



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

**SÍNTESE DE 5-TRIFLUORMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDRO-1H-
PIRAZÓIS 1-(2-NAFTOXIACETIL), 1-FENOXIACETIL, 1-
TIOFENOXIACETIL, 1-(N-FENILGLICINA) SUBSTITUÍDOS E
AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA E
ANTIOXIDANTE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EVERTON PEDEBOS PITTALUGA

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2011

EVERTON PEDEBOS PITTALUGA

**SÍNTESE DE 5-TRIFLUORMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS
1-(2-NAFTOXIACETIL), 1-FENOXIACETIL, 1-TIOFENOXIACETIL,
1-(N-FENILGLICINA) SUBSTITUÍDOS E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2011

SÍNTESE DE 5-TRIFLUORMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZÓIS
1-(2-NAFTOXIACETIL), 1-FENOXIACETIL, 1-TIOFENOXIACETIL,
1-(*N*-FENILGLICINA) SUBSTITUÍDOS E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE

ELABORADA POR

EVERTON PEDEBOS PITTALUGA

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do Grau de **Mestre em Química** ao Curso
de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Maria -
RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,

APROVA a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 5-TRIFLUORMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS
1-(2-NAFTOXIACETIL), 1-FENOXIACETIL, 1-TIOFENOXIACETIL,
1-(N-FENILGLICINA) SUBSTITUÍDOS E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE**

ELABORADA POR:

EVERTON PEDEBOS PITTALUGA

como requisito parcial para a obtenção do Grau de **MESTRE** em **QUÍMICA**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Luciano Dornelles - UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Santa Maria, Julho de 2011.

O pensamento é aquilo que te faz acreditar
Te faz sonhar
Te faz crer

Que as coisas se realizem
Que as ideias se multipliquem
Que o coração se tranquilize

É ele que te faz voar alto
Desvendar mistérios
Buscar no infinito...
O puro e o belo.

É ele que nos move
Para o bem ou para o mal...
Do nascer até o final

É ele...
O pensamento

Luis R. P.

À Deus pela força, paciência e a luz
que ilumina meu caminho a cada dia.

Aos meus pais pelo constante apoio, dedicação e pelos esforços não medidos para que eu pudesse realizar meus sonhos. A vocês, por todo o amor, muito obrigado.

Dedico este trabalho, e divido a alegria e satisfação de realizá-lo, às pessoas especiais em minha vida e que permanecem em meu coração.

Ao Prof. Helio Bonacorso, pela orientação, paciência e apoio durante o trabalho desenvolvido e pelas oportunidades oferecidas, meu sincero agradecimento.

AGRADECIMENTOS

- ❖ Aos Prof. Dr. Luciano Dornelles e Prof. Dr. Nilo Zanatta, pela colaboração e participação no processo de qualificação e defesa.
- ❖ Ao Prof. Dr. Sydney Hartz Alves, do LAPEMI pela colaboração e participação fundamental no processo de qualificação e na execução dos testes de atividade biológica. Também, às alunas Luana Rossato, Larissa F. Schaffer, Débora A. N. Mário do LAPEMI, pela grande ajuda.
- ❖ Às amigas Gisele (Gigele), Liliane (A Mais Querida) e Susiane (Susi) pelas conversas sérias (MSN, Orkut, avaliação de restaurantes, comidas, bebidas entre outras), assuntos importantes (novas ofertas em compra coletiva, cardápio da próxima janta e etc) e reuniões importantíssimas!
- ❖ Aos amigos especiais, aos distantes e aos não tão presentes, Luis Ricardo, Fran Maria, Cleber, Luísa, Natiéli, Diogo, Marília, Leonardo, Jader e Matheus pela ótima, agradável, engraçada, histórica e alcoólica companhia!
- ❖ Às colegas Gisele Paim pelo ótimo treinamento em laboratório nos meus tempos de iniciação científica; Liliane Porte pela elucidação de diversas dúvidas na construção deste trabalho e pelo excelente trabalho nas análises de massas; Susiane Meira pela ajuda fundamental na execução dos testes de atividade antioxidante.
- ❖ Aos colegas da roda de chimarrão: Jussara, Rosália, Fábio da Luz, Carson, Nicolas, Melissa, Maiara, Juliana pela boa convivência.
- ❖ Aos colegas dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

- ❖ Maria Angélica Lima e colegas de trabalho do RMN, pelo desenvolvimento de espectros de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$.
- ❖ CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.
- ❖ Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química pelo seu bom trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS	xx
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	25
2. REVISÃO DA LITERATURA	32
2.1. Síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas..	33
2.2. Síntese de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carbonil-pirazóis Trifluormetil Substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular	35
2.3. Heterociclos 1-Ariloxi(acetil), 1-Tiofenil, <i>N</i> -fenilglicina- Substituídos: Síntese e Propriedades Farmacológicas	38
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	42
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos	43
3.2. Rota Sintética Geral para a Síntese dos Compostos Pirazolínicos	47
3.3. Síntese de 2-Ariloxiacetato de Etila, 2-Tiofenoxiacetato de Etila e <i>N</i> -Fenilglicinato de Etila (1a - d)	49
3.3.1. Síntese, purificação e identificação de 2-ariloxiacetato de etila (1a-b), 2-tiofenoxiacetato de etila (1c) e <i>N</i> -fenilglicinato de etila (1d)	49
3.4. Síntese de 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto e <i>N</i> -fenilglicina- hidrazidas (2a - d)	50
3.4.1. Síntese, purificação e identificação de 2-ariloxiaceto- hidrazidas (2a-b), 2-tiofenoxiaceto hidrazida (2c) e <i>N</i> -fenilglicina hidrazida (2d)	50

3.5.	Síntese de acetais.....	51
3.6.	Síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3a - e)	52
3.7.	Síntese de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis 1-(2-Naftoxiacetil-), 1-Fenoxiacetil-, 1-Tiofenoxiacetil-, 1-(<i>N</i> -Fenilglicina-) Substituídos (4aa-4de)	53
3.7.1.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazóis (4aa-4ae)	53
3.7.1.1.	Purificação dos compostos (4aa-4ae)	54
3.7.1.2.	Identificação espectroscópica dos compostos (4aa-4ae)	55
3.7.1.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}	55
3.7.2.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazóis (4ba-4be)	58
3.7.2.1.	Purificação dos compostos (4ba-4be)	59
3.7.2.2.	Identificação espectroscópica dos compostos (4ba-4be)	60
3.7.2.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}	60
3.7.3.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazóis (4ca-4ce)	63
3.7.3.1.	Purificação dos compostos (4ca-4ce)	63
3.7.3.2.	Identificação espectroscópica dos compostos (4ca-4ce)	64
3.7.3.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}	64
3.7.4.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazóis (4da-4de)	67
3.7.4.1.	Purificação dos compostos (4da-4de)	68
3.7.4.2.	Identificação espectroscópica dos compostos (4da-4de)	69
3.7.4.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}	69
3.8.	Espectrometria de Massas	75
3.9.	Mecanismo Geral Proposto para Obtenção dos 5-trifluormetil-5-hidróxi- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis 1-(2-naftoxiacetil-), 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil-, 1-(<i>N</i> -fenilglicina)- Substituídos (4aa-4de)	76
3.10.	Atividade Antimicrobiana e Potencial Antioxidante (4aa-4de)	78
3.11	Reação de Desidratação de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -	

	pirazóis	78
3.11.1.	Purificação dos compostos (5ac-5bc)	79
3.11.2.	Identificação espectroscópica dos compostos (5ac-5bc)	80
3.11.3.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}	80
3.11.4.	Espectrometria de Massas	83
3.12.	Mecanismo Geral Proposto para Desidratação dos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis (4ac e 4bc) utilizando Cloreto de Tionila	84
4.	MATERIAL E MÉTODOS	86
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados	87
4.1.1.	Reagentes.....	87
4.1.2.	Solventes.....	88
4.2.	Aparelhos Utilizados	88
4.2.1.	Espectroscopia de RMN	88
4.2.2.	Ponto de Fusão	89
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)	89
4.2.4.	Análise Elementar.....	89
4.3.	Procedimentos experimentais sintéticos.....	90
4.3.1	Síntese de 2-(2-Naftoxiacetato) de etila (1a), 2-Fenoxiacetato de etila (1b), 2-Tiofenoxiacetato de etila (1c) e <i>N</i> -Fenilglicinato de etila (1d)	90
4.3.2.	Síntese de 1-(2-Naftoxiaceto) hidrazida (2a) e 1-Fenoxiaceto hidrazida (2b)	90
4.3.3.	Síntese de 1-Fenoxiaceto hidrazida (2b) e 1-Tiofenoxiaceto hidrazida (2c) .	90
4.3.4.	Síntese de acetais – procedimento geral	91
4.3.5.	Síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3a-e)	91
4.3.6.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazóis (4aa-4ae)	92
4.3.7.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazóis (4ba-4be)	92
4.3.8.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazóis (4ca-4ce)	92
4.3.9.	Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazóis (4da-4de)	93
4.3.10.	Síntese de 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis (5ac-5bc)	93

5.	CONCLUSÃO	94
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
7.	ANEXO I	103
8.	ANEXO II.....	113
9.	ANEXO III.....	118
10.	ANEXO IV.....	141

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 :	Exemplos de compostos heterocíclicos bioativos	26
Figura 2 :	Compostos Pirazolínicos	27
Figura 3 :	Compostos derivados de anéis benzênicos substituídos com atividades biológicas comprovadas	29
Figura 4 :	Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos	33
Figura 5 :	Estrutura de 1 <i>H</i> -pirazol e 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol	35
Figura 6 :	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3- metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ab), em DMSO- <i>d</i> ₆ ...	55
Figura 7 :	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5- hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ab), em DMSO- <i>d</i> ₆	56
Figura 8 :	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3- metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4bb), em DMSO- <i>d</i> ₆	60
Figura 9 :	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5- hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4bb), em DMSO- <i>d</i> ₆	61
Figura 10 :	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3- metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cb), em DMSO- <i>d</i> ₆	55
Figura 11 :	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5- hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cb), em DMSO- <i>d</i> ₆	66
Figura 12 :	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3- metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4db), em DMSO- <i>d</i> ₆	70
Figura 13:	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 50,32 MHz de 5-trifluormetil-5- hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4db), em	

	CDCl ₃	71
Figura 14:	Deslocamentos químicos gerais nos espectros de RMN ¹ H encontrados para os novos compostos sintetizados	73
Figura 15:	Expansão dos hidrogênios diastereotópicos (Ha e Hb) no espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz do composto 4cb , em DMSO- <i>d</i> ₆	74
Figura 16:	Deslocamentos químicos gerais nos espectros de RMN ¹³ C { ¹ H} encontrados para os novos compostos sintetizados	75
Figura 17:	Espectro de massas de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cb)	76
Figura 18:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (5ac), em DMSO- <i>d</i> ₆	81
Figura 19:	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (5ac), em DMSO- <i>d</i> ₆	82
Figura 20:	Espectro de massas de 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (5ac)	84
Figura 21:	Representação esquemática da reação do radical livre DPPH com a molécula doadora de H, dando origem a sua forma reduzida, DPPH-H	114
Figura 22:	<i>Screening</i> do composto 4aa	115
Figura 23:	<i>Screening</i> do composto 4ba	115
Figura 24:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 50,32 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4aa), registrado em CDCl ₃	119
Figura 25:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ab), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	120
Figura 26:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 50,32 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ac), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	121
Figura 27:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,13 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ad), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	122

Figura 28:	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil) pirazol (4ae), registrado em DMSO- d_6	123
Figura 29:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4ba), registrado em DMSO- d_6	124
Figura 30:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetil pirazol (4bb), registrado em DMSO- d_6	125
Figura 31:	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetil pirazol (4bc), registrado em DMSO- d_6	126
Figura 32:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetil pirazol (4bd), registrado em DMSO- d_6	127
Figura 33:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetil pirazol (4be), registrado em DMSO- d_6	128
Figura 34:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4ca), registrado em DMSO- d_6	129
Figura 35:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetil pirazol (4cb), registrado em DMSO- d_6	130
Figura 36:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetil pirazol (4cc), registrado em DMSO- d_6	131
Figura 37:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cd), registrado em DMSO- d_6	132
Figura 38:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-	

	tiofenoxiacetilpirazol (4ce), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	133
Figura 39:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4da), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	134
Figura 40:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 50,32 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4db), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ e CDCl ₃	135
Figura 41:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4dc), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	136
Figura 42:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4dd), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	137
Figura 43:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4de), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	138
Figura 44:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 50,32 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (5ac), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	139
Figura 45:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (5bc), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	140
Figura 46:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4aa).....	142
Figura 47:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ab).....	142
Figura 48:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ac).....	143
Figura 49:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ad).....	143
Figura 50	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (4ae).....	144
Figura 51:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-	

	4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4ba)	145
Figura 52:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4bb)	145
Figura 53:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4bc)	146
Figura 54:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4bd)	146
Figura 55:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (4be)	147
Figura 56:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4ca)	148
Figura 57:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cb)	148
Figura 58:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cc)	149
Figura 59:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4cd)	149
Figura 60:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol (4ce)	150
Figura 61:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4da)	151
Figura 62:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4db)	151
Figura 63:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4dc)	152
Figura 64:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol (4dd)	152
Figura 65:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> - <i>N</i> -fenilglicinapirazol (4de)	153
Figura 66:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol (5ac)	154
Figura 67:	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol (5bc)	154

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Numeração e nomenclatura dos compostos 1a-d	44
Tabela 2	Numeração e nomenclatura dos compostos 2a-d	44
Tabela 3	Numeração e nomenclatura dos compostos 3a-e	44
Tabela 4	Numeração e nomenclatura dos compostos 4aa-4de (4Ar-ZR)	45
Tabela 5	Numeração e nomenclatura dos compostos 5ac-5dc	47
Tabela 6	Propriedades Físicas dos compostos 4aa-4ae	54
Tabela 7	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4aa-4ae	57
Tabela 8	Propriedades Físicas dos compostos 4ba-4be	59
Tabela 9	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4ba-4be	62
Tabela 10	Propriedades Físicas dos compostos 4ca-4ce	64
Tabela 11	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4ca-4ce	66
Tabela 12	Propriedades Físicas dos compostos 4da-4de	68
Tabela 13	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4da-4de	71
Tabela 14	Propriedades Físicas dos compostos 5ac-5bc	80
Tabela 15	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 5ac e 5bc	82
Tabela 16	Micro-organismos Indicadores	104
Tabela 17	Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos compostos 4aa-4de frente a bactérias patogênicas, fungos leveduriformes e filamentosos e alga	112
Tabela 18	Resultados obtidos no teste qualitativo <i>screening</i>	116

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATCC	American Type Culture Collection
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3-d_1	Clorofórmio Deuterado
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DAST	Dietilamino Trifluoreto de Enxofre
$\text{DMSO}-d_6$	Dimetilsulfóxido Deuterado
DPPH	2,2-Difenil-1-picrilhidrazila
EI	Impacto de Elétrons
Equiv.	Equivalente
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
p.f.	Ponto de Fusão
$\text{RMN } ^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio
$\text{RMN } ^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano
TLC	Thin Layer Chromatography
δ	Deslocamento Químico

RESUMO

SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE DE 5-TRIFLUORMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZÓIS 1-(2-NAFTOXIACETIL), 1-FENOXIACETIL, 1-TIOFENOXIACETIL, 1-(*N*-FENILGLICINA) SUBSTITUÍDOS

Autor: Everton Pedebos Pittaluga

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve inicialmente a síntese regioseletiva de séries inéditas de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil)-, 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil- e 1-(*N*-fenilglicina) substituídos obtidos a partir de reações de condensação de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas [CF₃C(O)CH=CROMe(Et), onde R = H, Me, Ph, 2-furil e 1-naftil] com 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto- e *N*-fenilglicina hidrazidas, empregando métodos sintéticos convencionais. Estas metodologias conduziram a produtos puros e estáveis ao ar com rendimentos entre 34 e 96 %.

Numa etapa subsequente são descritas as reações de desidratação intramolecular de 2 exemplares de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-ariloxiacetil substituídos. Estas reações foram conduzidas em piridina/benzeno na presença de cloreto de tionila e possibilitaram o isolamento de 3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil)- e 1-fenoxiacetil substituídos com rendimentos de 82 e 78 %, respectivamente.

Complementarmente, as séries das 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis foram avaliadas quanto à sua atividade antimicrobiana. Como resultado, a série de 1-(*N*-fenilglicina)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis apresentou as melhores atividades onde concentrações maiores ou iguais a 100 µg/mL inibiram o crescimento das bactérias (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e

Escherichia coli), fungos (*Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*) e alga (*Prototheca zopfii*) testados.

Através do teste de atividade antioxidante, pelo método qualitativo que emprega o radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH), observou-se de maneira geral que os 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis não substituídos na posição 3 do anel pirazolínico, de cada série, apresentaram atividade positiva como trapeadores do radical livre estável DPPH.

Os compostos inéditos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e tiveram sua pureza determinada via análise elementar CHNS.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, JULHO– 2011.**

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT/ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SUBSTITUTED 1-NAPHTHOXYACETYL-, 1-PHENOXYACETYL-, 1-THIOPHENOXYACETYL- AND 1-(*N*-PHENYLGLICINE)-5- TRIFLUOROMETHYL-5-HYDROXY-4,5-DIHYDRO-1*H*-PYRAZOLES

Author: Everton Pedebos Pittaluga

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes an efficient approach for the regioselective synthesis of new series of substituted 1-(2-naphthoxyacetyl), 1-phenoxyacetyl, 1-thiophenoxyacetyl, 1-(*N*-phenylglycine)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles from the cyclocondensation reactions of 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones [CF₃C(O)CH=CHROMe(Et) where R = H, Me, Ph, 2-furyl, 1-naphthyl] with 2-aryloxyaceto, 2-thiophenoxyaceto, *N*-phenylglycine hidrazides under synthetic conventional procedures. These methodologies furnished high purity and air-stable products in 34 – 96 % yields.

In a subsequent step, the reactions of dehydration intramolecular of two examples of 5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, are described. These reactions were carried out in pyridine/benzene in the presence of thionyl chloride and led to the isolation of a series of substituted 1-(2-naphthoxyacetyl)- and 1-phenoxyacetyl-3-phenyl-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles in 82 and 78 % yields respectively.

In addition, the series of 5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles were evaluated for antimicrobial activity. As the result, the 1-(*N*-phenylglycine)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol series showed the best activities where the concentrations greater or equal than 100 µg/mL inhibited the growth of tested bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*), fungi(*Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*) and algae (*Prototheca zopfii*).

Moreover, the test of antioxidant activity demonstrated that 5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles non-substituted at position 3 of the pyrazoline ring, of each series, provided positive activity as trappers of the stable free radical DPPH by the qualitative 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method.

The compounds were characterized by ^1H and ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR Spectroscopy, Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC/MS) and their purity determined by CHNS Elemental Analysis.

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, JULY– 2011.**

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância e sua utilização, como parte integrante de muitos módulos constituintes de materiais de aplicabilidade diversificada, tem-se afirmado ao longo dos anos nos mais variados campos da Química, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos e vitaminas.

Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente, os compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas definidas.^{1,2} Substâncias com diferentes bioatividades como o antibiótico penicilina, o antiviral aciclovir, o anti-inflamatório e analgésico dipirona e o adoçante sacarina® possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular (Figura 1).^{3,4}

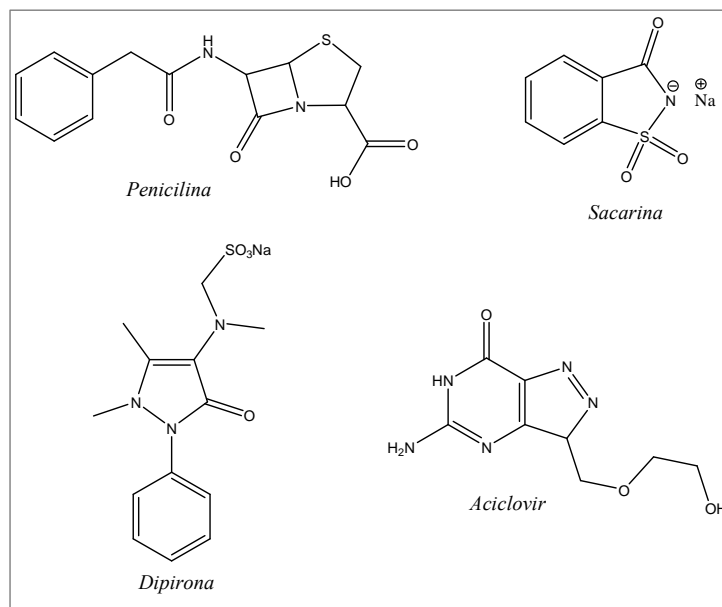


Figura 1: Exemplos de compostos heterocíclicos bioativos.

Grande parte dos medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos possui em sua estrutura núcleos heterocíclicos. O sucesso no uso desses compostos em muitos campos da Química Aplicada e em estudos fundamentais e teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural, o qual leva à obtenção de séries ilimitadas de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas, biológicas e a um vasto espectro de reatividade e estabilidade.^{1,2}

Neste contexto, anéis pirazolínicos merecem atenção especial, uma vez que possuem aplicações em várias ramificações da indústria e em especial na Química

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Medicinal. Como agentes bioativos, os pirazóis são empregados como anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos, bactericidas, fungicidas e no tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer.⁵

Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Esses compostos, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam sua síntese, reatividade química e bioatividade bastante exploradas.^{6a} Entretanto, rotas sintéticas para obtenção de 1*H*-pirazóis parcialmente saturadas (pirazolininas ou diidropirazóis) são bem menos pesquisadas.^{7b-9} Por procedimento convencional, pirazóis têm sido obtidos por reação direta de β -dicetonas e derivados com hidrazinas. Porém, obtêm-se as pirazolininas quando o anel é substituído com grupos fortemente retiradores de elétrons tanto no nitrogênio-1 (N1) quanto no carbono-5 (C5), os quais dificultam a eliminação de água e a subsequente aromatização do anel pirazolínico.^{7b,8} Estudos realizados com esses compostos demonstram que o grupo halometil confere uma regioquímica bem definida no fechamento do anel, enquanto seu análogo 1,3-dicarbonílico leva à formação de mistura de isômeros.⁶ Muitos derivados pirazolínicos são relatados e, entre eles, o já comercializado Celecoxib que inclui em sua estrutura o núcleo pirazolínico e ocupa uma posição única como um potente e não-gastroirritante agente anti-inflamatório e analgésico que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2),¹⁰ que é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Além disso, muita atenção tem sido orientada para os pirazóis como agentes antimicrobianos, antivirais e anticancerígenos após a descoberta do pirazol natural C-glicosídeo, Pirazofurina. Este antibiótico foi descrito por possuir um amplo espectro de atividades antimicrobiana e antiviral, além de ser ativo contra várias linhagens de células tumorais (Figura 2).¹¹

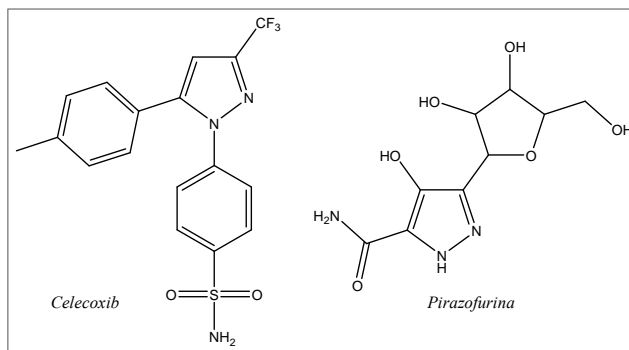


Figura 2: Compostos Pirazolínicos.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Há muitos procedimentos para a síntese de pirazóis e geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Contudo, a maioria é sintetizada por reações de condensação do tipo CCC + NN [3+2].^{6a}

Devido à importância desta classe de compostos, vários grupos de pesquisa, entre eles o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) desde a década de 1980 vem desenvolvendo rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, que oferecem possibilidades de derivatizações químicas, conduzindo a substâncias, ou a seus análogos estruturais, com aplicações comprovadas. A síntese desses compostos é conduzida com o emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos obtidos através da acilação de enoléteres¹², ou acetais¹³ com o reagente acilante anidrido trifluoracético.¹⁴

O grupo trifluormetila (CF_3), devido à sua propriedade estereoeletrônica única é um dos mais importantes substituintes na Química Orgânica, pois confere mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos, como polaridade, polarizabilidade e lipossolubilidade. Um composto contendo o substituinte trifluormetila é comparável com seu análogo metilado, desempenhando um importante papel na interação droga-receptor por ser estericamente indistinguível para o sítio ativo das moléculas. Além disso, a presença deste grupo como substituinte tem proporcionado mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e, principalmente, biológicas dos compostos obtidos.¹⁵

Este substituinte também afeta a reatividade e a estabilidade de grupos funcionais devido ao seu efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por um átomo de flúor leva a mudanças nas características químicas da molécula sem modificar a geometria da mesma.¹⁵⁻¹⁸

A influência do grupo trifluormetila na atividade fisiológica deve-se principalmente ao aumento da lipofilicidade que este substituinte confere às moléculas, ocasionando assim, um aumento na permeabilidade celular, ou seja, maior facilidade na absorção e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico melhorando as propriedades farmacocinéticas das drogas. Essas propriedades têm feito com que compostos organo-fluorados sejam muito utilizados na Química Medicinal.^{16,18}

Outra classe de compostos orgânicos relevantes na Química Medicinal são os anéis benzênicos. Essas moléculas por si só não dão nenhuma resposta farmacológica a

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

uma droga, porém grupos ligados ao anel benzênico, além de conferir características de doar ou retirar elétrons, também ocupam posições espaciais bem definidas em virtude dos ângulos de ligação que cada uma dessas formas ligadas apresenta. Essas propriedades realçam a singularidade dos compostos de se adaptarem a sítios receptores para mediadores endógenos, como, por exemplo, substâncias que uma vez ativadas participam desencadeando, mantendo e amplificando os diversos processos envolvidos na resposta inflamatória.^{2a}

Assim, o anel benzênico substituído constitui o núcleo para uma série de farmacóforos^{2a} já em comercialização como o anti-inflamatório e antipirético Naproxeno²⁰ e o antibacteriano Nifuroxazida²¹ ou com atividades biológicas comprovadas como agentes antiviral²² e antituberculose²³ (Figura 3).

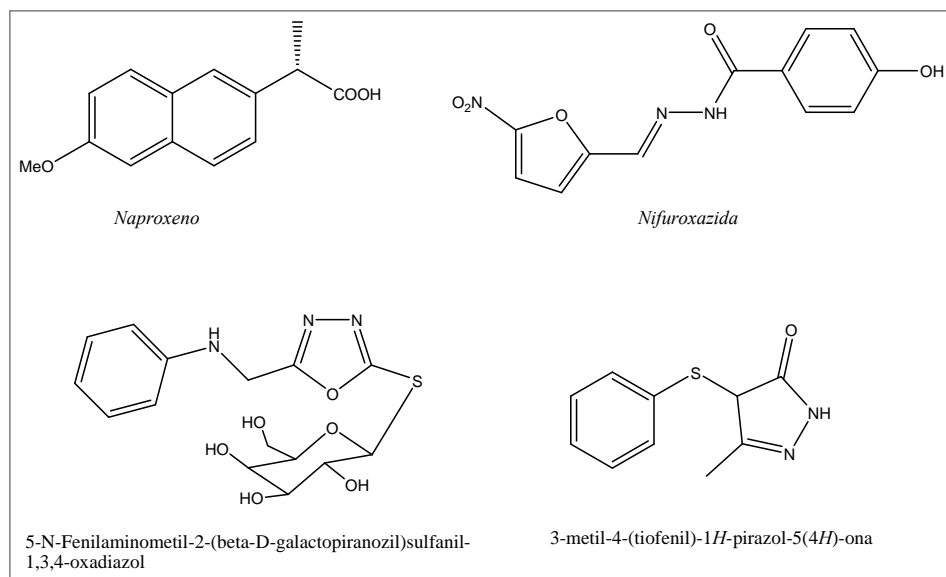


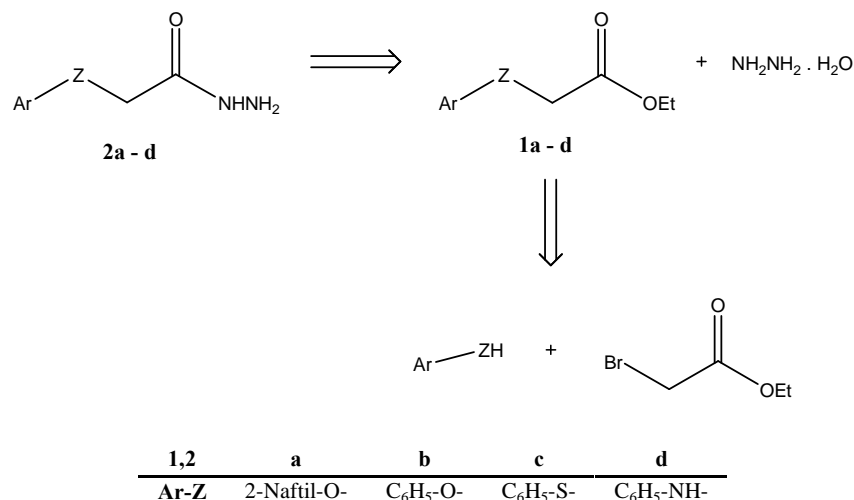
Figura 3: Compostos derivados de anéis benzênicos substituídos com atividades anti-inflamatória, antipirética, antibacteriana, antiviral e antifúngica comprovadas.

Assim, considerando a importância de estruturas pirazolínicas e anéis benzênicos para a síntese de novos compostos, também de novas moléculas trifluormetiladas e o interesse do NUQUIMHE no desenvolvimento de metodologias para a incorporação de substituintes 1-(2-naftoxiacetil), 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil- e 1-(*N*-fenilglicina)- em novas séries de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1,3,5,5-tetrassubstituídos, abordando sua atividade antimicrobiana e seu potencial antioxidante, esta dissertação tem por objetivos:

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

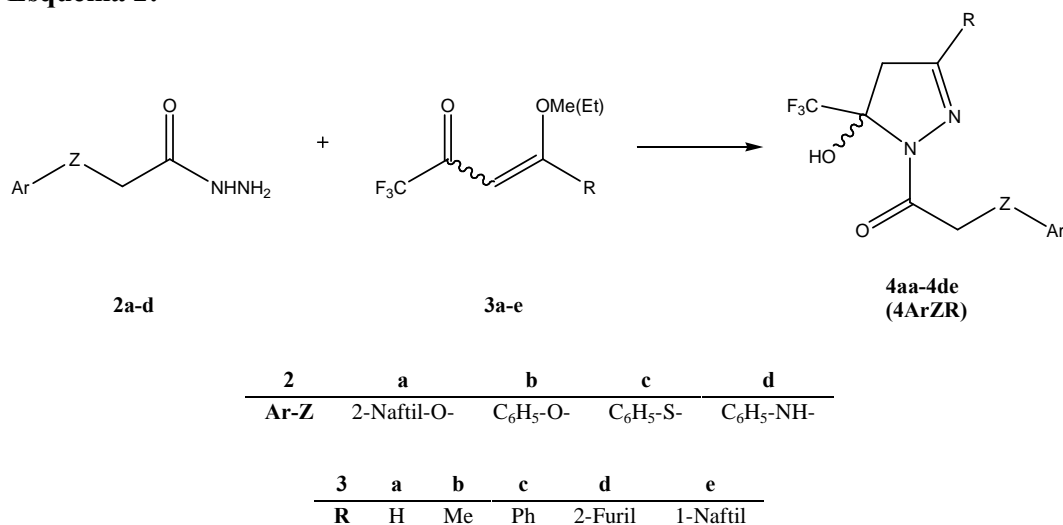
- i) Sintetizar hidrazidas 2-(2-naftoxiaceto)- (**2a**), 2-fenoxiaceto- (**2b**), 2-tiofenoxiaceto- (**2c**) e *N*-fenilglicina- (**2d**) substituídas através da reação entre hidrazina hidratada e ésteres (**1a-d**) obtidos previamente a partir da reação de arilas (**Ar-ZH**) e bromoacetato de etila (Esquema 1).

Esquema 1:



- ii) Empregar as 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3a-e**) na síntese regioseletiva de 3-alkil[aril(heteroaril)]-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil-) (**4a-ae**), 1-fenoxiacetil- (**4b-ae**), 1-tiofenoxiacetil- (**4c-ae**) e 1-(*N*-fenilglicina)- (**4d-ae**) substituídos a partir de reações de monociclocondensação com **2a-d** (Esquema 2).

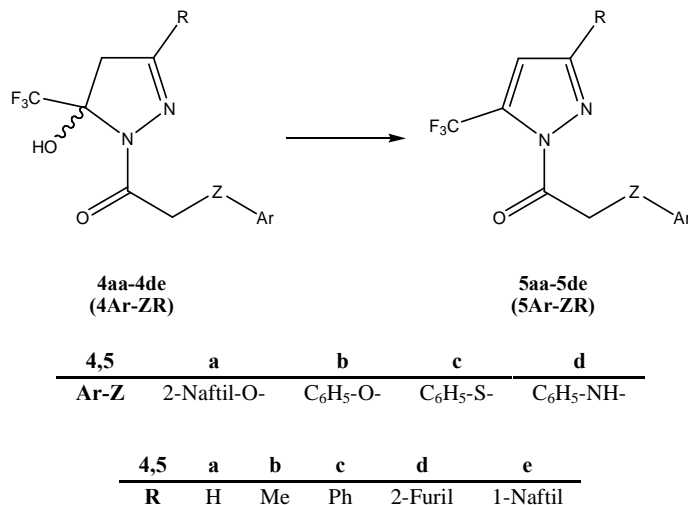
Esquema 2:



1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

- iii) Realizar reações de desidratação em 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4**) para a obtenção dos pirazóis aromatizados (**5**), procurando preservar a ligação amídica entre o N1 pirazolínico e a carbonila hidrazídica (Esquema 3).

Esquema 3:



- iv) Relatar a avaliação da atividade antimicrobiana através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) em microdiluição em caldo da série de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1,3,5,5-tetrassubstituídos (**4**) feita em colaboração com o Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI) da UFSM.
- v) Relatar a avaliação do potencial antioxidante pelo método do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) da série de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1,3,5,5-tetrassubstituídos (**4**) feita em colaboração com o Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN) da UFSM.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla de maneira específica as referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, inicialmente, serão relatados trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas, a partir da acilação de acetais e enoléteres com anidrido trifluoracético. A seguir, serão descritas a síntese e as metodologias de desidratação intramolecular de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Finalmente, serão abordados métodos para a obtenção dos intermediários reacionais, assim como a síntese de compostos heterocíclicos 2-naftoxiacetil-, 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil- e 1-(*N*-fenilglicina)- substituídos contemplando também seus interesses farmacológicos.

2.1 Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas

Desde a década de 1970, inúmeros trabalhos vêm sendo publicados referentes à síntese de 4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos para a síntese desse sistema foi publicada inicialmente por Effenberger e col.^{12b-c, 13a, 14c} e, a seguir, por Hojo e col.^{13a-b,g}

O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono-β (Figura 4). Desta forma, as reações de ciclocondensação são conduzidas regioseletivamente com diferentes dinucleófilos.

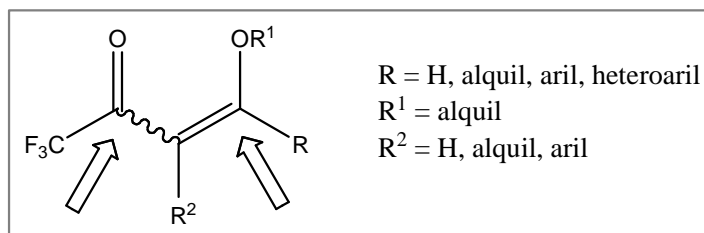


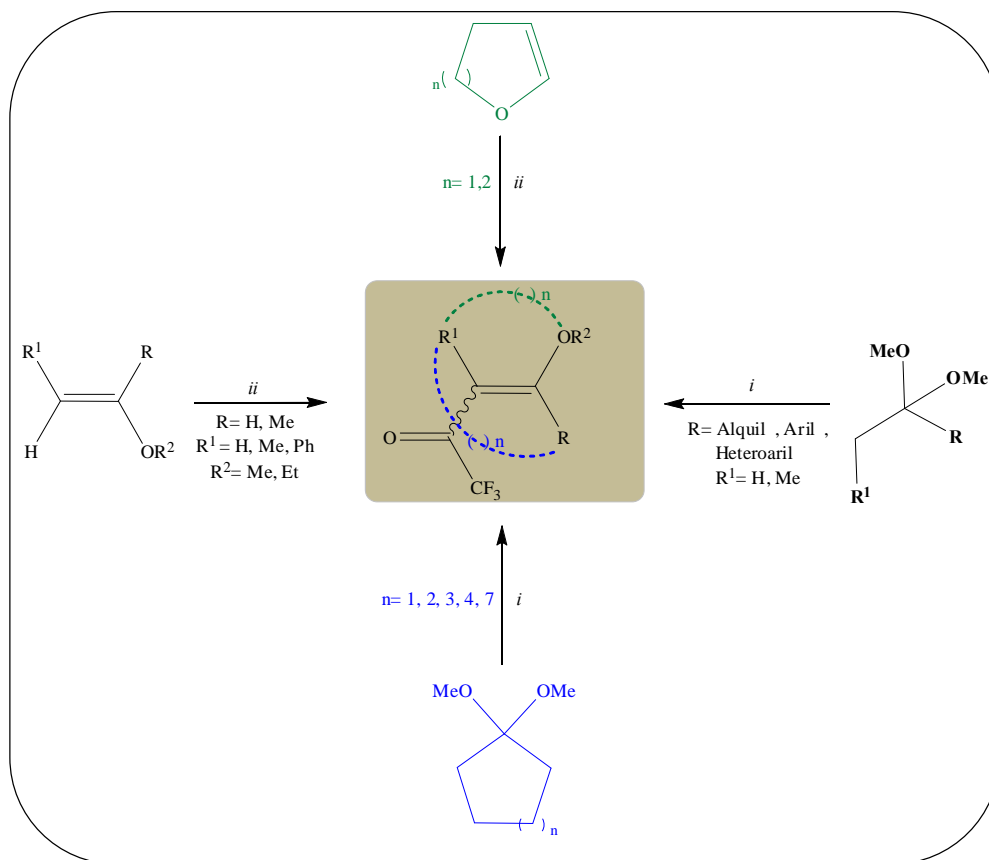
Figura 4: Estrutura genérica de 1,3-dieletrofílos trifluormetil substituídos

A partir da década de 1980, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, e outros grupos nacionais e internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes halogenados.

Ao longo dos anos, o NUQUIMHE sintetizou variantes estruturais para 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas com altos rendimentos e pureza sem a necessidade de metodologias de purificação, reagindo séries de enoléteres ou acetais com anidrido trifluoroacético (Esquema 4).^{15d} Dessa maneira, os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes blocos precursores na síntese de inúmeros compostos heterocíclicos.

As revisões publicadas por Martins e col.^{14a-b,15d, 24-25} e por Druzhinin e col.^{15a} trazem detalhes sobre as metodologias de síntese e reatividade das 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas.

Esquema 4:



(i) (CF₃CO)₂O (2 equiv.), piridina (2 equiv.), CHCl₃, 0-45 °C, 16 h.

(ii) (CF₃CO)₂O (1 equiv.), piridina (1 equiv.), CHCl₃, 0-25 °C, 24 h.

2.2. Síntese de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-carbonil-pirazóis Trifluormetil Substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular

Os 1,2-azóis são uma classe de heterociclos amplamente utilizada em várias áreas tecnológicas. Dentre essa categoria, destacam-se os pirazóis, anéis de cinco membros, que contêm apenas átomos de nitrogênio e carbono em sua estrutura, e que denominam-se 4,5-diidro-1*H*-pirazóis quando possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4 - C5 do anel. Esses compostos também são conhecidos como 2-pirazolinas (Figura 5).

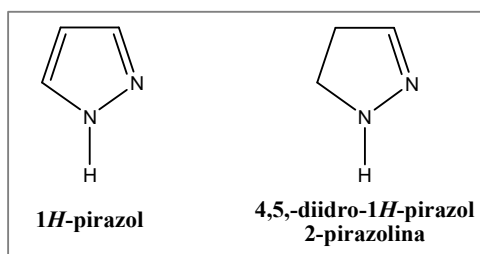


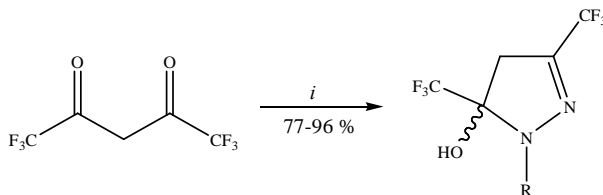
Figura 5: Estrutura de 1*H*-pirazol e 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazolínicos tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos, e um 1,2-dinucleófilo. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3+2], usando blocos [CCC] + [NN].

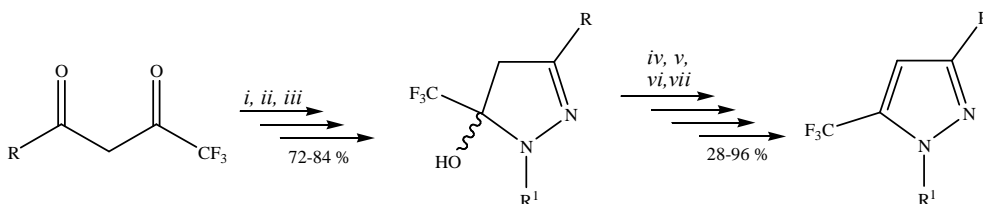
No presente trabalho, os métodos sintéticos envolvendo compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC) e hidrazidas [bloco (-CO)NN] serão enfatizados. Esses são os métodos mais estudados e relevantes do ponto de vista da aplicação sintética e mecanística.⁶

Em 1993, Threadgill e col.²⁶ estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (Esquema 5).

Em 1999, Singh e col.²⁷ sintetizaram uma série de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-pirazóis, utilizando hidrazinas substituídas, com posterior desidratação, ao utilizar meios ácidos, originando, dessa forma, pirazóis aromatzados (Esquema 6).

Esquema 5:

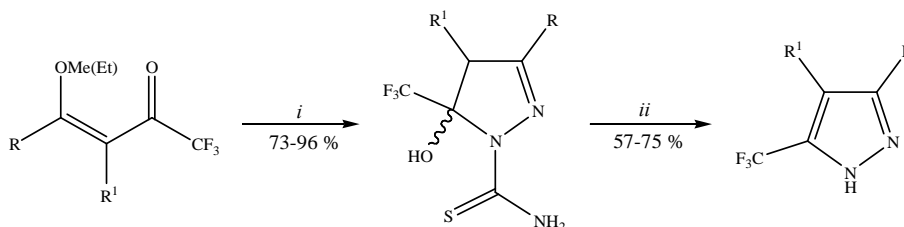
(i) RNHNH₂, EtOH, refluxo, 5 h; R = CPh, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃

Esquema 6:

(i) N₂H₄, EtOH, 2 h; (ii) N₂H₄, Et₂O, 3,5 h, t.a.; (iii) R¹NHNH₂, EtOH, refluxo, 5 h; (iv) AcOH, EtOH, refluxo, 5h; (v) H₂SO₄ conc., EtOH, refluxo, 30 min; (vi) HCl_{aq}, EtOH, refluxo, 3 dias; (vii) Ac₂O, AcOH, refluxo, 16 h; R = aril, heteroaril, CF₃; R¹ = H, aril

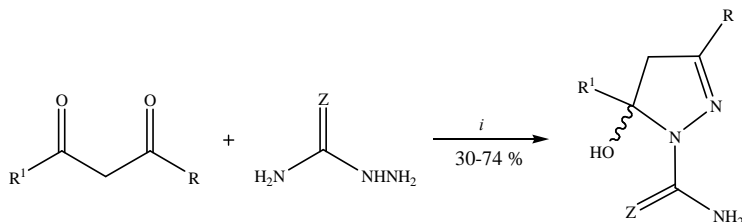
No ano de 2000, Bonacorso e col.²⁸ sintetizaram regioseletivamente séries de 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da reação de 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-4-alkil(aril)-3-buten-2-onas com cloridrato de tiosemicarbazida (Esquema 7). Observou-se que 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos trifluormetil ligados ao carbono C-5 e também tiocarboxamida ligadas ao N1 do respectivo anel. A tentativa de obtenção de 5-trifluormetil-1-tiocarboxamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água, utilizando ácido sulfúrico, não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxamida respectivo, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxamida.

Em 2000, Pashkevich e col.²⁹ sintetizaram séries de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-carboxamida(tiocarboxamida) pirazóis, a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 8).

Esquema 7:

(i) $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$, MeOH, 25-45 °C, 24 h (ii) H_2SO_4 96 %, refluxo, 4 h; R = H, Me; R^1 = H, Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄.

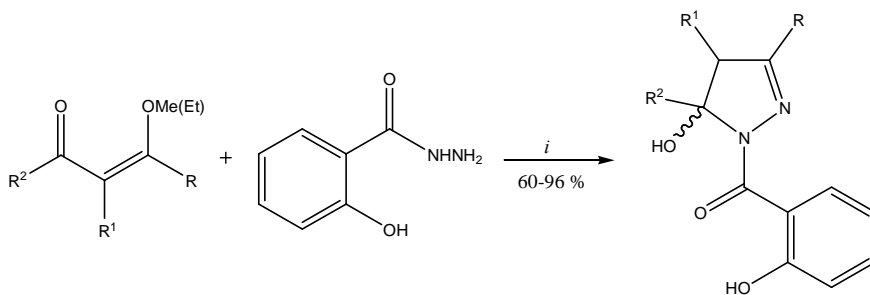
Esquema 8:



(i) Et_3N , propan-2-ol, refluxo, 12 h; Z = O, S; R = Me, Et, *t*-Bu, CF₃, C₂HF₄, Ph, 4-BrC₆H₄, 2-Tienil; R^1 = CHF₂, CF₃, CH₂FCF₃, CF₂CF₃, C₃F₇, C₄F₉

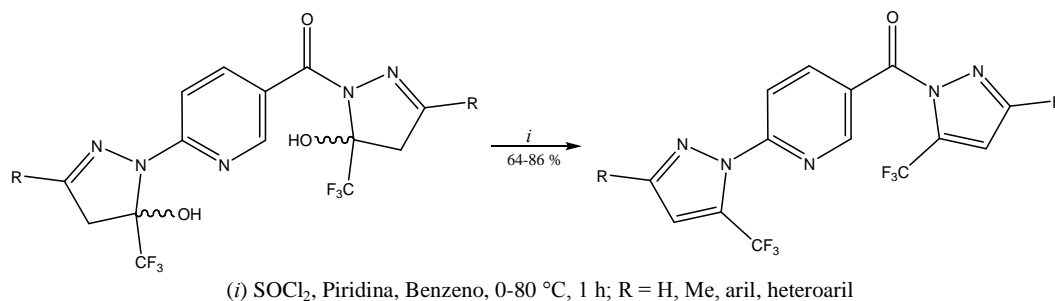
Martins e col.³⁰ também sintetizaram, em 2007, uma série de 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamido pirazóis utilizando técnicas de micro-ondas induzidas a partir da reação entre 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas e salicil hidrazina. Oralmente administrados, alguns dos compostos mostraram efeitos analgésicos e antipiréticos significativos e comparáveis à atividade da aspirina (Esquema 9).

Esquema 9:



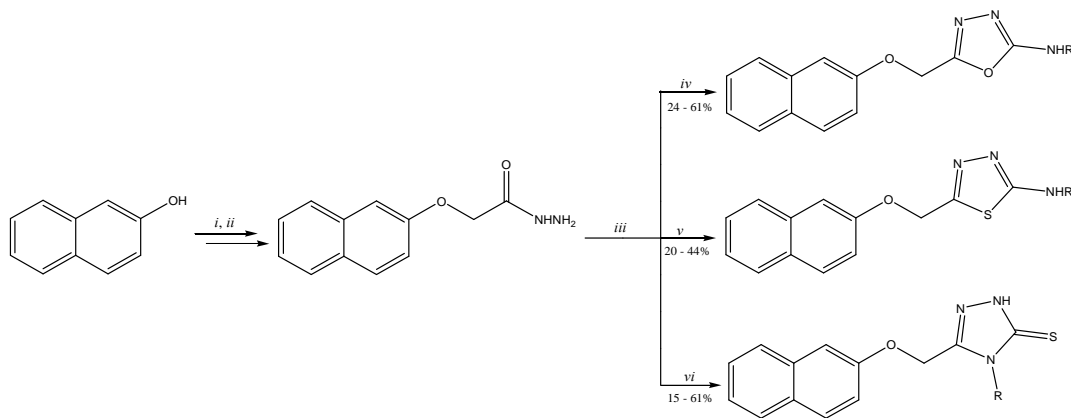
(i) MeOH (EtOH), refluxo, 16h; R = H, Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄; R^1 = H, Me; R^2 = CO₂Et, CF₃

Em 2009, Bonacorso e col.³¹ descreveram reações de desidratação de 2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(1*H*-1-il-1-carbonil) piridinas. Estas reações foram realizadas em meio piridina/benzeno, na presença de cloreto de tionila³² e levaram aos respectivos compostos desidratados, sem promover a quebra da ligação N¹-C(O), em bons rendimentos (Esquema 10).

Esquema 10:

2.3. Heterociclos 1-Ariloxi(acetil), 1-Tiofenil, *N*-Fenilglicina- Substituídos: Síntese e Propriedades Farmacológicas

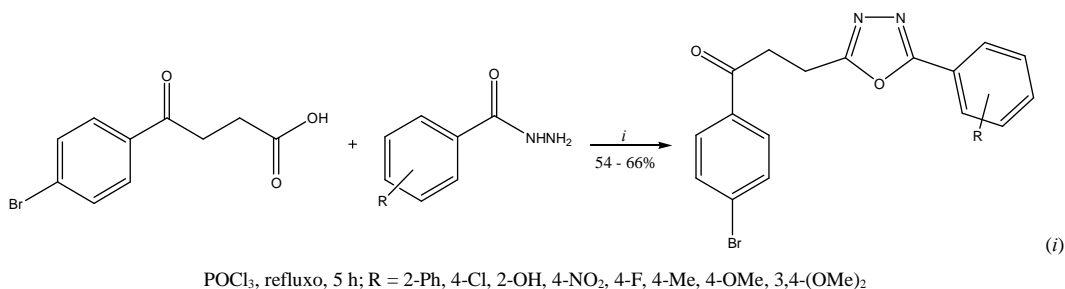
Em 2002, Palaska e col.³³ sintetizaram uma série de 1-ariloxiacetil-4-alkuil(aril)-3-tiosemicarbazida e seus correspondentes ciclizados 1,3,4-oxa(tio)diazol e 1,2,4-triazol-3-tiona derivados, a partir da ciclocondensação entre 2-(2-naftoxiaceto) hidrazida e diferentes reagentes (Esquema 11). As atividades anti-inflamatória e ulcerogênica dos compostos foram comparadas com fármacos comerciais. Em geral, os compostos reduziram a produção de prostaglandinas, mediadores de inflamação, pela enzima ciclooxigenase (COX), além de não apresentarem efeitos colaterais ulcerogênicos significativos. Ainda, os compostos contendo em sua estrutura o substituinte metila (R = Me) mostraram atividade anti-inflamatória igual ou maior quando comparados com seus análogos alil e fenil substituídos.

Esquema 11:

(i) K_2CO_3 , $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Et}$, acetona anidra, refluxo, 6 h; (ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, refluxo, 3 h; (iii) RNCS, refluxo, 4 h; (iv) NaOH, EtOH, I_2/KI ; (v) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, tolueno, NH_4OH , refluxo, 45 min; (vi) NaOH/ H_2O , refluxo, 8 h; R = Me, Et, *i*-Propil, Ph

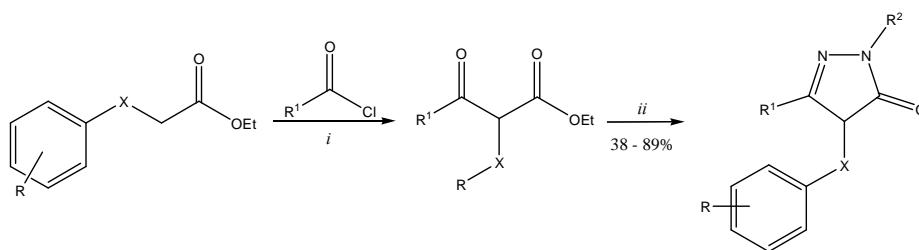
Husain e Ajmal^{34a} publicaram, em 2009, uma rota sintética para a obtenção de 5-aryl-2-[3-(4-bromofenil)propan-3-ona] 1,3,4-oxadiazóis substituídos, conduzida utilizando-se ácido 3-(4-bromobenzil)propílico como material de partida na reação com diferentes ácidos aril hidrazínicos (Esquema 12). Um grande número dos compostos sintetizados mostrou atividades anti-inflamatória e analgésica significantes quando comparados com fármacos padrões, enquanto alguns outros expressaram atividade antibacteriana apreciável correspondente à concentração inibitória mínima (CIM). Além disso, observou-se que a ciclização ao núcleo 1,3,4-oxadiazol diminuiu os efeitos colaterais ulcerogênicos comuns na administração de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs).

Esquema 12:



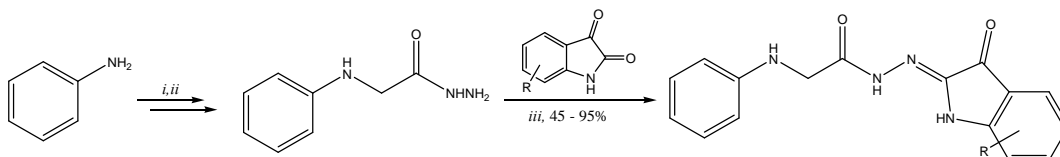
Em 2009, Ragavan e col.^{35a} descreveram a síntese de uma série biotiva de 4-oxi(tio)-alquil(aril)-1*H*-pirazol-5-(4*H*)-onas via condensação cruzada de Claisen e posterior ciclocondensação com derivados hidrazínicos (Esquema 13). Os compostos com os substituintes X = O, S; R = Ph; R¹ = alquil, alil e R² = H mostraram as melhores atividades contra todas as bactérias testadas (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*). Já os compostos com X = O, S; R = aril; R¹ = alquil, alil e R² = H, Me, aril como substituintes apresentaram atividade muito boa contra todos os fungos testados (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*).

Além disso, observou-se que a presença de grupos alquil na posição 3 das pirazolonas aumentou a atividade biológica, mas por outro lado substituintes arila nesta mesma posição causou o efeito contrário.

Esquema 13:

(i) LiHMDS, Tolueno, - 30 °C, 2 min; HCl, t.a., 10 min; (ii) AcOH, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; EtOH, refluxo, 10 min; R = H, OMe, Cl; R¹ = Me, Et, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$, *t*-Bu, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, 4-ClC₆H₄; R² = H, Me, 4-FC₆H₄; X = O, S

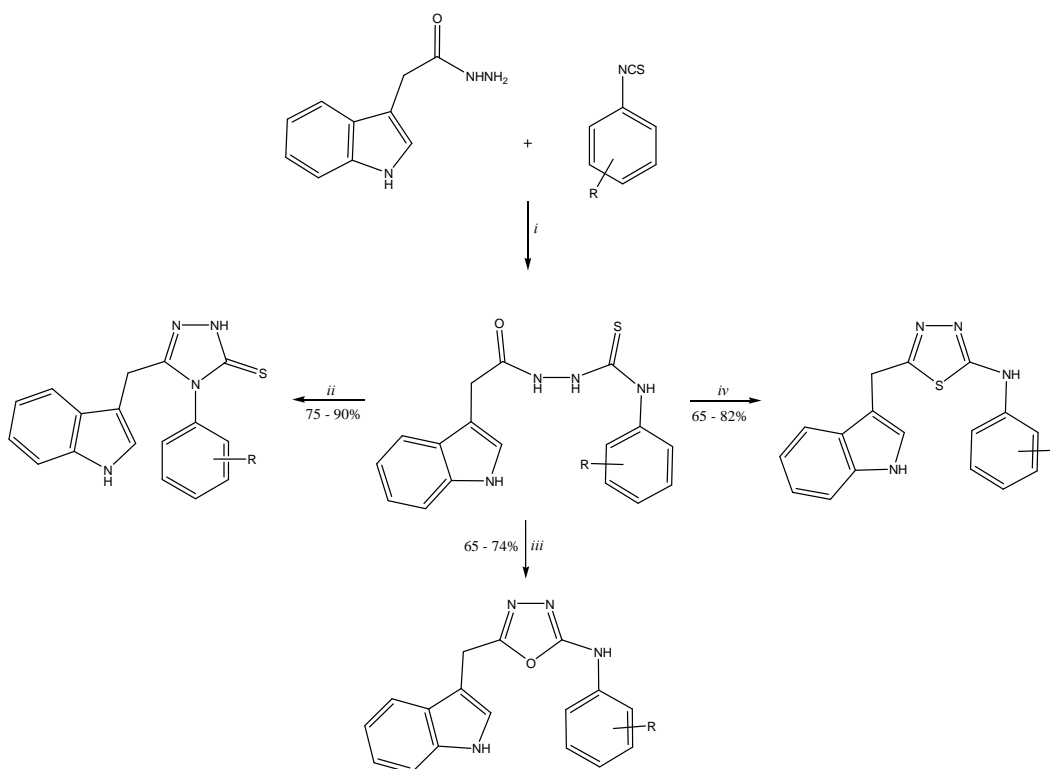
Em 2008, Sammaiah e Sarangapani^{36a} sintetizaram uma série de fenilglicina-(2-oxo-1,2-diidroindol-3-ilideno) hidrazidas a partir da reação de condensação entre a fenilglicina hidrazida e com diferentes isatinas substituídas sob refluxo em etanol (Esquema 14). Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (45-94%) e avaliados contra atividades bacterianas gram-positiva e gram-negativa e antifúngica. Os resultados alcançados foram comparados com o antibiótico de amplo-espectro Ampicilina e o antifúngico Clotrimazol. Observou-se que os compostos com substituintes halogenados (R = 4-Cl, 5-Br, 5-Cl, 5-F, 5-I) foram efetivos contra as cepas de bactérias, enquanto os substituintes R = H, 5-Me, 5-Cl, 6-Br, 7-Cl mostraram atividade antifúngica notável.

Esquema 14:

(i) K_2CO_3 , $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})_2\text{Et}$, acetona anidra, refluxo, 6 h; (ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, refluxo, 4 h; (iii) EtOH, refluxo, 4 h; R = H, Me, COOH, COOMe, Br, Cl, F

Siddiqui e col.^{36b} sintetizaram, em 2008, uma nova série de 3-[alquil(aril)imino]-indol-2-onas a partir da reação entre 2-(1*H*-indol-3-il)aceto hidrazida e diferentes fenilisotiocianatos substituídos (Esquema 15). A série inédita foi testada quanto a sua atividade anticonvulsivante e comparada com duas drogas padrões: fenitoina e carbamazepina. Os produtos que possuíam os substituintes R = Me, OMe e Cl em sua estrutura se mostraram equiparáveis aos efeitos de proteção contra crises convulsivas da carbamazepina e, ainda, apresentaram menor neurotoxicidade em relação à fenitoina.

Esquema 15:



(i) EtOH, refluxo, 5 h; (ii) NaOH 2%, refluxo, 6 h; (iii) NaOH 5M, EtOH, KI 5%, refluxo, 2 h; (iv) H₂SO₄ conc., 0-5 °C, 2 h; R = H, Me, OMe, Cl

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura somente dos compostos sintetizados e isolados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais. A identificação dos compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C { ^1H }, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e suas purezas comprovadas por análise elementar CHNS.

Primeiramente, será demonstrada a síntese de 2-ariloxiacetato de etila, 2-tiofenoxiacetato de etila e *N*-fenilglicinato de etila (**1a-d**), a partir da reação de 2-naftol, fenol, tiofenol e anilina com bromoacetato de etila em acetona anidra. Numa etapa subsequente, o éster resultante da reação anterior foi dissolvido em etanol e reagiu com hidrazina monoidratada para a obtenção das 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto- e *N*-fenilglicina- hidrazidas (**2a-d**).

Em seguida, será relatada a síntese de uma série 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3a-e**), a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoracético, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{13a-b,g} e sistematizada por Martins e col.^{14a-b,15d, 24-25}

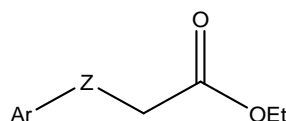
Por fim, será descrita a síntese de quatro novas séries de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 2-naftoxiacetil-, 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil- e 1-(*N*-fenilglicina)- substituídos (**4aa-4de**), através da reação de condensação de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3a-e**) e 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto- e *N*-fenilglicina- hidrazidas (**2a-d**). Também serão discutidas as reações de desidratação de alguns sistemas pirazolínicos (**4**) selecionados para demonstrar a possibilidade de aromatização desses compostos sem que ocorra a quebra da ligação amídica $\text{N}^1\text{-C(O)}$ (**5**).

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A nomenclatura, segundo o *Chemical Abstract*, e a numeração dos compostos adotadas neste trabalho estão representadas nas Tabelas 1-5.

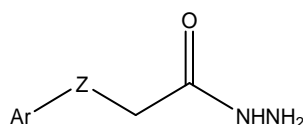
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 1 – Numeração e nomenclatura dos compostos **1a-d**.



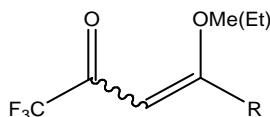
Nº	Ar-Z	Nomenclatura
1a	2-Naftil-O-	2-(2-Naftoxiacetato) de etila
1b	C ₆ H ₅ -O-	2-Fenoxicetato de etila
1c	C ₆ H ₅ -S-	2-Tiofenoxiacetato de etila
1d	C ₆ H ₅ -NH-	N-Fenilglicinato de etila

Tabela 2 – Numeração e nomenclatura dos compostos **2a-d**.



Nº	Ar-Z	Nomenclatura
2a	2-Naftil-O-	2-(2-Naftoxiaceto) hidrazida
2b	C ₆ H ₅ -O-	2-Fenoxiaceto hidrazida
2c	C ₆ H ₅ -S-	2-Tiofenoxiaceto hidrazida
2d	C ₆ H ₅ -NH-	N-Fenilglicina hidrazida

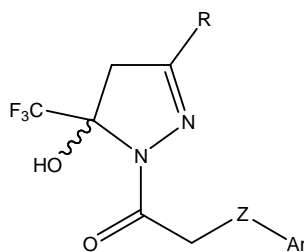
Tabela 3 – Numeração e nomenclatura dos compostos **3a-e**.



Nº	R	Nomenclatura
3a	H	1,1,1-Triflúor-4-etóxi-3-buten-2-ona
3b	Me	1,1,1-Triflúor-4-metóxi-3-penten-2-ona
3c	Ph	1,1,1-Triflúor-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona
3d	2-Furil	1,1,1-Triflúor-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
3e	1-Naftil	1,1,1-Triflúor-4-(1-naftil)-4-metóxi-3-buten-2-ona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 4 – Numeração e nomenclatura dos compostos **4aa-4de** (**4Ar-ZR**).

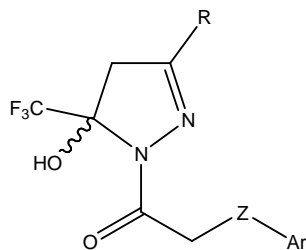


Nº	Ar-Z	R	Nomenclatura
4aa	2-Naftil-O-	H	5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol
4ab	2-Naftil-O-	Me	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol
4ac	2-Naftil-O-	Ph	3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol
4ad	2-Naftil-O-	2-Furil	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol
4ae	2-Naftil-O-	1-Naftil	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol
4ba	C ₆ H ₅ -O-	H	5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol
4bb	C ₆ H ₅ -O-	Me	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol
4bc	C ₆ H ₅ -O-	Ph	3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol
4bd	C ₆ H ₅ -O-	2-Furil	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol
4be	C ₆ H ₅ -O-	1-Naftil	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol

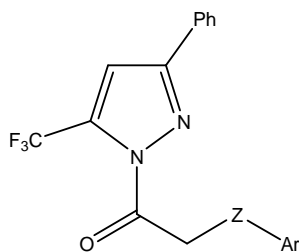
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 4 – Numeração e nomenclatura dos compostos **4aa-4de** (**4Ar-ZR**).

(Continuação).



Nº	Ar-Z	R	Nomenclatura
4ca	C ₆ H ₅ -S-	H	5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol
4cb	C ₆ H ₅ -S-	Me	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol
4cc	C ₆ H ₅ -S-	Ph	3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol
4cd	C ₆ H ₅ -S-	2-Furil	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol
4ce	C ₆ H ₅ -S-	1-Naftil	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol
4da	C ₆ H ₅ -NH-	H	5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol
4db	C ₆ H ₅ -NH-	Me	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol
4dc	C ₆ H ₅ -NH-	Ph	3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol
4dd	C ₆ H ₅ -NH-	2-Furil	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol
4de	C ₆ H ₅ -NH-	1-Naftil	5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol

Tabela 5 – Numeração e nomenclatura dos compostos **5ac-dc**.

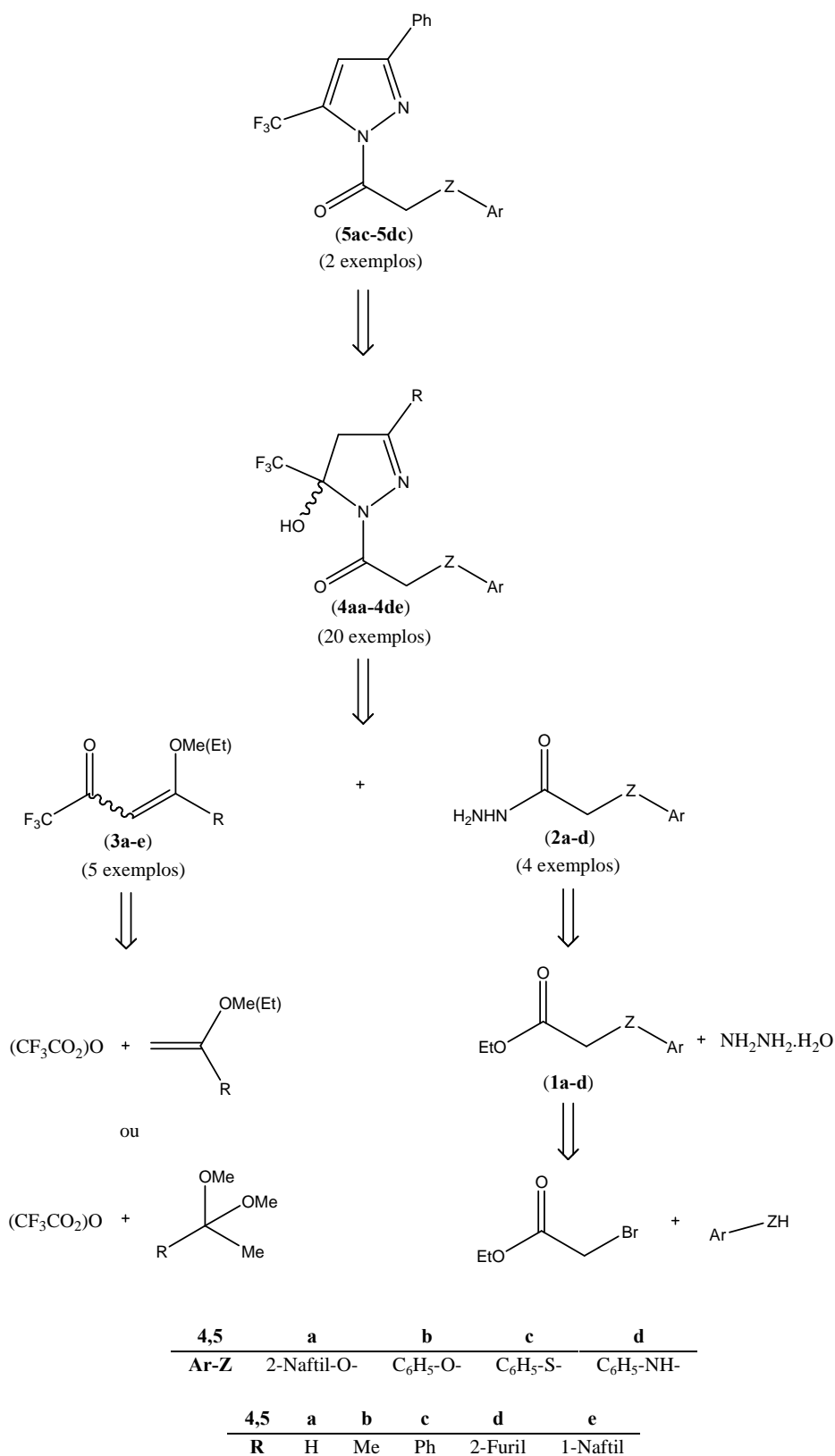
Nº	Ar-Z	Nomenclatura
5ac	2-Naftil-O-	3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-naftoxiacetil)pirazol
5bc	C ₆ H ₅ -O-	3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenoxiacetilpirazol
5cc	C ₆ H ₅ -S-	3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-tiofenoxiacetilpirazol
5dc	C ₆ H ₅ -NH-	3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(<i>N</i> -fenilglicina)pirazol

3.2. Rota Sintética Geral para a Síntese dos Compostos Pirazólicos

A partir da definição estrutural dos compostos pirazólicos desejados foi proposta a retrosíntese dos mesmos, como pode ser visto no Esquema 16. Pela análise das estruturas dos compostos **5ac** e **5bc** observa-se que eles poderiam ser obtidos através de uma reação de desidratação dos compostos **4ac** e **4bc**. Ao analisar as estruturas dos compostos **4aa-4de** pode-se perceber que eles poderiam ser facilmente sintetizados mediante uma reação de ciclocondensação entre uma hidrazida **2** e uma vinil cetona trifluormetilada **3**. As vinil cetonas trifluormetiladas **3**, intermediários comuns a todos os produtos, poderiam ser preparados a partir da acilação com anidrido trifluoroacético de enoléteres adquiridos comercialmente ou acetais sintetizados em laboratório. As hidrazidas **2**, por sua vez, podem ser obtidas através da reação entre hidrazina monoidratada e os ésteres **1** previamente obtidos pela reação entre arilas **Ar-ZH** e bromoacetato de etila.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esquema 16:



3.3. Síntese de 2-Ariloxiacetato de Etila, 2-Tiofenoxiacetato de Etila e *N*-Fenilglicinato de Etila (1a - d)

Neste capítulo serão discutidas as metodologias descritas na literatura para a obtenção de 2-ariloxiacetato de etila (**1a-b**), 2-tiofenoxiacetato de etila (**1c**) e *N*-fenilglicinato de etila (**1d**), assim como, a otimização dessas técnicas para a realização deste trabalho.

3.3.1. Síntese e purificação de 2-ariloxiacetato de etila (1a-b), 2-tiofenoxiacetato (1c) e *N*-fenilglicinato de etila (1d)

As metodologias utilizadas como base para a síntese dos compostos **1a-d** partem da reação de 2-naftol, fenol, tiofenol ou anilina com haloacetato de etila e carbonato de potássio anidro em acetona anidra como solvente, sob refluxo e agitação por 6 h.^{33,34b,35b,36d}

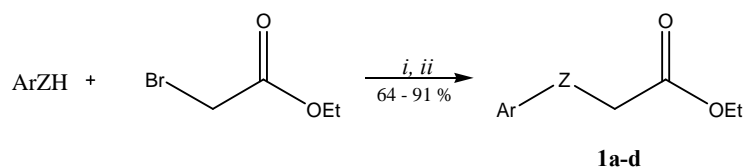
No presente trabalho, os compostos **1a**, **1b** e **1d** foram obtidos a partir da reação entre 2-naftol, fenol ou anilina com bromoacetato de etila e carbonato de potássio anidro em acetona anidra como solvente, sob refluxo e agitação por 6 h (Esquema 17).

Para a síntese do composto **1c** utilizou-se atmosfera inerte, pois durante os estudos experimentais desta síntese, observou-se que a adição de carbonato de potássio e o contato com o ar atmosférico durante a reação com tiofenol facilitam a formação de dissulfeto de difenil^{35d} como subproduto da reação. A fim de evitar este processo indesejado, neste trabalho a síntese foi conduzida sob atmosfera inerte de argônio, o que evitou a formação de subprodutos no meio reacional. Porém, a adição de carbonato de potássio ao meio reacional se torna necessário, uma vez que na ausência desta base o produto não é obtido (Esquema 17).

O solvente das misturas reacionais foi evaporado sob pressão reduzida obtendo-se sólidos em bons rendimentos de 91% para o composto **1a**, 80% para o composto **1b** e 73% para o compostos **1d**, e em forma de óleo com rendimento de 64% para o composto **1c** (Esquema 17).

Os compostos **1a-d** foram identificados pela comparação com dados de RMN ¹H, ¹³C {¹H} e com ponto de fusão já descritos na literatura.^{33,34b,35,36c}

Esquema 17:



(i) K₂CO₃ anidro, acetona anidra, refluxo, 6 h

(ii) Atmosfera inerte, K₂CO₃ anidro, acetona anidra, refluxo, 6 h

1	Ar-Z	Metodologia	Rendimento (%)
a	2-Naftil-O-	<i>i</i>	91
b	C ₆ H ₅ -O-	<i>i</i>	80
c	C ₆ H ₅ -S-	<i>ii</i>	64
d	C ₆ H ₅ -NH-	<i>i</i>	73

3.4. Síntese de 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto e *N*-fenilglicina- hidrazidas (2a - d)

Neste capítulo serão apresentadas as metodologias descritas na literatura para a obtenção de 2-ariloxiaceto- (**2a-b**), 2-tiofenoxiaceto (**2c**) e *N*-fenilglicina- (**2d**) hidrazidas a partir da reação entre os ésteres **1a-d** e hidrazina monoidratada. Também, serão discutidas as metodologias utilizadas nesta pesquisa para a obtenção dos compostos **2a-d**, assim como a comparação com os dados da literatura.

3.4.1. Síntese, purificação e identificação de 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto e *N*-fenilglicina hidrazidas (2a-d)

Assim como descrito na literatura,^{33,34a} as 2-ariloxiaceto- hidrazidas (**2a-b**) foram obtidas a partir dos ésteres (**1a-b**) em refluxo com hidrazina monoidratada, na proporção de 1:2 respectivamente, em etanol como solvente, por um tempo reacional de 3 h para o produto **2a** e 8 h para o produto **2b**. O solvente das misturas reacionais foi reduzido à metade de seu volume inicial e os produtos precipitaram sob resfriamento em formato de agulhas brancas sendo isolados por filtração a vácuo e lavados com etanol gelado (Esquema 18).

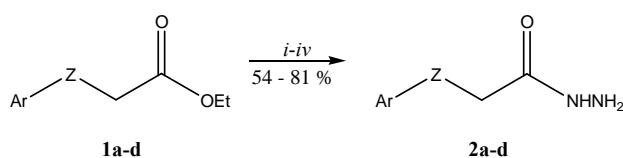
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A síntese de 2-tiofenoxiaceto hidrazida (**2c**) foi conduzida a partir da reação entre 2-tiofenoxiacetato de etila (**1c**) e hidrazina monohidrata em etanol como solvente, sob refluxo por 8 h, como descrito por Yildirim e Çetin.^{35c} O caminho sintético adotado para a obtenção de *N*-fenilglicina hidrazida (**2d**) seguiu a metodologia descrita por Gudasi e col.^{36c} no qual o éster *N*-fenilglicinato de etila (**1d**) foi refluxado com a hidrazina monohidrata por 8 h, em meio etanólico.

Após o período reacional, o solvente foi evaporado e os sólidos resultantes (**2c** e **2d**) foram filtrados a vácuo e lavados com água destilada, etanol e hexano gelados, respectivamente. O produtos **2c** e **2d** foram obtidos como sólidos brancos cristalinos com rendimento de 54% e 70%, respectivamente (Esquema 18).

Os produtos **2a-d** foram identificados pela comparação com dados de RMN ¹H, ¹³C {¹H} e com ponto de fusão já descritos na literatura.³³⁻³⁶

Esquema 18:



(i) NH₂NH₂·H₂O, EtOH, refluxo, 3 h

(ii) NH₂NH₂·H₂O, EtOH, refluxo, 8 h

1,2	ArZ	Metodologia	Rendimento (%)
a	2-Naftil	<i>i</i>	81
b	C ₆ H ₅ -O-	<i>ii</i>	63
c	C ₆ H ₅ -S-	<i>ii</i>	54
d	C ₆ H ₅ -NH-	<i>ii</i>	70

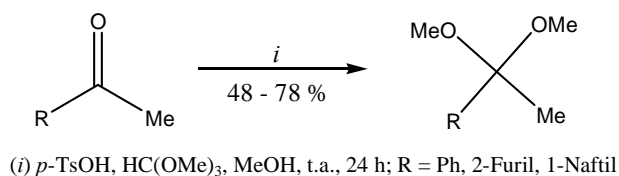
3.5. Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 19) foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Martins, Bonacorso, Flores e col.,^{12a,14a-b,15d} a partir de metilcetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação foi de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação, à pressão reduzida. Os

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos, estão de acordo com dados da literatura.

Esquema 19:

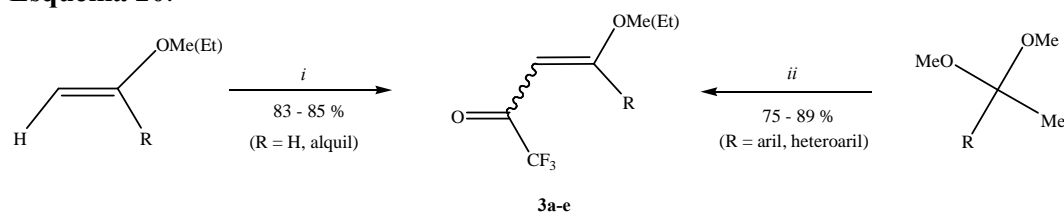


3.6. Síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3a-e)

A síntese dos compostos **3a-e** está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE.^{13d, 15d}

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura, de enoléter, para a síntese de **3a-b**, ou de acetal, para a síntese dos compostos **3c-e**, e à piridina em clorofórmio anidro, em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura permaneceu durante 24 horas, à temperatura ambiente, para os enoléteres adquiridos comercialmente, e 16 horas, a 45 °C, para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados, conforme técnica mostrada no tópico anterior. Lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e, a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido no rota-evaporador. Os produtos (**3a-e**) foram purificados por destilação à pressão reduzida. Acerca dos rendimentos, a literatura os apresenta na faixa de 80-94 %. Este trabalho, por sua vez, levou a rendimentos similares aos descritos (75-89 %) (Esquema 20).

Esquema 20:



3	a	b	c	d	e
R	H	Me	Ph	2-Furil	1-Naftil

3.7. Síntese de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-(2-Naftoxiacetil-), 1-Fenoxiacetil-, 1-Tiofenoxiacetil-, 1-(*N*-Fenilglicina)- Substituídos (4aa-4de)

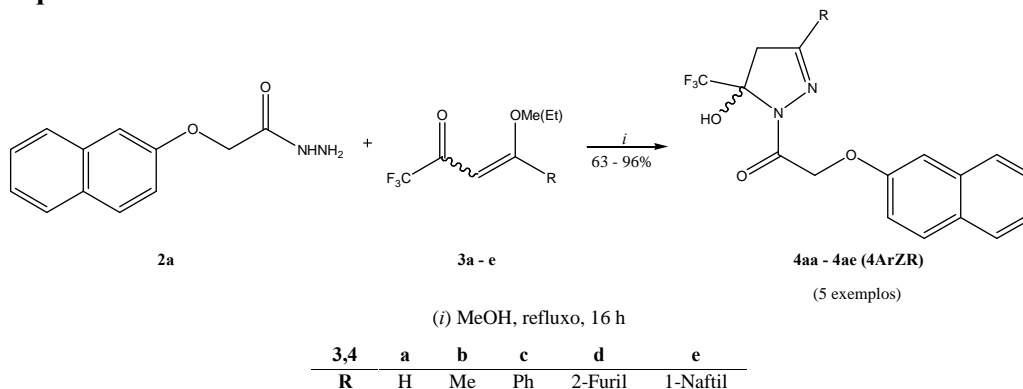
Neste capítulo será descrita a metodologia utilizada para a síntese de uma série inédita de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil-), 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil-, 1-(*N*-fenilglicina)- substituídos **4aa-4de**, a partir da reação entre 2-ariloxiaceto-, 2-tiofenoxiaceto e *N*-fenilglicina- hidrazidas (**2a-d**) e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3a-e**), na relação molar de 1:1, em condições otimizadas de acordo com o acompanhamento das reações por Cromatografia em Camada Delgada, utilizando metanol como solvente à temperatura de refluxo e em tempo reacional de 16 horas.

Também, serão apresentadas as principais propriedades físicas desses novos compostos, assim como, sua identificação pelos métodos de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), além de suas purezas comprovadas por análise elementar CHN.

3.7.1. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazóis (4aa-4ae)

Baseada na metodologia descrita por Palaska e col.³³, a síntese dos 3-alkil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazóis (**4aa-4ae**) foi conduzida pela reação entre 2-naftoxiaceto hidrazida (**2a**) e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3a-e**) em metanol sob refluxo, por 16 h (Esquema 21).

Esquema 21:



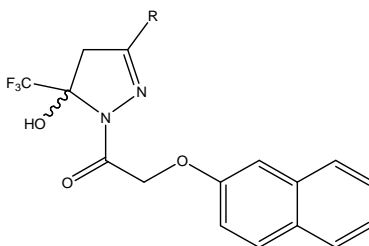
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.7.1.1. Purificação dos compostos (4aa-4ae)

Os compostos **4aa-4ae** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente. Os compostos **4aa** e **4ab** foram recristalizados em uma mistura de solventes acetato de etila:hexano (1:1). Os demais compostos sólidos (**4ac-4ae**) foram lavados com etanol gelado. Os produtos desejados foram obtidos como sólidos estáveis ao ar e de coloração branca, amarelada ou marrom.

A pureza dos compostos **4aa-4ae** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 6 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e a análise elementar desses compostos.

Tabela 6 – Propriedades Físicas dos compostos **4aa-4ae**.



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
					Calc./Exp.	C	H
4aa	H	65	119-121	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ (338,14)	56,81 56,70	3,87 3,83	8,28 8,31
4ab	Me	63	152-155	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ (352,16)	57,96 57,89	4,29 4,32	7,95 7,91
4ac	Ph	63	128-130	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃ ·H ₂ O (414,38)	61,11 61,45	4,43 4,16	6,48 6,59
4ad	2-Furil	66	157-159	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ ·H ₂ O (404,31)	56,87 56,90	4,06 3,93	6,93 6,73
4ae	1-Naftil	96	174-175	C ₂₆ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ (464,41)	67,24 67,30	4,12 4,11	6,03 6,19

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados.

3.7.1.2. Identificação espectroscópica dos compostos (4aa-4ae)

A identificação dos compostos **4aa-4ae** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$, utilizando TMS como referência interna.

3.7.1.2.1. RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

O espectro de RMN ^1H do composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ab**) (Figura 6) mostra: um singleto em 7,85 ppm referente a hidroxila ligada ao C-5; dois dubletos de constantes de acoplamento $J = 8$ Hz em 7,82 e 7,74 ppm referentes a três hidrogênios; dois tripletos, um em 7,44 ppm e outro em 7,34 ppm de constantes de acoplamento $J = 7$ Hz, referentes a dois hidrogênios e um multipletto entre 7,21-7,19 ppm referente a dois hidrogênios dos anéis aromáticos; dois dubletos de constantes de acoplamento $J = 16$ Hz em 5,13 e 5,04 ppm referentes aos dois hidrogênios diasterotópicos Ha e Hb, respectivamente, do grupo CH_2 ; dois dubletos em 3,46 e 3,11 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento $J_{\text{H-4a, H-4b}} = 19$ Hz; e, por fim, um singleto em 2,06 ppm da metila ligada ao anel pirazolínico.

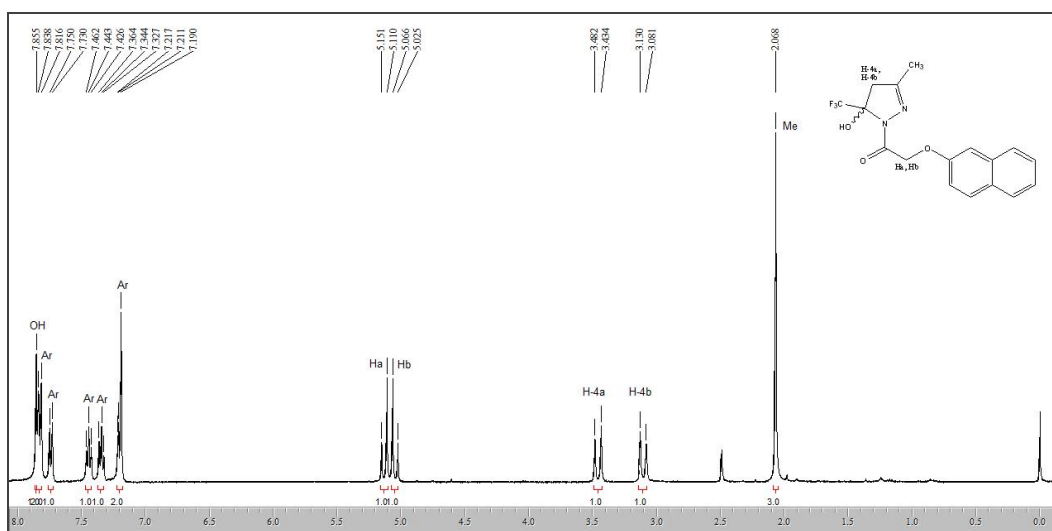


Figura 6. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ab**), em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 5-trifluormetil-5-hidr3xi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ab**) (Figura 7), apresenta sinal em 165,0 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono aromático ligado ao átomo de oxigênio (C-O) apresenta sinal em 155,7 ppm. O carbono C-3 mostra sinal em 154,7 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 133,8; 128,9; 128,5; 127,2; 126,4; 126,1; 123,4; 118,1; 107,2 ppm. O carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de quarteto em 122,9 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, e, o carbono C-5, que está ligado ao grupo CF₃, outro quarteto em 90,5 ppm com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 33$ Hz. O grupo CH₂ exibe sinal em 66,0 ppm e o carbono C-4 aparece em 47,4 ppm. O carbono da metila, ligada ao anel pirazolínico, mostra sinal em 14,9 ppm.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, dos compostos **4aa-4ae**, estão descritos na Tabela 7. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo III desta dissertação.

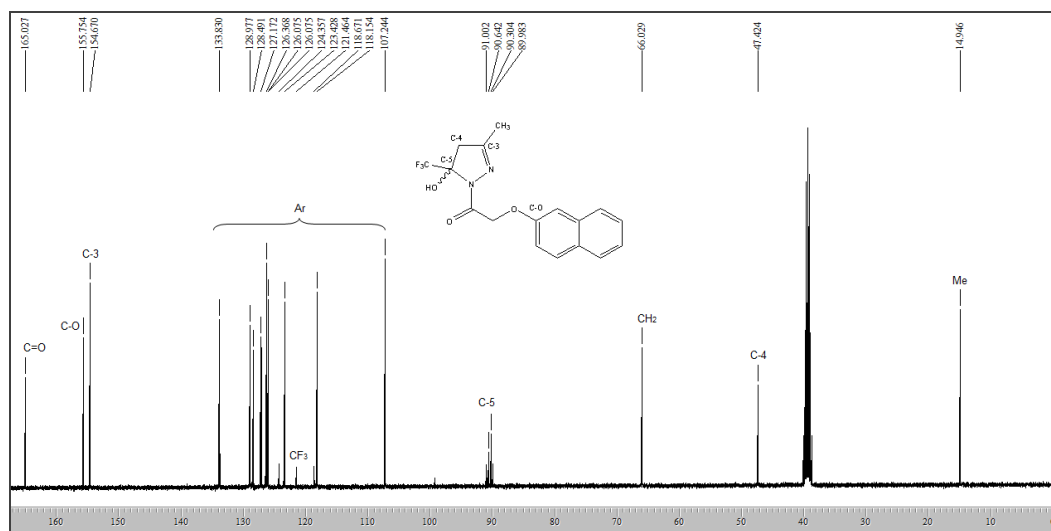
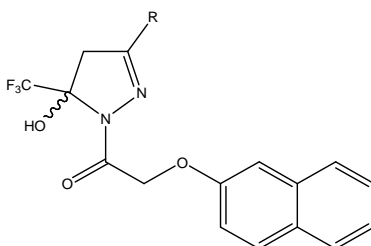


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5-hidr3xi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ab**), em DMSO-*d*₆.

Tabela 7 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4aa-4ae**. (Continuação).

Dissertação de Mestrado – **Everton Pedebos Pittaluga** – UFSM – 2011

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

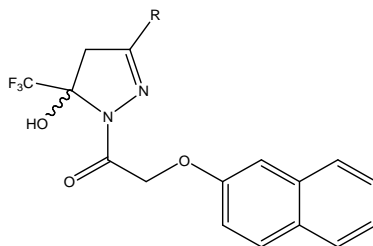


N°	R	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
4aa	H ^{ae, ce}	7,79 (s, 1H, OH); 7,75 (s, 1H, H-3); 7,73-7,69 (m, 1H, Ar); 7,47-7,24 (m, 4H Ar); 7,11-7,06 (m, 2H, Ar); 5,18 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,07 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,40 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,21 (d, 1H, H-4b, J = 19).		169,4 (C=O); 155,7 (C-O); 146,1 (C-3); 134,2; 129,7; 129,4; 127,6; 126,8; 126,5; 124,1; 118,5; 107,2 (9C, Ar); 122,8 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 90,2 (q, ² J = 33, C-5); 65,9 (CH ₂); 44,5 (C-4).	
4ab	Me ^{bf, df}	7,85 (s, 1H, OH); 7,82 (d, 2H, Ar, J = 8); 7,74 (d, 1H, Ar, J = 8); 7,44 (t, 1H, Ar, J = 7); 7,34 (t, 1H, Ar, J = 7); 7,21-7,19 (m, 2H, Ar); 5,13 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,04 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,46 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,11 (d, 1H, H-4b, J = 19); 2,06 (s, 3H, Me).		165,0 (C=O); 155,7 (C-O); 154,7 (C-3); 133,8; 128,9; 128,5; 127,2; 126,4; 126,1; 123,4; 118,1; 107,2 (9C, Ar); 122,9 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 90,5 (q, ² J = 33, C-5); 66,0 (CH ₂); 47,4 (C-4); 14,9 (Me).	
4ac	Ph ^{bf, cf}	8,30 (s, 1H, OH); 7,91-7,83 (m, 4H, Ar); 7,77 (d, 1H, Ar, J = 8); 7,54-7,50 (m, 3H, Ar); 7,46-7,32 (m, 2H, Ar); 7,28-7,23 (m, 2H, Ar); 5,36 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,24 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,97 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,62 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,6 (C=O); 155,8 (C-O); 152,7 (C-3); 134,0; 130,9; 129,9; 129,3; 128,8; 128,6; 127,4; 126,8; 126,6; 126,4; 123,7; 118,5; 107,2 (15C, Ar); 123,0 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 91,2 (q, ² J = 33, C-5); 66,1 (CH ₂); 44,1 (C-4).	
4ad	2-Furil ^{bf, df}	8,34 (s, 1H, OH); 7,97 (s, 1H, furil); 7,85 (d, 2H, Ar, J = 8); 7,76 (d, 1H, Ar, J = 8); 7,49-7,31 (m, 2H, Ar); 7,25 (s, 1H, Ar); 7,21 (s, 1H, furil); 7,16 (d, 1H, Ar, J = 8); 6,72 (s, 1H, furil); 5,28 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,15 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,87 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,51 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,7 (C=O); 155,9 (C-O); 146,2 (C-3); 145,0; 144,2 (2C, furil); 134,1; 129,4; 128,7; 127,5; 126,7; 126,5; 123,8; 118,5; 107,3 (9C, Ar); 115,3; 112,4 (2C, furil); 123,0 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 91,2 (q, ² J = 33, C-5); 66,2 (CH ₂); 43,9 (C-4).	

^aEspectro de RMN de ¹H a 200,13 MHz; ^bEspectro de RMN de ¹H a 400,13 MHz; ^cEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 50,32 MHz; ^dEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 100,61 MHz; ^eCDCl₃; ^fDMSO-*d*₆

Tabela 7 – Dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **4aa-4ae**. (Continuação).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



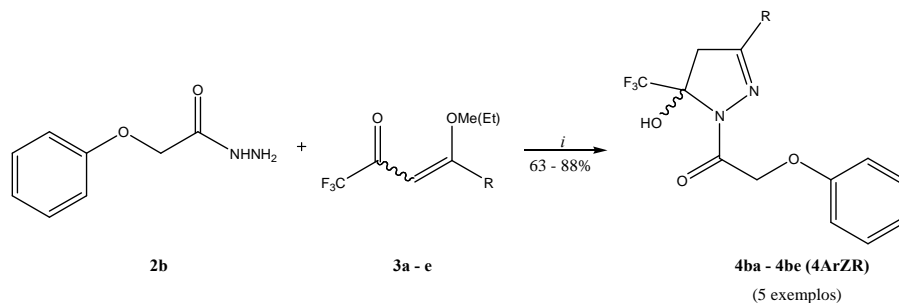
N°	R	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
4ae	1-Naftil ^{af, cf}	9,17 (d, 1H, Ar, J = 8); 8,35 (s, 1H, OH); 8,13-8,03 (m, 2H, Ar); 7,96-7,84 (m, 3H, Ar); 7,76 (d, 1H, Ar, J = 8); 7,69-7,59 (m, 3H, Ar); 7,50-7,36 (m, 2H, Ar); 7,28 (d, 2H, Ar, J = 8); 5,43 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,34 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 4,21 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,81 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,6 (C=O); 155,8 (C-O); 152,9 (C-3); 133,8; 133,4; 131,2; 129,5; 129,2; 129,1; 128,5; 127,6; 127,2; 126,4; 126,1; 125,9; 124,8; 123,4; 118,1; 107,3 (19C, Ar); 120,1 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 90,1 (q, ² J = 33, C-5); 66,4 (CH ₂); 46,3 (C-4).	

^aEspectro de RMN de ¹H a 200,13 MHz; ^bEspectro de RMN de ¹H a 400,13 MHz; ^cEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 50,32 MHz; ^dEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 100,61 MHz; ^eCDCl₃; ^fDMSO-*d*₆

3.7.2. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-fenoxiacetilpirazóis (4ba-4be)

A síntese dos 3-alkil[aril(heteroaril)]-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-fenoxiacetilpirazóis (4ba-4be) foi também baseada na metodologia descrita por Palaska e col.³³ através da reação entre 2-fenoxiaceto hidrazida (2b) e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (3a-e) em metanol sob refluxo, por 16 h (Esquema 22).

Esquema 22:



(i) MeOH, refluxo, 16 h

3,4	a	b	c	d	e
R	H	Me	Ph	2-Furil	1-Naftil

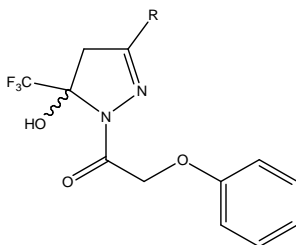
3.7.2.1. Purificação dos compostos (4ba-4be)

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os compostos **4ba-4be** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através da evaporação do solvente. Os compostos **4ba** e **4bb** foram recristalizados em uma mistura de solventes acetato de etila:hexano (1:1). Os demais compostos sólidos (**4bc-4be**) foram lavados com etanol gelado. Os produtos desejados foram obtidos como sólidos estáveis ao ar e de coloração branca ou amarelada.

A pureza dos compostos **4ba-4be** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 8 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e a análise elementar desses compostos.

Tabela 8 – Propriedades Físicas dos compostos **4ba-4be**.



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
4ba	H	67	89-91	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ (288,07)	50,01 50,01	3,85 3,99	9,72 9,63
4bb	Me	63	55-57	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ (302,09)	51,66 51,80	4,34 4,39	9,27 9,25
4bc	Ph	75	100-102	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ (364,32)	59,34 59,12	4,15 4,32	7,96 7,67
4bd	2-Furil	63	99-101	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄ (354,28)	54,24 54,01	3,70 3,73	7,91 8,08
4be	1-Naftil	88	118-120	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃ (414,38)	63,77 63,48	4,14 4,37	6,76 7,30

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados.

3.7.2.2. Identificação espectroscópica dos compostos (4ba-4be)

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A identificação dos compostos **4ba-4be** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros de RMN foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando TMS como referência interna.

3.7.2.2.1. RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

O espectro de RMN ^1H do composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bb**) (Figura 8) mostra: um singlete em 7,85 ppm referente a hidroxila ligada ao C-5; dois tripletos, um em 7,26 ppm e outro em 6,93 ppm de constantes de acoplamento $J = 7$ Hz referentes a três hidrogênios e um dubleto de contante de acoplamento $J = 8$ Hz em 6,87 ppm referente a dois hidrogênios do anel aromático; dois dubletos de constantes de acoplamento $J_{\text{Ha}, \text{Hb}} = 16$ Hz em 4,99 e 4,91 ppm referentes aos dois hidrogênios diasterotópicos Ha e Hb, respectivamente, do grupo CH_2 ; dois dubletos em 3,43 e 3,07 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, que apresentam uma constante de acoplamento $J_{\text{H-4a}, \text{H-4b}} = 19$ Hz; e, por fim, um singlete em 2,03 ppm da metila ligada ao anel pirazolínico.

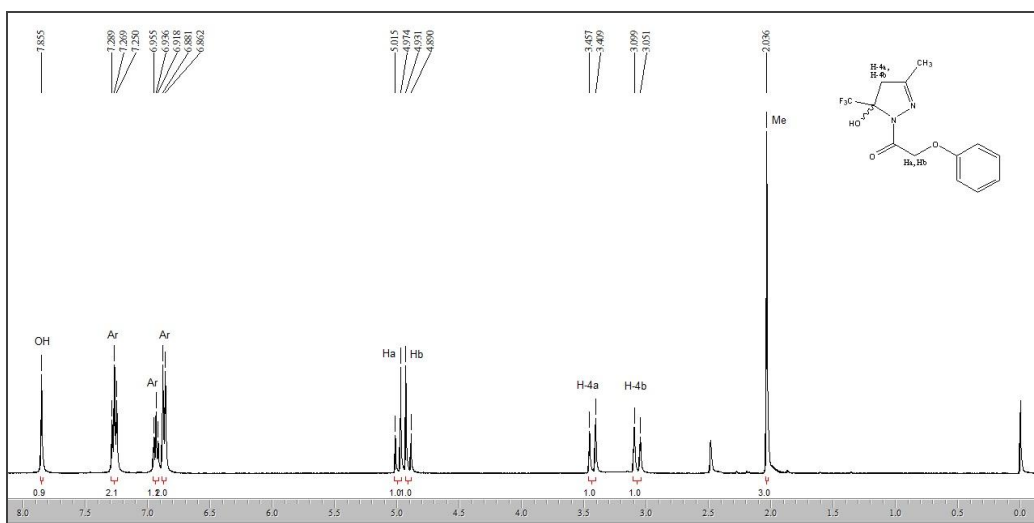


Figura 8. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bb**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bb**) (Figura 9), apresenta sinal em 165,1

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono aromático ligado ao átomo de oxigênio (C-O) apresenta sinal em 157,9 ppm. O carbono C-3 mostra sinal em 154,6 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 129,1; 120,6 e 114,3 ppm. O carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de quarteto em 122,9 ppm, com $^1J_{C-F} = 285$ Hz, e o carbono C-5, que está ligado ao grupo CF₃, outro quarteto em 90,4 ppm com $^2J_{C-CF_3} = 33$ Hz. O grupo CH₂ exibe sinal em 65,8 ppm e o carbono C-4 aparece em 47,4 ppm. E o carbono da metila, ligada ao anel pirazolínico, mostra sinal em 14,9 ppm.

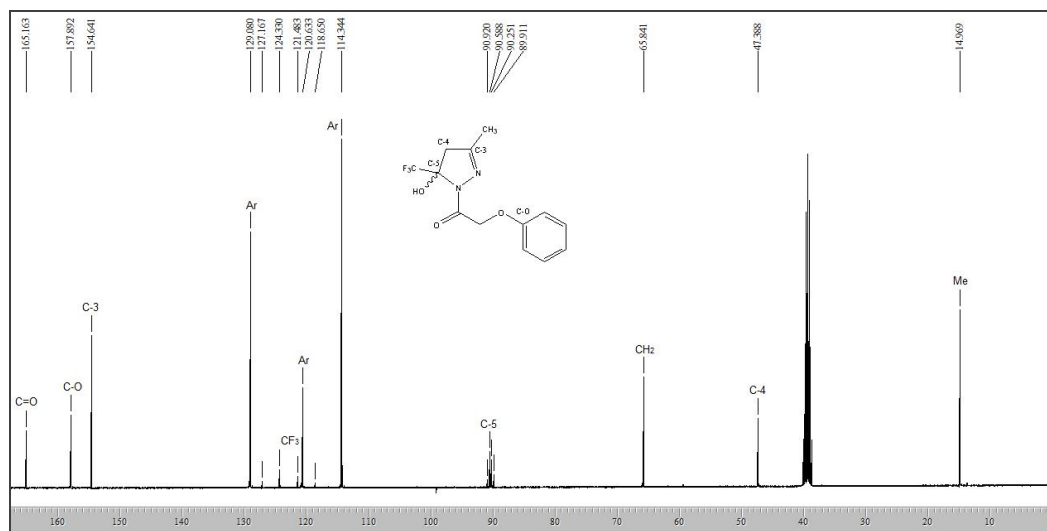
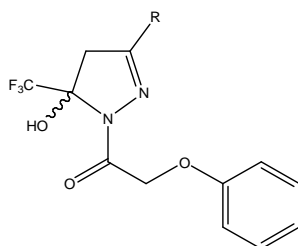


Figura 9. Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-fenoxiacetilpirazol (**4bb**), em DMSO-*d*₆.

Os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ dos compostos **4ba-4be** estão descritos na Tabela 9. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo III desta dissertação.

Tabela 9 – Dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ dos compostos **4ba-4be**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



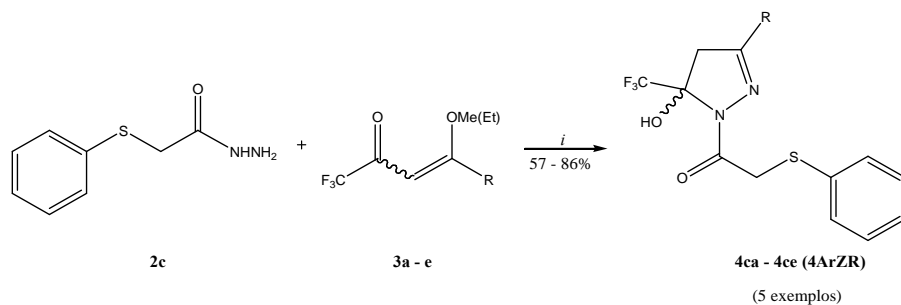
N°	R	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
4ba	H ^{bf, df}	7,92 (s, 1H, OH); 7,03 (s, 1H, H-3); 7,27 (t, 2H, Ar, J = 7); 6,94 (t, 1H, Ar, J = 7); 6,88 (d, 2H, Ar, J = 8); 5,04 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 4,94 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,43 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,12 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,7 (C=O); 157,9 (C-O); 145,8 (C-3); 129,1; 120,7; 114,2 (5C, Ar); 122,9 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 89,0 (q, ² J = 33, C-5); 65,9 (CH ₂); 45,5 (C-4).	
4bb	Me ^{bf, df}	7,85 (s, 1H, OH); 7,26 (t, 2H, Ar, J = 7); 6,93 (t, 1H, Ar, J = 7); 6,87 (d, 2H, Ar, J = 8); 4,99 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 4,91 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,43 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,07 (d, 1H, H-4b, J = 19); 2,03 (s, 3H, Me).		165,2 (C=O); 157,9 (C-O); 154,6 (C-3); 129,1; 120,6; 114,3 (5C, Ar); 122,9 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 90,4 (q, ² J = 33, C-5); 65,8 (CH ₂); 47,4 (C-4); 14,9 (Me).	
4bc	Ph ^{af, cf}	8,07 (s, 1H, OH); 7,83 (d, 2H, Ar, J = 8); 7,50 (s, 3H, Ar); 7,28 (t, 2H, Ar, J = 7); 6,94 (d, 3H, Ar, J = 8); 5,18 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,09 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,89 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,57 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,8 (C=O); 157,9 (C-O); 152,6 (C-3); 130,8; 129,8; 129,3; 128,7; 126,7; 120,8; 114,5 (9C, Ar); 123,0 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 91,2 (q, ² J = 33, C-5); 66,0 (CH ₂); 44,0 (C-4).	
4bd	2-Furil ^{bf, df}	8,19 (s, 1H, OH); 7,78 (d, 1H, furil, J = 4); 7,58 (d, 1H, furil, J = 4); 7,28 (t, 2H, Ar, J = 7); 7,20-7,18 (m, 1H, furil); 6,96 (d, 1H, Ar, J = 8); 6,91 (d, 2H, Ar, J = 8); 5,10 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,00 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 3,92 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,57 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,5 (C=O); 157,9 (C-O); 148,6 (C-3); 132,7; 131,3; 130,3 (3C, furil); 129,3 (2C, Ar); 128,1 (1C, furil); 120,8; 114,5 (3C, Ar); 122,9 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 91,2 (q, ² J = 33, C-5); 65,9 (CH ₂); 44,6 (C-4).	
4be	1-Naftil ^{bf, df}	9,07 (d, 1H, Ar, J = 8); 8,17 (s, 1H, OH); 8,07 (d, 1H, Ar, J = 8); 8,02 (d, 1H, Ar, J = 8); 7,89 (d, 1H, Ar, J = 8); 7,65 (t, 1H, Ar, J = 7); 7,60 (t, 2H, Ar, J = 7); 7,30 (t, 2H, Ar, J = 7); 6,96 (m, 3H, Ar.); 5,27 (d, 1H, CH ₂ , Ha, J = 16); 5,17 (d, 1H, CH ₂ , Hb, J = 16); 4,12 (d, 1H, H-4a, J = 19); 3,77 (d, 1H, H-4b, J = 19).		165,7 (C=O); 157,9 (C-O); 152,9 (C-3); 133,4; 131,2; 129,5; 129,2; 129,1; 128,5; 127,6; 126,1; 125,9; 125,8; 124,8; 120,7; 114,4 (15C, Ar); 122,9 (q, ¹ J = 285, CF ₃); 90,0 (q, ² J = 33, C-5); 66,3 (CH ₂); 46,3 (C-4).	

^aEspectro de RMN de ¹H a 200,13 MHz; ^bEspectro de RMN de ¹H a 400,13 MHz; ^cEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 50,32 MHz; ^dEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 100,61 MHz; ^eCDCl₃; ^fDMSO-*d*₆

3.7.3. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazóis (4ca-4ce)

A síntese dos 3-alkil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazóis (**4ca-4ce**) foi baseada na metodologia descrita por Palaska e col.³³ através da reação entre 2-tiofenoxiaceto hidrazida (**2c**) e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3a-e**) em meio metanólico sob refluxo, por 16 h (Esquema 23).

Esquema 23:



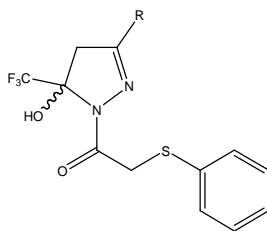
3,4	a	b	c	d	e
R	H	Me	Ph	2-Furil	1-Naftil

3.7.3.1. Purificação dos compostos (4ca-4ce)

Os compostos **4ca-4ce** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através da evaporação do solvente. Os compostos (**4ca-4cb**) foram obtidos como óleos amarelos. Os demais compostos foram obtidos em forma de sólidos (**4cc-4ce**), lavados com etanol gelado e isolados como produtos estáveis ao ar e de coloração branca ou amarelada.

A pureza dos compostos **4ca-4ce** foi comprovada por análise elementar CHNS. A Tabela 10 mostra os dados de rendimentos e os pontos de fusão dos compostos **4ca-4ce**.

Tabela 10 – Propriedades Físicas dos compostos (4ca-4ce).



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar			
					Calc./Exp.			
					C	H	N	S
4ca	H	65	[b]	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S (304,29)	47,37 47,20	3,64 3,81	9,21 9,34	10,54 10,44
4cb	Me	67	[b]	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S (318,31)	49,05 48,96	4,12 4,18	8,80 8,92	10,07 9,98
4cc	Ph	86	81-83	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S (380,38)	56,48 56,69	3,97 4,13	7,36 7,76	8,43 8,23
4cd	2-Furil	57	92-93	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S (370,35)	51,89 51,81	3,54 3,54	7,56 7,66	8,66 7,97
4ce	1-Naftil	76	141-143	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ S (430,44)	61,93 61,26	3,98 4,02	6,51 6,88	7,45 7,32

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Amostra oleosa.

3.7.3.2. Identificação espectroscópica dos compostos (4ca-4ce)

A identificação dos compostos **4ca-4ce** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3.7.3.2.1. RMN ¹H e ¹³C {¹H}

O espectro de RMN ¹H do composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-tienoxiacetilpirazol (**4cb**) (Figura 10) mostra: um singlete em 7,70 ppm referente a hidroxila ligada ao C-5; um dubleto de contante de acoplamento *J* = 8 Hz em 7,38 ppm referente a dois hidrogênios; dois tripletos em 7,30 ppm e em 7,20 ppm de constantes de acoplamento *J* = 7 Hz referentes a três hidrogênios do anel aromático; dois dubletos de constantes de acoplamento *J*_{Ha, Hb} = 16 Hz em 4,08 e 4,02 ppm referentes aos dois hidrogênios diastereotópicos Ha e Hb, respectivamente, do grupo

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

CH₂; dois dubletos em 3,41 e 3,07 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento $J_{H-4a, H-4b} = 19$ Hz; e, por fim, um singlete em 1,99 ppm da metila ligada ao anel pirazolínico.

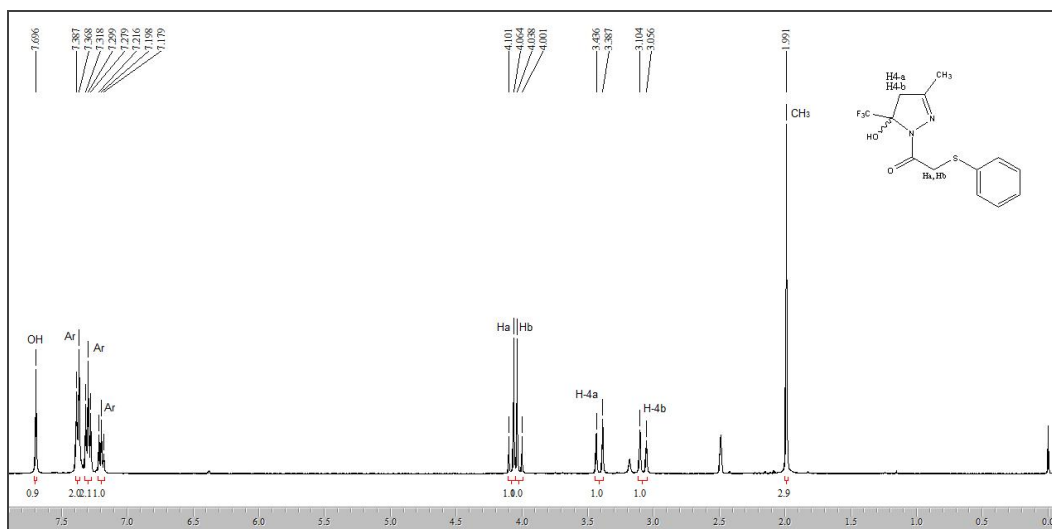


Figura 10. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4cb**), em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H}, para o composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4cb**) (Figura 11), apresenta sinal em 166,1 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono C-3 mostra sinal em 154,0 ppm. O carbono aromático ligado ao átomo de enxofre (C-S) apresenta sinal em 135,6 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 128,6; 128,4 e 125,9 ppm. O carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de quarteto em 123,0 ppm, com $^1J_{C-F} = 285$ Hz, e o carbono C-5, que está ligado ao grupo CF₃, outro quarteto em 90,4 ppm com $^2J_{C-CF_3} = 33$ Hz. O carbono C-4 aparece em 47,7 ppm e o grupo CH₂ exibe sinal em 36,9 ppm e. E o carbono da metila, ligada ao anel pirazolínico, mostra sinal em 14,9 ppm.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

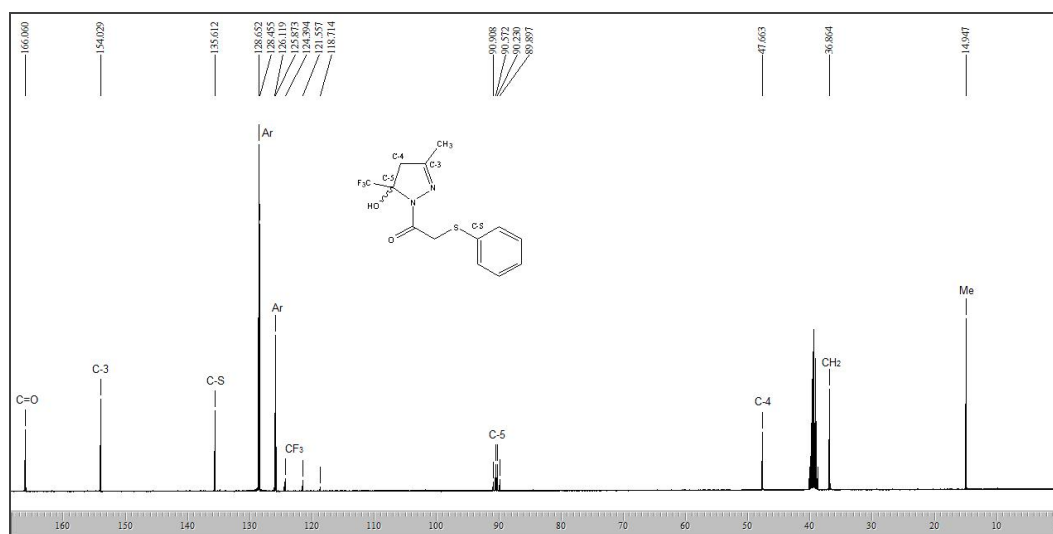
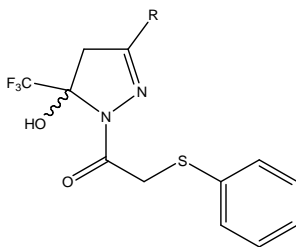


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5-hidrôxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-tienoxiacetilpirazol (**4cb**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4ca-4ce** estão descritos na Tabela 11. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo III desta dissertação.

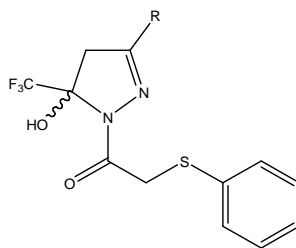
Tabela 11 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4ca-4ce**.



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
4ca	$\text{H}^{\text{bf,df}}$	7,82 (s, 1H, OH); 7,39 (s, 1H, Ar); 7,37 (s, 1H, H-3); 7,30 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 7,20 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 4,13 (d, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$); 4,06 (d, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$); 3,43 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,14 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		166,5 (C=O); 145,0 (C-3); 135,4 (C-S); 128,5; 128,4; 125,8 (5C, Ar); 122,8 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 88,9 (q, $^2J = 33$, C-5); 45,7 (C-4); 36,8 (CH ₂).	
4cb	$\text{Me}^{\text{bf,df}}$	7,70 (s, 1H, OH); 7,38 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 7,30 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 7,20 (t, 1H, Ar, $J = 7$); 4,08 (d, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$); 4,02 (d, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$); 3,41 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,07 (d, 1H, H-4b, $J = 19$); 1,99 (s, 3H, Me).		166,1 (C=O); 154,0 (C-3); 135,6 (C-S); 128,6; 128,4; 125,9 (5C, Ar); 123,0 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 90,4 (q, $^2J = 33$, C-5); 47,7 (C-4); 36,9 (CH ₂); 14,9 (Me).	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 11 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4ca-4ce**. (Continuação).



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C		
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)	
4cc	Ph ^{bf,df}	7,98 (s, 1H, OH); 7,76 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 7,48 (d, 3H, Ar, $J = 8$); 7,42 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 7,30 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 7,20 (t, 1H, Ar, $J = 7$); 4,27 (d, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$); 4,23 (d, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$); 3,88 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,57 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		166,5 (C=O); 151,6 (C-3); 135,5 (C-S); 130,5; 129,8; 128,7; 128,5; 126,4; 126,0; (10C, Ar); 122,9 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 91,0 (q, $^2J = 33$, C-5); 44,2 (C-4); 36,9 (CH ₂).		
4cd	2-Furil ^{bf,df}	8,04 (s, 1H, OH); 7,88 (d, 1H, furil, $J = 4$); 7,41 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 7,30 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 7,20 (t, 1H, Ar, $J = 7$); 7,06 (d, 1H, furil, $J = 4$); 6,67-6,66 (m, 1H, furil); 4,18 (d, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$); 4,11 (d, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$); 3,79 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,47 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		166,3 (C=O); 145,7 (C-3); 144,9; 143,1 (2C, furil); 135,5 (C-S); 128,7; 128,5; 125,9 (5C, Ar); 122,8 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 114,4; 112,0 (2C, furil); 90,6 (q, $^2J = 33$, C-5); 43,9 (C-4); 36,9 (CH ₂).		
4ce	1-Naftil ^{bf,df}	9,11-9,09 (m, 1H, Ar); 8,14 (s, 1H, OH); 8,07 (d, 1H, Ar, $J = 8$); 8,03-8,00 (m, 1H, Ar); 7,87 (d, 1H, Ar, $J = 8$); 7,64-7,58 (m, 3H, Ar); 7,32 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 7,21 (t, 1H, Ar, $J = 7$); 4,38 (d, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$); 4,26 (d, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$); 4,12 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,80 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		166,5 (C=O); 152,2 (C-3); 135,5 (C-S); 133,4; 131,1; 129,5; 129,1; 128,7; 128,5; 128,5; 127,4; 126,1; 126,0; 126,0; 124,8 (15C, Ar); 123,0 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 90,0 (q, $^2J = 33$, C-5); 46,6 (C-4); 37,2 (CH ₂).		

^aEspectro de RMN de ^1H a 200,13 MHz; ^bEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz; ^cEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz; ^dEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz; ^eCDCl₃; ^fDMSO-*d*₆

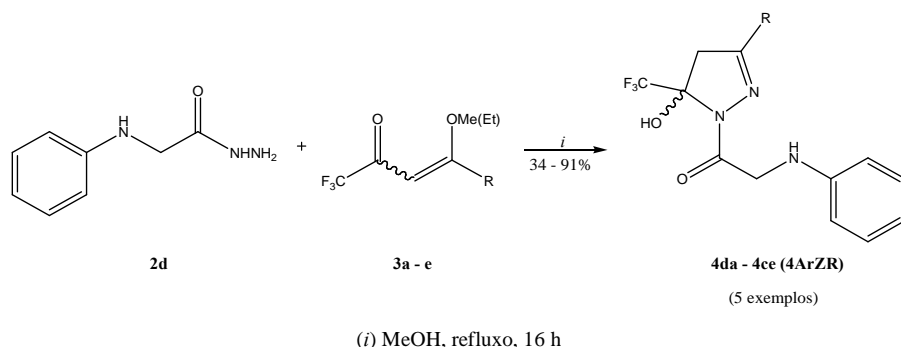
3.7.4. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-(*N*-fenilglicina)pirazóis (4da-4de)

A síntese dos 3-alkil[aril(heteroaril)]-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-(*N*-fenilglicina)pirazóis (**4da-4de**) foi baseada na metodologia descrita por Sammaiah e Sarangapani^{36a} através da reação entre *N*-fenilglicina- hidrazida (**2d**) e

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3a-e**) utilizando metanol como solvente em refluxo por 16 h (Esquema 24).

Esquema 24:



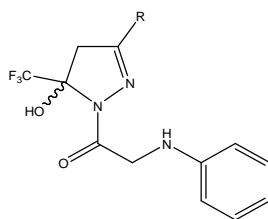
3,4	a	b	c	d	e
R	H	Me	Ph	2-Furil	1-Naftil

3.7.4.1. Purificação dos compostos (4da-4de)

Os compostos **4da-4de** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através da evaporação do solvente. Os compostos (**4da-4db**) foram obtidos em forma de óleo de coloração marrom. Os demais compostos foram obtidos em forma de sólidos (**4dc-4de**), lavados com etanol gelado e isolados como produtos estáveis ao ar e de coloração branca ou amarelada.

A pureza dos compostos **4dc-4de** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 12 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e a análise elementar desses compostos **4da-4de**.

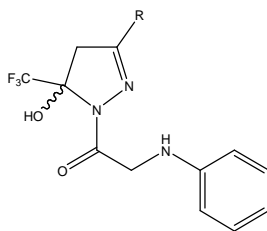
Tabela 12 – Propriedades Físicas dos compostos (**4da-4de**)



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
4da	H	56	[b]	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ (287,24)	50,18	4,21	14,63
					50,32	4,03	14,50

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Amostras oleosas.

Tabela 12 – Propriedades Físicas dos compostos (4da-4de). Continuação.



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
4db	Me	68	[b]	C ₁₃ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ (301,26)	51,83 51,64	4,68 4,78	13,95 14,25
4dc	Ph	91	127-129	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ (363,33)	59,50 59,47	4,44 4,53	11,57 11,47
4dd	2-Furil	40	121-122	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃ (353,30)	54,39 54,35	3,99 4,02	11,89 12,07
4de	1-Naftil	34	157-158	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ (413,39)	63,92 63,86	4,39 4,41	10,16 10,39

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Amostras oleosas.

3.7.4.2. Identificação espectroscópica dos compostos (4da-4de)

A identificação dos compostos **4da-4de** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ ou DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3.7.4.2.1. RMN ¹H e ¹³C {¹H}

O espectro de RMN ¹H do composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4db**) (Figura 12) mostra: um singlete alargado em 7,66 ppm referente a hidroxila ligada ao C-5; um tripleto em 7,06 ppm de constante de acoplamento $J = 7$ Hz referente a dois hidrogênios e um dubleto de contante de acoplamento $J = 8$ Hz em 6,57 ppm referente a três hidrogênios do anel aromático; um singlete em 5,70 ppm referente a um hidrogênio do grupo NH; dois dubletos de constantes de acoplamento $J_{\text{Ha, Hb}} = 16$ Hz em 4,14 e 4,04 ppm referentes aos dois hidrogênios diasterotópicos Ha e Hb, respectivamente, do grupo CH₂; dois dubletos em

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3,41 e 3,05 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento $J_{H-4a, H-4b} = 19$ Hz; e, por fim, um singlete em 2,04 ppm da metila ligada ao anel pirazolínico.

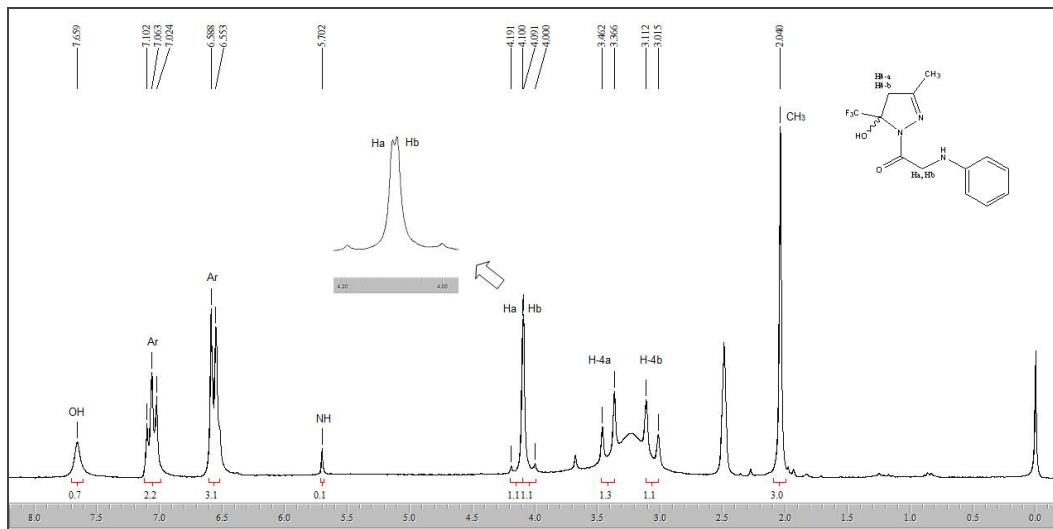


Figura 12. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-(N-fenilglicina)pirazol (**4db**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-(N-fenilglicina)pirazol (**4db**) (Figura 13) apresenta sinal em 171,3 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono C-3 mostra sinal em 155,8 ppm. O carbono aromático ligado ao átomo de nitrogênio (C-NH) apresenta sinal em 147,1 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 129,3; 118,0 e 113,1 ppm. O carbono do CF_3 , mostra um sinal em forma de quarteto em 123,0 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, e o carbono C-5, que está ligado ao grupo CF_3 , outro quarteto em 91,4 ppm com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 33$ Hz. O grupo CH_2 exibe sinal em 46,7 ppm e o carbono C-4 aparece em 46,5 ppm. E o carbono da metila, ligada ao anel pirazolínico, mostra sinal em 15,6 ppm.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

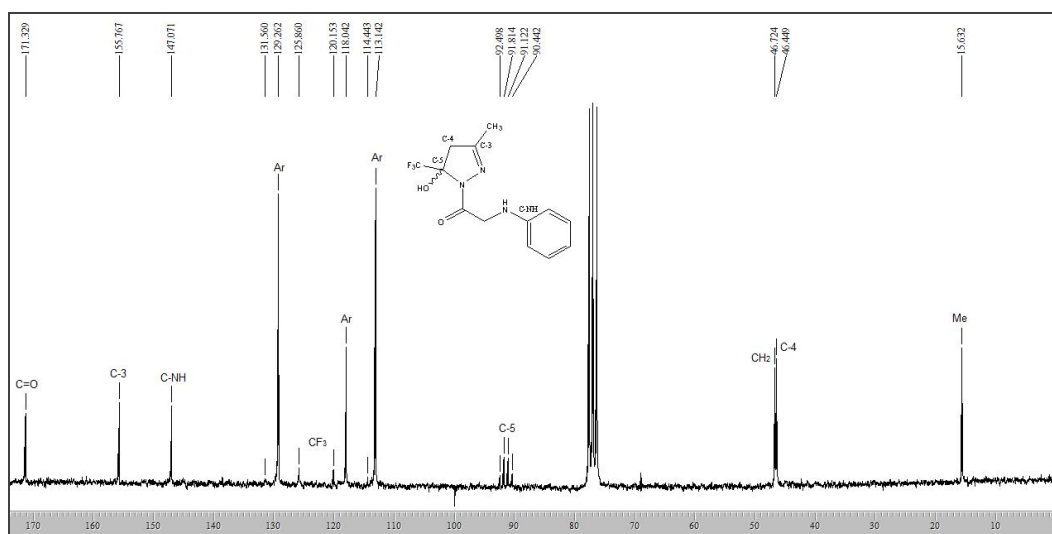
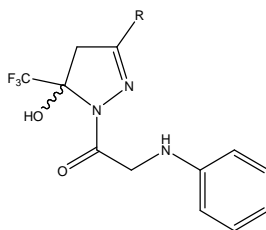


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-(N-fenilglicina)pirazol (**4db**), em CDCl_3 .

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4da-4de** estão descritos na Tabela 13. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo III desta dissertação.

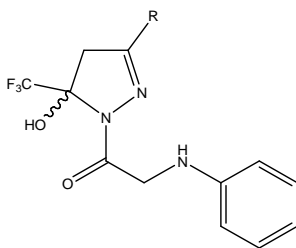
Tabela 13 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4da-4de**.



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
4da	$\text{H}^{\text{bf, df}}$	7,74 (s, 1H, OH); 7,25 (s, 1H, H-3); 7,07 (t, 3H, Ar, $J = 7$); 6,58 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 5,65 (s, 1H, NH); 4,18 (d, 1H, CH_2 , Ha, $J = 16$); 4,08 (d, 1H, CH_2 , Hb, $J = 16$); 3,40 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,12 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		168,3 (C=O); 147,9 (C-3); 145,1 (C-NH); 128,4; 116,0; 112,1 (5C, Ar); 123,0 (q, $^1J = 285$, CF_3); 89,1 (q, $^2J = 33$, C-5); 45,8 (CH_2); 45,5 (C-4).	
4db	$\text{Me}^{\text{af, ce}}$	7,66 (s, 1H, OH); 7,06 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 6,57 (d, 3H, Ar, $J = 8$); 5,70 (s, 1H, NH); 4,14 (d, 1H, CH_2 , Ha, $J = 16$); 4,04 (d, 1H, CH_2 , Hb, $J = 16$); 3,41 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,05 (d, 1H, H-4b, $J = 19$); 2,04 (s, 3H, Me).		171,3 (C=O); 155,8 (C-3); 147,1 (C-NH); 129,3; 118,0; 113,1 (5C, Ar); 123,0 (q, $^1J = 285$, CF_3); 91,4 (q, $^2J = 33$, C-5); 46,7 (CH_2); 46,5 (C-4); 15,6 (Me).	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4da-4de**. (Continuação).



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
4dc	Ph ^{bf,df}	7,98 (s, 1H, OH); 7,86 - 7,84 (m, 2H, Ar); 7,51-7,47 (m, 3H, Ar); 7,08 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 6,62 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 6,57 (t, 1H, Ar, $J = 7$); 5,67 (s, 1H, NH); 4,32 (d, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$); 4,24 (d, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$); 3,88 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,56 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		168,2 (C=O); 151,8 (C-3); 147,9 (C-NH); 130,4; 129,9; 128,4; 126,4; 126,7; 116,0; 112,2 (9C, Ar); 122,9 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 91,0 (q, $^2J = 33$, C-5); 45,9 (CH ₂); 43,9 (C-4).	
4dd	2-Furil ^{bf,df}	8,13 (s, 1H, OH); 7,93 (d, 1H, furil, $J = 2$); 7,11 (d, 1H, furil, $J = 4$); 7,08 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 6,70 (m, 1H, furil); 6,59 (s, 1H, Ar); 6,56 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 5,77 (t, 1H, NH, $J = 6$); 4,24 (dd, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$, $J_{\text{H-NH}} = 11$); 4,17 (dd, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$, $J_{\text{H-NH}} = 11$); 3,80 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,46 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		168,3 (C=O); 148,3 (C-3); 146,0 (C-NH); 145,1; 143,5 (2C, furil); 128,8; 116,1 (3C, Ar); 115,0; 112,3 (2C, furil); 112,2 (2C, Ar); 123,2 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 90,7 (q, $^2J = 33$, C-5); 45,9 (CH ₂); 43,9(C-4).	
4de	1-Naftil ^{bf,df}	9,18 (d, 1H, Ar, $J = 8$); 8,23 (s, 1H, OH); 8,08 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 7,92 (d, 1H, Ar, $J = 8$); 7,78-7,58 (m, 3H, Ar); 7,10 (t, 2H, Ar, $J = 7$); 6,66-6,45(m, 3H, Ar); 5,98 (t, 1H, NH, $J = 6$); 4,45 (dd, 1H, CH ₂ , Ha, $J = 16$, $J_{\text{H-NH}} = 11$); 4,35 (dd, 1H, CH ₂ , Hb, $J = 16$, $J_{\text{H-NH}} = 11$); 4,15 (d, 1H, H-4a, $J = 19$); 3,76 (d, 1H, H-4b, $J = 19$).		168,4 (C=O); 152,4 (C-3); 148,1 (C-NH); 133,4; 131,1; 129,5; 129,1; 128,5; 127,6; 126,1; 125,7; 124,9; 116,1; 112,1 (15C, Ar); 123,0 (q, $^1J = 285$, CF ₃); 90,0 (q, $^2J = 33$, C-5); 46,4 (CH ₂); 46,1 (C-4).	

^aEspectro de RMN de ^1H a 200,13 MHz; ^bEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, ^cEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz; ^dEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz; ^eCDCl₃; ^fDMSO-*d*₆

Para efeitos de comparação entre os diferentes produtos obtidos selecionou-se como exemplo os produtos **4ab-4db** para mostrar os valores gerais de deslocamentos químicos encontrados nos espectros de RMN ^1H dos compostos sintetizados, onde se observa a influência dos diferentes heteroátomos sobre os átomos de hidrogênios nas vizinhanças. Uma maior discrepância nos valores de deslocamentos químicos é observada para o grupo CH₂ (**Ha** e **Hb**) diretamente ligado ao heteroátomo. Pode-se atribuir esta distinção aos diferentes valores de eletronegatividade de 3,44, 2,58 e 3,04

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

características de cada um dos heteroátomos, oxigênio, enxofre e nitrogênio, respectivamente. Sabe-se que átomos mais eletronegativos tendem a exercer uma maior desblindagem do sinal no espectro sobre os hidrogênios vizinhos. Esta afirmação é comprovada pelos valores de deslocamentos químicos obtidos para cada um dos compostos: os produtos **4ab** e **4bb** apresentam os hidrogênios do grupo CH₂ mais desblindados, enquanto os produtos **4cb** e **4db** mostram uma maior blindagem sobre o grupo CH₂ (Figura 14).

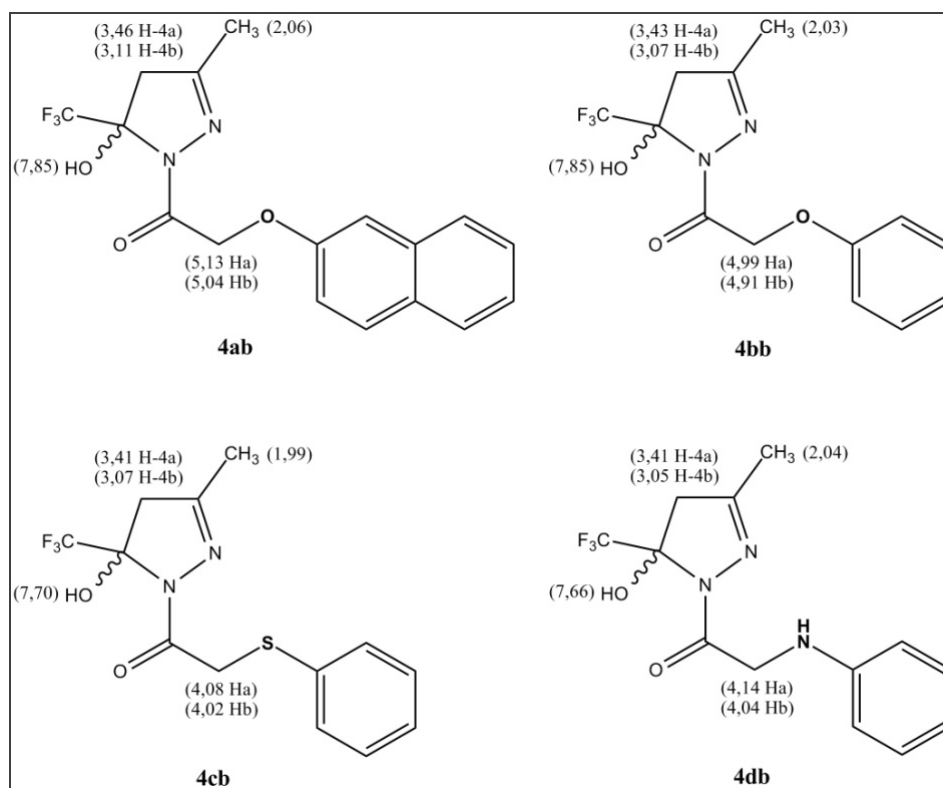


Figura 14. Deslocamentos químicos gerais nos espectros de RMN ¹H encontrados para os novos compostos sintetizados

Além disso, o mesmo grupo CH₂, mesmo distante do centro quiral pirazolínico, apresenta seus hidrogênios (**Ha** e **Hb**) desdobrados no campo magnético mostrando no espectro de RMN ¹H dois dubletos característicos de hidrogênios diastereotópicos, como exemplificado na expansão feita no espectro de RMN ¹H do composto **4cb** (Figura 15).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

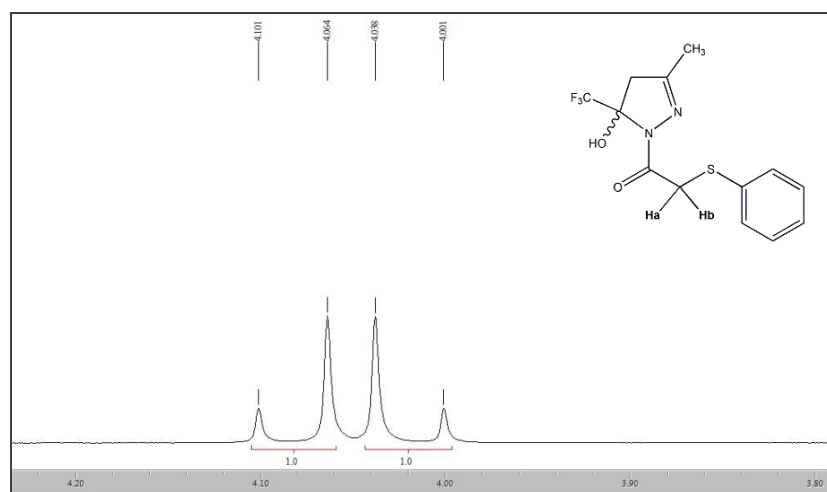


Figura 15. Expansão dos hidrogênios diastereotópicos (**Ha** e **Hb**) no espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz do composto **4cb**, em $\text{DMSO-}d_6$.

A influência dos heteroátomos sobre os carbonos vizinhos nos diferentes compostos sintetizados também pode ser observada nos espectros de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de cada uma das estruturas selecionadas (**4ab-4db**) para esta comparação (Figura 16).

O efeito da eletronegatividade do heteroátomo sobre os carbonos na espectroscopia de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ é semelhante ao observado em RMN ^1H , ou seja, quanto mais eletronegativo for o heteroátomo, maior é a desblindagem do sinal no espectro sofrida pelos carbonos da vizinhança.

Nota-se que o grupo CH_2 é bastante influenciado, uma vez que mostra grandes mudanças nos valores de deslocamento químico ao se variar o heteroátomo vizinho, mantendo um valor muito aproximado nos compostos **4ab** e **4bb** onde o heteroátomo é o oxigênio, enquanto nos compostos **4cb** e **4dc** o sinal referente ao grupo CH_2 se mostra mais blindado devido à menor eletronegatividade dos átomos de enxofre e nitrogênio.

O carbono aromático ligado ao heteroátomo também sofre alterações significativas no deslocamento químico, mostrando-se mais desblindado quando ligado ao átomo de oxigênio (**4ac** e **4bc**). O carbono aromático tem seu sinal mais blindado no espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ quando ligado aos átomos de enxofre (**4cb**) ou nitrogênio (**4db**), menos eletronegativos que o átomo de oxigênio.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

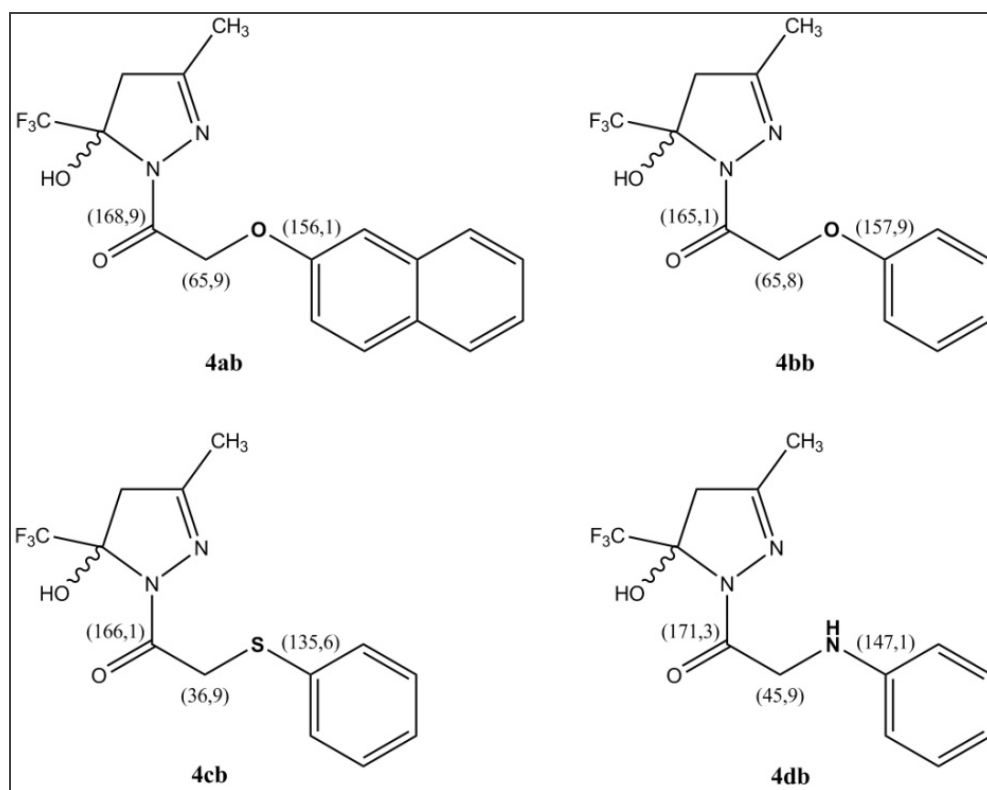


Figura 16. Deslocamentos químicos gerais nos espectros de RMN ^{13}C {H} encontrados para os novos compostos sintetizados

3.8. Espectrometria de Massas

Todos os compostos da série **4aa-4de** apresentaram um padrão de fragmentação, independentemente do heteroátomo presente nestas estruturas. Observando-se o padrão de fragmentação (Esquema 25) e tendo como exemplo o espectro de massas do composto **4cb** (Figura 17), pode-se observar que os principais fragmentos, são: o íon relativo à quebra da ligação entre o grupo CH_2 e o heteroátomo ($m/z=209$); o íon relativo à perda do grupo CH_2 ($m/z=195$), o íon relativo à perda do substituinte metila ($m/z=181$), o íon relativo à perda do grupo $\text{HC}=\text{NH}$ do anel pirazolínico ($m/z=154$); o íon relativo à quebra do grupo CH_2 e a carbonila ($m/z=123$) e o íon relativo a perda do grupo CF_3 ($m/z=69$).

Os espectros de massas dos compostos **4aa-4de** encontram-se no Anexo IV desta dissertação.

Esquema 25:

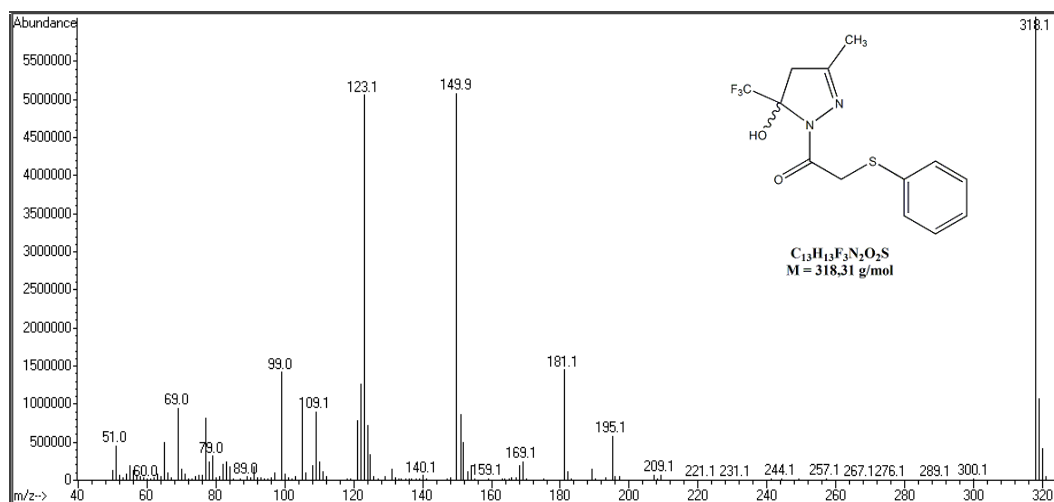
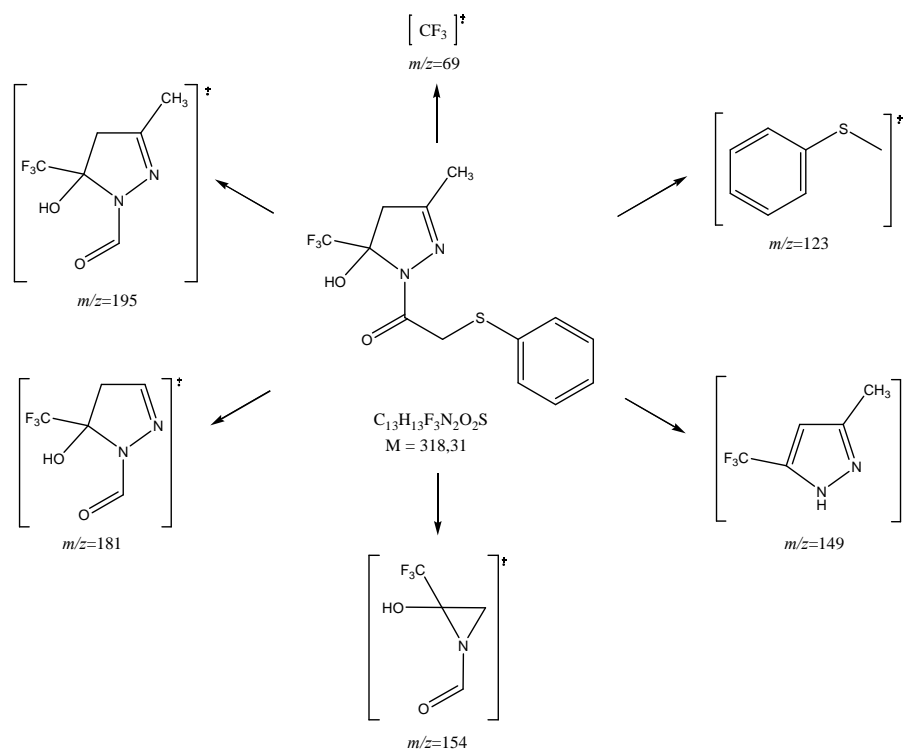


Figura 17. Espectro de massas de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetil pirazol (4b).

3.9. Mecanismo Geral Proposto para Obtenção dos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil-), 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil-, 1-(N-fenilglicina)- Substituídos (4aa-4de)

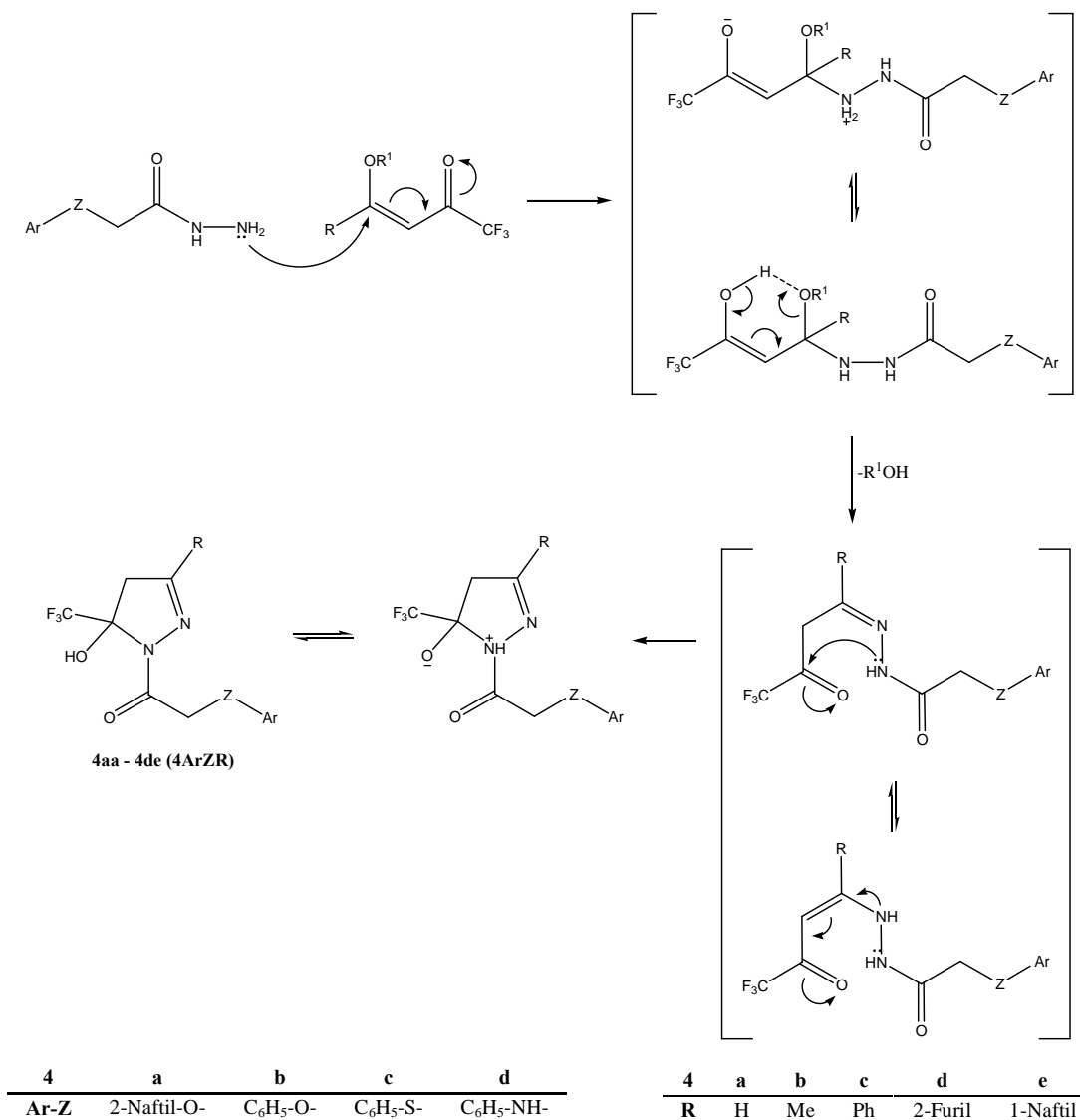
Considerando que a vinil cetona trifluormetilada **3** possui dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e o carbono olefínico C-4 é um centro

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, e que, por sua vez, as hidrazidas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados, que demonstram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, concluiu-se que o primeiro passo da reação foi o ataque nucleofílico do nitrogênio do grupo NH_2 ao carbono olefínico (C-4) com posterior saída do grupamento metoxila. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros.

A partir dessas considerações, podemos propor o mecanismo para as ciclocondensações que levam a obtenção de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4aa-4de**) (Esquema 26).

Esquema 26:



3.10. Atividade Antimicrobiana e Potencial Antioxidante (4aa-4de)

Em colaboração com o Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), da Universidade Federal de Santa Maria-RS, os compostos da série inédita (**4aa-4de**) foram submetidos à avaliação da atividade antimicrobiana, pelo método de microdiluição, na qual se evidenciaram os valores das concentrações inibitórias mínimas (CIM) frente a bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos leveduriformes e filamentosos e algas patogênicas testados, conforme Anexo I.

Também, em colaboração com o Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN), da Universidade Federal de Santa Maria-RS os compostos da série inédita (**4aa-4de**) foram avaliados quanto ao seu potencial antioxidante, pela redução do radical estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH), conforme Anexo II.

3.11. Reação de Desidratação de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis

Diversas metodologias já foram descritas para a desidratação de 5-hidróxi-2-pirazolininas utilizando ácido sulfúrico concentrado ou outros solventes, como: ácido acético/etanol, ácido acético/anidrido acético ou pentóxido de fósforo em clorofórmio, etc.^{37a} Porém, sabe-se que grupos retiradores de elétrons e sensíveis a hidrólise ligados ao N1 da 2-pirazolina, normalmente conduzem à eliminação de água acompanhada da perda do grupo ligado ao N1 [quebra da ligação C(O)-N].^{13a, 37b,c}

Para cada série dos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis foi selecionado um composto para ser desidratado. Todos os compostos escolhidos possuem o substituinte fenila na posição 3 do anel pirazolínico (**4ac-4dc**).

Foram testadas três diferentes metodologias para a desidratação dos compostos **4ac-4dc**: utilizando uma metodologia convencional com ácido sulfúrico concentrado e outra empregando dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST) como agente desidratante, ambas descritas por Bonacorso e col.,^{31,37d} também utilizou-se a metodologia descrita por Padwa³² que utilizava cloreto de tionila para a desidratação de 2-pirazolininas.

A metodologia descrita por Bonacorso e col.³¹ que utiliza o composto a ser desidratado em ácido sulfúrico concentrado (1:4), sob refluxo por 4 h, resultou na mistura de compostos não identificáveis.

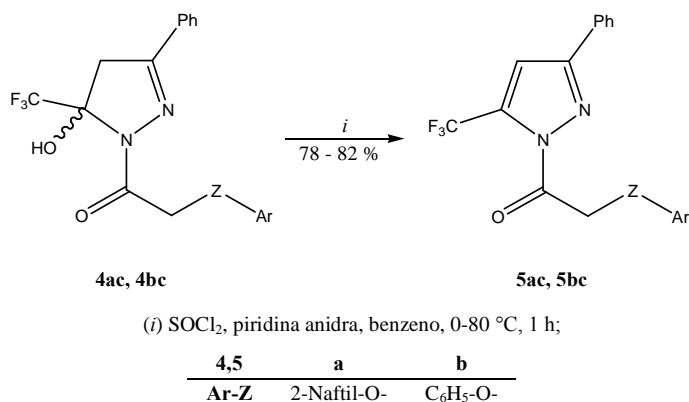
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Assim, utilizou-se outra metodologia de desidratação, também descrita por Bonacorso e col.,^{41d} como um método mais brando e alternativo empregando o (DAST) em diclorometano como solvente, em temperatura ambiente por 24 h. Porém, ao final da reação se obteve uma mistura de compostos não identificáveis.

A metodologia descrita por Padwa,³² e já utilizada em nosso grupo de pesquisa^{37d}, demonstrou ser muito eficiente nesses casos, sendo dessa forma empregada para a reação de eliminação nos compostos **4ac-4dc** (Esquma 27). Essa metodologia utiliza uma mistura de piridina anidra e o composto a ser eliminado em benzeno, resfriado em banho de gelo (~5-10 °C). Adicionou-se, lentamente, gota a gota cloreto de tionila em benzeno, sob refluxo. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio.

Dentre os compostos testados, somente os produtos **4ac** e **4bc** sofreram eliminação, sendo que os outros compostos (**5cc**, **5dc**) não puderam ser isolados, pois mostraram uma mistura não identificável ao final da reação. O insucesso na síntese destes compostos (**5cc**, **5dc**) pode ser devido ao fato de que as metodologias utilizadas interajam na frágil ligação entre o grupo CH₂ e o enxofre no composto **5cc** e que os reagentes utilizados reagiriam também com o grupo NH presente no composto **5dc**.

Esquema 27:



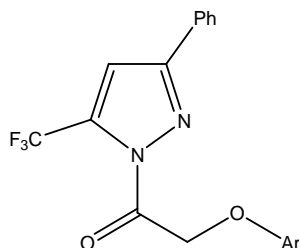
3.11.1. Purificação dos compostos 5ac-5bc

Após o período reacional, os compostos **5ac** e **5bc** foram extraídos com solução de ácido clorídrico (0,1 M) e água destilada, respectivamente. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e os compostos foram obtidos na forma de sólidos estáveis ao ar e de coloração marrom.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A pureza dos compostos **5ac-5bc** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 14 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e a análise elementar desses compostos **5ac-5bc**.

Tabela 14 – Propriedades Físicas dos compostos (**5ac-5bc**)



Nº	Ar	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
5ac	2-Naftil	82	146-150	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ (396,38)	66,33 66,45	4,30 4,02	7,03 6,85
5bc	C ₆ H ₅ -O-	78	125-128	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ (348,32)	62,07 62,30	4,34 4,14	8,04 8,03

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados.

3.11.2. Identificação espectroscópica dos compostos (**5ac-5bc**)

A identificação dos compostos **5ac-5bc** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3.11.3. RMN ¹H e ¹³C {¹H}

O espectro de RMN ¹H do composto 3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**5ac**) mostra: um dubleto de contante de acoplamento $J = 8$ Hz em 8,11 ppm referente a dois hidrogênios do anel aromático; um singlete em 8,03 ppm referente a um hidrogênio aromático; um multiplete entre 7,91-7,81 ppm referente a três hidrogênios aromáticos; um dubleto em 7,55 ppm com constante de acoplamento $J = 6$ Hz referente a três hidrogênios aromáticos; um singlete em 7,54 ppm referente ao hidrogênio vinílico do C-4 do anel pirazolinico; um multiplete entre 7,47-7,30 ppm referente a três hidrogênios aromáticos, e por fim, um singlete em 5,85 ppm referente aos dois hidrogênios do grupo CH₂ (Figura 18).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

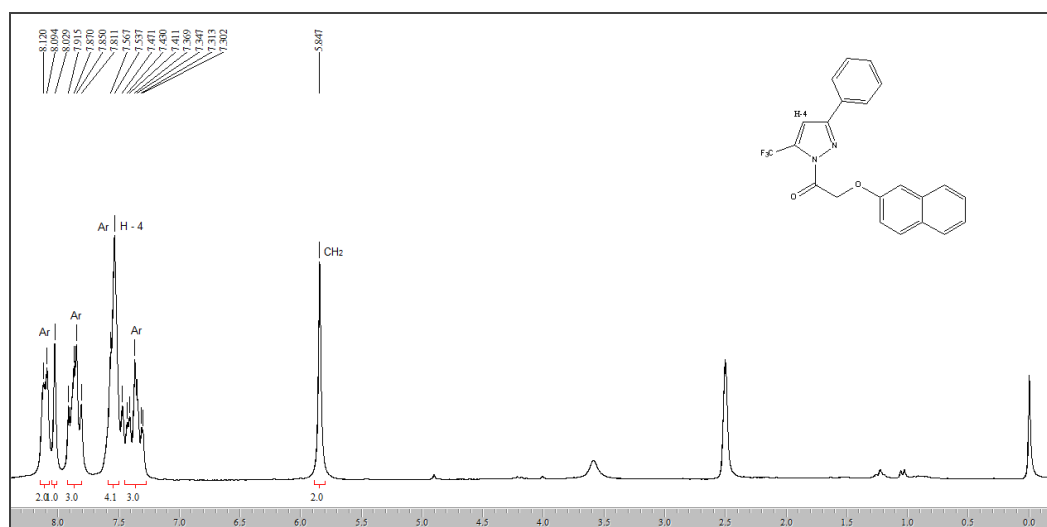


Figura 18. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1H-1-(2-naftoxiacetil) pirazol (**5ac**), em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H}, para o composto 3-fenil-5-trifluormetil-1H-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**5ac**), apresenta sinal em 166,0 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono aromático ligado ao átomo de oxigênio (C-O) apresenta sinal em 155,4 ppm. O carbono C-3 mostra sinal em 153,1 ppm. Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 134,0; 130,1; 129,7; 129,4; 129,0; 128,8; 128,2; 127,4; 127,2; 126,7; 126,4; 123,9; 118,3; 107,4 ppm. O carbono C-5, que está ligado ao grupo CF₃ mostra o quarteto em 133,4 ppm com ²J_{C-CF₃} = 41 Hz e o carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de quarteto em 119,1 ppm, com ¹J_{C-F} = 268 Hz. O C-4 mostra um sinal em 112,1 ppm, enquanto o grupo CH₂ exibe sinal em 66,2 ppm (Figura 19).

Os dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **5ac** e **5bc** estão descritos na Tabela 15. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo III desta dissertação.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

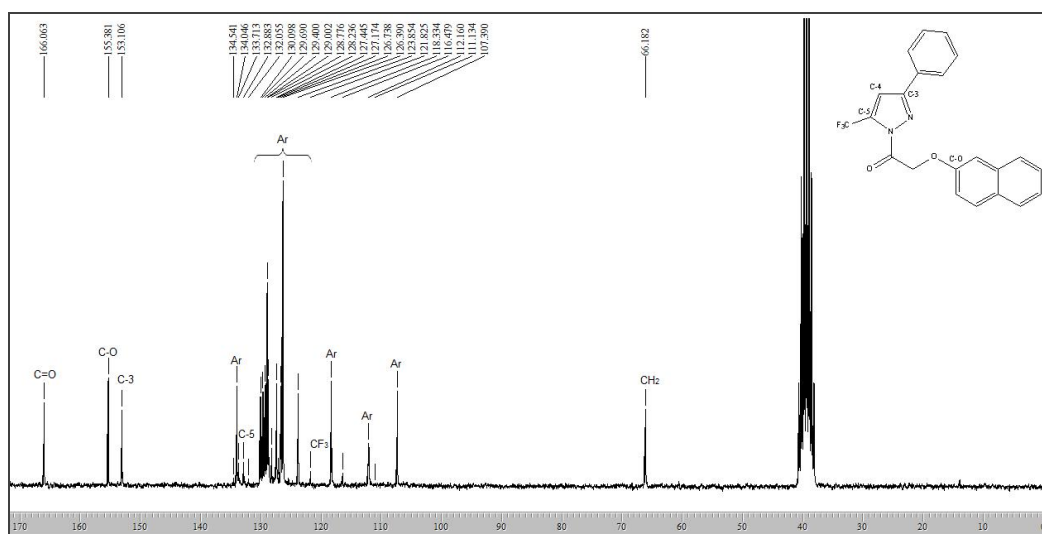
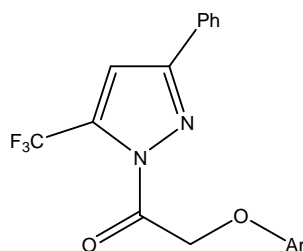


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1H-1-(2-naftoxiacetil) pirazol (**5ac**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 15 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **5ac** e **5bc**.



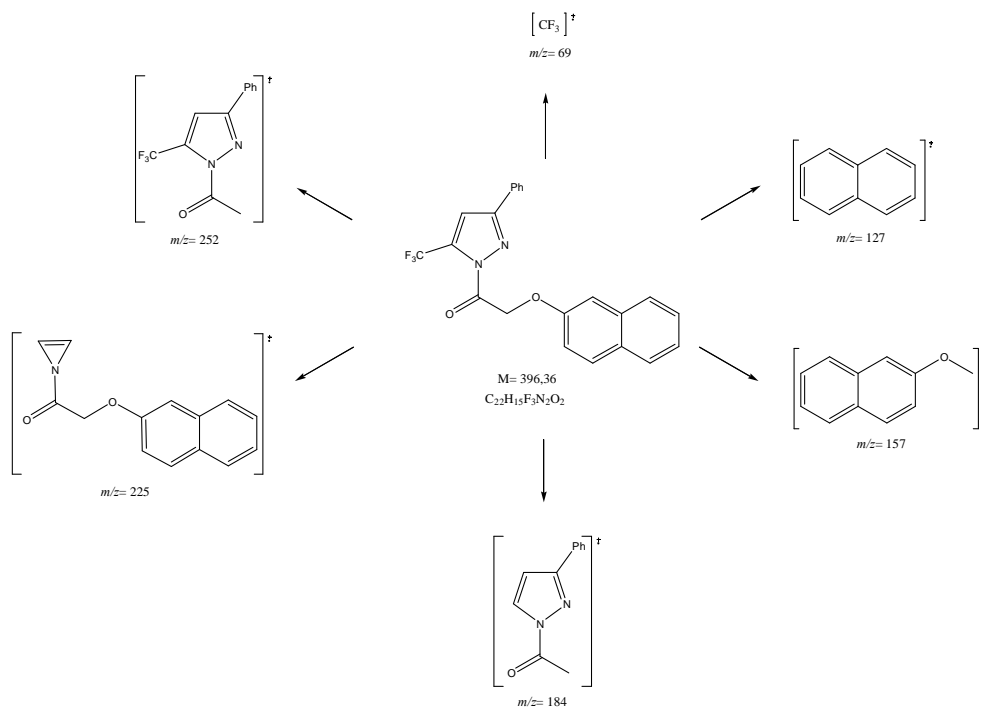
N°	Ar	RMN ^1H		RMN ^{13}C	
		δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
5ac	2-Naftil ^{af, cf}	8,11 (d, 2H, Ar, $J = 8$); 8,03 (s, 1H, Ar); 7,91-7,81 (m, 3H, Ar); 7,55 (d, 3H, Ar, $J = 8$); 7,54 (s, 1H, H-4); 7,47-7,30 (m, 3H, Ar); 5,85 (s, 2H, CH_2).		166,0 (C=O); 155,4 (C-O); 153,1 (C-3); 134,0; 130,1; 129,7; 129,4; 129,0; 128,8; 128,2; 127,4; 127,2; 126,7; 126,4; 123,9; 118,3; 107,4 (15C, Ar); 133,4 (q, $^2J = 41$, C-5); 119,1 (q, $^1J = 268$, CF_3); 112,1 (C-4); 66,2 (CH_2).	
5bc	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-}$ ^{bf, df}	7,87-7,82 (m, 2H, Ar); 7,55-7,42 (m, 3H, Ar); 7,34-7,22 (m, 3H, Ar); 6,99-6,89 (m, 2H, Ar); 6,93 (s, 1H, H-4); 4,68 (s, 2H, CH_2).		165,9 (C=O); 157,4 (C-O); 152,9 (C-3); 129,8; 129,5; 129, 2; 128,7, 126,2; 121,1; 114,6 (9C, Ar); 133,1 (q, $^2J = 41$, C-5); 118,9 (q, $^1J = 268$, CF_3); 111,9 (C-4); 66,0 (CH_2).	

^aEspectro de RMN de ^1H a 200,13 MHz; ^bEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, ^cEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz; ^dEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz; ^e CDCl_3 ; ^f $\text{DMSO-}d_6$

3.11.4. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos **5ac** e **5bc** (Anexo IV) apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. O provável padrão de fragmentação dos compostos **5ac** e **5bc** está representado no Esquema 28 e Figura 20, observado como exemplo o composto **5ac**. Os principais fragmentos são: o íon relativo à quebra da ligação do grupo CH₂ e o heteroátomo ($m/z=252$); o íon relativo à perda do grupo CF₃-C=C-Ph ($m/z=225$), o íon relativo à quebra da ligação do grupo CH₂ e o heteroátomo e a perda do grupo CF₃ ($m/z=184$); o íon relativo à quebra do grupo CH₂ e a carbonila ($m/z=157$); o íon relativo a quebra do grupo naftil ($m/z=127$) e o íon relativo a perda do grupo CF₃ ($m/z=69$).

Esquema 28:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

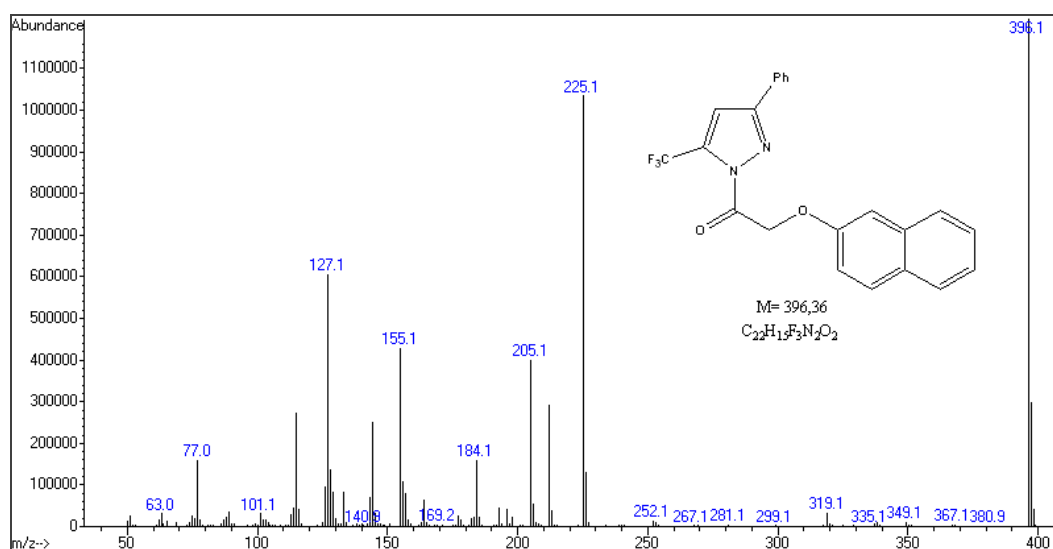


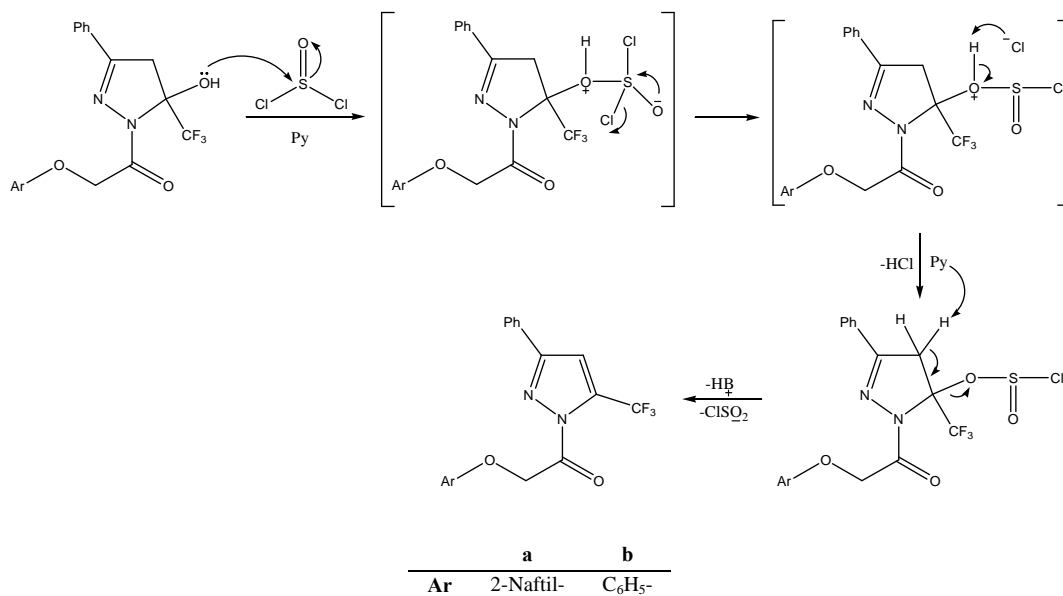
Figura 20. Espectro de massas de 3-Fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-(2-naftoxiacetil) pirazol (**5ac**).

3.12. Mecanismo Geral Proposto para Desidratação dos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4ac** e **4bc**) utilizando Cloreto de Tionila

A desidratação da 2-pirazolina ao pirazol aromático pode ser efetuada com a utilização de cloreto de tionila, em meio básico. O mecanismo proposto para a eliminação de água (Esquema 29) envolve inicialmente a formação de um bom grupo abandonador, o clorossulfito (ClSO_2^-) na posição da hidroxila. A seguir, uma base remove um dos hidrogênios ligados ao C-4 simultaneamente à saída do grupamento ClSO_2^- e à formação de uma ligação dupla entre os carbonos C-4 e C-5. O grupo ClSO_2^- decompõe-se ao gás SO_2 e íon cloreto, o que auxilia a completar a reação.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esquema 29:



MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.³⁸ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1 Reagentes

- 1-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**3**);
- Acetais sintetizados e purificados, conforme técnicas descritas;
- Ácido 4-toluenossulfônico diidratado (Sigma-Aldrich);
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth, Merck)
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Anilina;
- Bromoacetato de etila;
- Carbonato de potássio anidro;
- Carbonato de Sódio Anidro;
- Cetonas em geral;
- Cloreto de tionila (Synth);
- Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST);
- Etil vinil éter;
- Fenol;
- Hidrazina monoidratada;
- 2-Naftol;
- Piridina (Merck);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma-Aldrich);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A. (Vetec);
- Sulfato de Magnésio (Vetec);
- Tiofenol;

4.1.2 Solventes

- Acetona anidra;
- Álcool Etilico (Vetec);
- Álcool Metílico (Vetec);
- Benzeno (Vetec);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Diclorometano (Vetec).

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C {¹H} foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

Os dados de ¹H e ¹³C {¹H}, verificados no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D; 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 mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de ¹H e ¹³C {¹H}, registrados no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram:

SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para (^1H) e 13,7 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 s para (^1H) e 7,6 s para (^{13}C); janela espectral 2400 Hz para (^1H) e 11500 Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

4.2.2 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERTTHERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0 e foram realizados em um dos laboratórios do grupo NUQUIMHE localizado no Prédio 18 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

4.2.3 Cromatografia gasosa-espectrometria de massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C-(30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); 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 por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C, realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas.

4.2.4 Análise elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, Central Analítica, USP, São Paulo.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese de 2-(2-Naftoxiacetato) de etila (1a), 2-Fenoxiacetato de etila (1b), 2-Tiofenoxiacetato de etila (1c) e *N*-Fenilglicinato de etila (1d)

A uma solução de 2-naftol (1,44 g, 10 mmol), de fenol (0,94 g, 10 mmol), de tiofenol* (1,10 g, 10 mmol) ou anilina (0,93 g, 10 mmol) em 50 mL de acetona anidra na presença de carbonato de potássio anidro (1,38g, 10 mmol), adicionou-se gota a gota o bromoacetato de etila (1,67g, 10 mmol). Após a adição, a mistura foi agitada por 6 h, sob refluxo. Ao término do período reacional, a mistura foi filtrada e o excesso de solvente foi retirado em rotaevaporador.

* A reação com tiofenol foi realizada sob atmosfera de argônio.

4.3.2. Síntese de 1-(2-Naftoxiaceto) hidrazida (2a) e 1-Fenoxiaceto hidrazida (2b)

A uma solução do respectivo éster (1a-b) em 40 mL de etanol, adicionou-se a hidrazina monoidratada na proporção de 1:2. A mistura permaneceu em agitação, sob refluxo, por 3 h para o composto 1a e 8 h para o composto 2b. Após o período reacional, o solvente foi evaporado até a metade de seu volume inicial e o produto precipitou em forma de agulhas brancas, sob resfriamento por uma noite. O precipitado foi filtrado e lavado com etanol gelado e isolado sob forma pura.

4.3.3. Síntese de 1-Tiofenoxiaceto hidrazida (2c) e *N*-Fenilglicina hidrazida (2d)

A uma solução do respectivo éster (1c-d) em 40 mL de etanol, adicionou-se a hidrazina monoidratada na proporção de 1:2. A mistura permaneceu em agitação, sob refluxo, por 8 h. Após o período reacional, o solvente foi evaporado e o sólido resultante foi filtrado e lavado com água destilada e etanol gelados, respectivamente. O produto isolado sob a forma de sólido branco puro.

4.3.4. Síntese de acetais-procedimento geral

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

4.3.5. Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (3a-e)

Método A: A partir de enoléteres (3a-b)

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos **3a** e **3b** foram purificados através de destilação, sob pressão reduzida.

Método B: A partir de acetais (3c-e)

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos **3c-e** foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.6. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazóis (4aa-4ae)

A uma solução da respectiva 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-ona (**3a-e**) (1 mmol) em 15 mL de metanol, adicionou-se a 2-(2-Naftoxiaceto)hidrazida (**2a**) (1 mmol), na relação molar de 1:1. A mistura reacional foi agitada por 16 h à temperatura de refluxo. Após esse período, o solvente foi retirado em rotaevaporador e os produtos **4aa** e **4ab** foram recristalizados em uma mistura de solventes acetato de etila e hexano (1:1). Os demais produtos (**4ac-4ae**) foram lavados com etanol gelado. Os produtos foram isolados na forma de sólidos puros e estáveis ao ar, na coloração branca, amarelada ou marrom.

4.3.7. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazóis (4ba-4be)

A uma solução da respectiva 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-ona (**3a-e**) (1 mmol) em 15 mL de metanol, adicionou-se a 2-Fenoxiaceto hidrazida (**2b**) (1 mmol), na relação molar de 1:1. A mistura reacional foi agitada por 16 h à temperatura de refluxo. Após esse período, o solvente foi retirado em rotaevaporador e os produtos **4ba** e **4bb** foram recristalizados em uma mistura de solventes acetato de etila e hexano (1:1). Os demais produtos (**4bc-4be**) foram lavados com etanol gelado. Os produtos foram isolados na forma de sólidos puros e estáveis ao ar, na coloração branca, amarelada ou marrom.

4.3.8. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazóis (4ca-4ce)

A uma solução da respectiva 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-ona (**3a-e**) (1 mmol) em 15 mL de metanol, adicionou-se a 2-Tiofenoxiaceto hidrazida (**2c**) (1 mmol), na relação molar de 1:1. A mistura reacional foi agitada por 16 h à temperatura de refluxo. Após esse período, o solvente foi retirado em rotaevaporador e os produtos sólidos obtidos (**4cc-4ce**) foram lavados com etanol gelado. Estes produtos (**4cc-4ce**) foram isolados na forma de sólidos puros e estáveis ao

ar, na coloração branca, amarelada ou marrom. Os demais produtos (**4ca-4cb**) foram obtidos em forma de óleos puros de coloração amarelada.

4.3.9. Síntese de 3-Alquil[aril(heteroaril)]-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazóis (**4da-4de**)

A uma solução da respectiva 4-alkil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-ona (**3a-e**) (1 mmol) em 15 mL de metanol, adicionou-se a *N*-fenilglicina hidrazida (**2d**) (1 mmol), na relação molar de 1:1. A mistura reacional foi agitada por 16 h à temperatura de refluxo. Após esse período, o solvente foi retirado em rotaevaporador e os produtos sólidos obtidos (**4dc-4de**) foram lavados com etanol gelado. Estes produtos (**4dc-4de**) foram isolados na forma de sólidos puros e estáveis ao ar, na coloração branca, amarelada ou marrom. Os demais produtos (**4da-4db**) foram obtidos em forma de óleos puros de coloração marrom.

4.3.10. Síntese de 3-Fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**5ac-5bc**)

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, funil de adição e agitação magnética, adicionou-se o composto a ser desidratado (**4ac-4bc**) (2,6 mmol) em piridina (33,8 mmol) e benzeno (50 mL) resfriada em banho de gelo (~5-10 °C), foi adicionado uma solução de cloreto de tionila (16,8 mmol) em benzeno (25 mL), após a adição, retirou-se o banho de gelo e a solução resultante foi elevada lentamente a temperatura ambiente e, então foi refluxada por 1 h, seguida de extração com água ácida (0,1M) (2 x 20 mL), água destilada (1 x 20 mL) e benzeno (2 x 50 mL). Posteriormente a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, o solvente foi evaporado e os compostos foram recristalizados em etanol.

CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

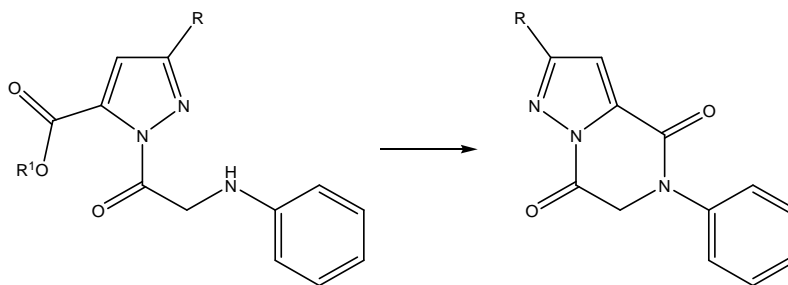
Considerando-se os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando-se os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- i) Desenvolveu-se uma rota simples, eficiente e regioselectiva para a obtenção de uma série inédita de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil-) (**4aa-4ae**), 1-fenoxiacetil- (**4ba-4be**), 1-tiofenoxiacetil- (**4ca-4ce**) e 1-(*N*-fenilglicina)- (**4da-4de**) substituídos, através da reação de ciclocondensação entre hidrazidas (**2a-d**) e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3a-e**). Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 34-96 %.
- ii) Os compostos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4ac-4bc**) foram passíveis de desidratação utilizando cloreto de tionila e conduziram com sucesso aos compostos **5ac** e **5bc**, preservando a ligação amídica entre o N1 pirazolinico e a carbonila hidrazídica, isolando-se compostos sólidos, puros e com rendimentos de 82 e 78 %, respectivamente.
- iii) Na determinação da concentração inibitória mínima (CIM), das séries dos compostos **4aa-4de**, pelo método de microdiluição em caldo, somente as concentrações maiores ou iguais 100 µg/mL inibiram o crescimento das bactérias, fungos e alga testados.
- iv) Através do teste de atividade antioxidante, pelo método DPPH qualitativo, observou-se que dentre os compostos testados (**4aa-4de**), os produtos **4aa** (Ar = 2-naftil, Z = O, R = H), **4ba** (Ar = C₆H₅-O-, Z = O, R = H), **4ca**, **4cd** (Ar = C₆H₅-O-, Z = S, R = H, 2-furil), **4da**, **4dd** e **4de** (Ar = C₆H₅-O-, Z = NH, R = H, 2-furil, 1-naftil) apresentaram-se ativos como trapeadores do radical livre DPPH, por esse *screening*, até mesmo nas menores concentrações testadas (10 µg/mL).

5.1. Sugestões para a Continuidade do Trabalho

- Estudar a possibilidade de reprodução deste trabalho abordando sistemas triclorometil substituídos.
- Uma vez que várias publicações descrevem a conversão $\text{CCl}_3 \rightarrow \text{CO}_2\text{Et}$, obter ésteres 3-alkil[aril(heteroaril)]-5-carboxialquil-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazóis e a partir destes, promover a ciclização intramolecular pelo ataque do grupo NH à carbonila do respectivo éster pirazolínico (Esquema 30).

Esquema 30:



- Dar continuidade ao estudo das atividades biológicas dos compostos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis sintetizados (**4aa-4de**), uma vez que substâncias semelhantes têm sido utilizadas principalmente como anti-inflamatórios e analgésicos.
- Avaliar a capacidade antioxidante quantitativa dos compostos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis sintetizados (**4aa-4de**) através da determinação da EC_{50} , ou seja, a concentração da amostra que causa 50% da inibição do padrão DPPH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
2. (a) Lednecer, D.; Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-4. (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
3. Hudson, J.; *The history of chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, 1992.
4. Wagstaff, A. J.; Faulds, D.; Goa, K. L. *Drugs* **1994**, *47*, 153.
5. (a) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116. (b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113. (c) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936. (d) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (e) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27.
6. (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984**. (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
7. (a) Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H.; *Química Farmacêutica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; **1988**, 244. (b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed, Porto Alegre; **2001**.
8. Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 3,5.
9. Zelenin, K. N. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 519.
10. Penning, T. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
11. Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1935.
12. (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. *G. J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270. (d) Kamiori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kosbuschi, T. *Synthesis*, **1986**, *4*, 340.
13. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499. (c) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G. Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 24. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (e) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 298. (g) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.
14. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (c) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226.
15. (a) Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753. (b) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246. (c) Zhao, Y.; Bacher, A.; Illarionov, B.; Fischer, M.; Georg, G.; Ye, Q.; Fanwick, P. E.; Franzblau, S. G.; Wan, B.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5297. (d) Martins M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
16. Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 1109.
Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications* Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
17. Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
18. Lin, P., Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
19. Schetinger, M. R. C.; Porto, N. M.; Moretto, M. B. *Neurochem. Research.* **2000**, *25*, 919.
20. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, CID [156391](#), acessado em 22.02.2011.
21. Masunari, A.; Tavares, L. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4229.
22. El-Sayed, W. A.; Fathi, N. M.; Gad, W. A.; El-Ashry, E. S. H. *J. Carbohydrate Chem.* **2008**, *27*, 357.
23. Pattan, S. R.; Rabara, P. A.; Pattan, J. S.; Bukitagar, A. A.; Wakale, V. S., Musmade, D. S. *Indian J. Chem., Sec B* **2009**, *48B*, 1453.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

24. (a) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384; (b) 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.
25. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P., Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2004**, *1*, 391. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *266*, 100 e referências citadas.
26. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
27. Singh, S.P.; Kumar, D.; Jones, B.G.; Threadgill, M.D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.
28. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (8), 1457.
29. Pashkevich, K. I.; Khomutov, O. G.; Sevenard, D. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1144.
30. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossato, M.; Sant`anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
31. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.
32. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.
33. Palaska, E.; Sahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok, G. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 101.
34. (a) Husain, A.; Ajmal, M. *Acta. Pharm.* **2009**, *59*, 223. (b) Fun, H. K.; Quah, C. K.; Isloor, A. M.; Sunil, D.; Shetty, P. *Acta Cryst.* **2010**, *66*, 53.
35. (a) Ragavan, R. V.; Vijayakumar, V.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3852. (b) Peng, H. C. Y.; Ni, N.; Li, M.; Choudhary, G.; Chou, H. T.; Lu, C.-D.; Tai, P.; Wang, B. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1457. (c) Yildirim, A.; Çetin, M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1279. (d) Dong, W. L.; Huang, G. Y.; Li, Z. M.; Zhao, W. G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2009**, 2058.
36. (a) Sammaiah, G.; Sarangapani, M. *Asian J. Chem.* **2008**, *20*, 75. (b) Siddiqui, N.; Alam, M. S.; Ahsan, W. *Acta Pharm.* **2008**, *58*, 445. (c) Gudasi, K. B.; Patil, M. S.; Vadavi, R. S.; Shenoy, R. V.; Patil, S. A., Nethaji, M. *Spectrochimica Acta Part A* **2007**, *67*, 172.
37. (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wasowski, A. D.;

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (c) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759. (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
38. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
39. Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. *Microbiologia Médica*, 5^a ed., MMVI Elsevier Espanha, S.A., **2007**, p.357-367.
40. Trabulsi, L. R.; Alterthum, F. *Microbiologia*, 4^a ed, São Paulo: Atheneu, **2005**, 697.
41. Cowan, M. M. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 564.
42. Mahady, G. B. *Current Pharmaceutical Design*, **2005**, *11*, 2405.
43. Fuentefria, D. B.; Ferreira, A. E.; Graf, T.; Corção, G. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2008**, *41*, 470.
44. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Procaríotos: Domínios Bactéria e Archaea*. In: *Microbiologia*, 8^a ed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, p.304-333.
45. Murray, P. R.; Drew, W. L.; Kobayashi, G. S. *Enterobacteriaceae*. In: *Microbiologia Médica*, 4^a ed., Ed. Guanabara-Koogan S. A., **2004**, p.250-264.
46. (a) Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Os Eucariotos: Fungos, Algas, Protozoários e Helminthos*. In: *Microbiologia*, 8^a ed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, p.334-375; (b) Tortora, G. J. *Drogas antimicrobianas*. In: *Microbiologia*, 8^a ed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, 67.
47. Murray, P. R.; Drew, W. L.; Kobayashi, G. S. *Micoses Oportunistas*. In: *Microbiologia Médica*, 4^a ed., Ed. Guanabara-Koogan S. A., **2004**, 626.
48. http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2008/miller_melo/index.htm acessado em 16/06/2011.
49. Fallon, J. P.; Reeves, E. P.; Kavanagh, K. *Microbiology* **2011**, *157*, 1481.
50. Roesler, U.; Hensel, A. *J. Clin. Microbiol.* **2003**, *41*, 1181.
51. Bueno, V. F. F.; Mesquita, A. J.; Filho, F. C. D. *Ciência Animal Brasileira* **2006**, *7*, 273.
52. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2002**. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard; 2nd ed. CLSI document M31-A2, Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

53. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2008**. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: approved standard; 3th ed. CLSI document M27-A3. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
54. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2008**. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous Fungi: approved standard, 2nd ed. CLSI document M38-A. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
55. Hostettmann, K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C. Princípios Ativos de Plantas Superiores. Série de textos da Escola de Verão em Química, IV, Ed. UFSCar, São Carlos, **2003**.
56. Goodman, L. S.; Gilman, A. “The Pharmacological Basis of Therapeutic”, **1990**, 8^a ed., 1018.
57. Molineux, P. *Songklanakarín Journal of Science Technology*, **2003**, 26:2, 211.
58. Choi, C. W.; Kim, S. C.; Hwang, S. S.; Choi, B. K.; Ahn, H. J.; Lee, M. Y.; Park, S. H. *Plant Science*, **2002**, 163, 1161.
59. Çakir, A.; Mavi, A.; Kazaz, C.; Yildirim, A.; Küfrevioğlu, I. *Turk J. Chem.* **2006**, 30, 483.

ANEXO I

7. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA *in vitro*

Os antimicrobianos são agentes que têm a capacidade de inibir o crescimento de micro-organismos. São, portanto, indicados para o tratamento de infecções microbianas suscetíveis. Um dos conceitos importantes que deve ser lembrado ao considerar o uso dos antimicrobianos é a potência ou concentração inibitória mínima (CIM), do inglês "Minimum Inhibitory Concentration" (MIC). A CIM é a menor concentração de antimicrobiano necessária para inibir o crescimento microbiano (bacteriostática/fungistática/algistática) em determinado meio de cultura, de forma que, quanto menor o valor da CIM, maior a atividade.

7.1. Parte Experimental

7.1.1 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) através da Microdiluição em Caldo

A atividade antimicrobiana de uma substância pode ser descrita com base em parâmetros como CIM. Estes parâmetros são obtidos sob condições padronizadas podendo ser utilizados na avaliação de substâncias puras, extratos vegetais, óleos essenciais, etc. Neste estudo empregou-se a técnica de microdiluição em caldo.

Os micro-organismos utilizados neste teste foram cepas catalogadas na coleção ATCC (American Type Culture Collection), incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos leveduriformes, fungos filamentosos e uma alga e estão descritos na Tabela 16. Os micro-organismos sem referência são isolados clínicos, mantidos na coleção do Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI).

Tabela 16 – Micro-organismos Indicadores

Características	Micro-organismos	ATCC
Gram-positivo	<i>Staphylococcus aureus</i>	29213
Gram-negativo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853
	<i>Escherichia coli</i>	35218
Fungos	<i>Candida albicans</i>	28367
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	204305
Alga	<i>Prototheca zopfii</i>	-

7.1.2. Micro-organismos patogênicos

7.1.2.1. Bactérias gram-positivas

A espécie *Staphylococcus aureus* é descrito como cocos gram-positivos, patógenos primários ou oportunistas que acometem homens e animais.³⁹ São amplamente distribuídos na natureza e fazem parte da microbiota normal da pele e mucosas.⁴⁰

S. aureus está geralmente envolvido nas infecções humanas tanto de origem comunitária quanto hospitalar e se encontra em várias partes do corpo como garganta, fossas nasais, intestinos e pele.⁴⁰⁻⁴² Causa infecções cutâneas como impetigo, foliculite, furúnculos, infecções em ferimentos, infecções mediadas por toxinas como intoxicações alimentares e a síndrome do choque tóxico. Esta é uma infecção rara, extremamente grave, caracterizada por febre alta, vômitos, pneumonia, endocardite, artrite séptica, podendo ocasionar o óbito.³⁹

7.1.2.2. Bactérias gram-negativas

A espécie *Pseudomonas aeruginosa* é a mais comum do seu gênero e caracteriza-se por ser um bacilo gram-negativo, não fermentador da glicose, móvel e aeróbio obrigatório. Está amplamente distribuída no ambiente e é encontrada no solo, na vegetação, na matéria orgânica em decomposição e na água. Também, é encontrada em ambientes hospitalares e úmidos, como banheiros e lavabos.³⁹ É responsável por infecções em diversos sítios do corpo humano, particularmente em pacientes imunocomprometidos, sendo capaz de persistir por longos períodos em ambientes adversos e desenvolver resistência a agentes antimicrobianos.⁴³

O gênero *Escherichia* conta com cinco espécies, das quais *E. coli* é a mais comum e clinicamente importante.⁴⁵ A *E. coli* é uma bactéria anaeróbica facultativa, considerada um dos habitantes mais comuns do trato intestinal,⁴⁸ com variado grau de virulência. Faz parte da microbiota normal, mas esse micro-organismo pode estar associado a uma variedade de doenças, incluindo infecções do trato urinário, gastroenterite, meningites neonatais, bacterianas e sepsé.⁴⁴

7.1.2.3. Fungos

Entre os fungos leveduriformes, *Candida albicans* é uma espécie muito freqüente que faz parte da microbiota normal do homem, acometendo sobretudo pacientes imunocomprometidos, com espectro clínico variando desde infecções superficiais da pele até infecções sistêmicas potencialmente fatais.⁴⁷ As candidíases ocorrem frequentemente em diabéticos, recém-nascidos, pacientes com imunodeficiência adquirida (AIDS) e indivíduos fazendo uso prolongado de antibacterianos de amplo espectro ou corticosteróides.⁴⁶

Aspergillus fumigatus é um fungo filamentosos e saprófita presente no ar atmosférico e habitante da mucosa das vias respiratórias humanas. Está amplamente distribuído pelo ambiente, principalmente no solo, e é capaz de induzir doenças em pacientes com doenças pulmonares pré-existentes ou sob terapia imunossupressora utilizada no transplante de órgãos. Devido ao seu tamanho reduzido, ele pode ser inalado para dentro dos alvéolos pulmonares e iniciar uma infecção se o sistema imunológico está deficiente ou fraco.⁴⁸⁻⁴⁹

7.1.2.4. Algas patogênicas

O gênero *Prototheca* spp. inclui algas aclorofiladas que se encontram amplamente distribuídas na natureza, principalmente em locais úmidos e ricos em matéria orgânica. As algas do gênero *Prototheca* estão associadas a infecções no homem e animais, clinicamente similares as infecções fúngicas. Dentre as espécies patogênicas, *Prototheca zopfii* merece destaque.⁵⁰

P. zopfii é imóvel, aeróbia, utiliza a glicose como fonte de carbono, apresenta morfologia celular esférica ou oval, com diâmetro variável entre sete e trinta µm e reprodução assexuada.⁵¹ Sugere-se que a ausência de clorofila poderia ter conferido potencial patogênico às espécies do gênero *Prototheca*, em virtude da necessidade de fonte heterotrófica de nutrientes. Por isso, destaca-se entre os agentes ambientais da mastite bovina e caprina, principalmente em decorrência da gravidade das lesões causadas no tecido mamário e das limitações terapêuticas.⁵⁰⁻⁵¹

As infecções humanas por *P. zopfii* devem-se, sobretudo a implantação traumática dos agentes nos tecidos subcutâneos. Em animais, o contato do úbere com o

silos ou águas contaminadas favorece a ascensão desses micro-organismos, determinando mastites.⁵¹

7.1.3. Meios de cultura empregados

Os meios de cultura utilizados foram de procedência Merck ou Difco e encontram-se descritos, a seguir:

- a) *Ágar batata-dextrose* (para cultivo de fungos filamentosos): infusão de batata desidratada (4,0 g), dextrose (20,0 g), ágar (15,0 g), água destilada q.s.p. (1000,0 mL).

Os compostos foram solubilizados em água e aquecidos até ebulição; a seguir foram esterilizados por autoclavação a 120°C por 15 minutos.

- b) *Ágar Müller-Hinton* (para cultivo de bactérias): infuso de carne (300 g), caseína hidrolisada (17,5 g), amido (1,5 g), ágar-ágar (17,0 g), água destilada (1000,0 mL).

Preparado conforme as instruções do fabricante: reidratação de 38,0 g em água destilada, seguida de esterilização em autoclave por 15 minutos a 120°C.

- c) *Ágar Sabouraud* (para cultivo de fungos leveduriformes e da alga): peptona (10,0 g), dextrose (40,0 g), ágar-ágar (15,0 g), água destilada (1000,0 mL).

Reidratou-se 65,0 g do meio em 1000,0 mL de água destilada, com aquecimento até a fusão do ágar. Posteriormente, cerca de 5,0 mL foram distribuídos em tubos de ensaio 16 x 150 mm e esterilizados em autoclave a 120 °C por 20 minutos. Após a esterilização, os tubos foram mantidos inclinados até a sua solidificação.

- d) *Caldo Müller-Hinton* (para cultivo de bactérias): infuso de carne (300 g), caseína hidrolisada (17,5 g), amido (1,5 g), água destilada (1000,0 mL).

Preparado conforme as instruções do fabricante: reidratação de 38,0 g em água destilada, em seguida esterilização em autoclave por 15 minutos a 120 °C.

e) *Caldo RPMI 1640* (para cultivo de fungos): caldo RPMI 1640 liofilizado (10,0 g), carbonato de sódio (2,0 g), tampão MOPS (34,53 g), água destilada q.s.p. 1000 ml.

O meio liofilizado foi solubilizado em 600 ml de água destilada com leve agitação; a seguir, o tampão MOPS foi agregado. O volume de água foi completado após o pH ter sido ajustado a 7,0 com hidróxido de sódio 1N. Finalmente, o meio foi esterilizado por filtração.

7.1.4. Avaliação da Atividade Antimicrobiana

7.1.4.1. Técnica M31-A2⁵² (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados frente a bactérias patogênicas

A técnica M31-A2⁵² é utilizada na determinação da susceptibilidade de bactérias a agentes antibacterianos; os ensaios foram realizados em duplicata e utilizando-se como padrão um controle de crescimento positivo.

7.1.4.1.1. Preparação do inóculo

As bactérias foram incubadas em Müller-Hinton a 35 °C durante 24 h. Depois de decorrido este período, foi preparada uma suspensão dos microrganismos em salina 0,85 % estéril ajustando-se a turvação visualmente de acordo com o tubo nº 0,5 da escala MacFarland. A suspensão foi, então, diluída a 1:50 no meio Müller-Hinton, pipetando-se 0,01 mL da suspensão em 0,5 mL do meio, caracterizando um inóculo prévio. Esse inoculo prévio foi novamente diluído 1:20 no meio, utilizando-se 0,1 mL do inóculo em 1,9 mL do meio.

7.1.4.2. Técnica M27-A3⁵³ (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) frente a fungos leveduriformes

A técnica M27-A3⁵³ é utilizada para determinação da susceptibilidade de fungos leveduriformes; a agentes antifúngicos. Esta técnica foi aqui empregada para avaliação

da atividade antifúngica dos compostos sintetizados, frente a fungos leveduriformes e a alga *Prototheca* sp.

7.1.4.2.1. Preparação do inóculo

As leveduras foram incubadas em ágar Sabouraud a 30 °C durante 24 h. Depois de decorrido este período, foi preparada uma suspensão dos microrganismos em salina 0,85 % estéril ajustando-se a turvação visualmente de acordo com o tubo nº 0,5 da escala MacFarland. A suspensão foi, então, diluída a 1:50 no meio RPMI-1640, pipetando-se 0,01 mL da suspensão em 0,5 mL do meio, caracterizando um inóculo prévio. Esse inoculo prévio foi novamente diluído 1:20 no meio, utilizando-se 0,1 mL do inóculo em 1,9 mL do meio.

7.1.4.3. Técnica M38-A⁵⁴ (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da CIM dos compostos sintetizados para fungos filamentosos

A técnica M38-A⁵⁴ é preconizada para a determinação da susceptibilidade de fungos filamentosos a agentes antifúngicos; os quais foram realizados em duplicata, utilizando-se como padrão um controle de crescimento positivo.

7.1.4.3.1. Preparação do inóculo

Utilizou-se conídios e esporangiósporos como inóculos. Para induzir a formação de conídios e esporangiósporos, os fungos foram incubados em tubo com ágar batata-dextrose a 35 °C por 7 dias. Decorrido esse período, as colônias foram cobertas com aproximadamente 1 mL de salina 0,85 % estéril, agitando-se a superfície da colônia com cuidado com a ponta de uma pipeta de Pasteur; uma gota de TWEEN 20 foi adicionada para facilitar a preparação da suspensão. Esta etapa foi adaptada, utilizando-se uma solução salina com TWEEN 20 0,025 % estéril no preparo da suspensão. A mistura resultante de conídios ou esporangiósporos e /ou fragmentos de hifas foi transferida para um tubo estéril, esperando-se de 3 a 5 minutos para que partículas mais pesadas sedimentassem. O sobrenadante foi recolhido e agitado num agitador mecânico por 15 segundos. A densidade foi então ajustada em espectrofotômetro a 530 nm, até atingir 80 a 82 % de transmitância (0,09 a 0,11 de absorbância).

A suspensão foi diluída a 1:50 no meio de cultura, finalizando a etapa de preparação do inóculo.

7.1.5. Preparação dos compostos sintetizados para a avaliação da atividade antimicrobiana

Uma alíquota de cada composto foi dissolvida em 1 mL de uma mistura de DMSO:MEIO (1:7) de maneira a se obter uma solução estoque a 6,4 mg/mL (Solução I). A seguir, esta solução I foi diluída a 1:4 em caldo RPMI 1640, resultando na concentração de 1600 µg/ml (Solução II).

Na seqüência, distribuiu-se volumes de 100 µL de caldo RPMI nas microplacas, nos poços das linhas 2 a 10. Na linha 1 distribuiu-se volumes de 200 µL da Solução II. A seguir, procedeu-se as diluições ao dobro, transferindo-se volumes de 100 µL dos poços da primeira linha para a segunda e, assim sucessivamente, até a linha 10; os volumes finais foram desprezados. Neste momento as placas poderiam ser utilizadas ou, se não, armazenadas a -10°C até o uso. No momento do uso, cada poço recebeu um volume de 100 µL do caldo RPMI 1640 contendo o inóculo já padronizado. Esta adição determinou que a concentração final nos poços variasse de 1600 a 3,125 µg/mL.

7.1.6. Inoculação no meio de cultura

Cada cavidade da placa de microdiluição já contendo 0,1 mL da concentração do antifúngico foi inoculada com 0,1 mL da suspensão preparada conforme descrito acima. Esta etapa dilui a concentração da droga, a densidade do inóculo e o diluente (quando usado) às concentrações finais desejadas para o teste. A cavidade do controle positivo deve conter 0,1 mL do inóculo e 0,1 mL meio e do diluente na mesma proporção em que este foi encontrado na cavidade contendo a maior concentração do agente antifúngico, mas sem a presença do mesmo.

7.1.7. Leitura do teste

A leitura do teste foi realizada depois de transcorrido o período de incubação preconizado por cada metodologia para cada tipo de micro-organismo (bactérias, fungos leveduriformes, fungos filamentosos e alga). A leitura foi realizada mediante

comparação visual com o controle de crescimento positivo, determinando-se como CIM a menor concentração da(s) substância(s) testada(s) onde não foi visualizado crescimento do micro-organismo.

A interpretação dos resultados foi baseada nos *breakpoints* do imipenem para bactérias patogênicas, enquanto foram utilizados fluconazol para fungo leveduriformes e anfotericina B para fungos filamentosos e a alga, todos de acordo com as técnicas M31-A2,⁵⁶ M27-A3,⁵⁷ e M38-A,⁵⁸ respectivamente.

7.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

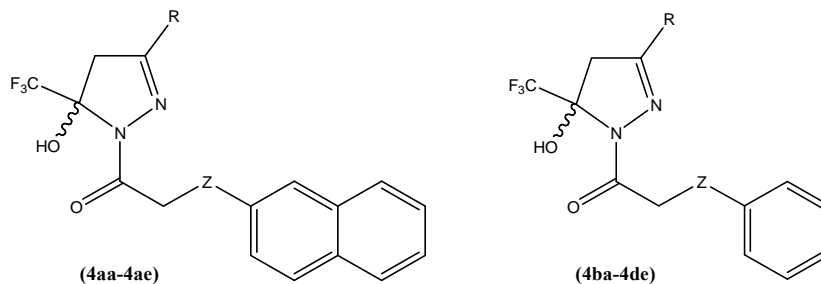
A determinação da atividade antimicrobiana ocorreu pelo método de microdiluição em caldo da série de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 1-(2-naftoxiacetil-), 1-fenoxiacetil-, 1-tiofenoxiacetil-, 1-(*N*-fenilglicina)- substituídos (**4aa-4de**). O resultado desta determinação foi a formação de algumas zonas de inibição para bactérias gram-positivas e gram-negativas, para os fungos leveduriformes e filamentosos testados e para a alga testada, conforme mostrado pela Tabela 17.

Os compostos **4aa-4be** (Ar = 2-naftil, C₆H₅-O-, Z = O) mostraram inibição contra os micro-organismos testados somente em concentrações iguais ou superiores a 400 µg/mL.

Dentre os compostos **4ca-4ce**, o produto **4cb** (Ar = C₆H₅-O-, Z = S e R = Me) mostrou a melhor atividade desta série contra o fungo leveduriforme *Candida albicans* em uma CIM de 100 µg/mL, conferindo atividade fungicida nesta concentração.

No entanto, os melhores resultados foram obtidos com a série **4da-4de**, onde os compostos **4da**, **4db** e **4dc** (Ar = C₆H₅-O-, Z = NH e R = H, Me, Ph) mostraram uma CIM de 200, 100 e 100 µg/mL, respectivamente, contra o fungo leveduriforme *Candida albicans*.

Tabela 17 – Atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos **4aa-4de** frente a bactérias patogênicas, fungos leveduriformes e filamentosos e alga. (CIM, µg/mL):



N°	Z	R	Bactéria	Bactérias			Fungo	Fungo	Alga
			gram-positiva	gram-negativas	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	leveduriforme	
			<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>P. zopfii</i>	
4aa	O	H	400	400	800	> 800	> 800	> 800	
4ab	O	Me	800	400	400	> 800	800	400	
4ac	O	Ph	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	
4ad	O	2-Furil	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	
4ae	O	1-Naftil	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	
4ba	O	H	400	400	> 800	400	> 800	> 800	
4bb	O	Me	800	800	800	> 800	400	800	
4bc	O	Ph	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	
4bd	O	2-Furil	800	800	400	400	400	400	
4be	O	1-Naftil	800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	
4ca	S	H	400	>800	>800	400	>800	800	
4cb	S	Me	400	400	400	100	400	800	
4cc	S	Ph	>800	>800	>800	400	800	800	
4cd	S	2-Furil	>800	>800	>800	400	>800	800	
4ce	S	1-Naftil	>800	>800	>800	400	800	800	
4da	NH	H	400	400	>800	200	>800	800	
4db	NH	Me	400	400	>800	100	>800	800	
4dc	NH	Ph	400	400	400	100	800	800	
4dd	NH	2-Furil	>800	400	400	400	400	800	
4de	NH	1-Naftil	400	400	400	400	400	800	
A	-	-	0,06	2,0	0,06	-	-	-	
B	-	-	-	-	-	4,0	-	-	
C	-	-	-	-	-	-	1,0	0,5	

A= Imipenem, B= Fluconazol, C= Anfotericina B

ANEXO II

8. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os radicais livres têm sido implicados em um grande número de doenças que afetam o ser humano. O equilíbrio entre a formação e a remoção das espécies radicalares no organismo deve ser regulada para que haja a manutenção fisiológica das células. Em vista disso, há grandes interesses na descoberta de novos antioxidantes provenientes de espécies naturais, bem como de ordem sintética, a fim de prevenir o presumido efeito nocivo dos radicais livres no corpo humano.

8.1. Método do Radical Livre DPPH

O método de avaliação da atividade antioxidante emprega o radical livre estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) e avalia a habilidade de ação do mesmo como radical (oxidante), ou a dos compostos testados como doadores de hidrogênio (antioxidante).

A redução desse radical permite estimar a atividade antioxidante em termos de habilidade da substância ou misturas de compostos como doador de elétrons (H) ou trapeador de radicais livres (Figura 21).⁵⁵

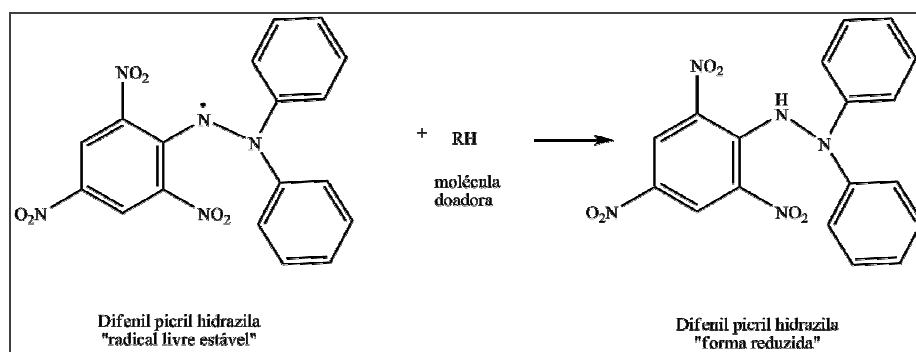


Figura 21: Representação esquemática da reação do radical livre DPPH com a molécula doadora de H, dando origem a sua forma reduzida, DPPH-H.

Pelo método qualitativo, o DPPH, em solução metanólica, é aplicado na forma de spray sobre as cromatoplasmas de sílica gel, contendo quantidades conhecidas das amostras a serem analisadas-juntamente com o padrão antioxidante quercetina. Ao borrifar a solução de DPPH (de coloração violeta, $\lambda_{\text{max}} = 517 \text{ nm}$, provocada pelo elétron desemparelhado) sobre a amostra, o radical pode reduzir-se, recebendo um átomo de hidrogênio da substância (reação primária). Os compostos ativos são vistos

como manchas claras sobre o fundo violeta, devido ao emparelhamento do elétron do radical DPPH e, também, devido à presença do resíduo de um grupo picril presente.⁵⁶

8.1.1. Método *Screening* (Método Qualitativo)

As soluções das amostras (**4aa-4de**) nas concentrações de 10, 20, 50 e 100 µg/mL em DMSO foram aplicadas com microseringas em cromatoplasas (CCD), utilizando, como padrão antioxidante, a quercetina, na concentração de 2 µg/mL. Após a aplicação das placas, uma solução metanólica de DPPH foi borrifada sobre as cromatoplasas, deixando-as em repouso, ao abrigo da luz, por cerca de 1 hora.⁵⁷⁻⁵⁹ Após decorrido o tempo, realizou-se a leitura, em que se identificou a diminuição da coloração violácea com a formação de manchas amarelo-esbranquiçadas sobre o fundo violeta como mostram as Figuras 22 e 23 dos compostos **4aa** e **4ba**, respectivamente.

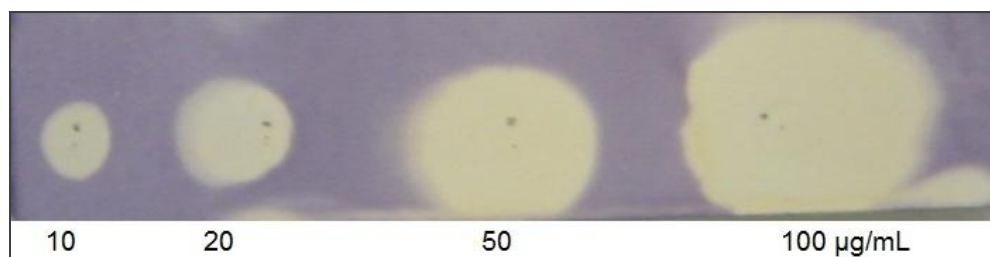


Figura 22 – *Screening* do composto **4aa**.

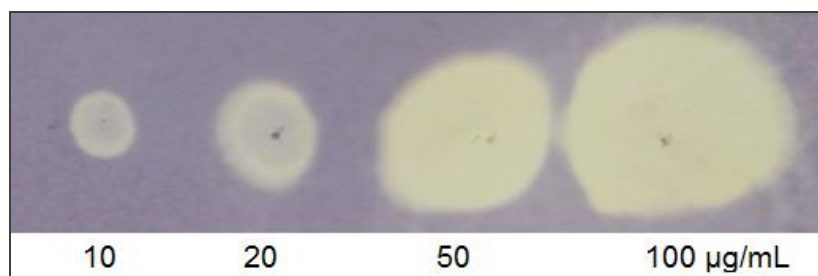
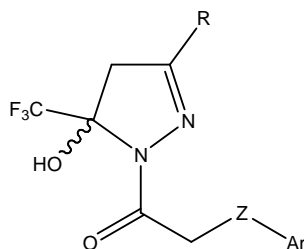


Figura 23 – *Screening* do composto **4ba**.

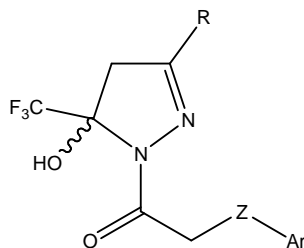
8.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Dentre os compostos testados (**4aa-4de**), os produtos **4aa** (Ar = 2-naftil, Z = O e R = H), **4ba** (Ar = C₆H₅-O-, Z = O e R = H), **4ca**, **4cd** (Ar = C₆H₅-O-, Z = S e R = H, 2-furil), **4da**, **4dd** e **4de** (Ar = C₆H₅-O-, Z = NH e R = H, 2-furil, 1-naftil) apresentaram-se ativos como trapeadores do radical livre DPPH, por esse *screening*, até mesmo nas menores concentrações testadas (10 µg/mL) como mostra a Tabela 18.

Tabela 18 – Resultados obtidos no teste qualitativo *screening*.



Nº	Ar-Z	R	Concentrações (µg/mL)			
			10	20	50	100
4aa	2-Naftil, O	H	+	+	+	+
4ab	2-Naftil, O	Me	-	-	-	-
4ac	2-Naftil, O	Ph	-	-	-	-
4ad	2-Naftil, O	2-Furil	-	-	-	-
4ae	2-Naftil, O	1-Naftil	-	-	-	-
4ba	C ₆ H ₅ -O-	H	+	+	+	+
4bb	C ₆ H ₅ -O-	Me	-	-	-	-
4bc	C ₆ H ₅ -O-	Ph	-	-	-	-
4bd	C ₆ H ₅ -O-	2-Furil	-	-	-	-
4be	C ₆ H ₅ -O-	1-Naftil	-	-	-	-

Tabela 18 – Resultados obtidos no teste qualitativo *screening*. Continuação

N°	Ar-Z	R	Concentrações (µg/mL)			
			10	20	50	100
4ca	C ₆ H ₅ -S-	H	+	+	+	+
4cb	C ₆ H ₅ -S-	Me	-	-	-	-
4cc	C ₆ H ₅ -S-	Ph	-	-	-	-
4cd	C ₆ H ₅ -S-	2-Furil	+	+	+	+
4ce	C ₆ H ₅ -S-	1-Naftil	-	-	-	-
4da	C ₆ H ₅ -NH-	H	+	+	+	+
4db	C ₆ H ₅ -NH-	Me	-	-	-	-
4dc	C ₆ H ₅ -NH-	Ph	-	-	-	-
4dd	C ₆ H ₅ -NH-	2-Furil	+	+	+	+
4de	C ₆ H ₅ -NH-	1-Naftil	+	+	+	+

ANEXO III

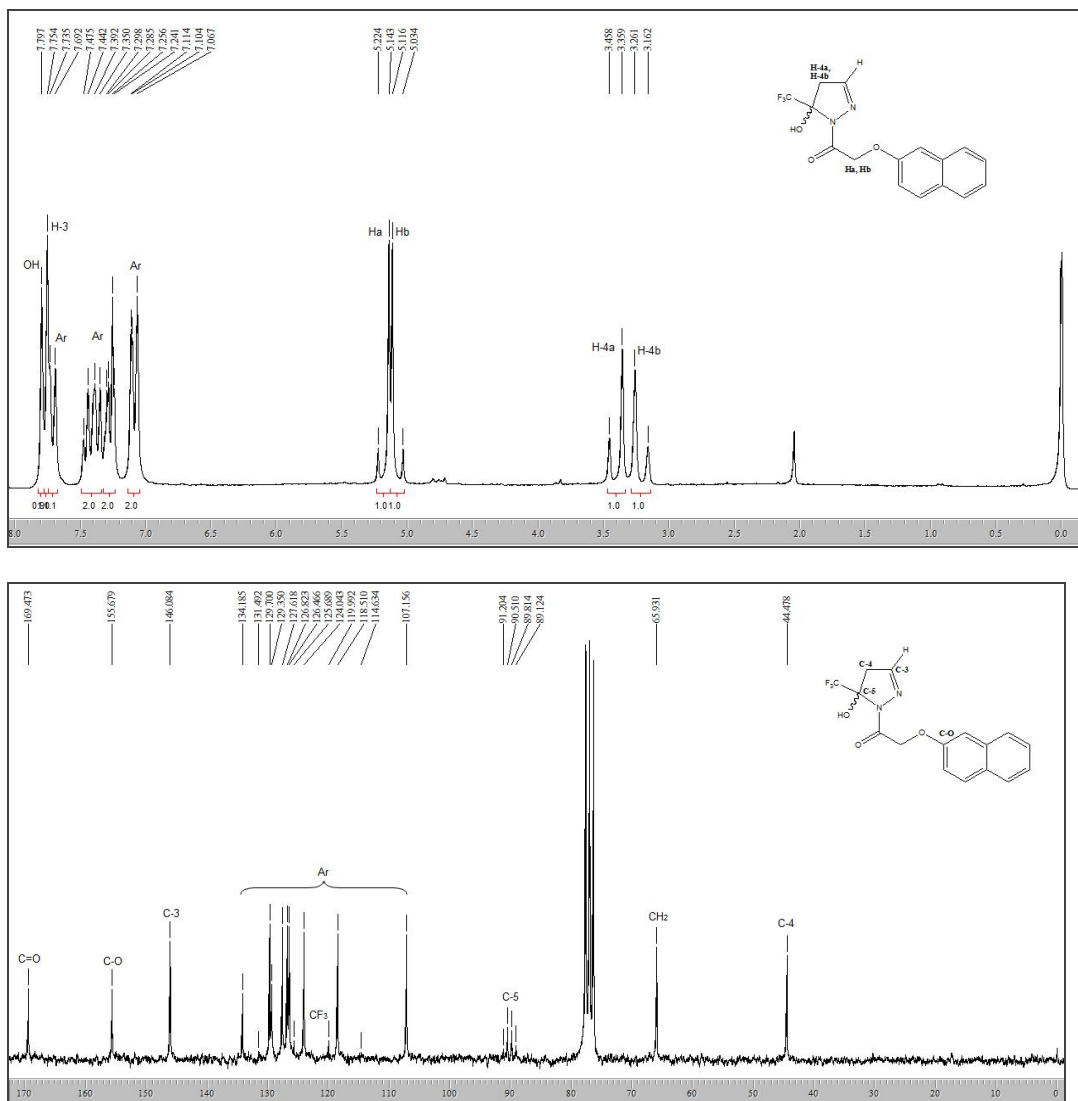
9. ESPECTROS DE RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 9.1. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos 4aa – 4ae

Figura 24 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4aa**), registrado em CDCl_3 .

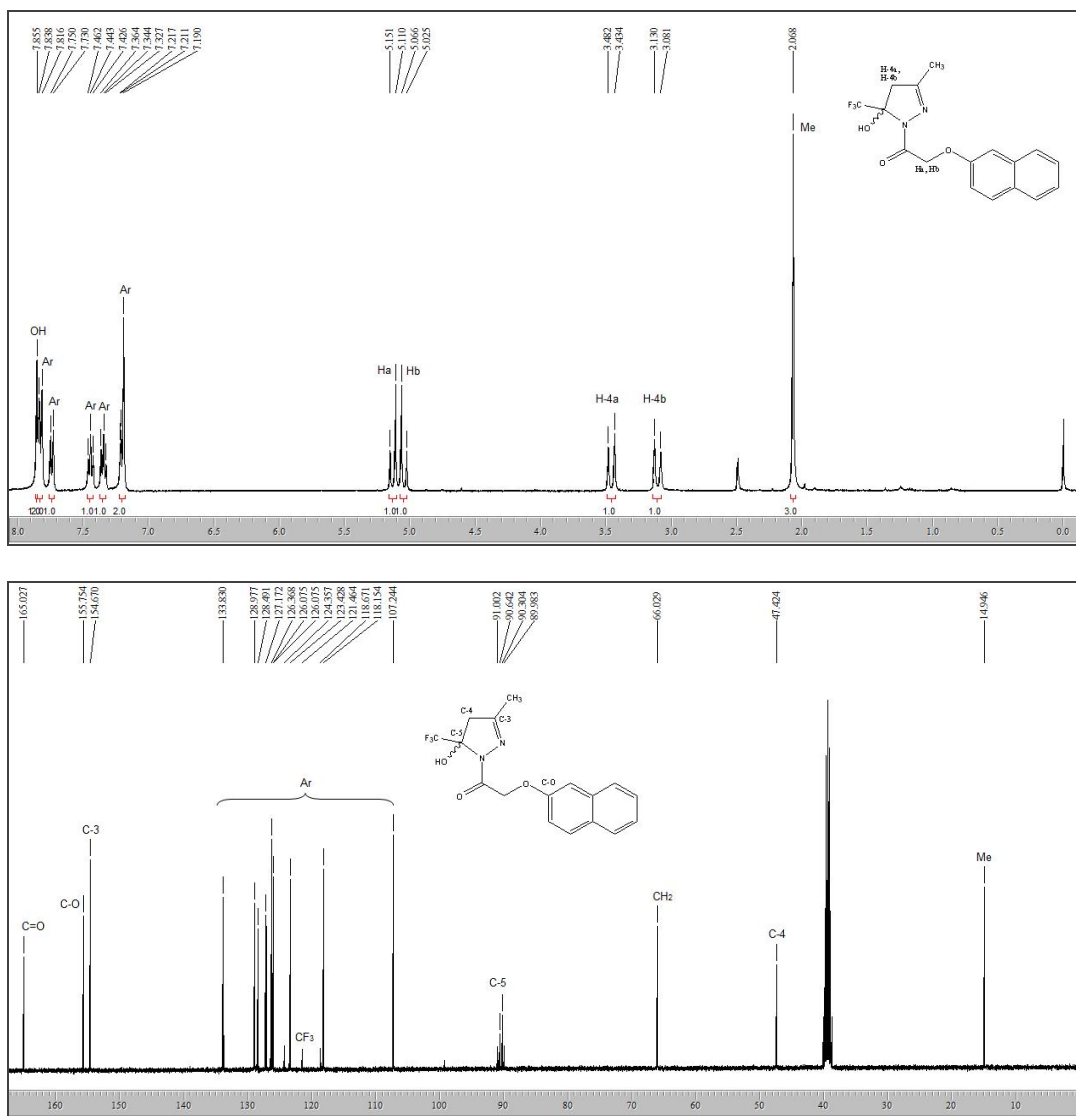


Figura 25 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ab**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

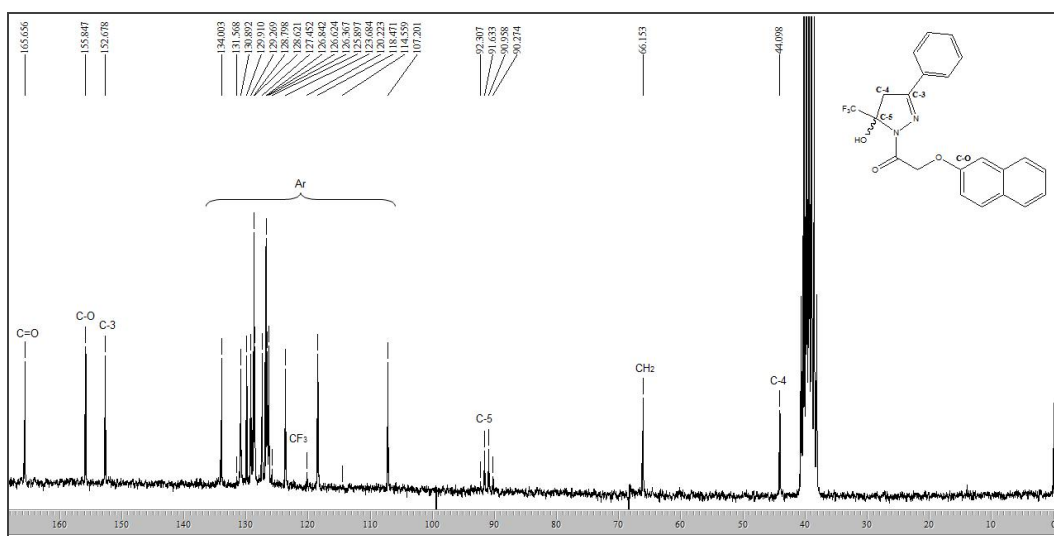
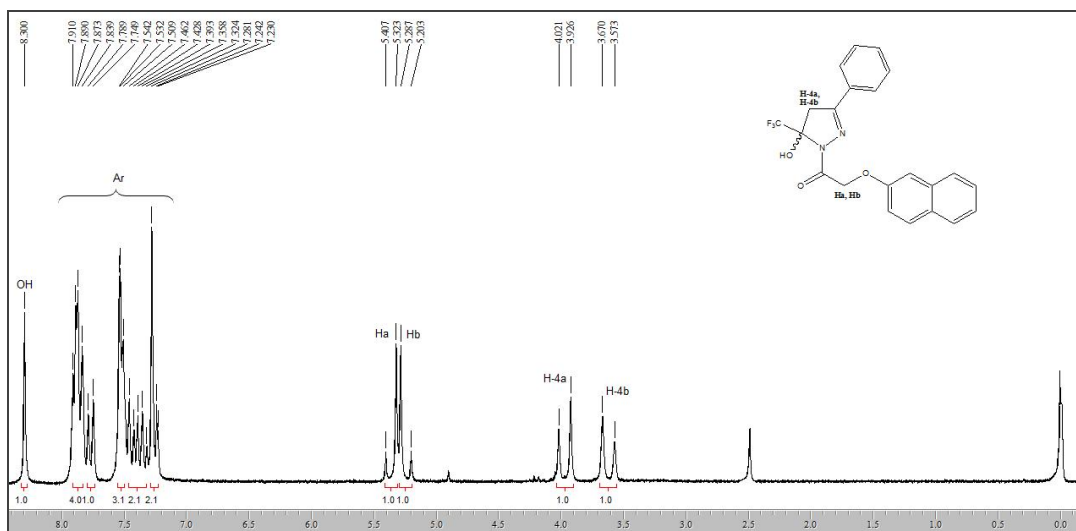


Figura 26 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ac**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

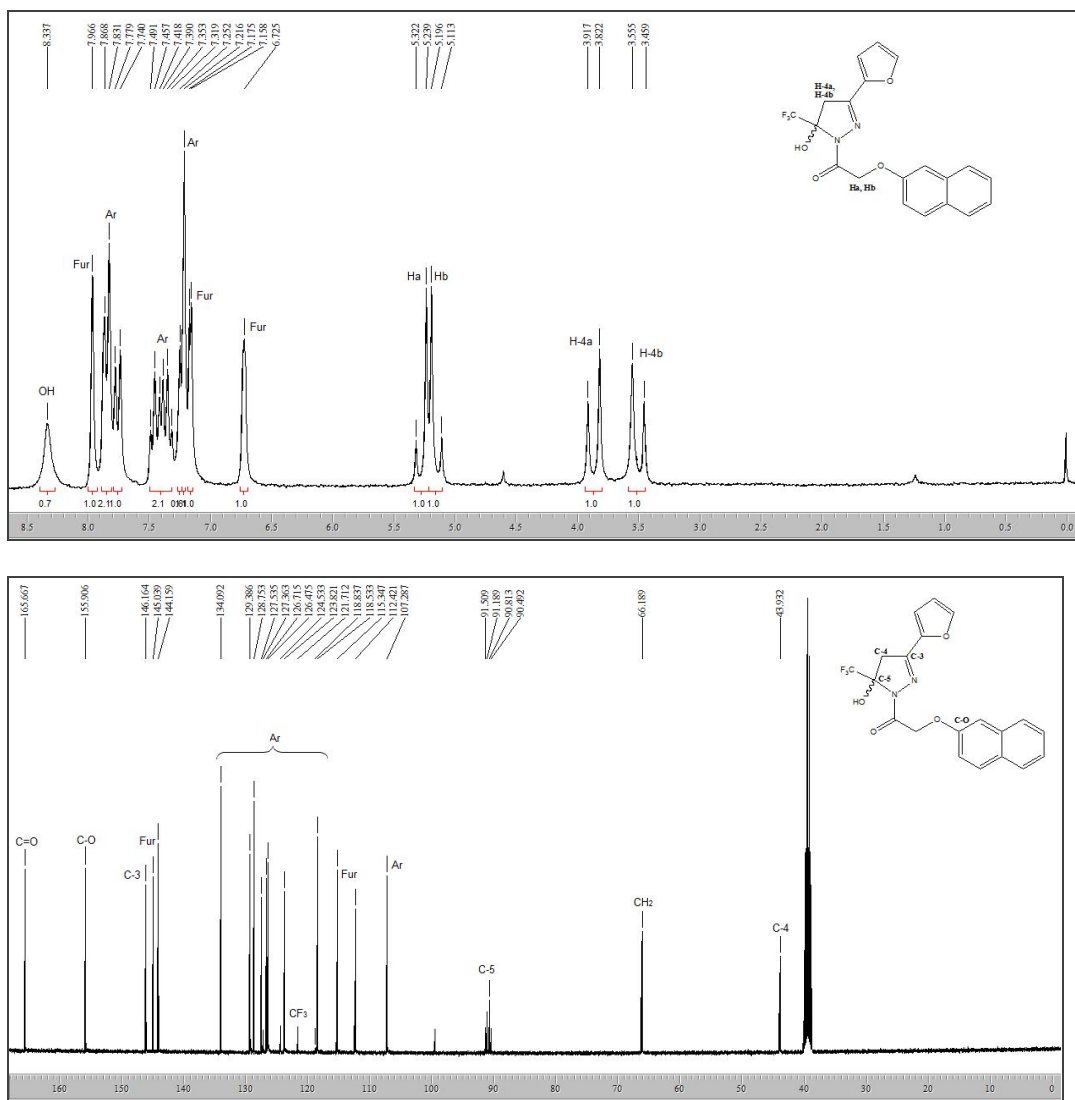


Figura 27 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,13 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ad**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

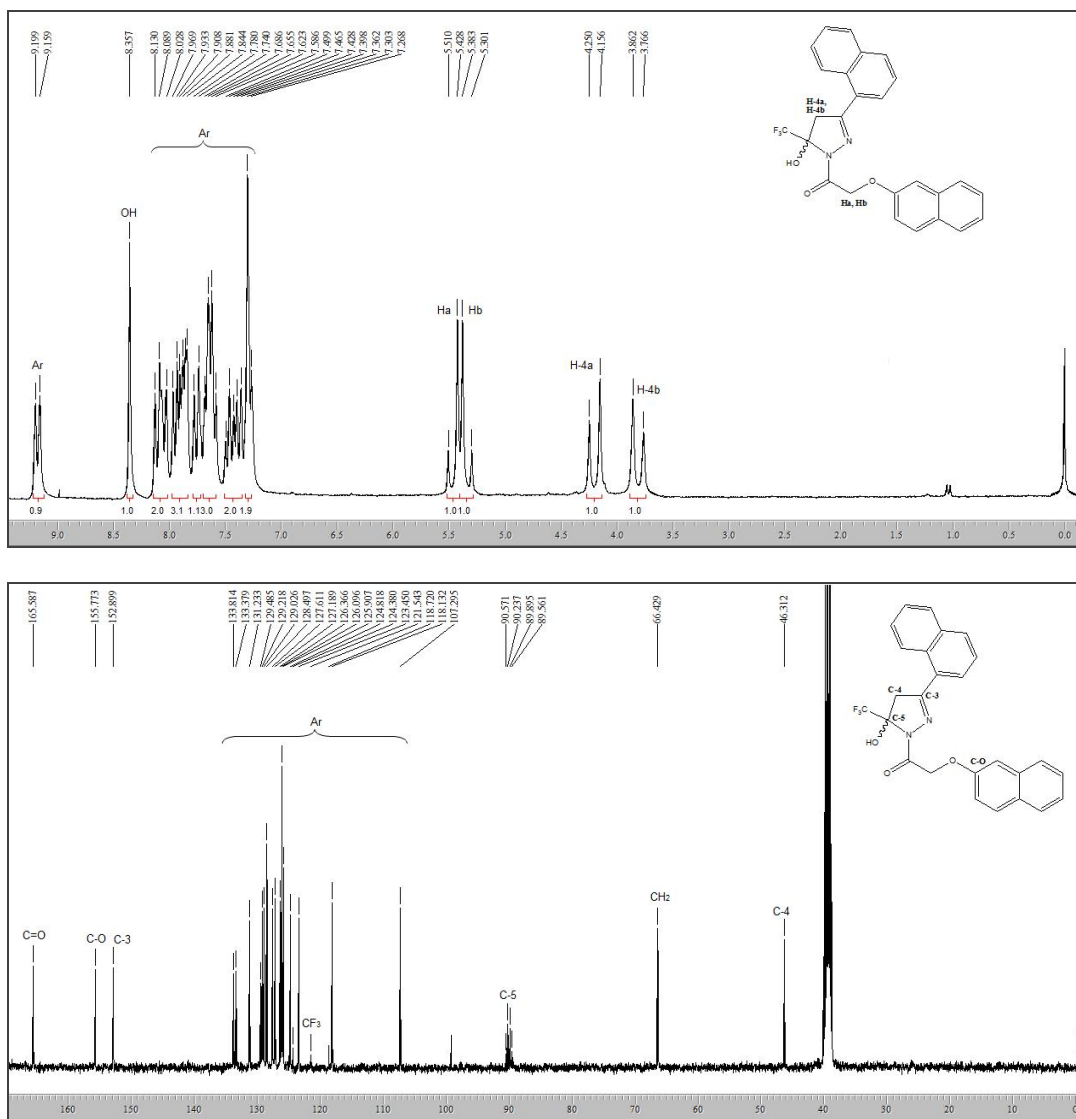


Figura 28 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3(1-naftil)-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ae**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

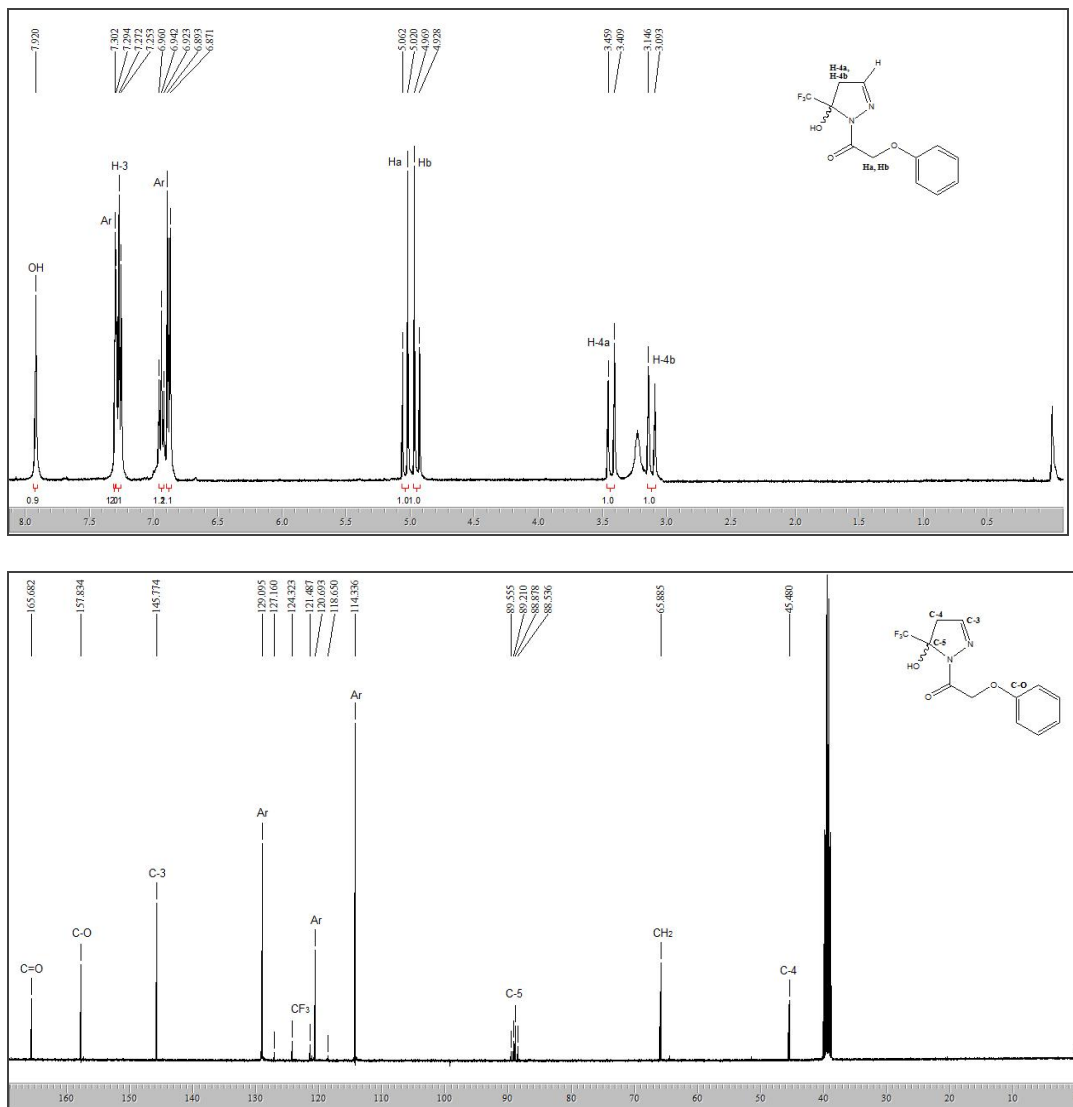
9.2. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos 4ba – 4be

Figura 29 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4ba**), registrado em DMSO- d_6 .

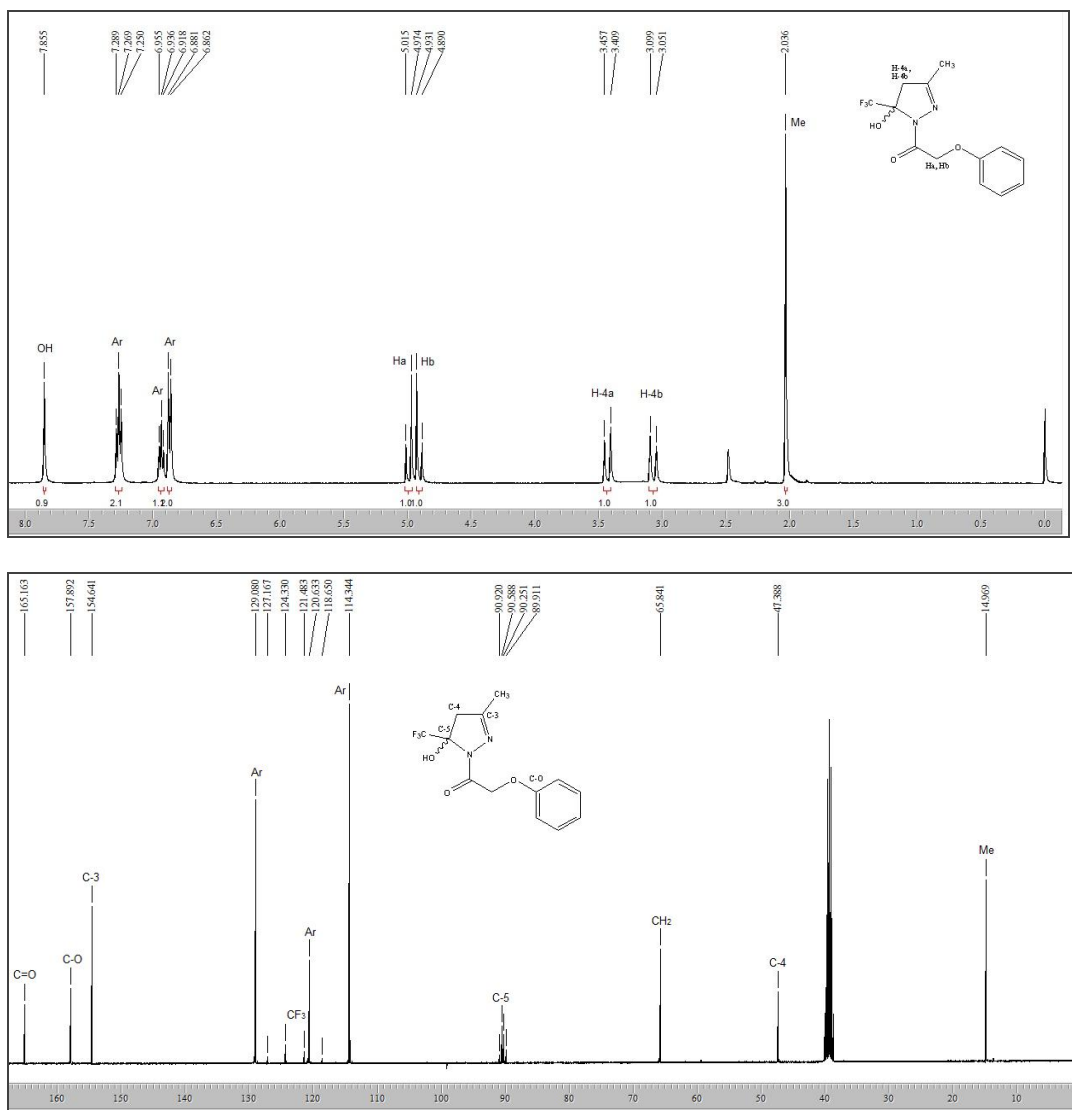


Figura 30 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bb**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

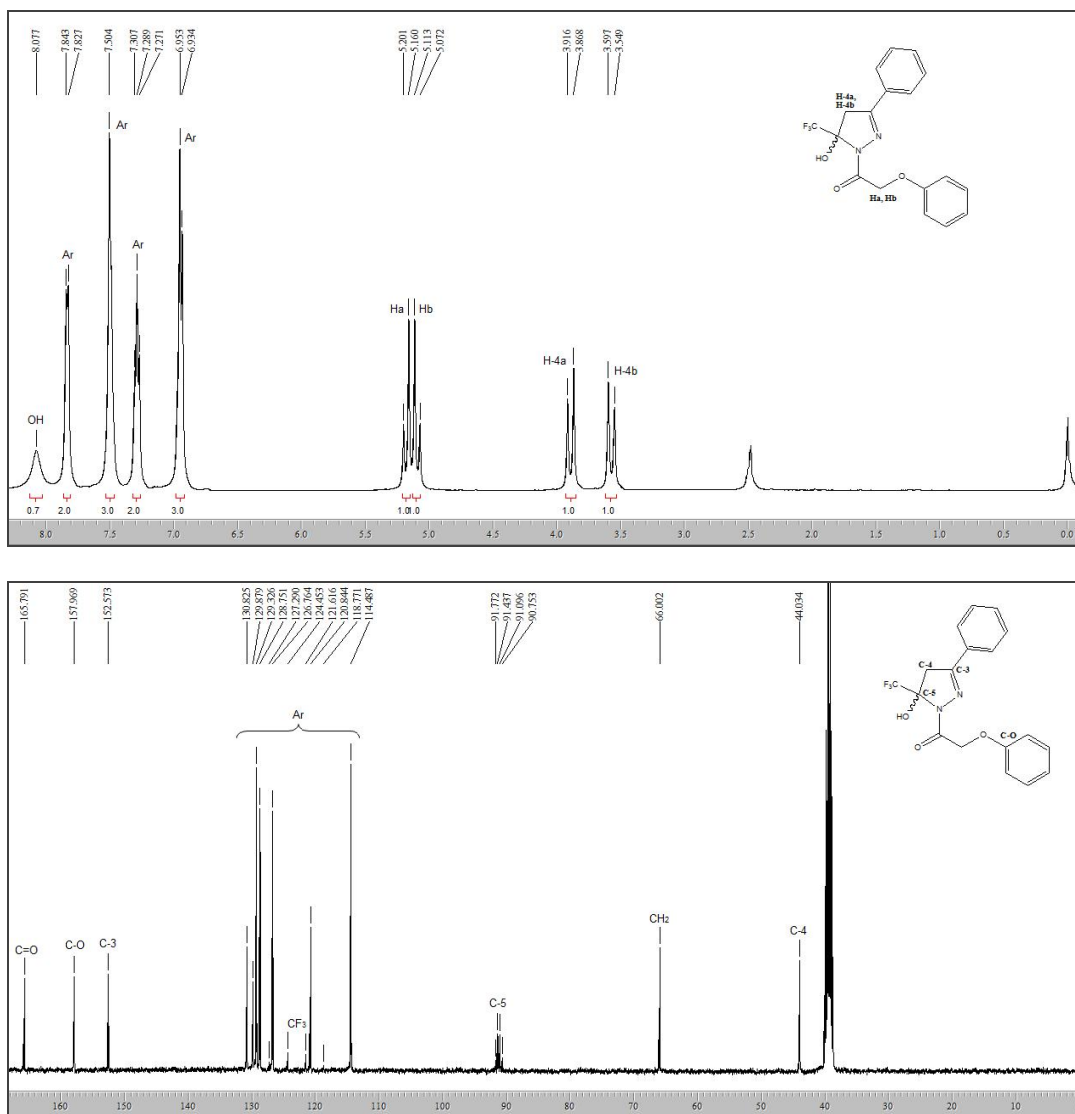


Figura 31 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-fenoxiacetilpirazol (**4bc**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

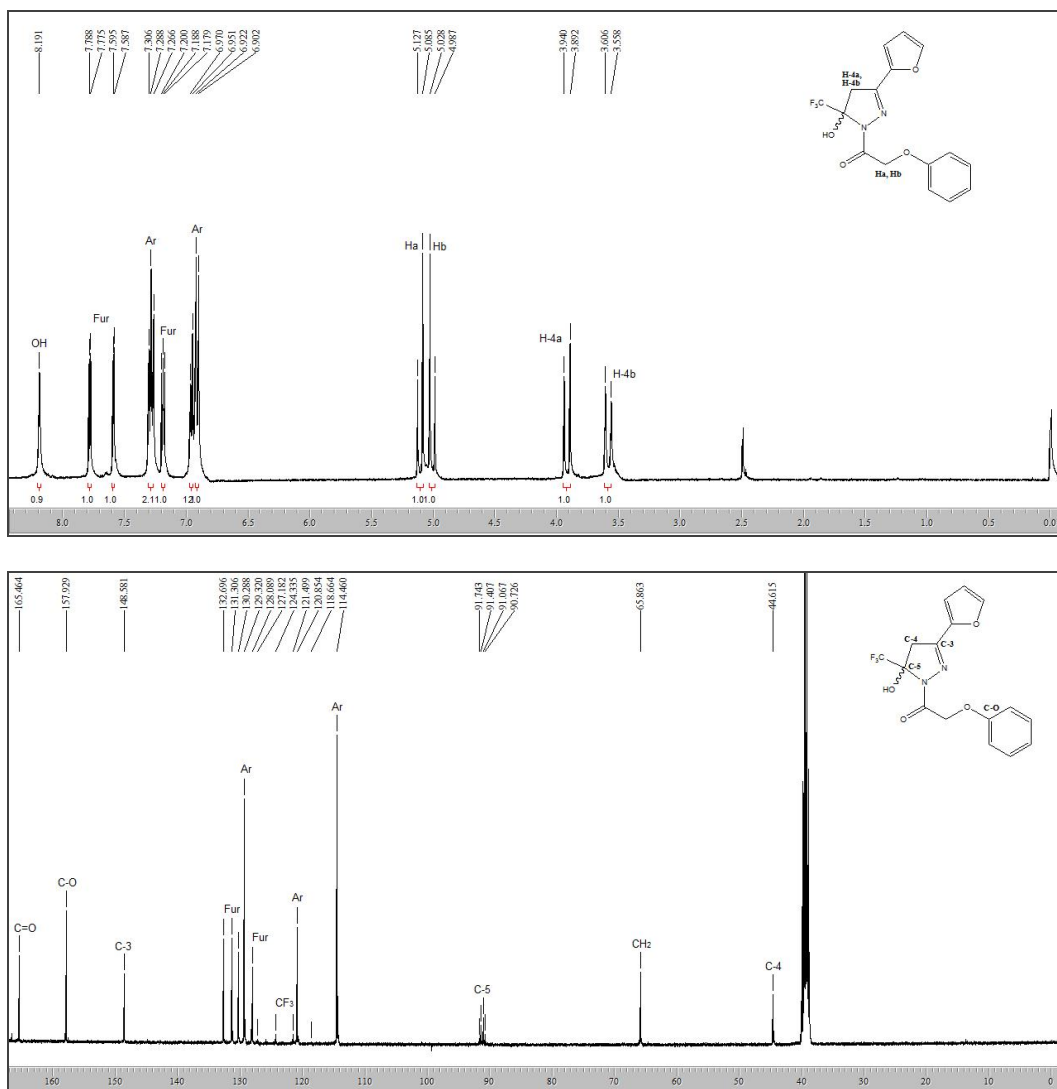


Figura 32 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bd**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

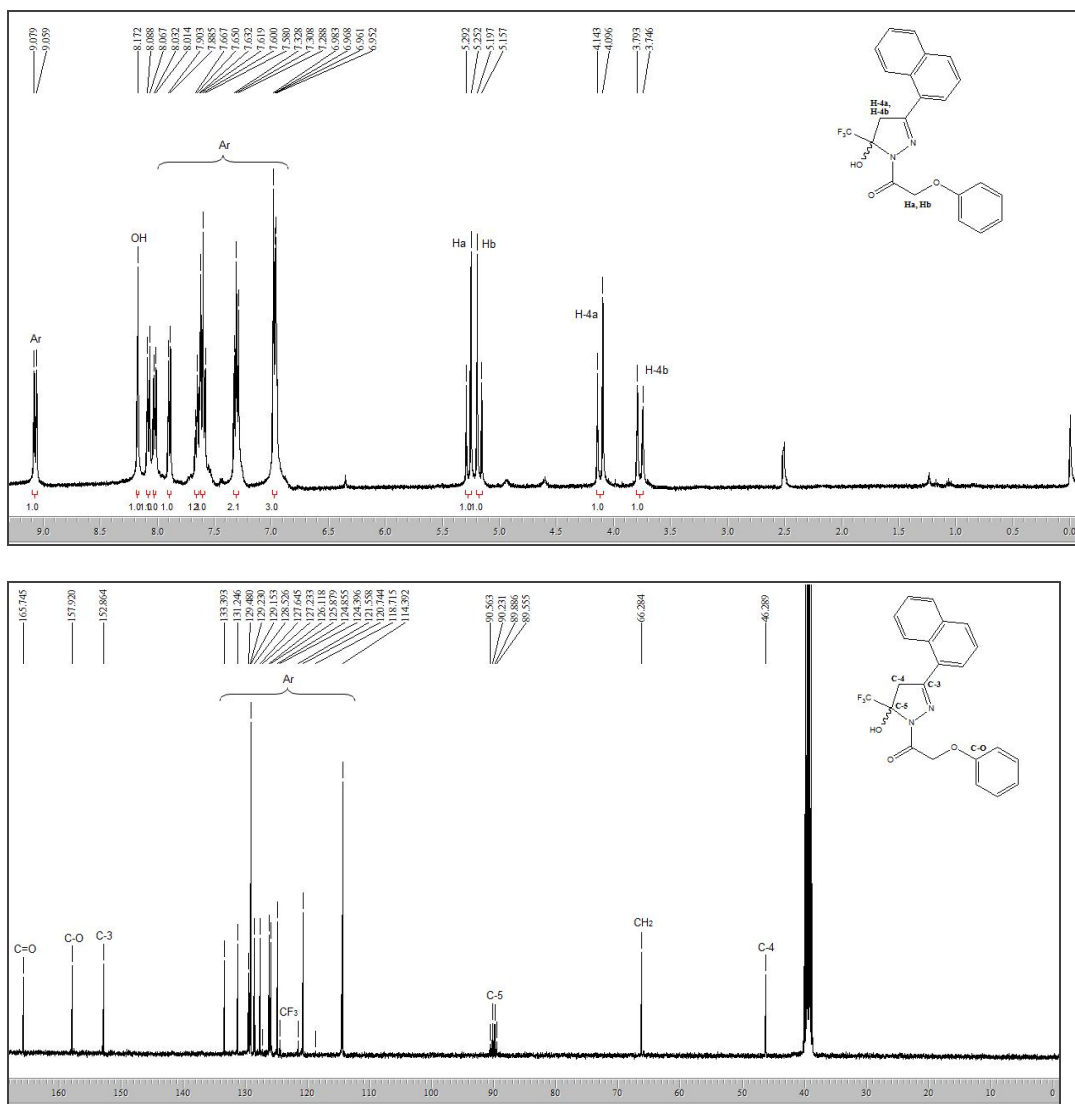


Figura 33 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4be**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

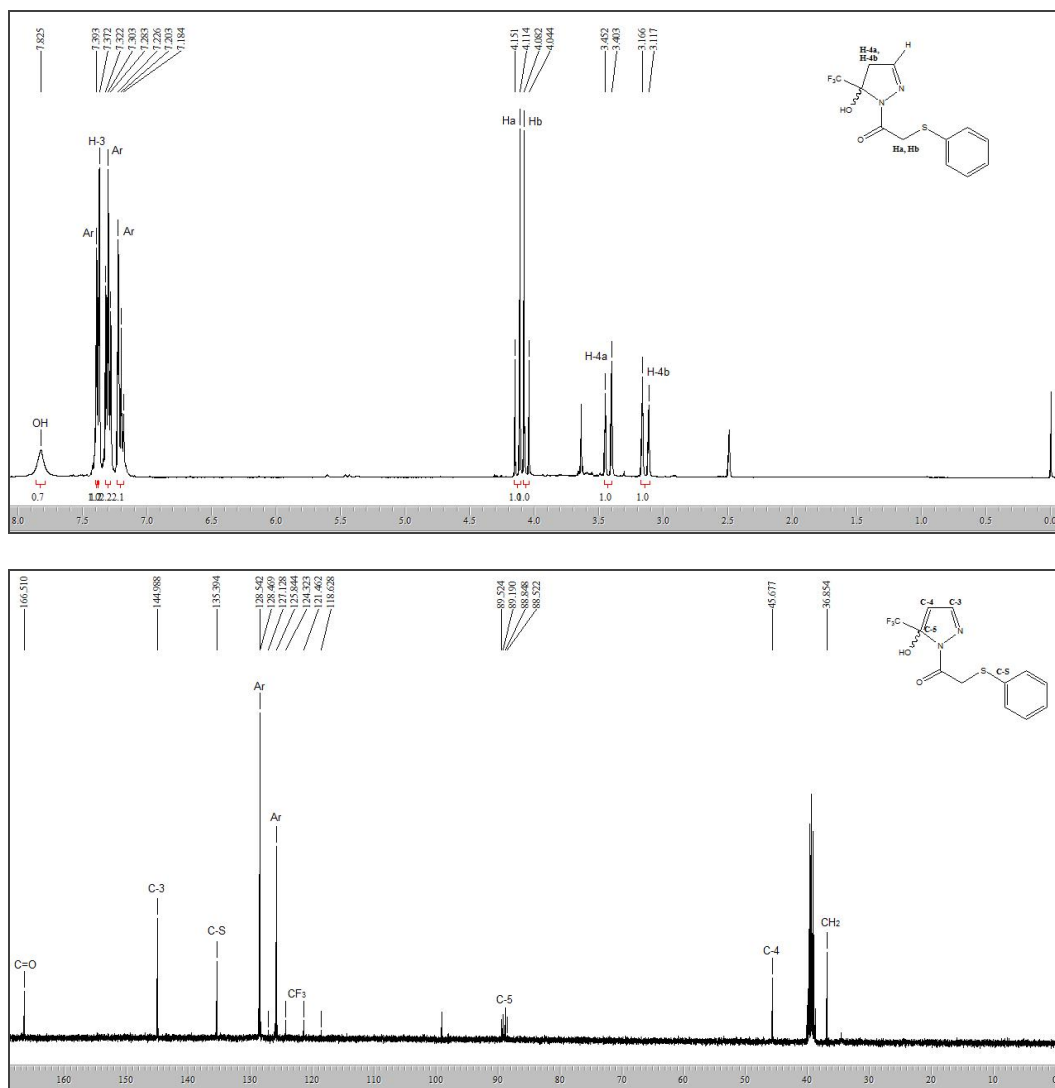
9.3. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos 4ca – 4ce

Figura 34 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4ca**), registrado em DMSO- d_6 .

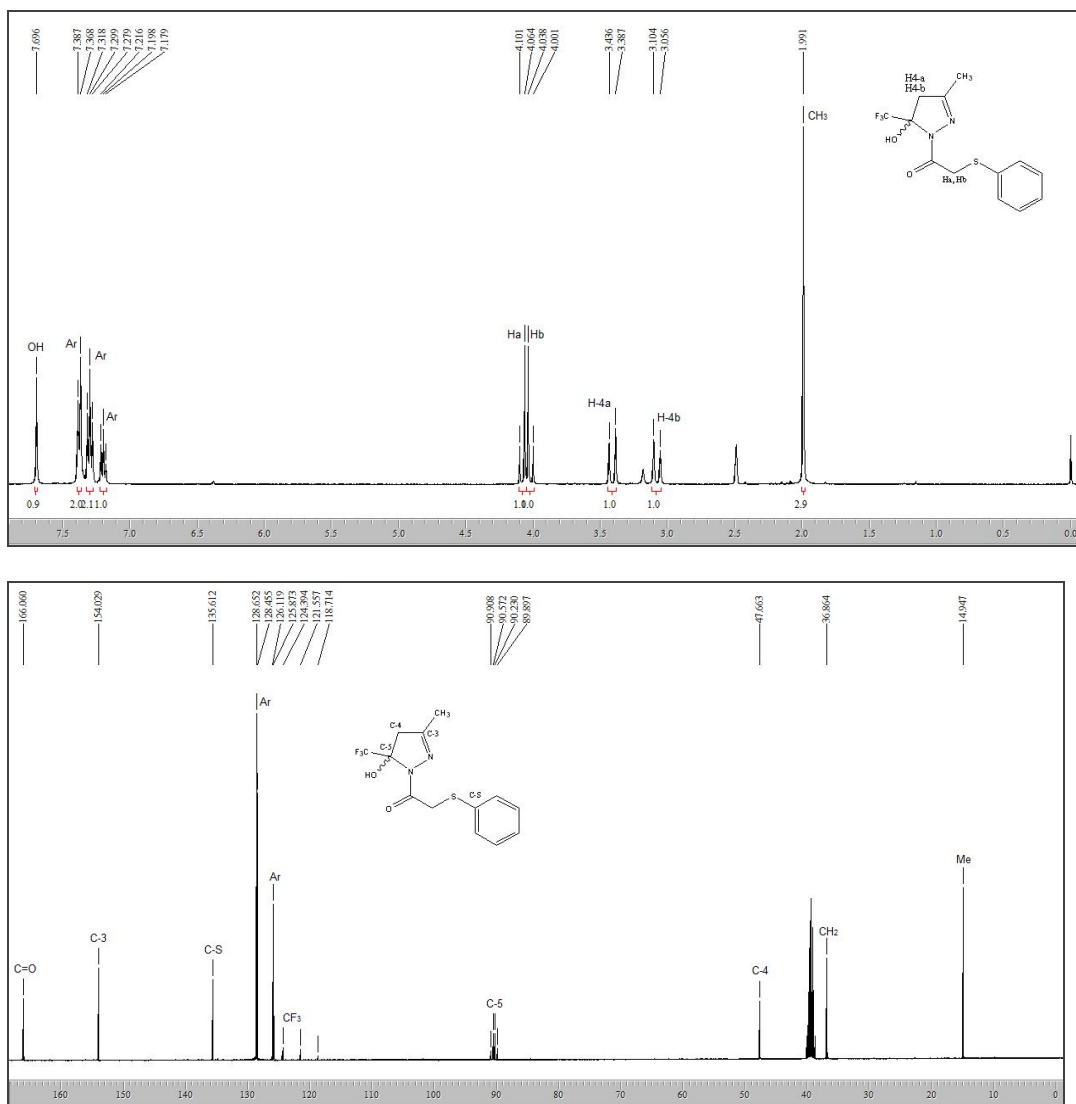


Figura 35 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4b**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

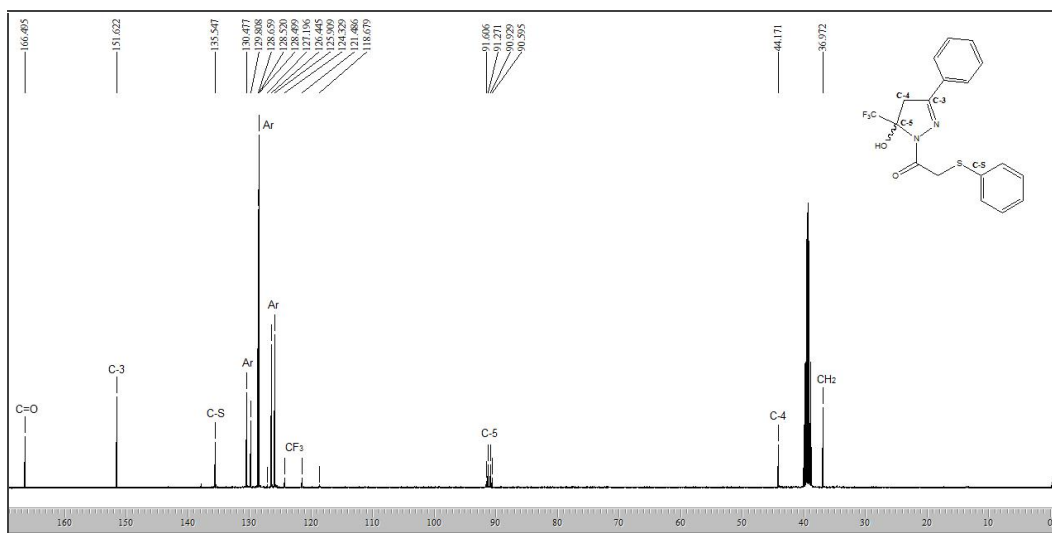
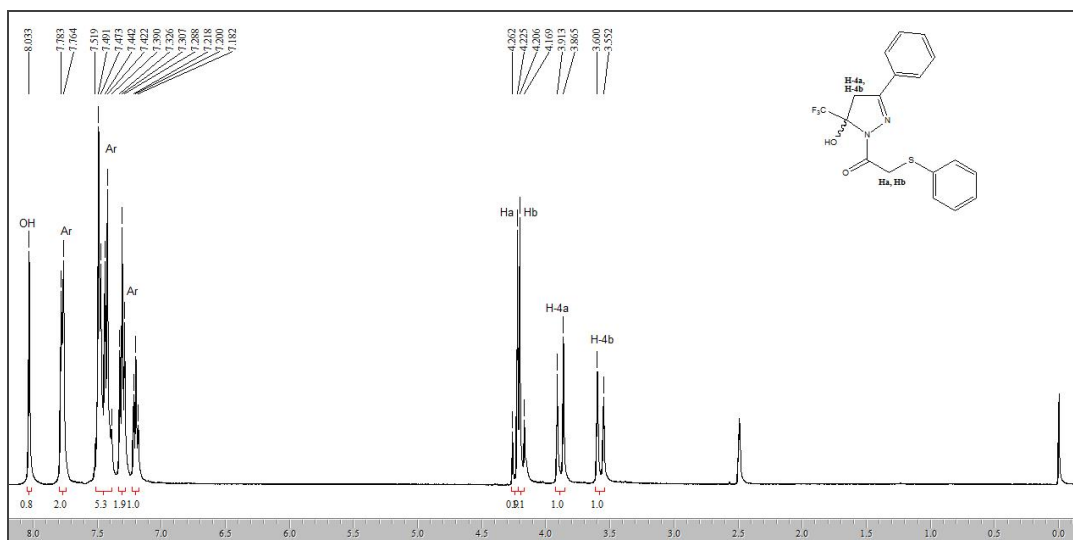


Figura 36 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4cc**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

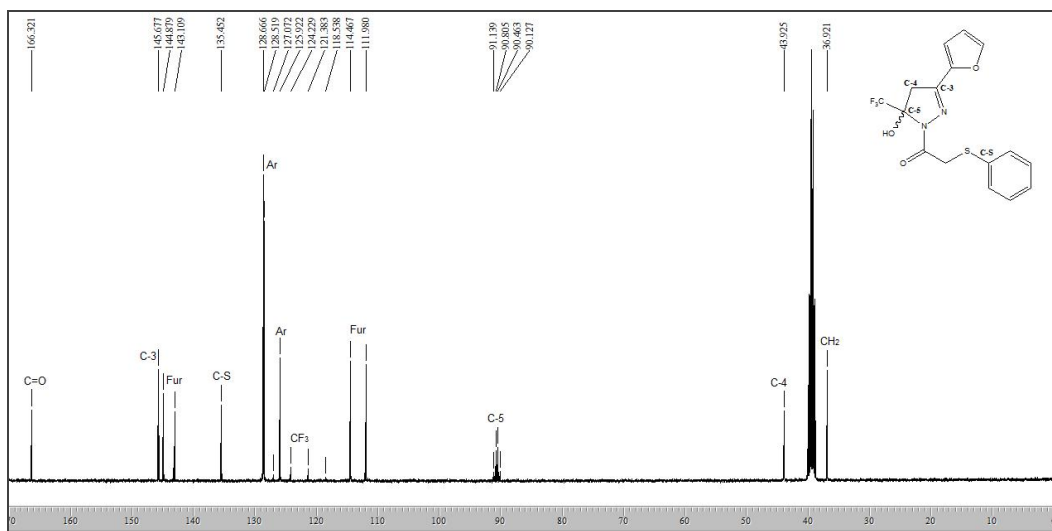
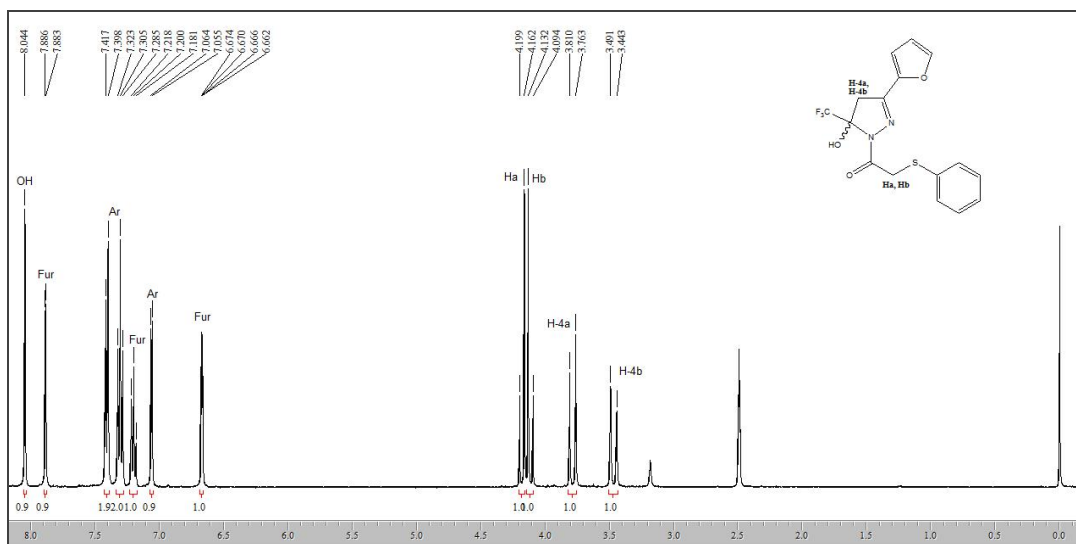


Figura 37 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4cd**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

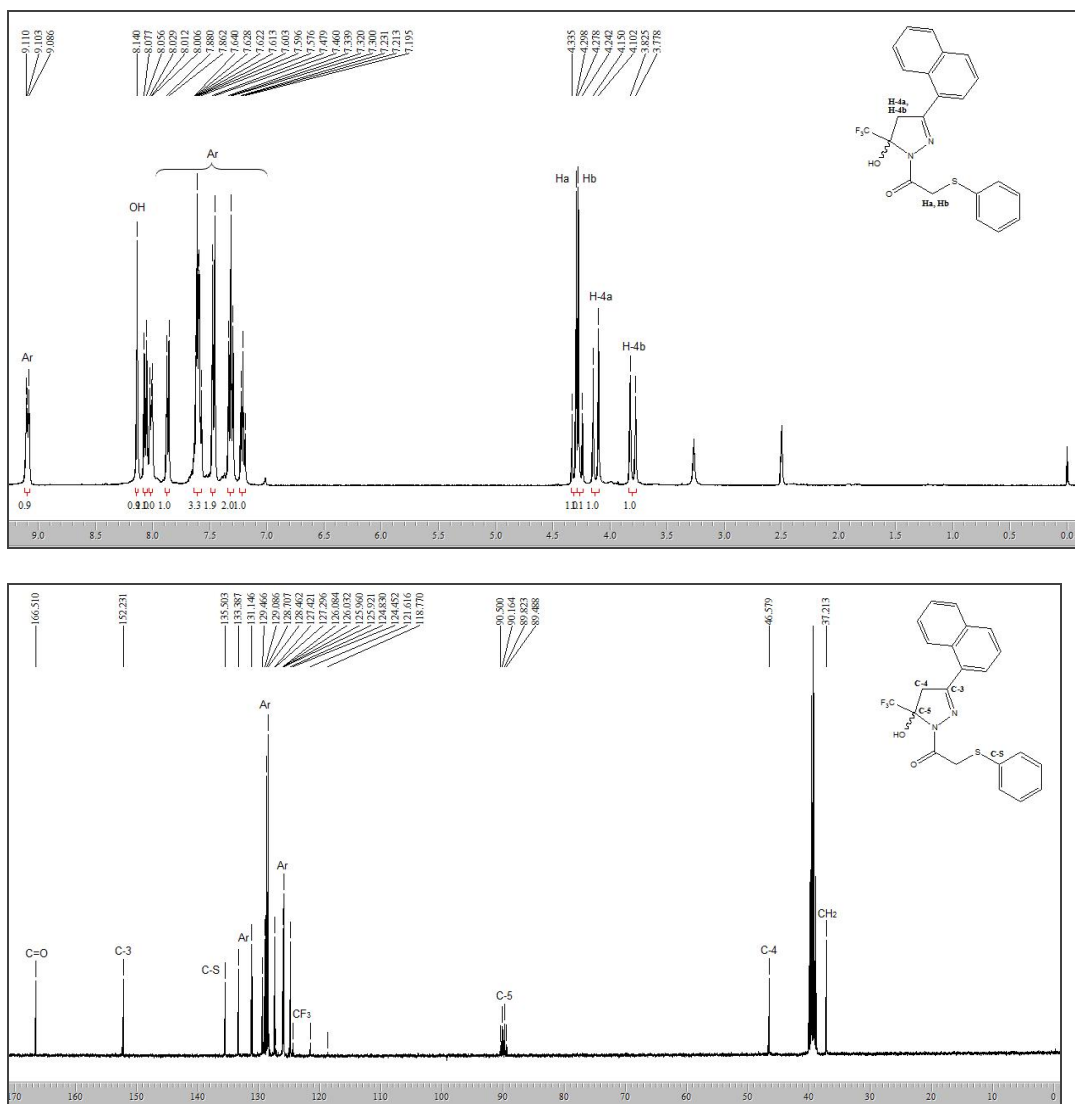


Figura 38 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4ce**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

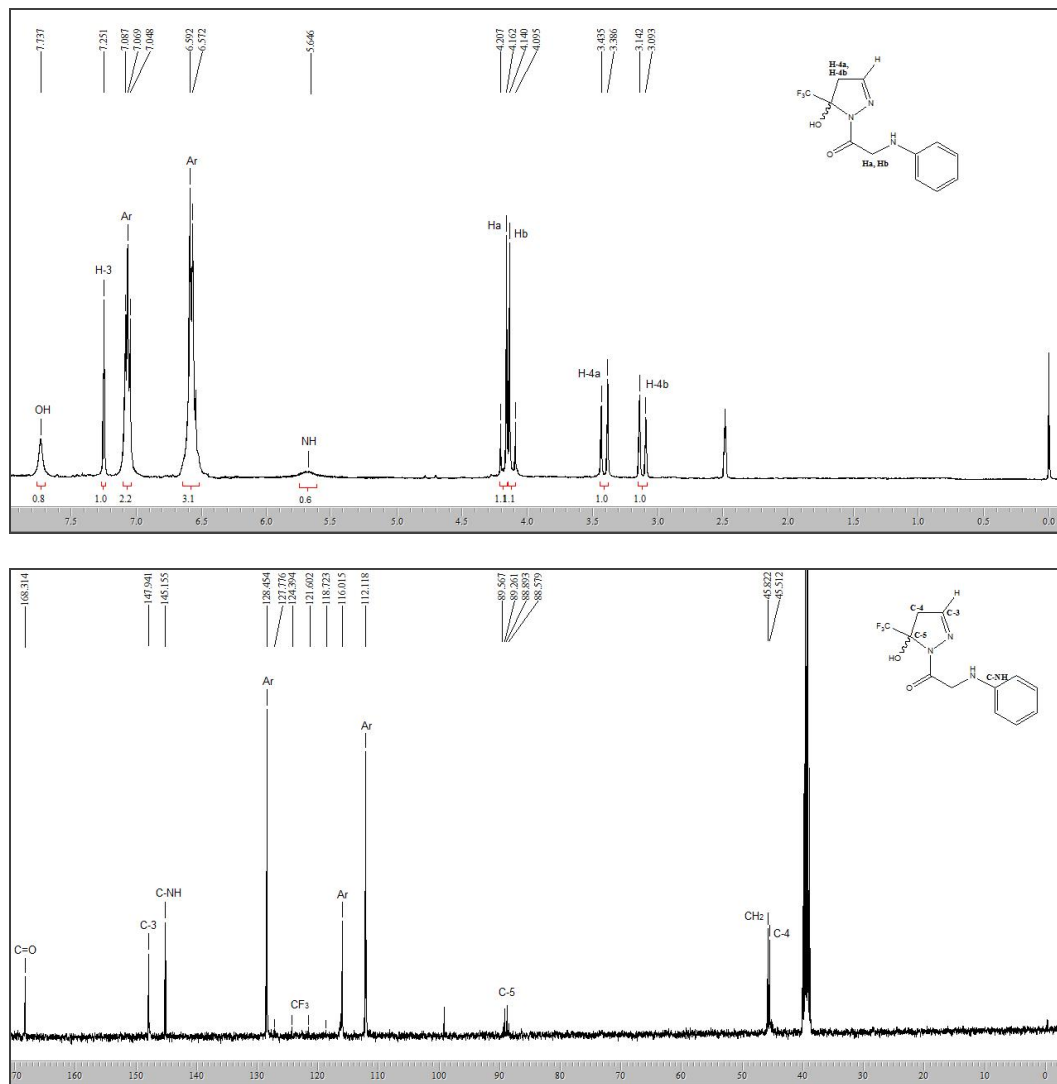
9.4. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos 4da – 4de

Figura 39 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4da**), registrado em DMSO- d_6 .

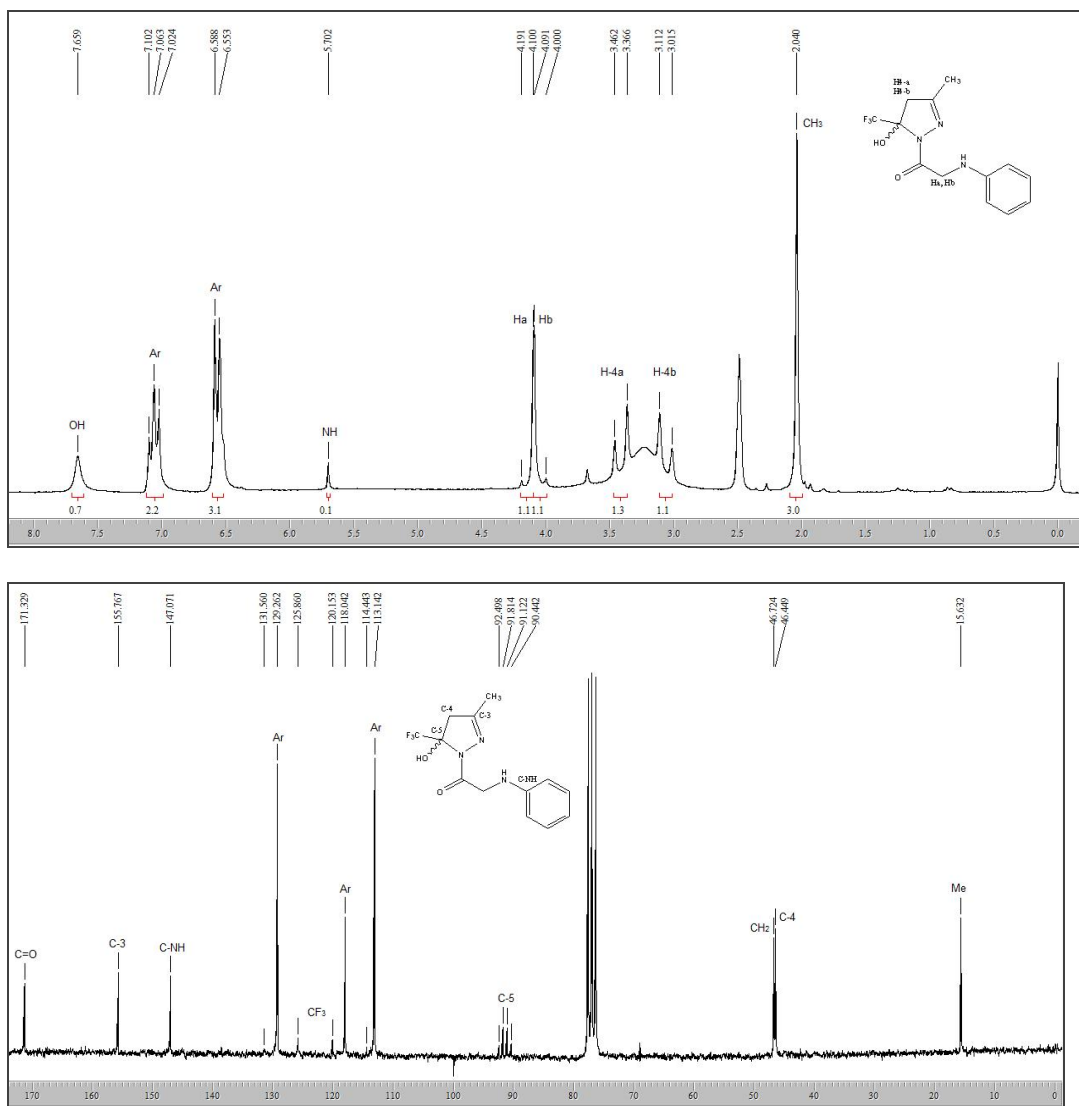


Figura 40 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4db**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 .

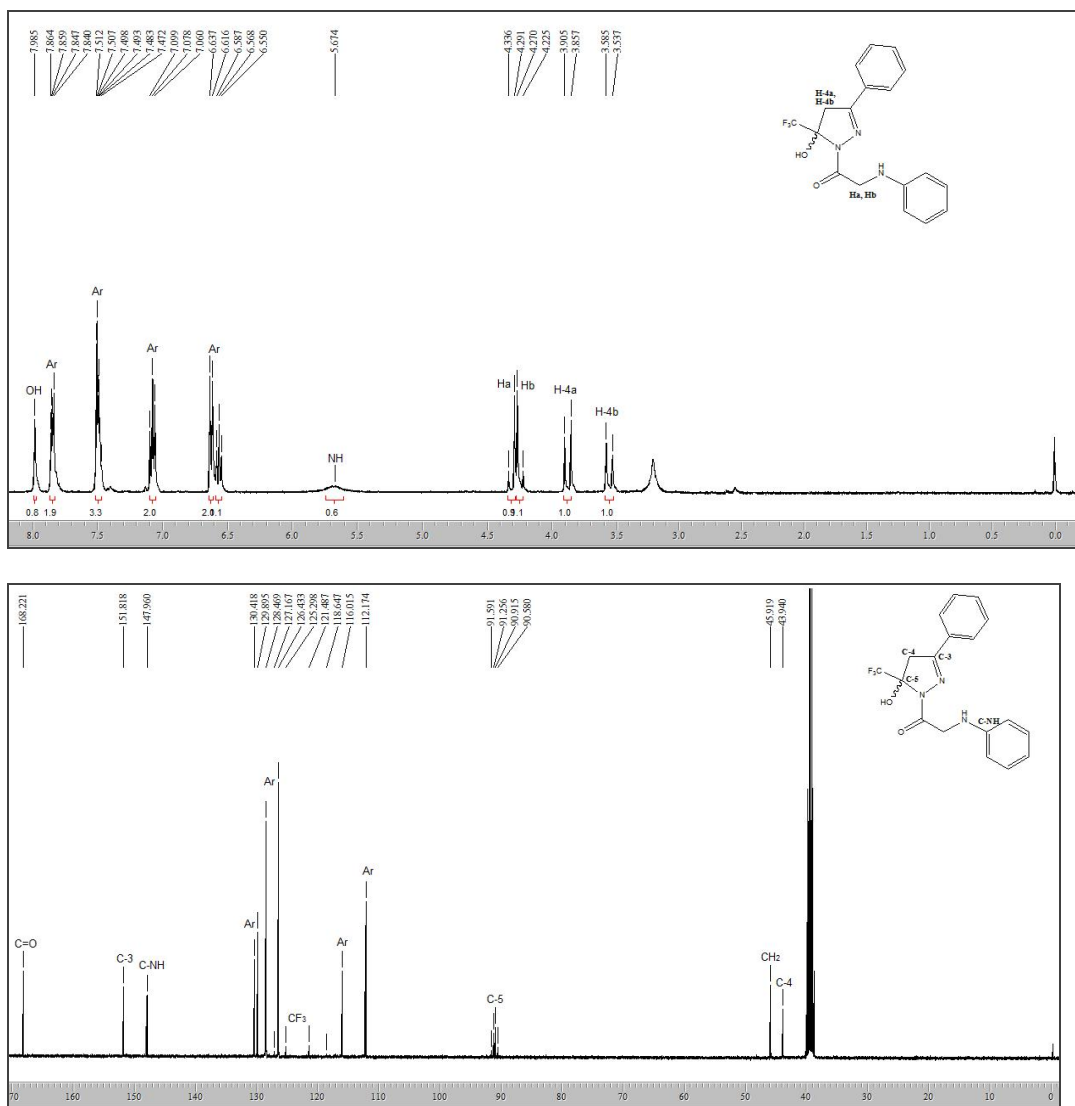


Figura 41 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4dc**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

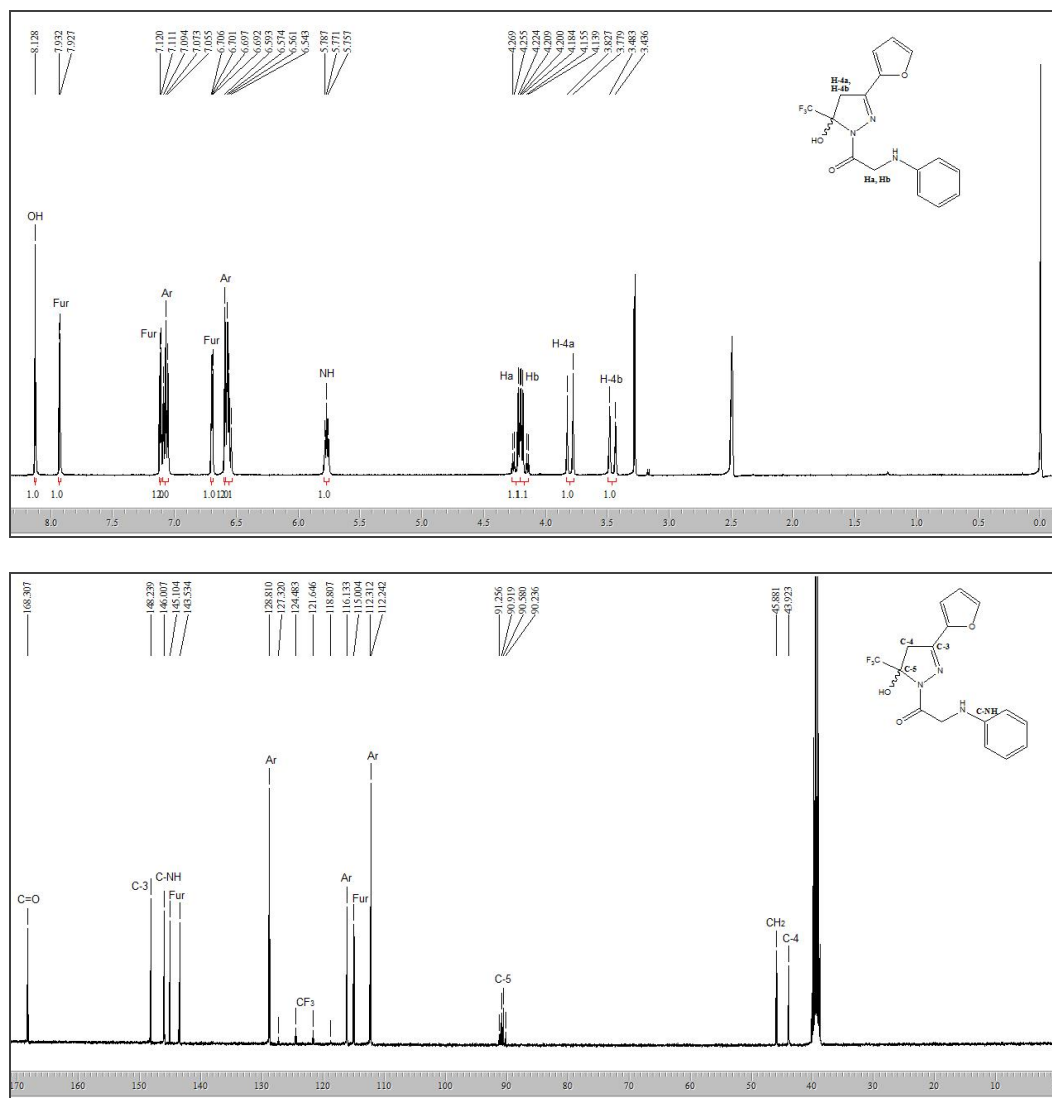


Figura 42 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4dd**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

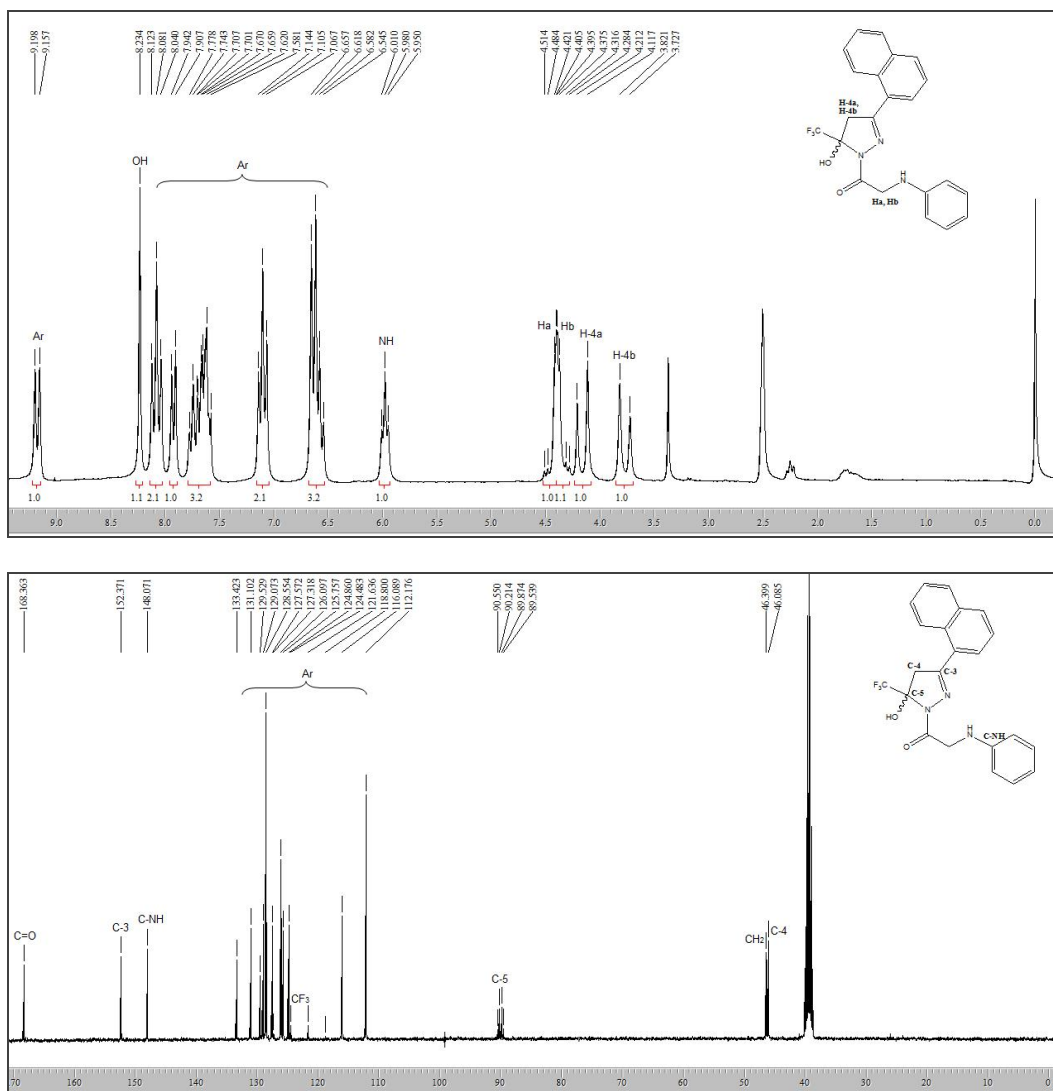


Figura 43 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4de**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

9.5. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos 5ac – 5bc

Dissertação de Mestrado – Everton Pedebos Pittaluga – UFSM – 2011

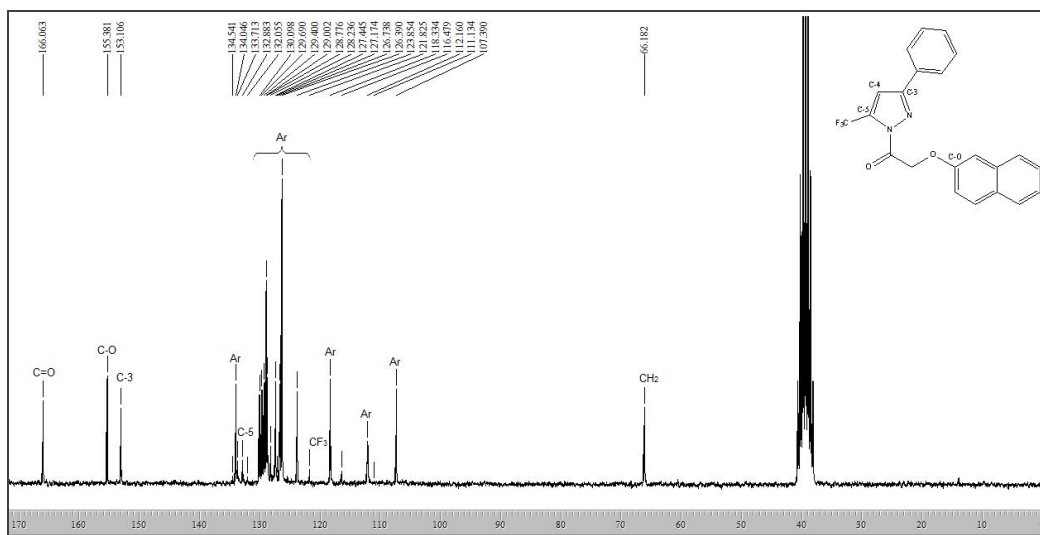
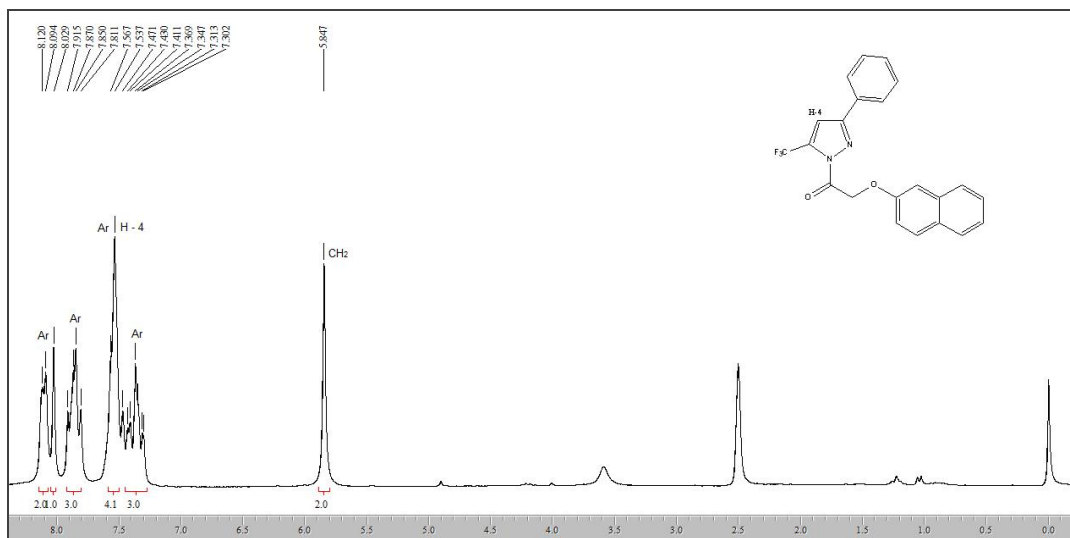


Figura 44 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 50,32 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-1H-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**5ac**), registrado em DMSO-*d*₆.

ANEXO IV

10. Espectros de Massas

10.1. Espectros de Massas dos Compostos 4aa – 4ae

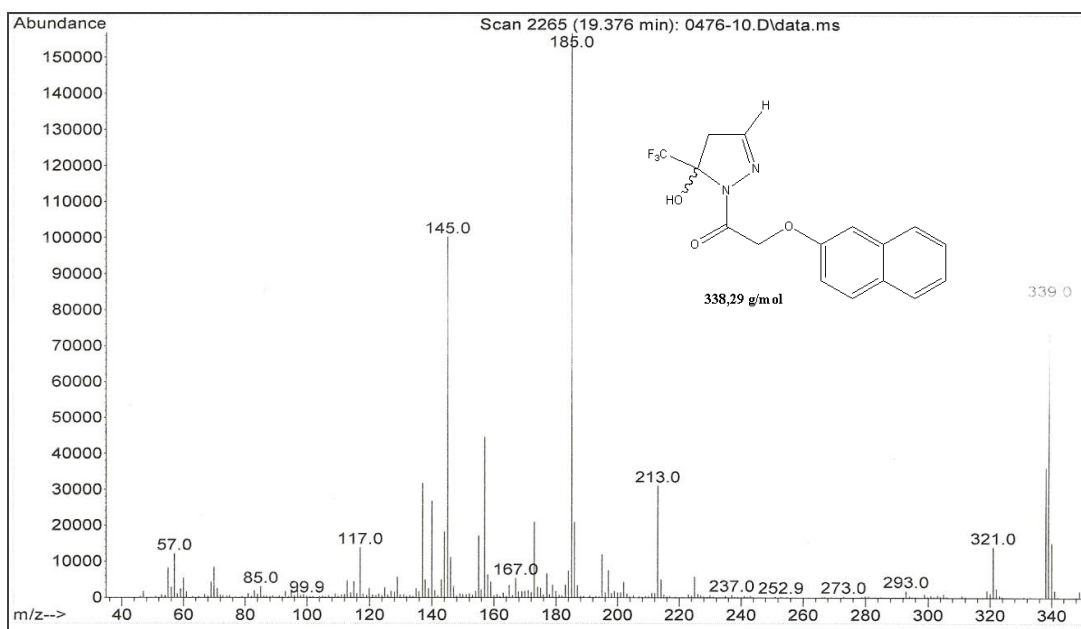


Figura 46 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4aa**).

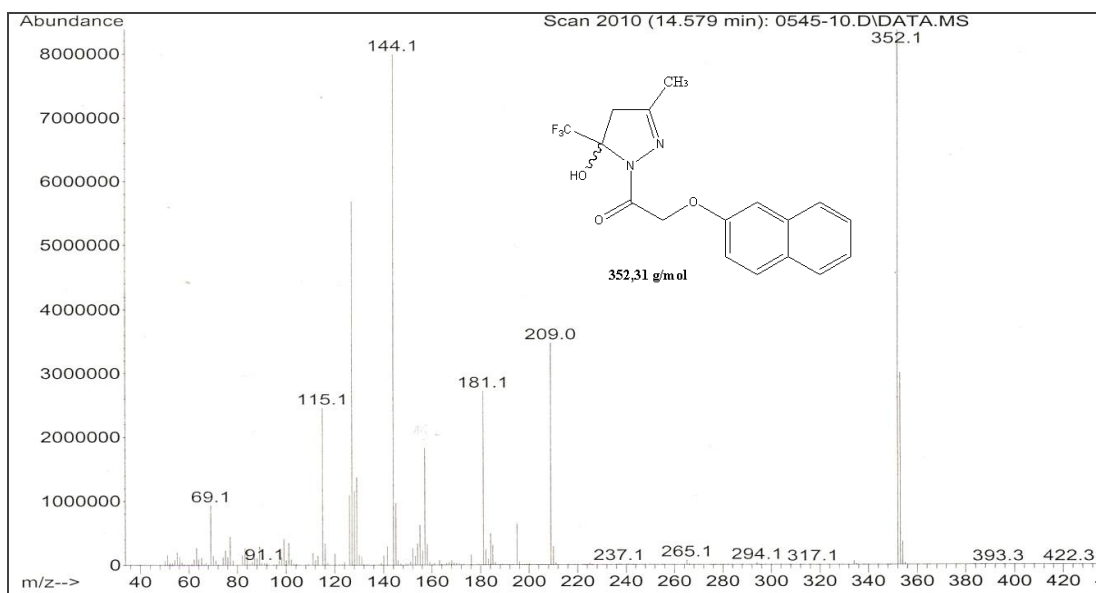


Figura 47 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ab**).

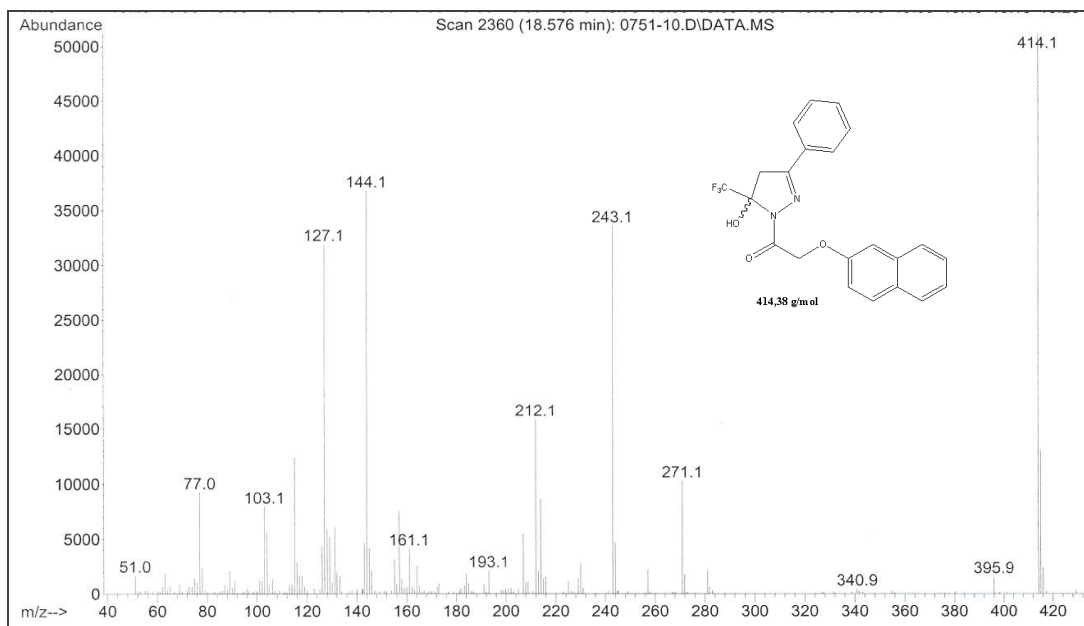


Figura 48 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ac**).

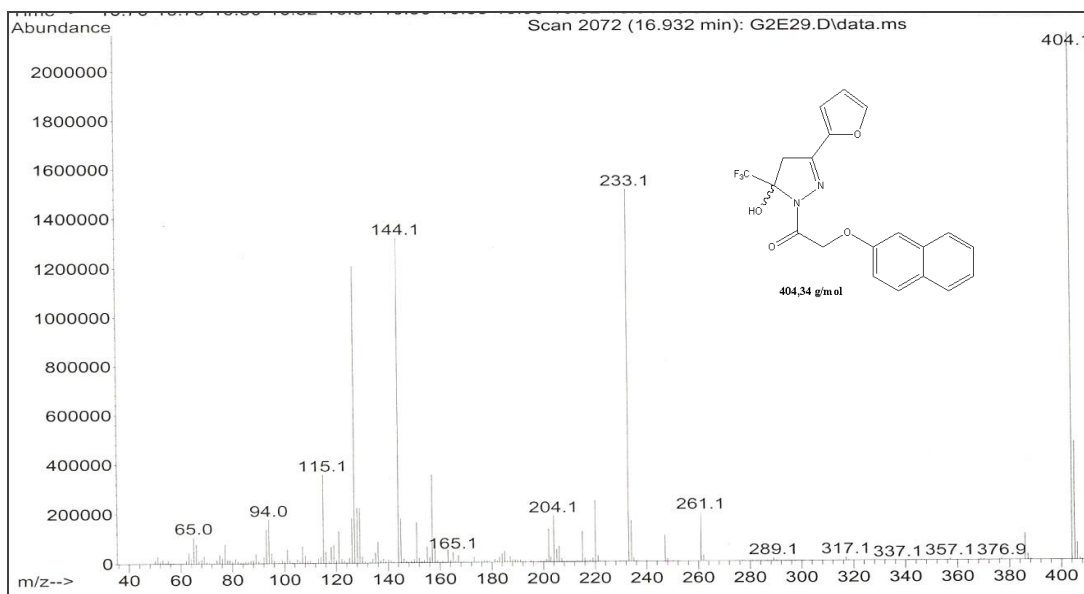


Figura 49 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-fúril)-4,5-diidro-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ad**).

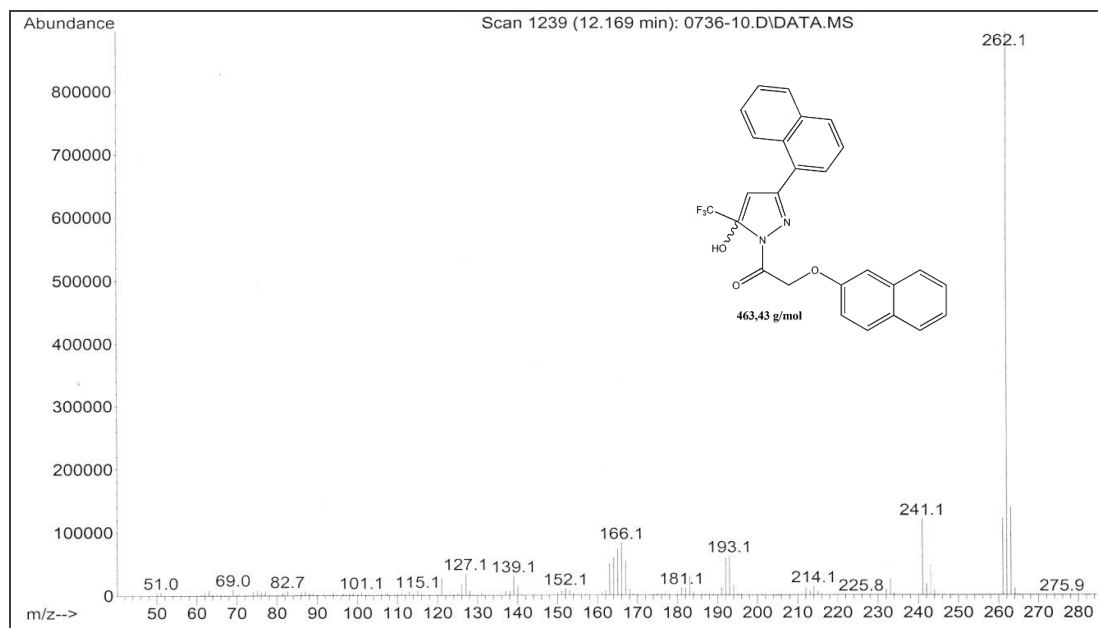


Figura 50 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1H-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**4ae**).

10.2. Espectros de Massas dos Compostos 4ba – 4be

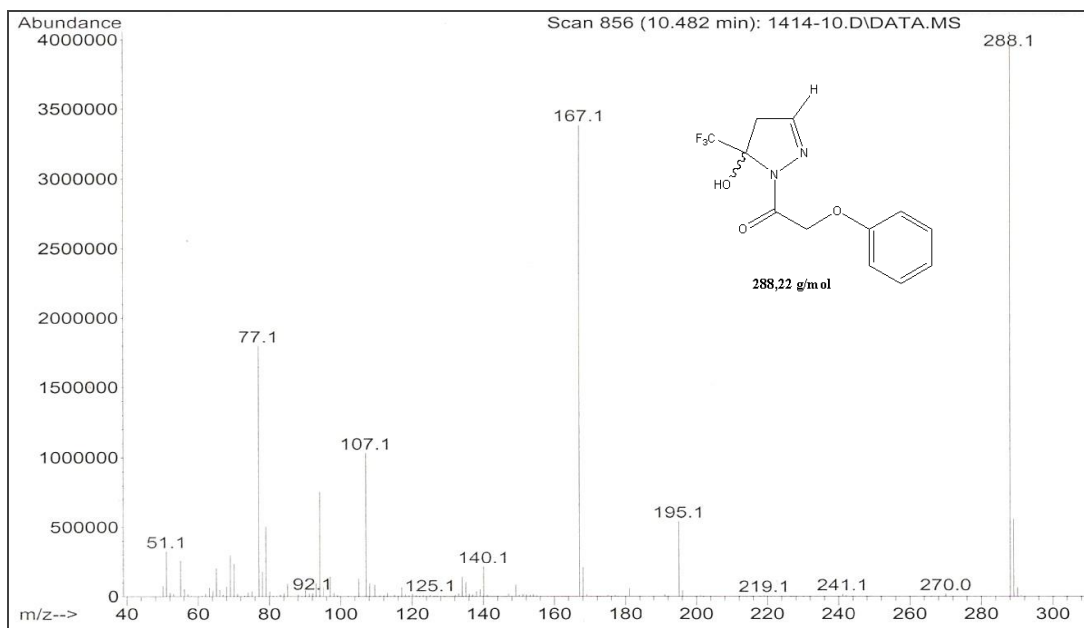


Figura 51 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4ba**).

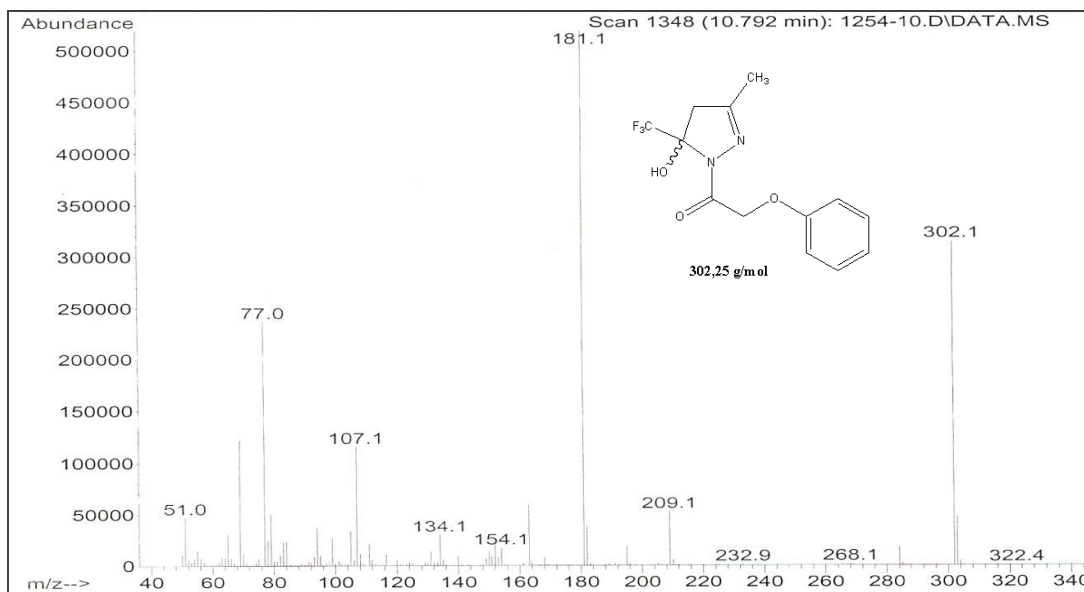


Figura 52 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bb**).

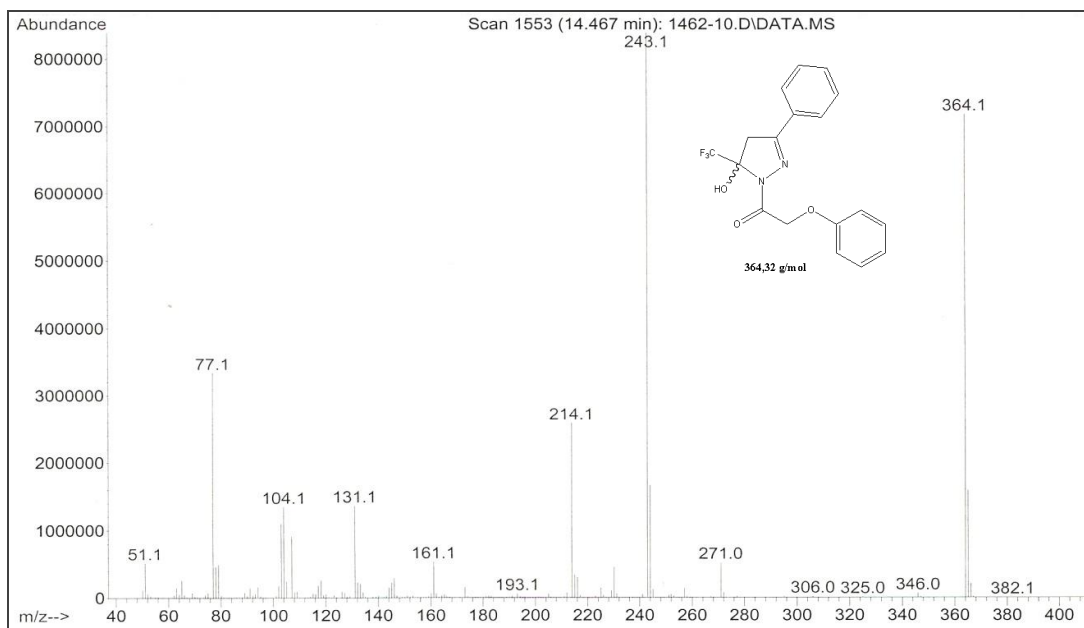


Figura 53 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidrôxi-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bc**).

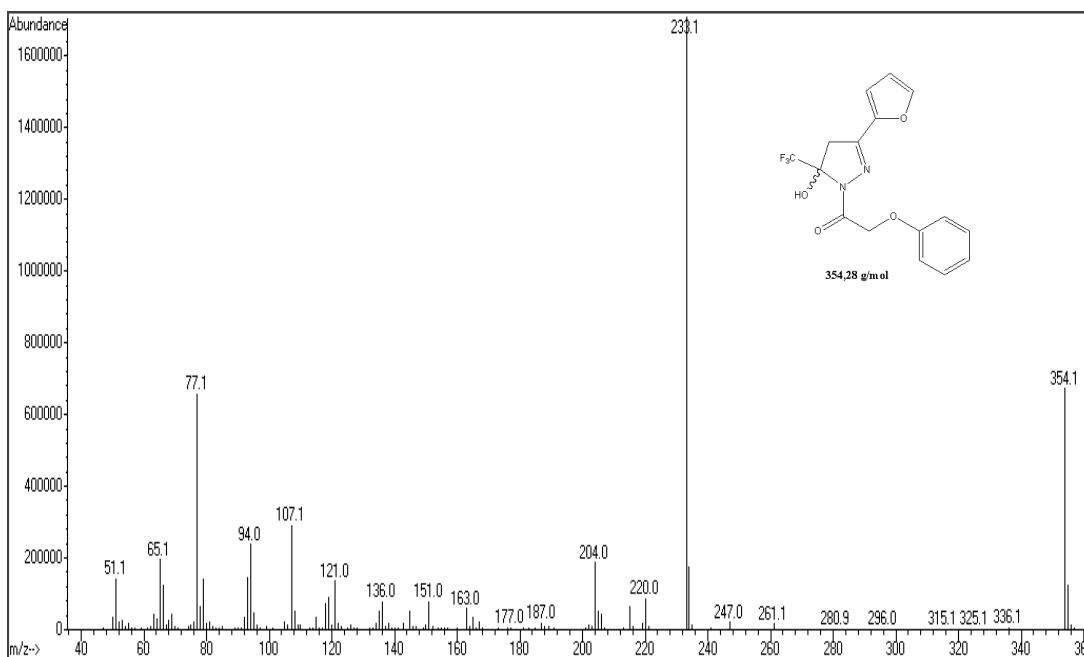


Figura 54 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidrôxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**4bd**).

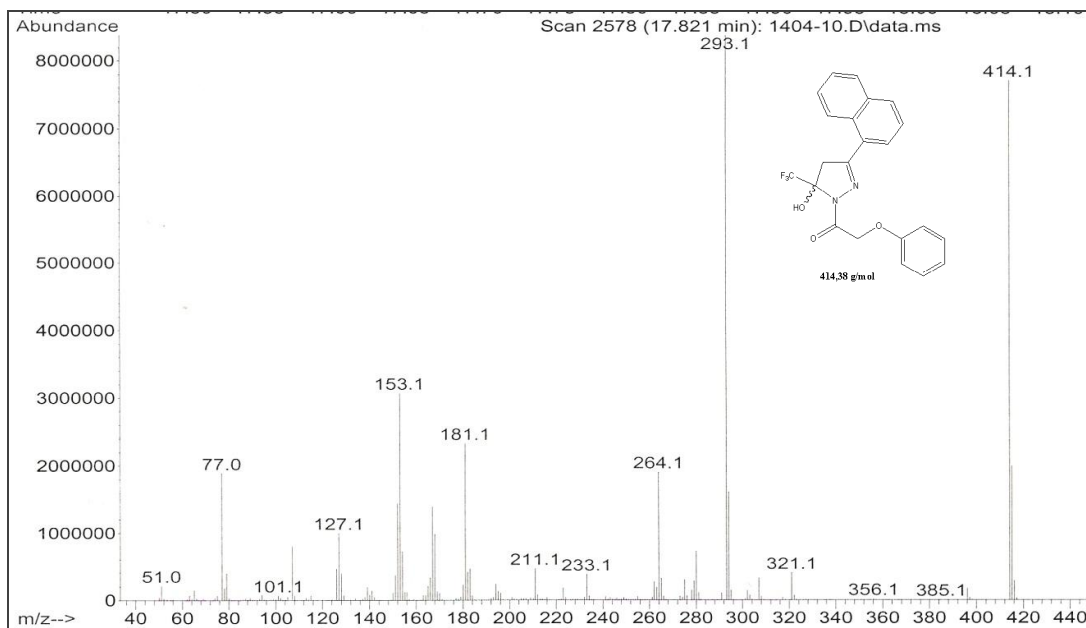


Figura 55 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1H-1-fenoxiacetilpirazol (**4be**).

10.3. Espectros de Massas dos Compostos 4ca – 4ce

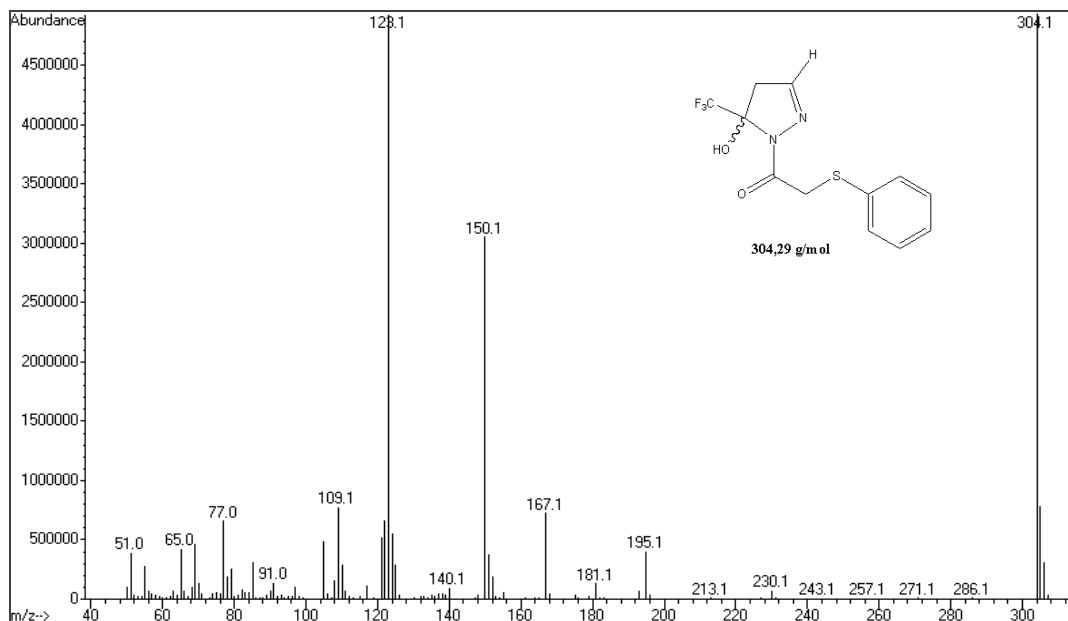


Figura 56 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetilpirazol (4ca).

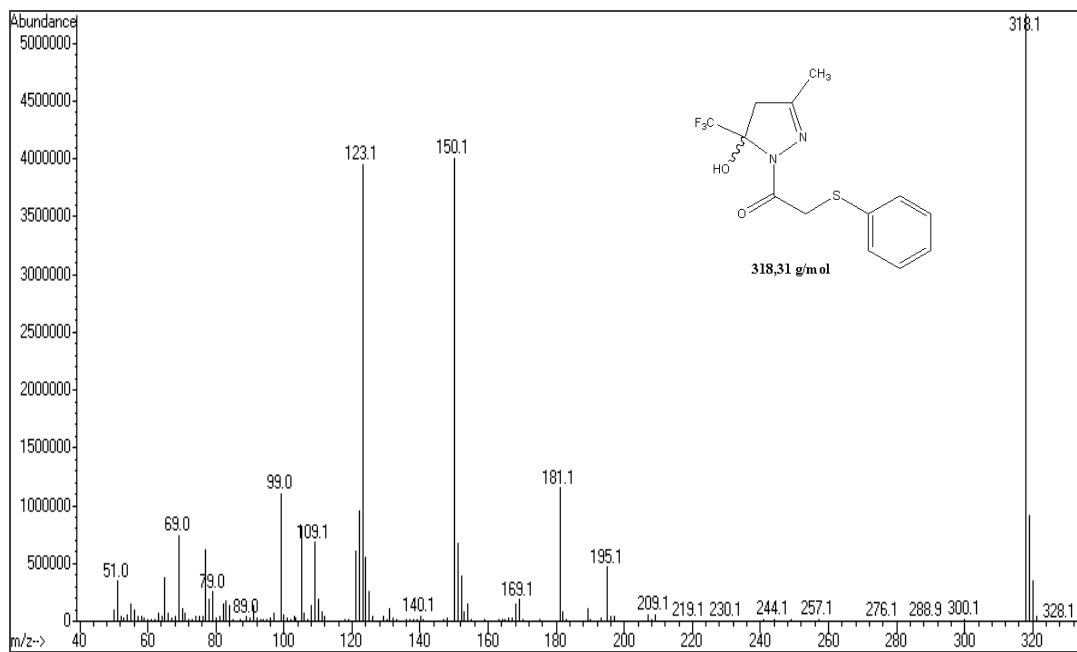


Figura 57 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetilpirazol (4cb).

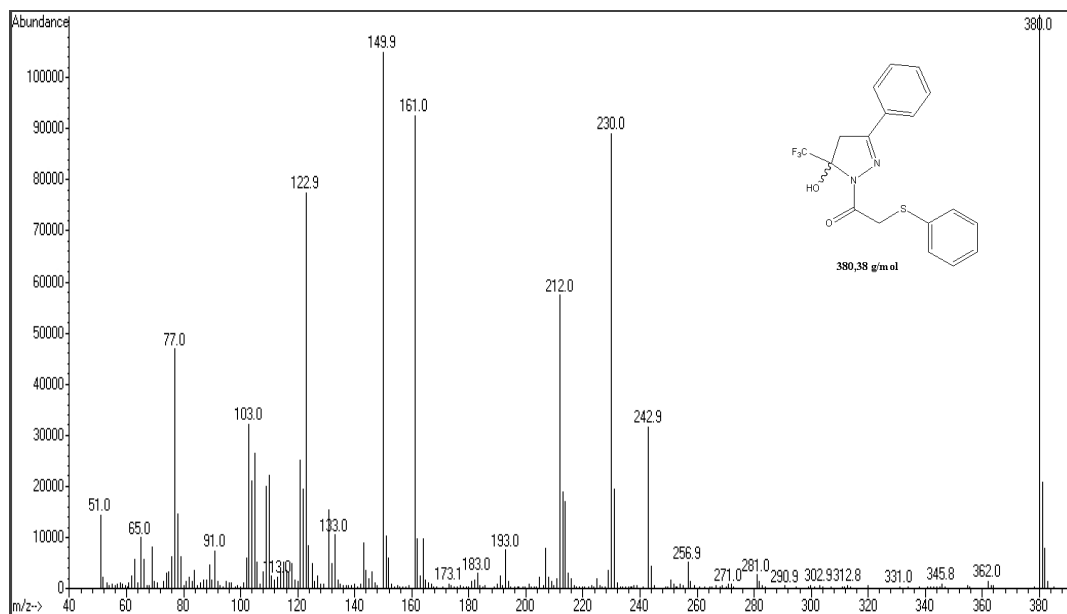


Figura 58 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidrôxi-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4cc**).

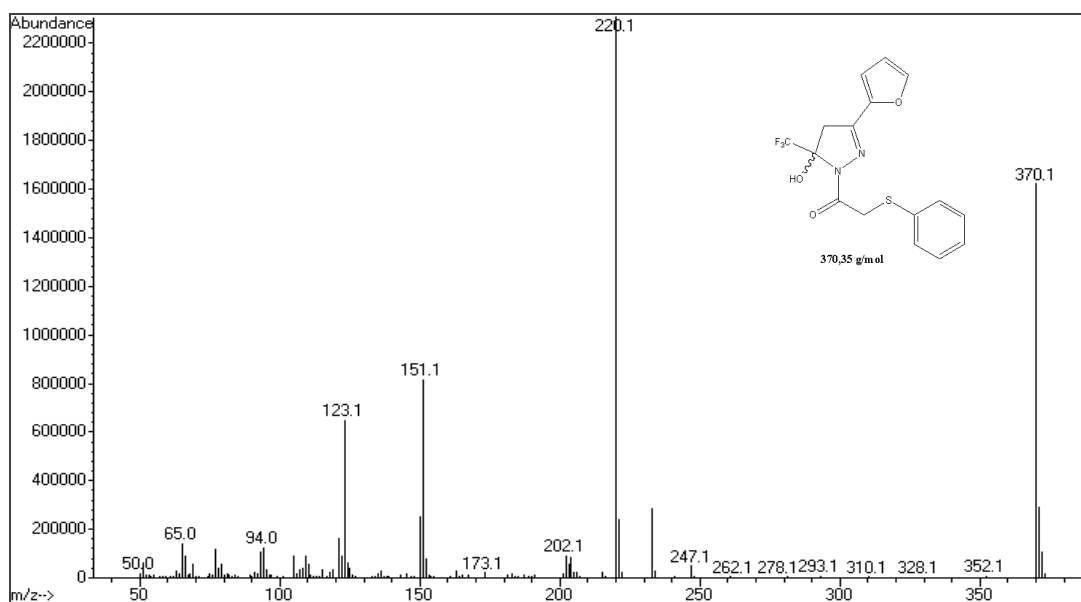


Figura 59 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidrôxi-3-(2-fúril)-4,5-diidro-1*H*-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4cd**).

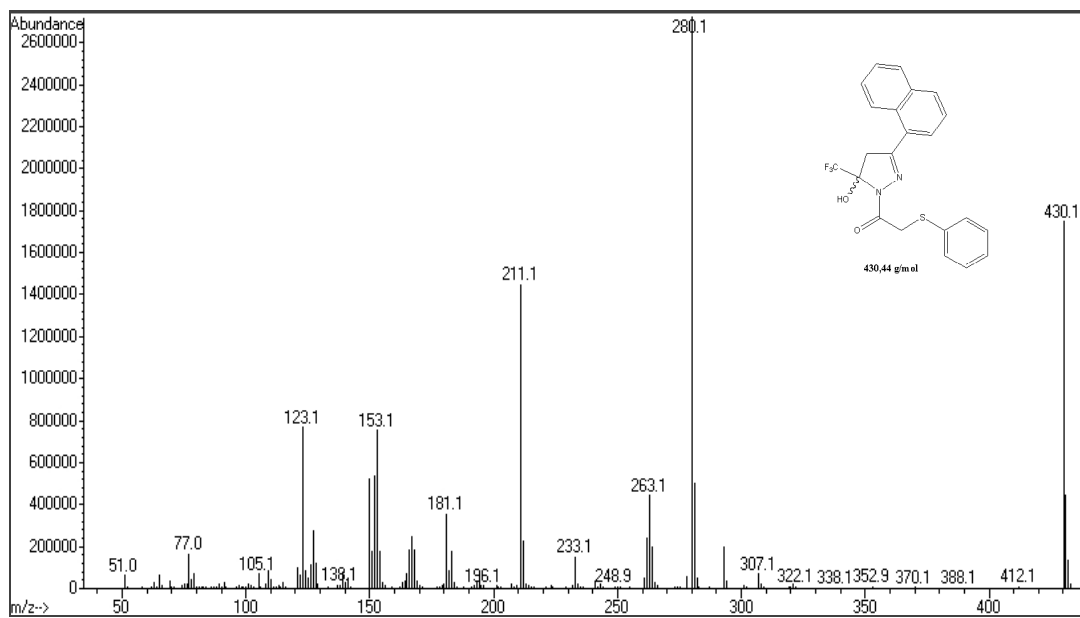


Figura 60 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-diidro-1H-1-tiofenoxiacetilpirazol (**4ce**).

10.4. Espectros de Massas dos Compostos 4da – 4de

Dissertação de Mestrado – Everton Pedebos Pittaluga – UFSM – 2011

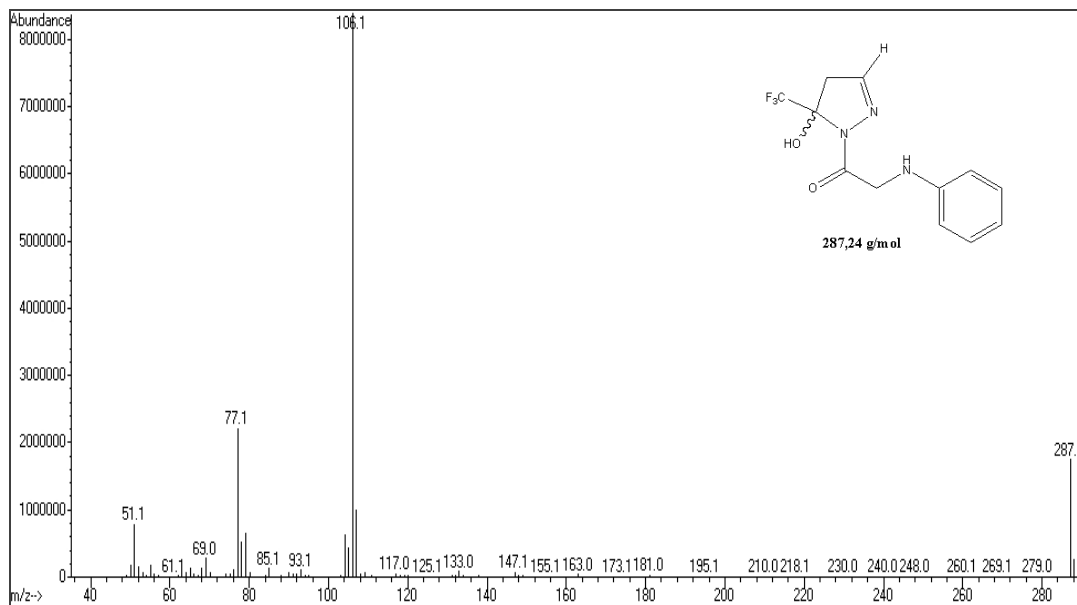


Figura 61 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-1-(N-fenilglicina)pirazol (**4da**).

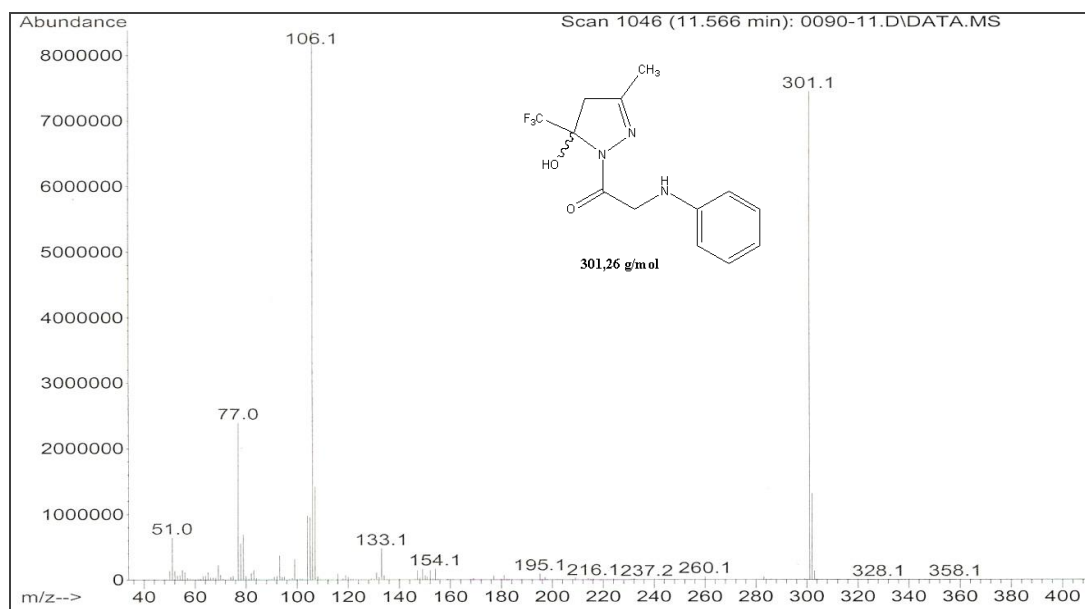


Figura 62 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 55-Trifluorometil-5-hidr3xi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-(N-fenilglicina)pirazol (**4db**).

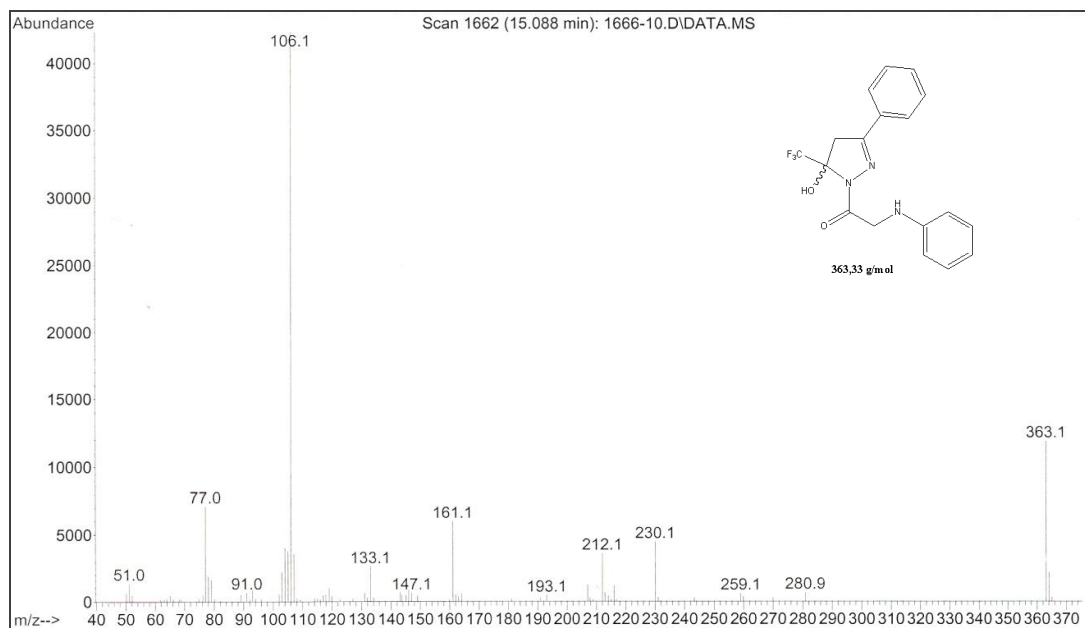


Figura 63 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4dc**).

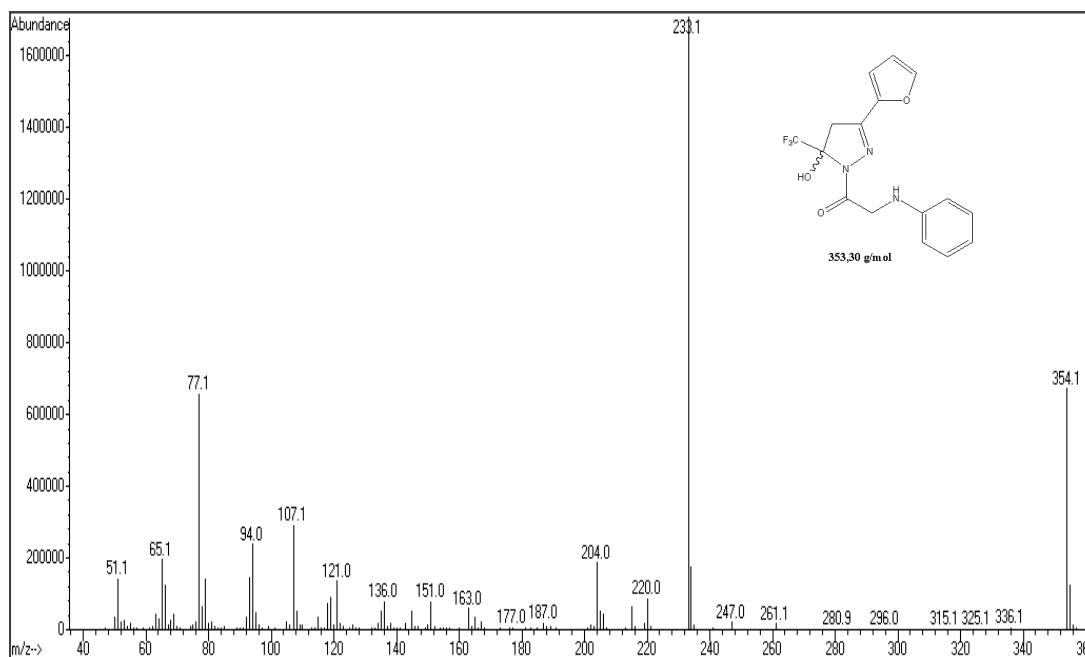


Figura 64 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-furil)-4,5-diidro-1*H*-1-(*N*-fenilglicina)pirazol (**4dd**).

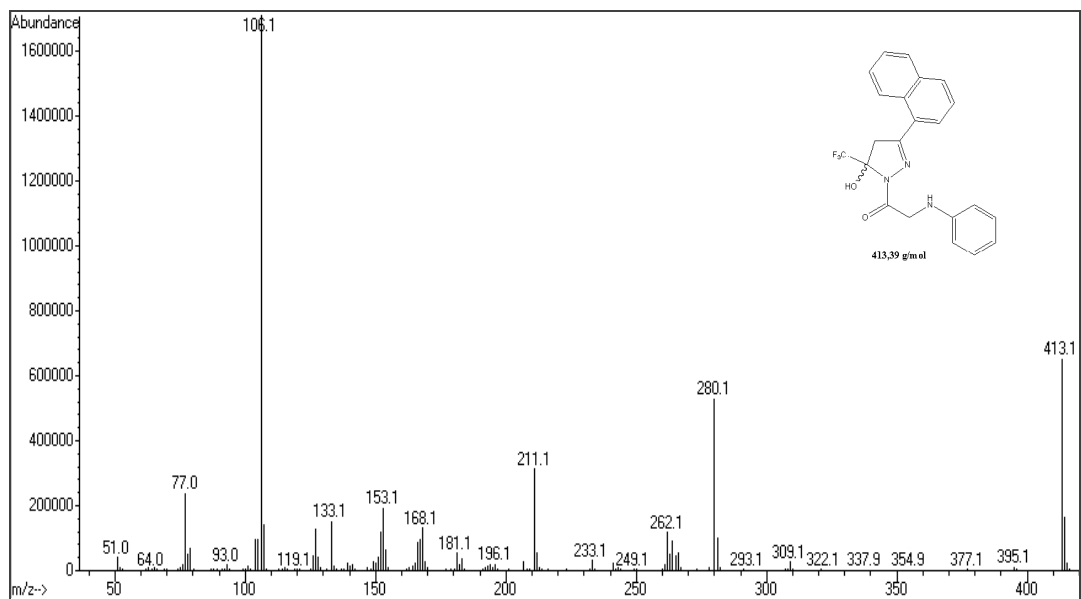


Figura 65 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 55-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-naftil)-4,5-dihidro-1H-1-(N-fenilglicina)pirazol (**4de**).

10.5. Espectros de Massas dos Compostos 5ac – 5bc

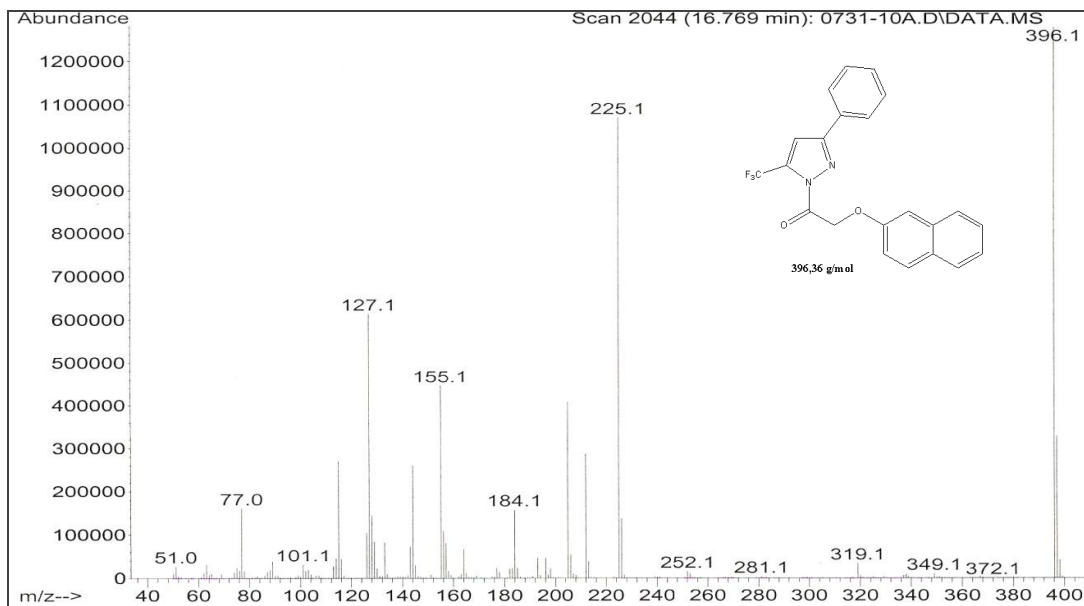


Figura 66 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-(2-naftoxiacetil)pirazol (**5ac**).

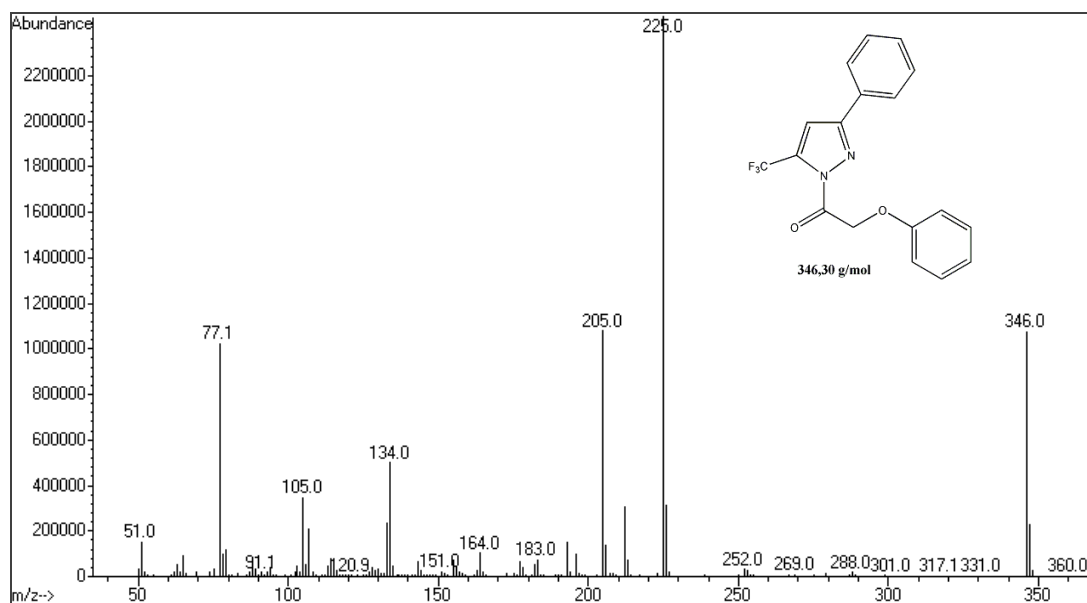


Figura 67 – Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-fenoxiacetilpirazol (**5bc**).