine, D. A.; Barbachyn, M. R.; Grega, K. C.; Dolak, L. A.; Ford, C. W.; Jensen, R. M.; Seest, E. P.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, d.; Yagi, B. H.; Zurenko, g. E.; Genin, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3243.
- ¹⁷. Lee, J. S.; Cho, Y. S.; Chang, M. H.; Koh, H. Y.; Chung, B. Y.; Pae, A. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 4117.

- ¹⁸. Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yaqi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
- ¹⁹. Porter, N. A.; Chang, V. H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4976.
- ²⁰. a) Balunas, M. J.; Kinghorn, D.; *Life Sci.* 2005, *78*, 431; b) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* 2004, *67*, 2141; c) Shu, Y.-Z.; *J. Nat. Prod.* 1998, *61*, 1053.
- ²¹. Gibson, S. E. J. Chem. Commun. **1997**, 637
- ²². Naydenova, E.; Pencheva, N.; Popova, J.; Stoyanov, N.; Lazarova, M.; Aleksiev, B.; *II Farmaco* **2002**, *57*, 189.
- ²³. Kim, H. S.; Nagai, Y.; Ono, K.; Begum, K.; Wataya, Y.; Hamada, Y.; Tsuchiya, K.; Masuyama, A.; Nojima, M.; McCullough, K. J.; *J. Med. Chem.* 2001, *44*, 2357.
- ²⁴. Taylor, E. C.; Berrier, J. V.; Cocuzza, A. J.; Kobylecki, R.; McCormack, J. J.; *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1215.
- ²⁵. Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. J. Fluorine Chem. 2002, 118, 135.
- 26. Filler, R. Organofluorine Chemicals and Their Industrial Aplications, R.E. Banks (Ed.), Ellis Horwood, London, **1979**.
- ²⁷. Inouye, Y.; Tezuka, K.; Takeda, W.; Sugai, S. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 275.
- ²⁸. Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grobowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
- ²⁹. Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
- Filler, R. Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, 1979.
- ³¹. Arnone, A.; Berbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V.P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
- ³². Lin P., Jiang J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
- ³³. Schetinger, M. R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M. B. Neurochem. Res. 2000, 25, 919.
- ³⁴. Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. Org. Lett. **2001**, *3*, 1109-1112.

- ³⁵. Sceting, M. R. C.; Porto, N. M.; Moretto, M. B.; Morsch, V. M.; Rocha, J. T. B.; Vieira, V.; Moro, F.; Neis, R. T.; Bittencourt, S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Neurochem. Res.* **2000**, *25*, 919.
- ³⁶. Rubin, M. A.; Albach, C. A.; Berlese, D. B.; Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Queiroz, C. M. T.; Maixner, A. E.; Melle, C. F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2000**, 33, 1069.
- ³⁷. Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1.
- ³⁸. Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsh, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.
- ³⁹. a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; b) Godoy, M. C. M.; Fighera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *496*, 93.; c) Souza, F. R.; Figuera, M. r.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2001**, *68*, 525. d) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M.A. P.; Mello, C. F. *European Journal of Pharmacology* **2002**, *451*,141.
- ⁴⁰. a) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. S. *Synthesis*, **1986**, 1016. b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Schioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- ⁴¹. a)Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis* **1986**, 340. d) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. b) Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533.
- ⁴². Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V.P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 195.
- ⁴³. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. Synthesis **1989**, 215.
- 44. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; nakamura, I.; Yamamoto, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 389.
- ⁴⁵. Spiegler, W.; Gota, N. Synthesis **1986**, 69.
- ⁴⁶. a) Martins, M.A.P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl Chem.* **1995**, *32*, 731. b) Martins, M.A.P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G.P.; Zanatta, N.

Bonacorso, H.G. J. Heterocycl. Chem. 1996, 33,1619. c) Martins, M.A.P.;
Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. J. Heterocycl. Chem. 1999, 36, 837. d) Martins, M.A.P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Clar, G.;
Zanatta, N. J. Heterocycl. Chem. 1996, 33,1223. e) Martins, M.A.P.; Flores, A.
F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. Synthesis 1995, 1491. f) Martins, M.A.P.;
Braibante. M. E. F.; Clar, G. J. Heterocycl. Chem. 1993, 30. 1159. g) Martins,
M.A.P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Rosa, A.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso,
H.G. J. Heterocycl. Chem. 1999, 36, 217. h) Martins, M.A.P.; Zoch, A.
N.;Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. J. Heterocycl. Chem. 1995, 32,739. i) Martins, M.A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.;
Krimmer, S. Synthesis 1991, 483.

- ⁴⁷. a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M.R.; Wentz, .P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R T.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*,45. c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A.D.; Naue, J. A.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*,23. d) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N. A. P. Synth. Commun. **2000**, *30*, 145.
- a) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clereci, E.; Martins, M.A.P. J. Heterocycl. Chem. 1995, 32, 735. b) Zanatta, N.; Cortelini, M.F.M.; Carpes, M.J.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. J. Heterocycl. Chem. 1997, 34, 509. c) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. J. Heterocycl. Chem. 2000, 37, 1213. d) Zanatta, N.; Pachoski, I, L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synth. Commun.; 1991, 31, 8, 355. e) Pascholski, I.L.; Blanco, I.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. J. Braz. Chem. Soc., 1991, 2, 118. f) Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.;Marques, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. J. Heterocycl. Chem., 1998, 35, 451. g) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. Synthesis, 1999, 765.
- ⁴⁹. Férézou, J. P.; Santos, A. R.; Kaiser, C. R. Química Nova **2008**, *31*(3), 655.
- ⁵⁰. Wessjohann, L. A.; Ruijter, E.; Garcia-Rivera, D.; Brandt, W.; *Mol. Diversity* 2005, *9*, 171
- 5¹. Wang, D. Q.; Li, X. H.; Yang, X.L.; Ling, Y. Fan, Z. J.; Liang, X. M.; Chen, F. H.; Li, Z.M. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 2202.

- ⁵². Piantadosi, C.; Carlson, G. L.; Hall, I. H.; Irvine, J. L. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 770.
- ⁵³. Thomas, E. W.; Cudahy, M. M.; Spilman, C. H.; Dinh, D. M.; Watkins, T. L.; Vidmar, T. J. *J. Med. Chem.* **1992**,*35*,1233.
- ^{54.} (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; (c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 870. (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
- 55. Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226 ; Effenberger, F. ; Mauier, R. ; Schonwalder, K. ; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766.
- 56. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24.
- 57. Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *120*, 29.
- Bonacorso, H. G.; Drekener, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 1384.
- Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.;
 Zanatta, N.; Flores. A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.
- Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A.
 P.; Zanatta, N.; Flores. A. F. C. *J.Heterocycl. Chem.* 2005, *42*, 1055.
- Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; *J. Fluorine Chem.* 1999, 99, 177.
- ^{62.} Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
- ^{63.} Martins, M.A.P.; Cunico, W., Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
- ^{64.} Nenajdenko, V. G.; Druzhinen, S. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

- 65. (a) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Synthesis 2001, 10, 1505; (b) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. 2002, 32, 1585; (c) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6669; (d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 261; (e) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. Inorg. Chem. Commun. 2003, 6, 646; (f) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6669; (g) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Heteroat. Chem. 2003, 14, 132; (h) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. J. Heterocycl. Chem. 2005, 42, 631; (i) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. J. Braz. Chem. Soc. 2006, 17, 408; (j) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekener, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Heteroat. Chem. 2006, 17, 132; (I) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. J. Fluorine Chem. 2006, 127, 1066;
- (a) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 293; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* 2004, *10*, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 5689.
- 67. (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, *13*, 1959; (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005; (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 425; (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa,

A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 249

- ⁶⁸. (a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. J. Heterocycl. Chem. 1997, 34, 509; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. 2001, 31, 2855; (f) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synthesis 2003, 6, 894; (h) Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 8991; (i) Bonacorso, H. B.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekener, R. L, Martins, M. A. P., Zanatta, N.; Flores, A. F. C. Synth. Commun. 2005, 35, 3055; (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. Synthesis 2005, 809; (k) Bonacorso, H. G., Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A., Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. J. Heterocycl. Chem. 2006, 43, 229; (I) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 573; (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N., Flores, A. F. C. Lett. Org. Chem. 2006, 3, 358; (n) Flores, D. C.; Fiss, G.F.; Wbatuba, L.S.; Martins, M.A.P.; Burrow, R.A.; Flores, A. F. C. Synthesis 2006, *14*, 2349;
- Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2005**, *126*, 3225.
- ⁷⁰. Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *120*, 29.
- ^{71.} Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 529.
- ^{72.} Bonacorso, H. B.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekener, R. L, Martins, M. A. P., Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.

- ^{73.} Soldati, T. *Dissertação de Mestrado*. Departamento de Química, UFSM, Brasil, 2008.
- ^{74.} Park, J. D.; Brown, H. A.; Lacher, J. R. J. Am. Chem. Soc., **1953**, 75, 4753.
- ^{75.} Flores, D. C.; Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Leidens, V. L.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1171.
- ^{76.} Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 529.
- ^{77.} Umada, A.; Okano, T.; Eguchi, S. *Synthesis* **1994,** 1457.
- ^{78.} Flores, A. F. C.; Peres, R. L.; Piovesan, L. A.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 79.
- ^{79.} Bouillon, J. P.; Ates, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5075.
- 80. Teichert, J.; Oulié, P.; Jacob, K.;Vendier, L.; Etienne, M.; Claramunt, R. M.; López, C.; Medina, C. P.; Alkorta, I.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 936.
- ^{81.} Secor, H. V.; Debardeleben, J. F. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 997.
- ^{82.} Tang, X. Q.; Hu, C. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1995**, 1039.
- ⁸³. Dmowski, W.; Ignatowska, J. J. Fluorine Chem. **2003**, 123, 37.
- ^{84.} Serenex, Inc. Huang, K. H.; Eaves, J.; Veal, J.; Barta, T.; Geng, L.; Hinkley, L.; Hanson, G. WO 091963. 2006.
- ^{85.} Glaxo, Group Limited. Bradley, D. M.; Chan, W. N.; Harrison, S.; Thatcher, R.; Thewlis, K. M.; Ward, S. E. WO 107539 A1, 2007.
- ^{86.} Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition,
 Ed. Pergamon Press: New York, **1996**

ANEXO I









Figura 35. Espectro de Massas do composto: a) 1,1-dimetoxicicloexano 2a; b) 1,1-dimetoxicicloeptano 2b.



















Figura 37. Espectro de Massas do composto: a) 2-trifluoracetil-1metoxicicloexeno 3a; b) 2-trifluoracetil-1-metoxicicloepteno 3b.








Figura 38. Espectro de Massas do composto: a) 2-trifluoracetil-1-metoxiciclooteno3c; b) 2-trifluoracetil-1-metoxiciclododeceno 3d.







Figura 39. Espectro de Massas do composto: a) 2-tricloroacetil-1metoxiciclopenteno 4e; b) 2-tricloroacetil-1-metoxicicloepteno 4b.









metoxicicloocteno 4c; b) 2-tricloroacetil-1-metoxiciclododeceno 4d.









3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]isoxazol **5a**; **b)** 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]isoxazol **5b**.



Figura 42. Espectro de Massas do composto: a) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[*c*]isoxazol **5c**; **b)** 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]isoxazol **5d.**

a)







Figura 43. Espectro de Massas do composto: **a**) 3-trifluormetil-4,5,6,7-teraidrobenzo[*c*]1*H*-pirazol **7a**; **b**) 3-trifluormetil-4*H*,5,6,7,8-tetraidrocicloepta[c]1H-pirazol **7b**.







Figura 44. Espectro de Massas do composto: **a**) 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9-hexaidrocicloocta[*c*]1*H*-pirazol **7c**; **b**) 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1*H*-pirazol **7d**.









Figura 45. Espectro de Massas do composto: **a)** 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]1*H*-2-acetilpirazol **8a**; **b)** 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*] 1*H*-2-acetilpirazol **8b**.









Figura 46. Espectro de Massas do composto: **a)** 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[*c*]1*H*-2-acetilpirazol **8a**; **b)** 3-hidróxi-3trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2acetilpirazol **8b**.







Figura 47. Espectro de Massas do composto: **a**) 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrocicloexa[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol **9a**; **b**) 3-hidróxi-3trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*] 1*H*-2-carboxiamidapirazol **9b**.









Figura 48.Espectro de Massas do composto: **a)** 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol **10a**; **b)** 3-hidróxi-3trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]1*H*-2carboxiamidapirazol **10b**.







Figura 49. Espectro de Massas do composto: **a)** 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina **10a**; **b)** 4-[3-hidróxi-3trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina **10b**.





Figura 50. Espectro de Massas do composto: **a)** 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidroocta[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina **10c**; **b)** 4-[3-hidróxi-3trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]pirazol-2-il]-7cloroquinolina **10d.**

ANEXO II





Figura 51. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxicicloexano (**2a**), registrado em $CDCI_3$



Figura 52. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxicicloeptano (**2b**), registrado em CDCl₃



 $\begin{array}{c} Me0 \\ & 1 \\ & 2 \\ \hline & & 3 \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ &$

Figura 53. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxiciclooctano (2c), registrado em $CDCI_3$





Figura 54. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 1,1-dimetoxiciclododecano (**2d**), registrado em $CDCI_3$



Figura 55.Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxicicloexeno (**3a**), registrado em $CDCI_3$



Figura 56. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxicicloepteno (**3b**), registrado em $CDCI_3$



Figura 57. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxicicloocteno (**3c**), registrado em $CDCI_3$



Figura 58. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-trifluoracetil-1metoxiciclododeceno (**3d**), registrado em $CDCI_3$



Figura 59. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxicicloexeno (**3a**), registrado em $CDCI_3$





metoxicicloepteno (**4b**), registrado em CDCl₃



metoxicicloocteno (4c), registrado em CDCl₃





Figura 62. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclododeceno (**4d**), registrado em $CDCI_3$



Figura 63. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 2-tricloroacetil-1metoxiciclopenteno (**4e**), registrado em $CDCI_3$



Figura 64. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]isoxazol (**5b**), registrado em DMSO- d_6



Figura 65. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[*c*]isoxazol (**5c**), registrado em DMSO- d_6



Figura 66. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]isoxazol (**5d**), registrado em DMSO- d_6



Figura 67. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4*H*,5,6,7,8-tetraidrocicloepta[*c*]isoxazol (**6b**), registrado em DMSO- d_6



Figura 68. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9hexaidrocicloocta[*c*]isoxazol (**6c**), registrado em DMSO- d_6



Figura 69. Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[*c*]isoxazol (**6d**), registrado em DMSO- d_6



Figura 70- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*c*]1*H*-pirazol (**7a**), registrado em DMSO- d_6



Figura 71- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4H,5,6,7,8tetraicicloepta[*c*]1*H*-pirazol (**7b**), registrado em DMSO- d_6



Figura 72- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decaidrociclododeca[c]1H-pirazol (**7d**), registrado em DMSO d_6


Figura 73- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8a**), registrado em DMSO- d_6



Figura 74- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8b**), registrado em DMSO-*d*₆

XXVI



Figura 75- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[*c*]1*H*-2-acetilpirazol (**8c**), registrado em DMSO- d_6



Figura 76- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-acetilpirazol (8d), registrado em DMSO- d_6



Figura 77- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9a**), registrado em DMSO- d_6



Figura 78- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3*H*,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9b**), registrado em DMSO- d_6



Figura 79- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[*c*]1*H*-2-carboxiamidapirazol (**9c**), registrado em DMSO- d_6



Figura 80- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[c]1H-2-carboxiamidapirazol (**9d**), registrado em DMSO- d_6



Figura 81- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10a**), registrado em DMSO- d_6



Figura 82- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3H,3a,4,5,6,7,8-hexaidrocicloepta[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10b**), registrado em DMSO- d_6



Figura 83- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9-octaidrocicloocta[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10c**), registrado em DMSO- d_6





Figura 84- Espectro de RMN ¹H e ¹³C {¹H} do composto 4-[3-hidróxi-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecaidrociclododeca[*c*]pirazol-2-il]-7-cloroquinolina (**10d**), registrado em DMSO- d_6

⁵⁴(a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4309; (b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. J.

⁴⁹ Férézou, J. P.;Santos, A. R.; Kaiser, C. R. *Quim. Nova* **2008**, *31*(3), 655.

⁵⁰ Wessjohann, L. A.; Ruijter, E.; Garcia-Rivera, D.; Brandt, W.; *Mol.Diversity* **2005**, *9*, 171

⁵¹ Wang, D. Q.; Li, X. H.; Yang, X.L.; Ling, Y. Fan, Z. J.; Liang, X. M.; Chen, F. H.; Li, Z.M. J. Agric. Food *Chem.* **2005**, *53*, 2202. ⁵² Piantadosi, C.; Carlson, G. L.; Hall, I. H.; Irvine, J. L. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 770.

⁵³ Thomas, E. W.; Cudahy, M. M.; Spilman, C. H.; Dinh, D. M.; Watkins, T. L.; Vidmar, T. J. J. Med. Chem. **1992**,*35*,1233.

Fluorine Chem. 1999, 99, 177; (c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 870. (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Synthesis 2002, 2353; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4935.

⁵⁵ Effenberger, F. Chem. Ber. **1965**, 98, 226 ; Effenberger, F. ; Mauier, R. ; Schonwalder, K. ; Ziegler, T. Chem. Ber. 1965, 115, 2766.

⁵⁶ Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24.

⁵⁷ Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. J. Fluorine Chem., 2003, 120,

29. ⁵⁸ Bonacorso, H. G.; Drekener, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 1384.

⁵⁹ Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores. A. F. C. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 1396.

⁶⁰ Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores. A. F. C. J.Heterocycl. Chem. 2005, 42, 1055.

⁶¹ Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; J. Fluorine Chem. 1999, 99, 177.

⁶² Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 8701.

⁶³ Martins, M.A.P.; Cunico, W., Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Curr. Org. Synth. 2004, 1, 391.

⁶⁴ Nenajdenko, V. G.; Druzhinen, S. V.; Balenkova, E. S. Tetrahedron 2007, 63, 7753.

⁶⁵(a) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Synthesis 2001, 10, 1505; (b) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. 2002, 32, 1585; (c) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6669; (d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 261; (e) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. Inorg. Chem. Commun. 2003, 6, 646; (f) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6669; (g) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Heteroat. Chem. 2003, 14, 132; (h) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. J. Heterocycl. Chem. 2005, 42, 631; (i) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. J. Braz. Chem. Soc. 2006, 17, 408; (j) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekener, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Heteroat. Chem. 2006, 17, 132; (l) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. J. Fluorine Chem. 2006, 127, 1066;

⁶⁶(a) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 293; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Synth. Commun. 2004, 10, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5689. ⁶⁷(d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. Synthesis 2001, 13, 1959; (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 7005; (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Synth. Comm. 2002, 32, 425; (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 249 ⁶⁸(a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. J. Heterocycl. Chem. 1997, 34, 509; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. 2001, 31, 2855; (f) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synthesis 2003, 6, 894; (h) Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 8991; (i) Bonacorso, H. B.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekener, R. L, Martins, M. A. P., Zanatta, N.; Flores, A. F. C. Synth. Commun. 2005, 35, 3055; (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. Synthesis 2005, 809; (k) Bonacorso, H. G., Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A., Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. J. Heterocycl. Chem. 2006, 43, 229; (1) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 573; (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N., Flores, A. F. C. Lett. Org. Chem. 2006, 3, 358; (n) Flores, D. C.; Fiss, G.F.; Wbatuba, L.S.; Martins, M.A.P.; Burrow, R.A.; Flores, A. F. C. Synthesis 2006, 14, 2349;

⁶⁹ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. **2005**, *126*, 3225.

⁷⁰ Lopes, I. *Dissertação de Mestrado*. Departamento de Química, UFSM, Brasil, 2001.

- ⁷¹ Rosa, A. O. *Tese de Doutorado*. Departamento de química, UFSM, Brasil, **2003**.
- ⁷² Costa, M. B. *Dissertação de Mestrado*. Departamento de Química, UFSM, Brasil, **2004**.
- ⁷³ Soldati, T. *Dissertação de Mestrado*. Departamento de Química, UFSM, Brasil, **2008**.
- ⁷⁴ Park, J. D.; Brown, H. A.; Lacher, J. R. J. Am. Chem. Soc., **1953**, 75, 4753.
- ⁷⁵ Flores, D. C.; Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Leidens, V. L.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1171.
- ⁷⁶ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 529.

⁷⁷ Umada, A.; Okano, T.; Eguchi, S. Synthesis **1994**, 1457.

⁷⁸ Flores, A. F. C.; Peres, R. L.; Piovesan, L. A.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 79.

⁷⁹ Bouillon, J. P.; Ates, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5075.

⁸⁰ Teichert, J.; Oulié, P.; Jacob, K.; Vendier, L.; Etienne, M.; Claramunt, R. M.; López, C.; Medina, C. P.; Alkorta L: Elguaro L. Naw, J. Cham. 2007, 31, 036

Alkorta, I.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 936. ⁸¹ Secor, H. V.; Debardeleben, J. F. J. Med. Chem. **1971**, *14*, 997.

⁸² Tang, X. Q.; Hu, C. M. *J. Chem Soc. Perkin Trans.* **1995**, 1039.

⁸³ Dmowski, W.; Ignatowska, J. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 37.

⁸⁴ Serenex, Inc. Huang, K. H.; Eaves, J.; Veal, J.; Barta, T.; Geng, L.; Hinkley, L.; Hanson, G. *WO 091963*. **2006**.

⁸⁵ Glaxo, Group Limited. Bradley, D. M.; Chan, W. N.; Harrison, S.; Thatcher, R.; Thewlis, K. M.; Ward, S. E. WO 107539 A1, **2007**.