



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

**OBTENÇÃO REGIOSSELETIVA DE 5-
ALQUIL(ARIL/HETEROARIL)-3-
(CARBOXIL/TRIFLUORMETIL)-1H-1-FENILPIRAZÓIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MICHELE STACH CORREA

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2011

**OBTENÇÃO REGIOSSELETIVA DE 5-ALQUIL(ARIL/HETEROARIL)-3-
(CARBOXIL/TRIFLUORMETIL)-1H-1-FENILPIRAZÓIS**

ELABORADA POR

MICHELE STACH CORREA

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

2011

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,

APROVA a Dissertação de Mestrado

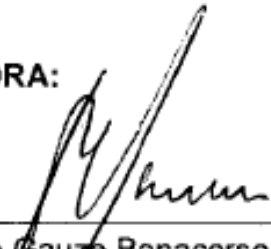
**OBTENÇÃO REGIOSSELETIVA DE 5-ALQUIL(ARIL/HETEROARIL)-3-
(CARBOXIL/TRIFLUORMETIL)-1H-1-FENILPIRAZÓIS**

ELABORADA POR:
MICHELE STACH CORREA

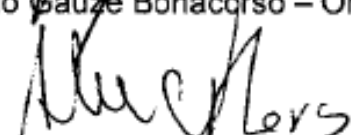
como requisito parcial para a obtenção do Grau de

MESTRE EM QUÍMICA.


COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM



Prof. Dr. Alex F. C. Flores – UFSM



Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM

Santa Maria-RS, 19 de maio de 2011.

***“Ame muitas coisas, porque em amar
está a verdadeira força. Quem ama muito
conquistará muito, e o que for feito com
amor estará bem feito.”***

Vincent Van Gogh

Á Deus...

*Por me guiar até este momento...
Permitindo que eu conquistasse mais este
sonho sem perder o amor pelas coisas que
realmente tem valor...*

Á minha mãe Iria...

*Mãe, obrigada por tudo, pelos
conselhos, incentivos e palavras de
conforto...Se este dia chegou e meu
sonho está se realizando é graças a ti e
aos teus esforços! Obrigada por sempre
estar ao meu lado...*

Te amo muito!

Dedico esta dissertação de mestrado à minha família que sempre em incentivou a seguir em frente e lutar pelos meus sonhos. Em especial, a minha mãe, minhas irmãs Liziane e Daniela, ao meu irmão Guilherme e as minhas afilhadas Ana Luiza e Vitória e também a minha sobrinha Andressa. Vocês são tudo o que eu tenho de mais valioso! Obrigada por me ensinarem o significado das palavras amor, carinho, compreensão, paciência e respeito. Obrigada por tudo!

Amo vocês...

*Ao Professor Dr. Helio G. Bonacorso, os
meus sinceros agradecimentos pela
dedicação, incentivo, paciência e apoio
durante todo o trabalho desenvolvido,
através de sua orientação.*

AGRADECIMENTOS

Inicio os meus agradecimentos com as seguintes palavras:

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.” (Charles Chaplin)

Assim, dedico estas linhas a todos aqueles que foram importantes na conquista deste sonho e levo em mim um pouco do que aprendi com cada um de vocês.

Agradeço aos professores, Prof. Dr. Alex F. C. Flores e Prof. Dr. Luciano Dornelles obrigada pela colaboração e participação no processo de qualificação e defesa.

As “colegas” de laboratório e às vezes “amigas”, Gisele R. Paim “a simpática” e Liliane M. F. Porte “Lili pirazol” os meus sinceros agradecimentos.....Meninas devo muito a vocês, todas as palavras que eu fosse proferir aqui não seriam suficientes ou fariam jus ao sentimento de gratidão que tenho a vocês! Obrigada pelas palavras de carinho, pelos conselhos, pelas jantinhas (pinguinzinhos) e principalmente por tentar, mesmo que em vão, me acalmar nos momentos de tensão.

As amigas, Daiane B. Bevilaqua e Michele V. Serratti obrigada pelas longas conversas, conselhos e puxões de orelha. Daia minha companheira fiel nas horas boas (que foram várias) e nas ruins. Michele, obrigada pelos conselhos sábios, alguns deles que só uma “mãe” poderia dar. Obrigada meninas!

A amiga, Liziê T. Prola que está comigo desde o início da minha vida acadêmica, obrigada pelas risadas, conversas, festinhas e pela amizade.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

Aos colegas da Unipampa, perdidos em São Gabriel, obrigada pela paciência, carinho, risadas e pela companhia durante as viagens de toda a semana.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários: Ademir Sartori e secretária Valéria Velásquez.

Aos funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros.

Ao Departamento de Química, ao Setor de Química e as entidades financiadoras CAPES e FATEC.

Obrigada a todos os que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, mas que por um lapso meu não foram citados.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| LISTA DE FIGURAS | 14 |
| LISTA DE TABELAS | 18 |
| RESUMO | 19 |
| ABSTRACT | 20 |
| 1 Introdução e Objetivos | 20 |
| 2 Revisão da Literatura | 29 |
| 2.1 Síntese de 4-alkil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas..... | 29 |
| 2.2 Síntese de 3(5)-trialometilpirazóis a partir de Ciclocondensação do Tipo [CCC + NN]..... | 31 |
| 3. Síntese de 4-Halopirazóis | 61 |
| 4. Apresentação e discussão dos Resultados | 63 |
| 4.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos | 64 |
| 4.2 Síntese de Acetais | 72 |
| 4.3 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-onas substituídas..... | 73 |
| 4.4 Obtenção Regiosseletiva de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (3a-e)..... | 75 |
| 4.4.1 Determinação dos Isômeros 1,3 e 1,5 por CG/EM | 80 |
| 4.4.2 Purificação dos compostos 3a-e | 83 |
| 4.4.3 Identificação Espectroscópica dos Compostos 3a-e | 84 |
| 4.4.3.1 RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}..... | 84 |
| 4.4.3.2 Espectrometria de Massas | 88 |
| 4.4.4 Mecanismo proposto para a obtenção de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (3a-e)..... | 90 |
| 4.5 Reações de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (2) com 1-fenilsemicarbazida. Obtenção Regiosseletiva de Ésteres 5-alkil(aril/heteroaril)-3-carboxialquil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (4a-e , 5 , 6) | 92 |
| 4.5.1 Purificação dos compostos 4a-e , 5 , 6 | 95 |
| 4.5.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos 4a-e , 5 , 6 | 96 |

| | |
|---|-----|
| 4.5.2.1 RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ | 96 |
| 4.5.2.2 Espectrometria de Massas | 101 |
| 4.5.3 Mecanismo proposto para a obtenção de Ésteres 5-alkil(aril/heteroaril)-3-carboxil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (4a-e , 5 , 6)..... | 103 |
| 4.6 Obtenção de 5-alkil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (7a-c , 8a-c)..... | 105 |
| 4.6.1 Purificação dos compostos 7a-c , 8a-c | 107 |
| 4.6.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos 7a-c , 8a-c | 108 |
| 4.6.2.1 RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ | 108 |
| 4.6.2.2 Espectrometria de Massas | 112 |
| 4.6.3. Mecanismo para a obtenção de 5-alkil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (7a-c , 8a-c) | 114 |
| 5. MATERIAL E MÉTODOS | 116 |
| 5.1 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS..... | 116 |
| 5.1.1 Reagentes..... | 116 |
| 5.1.2 Solventes | 117 |
| 5.2 APARELHOS UTILIZADOS..... | 118 |
| 5.2.1 Espectroscopia de RMN..... | 118 |
| 5.2.2 Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)..... | 119 |
| 5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos..... | 120 |
| 5.3.1 Síntese de acetais..... | 120 |
| 5.3.2 Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-ona (1a-e , 2a-e) | 120 |
| Método A: A partir de Enoléteres..... | 120 |
| Método B: A partir de Acetais..... | 120 |
| 5.3.3 Síntese de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-(carboxil/trifluormetil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazóis (3a-e , 4a-e , 5 , 6) | 121 |
| 5.3.4 Síntese de 5-alkil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazóis (7a-c , 8a-c) | 121 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 123 |
| 7. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO..... | 125 |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 126 |
| 9. ANEXO 1..... | 140 |
| 10. ANEXO 2..... | 159 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1 – Exemplos de heterociclos nitrogenados. | 21 |
| Figura 2 – Exemplos de Fenil-pirazóis com atividade biológica importante. | 23 |
| Figura 3 – Estrutura dos regioisômeros 1,3- e 1,5-pirazóis. | 25 |
| Figura 4 – Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos. | 29 |
| Figura 5 – Estrutura de 1 <i>H</i> -pirazol e 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol..... | 31 |
| Figura 6 – Equilíbrio ceto-enólico nos compostos trialometil- β -dicarbonílicos. | 33 |
| Figura 7 – Regioisômeros obtidos a partir da reação entre compostos trialometil- β -dicarbonílicos e hidrazinas monosubstituídas. | 34 |
| Figura 8 – Cromatograma do composto 5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol..... | 80 |
| Figura 9 – Cromatograma do composto 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol..... | 81 |
| Figura 10 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz de 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3b), em clorofórmio- <i>d</i> | 84 |
| Figura 11 – Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 400 MHz de 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3b), em clorofórmio- <i>d</i> | 85 |
| Figura 12 – Espectro de Massas de 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3b). | 88 |
| Figura 13 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 3-carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4b), em clorofórmio- <i>d</i> | 96 |
| Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 400 MHz do 3-carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4b), em clorofórmio- <i>d</i> | 97 |
| Figura 15 – Espectro de Massas do 3-carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4b).... | 101 |
| Figura 16 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz de 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7b), em clorofórmio- <i>d</i> | 108 |
| Figura 17 – Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 400 MHz de 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7b), em clorofórmio- <i>d</i> | 109 |
| Figura 18 – Espectro de Massas de 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7b)..... | 112 |
| Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 141 |
| Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 141 |

| | |
|---|-----|
| Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3b), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 142 |
| Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 142 |
| Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>d</i>]-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3c), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 143 |
| Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>d</i>]-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3c), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 143 |
| Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (3d), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 144 |
| Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (3d), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 144 |
| Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H do composto 5-(fur-2-il)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3e), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 145 |
| Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5-(fur-2-il)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3e), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 145 |
| Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 146 |
| Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 146 |
| Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4b), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 147 |
| Figura 32 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 147 |
| Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>d</i>]-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4c), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 148 |
| Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>d</i>]-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4c), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 148 |
| Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (4d), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 149 |
| Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (4d), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 149 |
| Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-5-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4e), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 150 |
| Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-5-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4e), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 150 |

| | |
|--|-----|
| Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboxietil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 151 |
| Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboxietil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 151 |
| Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-(carboxioprop-2-il)-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (6), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 152 |
| Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-(carboxioprop-2-il)-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (6), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 152 |
| Figura 43 – Espectro de RMN de ^1H do composto 4,5-dibromo-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 153 |
| Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H do composto 4,5-dibromo-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 153 |
| Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H do composto 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7b), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 154 |
| Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 154 |
| Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (7c), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 155 |
| Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (7c), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 155 |
| Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-Carboximetil-4,5-dibromo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (8a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 156 |
| Figura 50 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-Carboximetil-4,5-dibromo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (8a), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 156 |
| Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboxil-4-bromo-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (8b), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 157 |
| Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboxil-4-bromo-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (8b), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 157 |
| Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (8c), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 | 158 |
| Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (8c), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 | 158 |
| Figura 55 – Espectro de Massas do composto 3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3a). 160 | |
| Figura 56 – Espectro de Massas do composto 3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3b)..... | 160 |

| | |
|---|-----|
| Figura 57 – Espectro de Massa do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[<i>d</i>]-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3c). | 161 |
| Figura 58 – Espectro de Massa do composto 3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (3d). | 161 |
| Figura 59 – Espectro de Massa do composto 5-(fur-2-il)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3e). | 162 |
| Figura 60 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4a). | 162 |
| Figura 61 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4b). | 163 |
| Figura 62 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[<i>d</i>]-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4c). | 163 |
| Figura 63 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (4d). | 164 |
| Figura 64 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-5-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4e). | 164 |
| Figura 65 – Espectro de Massa do composto 3-carboxietil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5). | 165 |
| Figura 66 – Espectro de Massa do composto 3-(carboxioprop-2-il)-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (6). | 165 |
| Figura 67 – Espectro de Massa do composto 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (7b). | 166 |
| Figura 68 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (7c). | 166 |
| Figura 69 – Espectro de Massa do composto 3-carboxil-4-bromo-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (8b). | 167 |
| Figura 70 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol (8c). | 167 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1 – Influência dos alcoóis fluorados na obtenção de pirazóis..... | 37 |
| Tabela 2 – Influência dos substituintes na regioseletividade entre os isômeros..... | 40 |
| Tabela 3 – Influência dos substituintes das hidrazinas na seletividade de formação de pirazóis | 41 |
| Tabela 4 – Relação entre os isômeros 1,3 e 1,5 em relação ao solvente utilizado | 43 |
| Tabela 5 – Relação entre os isômeros obtidos e as condições reacionais empregadas. | 45 |
| Tabela 6 – Influência do grupo R na relação isomérica. | 46 |
| Tabela 7 – Condições reacionais e rendimentos das reações apresentadas no esquema 33..... | 56 |
| Tabela 8 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-8 | 64 |
| Tabela 9 – Condições Reacionais Testadas..... | 77 |
| Tabela 10 – Rendimentos e Relação dos Isômeros formados de acordo com o esquema 47..... | 78 |
| Tabela 11 – Dados dos compostos 3a-e | 83 |
| Tabela 12 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 3a-e | 86 |
| Tabela 13 – Rendimentos e Relação dos isômeros formados de acordo com o esquema 50..... | 93 |
| Tabela 14 – Rendimentos e Relação dos isômeros formados de acordo com o esquema 51..... | 94 |
| Tabela 15 – Dados dos compostos 4a-e, 5, 6 | 95 |
| Tabela 16 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4a-e, 5, 6 | 98 |
| Tabela 17 – Dados dos compostos 7a-c, 8a-c | 107 |
| Tabela 18 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 7a-c, 8a-c | 110 |

RESUMO

OBTENÇÃO REGIOSSELETIVA DE 5-ALQUIL(ARIL/HETEROARIL)-3-(CARBOXIL/TRIFLUORMETIL)-1*H*-1-FENILPIRAZÓIS

Autora: Michele Stach Correa

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho apresenta uma nova rota sintética para a obtenção regioseletiva de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**) (50-85%) e 5-alkil(aril/heteroaril)-3-carboxialquil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4a-e**) (51-89%) via reações de ciclocondensação do tipo [3 + 2], utilizando 1,1,1-trifluor(cloro)-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-onas e 1-fenilsemicarbazida, a qual é um novo 1,2-dinucleófilo.

Os compostos (**3a-e**, **4a-e**) foram sintetizados através de reações entre as 1,1,1-trifluor(cloro)-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-onas (**1a-e**, **2a-e**) e 1-fenilsemicarbazida em relação molar 1:1,5, respectivamente, conduzidas em metanol como solvente e ácido sulfúrico como catalisador, a temperatura de 60 °C e tempo reacional de 24 horas.

O método sintético desenvolvido permite a obtenção regioseletiva do pirazol 1,3-substituído como produto único e/ou majoritário, em uma única etapa reacional, através da hidrólise do grupamento amídico. Além de permitir a conversão do substituinte triclorometila, presente nos precursores (**2a-e**), em carboxialquil.

Finalmente, uma série de 5-(alkil/aril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**7a-c**, **8a-c**) (35-82%) foi obtida a partir de reações entre os pirazóis sintetizados (**3a-b**, **3e**, **4a-b**, **4d**) e *N*-bromosuccinimida em *N,N*-dimetilformamida como solvente, a temperatura de 80 °C e tempo reacional de 2 horas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, MAIO DE 2011

ABSTRACT

REGIOSELECTIVE OBTAIN OF 5-ALKYL(ARYL/HETEROARYL)-3-(CARBOXYL/TRIFLUOROMETHYL)-1*H*-1-PHENYLPYRAZOLES

Author: Michele Stach Correa

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This paper presents a new synthetic route for obtain regioselective 5-alkyl(aryl/heteroaryl)-3-trifluoromethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**3a-e**) (50-85% yields) and 5-alkyl(aryl/heteroaryl)-3-carboxialkyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**4a-e**) (51-89% yields) via cyclocondensation reactions of the type [3 + 2], using 1,1,1-trifluoro(chloro)-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-4-alkoxy-3-alken-2-ones as 1,3-dielectrophile blocks and 1-phenylsemicarbazide as a new 1,2-dinucleophile.

Compounds (**3a-e**, **4a-e**) were synthesized by reactions between 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro(chloro)-3-alken-2-ones (**1a-e**, **2a-e**) and 1-phenylsemicarbazide in molar ratio 1:1.5, respectively, conducted in methanol as solvent and sulfuric acid as catalyst, at temperature of 60 °C and with a reaction time of 24 hours.

The developed synthetic method enables the achievement of the regioselective 1,3-substituted pyrazole as a single product and/or majority in a single step reaction through the hydrolysis of the amide group. Also, the conversion of the trichloromethyl substituent, present in the precursors (**2a-e**), in a carboxyalkyl group was successful overcome.

Finally, two series of 5-(alkyl/aryl)-4-bromo-3-(carboxyl/trifluoromethyl)-1*H*-1-phenylpyrazoles (**7a-c**, **8a-c**) were obtained starting from the reactions of synthesized pyrazoles (**3a-b,3e**, **4a-b,4d**) with *N*-bromosuccinimide in *N,N*-dimethylformamide (DMF) as solvent, in a temperature of 80 °C and with a reaction time of 2 hours (35-82% yields).

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POS-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
MAY 2011, SANTA MARIA**

1 Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos constituem um dos principais segmentos da Química Orgânica. Dos mais de 20 milhões de compostos químicos registrados atualmente, aproximadamente metade são heterocíclicos¹, os quais recebem considerável atenção por apresentarem uma ampla variedade de aplicações na agricultura², na microbiologia³ e na medicina.⁴

Muitos compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente prescritos⁵⁻⁶, e apresentam atividades farmacológicas diversificadas, além de serem intermediários amplamente utilizados na preparação de novos materiais biológicos. O anti-inflamatório e analgésico Dipirona, o antiviral *Aciclovir*⁷⁻¹¹, a vitamina B₁ (Tiamina) e o adoçante Sacarina[®] são alguns exemplos de compostos que contém núcleos heterocíclicos em sua estrutura (Figura 1).

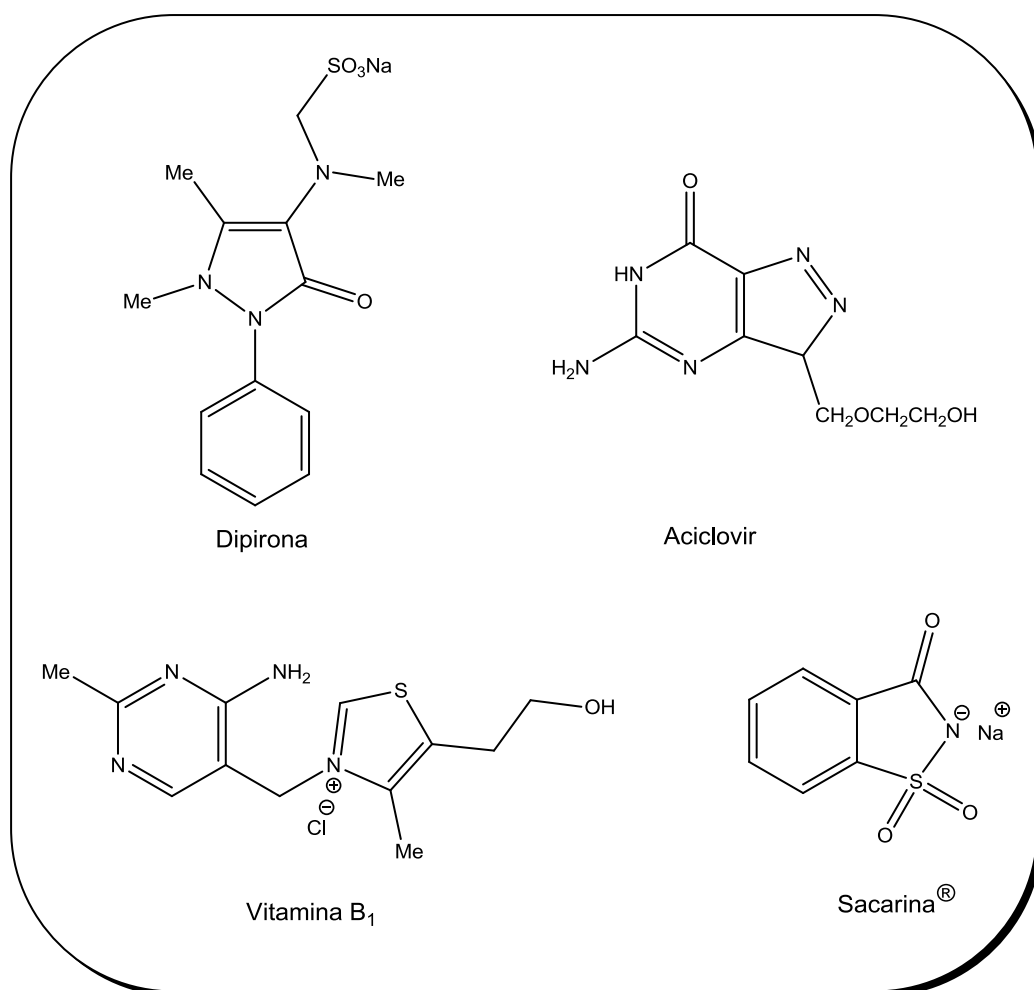


Figura 1 – Exemplos de heterociclos nitrogenados.

Acredita-se, que aproximadamente 70% de todos os medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos para serem lançados no mercado, possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos.

Dentre a grande variedade de heterociclos existentes, destacam-se os pirazóis, que são anéis heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Estes compostos apresentam grande número de ligações polarizadas em sua estrutura e por isso, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas.¹²

De uma maneira geral, os pirazóis destacam-se como agentes bioativos e são empregados como anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos, bactericidas, fungicidas, inseticidas¹³ e também no tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer.¹⁴

Dentro da classe dos pirazóis, destacamos os fenil-pirazóis, que são conhecidos por apresentarem ampla aplicabilidade na química medicinal e agroquímica, como por exemplo, o medicamento Sildenafil utilizado no tratamento da disfunção erétil (Viagra[®]) e hipertensão arterial pulmonária¹⁵, o Celecoxib (Celebra[®]) que é um anti-inflamatório não-esteroidal que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2)¹⁶ sendo responsável pela produção de prostaglandinas a partir da endoperoxidação do ácido araquidônico, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Por se tratar de inibição específica, ao contrário da maioria dos demais anti-inflamatórios, o Celecoxib causa mínimo impacto sobre o estômago, rins e intestino (Figura 2).

Outros fenil-pirazóis importantes são o Fipronil, o qual pertence a segunda geração de inseticidas (carrapaticida) N-fenilpirazólicos¹⁷ e o Razaxaban que é utilizado no tratamento de doenças trombóticas¹⁸ (Figura 2).

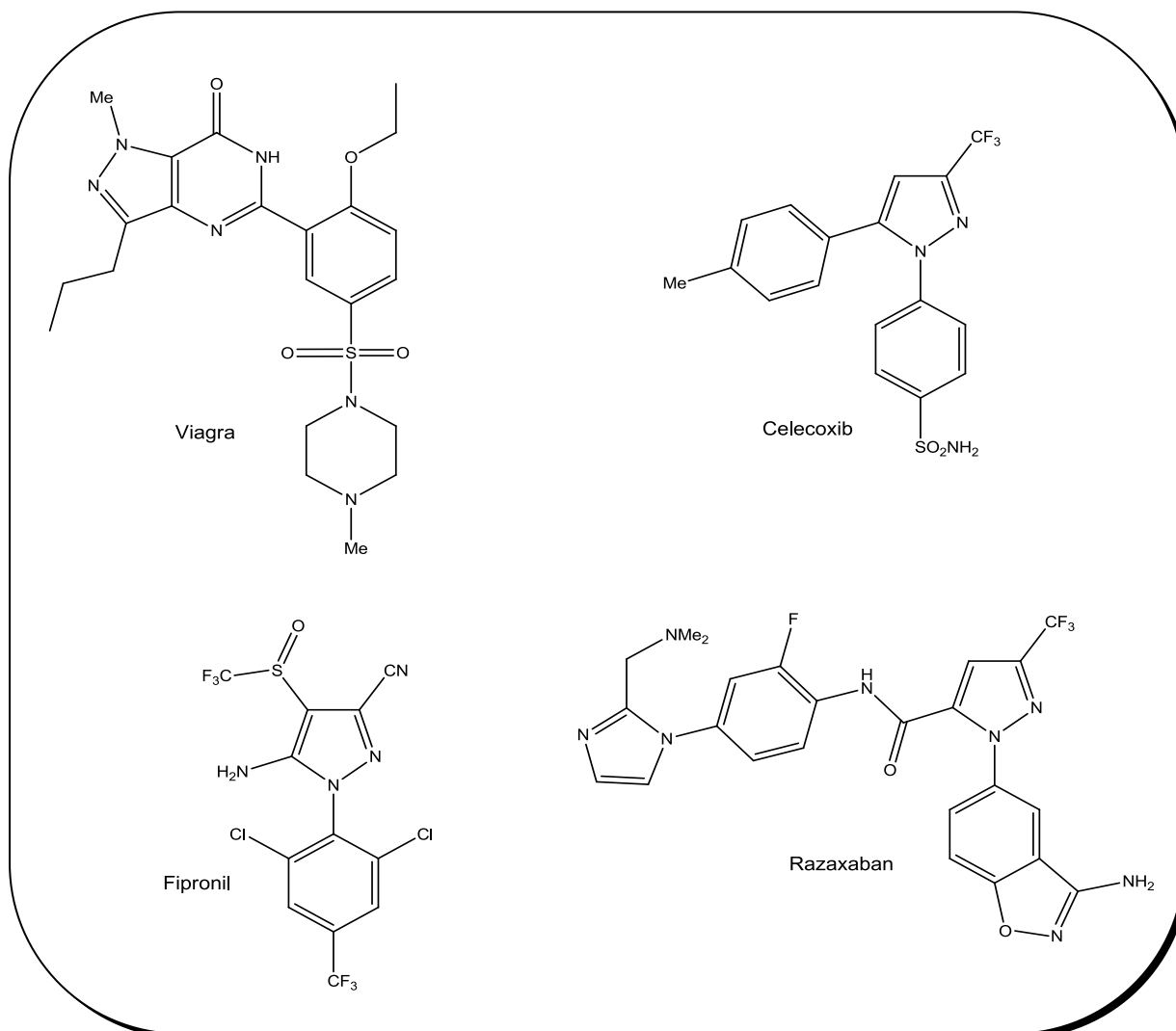


Figura 2 – Exemplos de fenil-pirazóis com atividade biológica importante.

Nos últimos anos, o desenvolvimento de estratégias para a síntese de pirazóis trialometilados tem recebido muita atenção, uma vez que a introdução de grupos halogenados em moléculas orgânicas frequentemente resulta em um efeito positivo nas propriedades farmacológicas destes compostos.¹⁹

Dessa forma, a introdução de um grupo trifluormetil tem aumentado significativamente a potência de muitas moléculas bioativas, e também a duração da sua ação no organismo, devido ao aumento da lipofilicidade destes compostos²⁰. Da mesma maneira, a inclusão de um grupo triclorometil como substituinte, nestes compostos, trouxe uma alternativa para a funcionalização deste grupo, gerando importantes derivatizações.²¹

Neste contexto, desde a década de 60, pesquisadores japoneses, alemães e mais recentemente russos vem sintetizando β -alcoxiviniltrialometil

cetonas e utilizando o seu potencial sintético na preparação de várias moléculas halogenadas. Estas substâncias são consideradas análogos 1,3-dicarbonílicos, porém diferenciam-se por apresentar reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, resultando em reações regioseletivas.²²⁻⁶⁰

Devido ao potencial sintético destas moléculas, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) do Departamento de Química da UFSM, a partir da segunda metade da década de 1980, começou a desenvolver estratégias para a síntese destes precursores de heterociclos (β -alcoxiviniltrialometil cetonas), partindo também de enoléteres e/ou acetais. Estes enoléteres e acetais apresentam reações de substituição eletrofílica no carbono- β frente à agentes acilantes α -dialo ou α -trialometilados, levando a obtenção de β -alcoxivinilalometil cetonas^{44,59,60} ou 1,3-dicetonas.^{22,55d, 61}

As 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas tem sido empregadas como precursores versáteis para a obtenção de compostos trifluormetil substituídos como enonas²⁴, enaminas²⁵⁻²⁷, complexos quelantes²⁶, heterociclos²⁷⁻³¹ e alcadienil cetonas.³¹ A mais conhecida β -alcoxiviniltrialometil cetona e já disponível comercialmente 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona (Sigma-Aldrich), também tem sido usada como um grupo adequado para a proteção de N-H terminal em aminoácidos na síntese de peptídeos.³³ Como característica estrutural, as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas são blocos dieletrofílicos do tipo 1,3, os quais vem sendo utilizados na obtenção de heterociclos a partir de reações de condensação com dinucleófilos nitrogenados do tipo 1,2; 1,3 e 1,4 levando a formação de isoxazóis^{24,27,29,31,36,44,48}, pirazóis^{37,39,41-44,55d,56}, pirimidinonas^{47,55}, pirimidinas^{40,59,60}, piridinas⁶³ e benzodiazepinos.^{51,52}

A presença de grupos halometílicos em heterociclos, provenientes de seus precursores, tem possibilitado a solução de problemas sintéticos e permitiu a observação dos efeitos dos substituintes no comportamento químico, espectroscópico e de atividade biológica dos compostos obtidos.^{22,61, 62} Estudos realizados demonstraram que a presença de um grupo dialo- ou trialometílico em β -alcoxiviniltrialometil cetonas trazem como efeito direto, na maioria das

vezes, o estabelecimento de uma regioquímica bem definida para o fechamento de anéis geminados ou não de 5, 6 e 7 membros.^{35, 36-55d, 63-65}

Em geral, a estratégia sintética empregada na obtenção de pirazóis, trifluor(cloro)metil substituídos envolve várias etapas reacionais e consiste na reação de uma hidrazina monosubstituída com uma β -dicetona não simétrica ou análogos sintéticos. Estas reações, normalmente, resultam na formação de pirazóis isoméricos, dependendo do sítio de ataque nucleofílico inicial no precursor dicarbonílico.⁶⁶ Os isômeros resultantes são conhecidos como isômero 1,5 e isômero 1,3 (Figura 3).^{67,68}

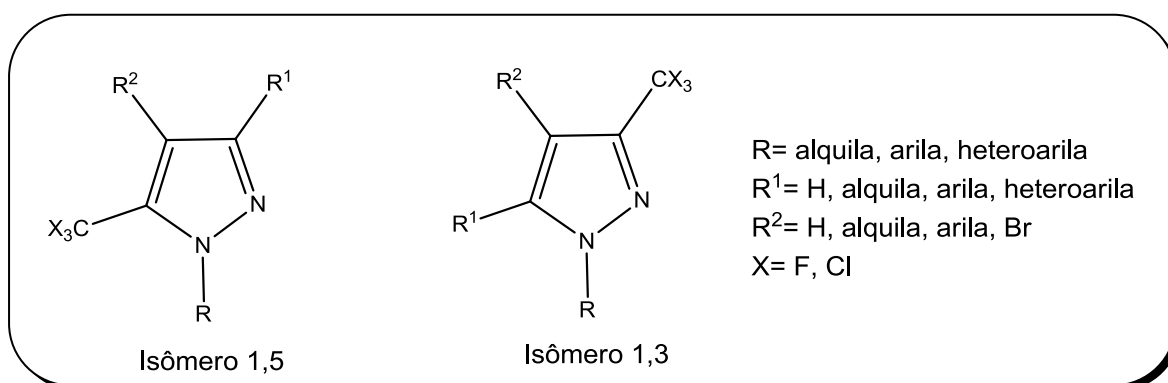


Figura 3 – Estrutura dos regioisômeros 1,5- e 1,3-pirazóis.

Estudos realizados pelos pesquisadores do NUQUIMHE, nas últimas décadas, tem demonstrado que as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas conduzem, quase em 100% dos casos, à síntese regioesetiva de 5-trialometil-1*H*-pirazóis e em alguns casos à misturas isoméricas.^{69,70}

A partir do estudo de estratégias para a síntese de pirazóis, observa-se que além dos efeitos causados pela introdução dos grupos trifluormetil e triclorometil nestes compostos, a possibilidade de introdução de outros substituintes halogenados como, por exemplo, o bromo, na posição 4 do anel, torna estes heterociclos estruturas-chave na obtenção de moléculas com importante atividade biológica.⁷¹

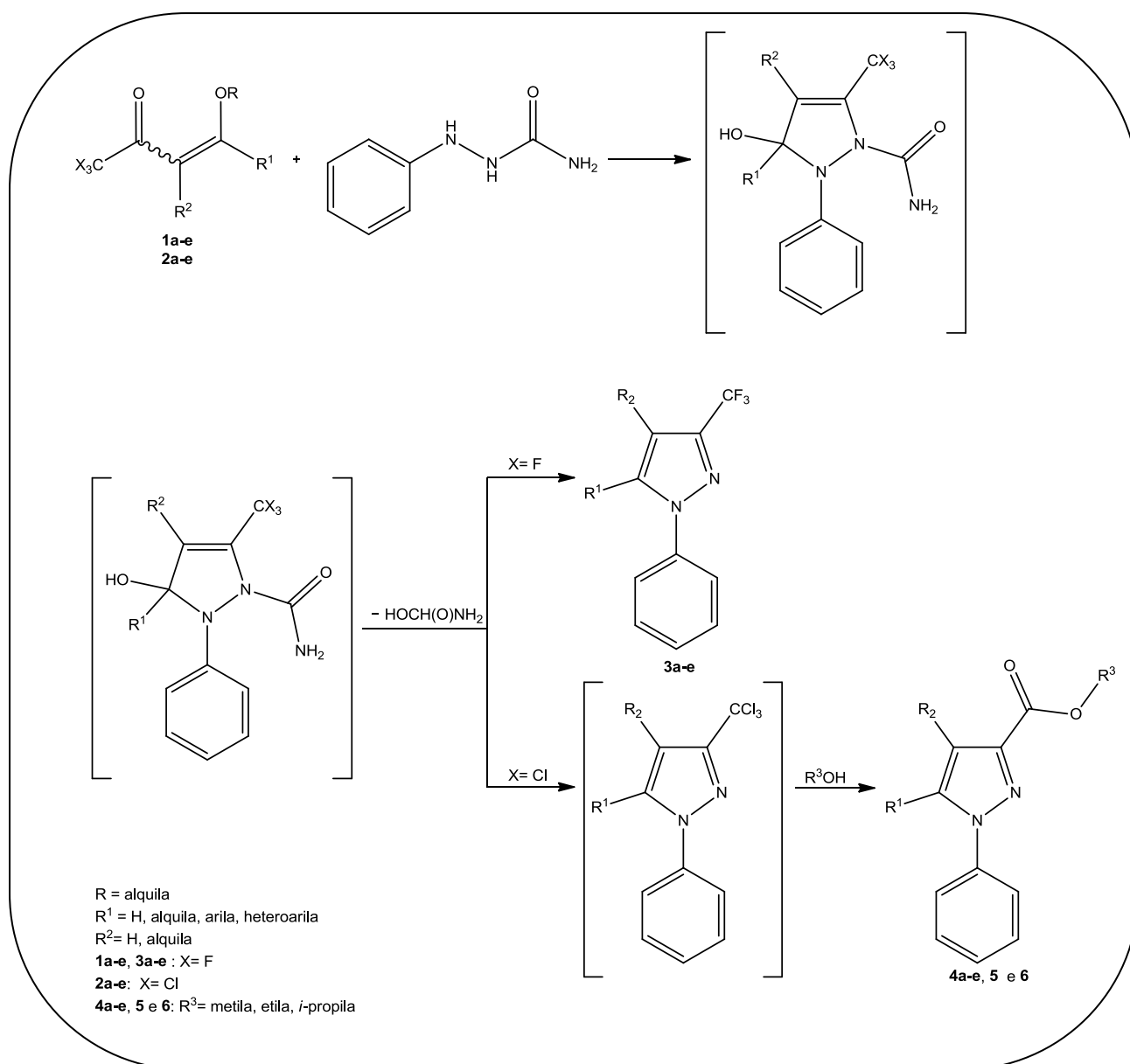
Assim, em continuidade aos estudos que vem sendo desenvolvidos pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), este trabalho apresenta os seguintes objetivos:

Objetivo Geral:

Desenvolver uma rota sintética que permite a obtenção 5-alquil(aril/heteroaril)-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis como também a síntese de 5-alquil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis derivados.

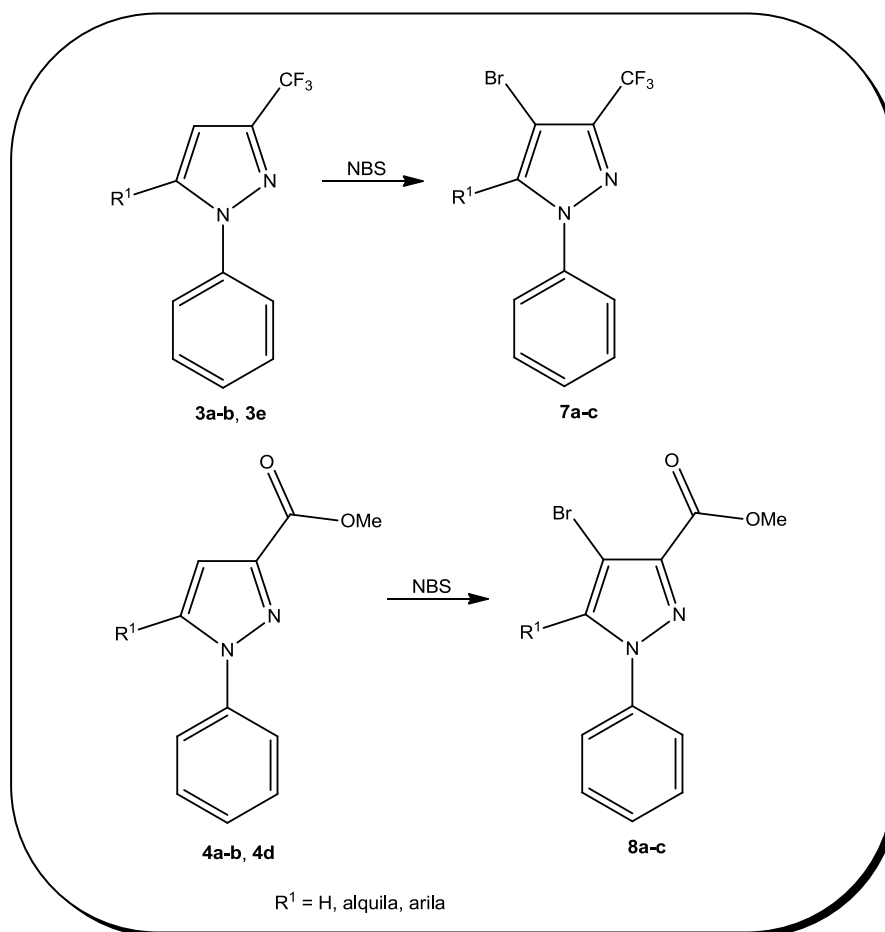
Objetivos Específicos:

1. Realizar o estudo da regioselectividade da reação de ciclocondensação entre 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor(cloro)-3-alken-2-onas (**1a-e**, **2a-e**) e 1-fenilsemicarbazida visando obter as séries de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**) e 5-alkil(aril/heteroaril)-3-carboxialquil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4a-e**), procurando identificar os intermediários sintéticos tipo pirazolinas (Esquema 1);



Esquema 1

2. Sintetizar uma série de 5-alkuil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**7a-c**, **8a-c**), (Esquema 2);



Esquema 2

2 Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem como propósito apresentar os trabalhos mais relevantes que estão diretamente relacionados com os estudos desenvolvidos nesta dissertação de mestrado. Em um primeiro momento serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas, a partir da acilação de acetais e enoléteres.

Em seguida serão analisados os principais métodos para a síntese de 3(5)-halometilpirazóis através de reações de ciclocondensação do tipo [CCC + NN], e conseqüentemente, a obtenção de 4-halopirazóis e sua função como importantes precursores na síntese de compostos com relevante atividade biológica.

2.1 Síntese de 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos têm sido publicados referentes à síntese de 4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (Figura 4). Esse sistema, análogo aos dos compostos 1,3-dicarbonílicos, apresenta uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono- β . Essa diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, a reações regioseletivas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.

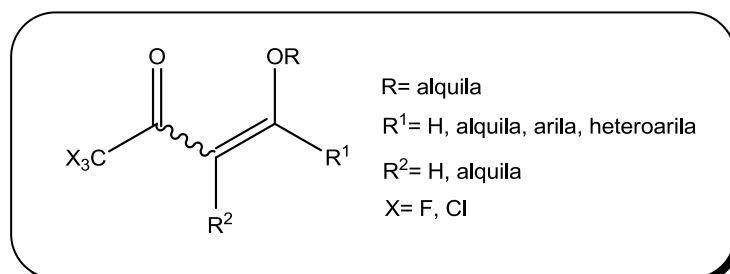
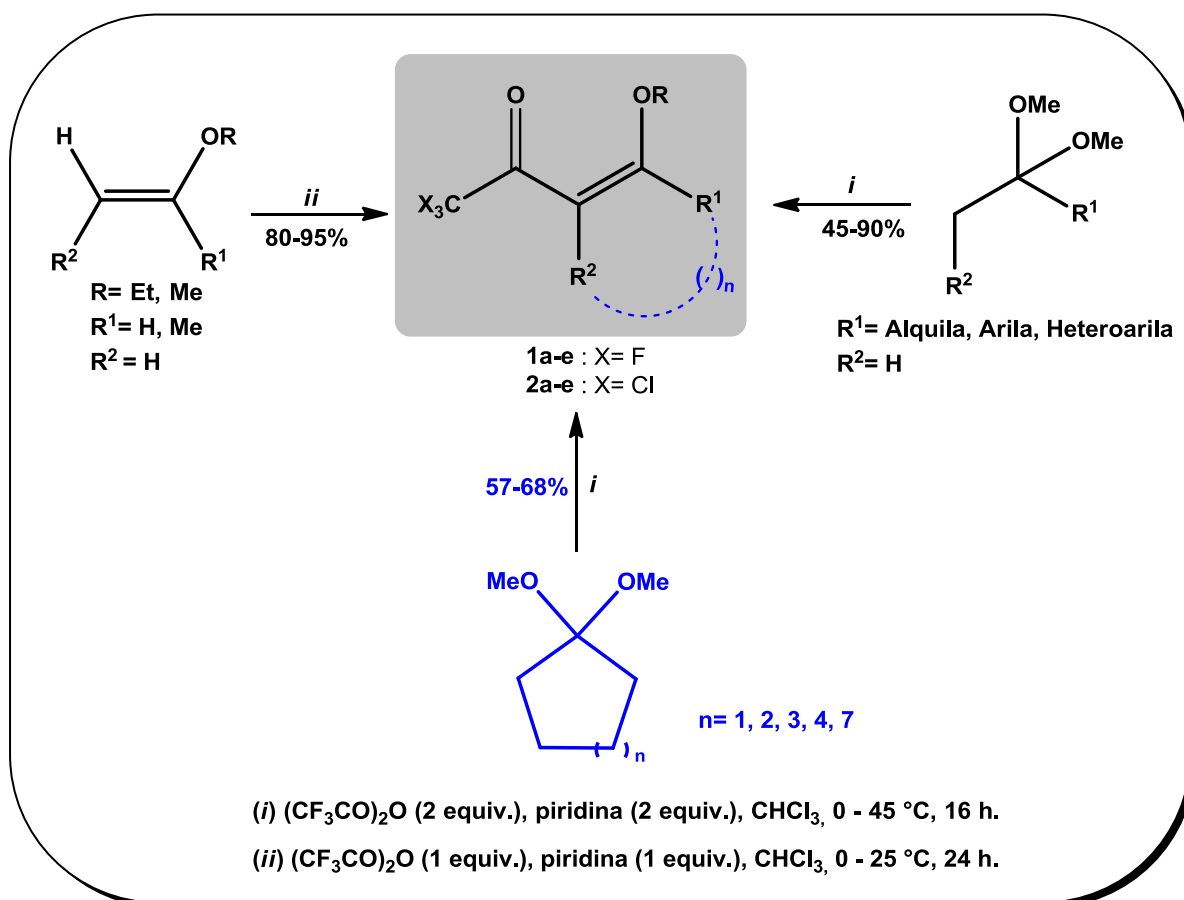


Figura 4 – Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos.

A síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas foi publicada, inicialmente, por Effenberger e col.^{22b-c} e, a seguir, por Hojo e col.^{23,24}

A partir da década de 1980, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. As reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para a preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares.

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético desses blocos precursores, que têm sido empregados, de maneira sistemática, na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos, o que demonstra a sua versatilidade. Ao longo dos anos, o NUQUIMHE sintetizou diversas 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo séries de enoléteres e acetais com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila (Esquema 4).^{35, 55, 65f, 72}



Esquema 4

Para uma revisão sobre as metodologias de síntese e a reatividade das 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas, existem trabalhos detalhados publicados por Balenkova e col.⁶⁷ e por Martins e col.⁷³

2.2 Síntese de 3(5)-trialometilpirazóis a partir de Ciclocondensação do Tipo [CCC + NN]

Os 1,2-azóis são uma classe de heterociclos amplamente utilizada em várias áreas. Um dos principais representantes dessa classe são os pirazóis, que são anéis de cinco membros, que contém apenas átomos de nitrogênio e carbono em sua estrutura.

Os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis são assim chamados, quando possuem em sua estrutura uma ligação saturada entre os carbonos C4 - C5 do anel. Esses compostos também são conhecidos como 2-pirazolinas ou Δ^2 -pirazolinas (Figura 5).

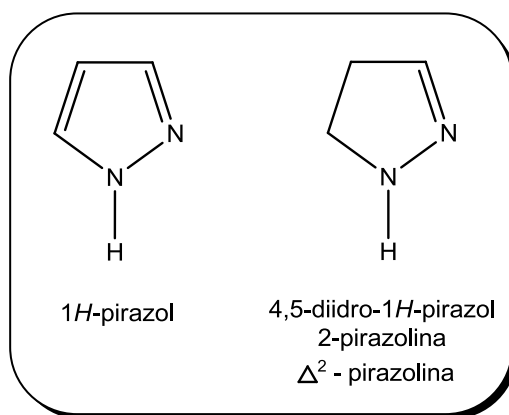


Figura 5 – Estrutura de 1*H*-pirazol e 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

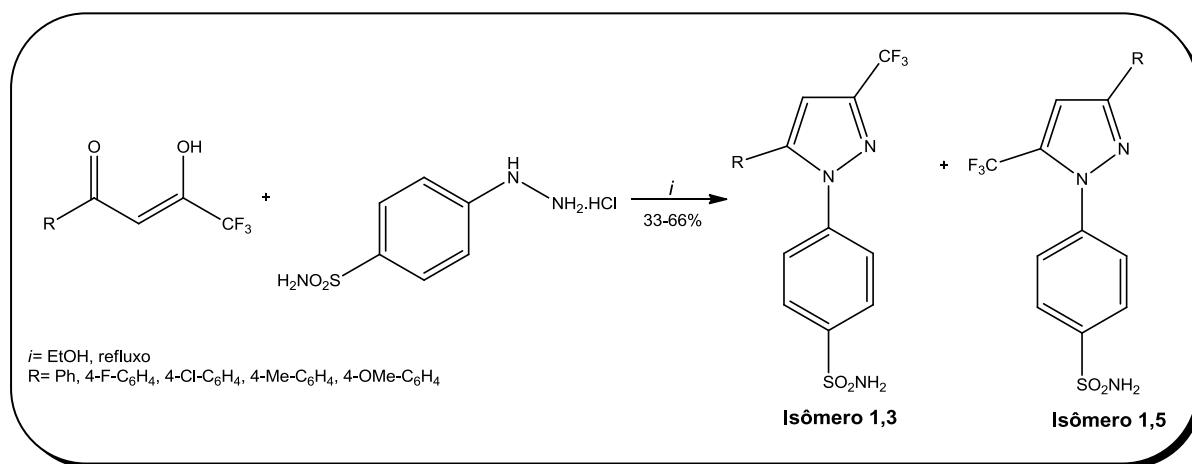
Diversos compostos pirazolínicos e seus derivados apresentam atividade biológica importante¹⁶ e, portanto, muitos grupos de pesquisa têm se dedicado ao desenvolvimento de novos métodos para a síntese desses heterociclos.

Devido ao grande número de trabalhos relacionados com a síntese de pirazóis, essa revisão da literatura vai se restringir a abordagem das principais

referências que envolvem a obtenção de 3(5)-trialometilpirazóis através de ciclocondensação de tipo [CCC + NN].

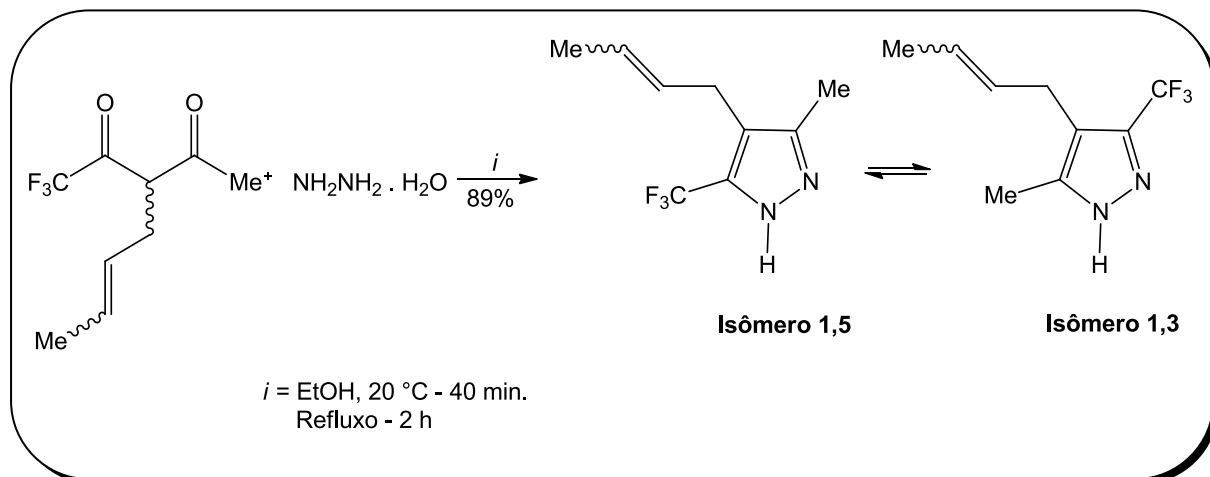
Um dos métodos mais importantes para a preparação dos 3(5)-trifluormetilpirazóis envolve a ciclocondensação de tipo [3+2] empregando blocos precursores CCC trifluormetilados como alcoxialquenonas, β -dicetonas, iminas e ésteres acetilênicos, β -cetoésteres, ceteno ditioacetais, enamionas e outros com hidrazinas (bloco NN).⁶⁷

A ciclocondensação entre 1,3-dicetonas e hidrazinas é uma das metodologias mais versáteis e amplamente difundidas. No entanto, apresenta o inconveniente de que, quando utiliza compostos dicarbonílicos não simétricos frequentemente resulta na formação de uma mistura isomérica entre os pirazóis 1,3 e 1,5-substituídos.^{1,16,68(b),74,75} (Esquema 5)



Esquema 5

Um dos primeiros trabalhos a empregar esses reagentes para a síntese de 3(5)-trifluormetilpirazóis foi publicado, em 1986, por Hojo e col.⁷⁶ (Esquema 6).



Esquema 6

Neste trabalho, pode-se observar que ocorre tautomerismo entre os isômeros dos pirazóis 1,3 e 1,5-substituídos, esta interconversão dos isômeros é possível porque a hidrazina de partida não é substituída.

Assim como qualquer composto 1,3-dicarbonílico, as trialometil-1,3-dicetonas encontram-se em equilíbrio entre a forma cetônica e enólica. No entanto, já foi demonstrado que a forma enólica é amplamente favorecida para a maioria desses reagentes e que a enolização ocorre preferencialmente na direção do grupo trialometil (Figura 6).^{66,77}

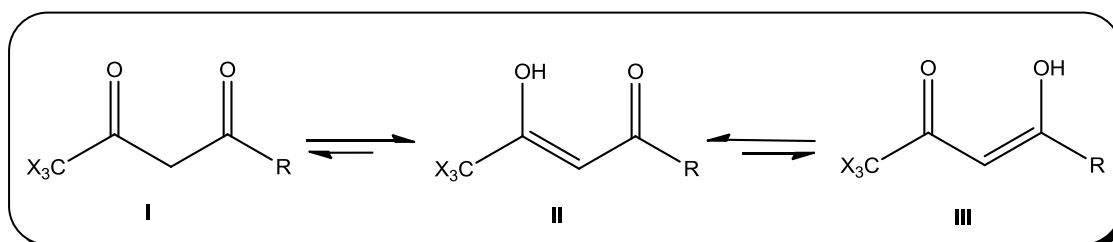


Figura 6 – Equilíbrio ceto-enólico nos compostos trialometil-β-dicarbonílicos.

Apesar do equilíbrio favorecer a existência do composto II (Figura 6), as reações entre esses precursores e hidrazinas substituídas também fornecem, com frequência, uma mistura de dois isômeros: o isômero 1,5 e o isômero 1,3

(denominação referente à posição relativa entre o grupamento trialometil e o nitrogênio-1 do anel pirazolínico) (Figura 7).

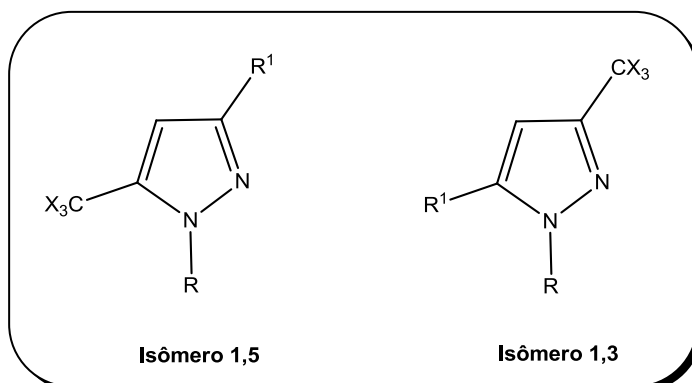
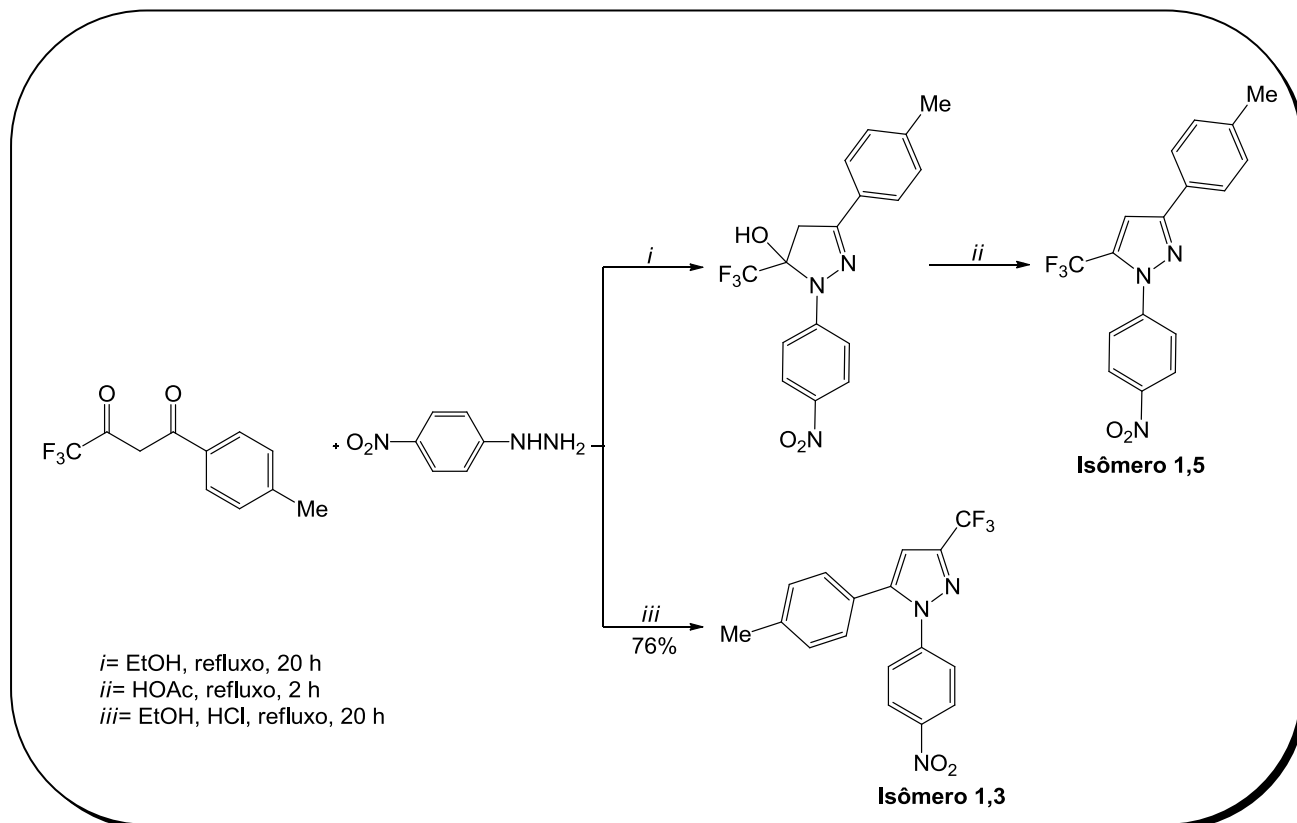


Figura 7 – Regioisômeros obtidos a partir da reação entre compostos trialometil- β -dicarbonílicos e hidrazinas monosubstituídas.

De acordo com diversos estudos, a regioquímica das reações depende, de uma maneira geral, das condições empregadas, da substituição dos compostos dicarbonílicos e das hidrazinas.

No ano de 2001, Habeeb e col.⁷⁸ demonstraram que o favorecimento entre um ou outro isômero também pode ser influenciado pelo pH do meio reacional (Esquema 7).

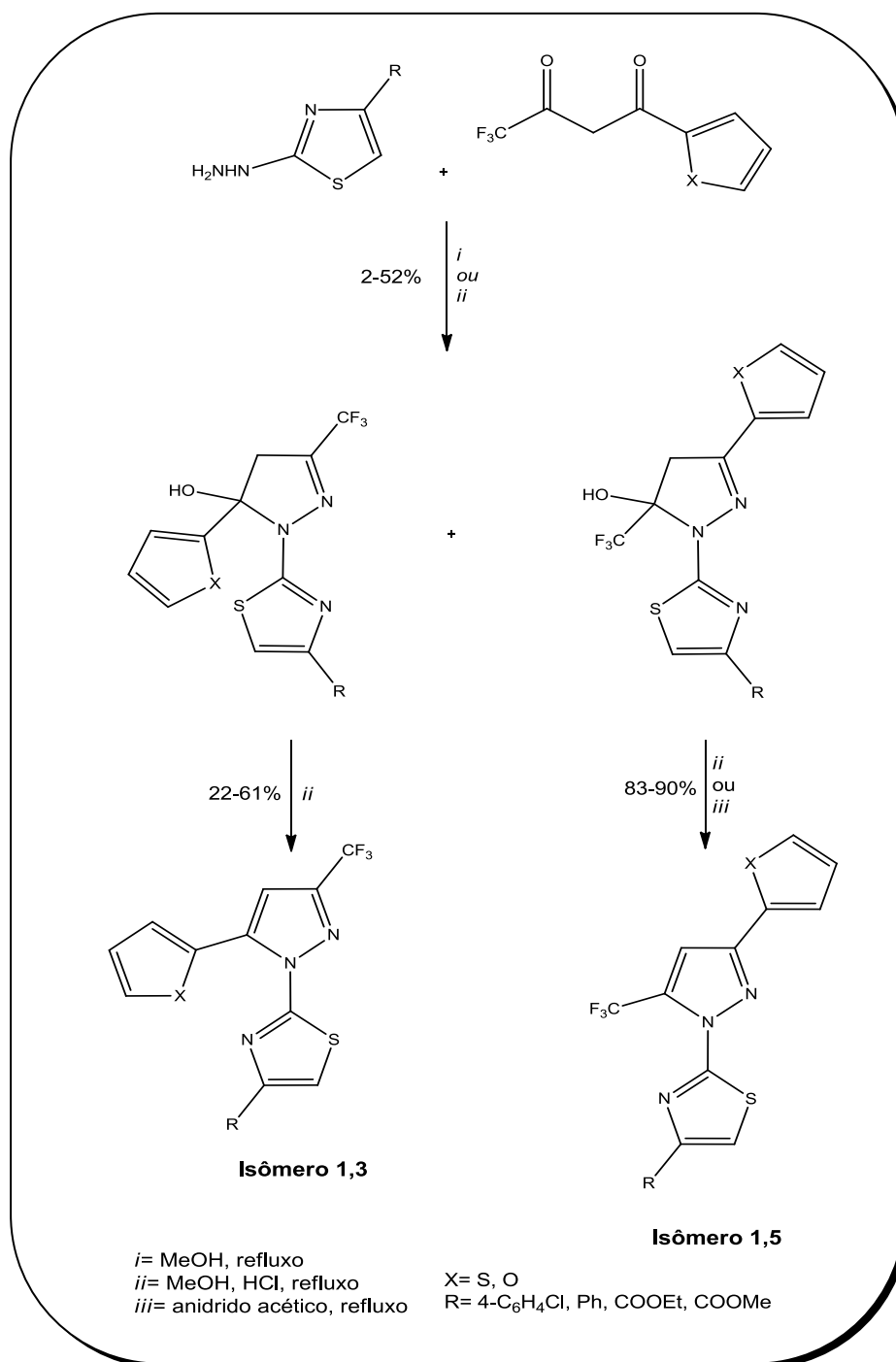


Esquema 7

Porém, a influência do pH na regioquímica da síntese de pirazóis a partir de compostos trifluormetil- β -dicarbonílicos ainda não é muito clara, uma vez que, o mesmo comportamento não foi observado por outros autores.^{77a,79}

Em 2002, Denisova e col.⁸⁰ conduziram um estudo a respeito da influência das quantidades de ácido clorídrico concentrado presente no meio reacional, na regioseletividade das reações entre 4,4,4-trifluoro-1-heteroaril-1,3-butadionas e 2-hidrazinotiazóis.

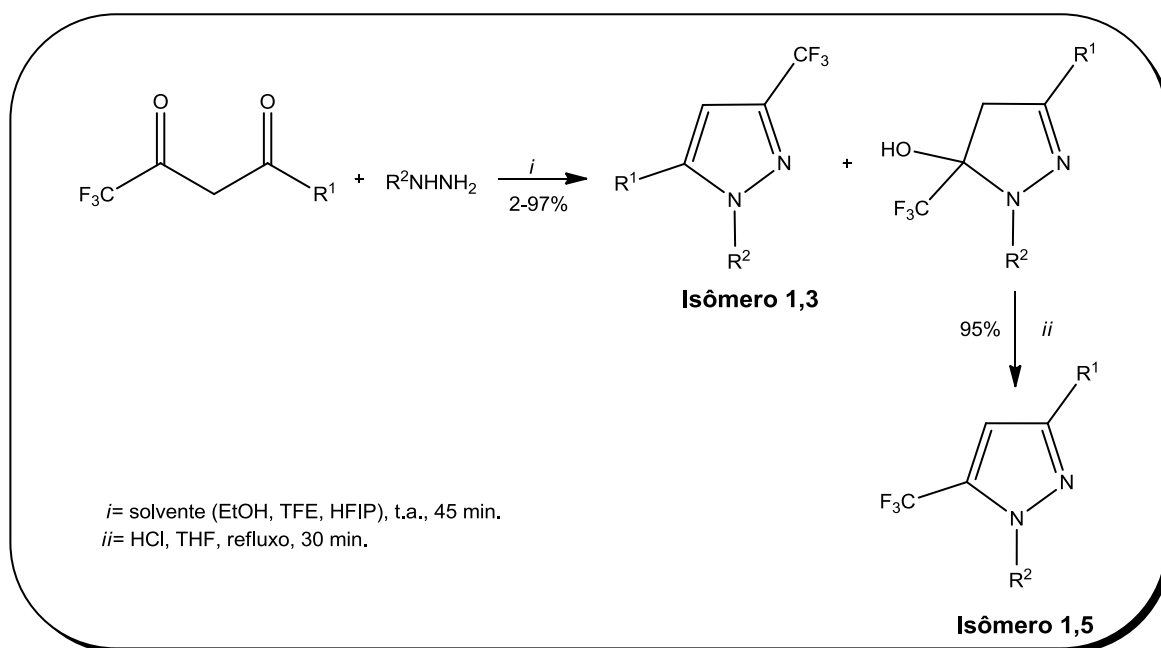
Neste trabalho, a formação dos isômeros 1,3-substituídos é favorecida à medida que a concentração de ácido clorídrico foi aumentada. E os isômeros 1,5-substituídos, foram favorecidos na ausência deste ácido (Esquema 8, Tabela 1). Esses resultados opõem-se aos dados levantados por Habeeb e col.⁷⁸ (Esquema 7).



Esquema 8

Assim, o controle do pH do meio reacional como modo de prever a regioquímica dessas reações, mostrou-se insuficiente. Diante desta problemática, vários grupos de pesquisa procuraram outras formas de antever a regioquímica reacional para a síntese destes compostos.

No ano de 2008, Fustero e col.⁸¹ demonstraram, em seu estudo, que o emprego de alcoóis fluorados como solvente melhora a regiosseletividade na formação de diversos pirazóis isoméricos resolvendo, em parte, o problema da seletividade na obtenção destes compostos (Esquema 9 e Tabela 1).



Esquema 9

Tabela 1 – Influência dos alcoóis fluorados na obtenção de pirazóis.

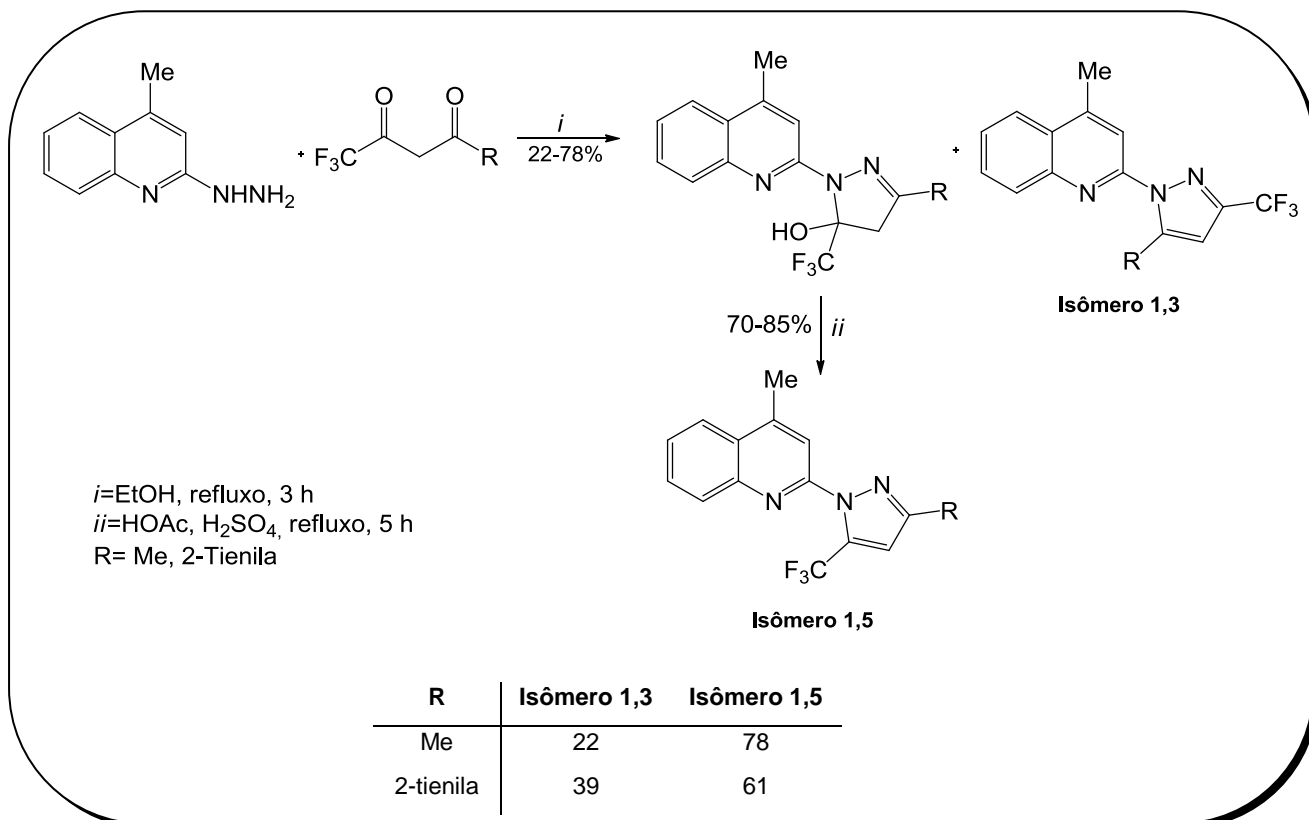
| Nº | R ¹ | R ² | Isômero 1,3: Isômero 1,5 | | |
|----|--------------------------------------|----------------|--------------------------|-------|-------|
| | | | EtOH | TFE | HFIP |
| 1 | 2-Furila | Me | 36:64 | 85:15 | 97:3 |
| 2 | Ph | Me | 36:64 | 79:21 | 92:8 |
| 3 | Me | Me | 65:35 | 88:12 | 96:4 |
| 4 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Me | 12:88 | 80:20 | 88:12 |
| 5 | 2,4-Cl-C ₆ H ₄ | Me | 70:30 | 75:25 | 80:20 |
| 6 | 2-Furila | Ph | 48:52 | 87:13 | 97:3 |
| 7 | Ph | Ph | 24:76 | 81:19 | 99:1 |
| 8 | Me | Ph | 5:95 | 30:70 | 99:1 |
| 9 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Ph | 33:67 | 86:14 | 99:1 |
| 10 | 2,4-Cl-C ₆ H ₄ | Ph | 87:13 | 99:1 | 99:1 |

TFE – 2,2,2-Trifluoretanol. HFIP – 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol.

Segundo o estudo realizado por Fustero e col.⁸¹, a eletrofilicidade do carbono carbonílico α ao grupamento trifluormetila deve ser aumentada, na presença destes alcoóis, devido à grande habilidade desses solventes fluorados em realizar ligações de hidrogênio. Assim, a proporção do ataque do grupamento NH_2 (amino) das hidrazinas a esse centro eletrodeficiente deve ser aumentada, favorecendo a obtenção de pirazóis 1,3-substituídos.

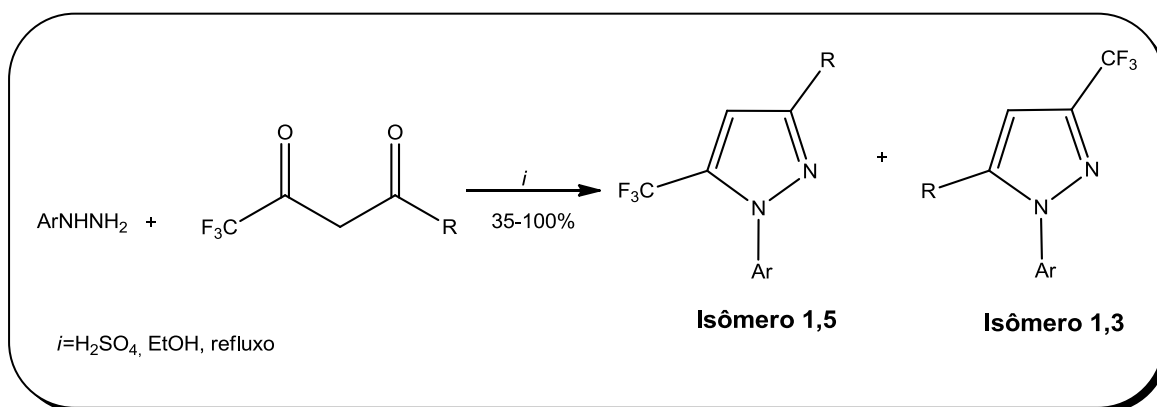
Para alguns autores^{66,77a,79c,82}, os substituintes presentes nos compostos dicarbonílicos também exercem influência na regioquímica da reação de ciclização com hidrazinas substituídas.

A partir de um estudo mecanístico e estrutural das reações entre hidrazinoquinazolininas e trifluormetil- β -dicetonas, Singh e col.⁶⁶ atribuem a diminuição da regioseletividade à presença de substituintes aromáticos nos compostos 1,3-dicarbonílicos. Isto ocorre porque, segundo o autor, o enol minoritário formado é um sistema totalmente conjugado (Ar-C=C-C=O) e, portanto, um pouco mais estável (Esquema 10).



Esquema 10

Sloop e col.^{79c}, no ano de 2008, relacionaram a regioquímica das reações entre aril hidrazinas e compostos trifluormetil-β-dicarbonílicos ao efeito estérico dos substituintes no carbono 3 desse precursor. Para os autores, quando os precursores dicarbonílicos possuem grupamentos alquílicos pequenos (R), uma mistura dos isômeros 1,3 e 1,5 é obtida. Porém, quando os compostos dicarbonílicos possuem grupamentos alquílicos volumosos ou grupos arila (R), o regioisômero 1,3 é o produto majoritário (Esquema 11 e Tabela 2).



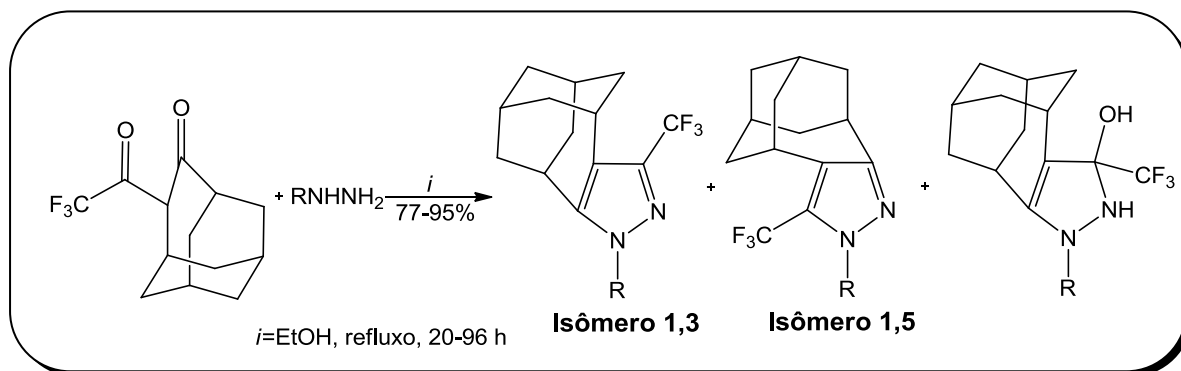
Esquema 11

Tabela 2 – Influência dos substituintes na regioseletividade entre os isômeros.

| Nº | Ar | R | Isômero 1,5 | Isômero 1,3 | Rendimento (%) |
|----|--|--|-------------|-------------|----------------|
| 1 | Ph | Me | 50 | 50 | 70 |
| 2 | Ph | Et | 38 | 62 | 65 |
| 3 | Ph | <i>i</i> -Propila | 12 | 88 | 73 |
| 4 | Ph | <i>t</i> -Butila | 0 | 100 | 75 |
| 5 | Ph | <i>i</i> -Butila | 30 | 70 | 74 |
| 6 | Ph | <i>n</i> -Hexila | 27 | 73 | 67 |
| 7 | Ph | Ph | 18 | 82 | 79 |
| 8 | Ph | 2-F-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 100 |
| 9 | Ph | 2-Me-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 73 |
| 10 | Ph | 2-OMe-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 83 |
| 11 | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 67 |
| 12 | Ph | 4-Me-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 85 |
| 13 | Ph | 4-OMe-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 85 |
| 14 | Ph | 4-CN-C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 70 |
| 15 | Ph | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 0 | 100 | 60 |
| 16 | Ph | 2-Naftila | 7 | 93 | 74 |
| 17 | Ph | 2-Piridila | 10 | 90 | 74 |
| 18 | Ph | 2-Pirrolina | 0 | 100 | 78 |
| 19 | Ph | 2-Furila | 0 | 100 | 75 |
| 20 | Ph | 2-Tienila | 0 | 100 | 78 |
| 21 | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Me | 50 | 50 | 70 |
| 22 | 4-Me-C ₆ H ₄ | Me | 50 | 50 | 40 |
| 23 | 2,4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Me | 80 | 20 | 35 |

Muitos autores estudaram o efeito que substituintes presentes nas hidrazinas, utilizadas nas reações de ciclocondensação, exerciam na regioquímica destas reações.⁸⁰⁻⁸³

Eguchi e col.⁸³, em 1994, por exemplo, utilizaram uma série de hidrazinas monossustituídas como nucleófilos bidentados para a heterociclização com a 5-trifluoracetiltriciclo[4.3.1.1]undecan-4-ona. Os dados obtidos pelos autores mostraram que hidrazinas que possuem diferenças pronunciadas de reatividade entre os nitrogênios forneceram reações altamente regioseletivas, enquanto que hidrazinas que possuem diferenças menos pronunciadas de reatividade entre os nitrogênios fornecem reações menos regioseletivas (Esquema 12 e Tabela 3).



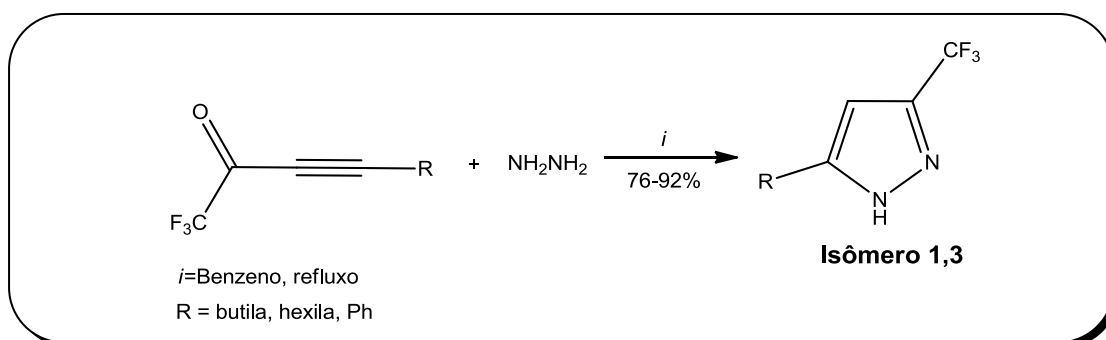
Esquema 12

Tabela 3 – Influência dos substituintes das hidrazinas na seletividade de formação de pirazóis.

| Nº | R | Tempo (h) | Produto | | | Rend. (%) |
|----|-------|-----------|-------------|-------------|------------|-----------|
| | | | Isômero 1,3 | Isômero 1,5 | 1,3-Diidro | |
| 1 | Me | 20 | 97 | 3 | – | 95 |
| 2 | MeCO | 20 | – | – | 100 | 77 |
| 3 | PhCO | 93 | – | – | 100 | 83 |
| 4 | 4-Tos | 96 | 100 | – | – | 83 |

Esta diferença de reatividade entre os nitrogênios da hidrazina é influenciada pelo grupo R ligado a ela. Assim, grupos R com efeitos eletrônicos pronunciados sobre os nitrogênios da hidrazina, promovem reações mais regioseletivas.

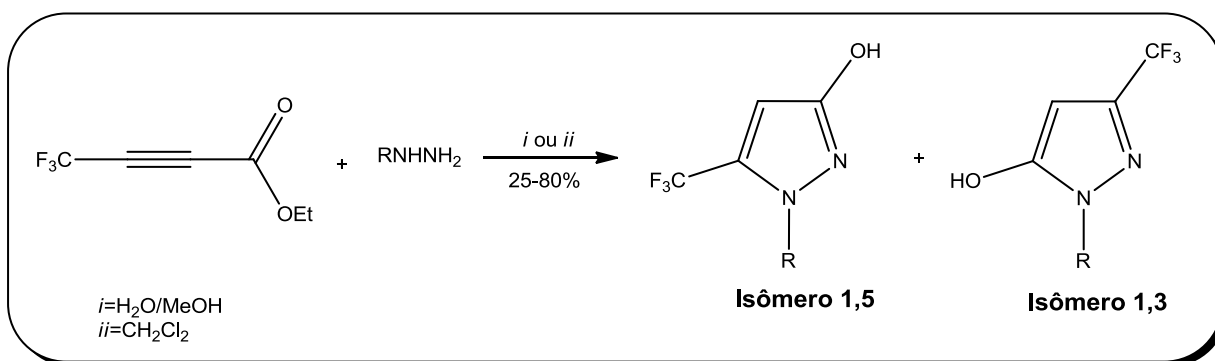
Outro bloco CCC muito utilizado na síntese de 3(5)-trifluormetilpirazóis são os compostos carbonílicos acetilênicos. Há mais de um século esses compostos têm sido utilizados para a síntese de heterociclos. Porém, somente em 1989, esse precursor começou a ser empregado para a obtenção de pirazóis trifluormetilados.⁸⁴ Nesse primeiro trabalho, os trifluormetilpirazóis foram obtidos da reação de hidrazina e dos respectivos trifluoracetil acetilenos em refluxo de benzeno com remoção azeotrópica de água (Esquema 13).



Esquema 13

A partir desse estudo, outros trabalhos empregando compostos carbonílicos β-acetilênicos trifluormetilados o sucederam.⁶⁷

No ano de 1992, Hamper e col.⁸⁵ reportaram a ciclocondensação regioseletiva entre alquilhidrazinas e ésteres β-acetilênicos para fornecer os (3)5-trifluormetil-(5)3-hidroxipirazóis desejados (Esquema 14 e Tabela 4).

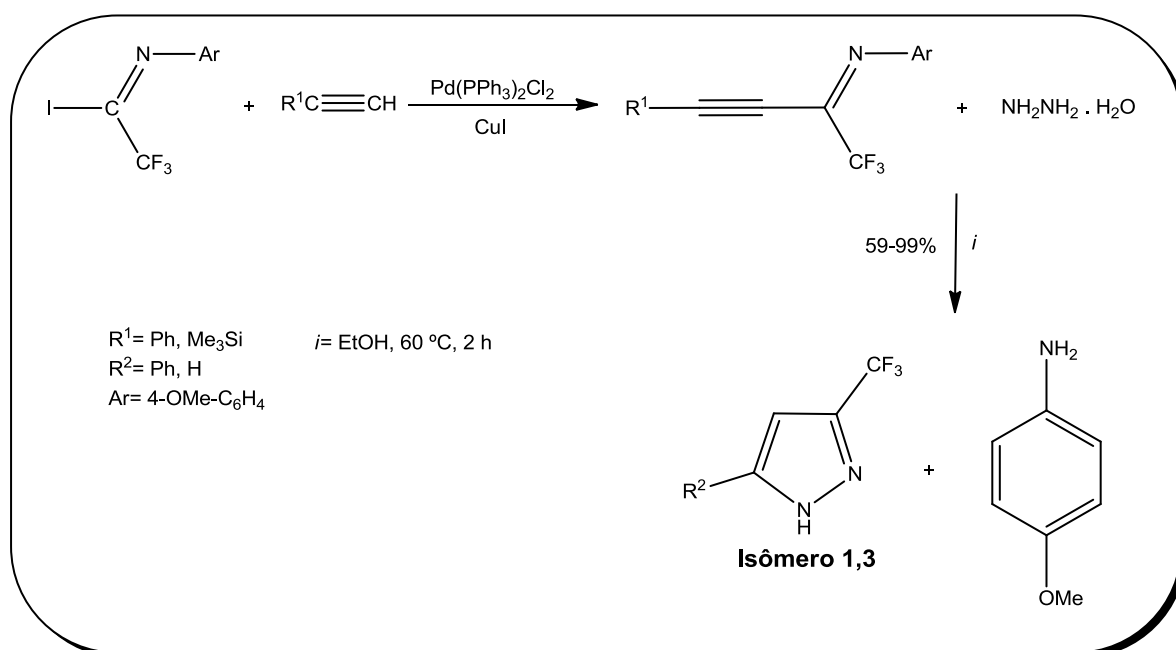


Esquema 14

Tabela 4 – Relação entre os isômeros 1,3 e 1,5 em relação ao solvente utilizado.

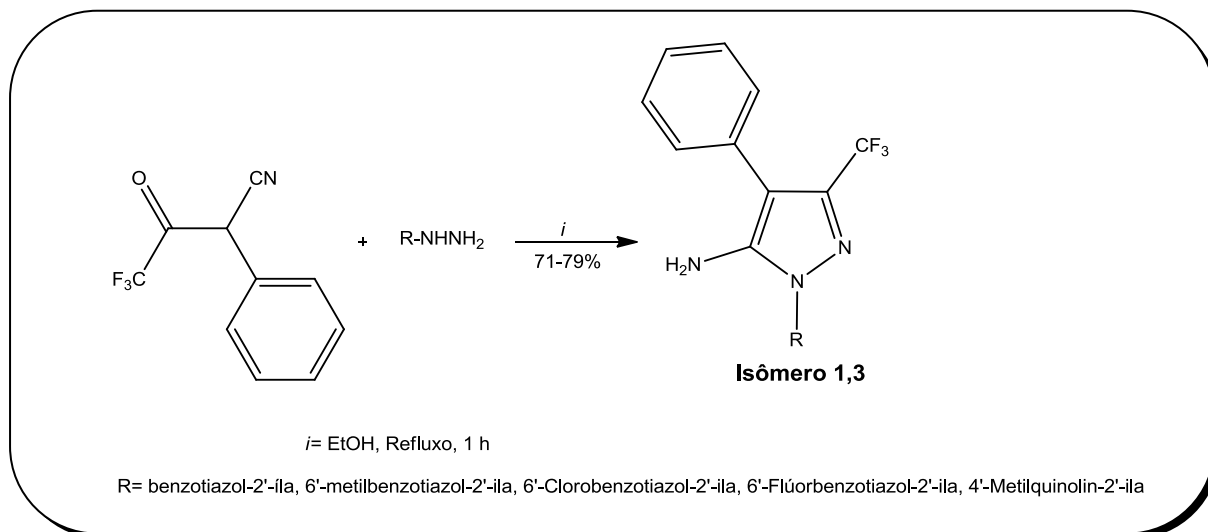
| Nº | R | Isômero 1,5 : Isômero 1,3 | | Rend. (%) |
|----|-------------------------------------|------------------------------------|---|-----------|
| | | H ₂ O/MeOH ⁱ | CH ₂ Cl ₂ ⁱⁱ | |
| 1 | Me | 94:6 | 71:29 | 80 |
| 2 | Et | 87:16 | – | 25 |
| 3 | <i>n</i> -Propila | 90:10 | – | 25 |
| 4 | <i>i</i> -Propila | 85:15 | – | 46 |
| 5 | <i>n</i> -Butila | 75:25 | – | 42 |
| 6 | Benzila | 55:45 | 30:70 | 32 |
| 7 | -CH ₂ CH ₂ OH | 80:20 | – | 62 |

Iminas acetilênicas também têm sido empregadas como precursores para a síntese de pirazóis.⁶⁷ Yu e Huang⁸⁶, em 1998, sintetizaram uma série de iminas acetilênicas trifluormetiladas através da reação de Heck entre iodetos de *N*-aril-trifluormetil-imidoilas e alcinos utilizando como catalisadores Pd(PPh₃)₂Cl₂ e CuI. Esses derivados imínicos foram aquecidos com hidrazina monohidratada, em etanol, para fornecer os pirazóis correspondentes (Esquema 15).



Esquema 15

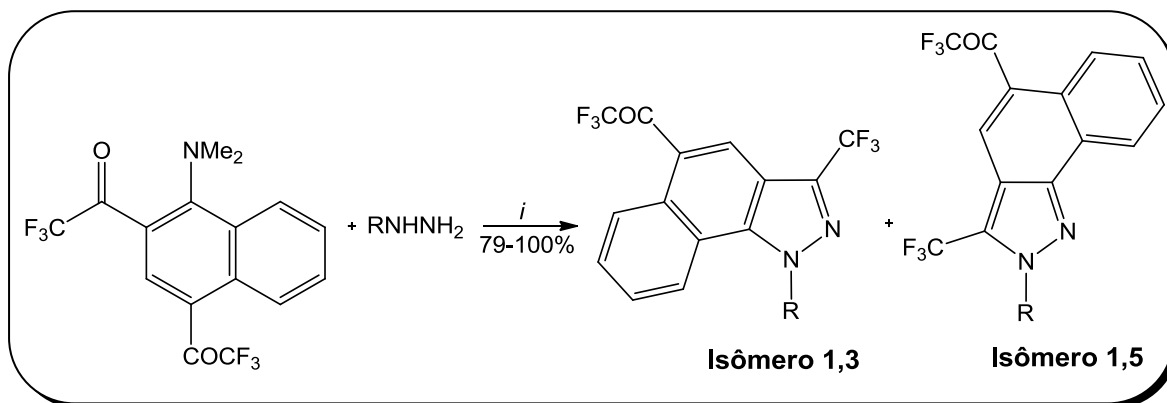
Com o objetivo de sintetizar agentes antibacterianos inéditos e mais potentes, Singh e col.⁸⁷, em 2005, realizaram a reação regioseletiva de 1-heteroaril-5-amino-4-fenil-3-trifluormetilpirazóis a partir do tratamento de feniltrifluoracetilacetonitrila com diversas heteroarilhidrazinas (Esquema 16).



Esquema 16

Devido a sua versatilidade e facilidade de obtenção, as enamionas figuram como intermediários sintéticos importantes na química de heterociclos. Assim, diversos trifluormetilpirazóis foram obtidos a partir desses dieletrófilos.^{67,88}

Um dos trabalhos pioneiros foi desenvolvido por Hojo e col.⁸⁹ em 1990, onde uma *N,N*-dimetil-2,4-bis-(trifluoracetil)-1-naftilamina foi empregada como dieletrófilo frente a diferentes hidrazinas (Esquema 17 e Tabela 5).

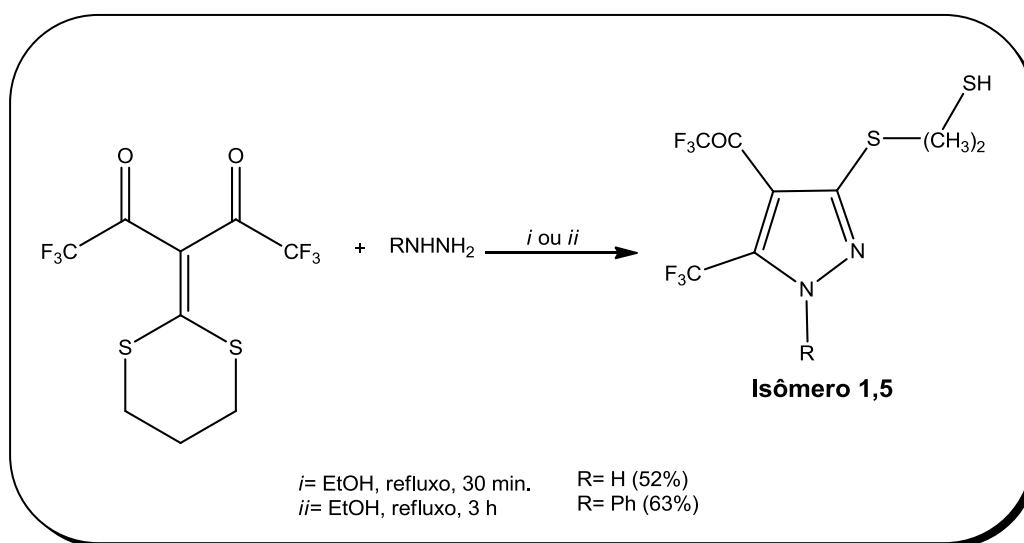


Esquema 17

Tabela 5 – Relação entre os isômeros obtidos e as condições reacionais empregadas.

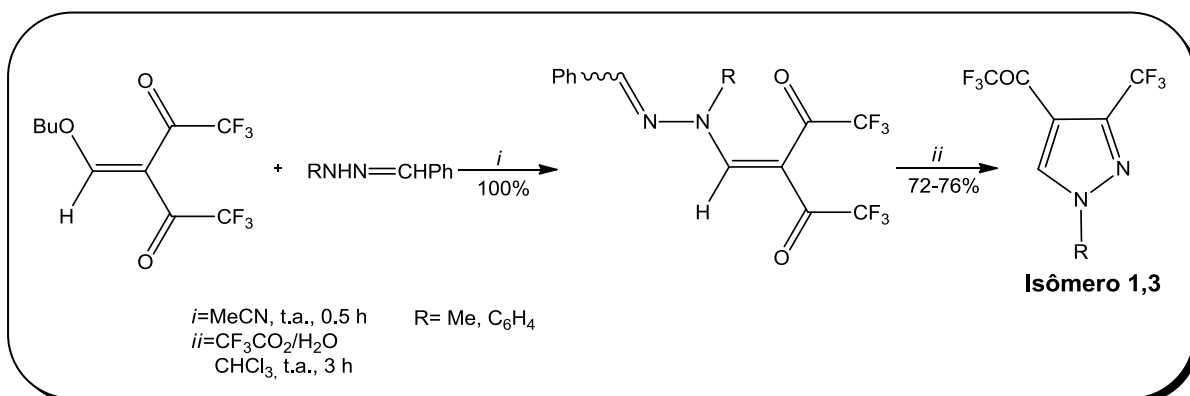
| Nº | R | Condições Reacionais (j) | Isômero 1,3 : 1,5 | Rend. (%) |
|----|--|--|-------------------|-----------|
| 1 | H | MeCN, refluxo, 4 h | – | 100 |
| 2 | Me | MeCN, t.a., 4 h | 19:81 | 100 |
| 3 | Me | MeOH, t.a., 4 h | 39:40 | 79 |
| 4 | Me | CHCl ₃ , refluxo, 18 h | 0:100 | 100 |
| 5 | <i>t</i> -Bu | MeCN, Et ₃ N, t.a., 8 h | 0:100 | 92 |
| 6 | C ₆ H ₄ | MeCN, refluxo, 24 h | 0:100 | 100 |
| 7 | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | MeCN, Et ₃ N, refluxo, 24 h | 0:100 | 83 |

Mellor e col.⁹⁰, no ano de 1997, foram um dos primeiros autores a publicar a síntese de trifluormetilpirazóis tioalquil-substituídos de maneira regioseletiva empregando ceteno ditioacetais (Esquemas 18 e 19).⁶⁷



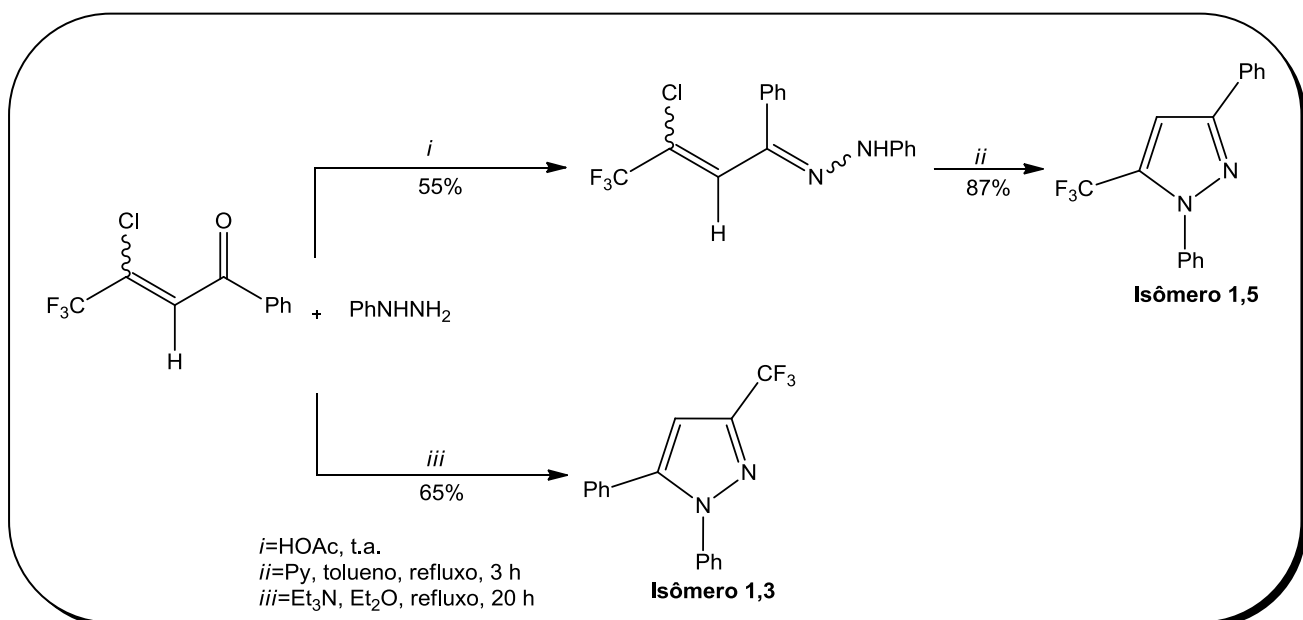
Esquema 18

Em seguida, Hojo e col.⁹¹ sugeriram uma metodologia para a obtenção exclusiva do isômero 1,3 a qual emprega hidrazonas derivadas do benzaldeído, substituição do grupamento alcóxi do β,β-bis(trifluoracetil)vinil éter pelas benzilideno hidrazonas e então a hidrólise ácida do grupamento azometino (Esquema 21).

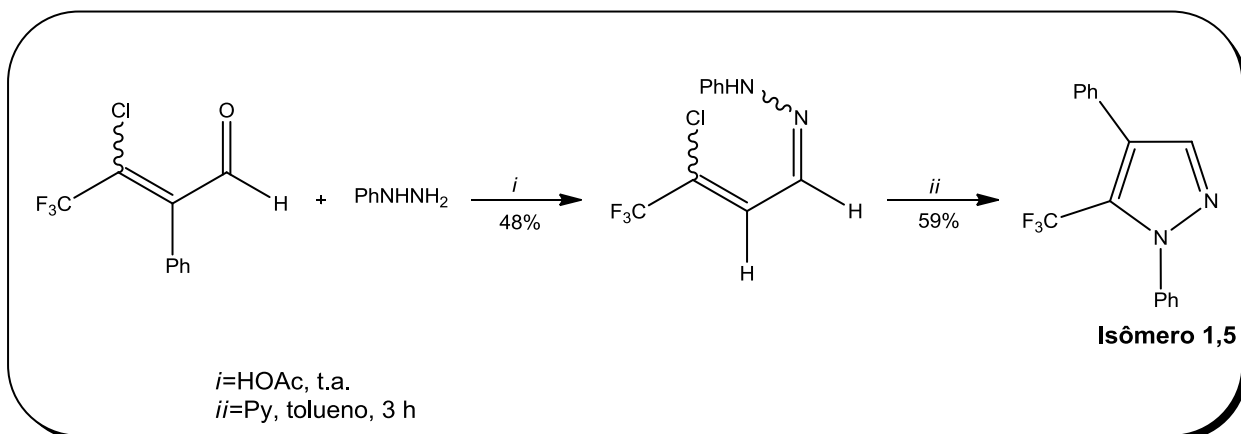


Esquema 21

O trabalho desenvolvido por Diab e col.⁹², em 1997, empregou compostos carbonílicos α,β -insaturados para a síntese regioseletiva de pirazóis trifluormetil substituídos (Esquemas 22-23). Neste estudo, os autores relataram que o emprego do meio ácido, a 3-cloro-4,4,4-trifluór-1-fenilbut-2-en-1-ona ou a 3-cloro-4,4,4-trifluór-2-fenilbut-2-enal, ao reagirem com fenilhidrazina, permitem o isolamento das hidrazonas intermediárias. Ao serem aquecidas, em tolueno na presença de piridina, essas hidrazonas sofreram ciclização intramolecular para a obtenção dos 1,5-pirazóis (Esquemas 22 e 23). A 3-cloro-4,4,4-trifluór-1-fenilbut-2-en-1-ona fornece o isômero 1,3 a partir da reação com a fenilhidrazina em trietilamina e etóxietano. (Esquema 22).

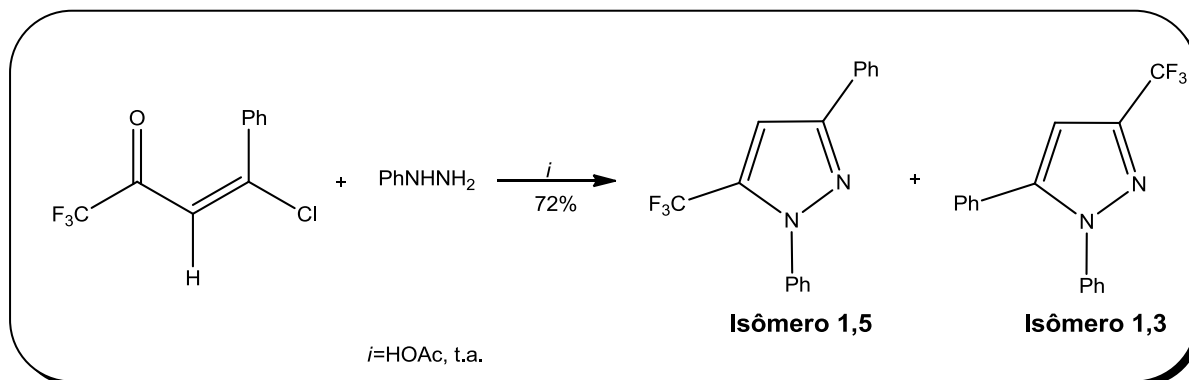


Esquema 22



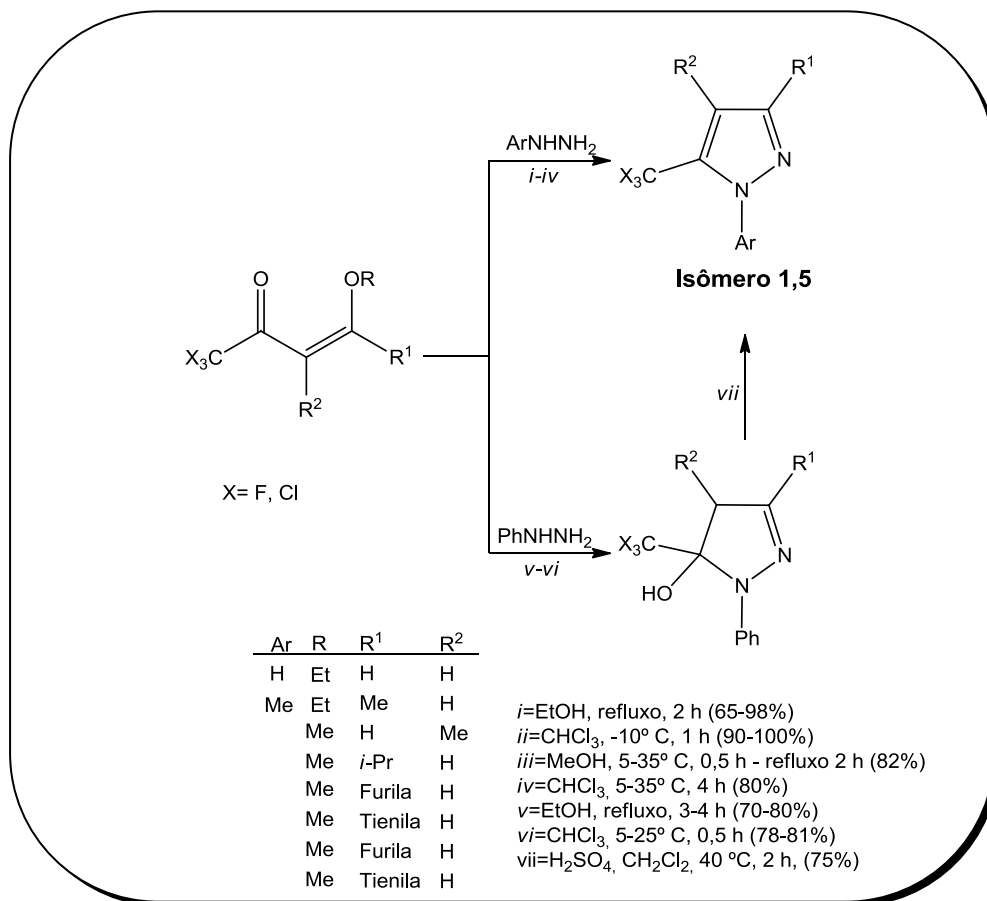
Esquema 23

A reação de 3-cloro-4,4,4-triflúor-2-fenilbut-2-enal com a fenilhidrazina, nas condições descritas anteriormente, não possibilita o isolamento das hidrazonas intermediárias, mas sim a mistura dos pirazóis 1,5 e 1,3 na proporção de 73:27%, respectivamente (Esquema 24).



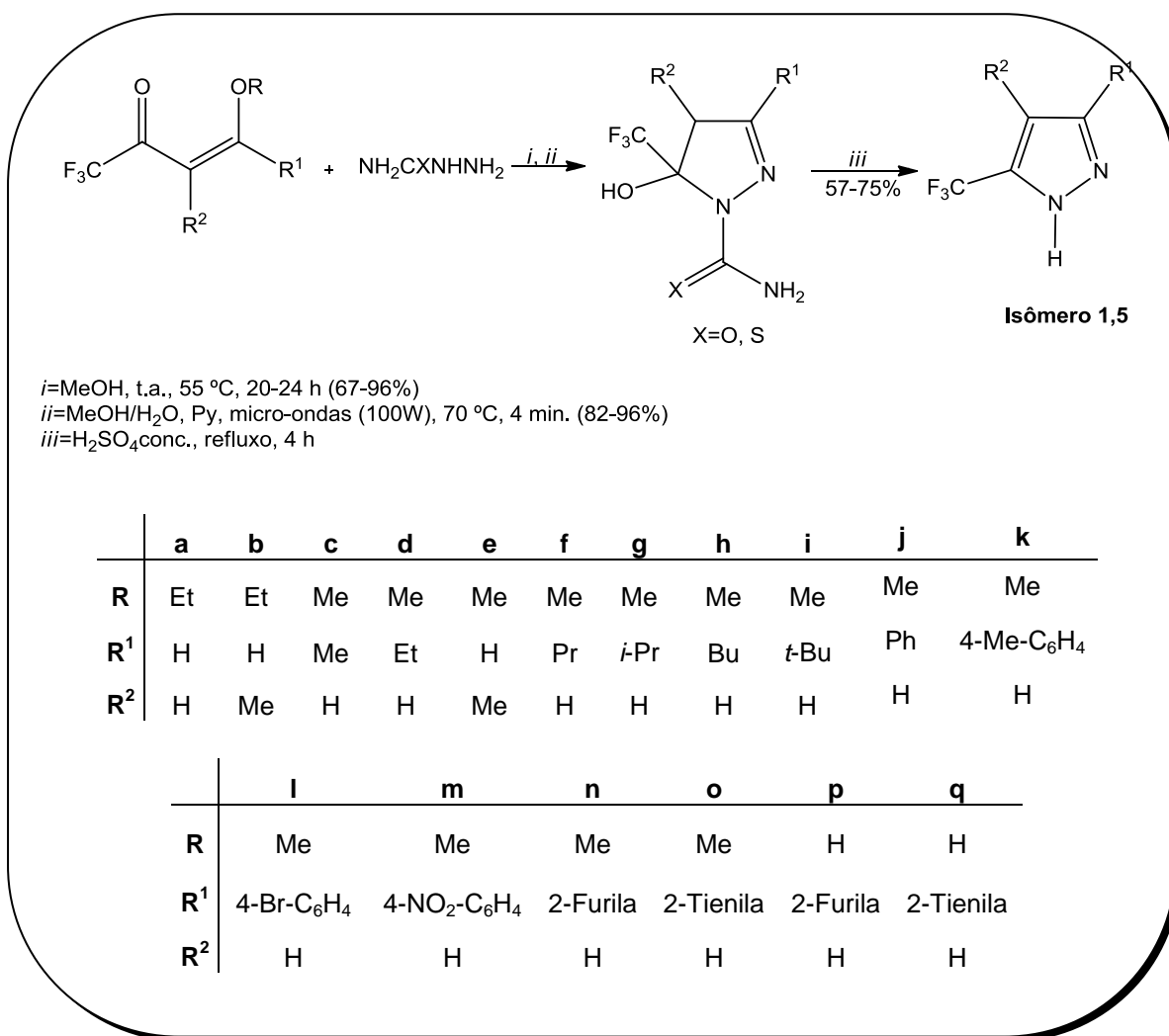
Esquema 24

Desde a década de 1980, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria vem se dedicando à síntese de 1,3-dieletrófilos trialogenados e à aplicação dos mesmos na síntese de heterociclos. Assim, o NUQUIMHE tem reportado a obtenção de diversos 3(5)-trialometilpirazóis através da reação entre as 4-alcoxiviniltrialometil cetonas e dinucleófilos do tipo NN (Esquema 25).⁶⁹



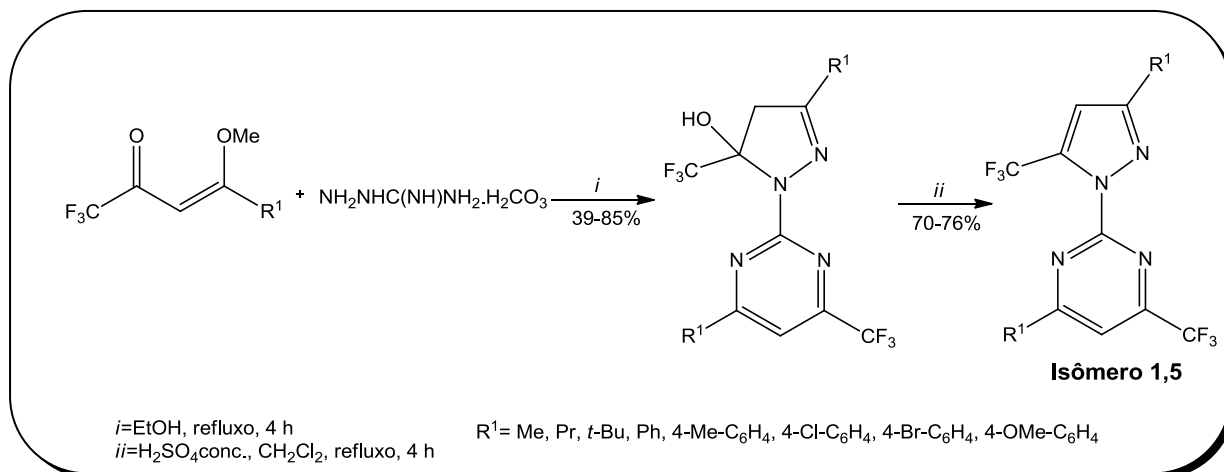
Esquema 25

O emprego de semicarbazidas frente as 4-alcoviniltrifluormetil cetonas forneceu uma série de 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis em bons rendimentos.^{69b-c,e,f} Alguns dos 4,5-diidro-1-tiocarboxiamido-pirazóis foram submetidos a reação de desidratação, em meio ácido, ocasionando a eliminação do grupo tiocarboxiamida (Esquema 26).^{69e}



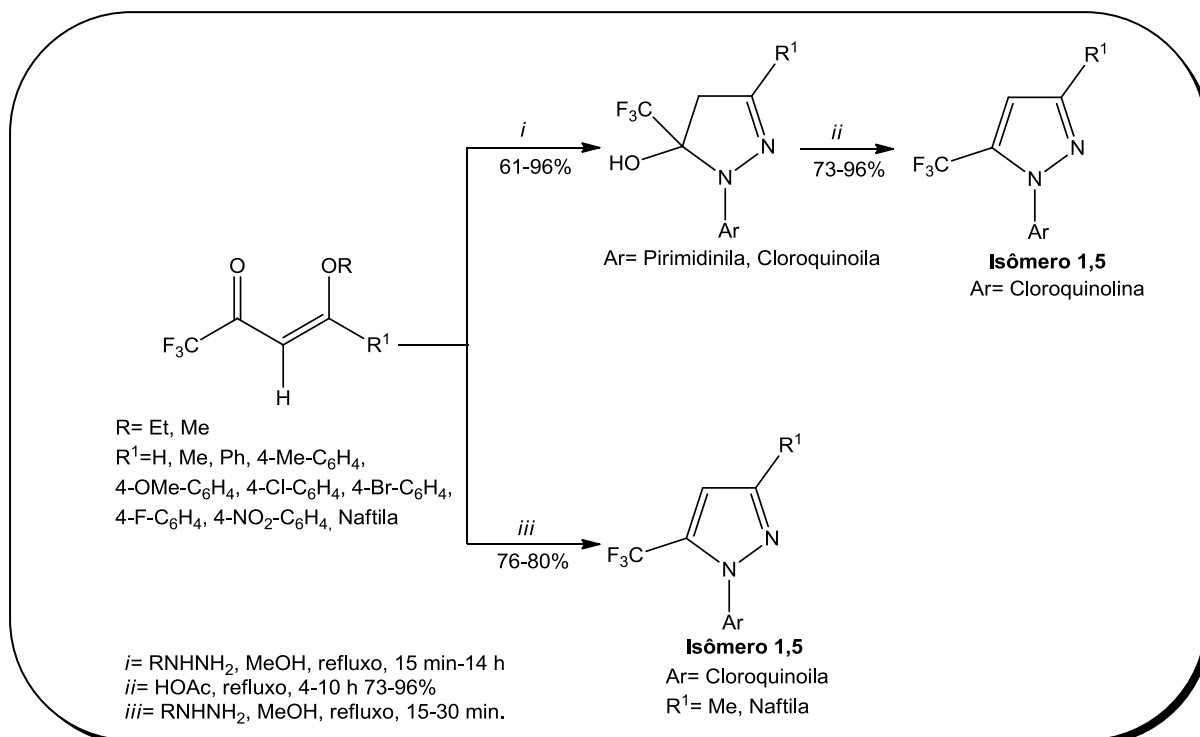
Esquema 26

A reação envolvendo hidrcarbonato de aminoguanidina e excesso das alquenonas (1:2) resultou na formação das 4,5-diidro-pirazolilpirimidinas representadas no Esquema 26.^{65d} Posteriormente, esses compostos foram submetidos a aquecimento em condições ácidas para promover a desidratação dos mesmos e formação das 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas trifluormetiladas (Esquema 27).



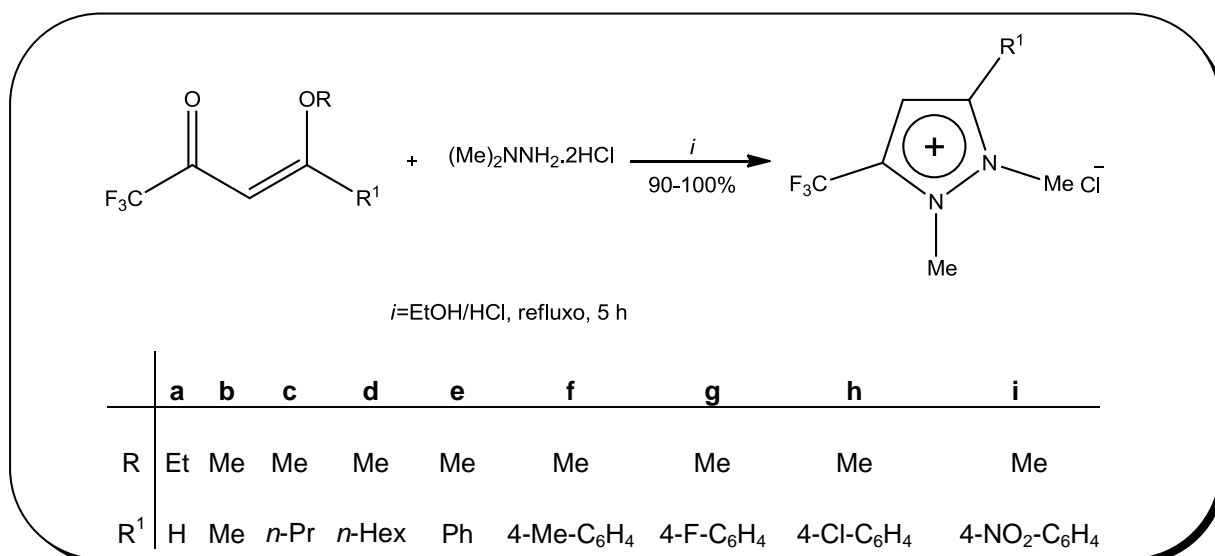
Esquema 27

Algumas heteroarilhidrazinas também foram testadas frente a 4-
alquil(aril)-1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (Esquema 28).^{65b,69g}



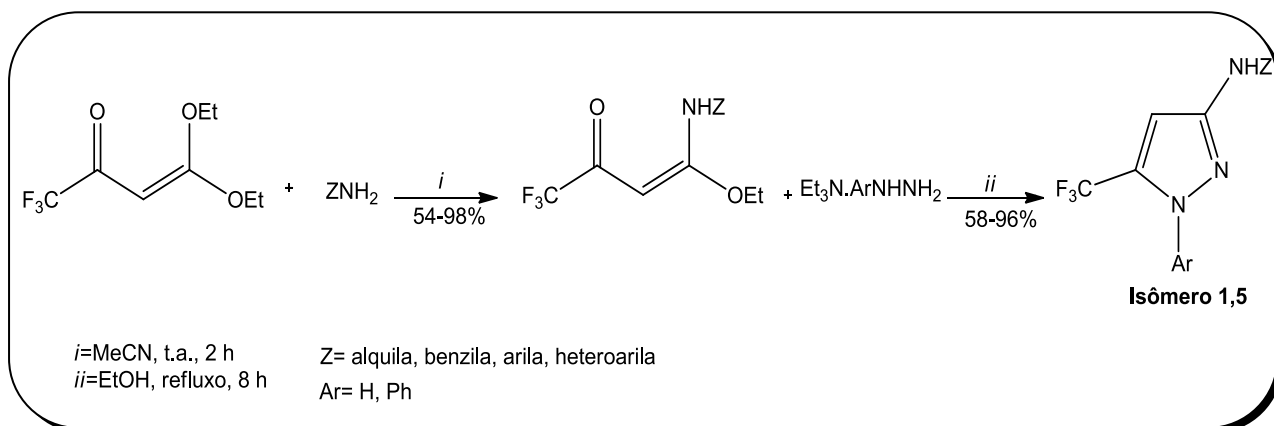
Esquema 28

No ano de 2002, uma série de cloretos de *N,N*-dimetilpirazolinium com potencial atividade herbicida foram isolados a partir do hidrocarboneto de *N,N*-dimetilhidrazina^{69j} (Esquema 29).



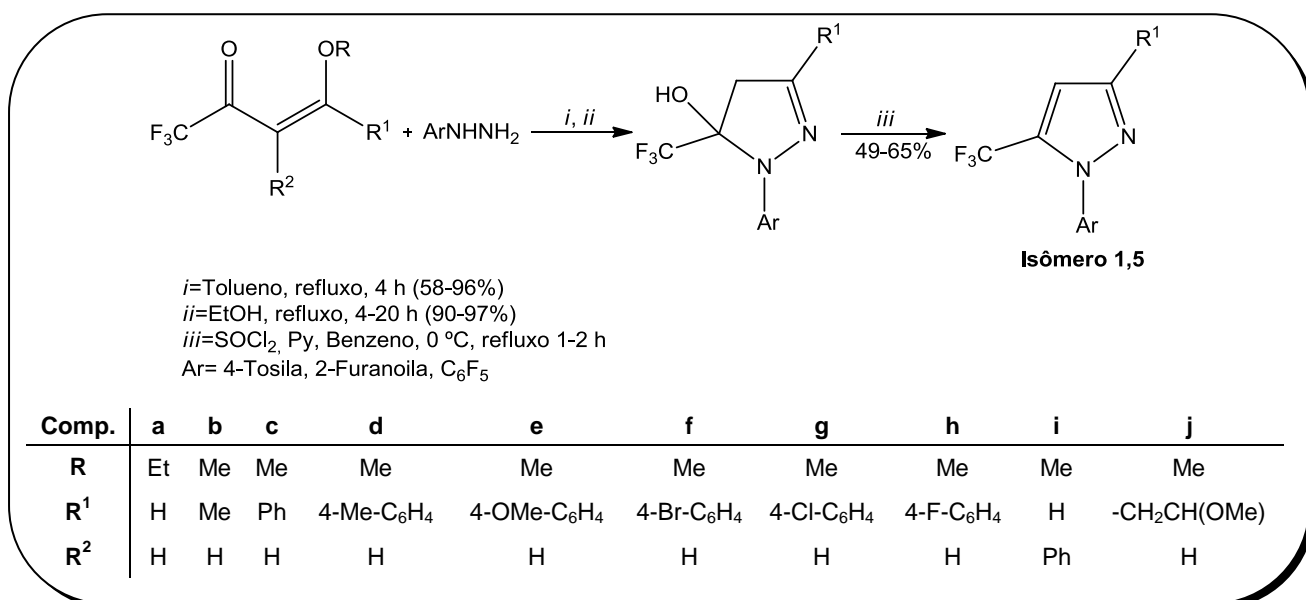
Esquema 29

Diversos trifluoracetilcetenos *O,N*-acetais-aminais foram obtidos a partir da reação entre uma dietoxienona e aminas primárias. Esses intermediários foram empregados como blocos CCC para a construção de uma série de 5-trifluormetilpirazóis (Esquema 30).^{69k}



Esquema 30

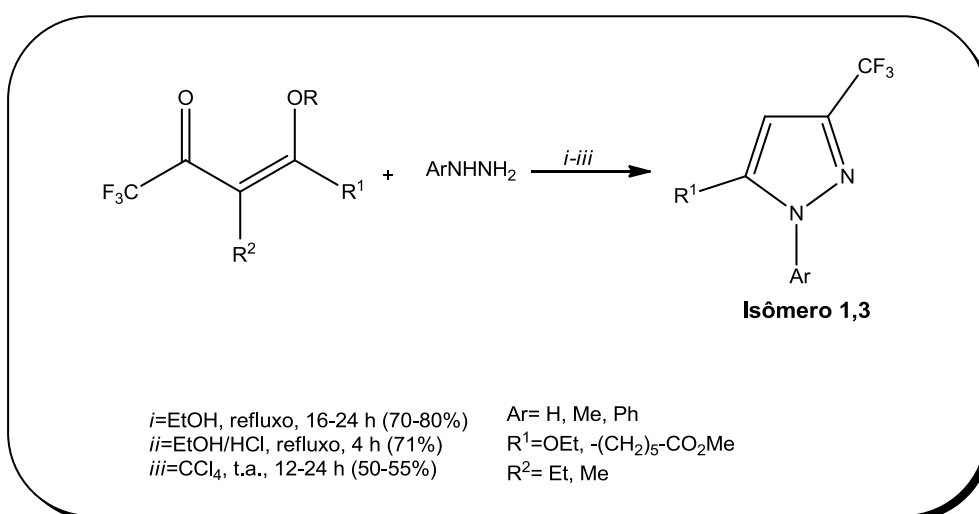
Recentemente o NUQUIMHE,^{69l,m} demonstrou em seus trabalhos que a aromatização das pirazolinas, com grupamentos fortemente retiradores de elétrons tanto no C-5 (CF₃) quanto no N-1 (4-tosil, 2-furanoil e Ph) do anel, pode ser obtida empregando cloreto de tionila e piridina conforme mostrado no Esquema 31.



Esquema 31

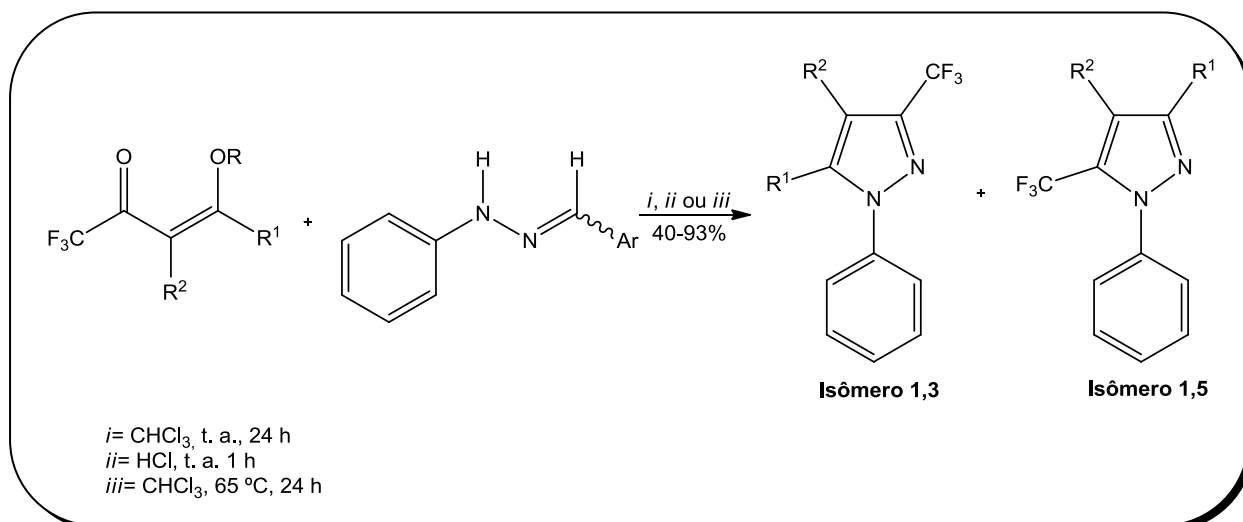
Assim, de acordo com os trabalhos revisados até o momento, observou-se que grande parte das heterociclizações para a obtenção dos trifluormetilpirazóis a partir das 4-alkil(aril)-1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alken-2-onas apresentam regioseletividade e fornecem como produtos únicos os pirazóis 1,5-substituídos.

No entanto, alguns grupos de pesquisa têm relatado reações de ciclocondensação com regioquímica diferenciada, as quais permitem a obtenção de pirazóis 1,3-substituídos, o que pode ser observado no Esquema 32.^{64c,d}



Esquema 32

Recentemente a Tese de Simone Amaral⁷⁴, 2009, relatou a obtenção de 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis através da reação de heterociclização de hidrazonas e 4-alcovínil-trifluormetil cetonas através de duas rotas sintéticas distintas (Esquema 33, Tabela 7)



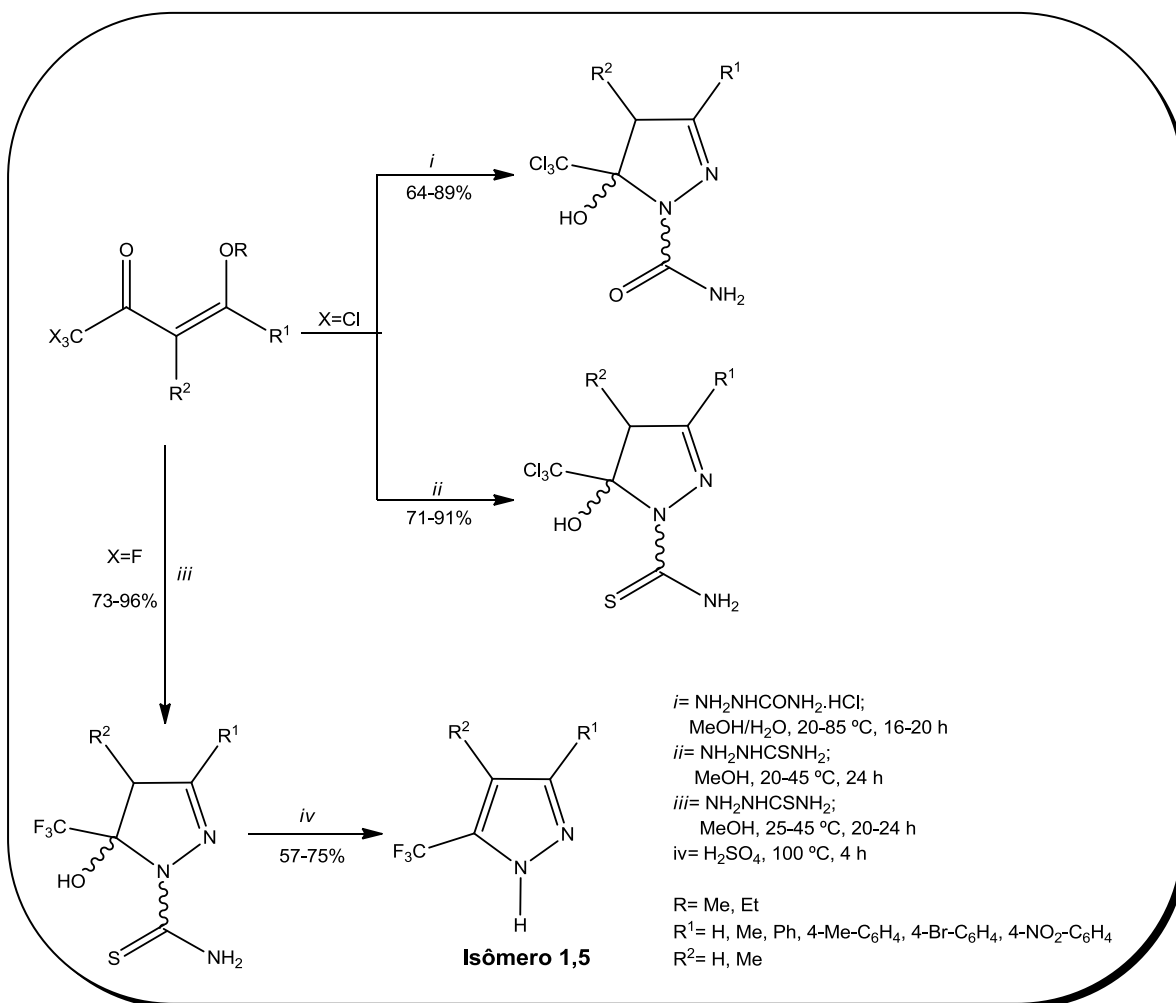
Esquema 33

Tabela 7 – Condições reacionais e rendimentos das reações apresentadas no esquema 33.

| R | R ¹ | R ² | Ar | Método | Rend. (%) ^a | Isômero 1,3: 1,5 ^b |
|----|----------------|----------------|--|--------------|------------------------|-------------------------------|
| Et | H | Me | Ph | <i>i, ii</i> | 84 | 87:13 |
| Et | H | Me | 2-OH-C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 76 | 85:15 |
| Et | H | Me | 4-OMe-C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 82 | 83:17 |
| Et | H | Me | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 72 | 90:10 |
| Et | H | Me | 4-OH-C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 74 | 94:6 |
| Me | Me | H | Ph | <i>i, ii</i> | 81 | 68:32 |
| Me | Me | H | 2-OH-C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 93 | 64:36 |
| Me | Me | H | 4-OMe-C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 73 | 70:30 |
| Me | Me | H | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 67 | 59:41 |
| Me | Me | H | 4-OH-C ₆ H ₄ | <i>i, ii</i> | 68 | 54:46 |
| Me | Ph | H | Ph | <i>iii</i> | 87 | 100:0 |
| Me | Ph | H | 2-OH-C ₆ H ₄ | <i>iii</i> | 56 | 100:0 |
| Me | Ph | H | 4-OMe-C ₆ H ₄ | <i>iii</i> | 60 | 100:0 |
| Me | Ph | H | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | <i>iii</i> | 40 | 100:0 |

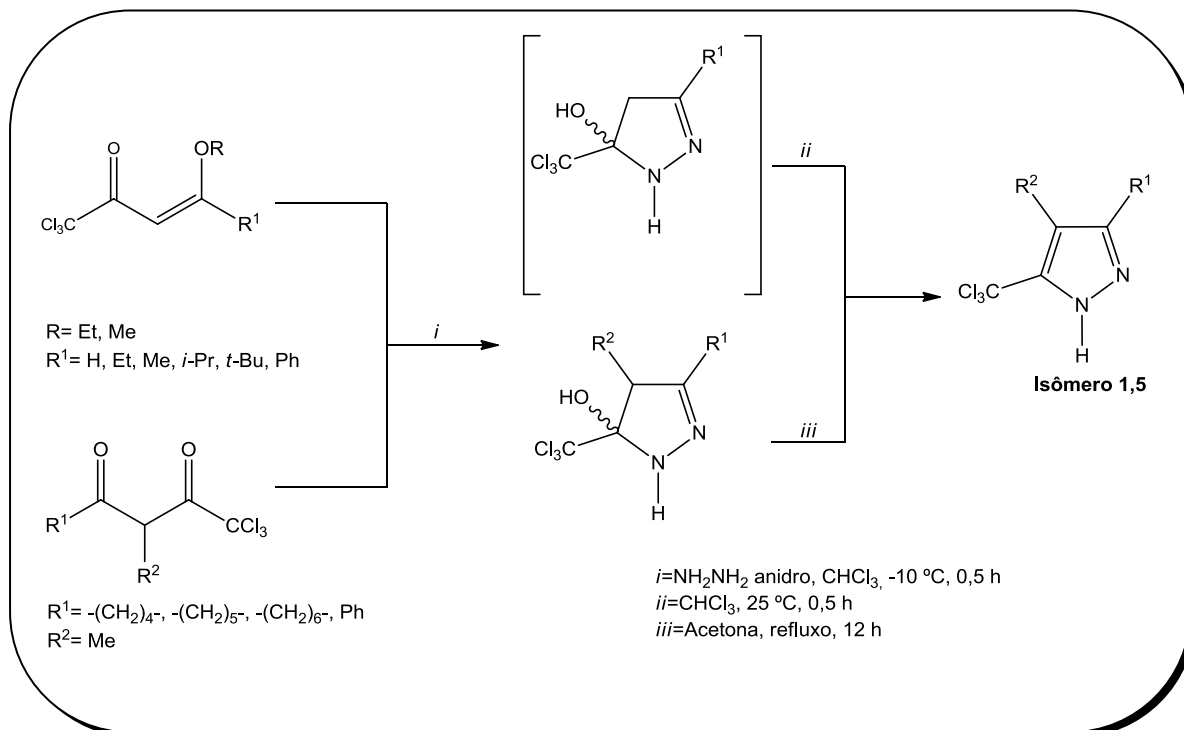
^aRendimento sem purificação prévia. ^bObtido a partir da área dos sinais do espectro de massas. Ao longo dos anos, o NUQUIMHE tem, dado importantes colaborações no que se refere a obtenção de compostos triclorometil substituídos.⁷⁰ Neste sentido, destaca-se o trabalho de Bonacorso e col.^{69,70} onde produziu-se regioselectivamente séries de 3-aryl[alquil]-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1H-

pirazóis a partir de reações de duas séries de 4-alcóxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-tricloro[flúor]-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 34). Neste trabalho de 1998, ficou demonstrado que 5-hidróxi-1*H*-4,5-diidropirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono-5 e carboxiamida ou tiocarboxiamida ligados ao nitrogênio-1 do anel pirazolínico.^{70b}



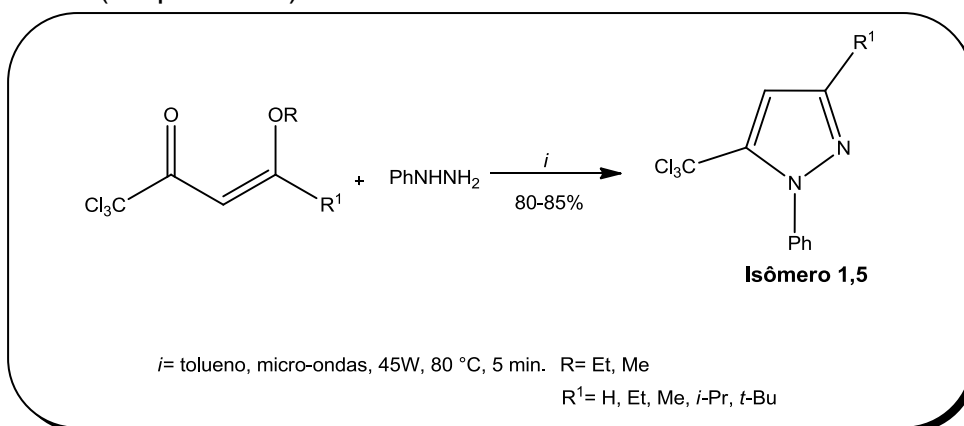
Esquema 34

No ano de 2002, Flores e col.⁹³ sintetizaram séries de 5-triclorometil-1*H*-pirazóis, partindo-se de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e β-dicetonas triclorometil substituídas com hidrazina anidra ou fenilhidrazina (Esquema 35).



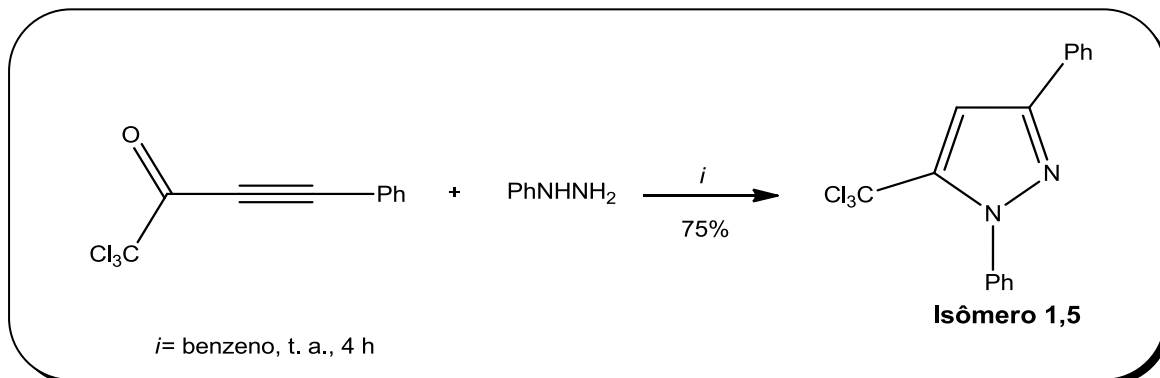
Esquema 35

Martins de col.⁹⁴, no ano de 2003, descreveram a síntese de 5-triclorometil-1-fenil-1*H*-pirazóis substituídos, a partir da reação entre 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e fenilhidrazina conduzida sob radiação de micro-ondas (Esquema 36).



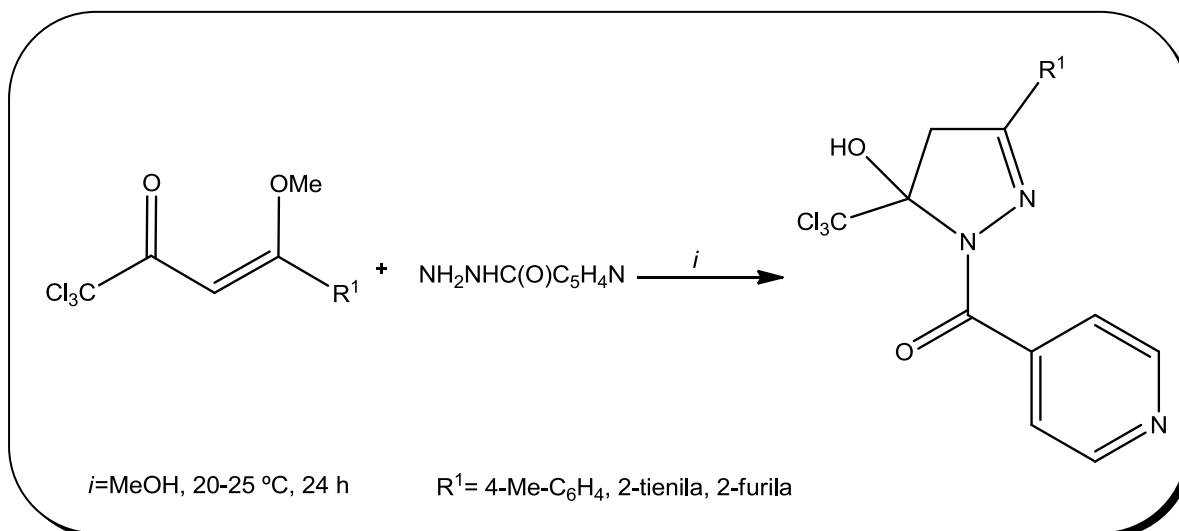
Esquema 36

No ano de 2004, Martins e col.⁹⁵, demonstraram que partindo de 1,1,1-tricloro-4-fenil-3-buten-2-ona e fenilhidrazina em benzeno obtém-se 3-fenil-5-triclorometil-1-fenil-1*H*-pirazol (Esquema 37).



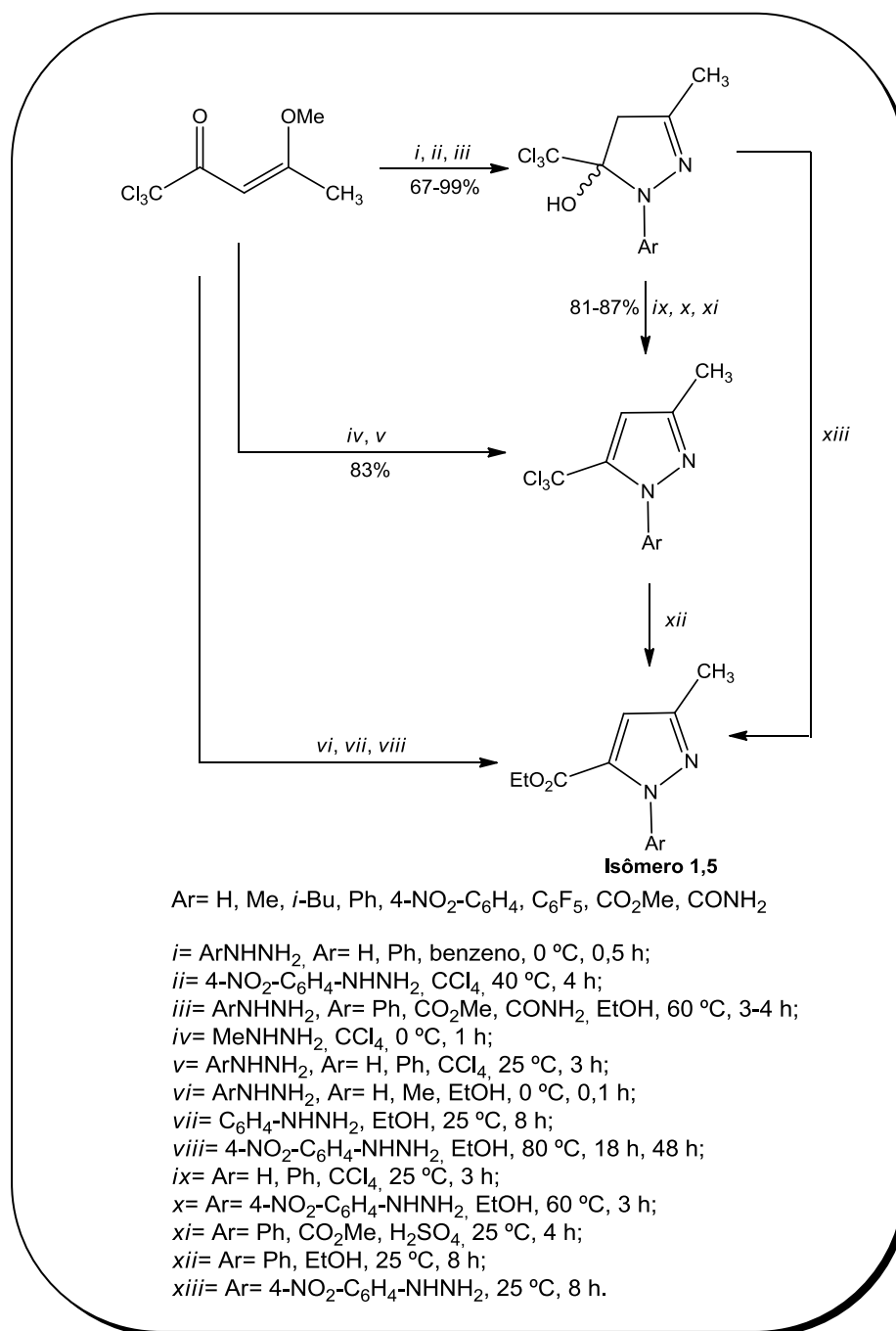
Esquema 37

Em 2008, da Silva e col.⁹⁶, relataram a síntese de 1-isonicotinoil-3-alquil(aryl/heteroaryl)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis a partir da reação entre 4-alquil(aryl/heteroaryl)-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com hidrazina do ácido isonicotínico (Esquema 38).



Esquema 38

No ano de 2008, Flores e col.⁹⁷ apresentaram um estudo sobre a relação entre a regioquímica da reação e os efeitos eletrônicos do grupo substituinte do N1 na hidrazina. Segundo o autor, 1,2-dinucleófilos com N-substituintes elétron doadores favorecem a desidratação/aromatização e em alguns casos a hidrólise do grupo triclorometil (Esquema 39).



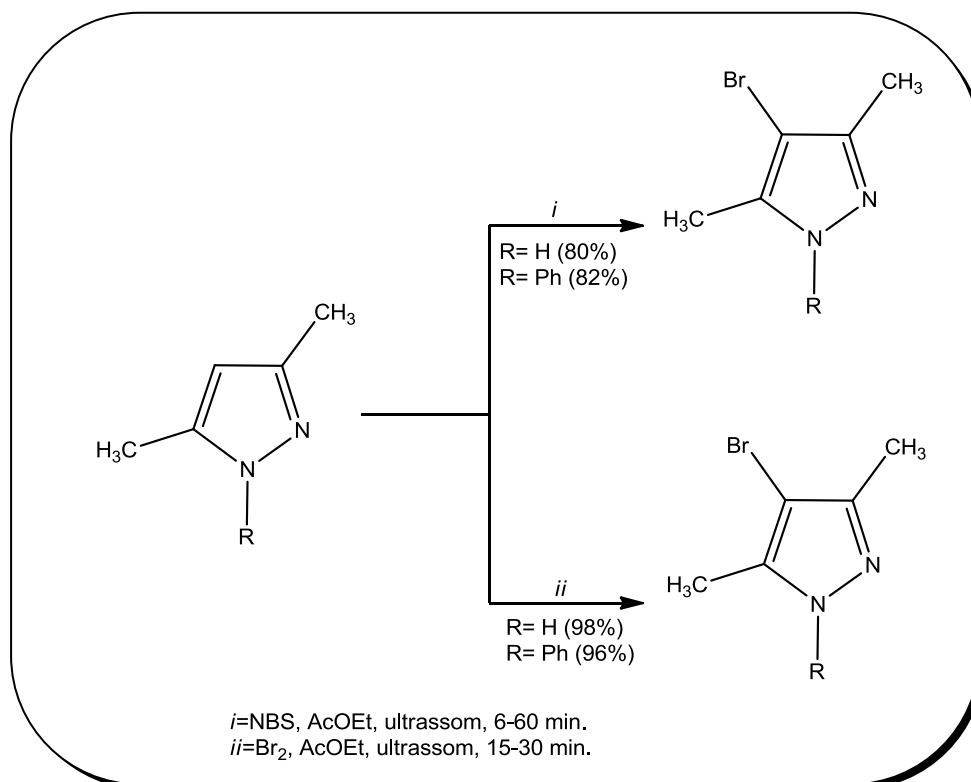
Esquema 39

3. Síntese de 4-Halopirazóis

Os 4-halopirazóis são considerados estruturas-chave para a síntese de uma grande variedade de compostos com importante atividade biológica.^{98,99} Esta classe de compostos têm sido utilizada como reagentes importantes na síntese orgânica, especialmente em reações de acoplamento cruzado com acetilenos terminais⁹⁹⁻¹⁰⁰, derivados arila de organoestânicos ou ácidos aril borônicos.¹⁰⁰

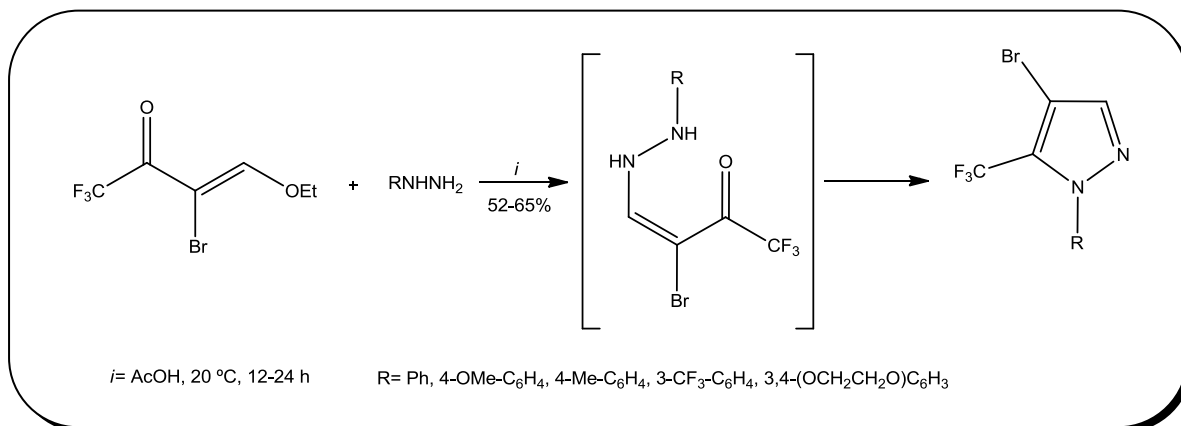
No ano de 2003, Day e col.¹⁰¹, descreveram a metodologia para a halogenação de 3,5-diarilisoxazóis usando *N*-halosuccinimidas.

A partir deste trabalho, Stefani e col.¹⁰² realizaram um estudo para desenvolver uma rota conveniente para promover a halogenação de pirazóis na posição 4 do anel. Os autores propuseram duas rotas sintéticas para halogenação de 3,5-dimetil pirazóis, ambas conduzidas em ultrassom, diferenciando-se somente na fonte de bromo utilizada (Esquema 40).



Esquema 40

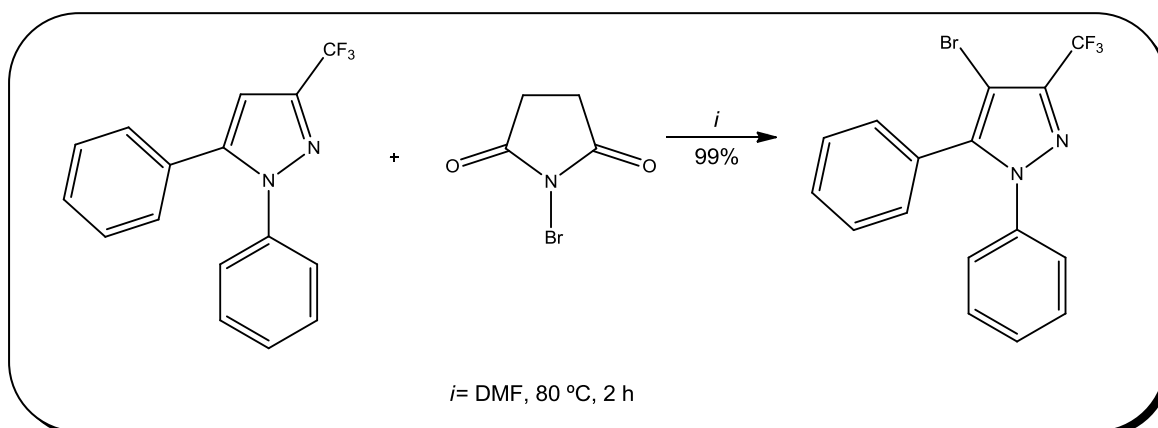
Nenajdenko e col.¹⁰³, no ano de 2006, propuseram a síntese regioseletiva de 1-aryl-4-bromo-5-trifluorometilpirazóis a partir da 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona e arilhidrazina (Esquema 41).



Esquema 41

O trabalho desenvolvido por Nenajdenko e col.¹⁰³, apresenta como inconveniente a posição 4 do anel pirazolínico ficar restrita a enona de partida. Dessa forma, esta metodologia não é vantajosa sinteticamente, pois a quantidade de precursores vinílicos que apresentam o bromo localizado na posição 3 da enona de partida é bastante limitada.

Jeon e col.¹⁰⁴, no ano de 2007, demonstraram a síntese de 4-bromo-3-trifluorometil-1,5-difenilpirazóis, a partir de *N*-bromosuccinimida e *N,N*-dimetilformamida (Esquema 42).



Esquema 42

4. Apresentação e discussão dos Resultados

Nesse capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

A identificação dos compostos foi realizada por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C {H}.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese da série de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-onas (**1a-e**) e (**2a-e**), precursores sintéticos deste trabalho, a partir da reação de acilação de acetais ou enoléteres, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{23, 24} e sistematizada pelo NUQUIMHE.^{35, 55, 65f, 72}

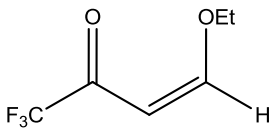
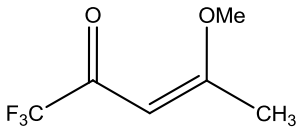
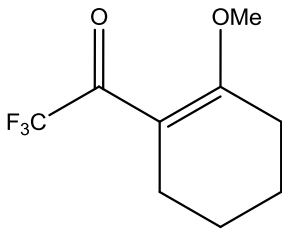
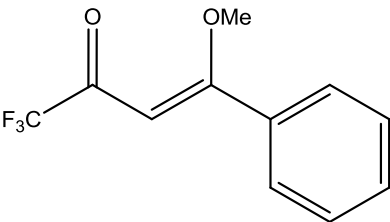
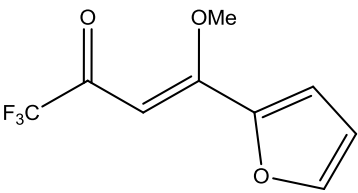
Na etapa posterior, será abordado a síntese de uma série de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**) a partir da reação de ciclocondensação de **1a-e** e, com 1-fenilsemicarbazida.

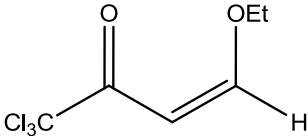
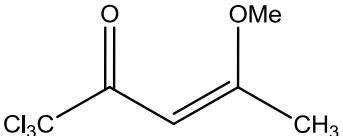
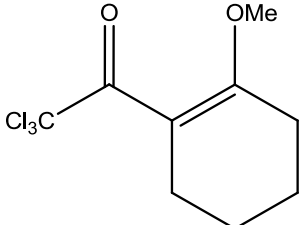
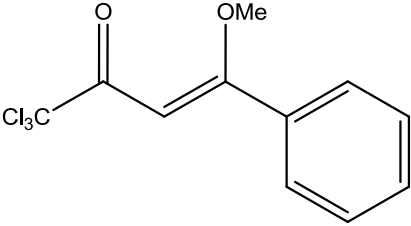
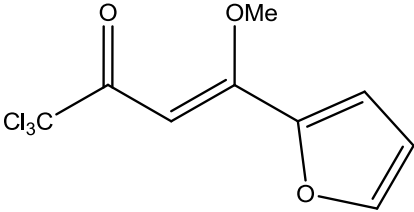
Em continuidade ao trabalho serão descritas as reações de ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-onas (**2a-e**) com a 1-fenilsemicarbazida, as quais originaram uma nova série de 5-alkil(aril/heteroaril)-3-carboximetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4a-e**). E finalmente, serão apresentadas as reações de derivatização destes novos carboxialquil pirazóis, bem como a introdução de grupos halogenados na posição 4 do anel pirazolínico.

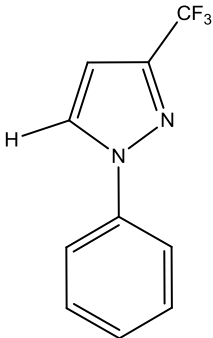
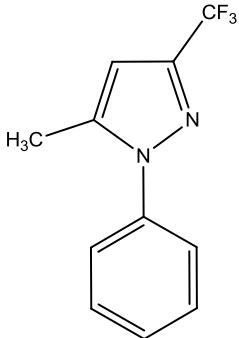
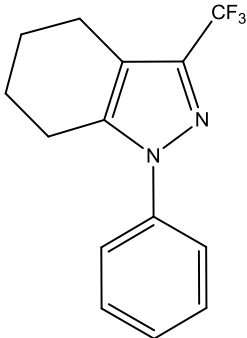
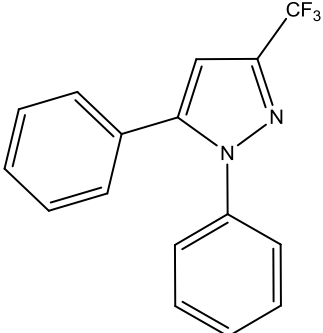
4.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos

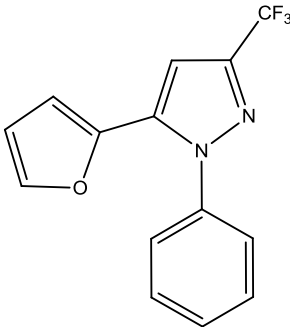
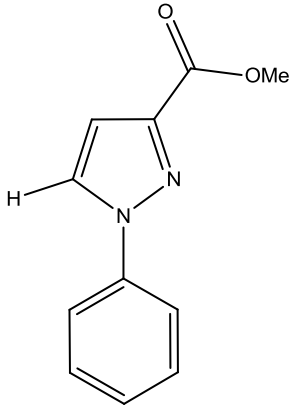
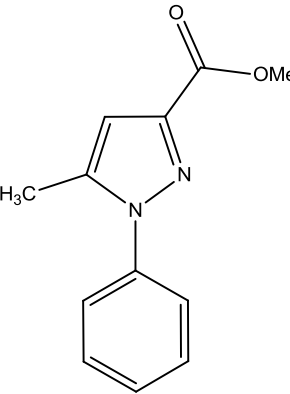
A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo o *Chemical Abstract*, estão representadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-8.

| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|---|--|
| 1a |  | 4-Etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona |
| 1b |  | 1,1,1-Trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona |
| 1c |  | 2-Trifluoroacetil-1-metoxiciclohexeno |
| 1d |  | 4-Fenil-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1e |  | 1,1,1-Trifluor-4-(fur-2-il)-4-metóxi-3-buten-2-ona |

| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|---|--|
| 2a |  | 1,1,1-Tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona |
| 2b |  | 1,1,1-Tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona |
| 2c |  | 2-Tricloroacetil-1-metoxiciclohexeno |
| 2d |  | 1,1,1-Tricloro-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2e |  | 1,1,1-Tricloro-4-(fur-2-il)-4-metóxi-3-buten-2-ona |

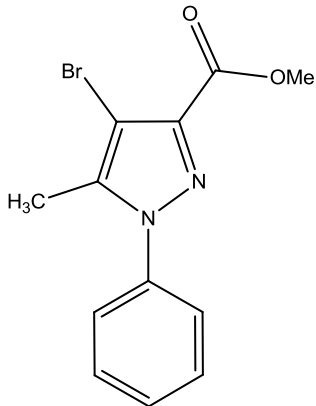
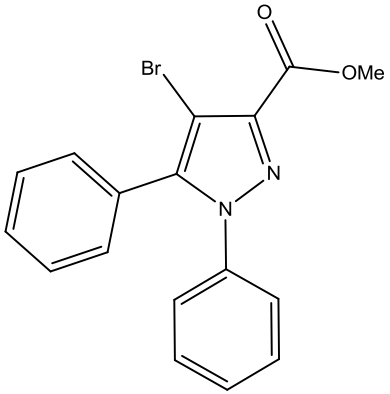
| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|---|--|
| 3a |  | 3-Trifluorometil-1 <i>H</i> -1-phenilpirazol |
| 3b |  | 3-Trifluorometil-5-metil-1 <i>H</i> -1-phenilpirazol |
| 3c |  | 3-Trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[d]-1 <i>H</i> -1-phenilpirazol |
| 3d |  | 3-Trifluorometil-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol |

| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|---|---|
| 3e |  | 5-(Fur-2-il)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |
| 4a |  | 3-Carboximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |
| 4b |  | 3-Carboximetil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |

| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|----------|---|
| 4c | | 3-Carboximetil- 4,5,6,7-tetrahidro- benzo[d]-1 <i>H</i> -1- fenilpirazol |
| 4d | | 3-Carboximetil-1 <i>H</i> - 1,5-difenilpirazol |
| 4e | | 3-Carboximetil-5- (fur-2-il)-1 <i>H</i> -1- fenilpirazol |

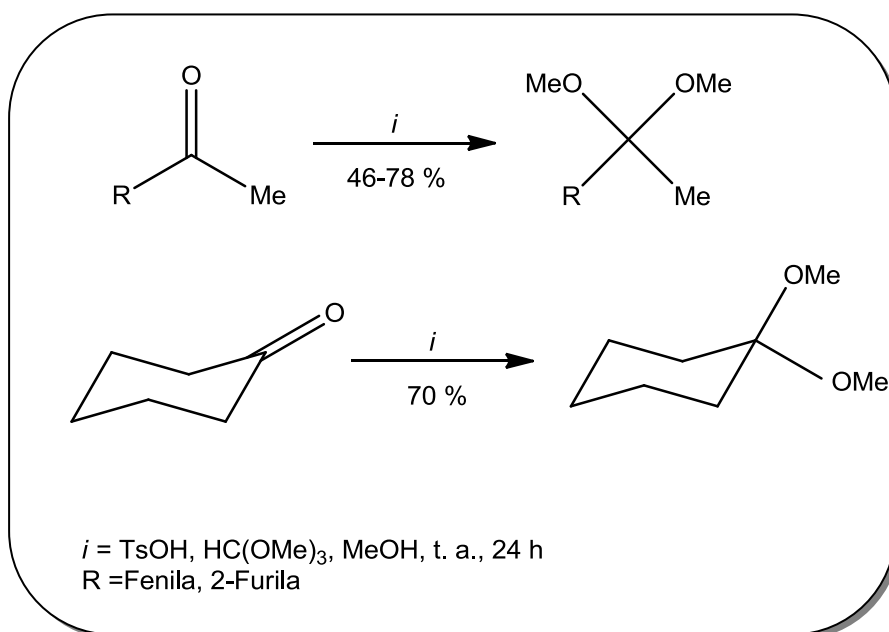
| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|----------|---|
| 5 | | 3-Carboxietil-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |
| 6 | | 3-(Carboxiprop-2-il)-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |
| 7a | | 4,5-Dibromo-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |

| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|----------|--|
| 7b | | 4-Bromo-5-metil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |
| 7c | | 3-Carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol |
| 8a | | 3-Carboximetil-4,5-dibromo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |

| Nº | Composto | Nomenclatura |
|----|--|---|
| 8b |  <p>The structure shows a pyrazole ring with a methyl group (H₃C) at position 5, a bromine atom (Br) at position 4, and a methoxycarbonyl group (COOMe) at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with a phenyl ring.</p> | 3-Carboximetil-4-bromo-5-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol |
| 8c |  <p>The structure shows a pyrazole ring with a bromine atom (Br) at position 4 and a methoxycarbonyl group (COOMe) at position 3. The nitrogen at position 1 and the carbon at position 5 are both substituted with phenyl rings.</p> | 3-Carboximetil-4-bromo-1 <i>H</i> -1,5-difenilpirazol |

4.2 Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais foi realizada de acordo com a técnica descrita por Martins e col.^{55b,e, 105}, a partir de acetofenonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente de (25 °C). Após a neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos estão de acordo com dados da literatura (Esquema 43).^{24, 72b, 55b, 106}

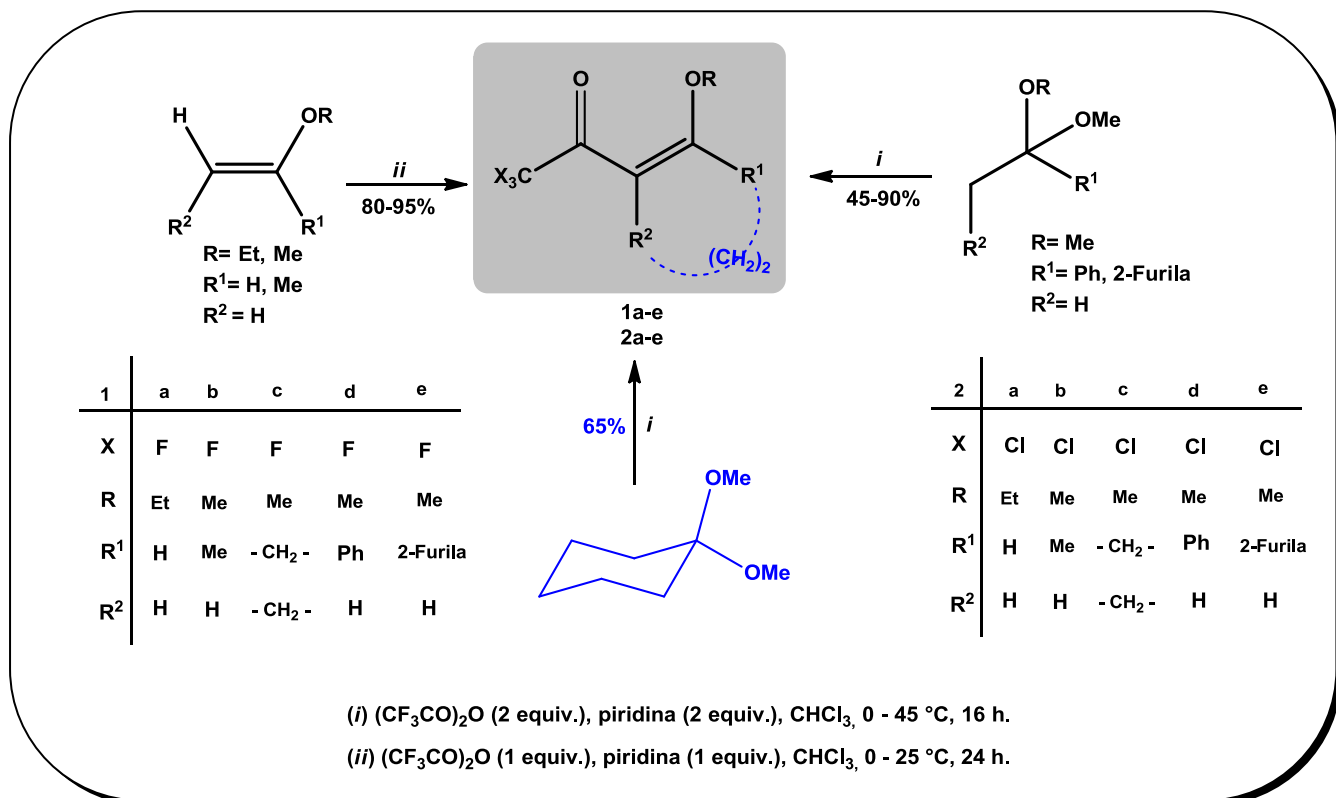


Esquema 43

4.3 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas substituídas

A síntese dos compostos **1a-e**, **2a-e** está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE.^{55b, 69b,c,b, 72b,c}

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila à uma mistura de acetal ou enoléter, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45 °C para os acetais derivados das acetofenonas e cicloexanona, sintetizados conforme técnica mostrada no tópico anterior; 24 horas a temperatura ambiente para os enoléteres, adquiridos comercialmente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico (0,1M). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e, o solvente foi removido por rota-evaporação. Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida. A literatura cita rendimentos, na faixa de 80 a 94%, porém nossos trabalhos levaram à rendimentos um pouco inferiores aos descritos (70-90%). Para que ocorresse a acilação dos acetais foram necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto ocorre porque, o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do acilante na formação do enoléter, *in situ*, com a conseqüente saída do trifluor- ou tricloroacetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a β -alcoxivinil cetona desejada. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais. (Esquema 44)

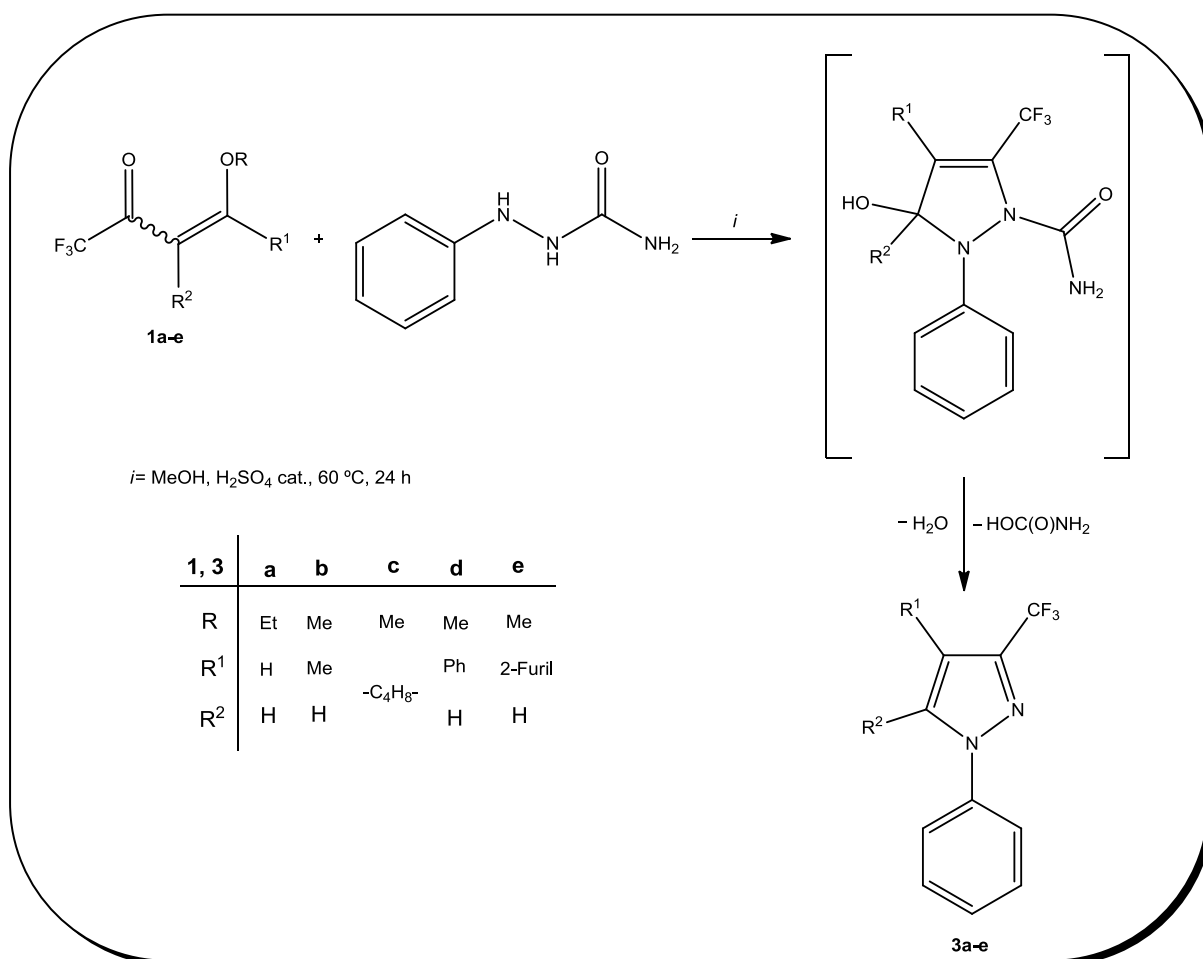


Esquema 44

4.4 Obtenção Regiosseletiva de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (3a-e)

Em trabalhos prévios desenvolvidos pelo NUQUIMHE, foi demonstrado que a reação entre trifluoracetil cetonas (**1a-e**) e diversas hidrazinas fornece o pirazol 1,5 como único produto.^{69a-o} Porém, a obtenção de pirazóis 1,3-substituídos a partir das 4-alcovinil-trifluormetil cetonas tem se mostrado uma estratégia sintética muito interessante e promissora para obtenção deste isômero, normalmente, minoritário.^{69p, q}

Portanto, em continuidade ao estudo das reações de heterociclicização empregando as 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-e**), neste tópico será relatada uma metodologia para a obtenção de uma série de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**), através da reação de ciclocondensação entre as 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-e**) e 1-fenilsemicarbazida. (Esquema 45)



Esquema 45

De maneira geral, reações de ciclocondensação envolvendo 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-e**) e um di-nucleófilo, neste caso a 1-fenilsemicarbazida, o processo reacional normalmente passa pelo intermediário do tipo pirazolina que é isolável, porém utilizando a metodologia desenvolvida não foi possível isolar e identificar este intermediário sintético.

A idéia para o desenvolvimento desta metodologia teve por base observações realizadas pelo nosso grupo de pesquisa que constatou que reações de 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**1a-e**) com semicarbazida, e tiosemicarbazida, entre outros, conduziam inicialmente, ao isolamento de 1-carboxamido-, 1-tiocarboxamido-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.^{43,70a,112c-e} Estas pirazolinas quando submetidas à reações de desidratação em meio ácido, apresentavam além da perda de uma molécula de água, também a quebra da ligação entre o carbono carbonílico ou tio-carbonílico e o nitrogênio pirazolínico. Normalmente, estas reações conduziam ao isolamento de 1*H*-pirazóis aromatzados (desidratados), mas também não mais substituídos no N-1 do anel. Pressupomos então que reações análogas, porém utilizando como dinucleófilo a 1-fenilsemicarbazida, teriam como intermediário sintético uma estrutura que propiciasse as mesmas eliminações.

Durante o desenvolvimento da metodologia para a síntese de 5-alquil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**) foram testadas várias condições reacionais, todas empregando o composto 1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-penten-2-ona (**1b**) e 1-fenilsemicarbazida. As metodologias testadas empregavam o uso ou ausência de meio ácido, bem como a utilização de meios reacionais básicos. Em condições que empregaram o uso de meio básico ou a ausência de meio ácido não houve a obtenção do produto desejado.

Percebeu-se que, a utilização de meio ácido no meio reacional era necessário, pois este facilitava a hidrólise da ligação amídica, favorecendo a obtenção do pirazol aromatzado. Algumas condições reacionais testadas estão apresentadas na tabela 9.

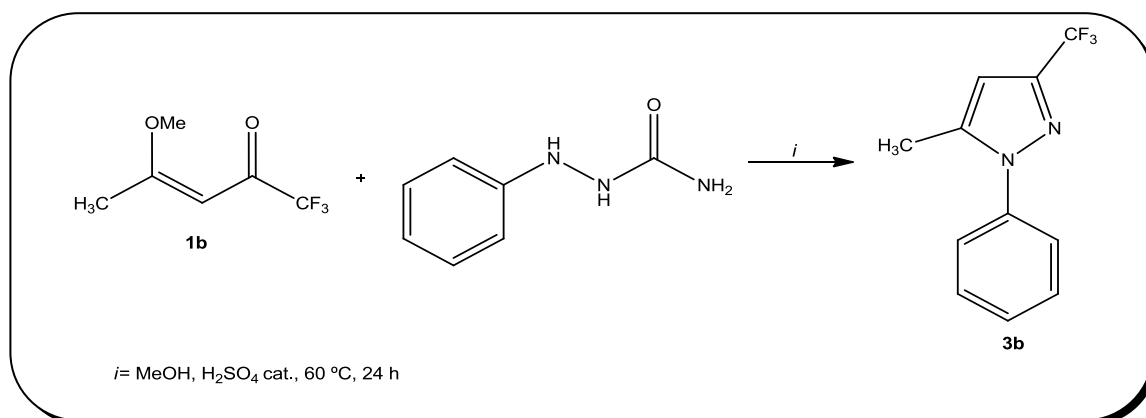
Tabela 9 – Condições Reacionais Testadas.

| Reação | Solvente ^a | Tempo (h) | Temperatura (°C) | Relação molar ^b | Rend. (%) ^c | Isômero 1,3:1,5 ^d |
|--------|-----------------------|-----------|------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|
| 1 | Etanol | 24 | 0 | 1:1 | 30 | 50:50 |
| 2 | Etanol | 30 | t. a. | 1:1 | 43 | 66:34 |
| 3 | Etanol | 24 | 70 | 1:1 | 60 | 82:17 |
| 4 | Diclorometano | 24 | 39 | 1:1 | 25 | 88:12 |
| 5 | Água | 24 | 50 | 1:1 | - | - |
| 6 | Acetonitrila | 24 | 80 | 1:1 | 34 | 87:13 |
| 7 | Metanol | 48 | t. a. | 1:1 | 50 | 96:04 |
| 9 | Metanol | 24 | 60 | 1:1 | 65 | 94:06 |
| 10 | Metanol | 24 | 60 | 1:1,5 | 77 | 96:04 |
| 11 | Metanol | 24 | 60 | 1:2 | 50 | 50:50 |

^aSolvente + 4 gotas H₂SO₄ concentrado. ^bRelação Molar **1b**: 1-fenilsemicarbazida.

^cRendimento do produto após purificação. ^dRelação isomérica determinada por CG/EM.

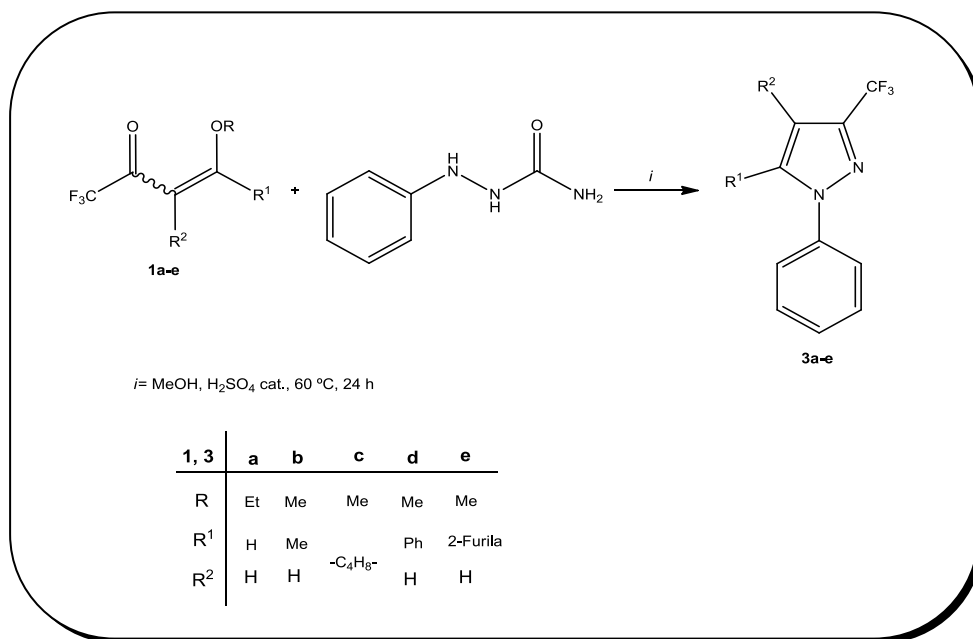
Depois de várias tentativas de otimização observou-se que a condição ótima para a síntese do 5-metil-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol, é conduzida em metanol, 4 gotas de H₂SO₄ concentrado, 60 °C, durante 24 horas (Esquema 46). Determinou-se que o solvente a ser utilizado é o metanol, pois este é o solvente que melhor solubilizava a 1-fenilsemicarbazida em temperatura ambiente e o que forneceu a maior regioseletividade na obtenção do isômero 1,3.



Esquema 46

Todas as condições reacionais testadas foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), onde foi verificado o aparecimento do sinal relativo ao composto **3b**.

Assim, realizaram-se as reações descritas no Esquema 47 e os resultados estão apresentados na Tabela 10.



Esquema 47

Tabela 10 – Rendimentos e Relação dos Isômeros formados de acordo com o esquema 47.

| Produto | R ¹ | R ² | Rend. (%) ^a /(Lit.) ^b | Isômero 1,3:1,5 ^c /(Lit.) ^b |
|-----------|----------------------------------|----------------|---|---|
| 3a | H | H | 50/[(16) ¹⁰⁷ (94) ^{108b}] | 50:50/(100:0) ^{107,108b} |
| 3b | Me | H | 77/[(70) ^{79c} (80) ^{108a1}] | 100:0/(50:50) ^{79c,108a} |
| 3c | -C ₄ H ₈ - | | 54 | 97:3 |
| 3d | Ph | H | 65/[(*) ^{79c} (65) ⁹²] | 100:0/[(82:18) ^{79c} (100:0) ⁹²] |
| 3e | 2-Furila | H | 85/[*] ^{79c} | 100:0/(100:0) ^{79c} |

^aRendimento do produto após purificação. ^bDados da literatura.^{79c, 92, 107, 108}

^cRelação determinada por CG/EM. *Dado não informado na literatura.

A metodologia desenvolvida permite a obtenção de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**), em passo reacional único, sem isolar o intermediário pirazolina. Isto ocorre porque o ácido sulfúrico utilizado, em quantidades catalíticas, no meio reacional é o responsável por promover a desidratação *in situ* do intermediário formado, obtendo dessa forma apenas o isômero 1,3 do pirazol desejado.

4.4.1 Determinação dos Isômeros 1,3 e 1,5 por CG/EM

Na tentativa de comprovar a obtenção apenas do isômero 1,3, realizou-se uma análise comparativa entre os isômeros 1,3 e 1,5 empregando Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM). Para isto, sintetizou-se inicialmente o isômero 1,5 (5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol) a partir da reação da vinil cetona com fenilhidrazina em etanol, através de metodologia já descrita na literatura^{69a} e que conduz a obtenção do isômero 1,5.

Assim, após a síntese de 5-trifluormetil-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (isômero 1,5) foi realizado a análise por CG-EM deste composto com o objetivo de verificar o seu tempo de retenção (Figura 8). Em seguida, uma amostra do composto 3-trifluormetil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (isômero 1,3) foi também submetida a análise por CG-EM, sob as mesmas condições utilizadas para a amostra anterior, e observou-se o seu tempo de retenção (Figura 9).

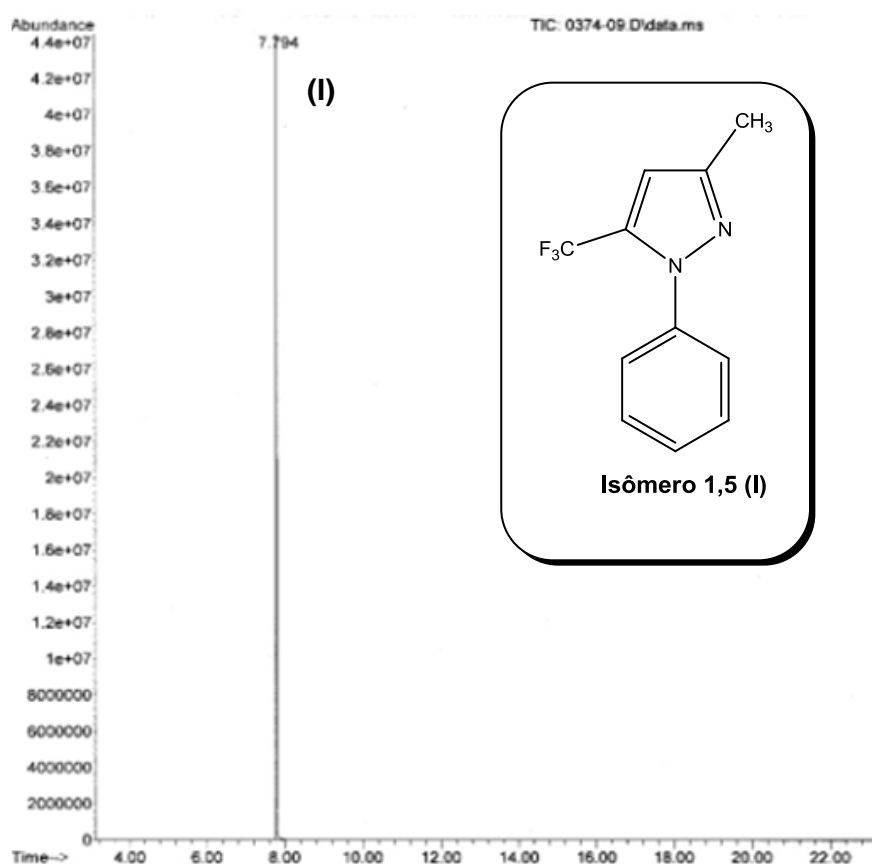


Figura 8 – Cromatograma do composto 5-trifluormetil-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol.

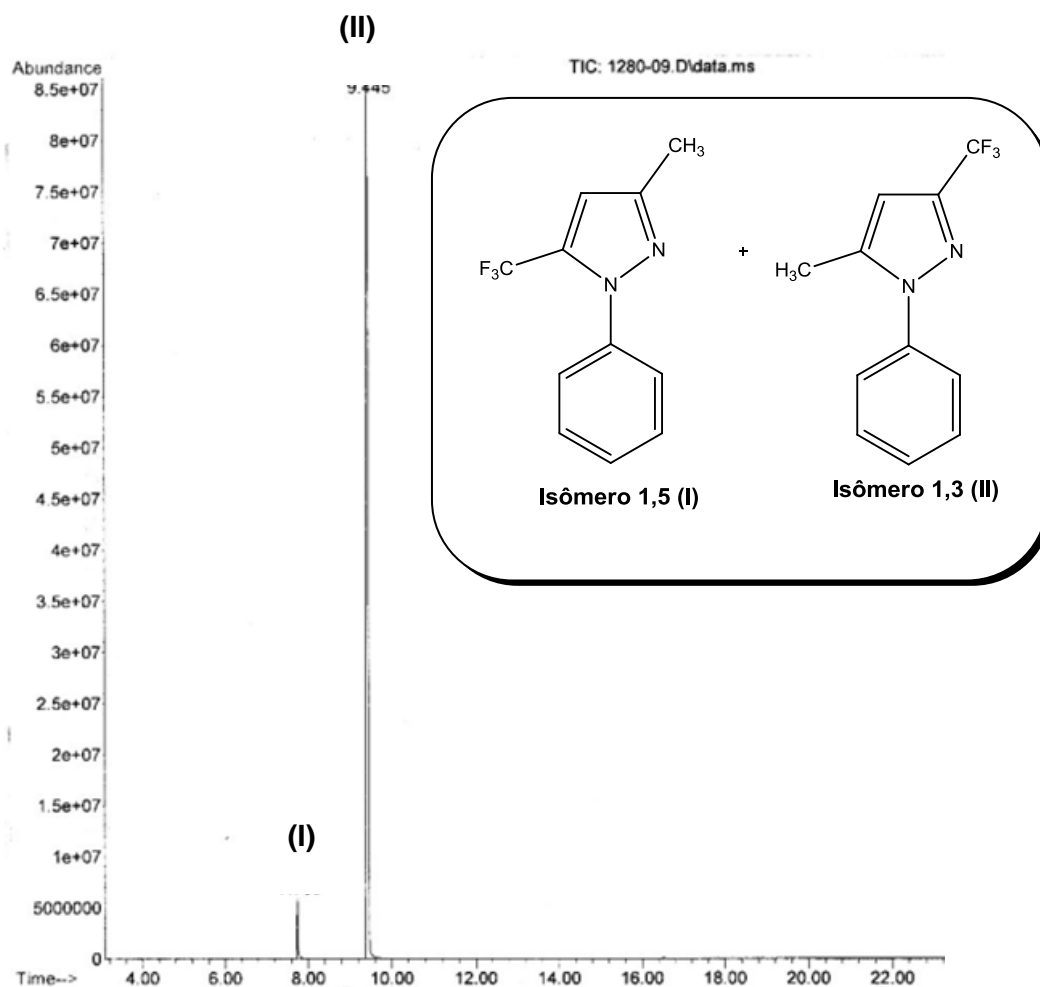


Figura 9 – Cromatograma do composto 3-trifluorometil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol.

Analisando o cromatograma do composto 5-trifluorometil-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (Figura 8), pode-se observar que este apresenta apenas um sinal com tempo de retenção de 7,7 minutos, referente ao isômero 1,5. Por outro lado, na Figura 9 (3-trifluorometil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol) observa-se a presença de dois sinais, um com tempo de retenção de 7,7 minutos e outro sinal em 9,4 minutos, o que demonstra a existência de dois compostos distintos.

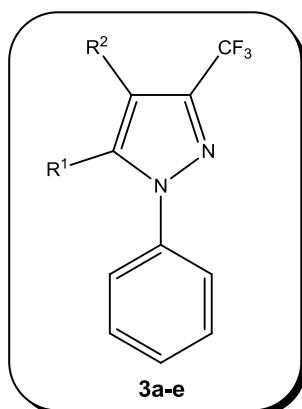
Através de uma análise comparativa entre os cromatogramas representados nas Figuras 8 e 9 pode-se concluir que o sinal em 7,7 minutos, em ambos cromatogramas, é referente ao isômero 1,5 (5-trifluorometil-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol) e o sinal em 9,4 minutos corresponde ao isômero 1,3 (3-trifluorometil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol), demonstrando desta forma que a metodologia desenvolvida utilizando 1-fenilsemicarbazida e MeOH conduz, majoritariamente, ao isômero 1,3.

Dessa forma, através do estudo comparativo entre estes dois cromatogramas, foi possível determinar o tempo de retenção do isômero 1,3 e assim, estabelecer um padrão de análise para os demais compostos, o que permitiu determinar os tempos de retenção do isômero 1,3. Uma análise conjunta considerando os tempos de retenção, a fragmentação por CG/EM e dados de RMN de ^1H e ^{13}C , permitiu concluir que as reações desenvolvidas conduziram a formação majoritária do isômero 1,3.

4.4.2 Purificação dos compostos 3a-e

Os compostos **3a-e** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de óleos, com coloração variando de amarelo ao preto e com rendimentos de 50 a 85%. Os compostos **3a-e** foram purificados em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel (0,063-0,200MM) (70-230 MESH) e eluída com acetato de etila e hexano (1:4). A Tabela 11 mostra os dados dos compostos **3a-e**.

Tabela 11 – Dados dos compostos **3a-e**.



| Composto | R ¹ | R ² | Rend. (%) ^a /(Lit.) ^b | Fórmula Molecular |
|-----------|----------------------------------|----------------|--|--|
| 3a | H | H | 50/[(16) ¹⁰⁹ (94) ^{110b}] | C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ |
| 3b | Me | H | 77/[(70) ^{79c} (80) ^{110a}] | C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ |
| 3c | -C ₄ H ₈ - | | 54 | C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ |
| 3d | Ph | H | 65/[(*) ^{79c} (65) ⁹²] | C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ |
| 3e | 2-Furila | H | 85/[*] ^{79c} | C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ O |

^aRendimento do produto após purificação. ^bDados da literatura.^{79c, 92, 109, 110}

4.4.3 Identificação Espectroscópica dos Compostos 3a-e

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

A identificação dos compostos **3a-e** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (Impacto de Elétrons – EI) e também a partir de dados da literatura para os isômeros já descritos.^{79c, 92, 109, 110} As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em clorofórmio deuterado utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **3a-e** foi realizada a partir da interpretação dos dados do composto **3b**. O espectro de RMN ^1H do composto **3b** (Figura 10) mostrou um multipletto na região de 7,50-7,42 ppm, referente aos cinco hidrogênios da fenila. Na região de 6,46 ppm, um singletto referente ao hidrogênio vinílico (H-4) e em 2,35 ppm, um singletto referente a metila ligada ao anel pirazolínico.

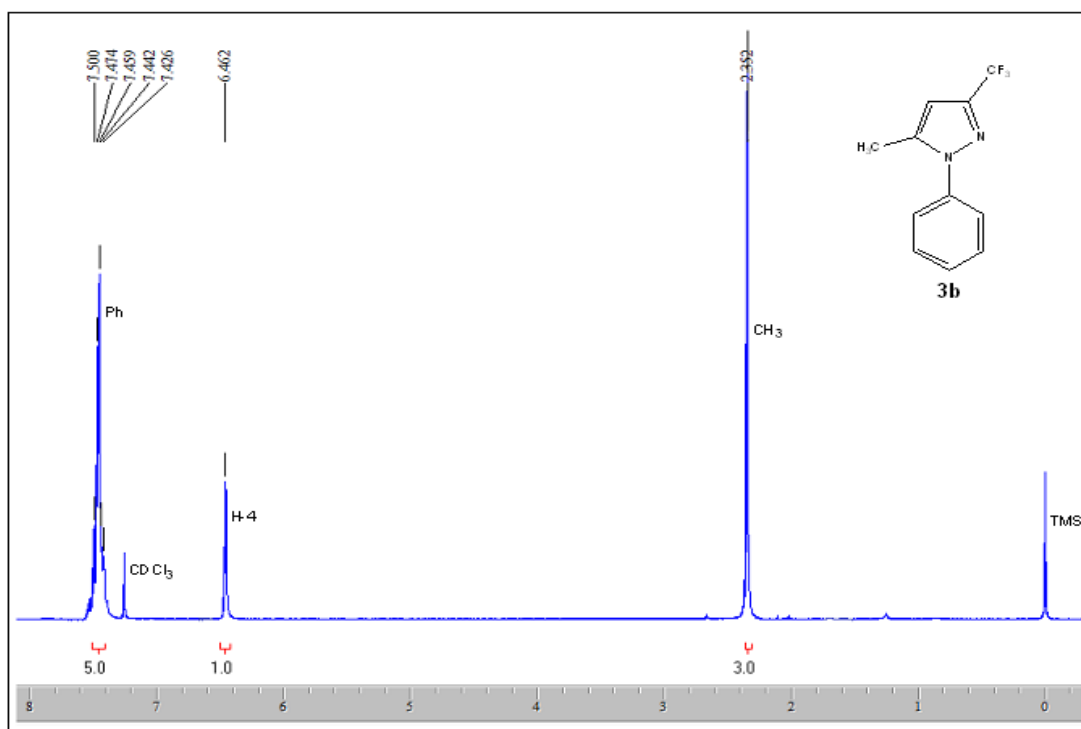


Figura 10 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz de 3-trifluormetil-5-metil-1H-1-fenilpirazol (**3b**), em clorofórmio-*d*.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado do composto **3b** (Figura 11) mostrou em 142,5 ppm, quarteto referente ao C-3 com $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Hz, em 138,8 ppm um sinal referente ao C-5. O carbono trifluormetilico, se apresentou como um quarteto, em 121,3 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 268$ Hz. O carbono C-4, está presente na região de 104,7 ppm e o sinal em 12,1 ppm refere-se ao carbono da metila ligada ao anel pirazolínico.

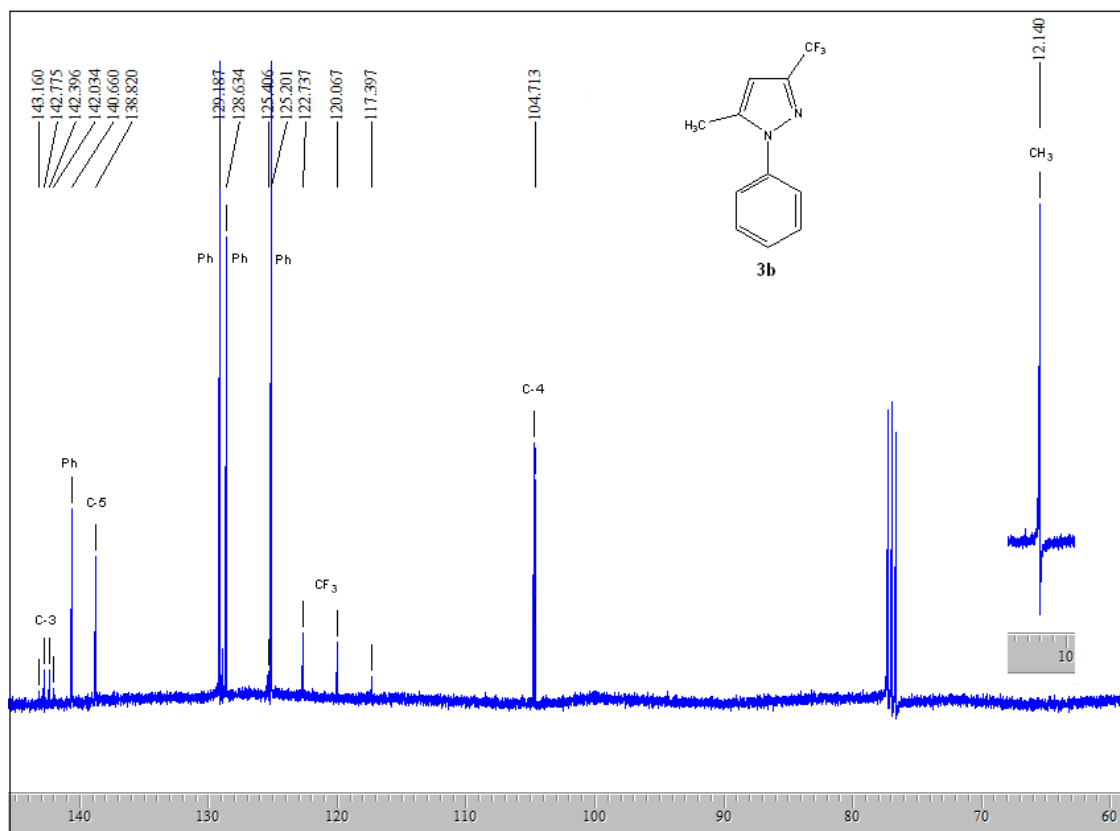
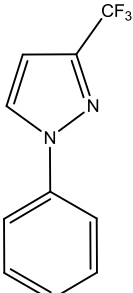
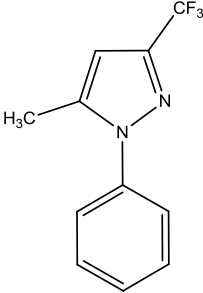
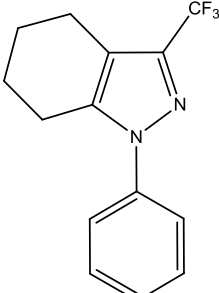
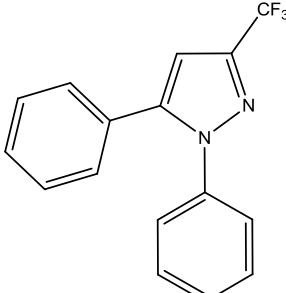
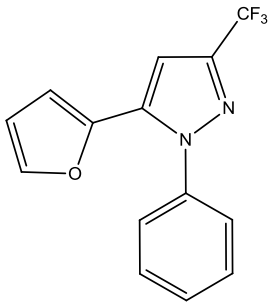


Figura 11 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz de 3-trifluorometil-5-metil-1H-1-fenilpirazol (**3b**), em clorofórmio-*d*.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **3a–e** estão descritos na Tabela 12. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I.

Tabela 12 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **3a-e**.

| Compostos | RMN ^1H , δ , J (Hz)/ RMN ^{13}C , δ , J (Hz) |
|--|--|
|  <p>3a</p> | <p>7,961-7,944 (m, 1H, H-5); 7,73-7,68 (m, 2H, Ph); 7,53-7,45 (m, 2H, Ph); 7,41-7,3 (m, 1H, Ph); 6,72 (d, 1H, $J = 2,44$, H-4).</p> <p>143,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 139,3 (C-5); 129,5 (Ph); 128,3 (Ph); 127,7 (Ph); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF_3); 119,872 (Ph); 105,9 (C-4)</p> |
|  <p>3b</p> | <p>7,50-7,42 (m, 5H, Ph); 6,46 (s, 1H, H-4); 2,35 (s, 3H, Me).</p> <p>142,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 140,0 (Ph); 138,8 (Ph); 129,1 (Ph); 128,6 (Ph); 125,2 (Ph); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF_3); 104,7 (C-4); 99,9 (C-5); 12,1 (Me).</p> |
|  <p>3c</p> | <p>7,48-7,47 (m, 5H, Ph); 2,70-2,68 (m, 4H, H-1; H-4); 1,84-1,78 (m, 4H, H-2; H-3).</p> <p>139,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 140,3 (C-5); 139,0 (Ph); 129,1 (Ph); 128,8 (Ph); 127,8 (Ph); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$, CF_3); 123,6 (C-4); 23,3 (C-4'); 22,4 (C-3'); 22,1 (C-2'); 19,9 (C-1').</p> |
|  <p>3d</p> | <p>7,27-7,12 (m, 10H, Ph); 6,68 (s, 1H, H-4).</p> <p>144,6 (C-5); 143,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 139,2 (C-1''); 129,1 (C-1'); 129,0 (C-3''); 128,9 (C-3'); 128,7 (C-4'); 128,6 (C-6'); 128,4 (C-4''); 125,4 (C-2''); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF_3); 105,5 (C-4).</p> |

| Compostos | RMN ¹ H, δ , J (Hz)/ RMN ¹³ C, δ , J(Hz) |
|--|--|
|  <p data-bbox="363 656 400 685">3e</p> | <p data-bbox="563 315 1361 427">7,52-746 (m, 5H, Ph); 7,42 (s, 1H, Fúril); 6,91 (t, $J = 24,69$, 1H, Fúril), 6,34 (s, 1H, H-4); 5,96 (d, $J = 2,57$, 1H, Fúril).</p> <p data-bbox="563 533 1361 685">144,1 (q, $^2J_{C-F} = 38$, C-3); 143,1 (C-2'); 143,1 (C-5'); 139,3 (Ph); 136,1 (Ph); 129,4 (Ph); 129,2 (Ph); 126,0 (C-5); 121,1 (q, $^1J_{C-F} = 268$, CF₃); 111,3 (C-4'); 109,8 (C-4); 103,8 (C-3').</p> |

4.4.3.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos **3a-e** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para estes compostos estão descritos no Esquema 48.

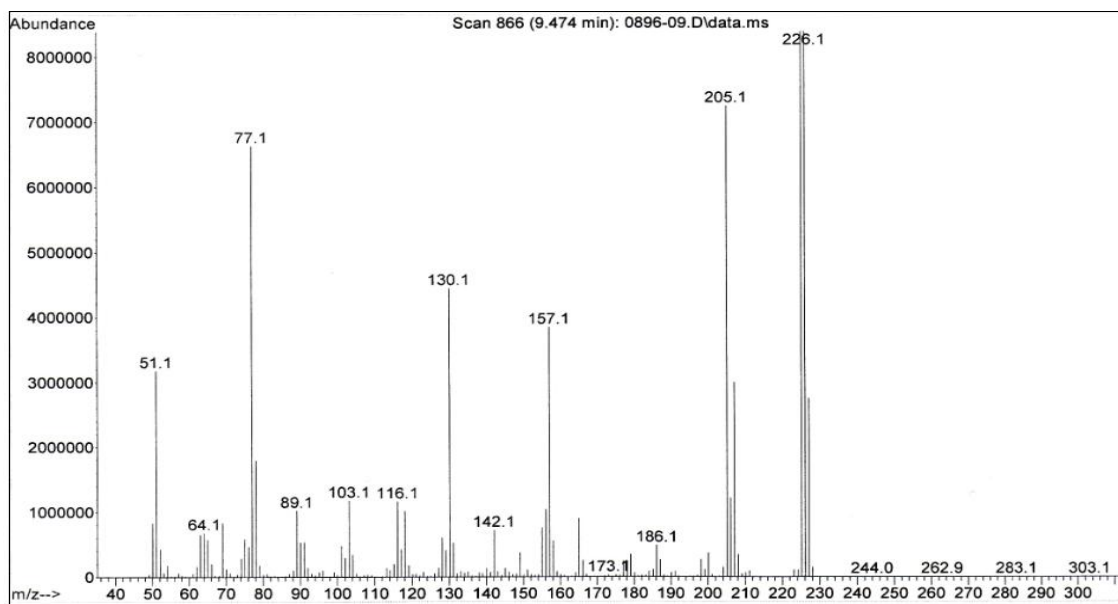
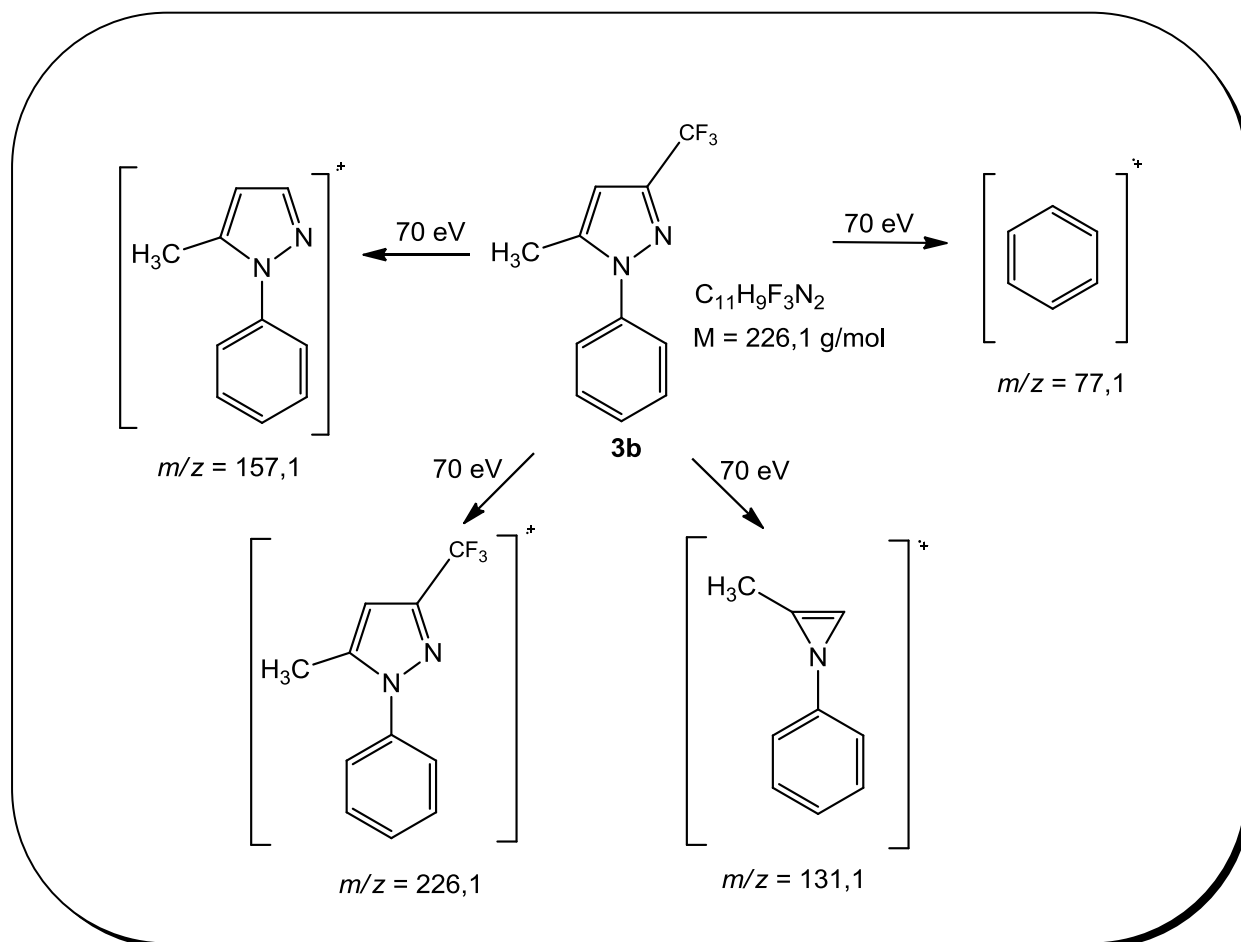


Figura 12 – Espectro de Massas de 3-trifluorometil-5-metil-1H-1-fenilpirazol (**3b**).



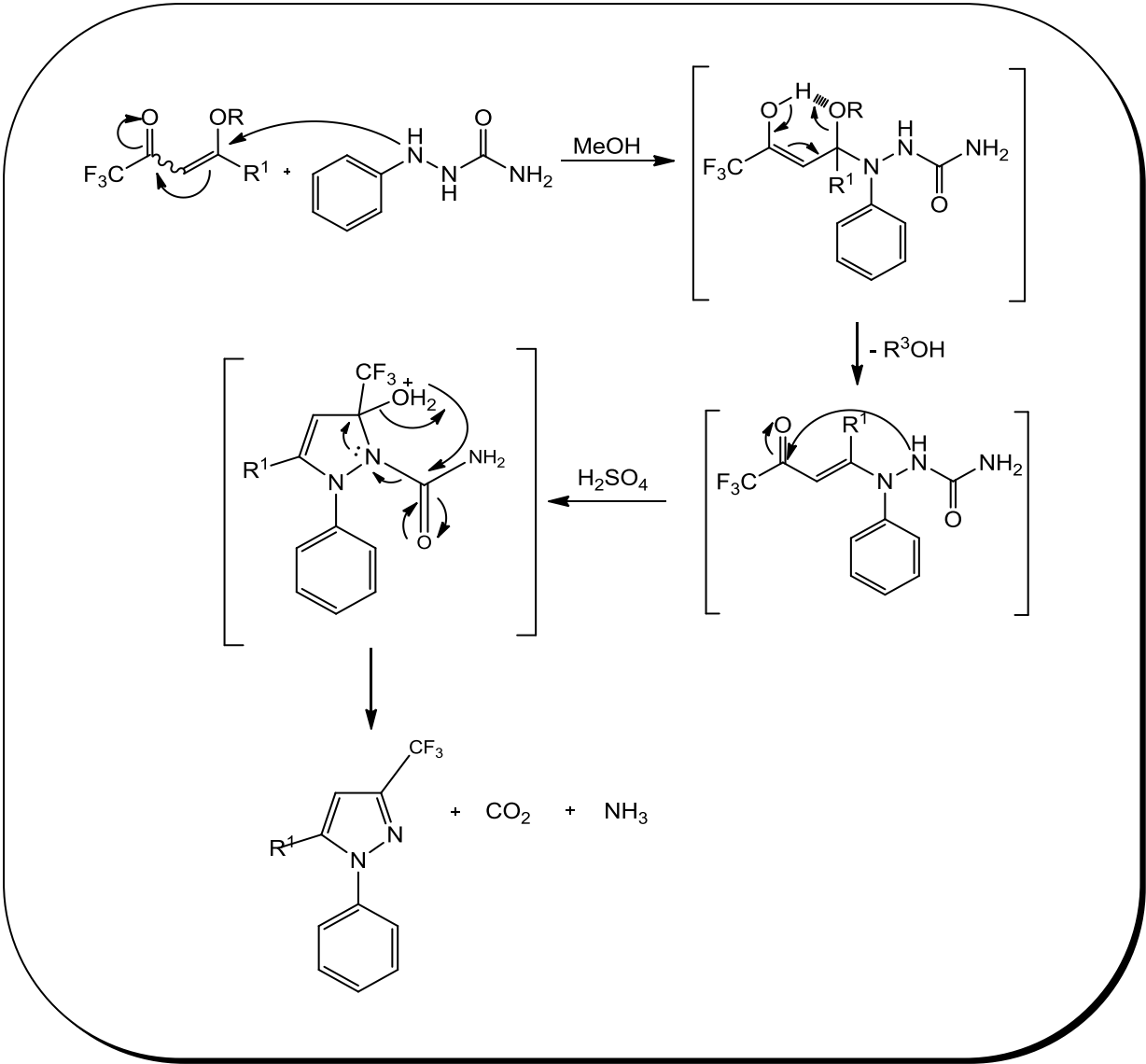
Esquema 48

4.4.4 Mecanismo proposto para a obtenção de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (3a-e)

As 1,1,1-trifluor-3-alkuil(aril/heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-3-buten-2-onas (1a-e) são conhecidas por possuírem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, onde o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico, quando comparados a cetonas α,β -insaturadas. Estes são mais reativos, pois apresentam o grupo alcóxi na posição β o que auxilia na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. Assim, o C-4 da vinil cetona na presença de nucleófilos é um centro eletrófilo mais reativo que a carbonila.

Por sua vez, a 1-fenilsemicarbazida possui dois centros nucleofílicos diferenciados, devido aos N-substituintes que estão ligados a estes centros. Esta diferença de reatividade é explicada devido ao N1 da 1-fenilsemicarbazida estar ligado a um radical fenila, e o N2 estar ligado a um grupo carbamoil, o qual é um forte retirador de elétrons e, o que torna este N2 menos nucleotrófico. Dessa forma, o centro mais nucleofílico da 1-fenilsemicarbazida, (N1) ataca o carbono olefínico (C4) da vinil cetona, com posterior saída de uma molécula de ROH (álcool). Em sequência, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio (N2) da 1-fenilsemicarbazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros. A aromaticidade do anel formado é adquirida com a desidratação e a eliminação do grupo carbamoil.

A partir das considerações anteriores, pode-se propor o mecanismo de ciclocondensação para obtenção de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis **3a-e** (Esquema 49).

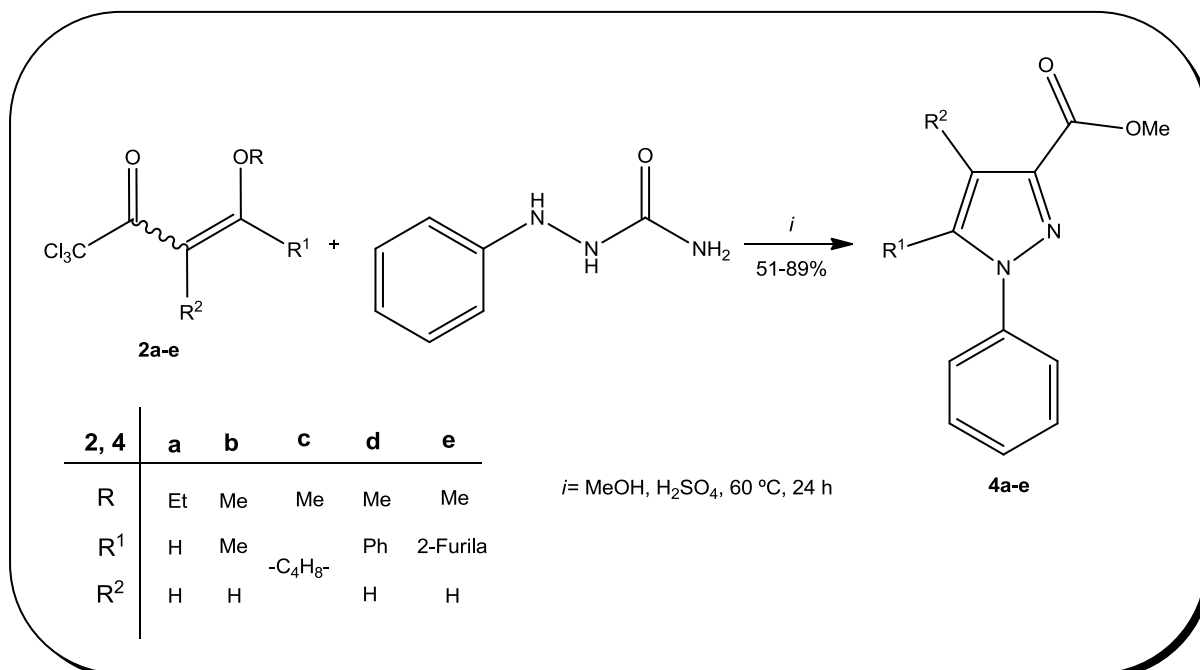


Esquema 49

4.5 Reações de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (2) com 1-fenilsemicarbazida. Obtenção Regiosseletiva de Ésteres 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-triclorometil-1*H*-1-fenilpirazóis (4a-e, 5, 6)

Uma vez determinado que as reações de trifluoracetil enonas **1** com 1-fenilsemicarbazida conduziram a síntese regiosseletiva de pirazóis 3-trifluormetil substituídos com eficiência, procurou-se estender esta metodologia aplicando-a às reações que envolvessem precursores Triclorometil substituídos. Assim, visando a obtenção de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-triclorometil-1*H*-1-fenilpirazóis, realizou-se a reação de ciclocondensação entre as vinil cetonas triclorometiladas (**2a-e**) e 1-fenilsemicarbazida em meio ácido, empregando a mesma metodologia utilizada para a síntese dos compostos (**3a-e**).

Utilizando a mesma metodologia empregada para a obtenção de **3a-e**, observou-se, que em passo reacional único foi possível sintetizar o pirazol isomérico previsto, e simultaneamente promover a conversão do substituinte triclorometila em carboximetila, dando origem aos ésteres 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-carboximetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4a-e**), conforme mostrado no Esquema 50.



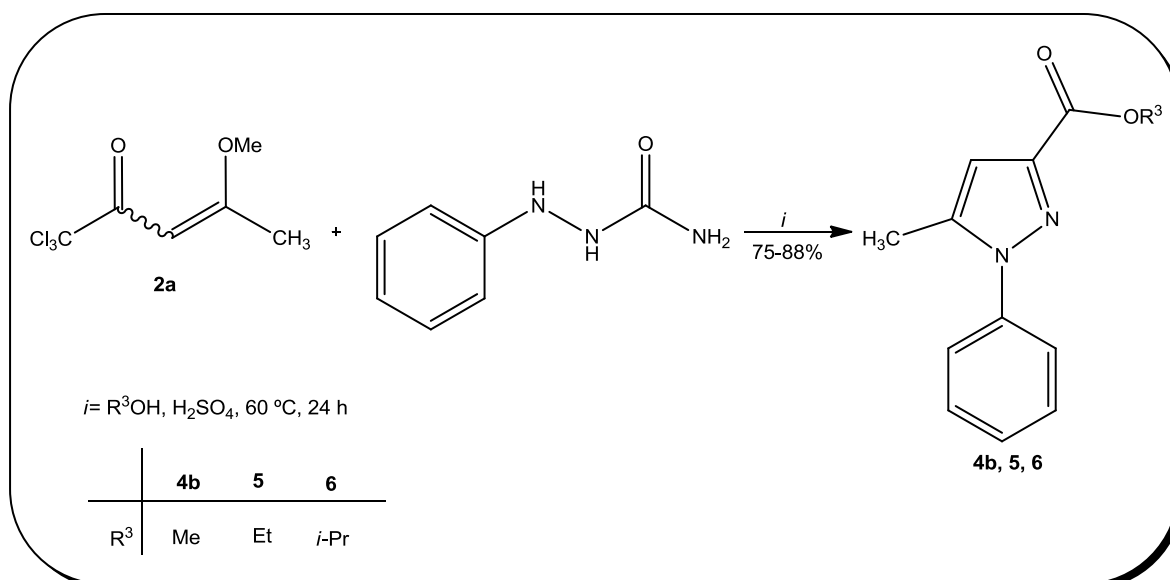
Esquema 50

Tabela 13 – Rendimentos e Relação dos isômeros formados de acordo com o esquema 50.

| Produto | R ¹ | R ² | Rend. (%) ^a /(Lit.) ^b | Isômero 1,3:1,5 ^c |
|---------|----------------------------------|----------------|---|------------------------------|
| 4a | H | H | 51/(15) ¹⁰⁹ | 74:26/(100:0) ¹⁰⁹ |
| 4b | Me | H | 88 | 100 |
| 4c | -C ₄ H ₈ - | | 73 | 100 |
| 4d | Ph | H | 70 | 100 |
| 4e | 2-Furila | H | 89 | 100 |

^aRendimento do produto após purificação. ^bDados da literatura.¹⁰⁹ ^cRelação determinada por CG/EM.

Durante o desenvolvimento deste trabalho observou-se que nas condições reacionais empregadas ocorria a esterificação do grupo triclorometil. A partir de dados relatados na literatura⁹⁷ foram testados outros álcoois, como por exemplo, álcool etílico e álcool isopropílico, visando realizar um estudo da influência do solvente do meio reacional na constituição química do éster formado, conforme mostrado no Esquema 51.



Esquema 51

Com o objetivo de avaliar a influência do meio reacional na constituição química do éster formado, na relação isomérica dos produtos obtidos e nos rendimentos, foram empregados alcoóis com cadeias carbônicas distintas. São eles, o álcool metílico, o álcool etílico e o álcool isopropílico. Estas reações comprovaram a influência do álcool utilizado na constituição química do éster formado, levando a diferentes pirazóis 3-carboxialquil substituídos (**4b**, **5**, **6**), o que pode ser observado na Tabela 14.

Tabela 14 – Rendimentos e Relação dos isômeros formados de acordo com o esquema 51.

| Produto | R ³ | Rend. (%) ^a /(Lit.) ^b | Isômero 1,3:1,5 ^c |
|-----------|----------------|---|--|
| 4b | Me | 88 | 100:0 |
| 5 | Et | 75/[(62) ^{110a} (60) ^{110b}] | 98:2/[(100:0) ^{110a(*)} ^{110b} |
| 6 | <i>i</i> -Pr | 77 | 96:4 |

^aRendimento do produto após purificação. ^bDados da literatura.¹¹⁰ ^cRelação analisada via CG/EM. * Dado não informado na literatura

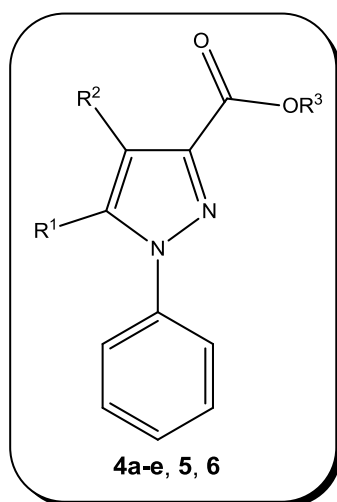
A tabela 14 mostra que ao utilizarmos um álcool de cadeia carbônica pouco volumosa (álcool metílico) foi obtido exclusivamente o isômero 1,3 com rendimento de 88% e ao utilizarmos um álcool de cadeia carbônica volumosa (álcool iso-propílico) foi obtida uma mistura entre os isômeros 1,3 e 1,5 (96:4) com rendimento de 77%. Isso demonstra que o tamanho da cadeia carbônica do álcool utilizado não é um fator determinante para prever a relação dos isômeros dos pirazóis 1,3-carboxialquil e 1,5-carboxialquil substituídos.

Analisando a tabela 14 observou-se ainda, que as reações conduzidas com os alcoóis metílico, etílico e isopropílico os produtos foram obtidos com rendimentos de 88%, 75% e 77%, respectivamente. O álcool metílico foi o que apresentou maior rendimento entre os alcoóis testados. Isto ocorre porque este álcool promove a melhor solubilização da 1-fenilsemicarbazida, fato que é importante para o processo reacional.

4.5.1 Purificação dos compostos 4a-e, 5, 6

Os compostos **4a-e**, **5**, **6** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de óleos, com coloração variando de amarelo a preto e com rendimentos de 51 a 89%. Os compostos **4a-e**, **5**, **6** foram purificados em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel (0,063-0,200MM) (70-230 MESH) e eluída com acetato de etila e hexano (1:4). A Tabela 15 mostra os dados dos compostos **4a-e**, **5**, **6**.

Tabela 15 – Dados dos compostos **4a-e**, **5**, **6**.



| Composto | R ¹ | R ² | R ³ | Rend. (%) ^a /(Lit.) ^b | Fórmula Molecular |
|-----------|----------------------------------|----------------|----------------|---|---|
| 4a | H | H | Me | 51/(15) ¹⁰⁹ | C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ |
| 4b | Me | H | Me | 88 | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ |
| 4c | -C ₄ H ₈ - | | Me | 73 | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ |
| 4d | Ph | H | Me | 70 | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ |
| 4e | 2-Furila | H | Me | 89 | C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ |
| 5 | Me | H | Et | 75/[(62) ^{110a} (60) ^{110b}] | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ |
| 6 | Me | H | <i>i</i> -Pr | 77 | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ |

^aRendimento do produto após purificação. ^bDados da literatura.^{109, 110}

4.5.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos 4a-e, 5, 6

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

A identificação dos compostos (**4a-e**) foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas e também a partir de dados da literatura para os isômeros já descritos.^{109,110} As pequenas variações encontradas para os deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos (**4a-e**) foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **4b**. O espectro de RMN ^1H do composto **4b** (Figura13) mostrou um multipletto na região de 7,49-7,43 ppm, referente aos cinco hidrogênios da fenila. Na região de 6,75 ppm, um singletto referente ao hidrogênio vinílico (H-4), em 3,93 ppm um singletto referente aos hidrogênios da metila do éster e em 2,34 ppm um singletto referente a metila ligada ao anel pirazolínico.

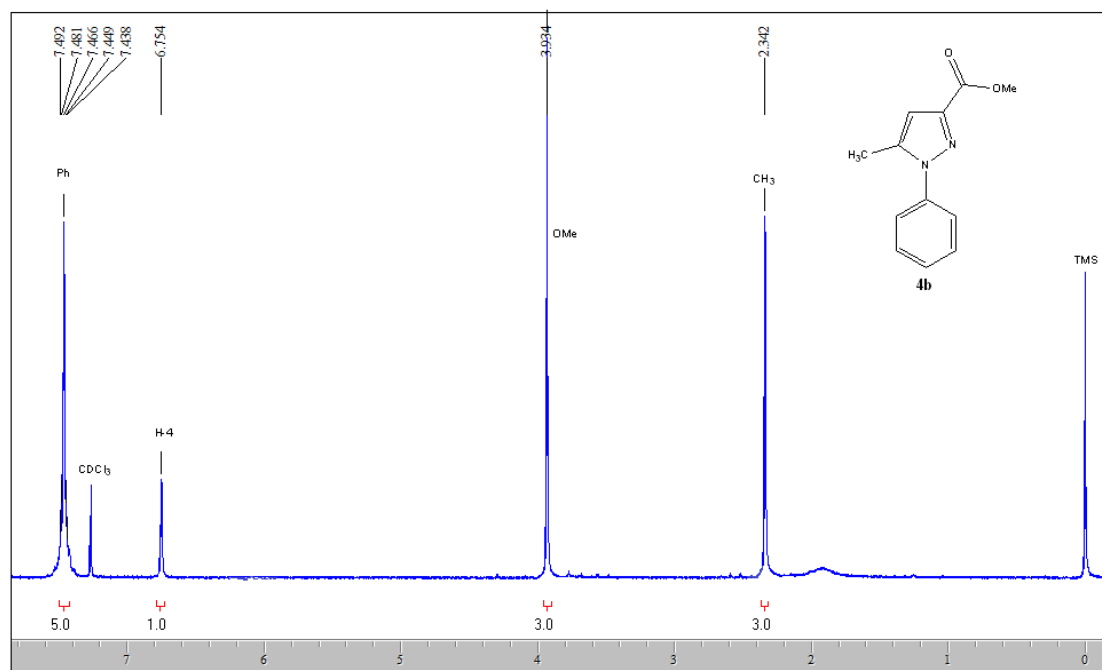


Figura 13 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 3-carboximetil-5-metil-1H-1-fenilpirazol (**4b**), em clorofórmio-*d*.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado do composto **4b** (Figura 14) mostrou um sinal em 162,9 ppm referente a carbonila do éster, em 143,3 ppm um sinal referente ao C-3 e em 140,5 ppm um sinal referente ao C-5. O carbono C-4, está presente em 109,1 ppm, o carbono da metila ligado ao éster (C-8) é encontrado em 51,8 ppm e o carbono referente a metila ligada ao anel pirazolínico encontra-se em 12,2 ppm.

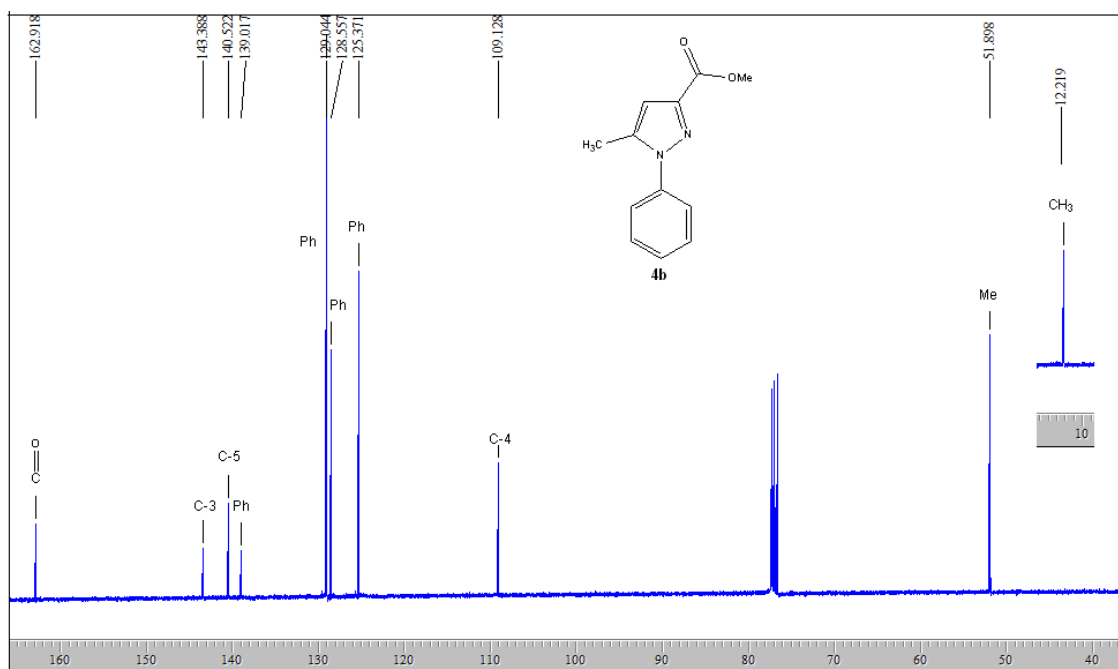
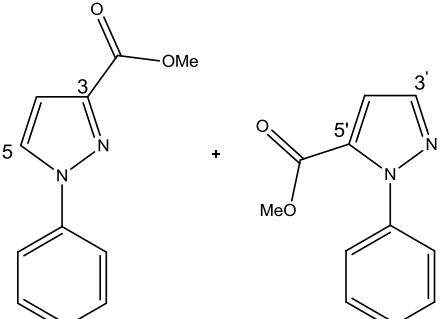
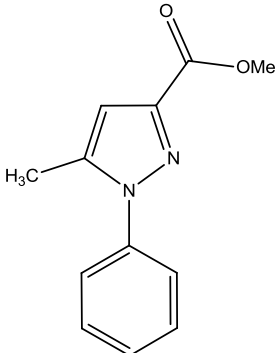
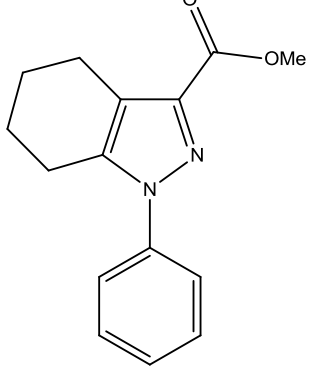
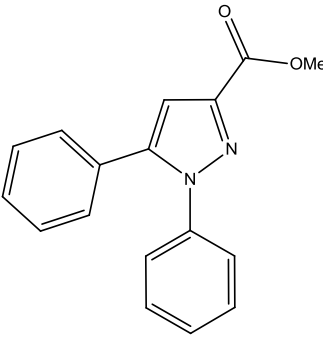
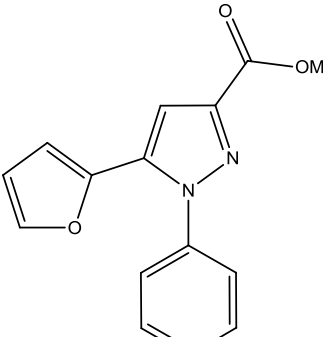
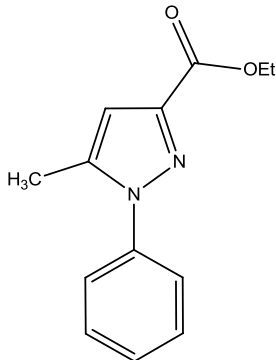


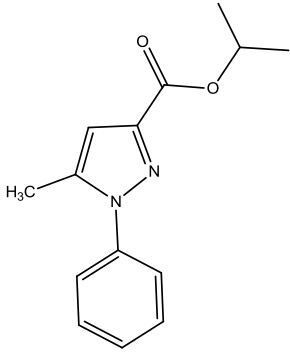
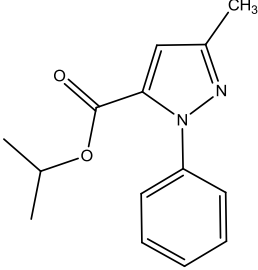
Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz do 3-carboximetil-5-metil-1H-1-fenilpirazol (**4b**), em clorofórmio-*d*.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4a-e**, **5**, **6** estão descritos na Tabela 16. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I.

Tabela 16 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **4a-e**, **5**, **6**.

| Compostos | RMN ^1H , δ , J (Hz)/ RMN ^{13}C , δ , J (Hz) |
|--|---|
|  <p data-bbox="231 719 359 745">Isômero 1,3</p> <p data-bbox="566 719 694 745">Isômero 1,5</p> <p data-bbox="438 795 478 822">4a</p> | <p data-bbox="715 387 1358 533">7,93-7,92 (m, 2H, C-5(1,3), C-3(1,5)); 7,76-7,67 (m, 3H, Ph); 7,47-7,39 (m, 8H, Ph); 7,01-6,99 (m, 2H, C-4(1,5), C-4(1,3)); 3,96 (s, 3H, Me).</p> <p data-bbox="715 678 1316 786">161,3(CO); 142,7 (C-3); 140,7 (Ph); 129,5 (Ph); 128,8 (C-5); 126,1 (Ph); 120,6 (Ph); 109,8 (C-4); 52,1 (Me).</p> |
|  <p data-bbox="438 1227 478 1254">4b</p> | <p data-bbox="715 869 1358 943">7,49-7,43 (m, 5H, Ph); 6,75 (s, 1H, H-4); 3,93 (s, 3H, Me); 2,34 (s, 3H, CH₃).</p> <p data-bbox="715 1126 1358 1234">162,9 (CO); 143,3 (C-3); 140,5 (C-5); 139,0 (Ph); 129,0 (Ph); 128,5 (Ph); 125,3 (Ph), 109,1 (C-4); 51,8 (Me); 12,2 (CH₃).</p> |
|  <p data-bbox="438 1653 478 1680">4c</p> | <p data-bbox="715 1301 1358 1413">7,49-7,4 (m, 5H, Ph); 3,93 (s, 3H, Me); 2,84 (s, 2H, H-1'); 2,69 (s, 2H, H-4'); 1,81 (t, $J = 6,05$, 4H, H-2' e H-3').</p> <p data-bbox="715 1451 1358 1597">163,4 (CO); 140,4 (C-3); 140,2 (Ph); 139,1 (C-5); 128,9 (Ph); 127,8 (Ph); 123,9 (Ph); 121,1 (C-4); 51,6 (Me); 23,3 (C-4'); 22,5 (C-3'); 22,3 (C-2'); 21,5 (C-1').</p> |

| Compostos | RMN ¹ H, δ , <i>J</i> (Hz)/ RMN ¹³ C, δ , <i>J</i> (Hz) |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">4d</p> | <p>7,9-7,84 (m, 4H, Ph); 7,6-7,3 (m, 6H, Ph); 7,17-7,12 (m, 7H, Ph); 7,12-7,11 (m, 2H, Ph); 7,03 (s, 1H, H-4 (1,5)); 6,76 (s, 1H, H-4 (1,3)); 3,96 (s, 6H, Me).</p> <p>162,7 (CO); 149,5 (C-3 (1,5)); 146,6 (Ph); 144,1 (C-3 (1,3)); 143,6 (C-5 (1,3)); 134,4 (C-5 (1,5)); 130,9 (Ph); 129,9 (Ph); 129,7 (Ph); 129,5 (Ph); 129,3 (Ph); 129,1 (Ph); 128,9 (Ph); 128,6 (Ph); 128,4 (Ph); 127,8 (Ph); 125,6 (Ph); 113,2 (C-4 (1,3)); 109,9 (C-4 (1,5)); 52,2 (Me).</p> |
|  <p style="text-align: center;">4e</p> | <p>7,48-7,42 (m, 5H, Ph); 7,41 (m, 1H, C-5'); 7,40 (m, 1H, H-4); 6,34-6,32 (m, 1H, Furila); 5,92 (d, <i>J</i> = 3,23, 1H, Furil); 3,96 (s, 3H, Me).</p> <p>162,4 (CO); 143,8 (C-2'); 143,2 (C-3); 142,9 (C-5'); 139,4 (Ph); 136,1 (Ph); 129,0 (Ph); 126,1 (Ph); 111,2 (C-5); 109,4 (C-4); 107,9 (C-3'); 52,1 (Me).</p> |
|  <p style="text-align: center;">5</p> | <p>7,49-7,41 (m, 5H, Ph); 6,74 (s, 1H, H-4); 4,41 (q, <i>J</i> = 7, 2H, H-1'); 2,33 (s, 3H, CH₃); 1,39 (t, <i>J</i> = 7, 3H, C-2').</p> <p>162,3 (CO); 143,5 (C-3); 140,3 (C-5); 138,8 (Ph); 128,8 (Ph); 128,3 (Ph); 125,2 (Ph); 108,9 (C-4); 60,7 (C-1'); 14,1 (C-2'); 12,1 (CH₃).</p> |

| Compostos | RMN ¹ H, δ , J (Hz)/ RMN ¹³ C, δ , J(Hz) |
|--|--|
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Isômero 1,3</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>+</p>  <p>Isômero 1,5</p> </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">6</p> | <p>7,46 (s, 10H, Ph); 6,72 (s, 1H, H-4); 5,36-5,23 (m, 2H, H (1,5)); 4,95-4,83 (m, 2H, H (1,3)); 2,33 (s, 6H, CH₃); 1,38 (d, J = 6, 6H, CH₃ (1,5)); 1,24 (d, J = 6, 6H, CH₃ (1,3)).</p> <p>162 (CO); 156,8 (C-3 (1,3)); 147,4 (C-3 (1,5)); 143,9 (Ph); 140,2 (C-5 (1,3)); 138,9 (Ph); 133,5 (C-5 (1,5)); 128,9 (Ph); 128,3 (Ph); 125,8 (Ph); 125,3 (Ph); 123,8 (Ph); 112,9 (C-4 (1,3)); 108,9 (C-4 (1,5)); 68,2 (CH (1,3)); 68,1 (CH (1,5)); 21,8 (CH₃ (1,3)); 21,7 (CH₃ (1,5)); 12,1 (CH₃).</p> |

4.5.2.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos para toda a série dos compostos **4a-e**, **5** e **6**. Todos os compostos da série foram suscetíveis a este método analítico, mesmo utilizando modos de ionização diferentes, como Ionização Química e Impacto de Elétrons.

Os espectros de massas dos compostos **4a-e**, **5**, **6** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para estes compostos estão descritos na Figura 15 e Esquema 52.

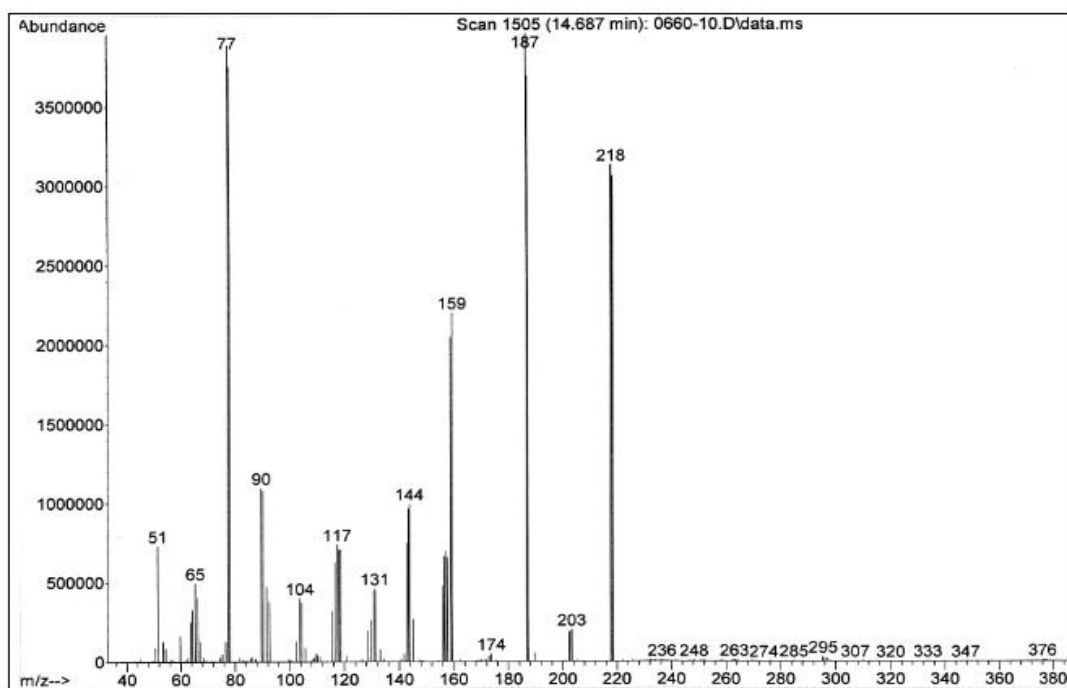
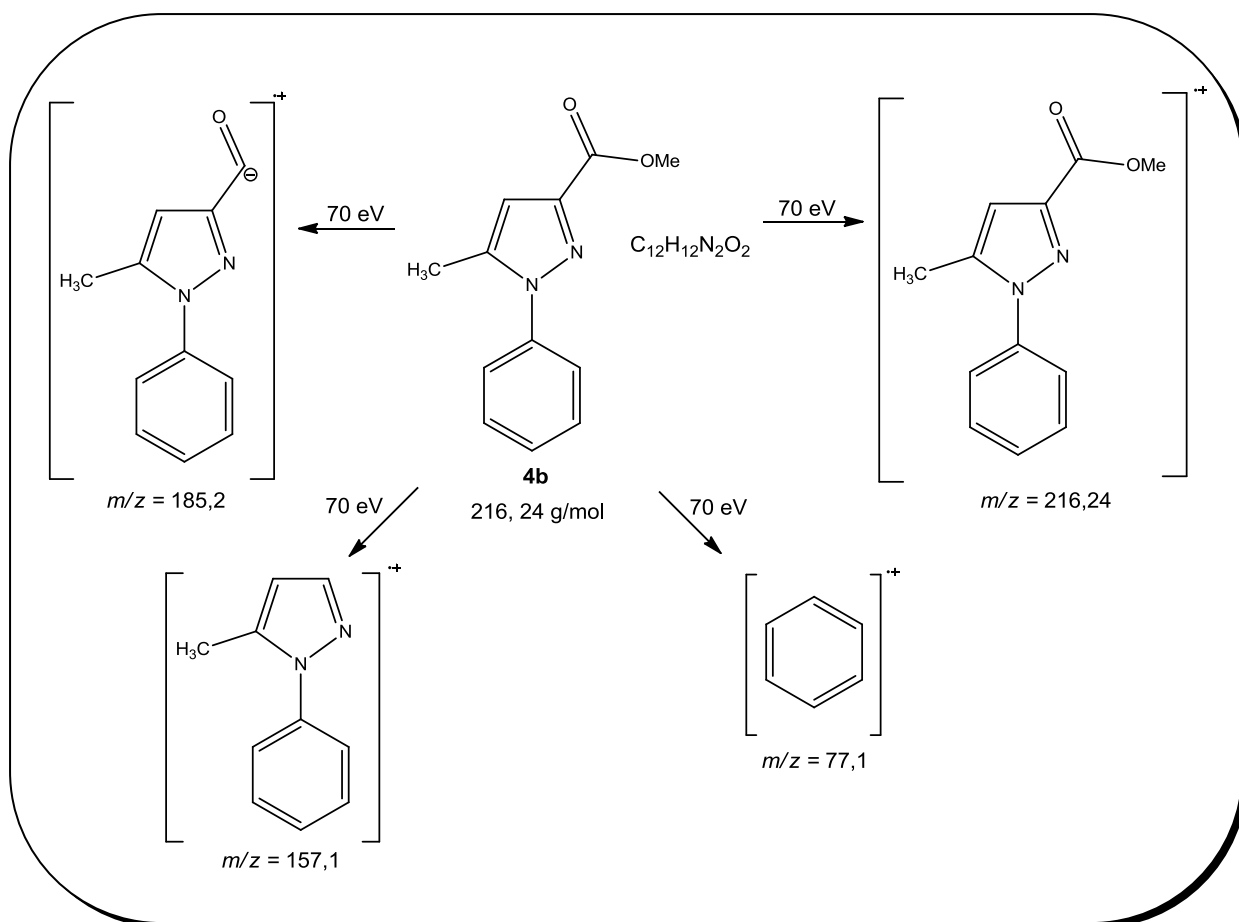


Figura 15 – Espectro de Massas do 3-carboximetil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**4b**)

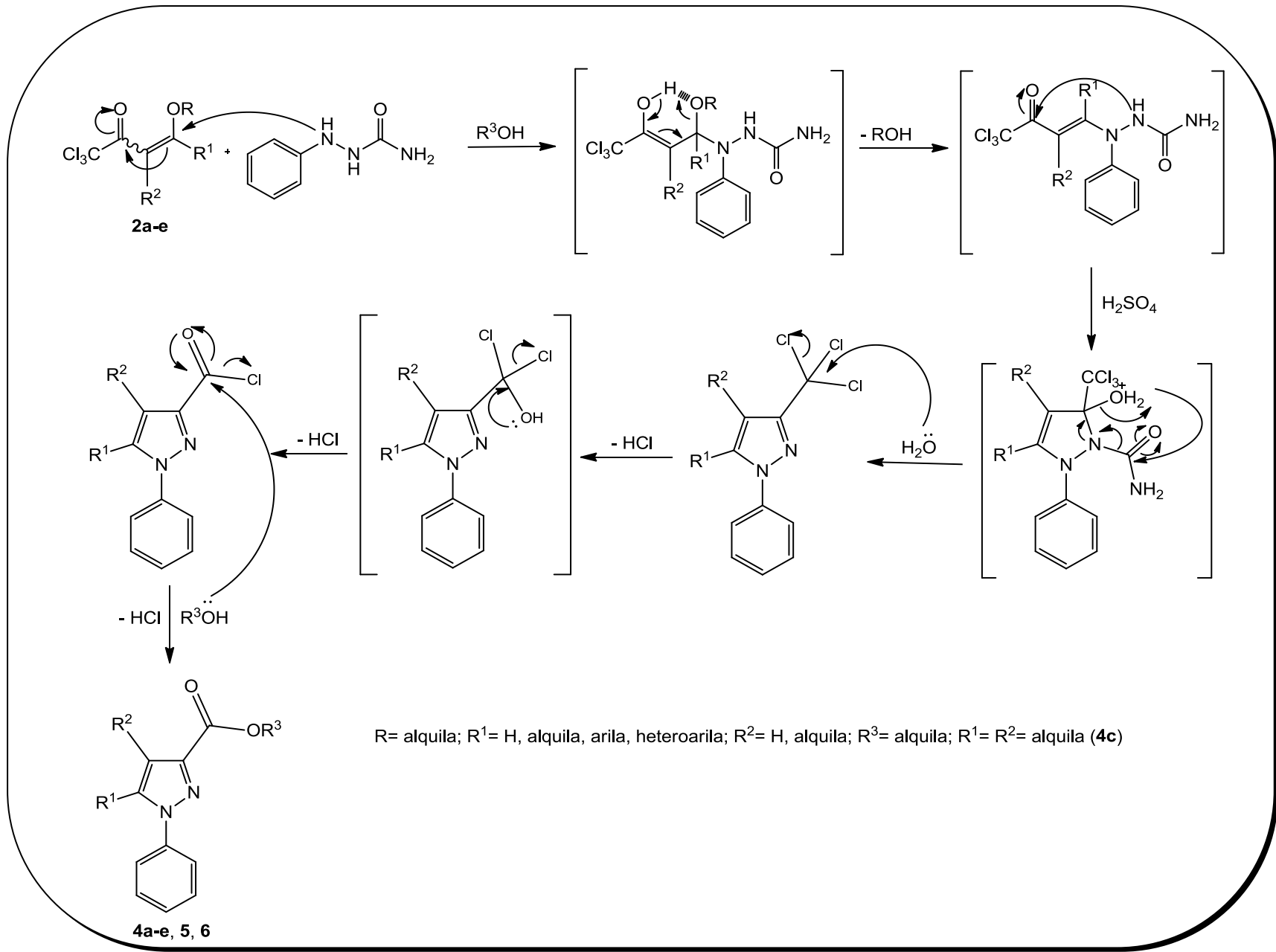


Esquema 52

4.5.3 Mecanismo proposto para a obtenção de Ésteres 5-alquil(aril/heteroaril)-3-carboxil-1*H*-1-fenilpirazóis **4a-e**, **5**, **6**

Como proposto no item 4.4.3 desta dissertação, (Mecanismo proposto para a obtenção de alquil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis) a síntese de 5-alquil(aril/heteroaril)-3-carboxil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4a-e**, **5**, **6**) inicia-se pelo ataque do centro mais nucleofílico da 1-fenilsemicarbazida, (N1) ao carbono olefínico (C4) da vinil cetona, com posterior saída de uma molécula de ROH (álcool). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio (N2) da 1-fenilsemicarbazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros. A aromaticidade do anel formado é adquirida com a desidratação e a eliminação do grupo carbamoiil. Finalmente, para esta série de compostos **4a-e**, **5**, **6**, ocorre a conversão do grupo triclorometila à éster, via reação de esterificação provocada pela água e pelo meio alcoólico presentes.

A partir das considerações anteriores, pode-se propor o mecanismo de ciclocondensação para obtenção de ésteres 5-alquil(aril/heteroaril)-3-carboxil-1*H*-1-fenilpirazóis **4a-e**, **5**, **6** (Esquema 53).



Esquema 53

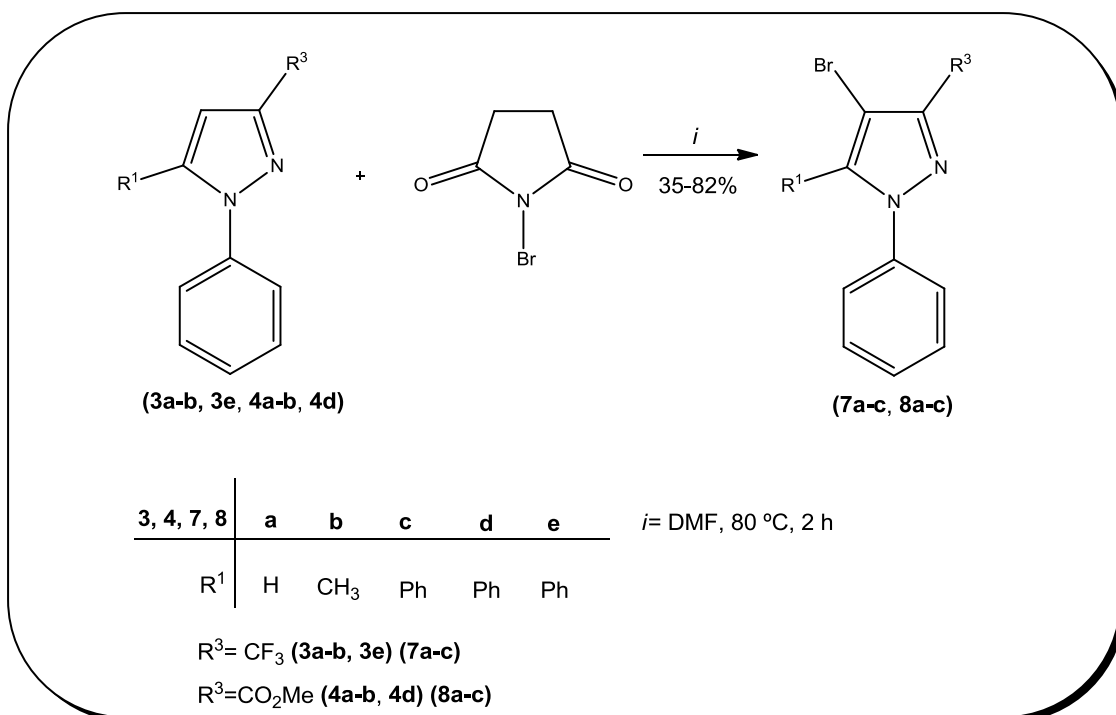
4.6 Obtenção de 5-alquil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1H-1-fenilpirazóis (7a-c. 8a-c)

Os pirazóis 4-halosubstituídos são importantes estruturas-chave (intermediários sintéticos) para a síntese de vários compostos com aplicação biológica.^{99, 100} Por essa razão, foi realizado um estudo visando a possibilidade de halogenação dos compostos (**3a-b**, **3e**, **4a-b**, **4d**) obtidos, utilizando a metodologia desenvolvida por Jeon e col. em 2007.¹⁰⁴

Segundo a metodologia de Jeon e col.¹⁰⁴ reações de bromação ocorrem quando existe no anel pirazolínico um ou mais carbonos nucleofílicos hidrogenados capazes de reagir com uma fonte de bromo, neste caso a *N*-bromosuccinimida.

Portanto, partindo-se de 5-(alquil/aril)-3-(carboxil/trifluormetil)-1H-1-fenilpirazóis (**3a-b**, **3e**, **4a-b**, **4d**) e *N*-bromosuccinimida em dimetilformamida sob argônio durante duas horas e temperatura de 80 °C, obteve-se uma série de 5-(alquil/aril)-4-bromo-3-(carboxialquil/trifluormetil)-1H-1-fenilpirazóis (**7a-c**, **8a-c**) sob a forma de óleos (esquema 54) . As reações apresentaram coloração variando de alaranjado a preto, sem o aparecimento de precipitado durante o tempo reacional.

Como esperado, para os pirazóis que possuíam dois carbonos nucleofílicos hidrogenados (**3a**, **4a**) na presença de *N*-bromosuccinimida, de acordo com a metodologia que será descrita posteriormente, ocorreu a halogenação em ambos carbonos nucleofílicos, dando origem a compostos dibromados (**7a**, **8a**) .

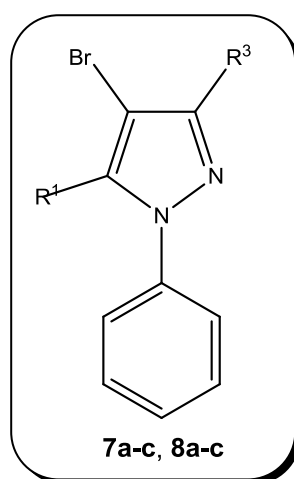


Esquema 54

4.6.1 Purificação dos compostos 7a-c, 8a-c

Os compostos **7a-c**, **8a-c** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de óleos, com coloração variando de amarelo a preto e com rendimentos de 75 a 90%. Os compostos **7a-c**, **8a-c** foram purificados em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel (0,063-0,200MM) (70-230 MESH) e eluída com acetato de etila e hexano (1:4). A Tabela 17 apresenta os dados dos compostos **7a-c**, **8a-c**.

Tabela 17 – Dados dos compostos **7a-c**, **8a-c**.



| Composto | R ¹ | R ³ | Rend. (%) ^a /(Lit.) ^b |
|-----------|----------------|--------------------|--|
| 7a | H | CF ₃ | 35 |
| 7b | Me | CF ₃ | 82 |
| 7c | Ph | CF ₃ | 67/(99) ¹⁰⁴ |
| 8a | H | CO ₂ Me | 43 |
| 8b | Me | CO ₂ Me | 80 |
| 8c | Ph | CO ₂ Me | 51 |

^aRendimento do produto após purificação. ^bDados da literatura.¹⁰⁴

4.6.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos 7a-c, 8a-c

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

A identificação dos compostos **7a-c**, **8a-c** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas e também a partir de dados da literatura para os isômeros já descritos.¹⁰⁴ As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **7a-c**, **8a-c** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **7b**. O espectro de RMN ^1H do composto **7b** (Figura 16) apresentou um multipletto na região de 7,53-7,43 ppm referente aos cinco hidrogênios da fenila e em 2,34 ppm um singletto referente a metila ligada ao anel pirazolínico.

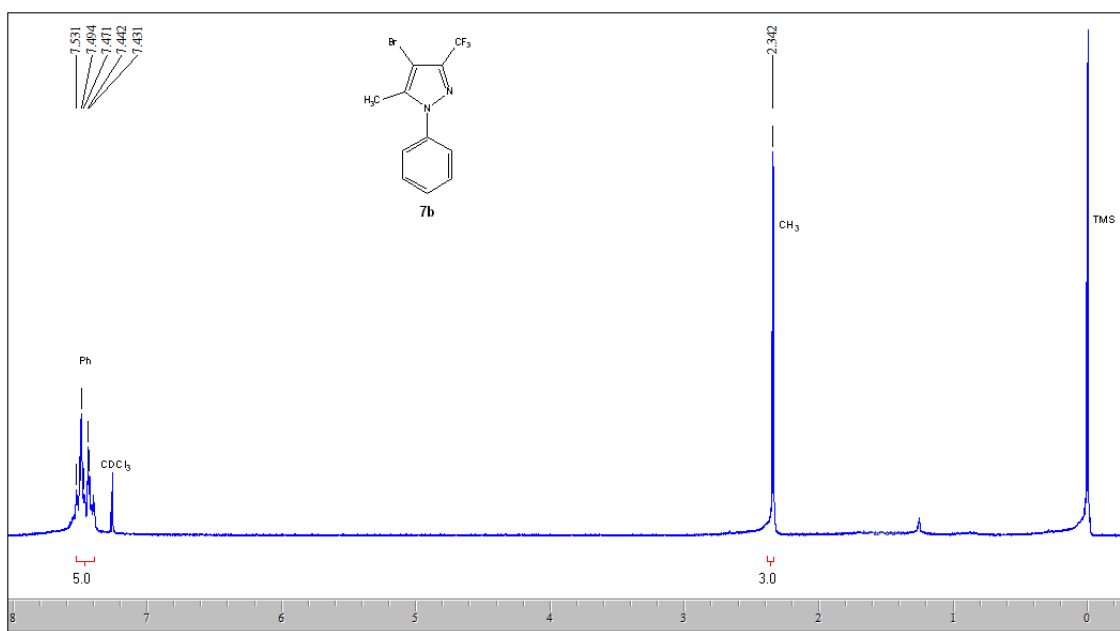


Figura 16 – Espectro de RMN ^1H a 200 MHz de 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**7b**), em clorofórmio-*d*.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado do composto **7b** (Figura 17) apresentou um quarteto em 140,9 ppm, referente ao C-3 com $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Hz, em 140,3 ppm um sinal referente ao C-5. Na região entre 120,65 ppm, sinais referentes ao carbono trifluorometílico com $^1J_{\text{C-F}} = 268$ HZ, em 92,7 um sinal referente ao carbono C-4 do anel pirazolínico ligado ao bromo e em 11,3 ppm ao carbono da metila ligada ao anel pirazolínico.

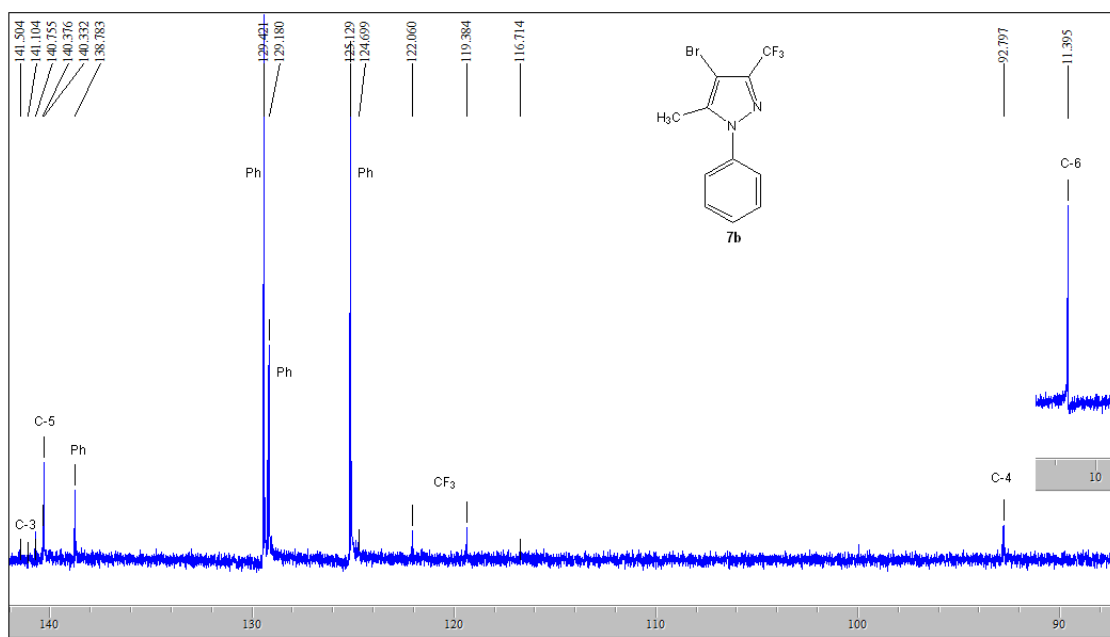
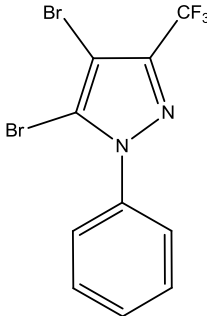
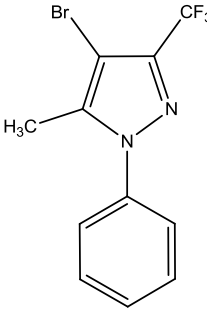
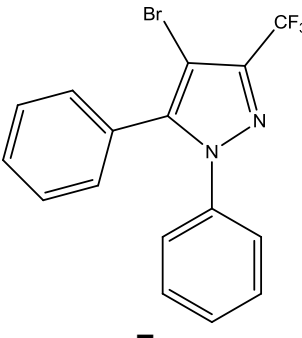
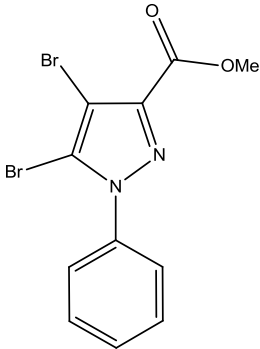
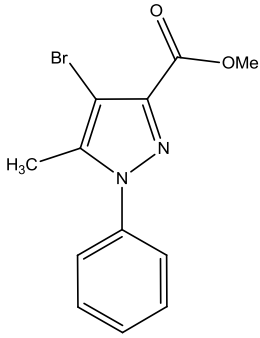
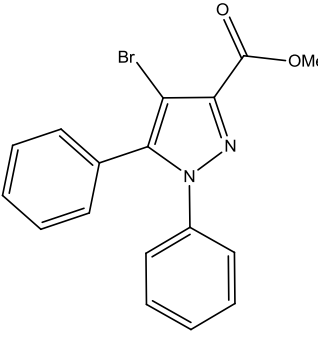


Figura 17 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 400 MHz de 4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-1-fenilpirazol (**7b**), em clorofórmio-*d*.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7a-c**, **8 a-c** estão descritos na Tabela 18. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I.

Tabela 18 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7a-c**, **8a-c**.

| Compostos | RMN ^1H , δ , J (Hz)/ RMN ^{13}C , δ , J (Hz) |
|--|---|
|  <p>7a</p> | <p>7,68-7,36 (m, 5H, Ph).</p> <p>139,3 (Ph); 138,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 129,3 (Ph); 127,4 (Ph); 119,5 (Ph); 118,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 266$, CF_3); 108,7 (C-5); 105,6 (C-4).</p> |
|  <p>7b</p> | <p>7,52-7,46 (m, 5H, Ph); 2,34 (s, 3H, CH_3).</p> <p>140,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 140,3 (C-5); 138,7 (Ph); 129,4 (Ph); 129,1 (Ph); 125,1 (Ph); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF_3); 92,7 (C-4); 11,3 (C-6).</p> |
|  <p>7c</p> | <p>7,73-7,46 (m, 10H, Ph).</p> <p>142,0 (Ph); 141,9 (C-5); 137,13 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-3); 135,0 (Ph); 128,9 (Ph); 128,8 (Ph); 128,7 (Ph); 128,6 (Ph); 128,1 (Ph); 128,4 (Ph); 125,0 (Ph); 115,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF_3); 90,0 (C-4).</p> |

| Compostos | RMN ¹ H, δ , J (Hz)/ RMN ¹³ C, δ , J(Hz) |
|--|--|
|  <p style="text-align: center;">8a</p> | <p>8,01 (s, 2H, Ph); 7,50-7,44 (m, 2H, Ph); 7,36 (s, 1H, Ph); 4,08 (s, 3H, Me).</p> <p>141,4 (CO); 142, 5 (C-5); 131,0 (Ph); 129,8 (Ph); 123,1 (Ph); 113,9 (C-3); 95,9 (C-4); 53,8 (Me).</p> |
|  <p style="text-align: center;">8b</p> | <p>7,48-7,42 (m, 5H, Ph); 3,95 (s, 3H, Me); 2,34 (s, 3H, CH₃).</p> <p>161,6 (CO); 140,3 (C-3); 140,1 (Ph); 138,9 (C-5); 129,2 (Ph); 129,1 (Ph); 125,3 (Ph); 97,5 (C-4); 52,0 (Me); 11,5 (CH₃).</p> |
|  <p style="text-align: center;">8c</p> | <p>7,38-7,32 (m, 8H, Ph); 7,23-7,21 (m, 2H, Ph); 3,97 (s, 3H, CH₃).</p> <p>162,1 (CO); 144,2 (C-5); 143,4 (Ph); 138,9 (C-3); 134,4 (Ph); 128,5 (Ph); 128,3 (Ph); 128,2 (Ph); 128,1 (Ph); 127,9 (Ph); 127,8 (Ph); 99,6 (C-4); 53,1 (Me).</p> |

4.6.2.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas foi realizado para toda a série dos compostos **7a-c**, **8a-c**, sendo que todos os compostos da série foram suscetíveis a este método analítico, mesmo utilizando modos de ionização diferentes, como Ionização Química e Impacto de Elétrons.

O espectro de massas dos compostos **7a-c**, **8a-c** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo para fragmentação do composto **7b** está representado no Esquema 55 e Figura 18.

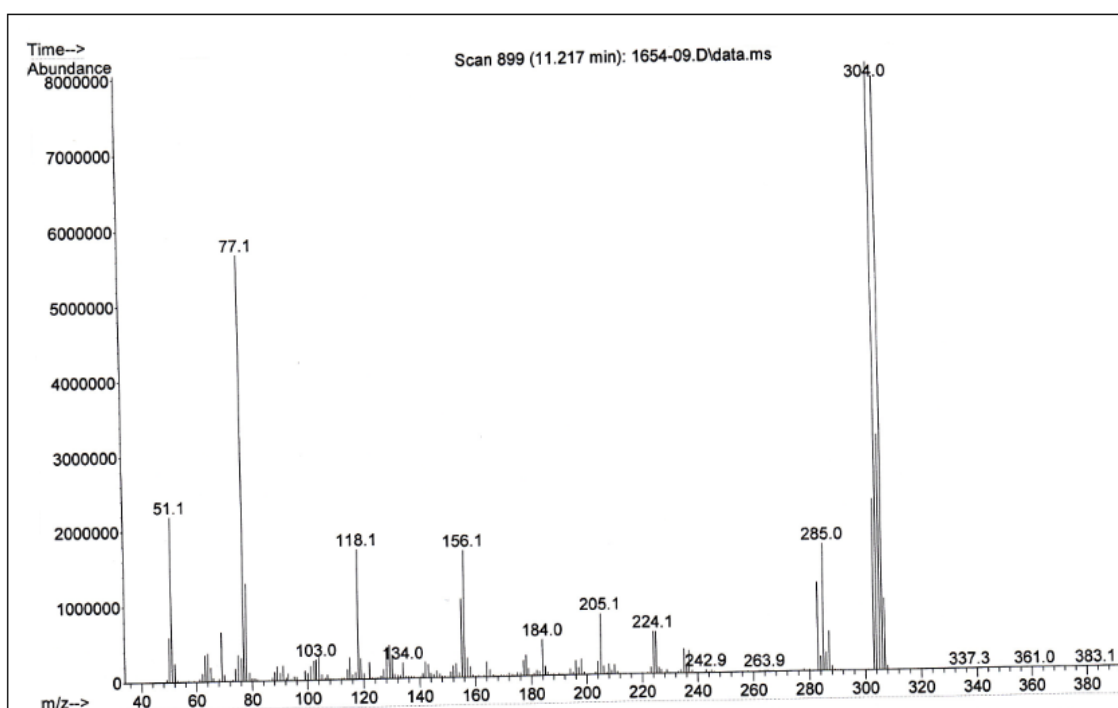
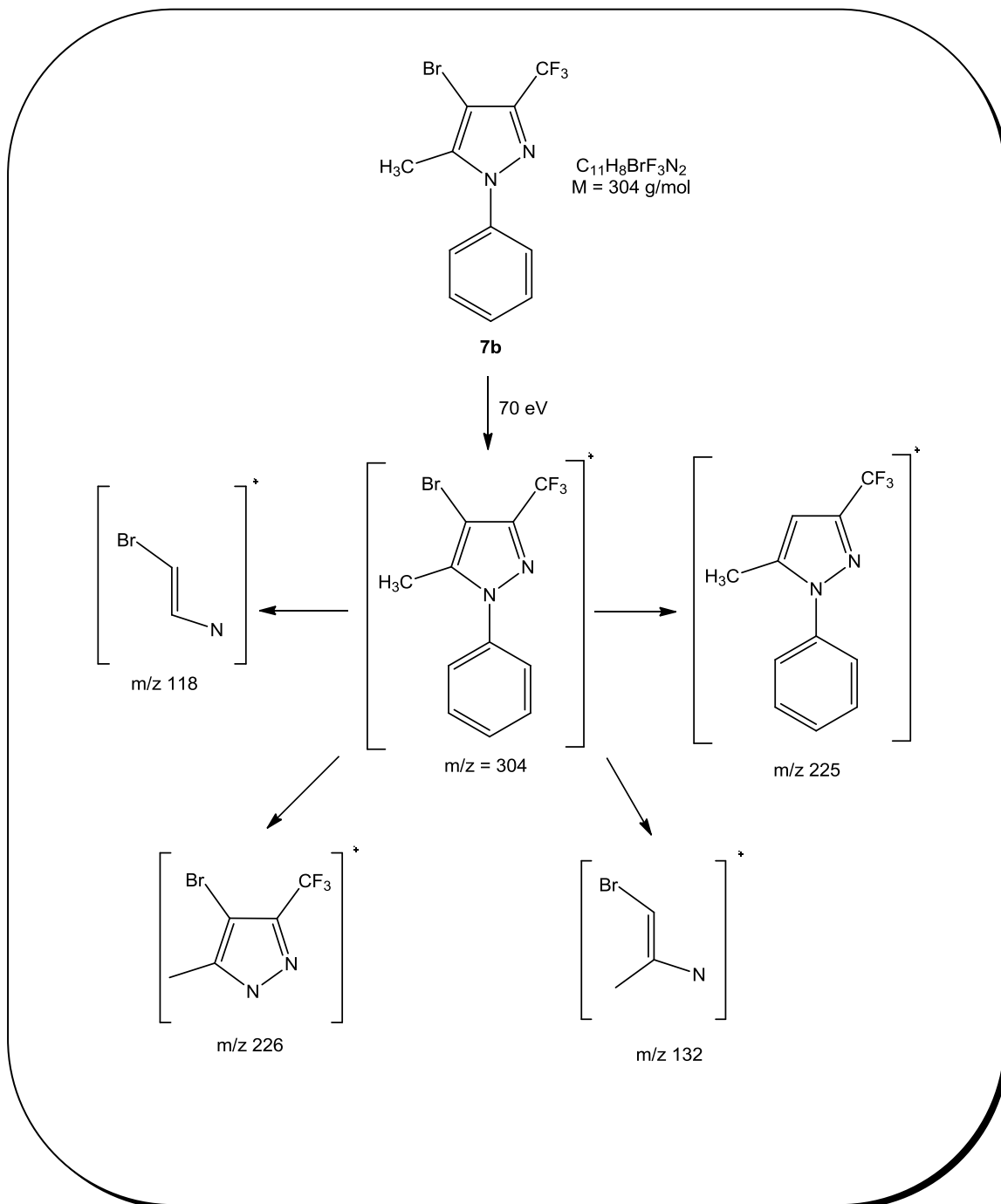


Figura 18 – Espectro de Massas de 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**7b**).



Esquema 55

4.6.3. Mecanismo para a obtenção de 5-alquil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (7a-c, 8a-c)

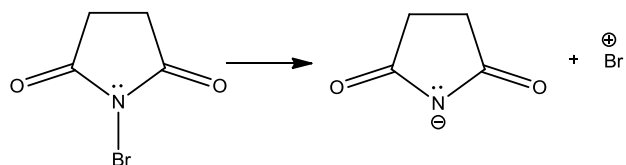
A *N*-Bromosuccinimida é uma importante fonte de bromo, sendo capaz de realizar halogenações em hidrogênios vinílicos presentes em um anel pirazolínico.^{103, 104}

Por sua vez, os pirazóis (**3a-b**, **3e**, **4a-b**, **4d**) possuem um ou dois carbonos nucleofílicos hidrogenados, suscetíveis a halogenação. Dessa forma, o mecanismo proposto para a halogenação de pirazóis é o de uma reação de Substituição Eletrofílica Aromática.

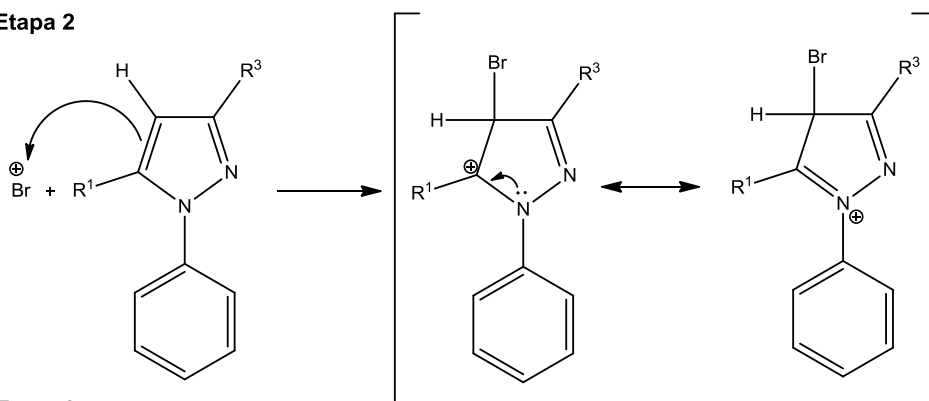
Na primeira etapa da reação ocorre a formação do íon bromônio, na segunda etapa ocorre o ataque do centro nucleofílico ao íon bromônio e a formação do cátion intermediário e, na terceira etapa ocorre a retirada do próton pelo nucleófilo formado na primeira etapa, ocorrendo assim o restabelecimento da aromaticidade do anel pirazolínico.

A partir das considerações anteriores, pode-se propor o mecanismo para a obtenção de 5-alquil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**7a-c**, **8a-c**) (Esquema 56).

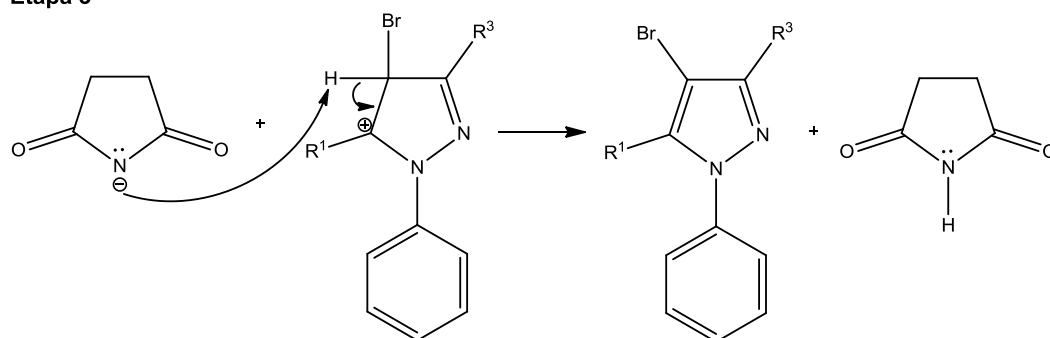
Etapa 1



Etapa 2



Etapa 3



| | 7a | 7b | 7c | 8a | 8b | 8c |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| R ¹ | H | Me | Ph | H | Me | Ph |
| R ³ | CF ₃ | CF ₃ | CF ₃ | CO ₂ Me | CO ₂ Me | CO ₂ Me |

Esquema 56

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 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.¹¹¹ Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

5.1.1 Reagentes

- 1-Fenilsemicarbazida;
- 1-Metoxipropano;
- 1,1,1-Trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alquen-2-ona (1a-e, 2a-e);
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas;
- Ácido *p*-toluenossulfônico dihidratado (Aldrich);
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth);
- Anidrido trifluoracético (Vetec): utilizado sem prévia purificação;
- Cetonas em geral;
- Cloreto de tricloroacetila (Merck): utilizado sem prévia purificação;
- Etil vinil éter;
- *N*-bromosuccinimida: utilizado sem prévia purificação;
- Piridina (Merck): destilada sob KOH;
- Trimetil ortoformiato (Aldrich): utilizado sem prévia purificação;

5.1.2 Solventes

- Acetato de etila P. A. (Vetec): utilizado sem prévia purificação;
- Álcool etílico P.A.(Vetec): utilizado sem prévia purificação;
- Álcool metílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo;
- Álcool Isopropílico P. A. (Vetec): refluxado sob óxido de cálcio e destilado a pressão ambiente;
- Diclorometano P.A. (Vetec): sem prévia purificação;
- Dimetilformamida P. A. (Vetec): destilada;
- Hexano P. A. (Vetec): sem prévia purificação;

5.2 APARELHOS UTILIZADOS

5.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C no Departamento de Química – CCNE – UFSM.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) 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 ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para (^1H) e 19,5 μs para (^{13}C), tempo de aquisição 3,9 s para (^1H) e 2,8 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 0,128875 para (^1H) e 0,17994 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) 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.

5.2.2 Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas no Departamento de Química – CCNE – UFSM em um Cromatógrafo à Gás da HP 6890 acoplado a um Espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor Automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325 °C - (30 m de comprimento x 0,32 mm. De diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi. Temperatura do injetor de 250 °C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C/min. e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no Espectrômetro de Massas.

Também utilizou-se o Cromatógrafo à Gás modelo Agilent Technologies – 6890N Network CG System localizado no Departamento de Química – CCNE – UFSM, equipado com injetor *split-splitless*, com introdução automática de amostras (Auto Sampler), modelo Agilent Technologies – 7683B Series e detector seletivo de massas no modo Ionização Química (CI) modelo Agilent Technologies - 5975B inert MSD (*Mass Selective Detector*). O gás utilizado para ionização é o metano, com pressão de 2 bar. Coluna cromatográfica capilar de sílica fundida HP - 5 MS (30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm), composta de 5% fenil e 95% metilsiloxano. O gás de arraste usado é o hélio (99.999% de pureza). O fluxo do gás hélio é constante e de 0,7 mL/min. A temperatura do injetor é mantida a 250 °C. A temperatura inicial de programação do forno é de 60 °C por 1 min, após aquecendo 12 °C/min. até 280 °C, permanecendo a essa temperatura por 10,67 min. Assim, 1 µl da amostra é injetada no modo *split* (10:1).

Os parâmetros do Espectrômetro de Massas são os seguintes: linha de transferência a 290 °C, a energia de ionização por impacto de elétrons é de 149,7 eV; a temperatura da fonte de 300 °C; a temperatura do quadrupolo MS é de 150 °C; a voltagem do EM é mantida 200 V acima do *Autotune* e/ou *Quicktune* e é utilizado para saída do solvente o tempo de 10 min (*Solvent Delay*).

5.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

5.3.1 Síntese de acetais

A uma solução da cetona (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 h 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 evaporador-rotatório e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

5.3.2 Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alquen-2-ona (1a-e, 2a-e)

Método A: A partir de Enoléteres

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. E seguida, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3 x 15 mL) e água (1 x 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em evaporador-rotatório e os produtos **1a**, **1b**, **2a** e **2b** purificados através de destilação sob pressão reduzida.

Método B: A partir de Acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3 x 15mL) e água (1 x 15mL). A fase orgânica

foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório.

5.3.3 Síntese de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-(carboxil/trifluormetil)-1-fenil-1H-pirazóis (3a-e, 4a-e, 5, 6)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trialometil-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-ona (1 mmol) e 1-fenilsemicarbazida (1,5 mmol) em 20 mL de álcool (etílico, *i*-propílico e metílico) e 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi então aquecida a 60 °C por 24 horas. Após o término da reação, adicionou-se 10 mL de água destilada e em seguida ajustou-se o pH do meio para 7,0. Em seguida, fez-se extração (3x) com CH₂Cl₂ e água destilada. O solvente foi evaporado em evaporador-rotatório e o solvente residual foi retirado em bomba de vácuo.

Os produtos **3a-e**, **4a-e**, **5**, **6** apresentaram-se como líquidos durante o período reacional, e após a extração e eliminação do solvente apresentaram-se na forma de óleos. Além disso, demonstraram um alto grau de pureza e foram purificados por coluna cromatográfica empacotada com sílica gel e eluída com uma mistura 1:4 de acetato de etila e hexano.

5.3.4 Síntese de 5-alkuil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1-fenil-1H-pirazóis (7a-c, 8a-c)

Em um balão de duas bocas sob argônio, equipado com condensador de refluxo, septo e agitação magnética, adicionou-se lentamente o pirazol a ser halogenado (2 mmol) em *N*-bromosuccinimida (4 mmol) e dimetilformamida (10 mL). Após a adição, a solução resultante foi aquecida lentamente a temperatura de 80 °C. A mistura permaneceu sob agitação magnética e aquecimento por 2h.

Após o tempo reacional, o aquecimento foi suspenso e esperou-se a solução atingir a temperatura ambiente, então adicionou-se água destilada. Em seguida, realizou-se a extração com diclorometano e água destilada (3 x 50

mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e, o solvente foi evaporado em evaporador-rotatório. O solvente residual foi retirado em bomba de vácuo.

6. Considerações Finais

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que:

(i) A metodologia desenvolvida para síntese de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis mostrou-se mais eficiente e regioseletiva para a obtenção de pirazóis 1,3-substituídos, quando comparada com trabalhos prévios encontrados na literatura.⁷⁵⁻⁹⁸

(ii) A obtenção de pirazóis 1,3-substituídos normalmente exige precursores caros ou de difícil aquisição, vários passos reacionais e em muitos casos conduzem a uma mistura entre os isômeros 1,3 e 1,5, estes problemas foram facilmente resolvidos com a utilização do método sintético desenvolvido nesse trabalho.

(iii) Quanto ao comportamento químico das 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1a-e**), conclui-se que estas reagem com a 1-fenilsemicarbazida em meio ácido, na proporção de 1: 1,5, resultado na obtenção regioseletiva de 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**), em passo reacional único, em bons rendimentos (50-85%) e alto grau de pureza.

(iv) Quanto ao comportamento químico das 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas (**2a-e**), estas ao reagirem com a 1-fenilsemicarbazida em meio ácido através da mesma metodologia empregada na obtenção de (**3a-e**) permitiu a conversão do substituinte triclorometila presente nos precursores (**2a-e**) em carboximetila, dando origem aos ésteres 5-alkuil(aril/heteroaril)-3-carboximetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4a-e**).

(v) Ao observarmos que o grupo triclorometila sofria conversão em carboximetila, segundo metodologia desenvolvida nesta dissertação, foi possível desenvolver um estudo sobre a influência do meio reacional na

composição química do éster formado e ao final pode-se concluir que o meio reacional exerce influência na composição do produto formado.

(vi) Quanto a utilização de quatro gotas de ácido sulfúrico concentrado no meio reacional, conclui-se que a presença de meio ácido facilita a hidrólise da ligação amídica, favorecendo a obtenção de 5-alquil(aril/heteroaril)-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**3a-e**, **4a-e**, **5**, **6**).

(vii) Também pode-se concluir que 5-alquil(aril/heteroaril)-3-trialometil-1-fenil-1*H*-pirazóis ao reagirem com *N*-bromosuccinimida em *N,N*-dimetilformamida conduzem a obtenção de uma série de 5-alquil(aril/heteroaril)-4-bromo-3-(carboxil/trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**7a-c**, **8a-c**), os quais são importantes estruturas-chave (intermediários sintéticos) para a síntese de vários compostos com importantes aplicações biológicas.^{99,100}

7. Sugestões para a continuidade do trabalho

(i) Realizar um estudo baseado na literatura¹¹³ sobre a possibilidade de introdução de novos substituintes arílicos na posição 4 do anel pirazolínico dos 4-bromo-5-alkil(aril/heteroaril)-3-trialometil-1*H*-1-fenilpirazóis.

(ii) Realizar testes biológicos para analisar a possibilidade de utilização dos compostos sintetizados nesta dissertação como possíveis fármacos.

8. Referências Bibliográficas

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Willey-VHC, **2003**, 179-184.
2. (a) Burdge, E. L. *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 245. (b) Fang, J. –X.; Dai, H.; Li, Y. –Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. –B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805. (c) Hilton, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1969**, *17*, 182.
3. (a) Anbhule, P. V.; Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651. (b) Azami, H.; Barret, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Terasawa, T.; Shirai, F.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 961. (c) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087.
4. (a) Badawey, E. –S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349. (b) Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 547. (c) Harper, R. W.; Jackson, W. T.; Froelich, L. L.; Boyd, R. J.; Aldridge, T. E.; Herron, D. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2411.
5. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**.
6. Burke, A.; Smyth, E.; Gerald, G. A. F.; Bennett, J. E.; Hayden, F.G. *Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th Ed. **2006**.
7. Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Química Nova* **2005**, *28*, 77.
8. Hudson, J. *The History of Chemistry*, Anglia Politechnic: Cambridge, **1992**.
9. Oniciu, D. C.; Katrizky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.

10. Bean, G. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2497
11. Guzen, K. P.; Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8133.
12. Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995**.
13. Gandhale, D. N.; Patil, A. S.; Awate, B. G.; Naik, L. M. *Pesticides* **1982**, *16*, 27.
14. (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.
15. (a) Suguihara, C. *J. Pediatr.* **2001**, *77* (Supl. 1), S17-S24; (b) Oliveira, E. C.; Amaral, C. F. *J. Pediatr.* **2005**, *81*, 390.
16. Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
17. Bloomquist, J. R.; Ishaaya, I. *Biochemical Sites of Insecticide Action and Resistance*, Ed. Springer, Berlim, **2001**, 17.

18. Varnes, J. D.; Wacker, D. A.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Theroff, J. P.; Wells, B.; Galemo, R. A.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Bai, S.; He, K.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 749.
19. De Arriba, A. F.; Gómez-Carajús, L. A.; Cavalcanti, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341. (b) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
20. Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed.), Ellis Harwood, London, **1979**.
21. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
22. (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2260. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Effenberger, F.; Schönwälder, K. *Chem. Ber.* **1986**, *117*, 3270.
23. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
24. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.
25. Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533.
26. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem* **1994**, *69*, 195.
27. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Yagupol'skii, Y. U. L.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocycl. Compounds* **1991**, 1623.

28. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1989**, 215; (b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujishiro, M.; Nakamura, I.; Yamamoto, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 389.
29. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kabuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.
30. Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis Comm.* **1986**, 69.
31. Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocycl. Compounds* **1991**, 398.
32. Hara, S.; Kato, N.; Takada, E.; Sukuki, A. *Synlett* **1994**, 961.
33. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kakhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207.
34. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, 2, 186-232.
35. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. *Synthesis* **1991**, 483.
36. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 739.
37. Martins, M. A. P.; Braibante, M. E. F.; Clar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 1159.
38. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 731.
39. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.

40. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1223.
41. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.
42. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A. da; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 217.
43. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Naue, J. A.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.
44. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Spectrosc. Lett.* **1999**, *32* (5), 851.
45. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1619.
46. Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118.
47. Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Bortoluzzi, A. J.; Oliveira, A. B., Hörner, M. *Spectroscopy Lett.* **1998**, *36* (6), 1125.
48. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735.
49. Zanatta, N.; Corteline, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 509.

50. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451.
51. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*(51), 9155.
52. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 45.
53. Brondani, S. *Dissertação de Mestrado*, **2000**, Departamento de Química-PPGQ, UFSM.
54. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 837.
55. (a) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 298. (b) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett*, **1999**, *6*, 789. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177. (e) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
56. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Communications* **2000**, *30* (8), 145.
57. Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
58. Zanatta, N.; Schneider, J. M. F.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

59. Zanatta, N.; Fantinel, L.; Fernandes, L.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2008**, *21*, 3492.
60. Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Letters Org. Chem.* **2007**, *4*, 496.
61. Rubin, M. A.; Albach, C. A.; Berlese, D. B.; Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Queiroz, C. M. T.; Maixner, A. E.; Mello, C. F. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* **2000**, *33*, 1069.
62. Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R. E. (ed.), Ellis Harwood, London, **1979**.
63. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synthesis*, **1999**, (5), 765.
64. (a) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646; (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. C. F. *Synthesis* **2003**, 2353; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249; (d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261; (e) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669; (f) Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 961; (g) Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404; (h) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.

65. (a) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132; (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894; (c) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315; (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505; (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079; (f) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 8701.
66. Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
67. Balenkova, E. S.; Druzhinin, S. V.; Nenajdenko, V. G.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
68. (a) Singh, S. K.; Reddy, G.; Rao, K. S.; Lohray, B. B.; Misra, P.; Rajjak, S. A.; Rao, Y. K.; Venkateswarlu, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 499-504; (b) Singh, S. K.; Reddy, G.; Rao, K. S.; Lohray, B. B.; Misra, P.; Rajjak, S. A.; Rao, Y. K.; Vobbalareddy, S.; Shivaramakrishna, S.; Krishnamraju, A.; Rajjak, S. A.; Casturi, S. R.; Akhila, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1683.
69. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159. (b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (d) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2005**, 2744. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (f) Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Santa'Anna, G. da S.; Faber, H. B.; de Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237. (g) Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.;

Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; de Souza, M. V. N., Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649. (h) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159. (i) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Comm.* **2003**, *6*, 646. (j) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Curico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69. (k) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, 1485. (l) 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. (m) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.

70. (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (c) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4935.

71. (a) Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Wilson, M. W.; Hoefle, M. L.; Newton, R. S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 31. (b) Vasilevsky, S. F.; Klyatskaya, S. V.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6685.

72. (a) Bonacorso, H. G.; Drekner, 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. (c) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (d) Bonacorso,

H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055.

73. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhoroim, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.

74. Amaral, S. S. *Tese de Doutorado* **2009**, Departamento de Química-PPGQ, UFSM.

75. Katrizky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* Elsevier Science, New York, **1996**.

76. Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.

77. (a) Singh, S. K.; Reddy, M. S.; Shivaramakrishna, S.; Kavitha, D.; Vasudev, R.; Babu, J. M.; Sivalakshmidivi, A.; Rao, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7679. (b) Lyga, J. W.; Patera, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 919.

78. Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.

79. (a) Djuric, S. W.; BaMaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedeman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsh, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K.; Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975. (b) Jia, Z. J.; Wu, Y.; Huang, W.; Goldman, E.; Zhang, P.; Woolfrey, J.; Wong, P.; Huang, B.; Sinha, U.; Park, G.; Reed, A.; Sacrborough, R. M.; Zhu, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1651. (c) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *118*, 135. (d) Pinto, D. J. P.; Pruitt, J. R.; Galemno, R. A.; Alexander, R. S.; Rossi, K. A.; Wells, B. L.; Drummond, S.; Bostrom, L. L.; Burdick, D.; Bruckner, R.; Chen, H.; Smallwood, A.; Wong, P. C.; Wright, M. R.; Bai, S.;

Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298

80. Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183.

81. Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.

82. Song, L.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 201.

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

84. Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2049.

85. Hamper, B. C.; Kurtzweil, M. L.; Beck, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5680.

86. Yu, H.; Huang, W. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 69.

87. Singh, S. P.; Kumar, V.; Aggarwal, R.; Tyagi, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 922.

88. (a) Lévy, J.; Sofyane, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (b) Huang, W.; Yu, H. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 65. (c) Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Saito, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2541. (d) Menozzi, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Mosti, L.; Piana, A.; Mattioli, F. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 795. (e) Mirand, C.; Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1299.

89. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1990**, 481.

90. Mellor, J. M.; Schofield, S. R.; Korn, S. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17163.

91. Hojo, M.; Okada, E.; Masuda, R. *Heterocycles* **1992**, *34*, 791.

92. Diab, J.; Laurent, A.; Le Dréan, I. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 145.
93. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.
94. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
95. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
96. da Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Iglesia, A. T.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2008**, *32*, 139.
97. Moura, S.; Flores, A. F. C.; Paula, F. R.; Pinto, E.; Machado, P.; Martins, M. A. P. *Lett. In Org. Chem.* **2008**, *5*, 91.
98. Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Wilson, M. W.; Hoefle, M.; Newton, R. S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 31.
99. Vasilevskym S. F.; Klyatskaya, S. V.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6685.
100. Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P. G.; Simone, D.; Vertuani, S.; Pani, A.; Pinna, E.; Scintu, F.; Lichino, D.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1279.
101. Day, R. A.; Blake, J. A.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, *10*, 1586.
102. Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833.

103. Nenajdenko, V. G.; Reznichenko, A. L.; Balenkova, E. S. *Russian Chemical Bulletin* **2006**, 55, 172.
104. Jeon, S. L.; Choi, J. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1191.
105. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 12, 1491.
106. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
107. Tanaka, K.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Jpn.* **1985**, 58, 1841.
108. (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic. Chem.* **2007**, 44, 1195. (b) Cristau, H.; Cellier, P. P.; Spindler, J.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695.
109. Molteni, G.; Pont A.; Orlani, M. *New J. Chem.* **2002**, 26, 1340.
110. (a) Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 13. (b) Schmidt, A.; Habeck, T.; Kindermann, M. K.; Nieger, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 15.
111. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
112. (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30(8), 1457. (d) Bonacorso, H. G.;

Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079. (e) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19(7), 1361.

113. (a) Clapham, K. M.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, 7, 2155. (b) Elguero, J.; Jamarillho, C.; Pardo, C. *Synthesis* **1997**, 563. (c) Fu, G. C.; Kudo, N.; Perseghini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1282. (d) Ichikawa, H.; Nishioka, M.; Arimoto, M.; Usami, Y. *Heterocycles* **2010**, 81, 1509

9. Anexo 1
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

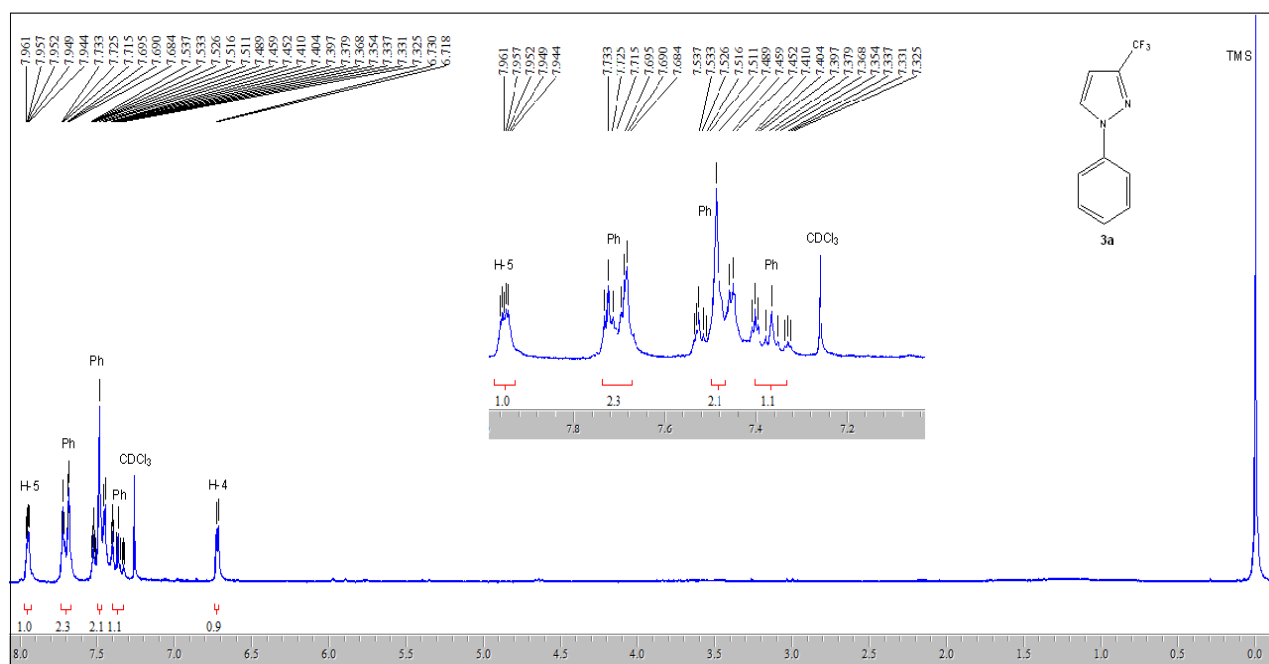


Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-1*H*-1-phenilpirazol (**3a**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

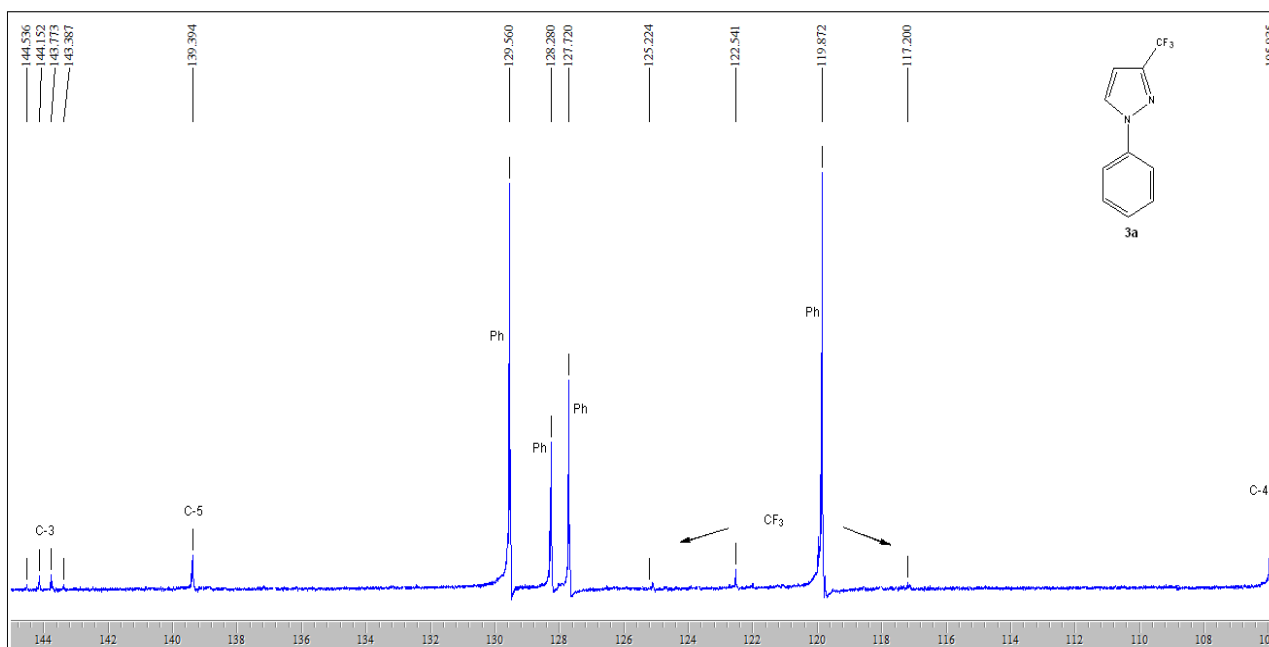


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-1*H*-1-phenilpirazol (**3a**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

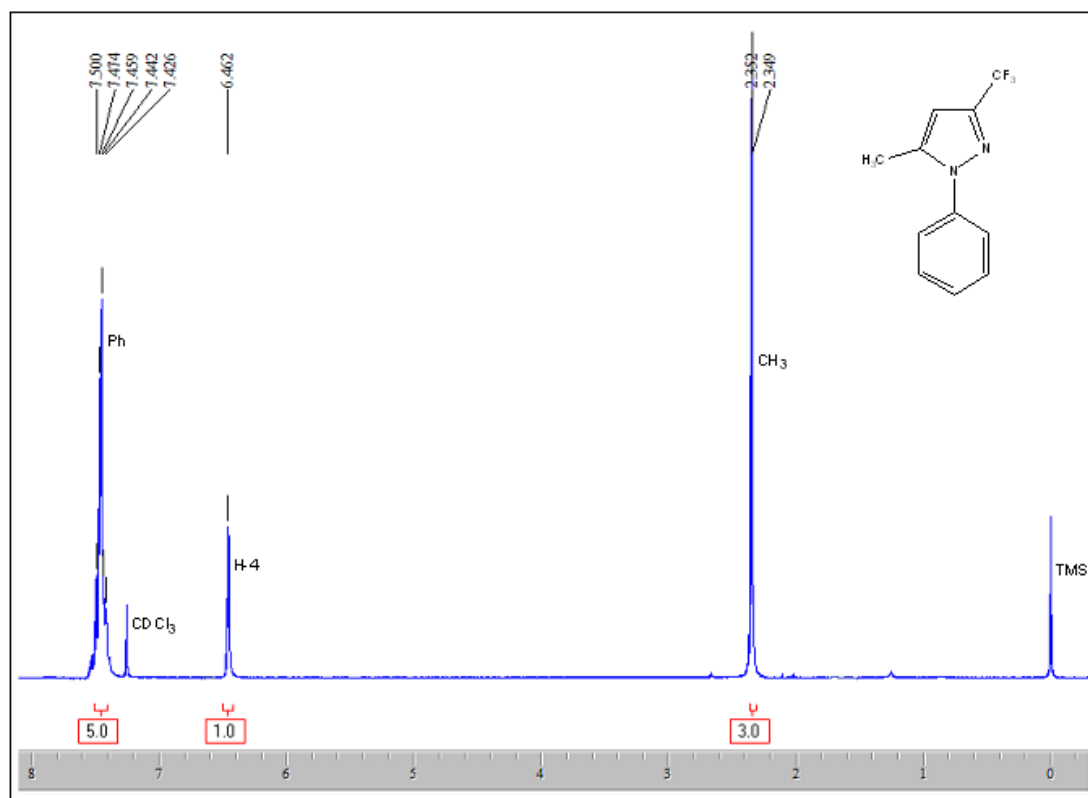


Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluorometil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**3b**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

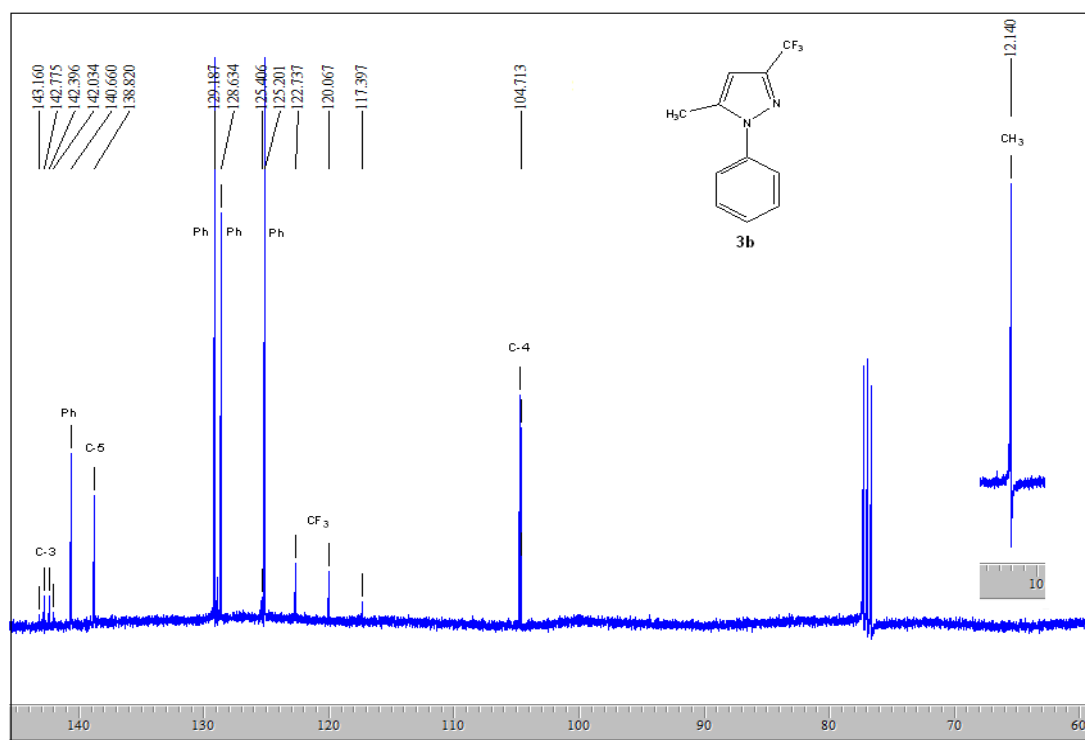


Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluorometil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**3b**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

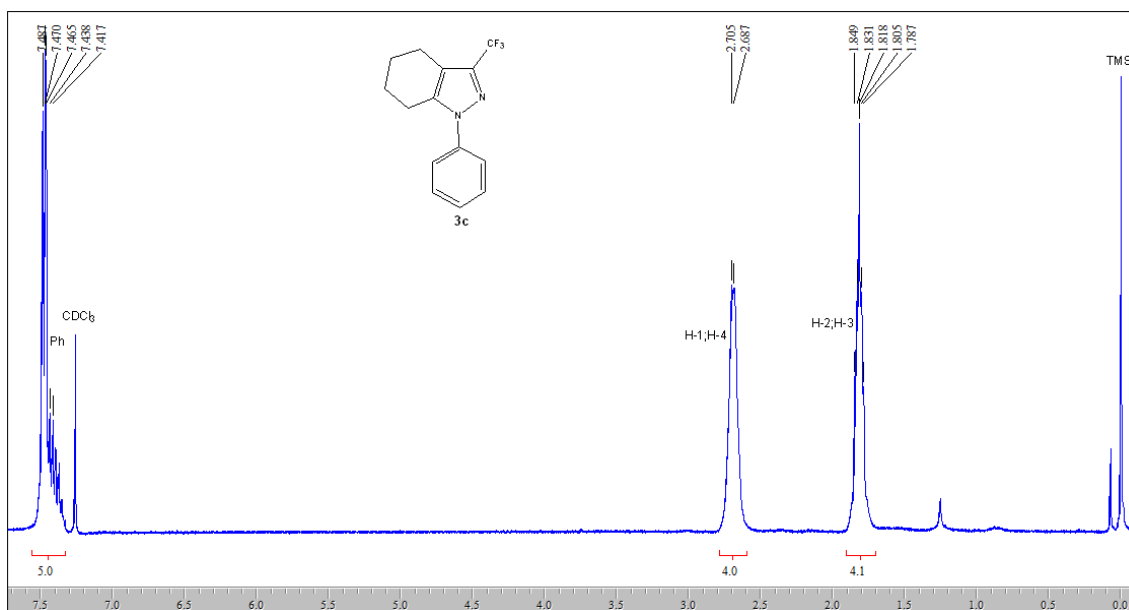


Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*d*]-1*H*-1-fenilpirazol (**3c**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

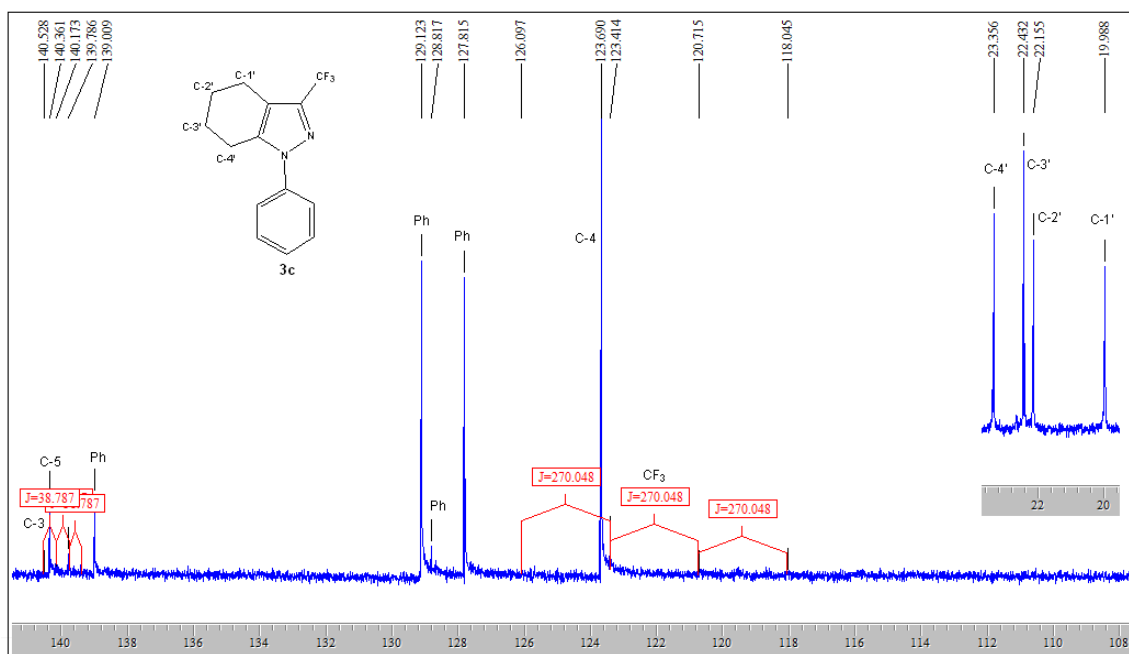


Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*d*]-1*H*-1-fenilpirazol (**3c**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

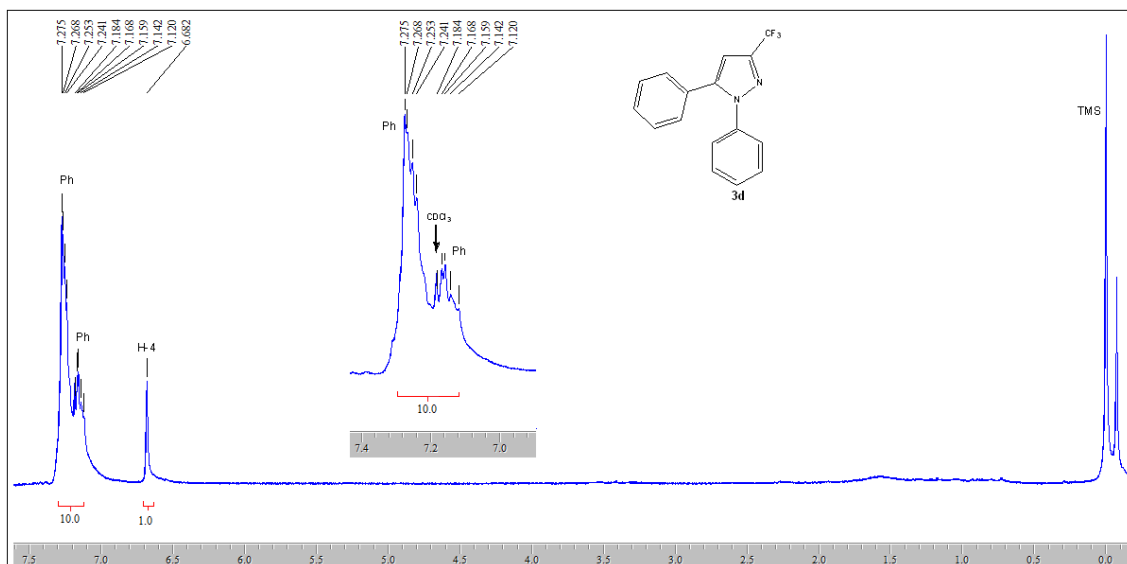


Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-trifluormetil-1*H*-1,5-difenilpirazol (**3d**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

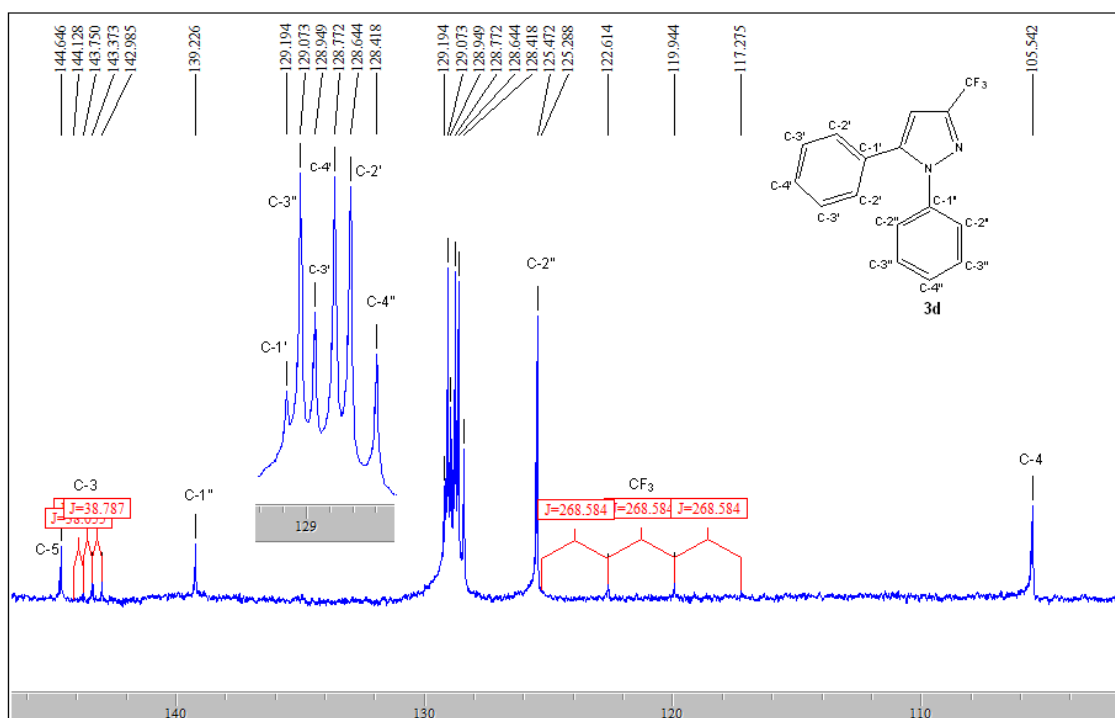


Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-trifluormetil-1*H*-1,5-difenilpirazol (**3d**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

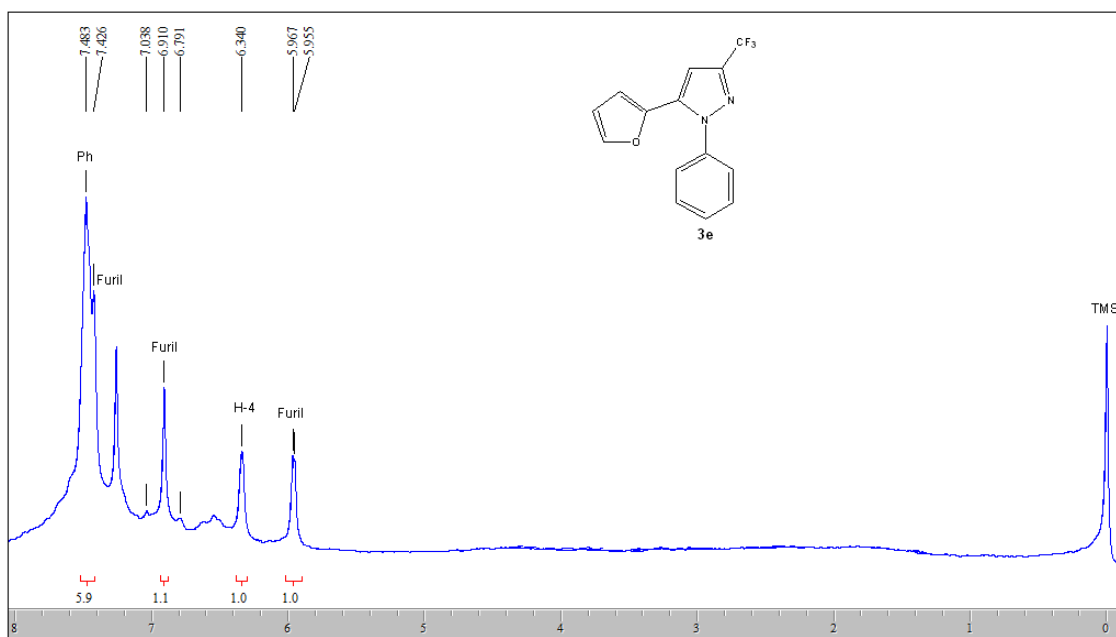


Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H do composto 5-(fur-2-il)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**3e**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

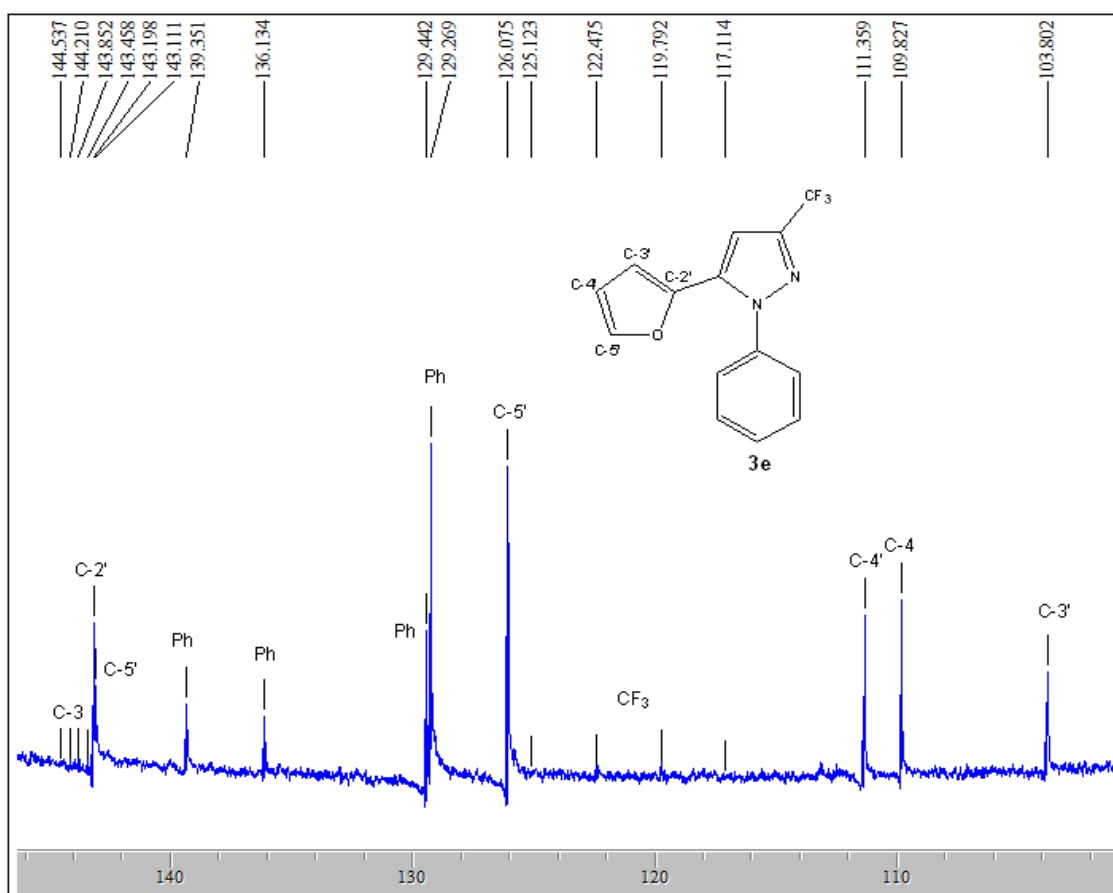


Figura 28 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5-(fur-2-il)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**3e**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

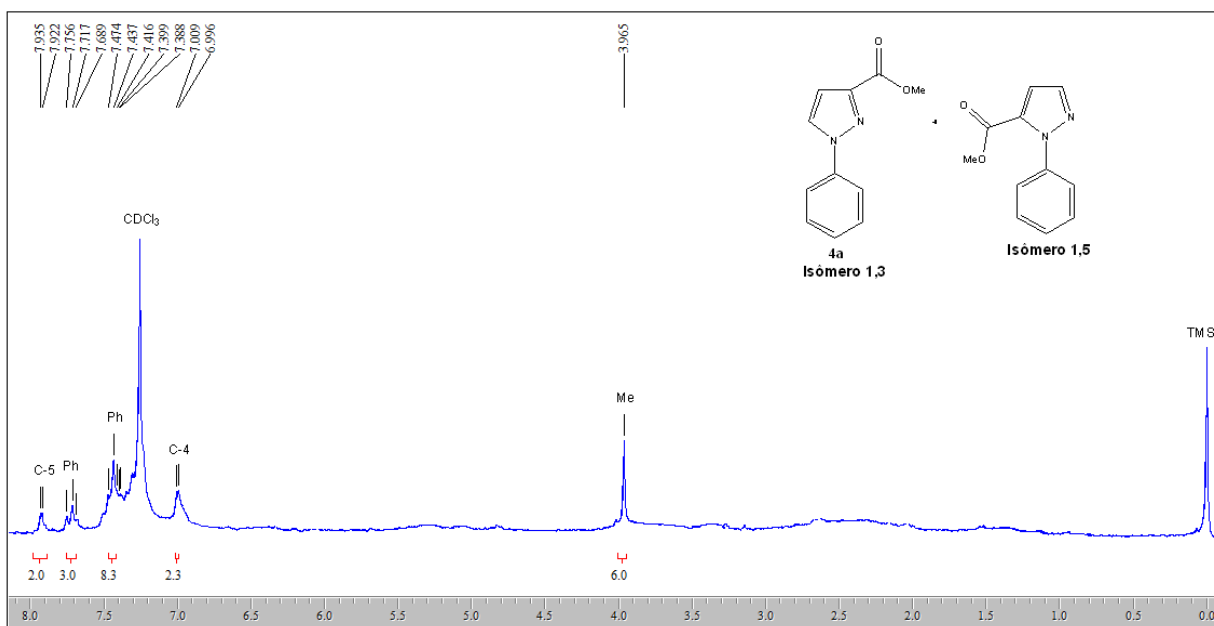


Figura 29 – Espectro de RMN de ¹H do composto 3-carboximetil-1*H*-1-phenilpirazol (4a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl₃.

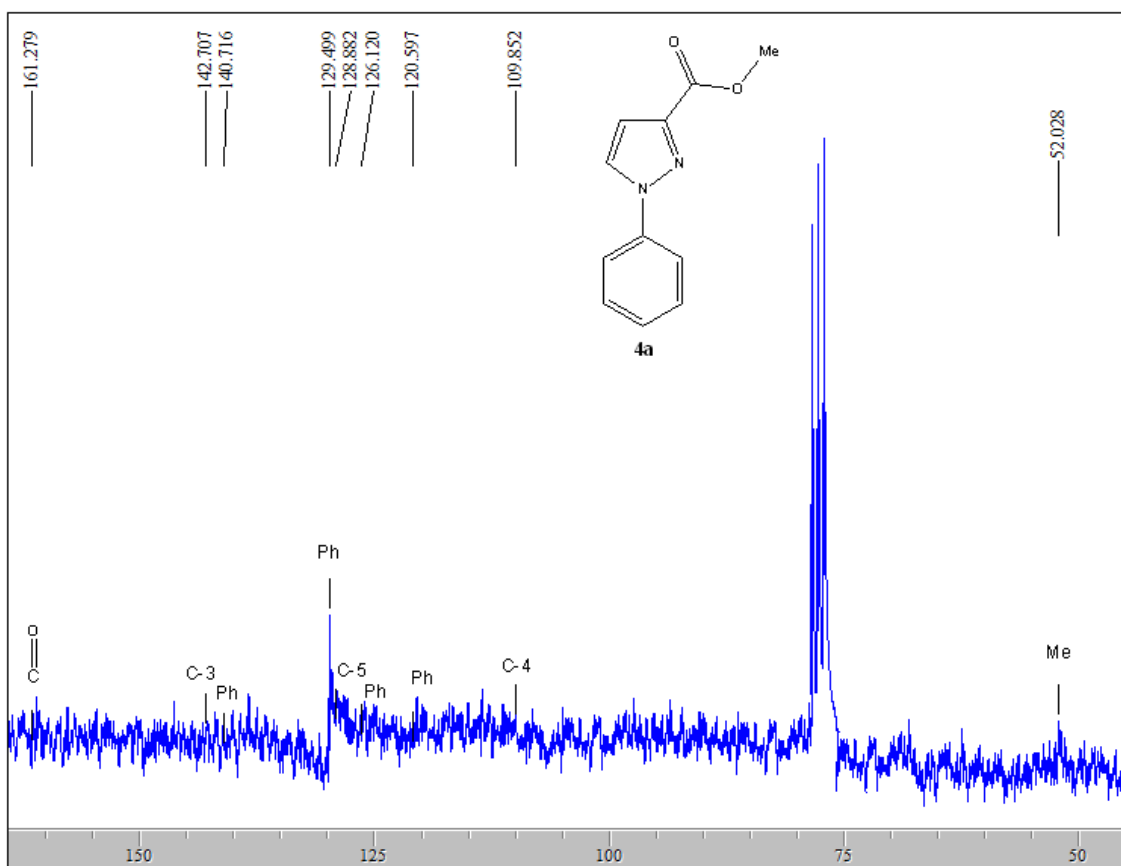


Figura 30 – Espectro de RMN de ¹³C do composto 3-carboximetil-1*H*-1-phenilpirazol (4a), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl₃.

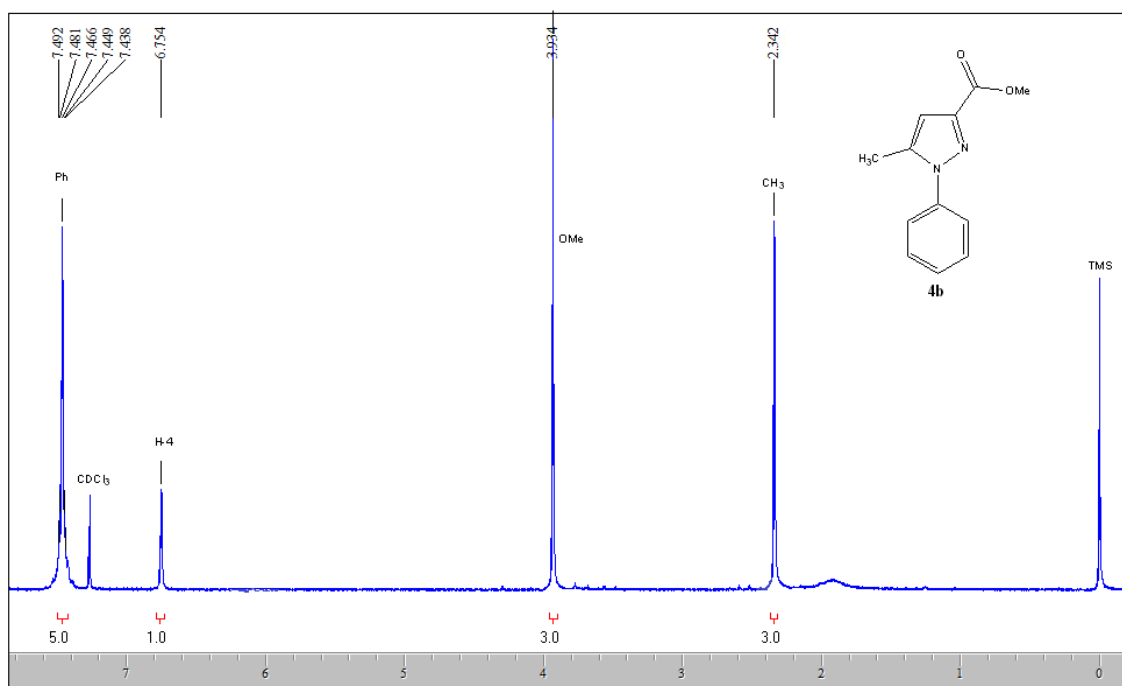


Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-5-metil-1*H*-1-phenilpirazol (**4b**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

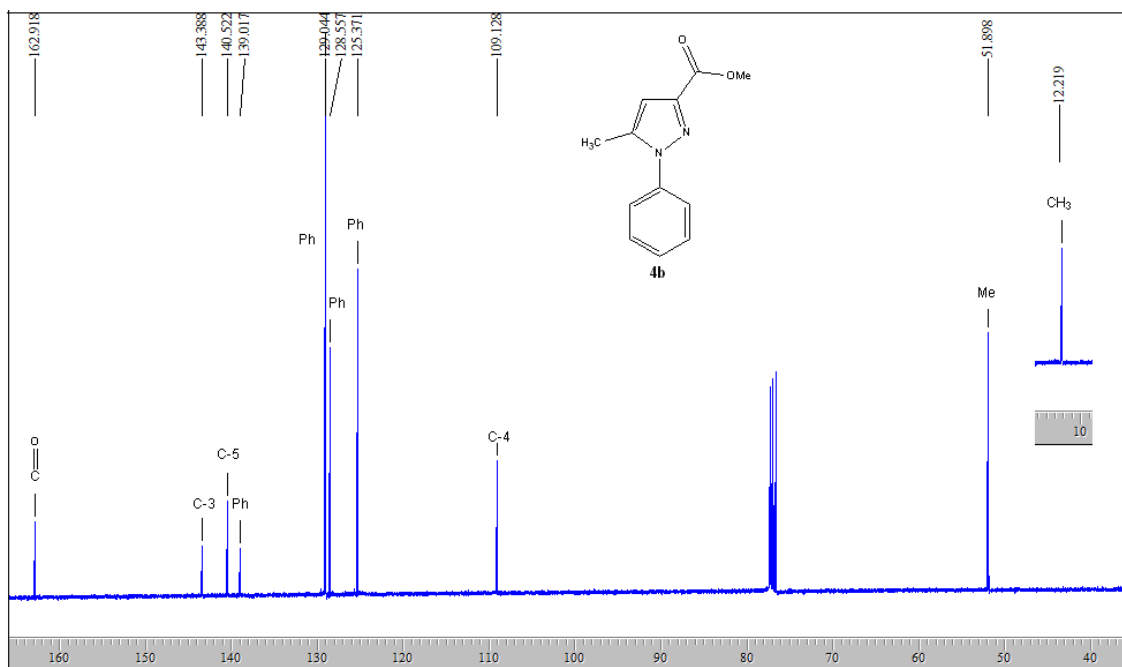


Figura 32 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-5-metil-1*H*-1-phenilpirazol (**4b**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

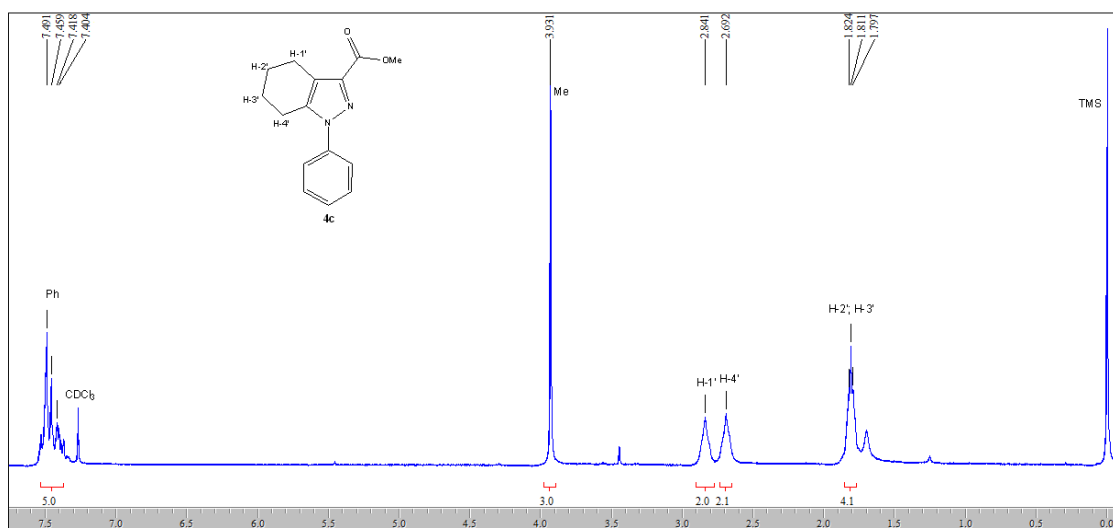


Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*d*]-1*H*-1-fenilpirazol (**4c**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

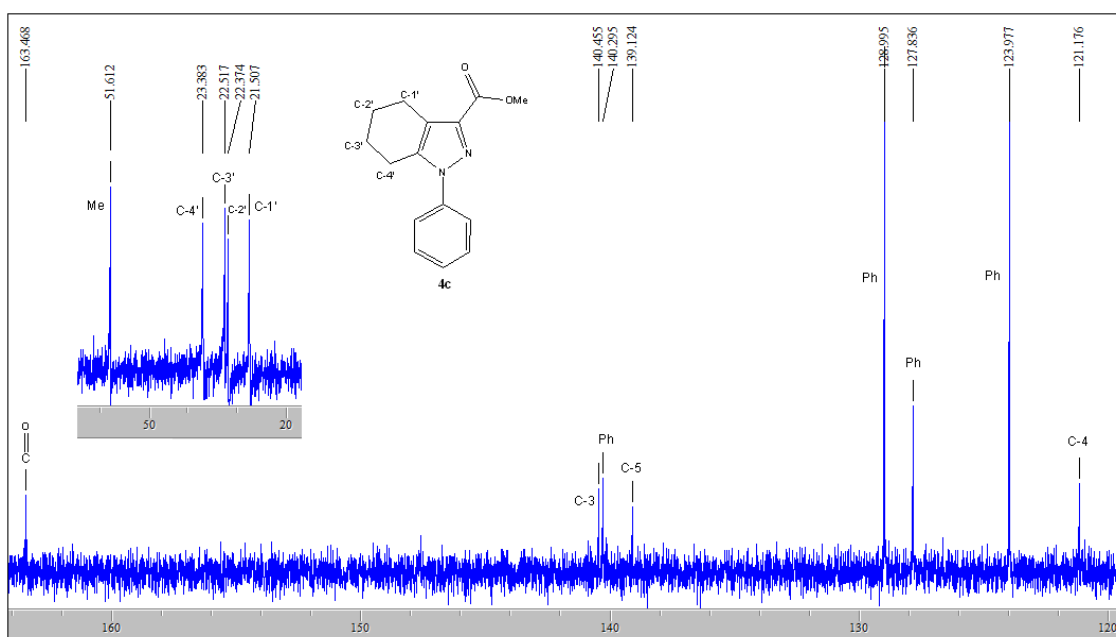


Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*d*]-1*H*-1-fenilpirazol (**4c**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

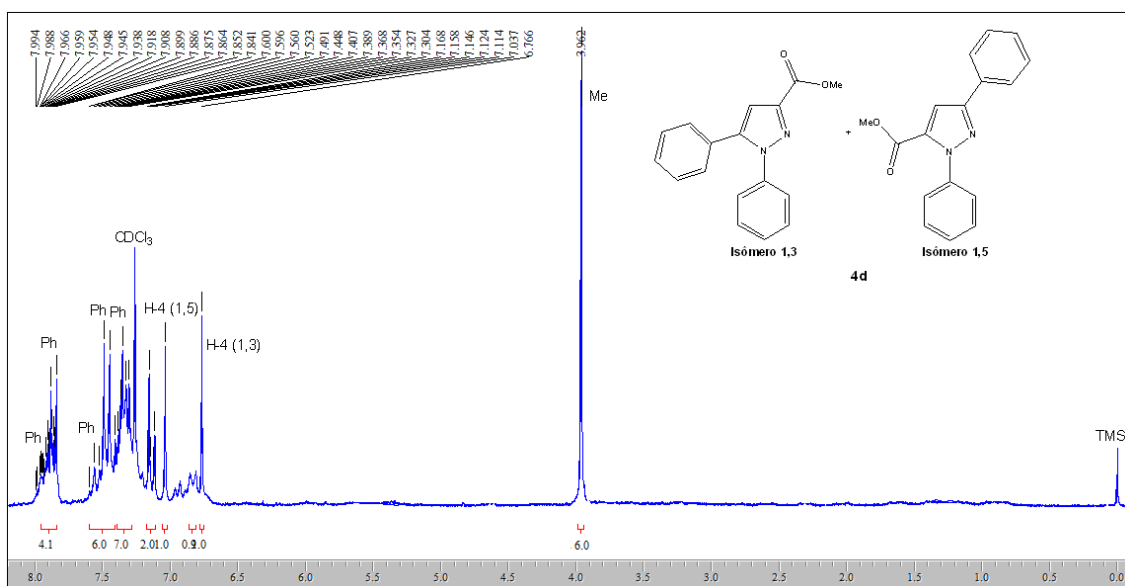


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-1*H*-1,5-difenilpirazol (**4d**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

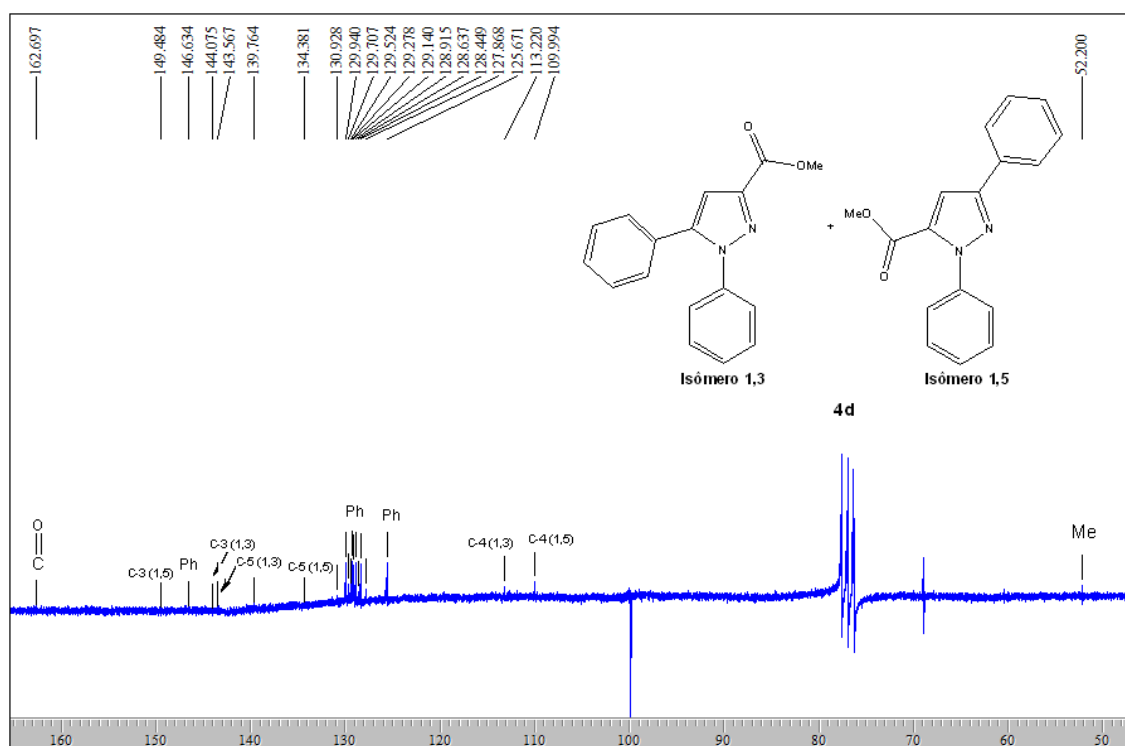


Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-1*H*-1,5-difenilpirazol (**4d**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

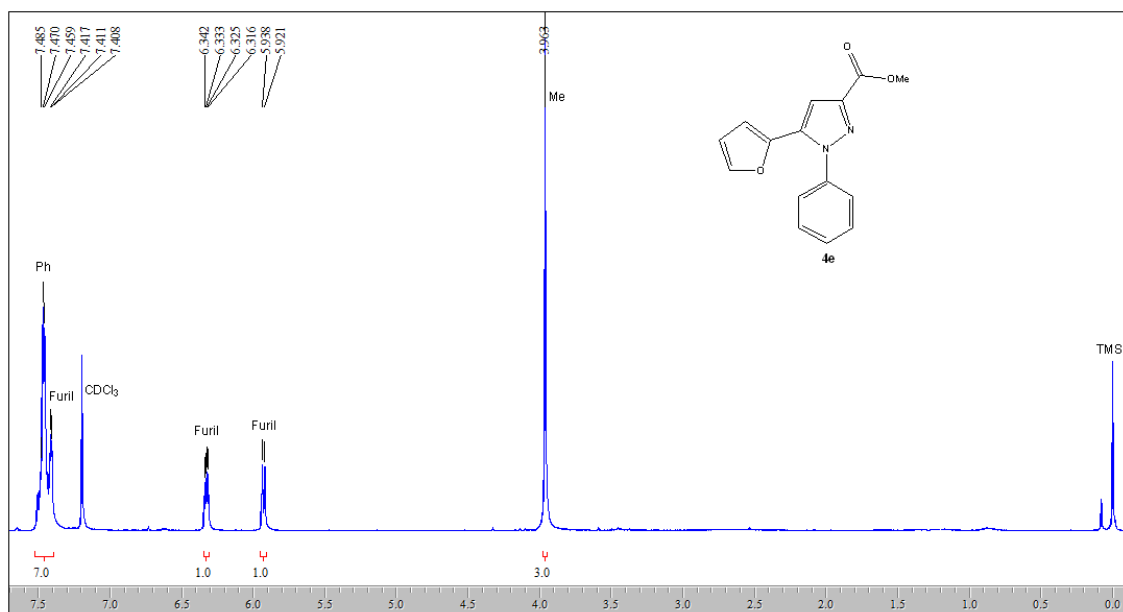


Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-5-(fur-2-il)-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

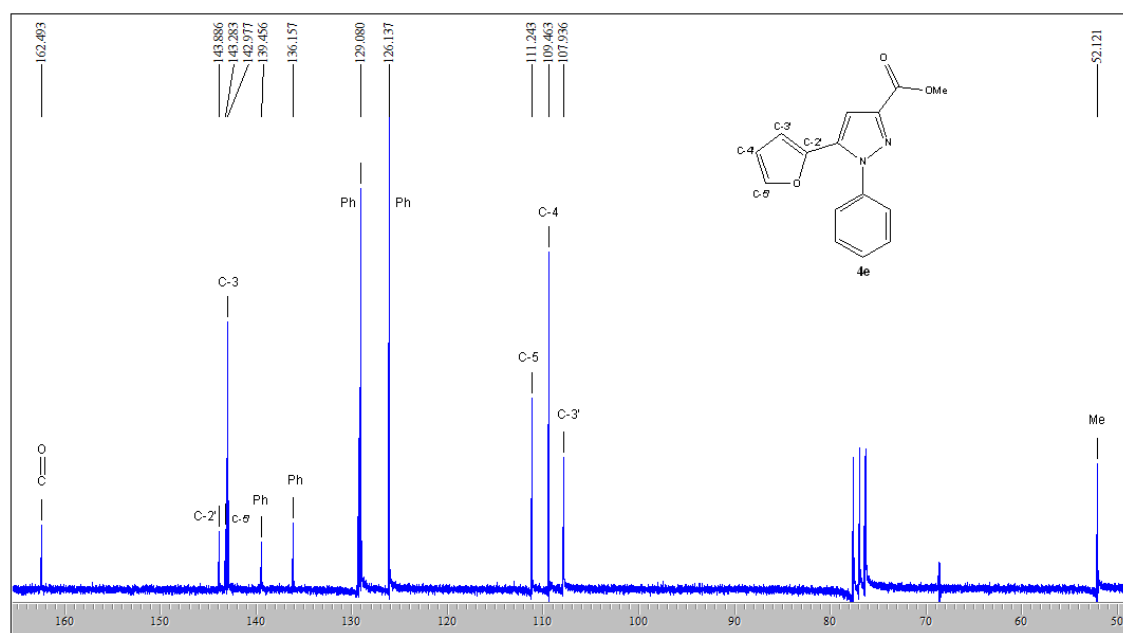


Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-5-(fur-2-il)-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

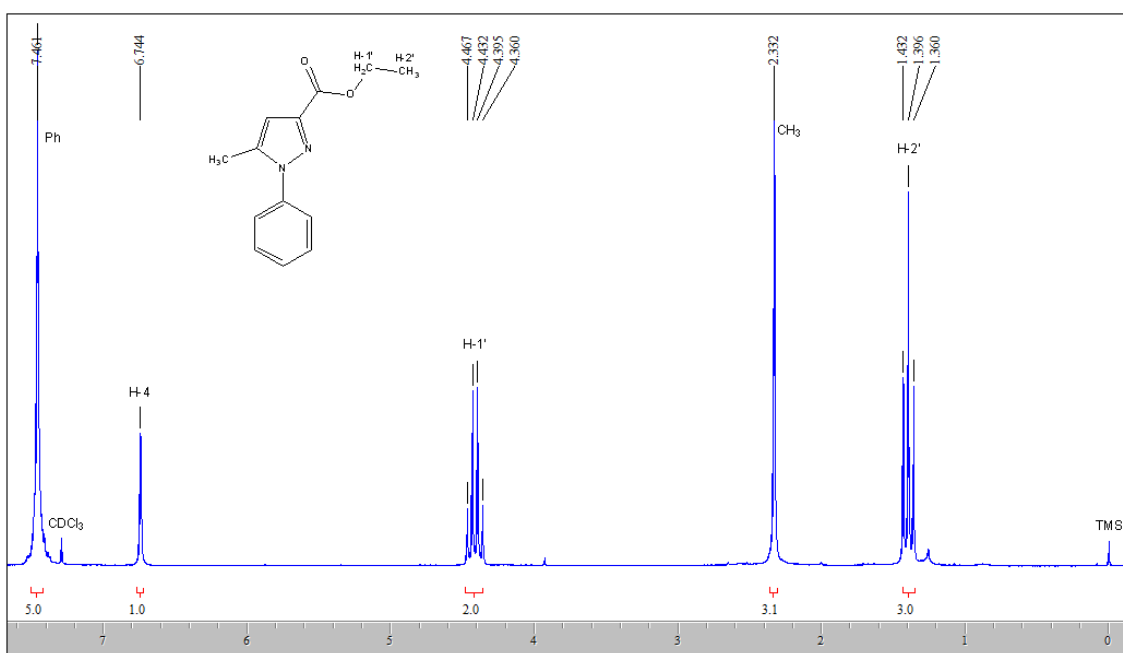


Figura 39 – Espectro de RMN de ¹H do composto 3-carboxietil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**5**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl₃.

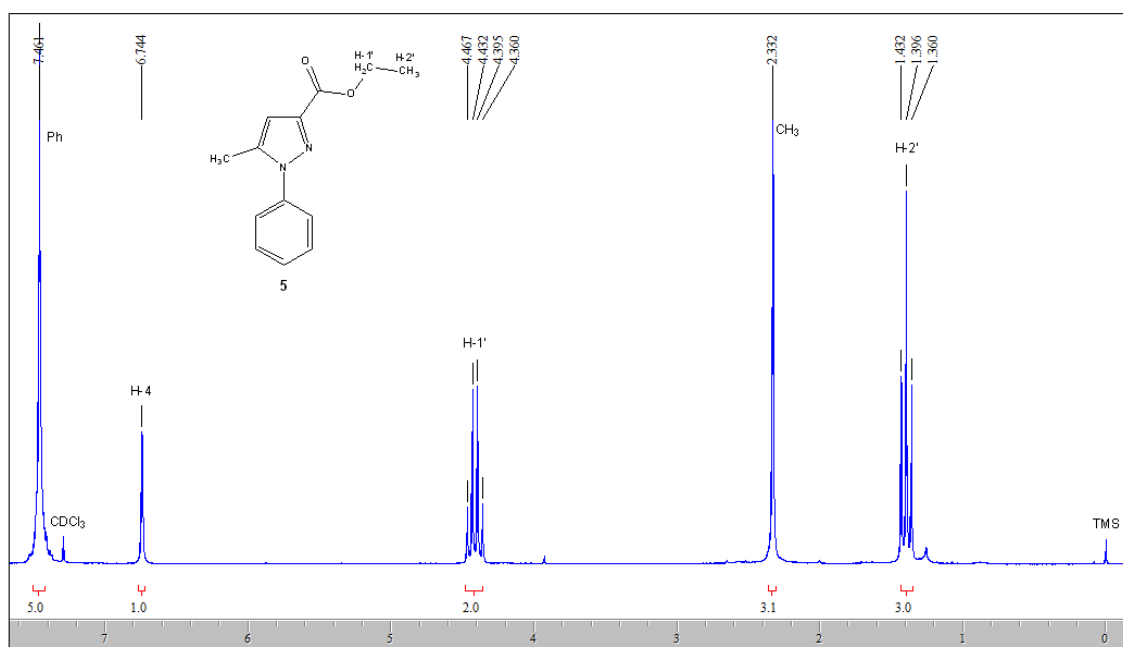


Figura 40 – Espectro de RMN de ¹³C do composto 3-carboxietil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**5**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃.

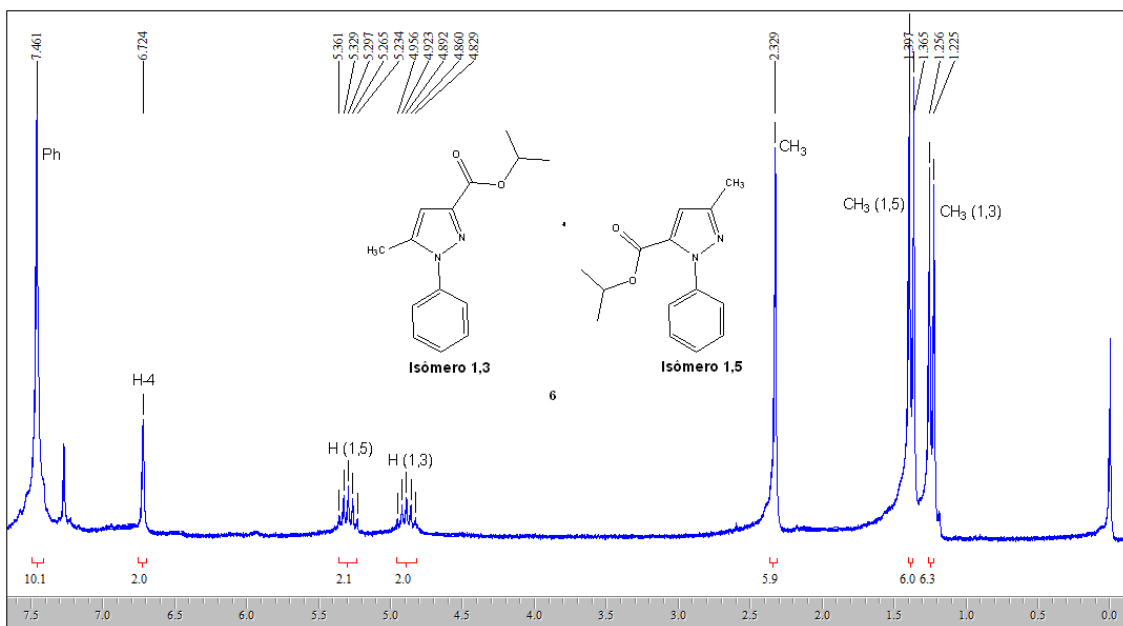


Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-(carboxiprop-2-il)-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**6**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

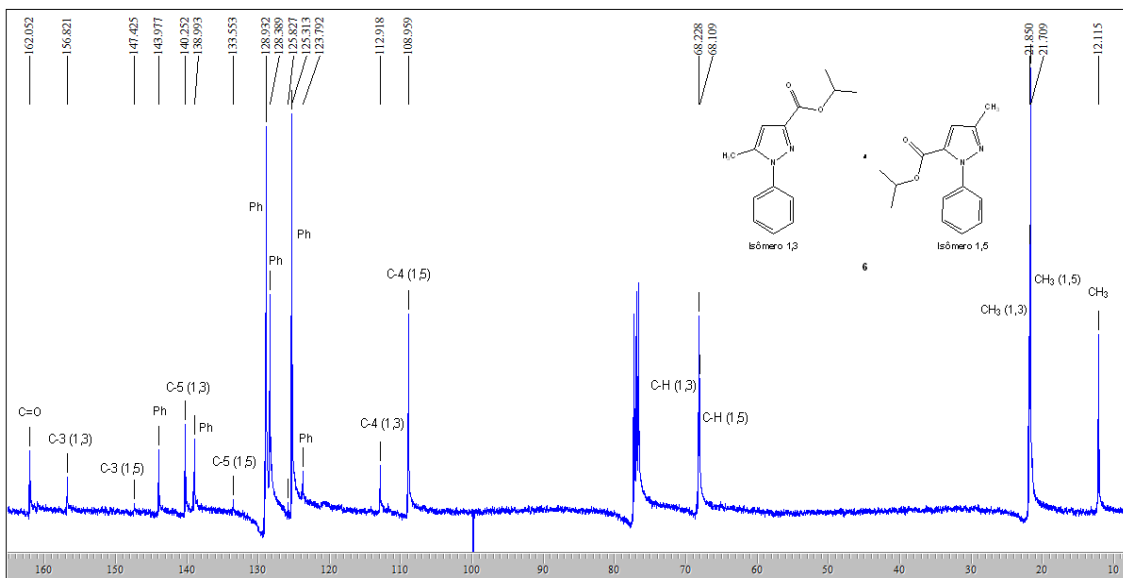


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-(carboxiprop-2-il)-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**6**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

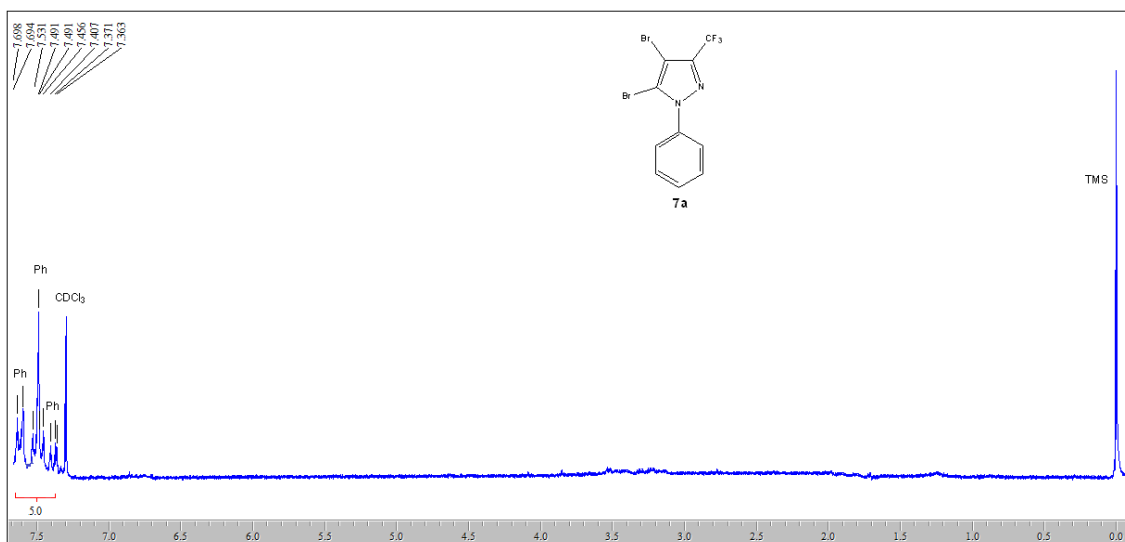


Figura 43 – Espectro de RMN de ^1H do composto 4,5-dibromo-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**7a**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

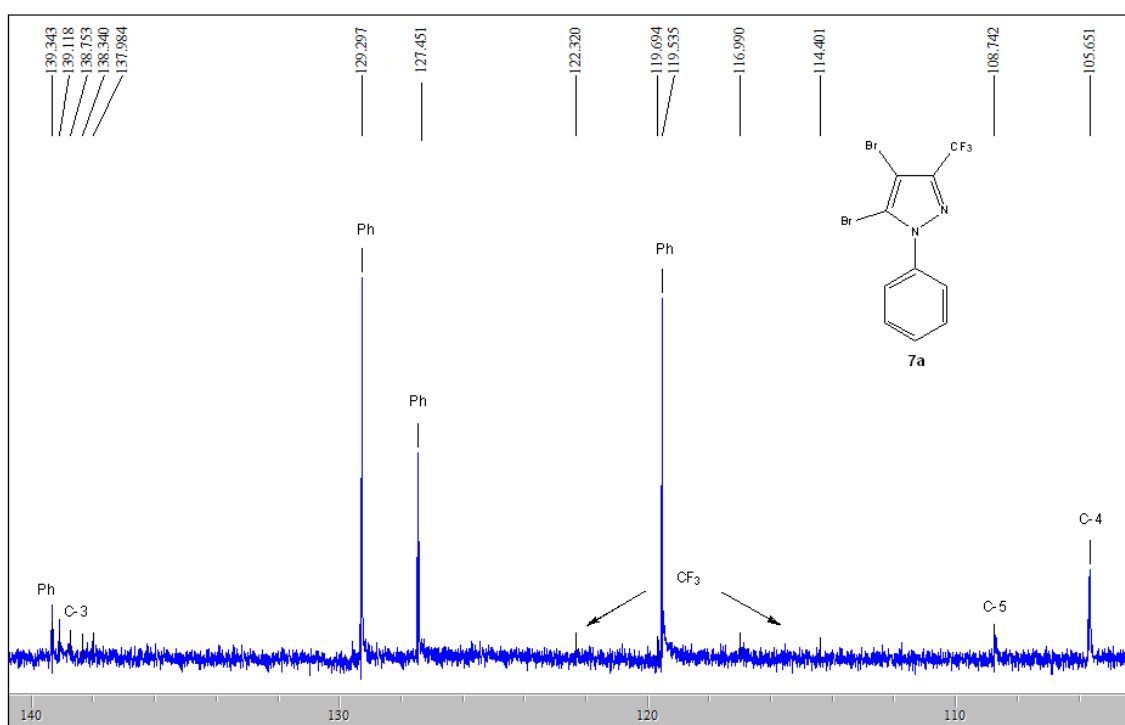


Figura 44 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4,5-dibromo-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**7a**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

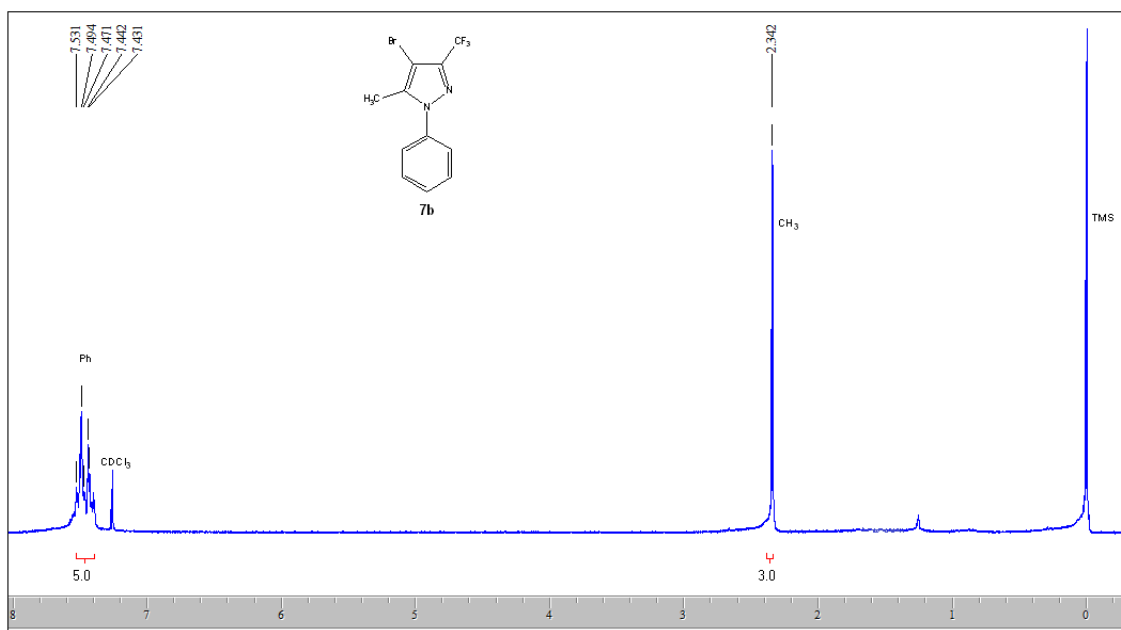


Figura 45 – Espectro de RMN de ¹H do composto 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**7b**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl₃.

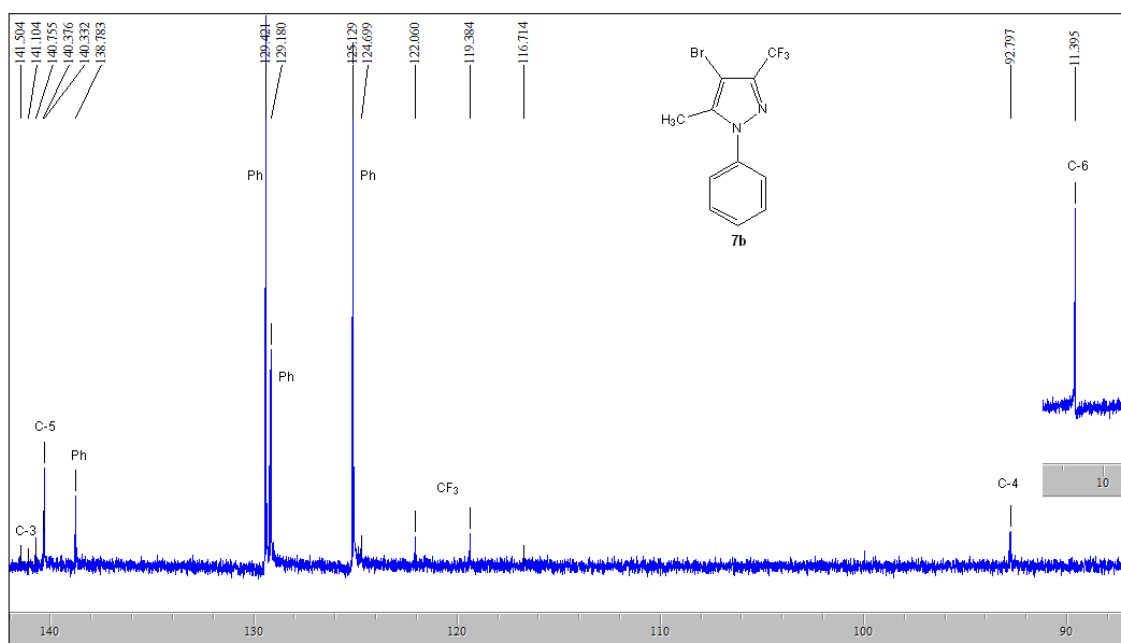


Figura 46 – Espectro de RMN de ¹³C do composto 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**7b**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃.

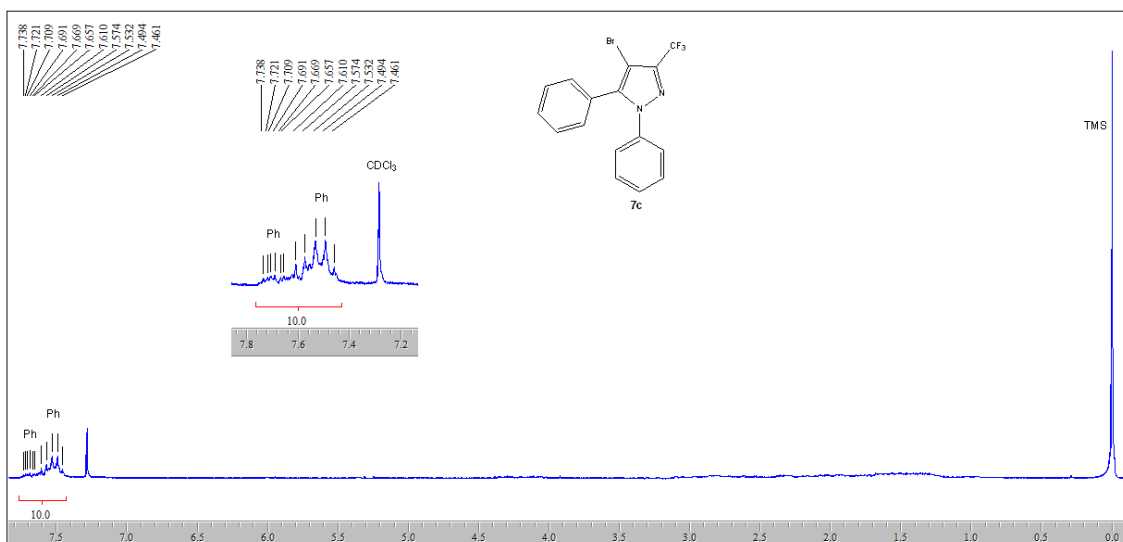


Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-4-bromo-1*H*-1,5-difenilpirazol (**7c**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

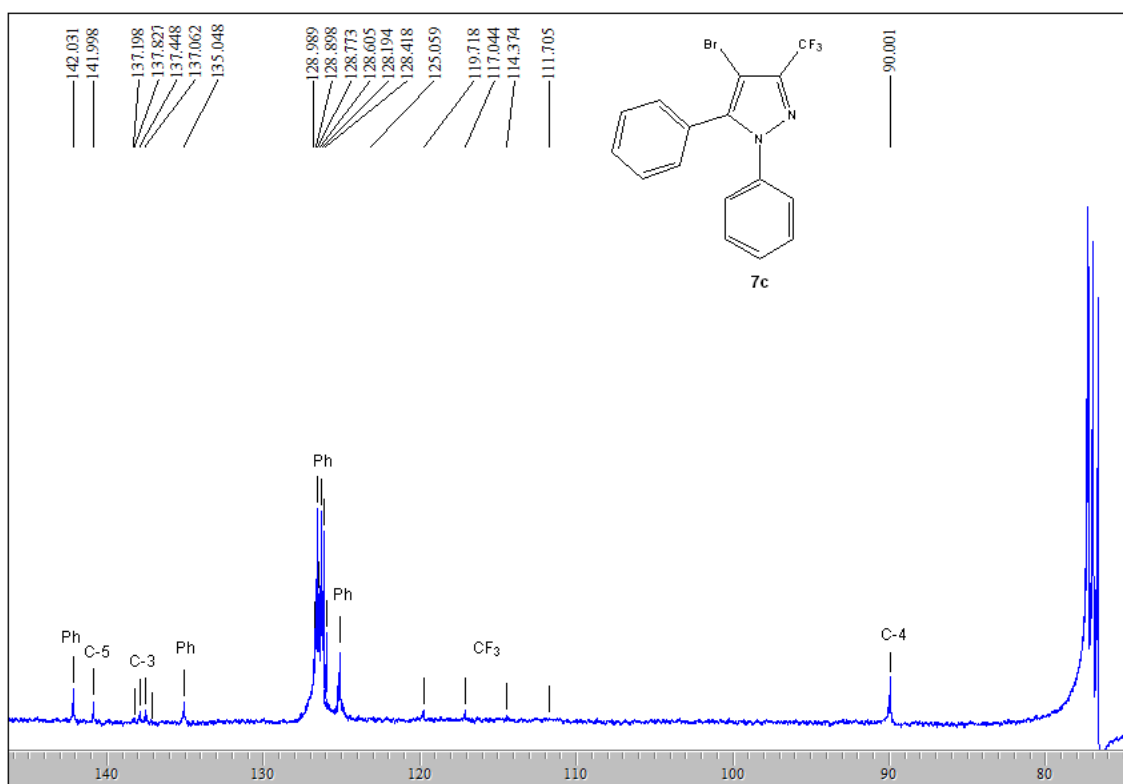


Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-4-bromo-1*H*-1,5-difenilpirazol (**7c**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

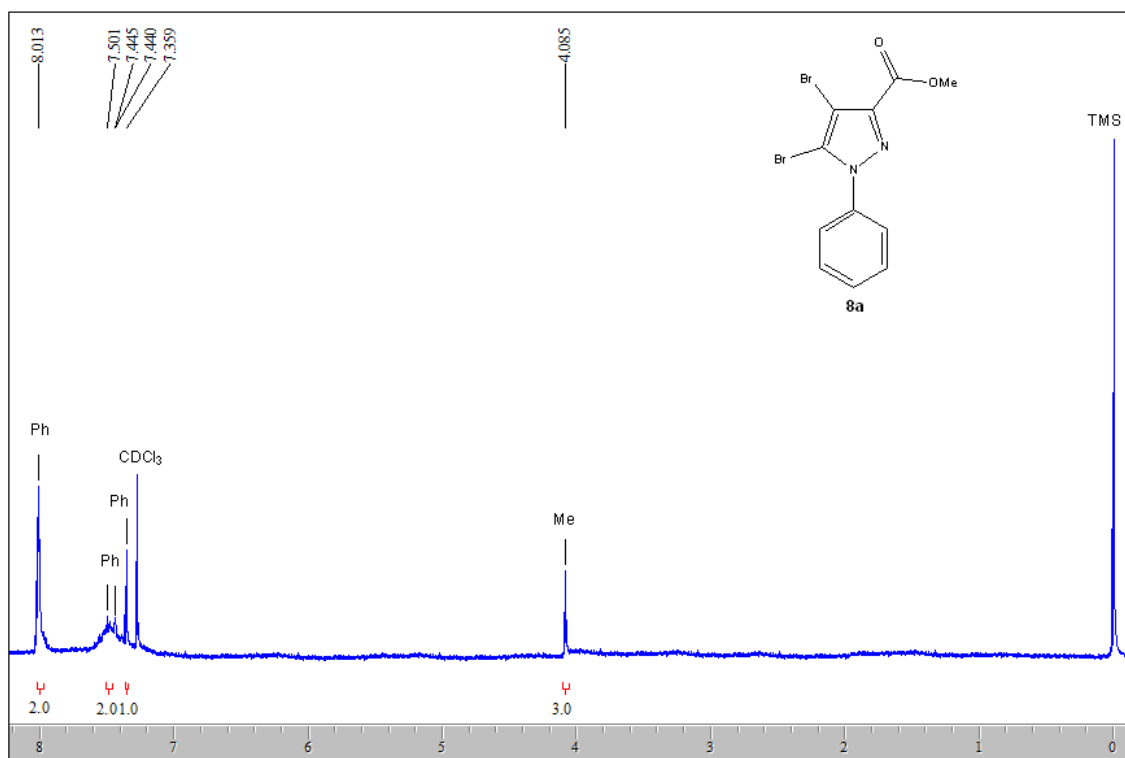


Figura 49 – Espectro de RMN de ¹H do composto 3-Carboximetil-4,5-dibromo-1H-1-fenilpirazol (**8a**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl₃.

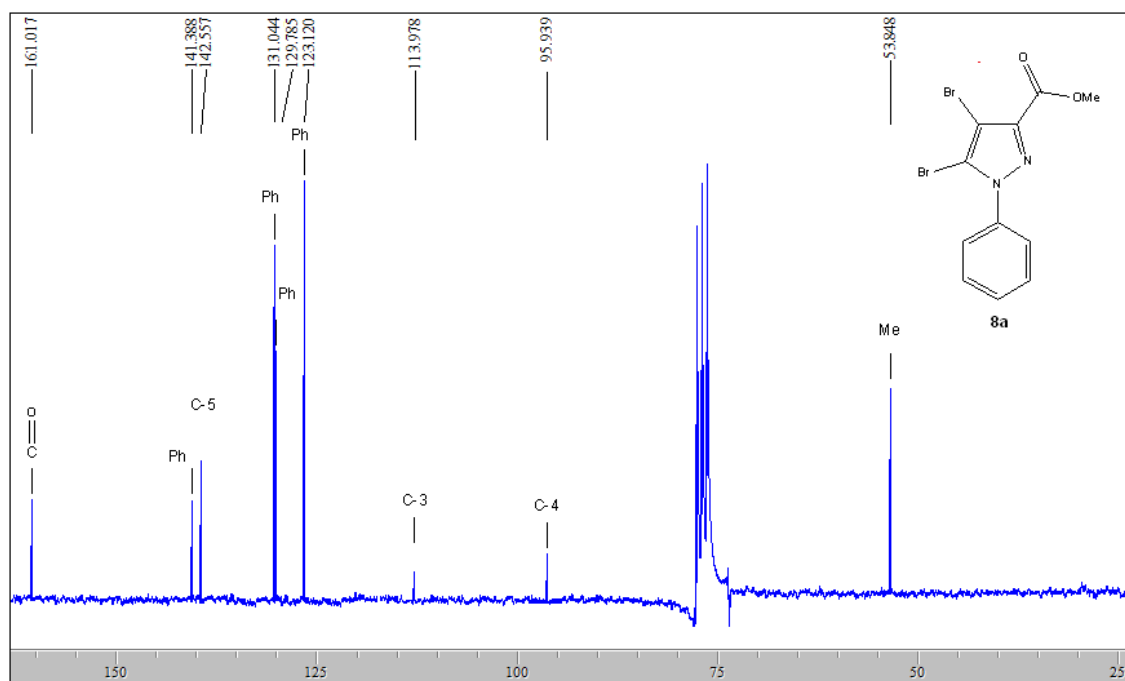


Figura 50 – Espectro de RMN de ¹³C do composto 3-Carboximetil-4,5-dibromo-1H-1-fenilpirazol (**8a**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl₃.

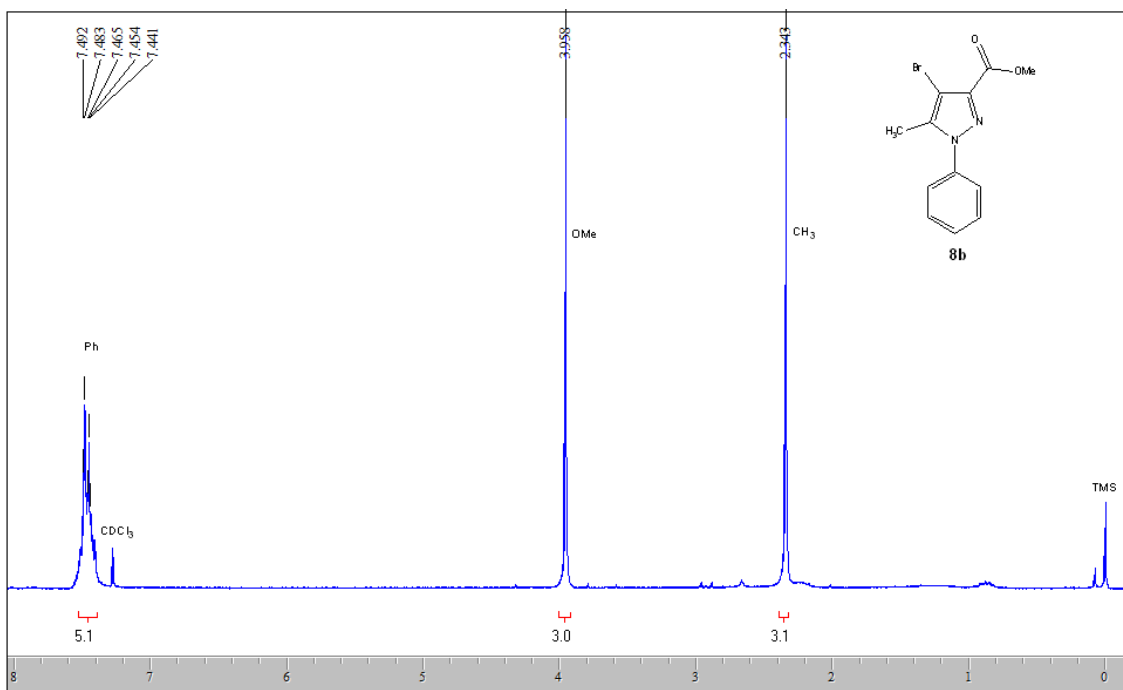


Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboxil-4-bromo-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**8b**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

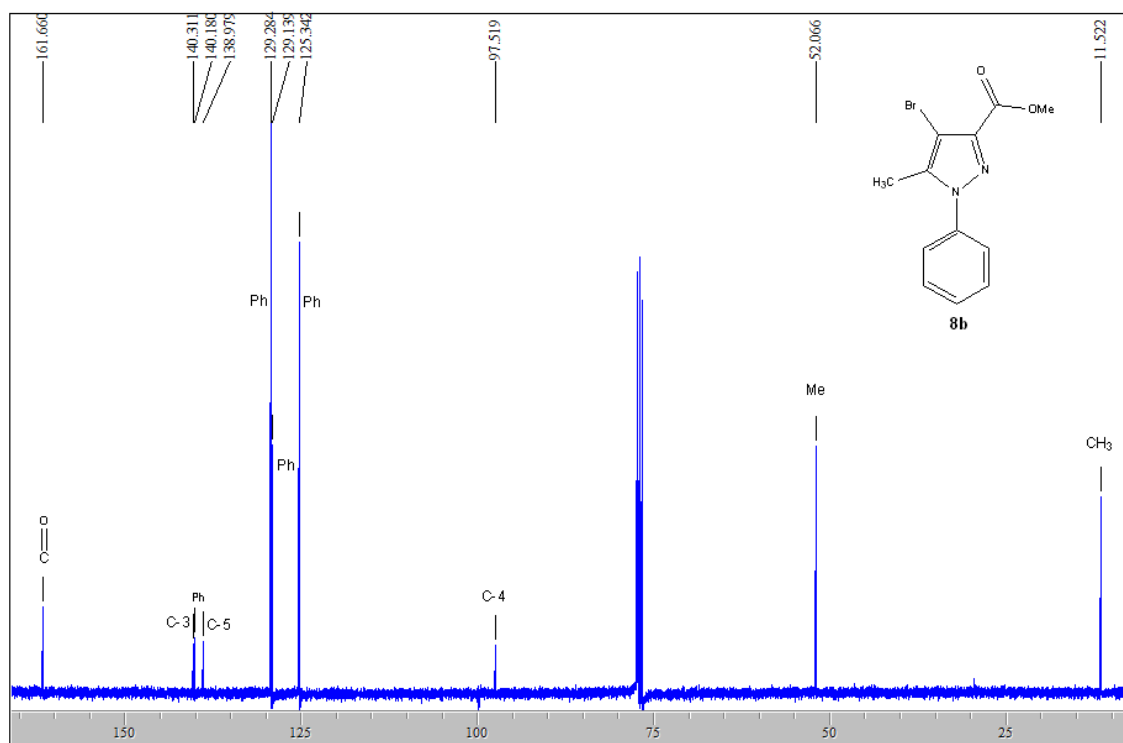


Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboxil-4-bromo-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**8b**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

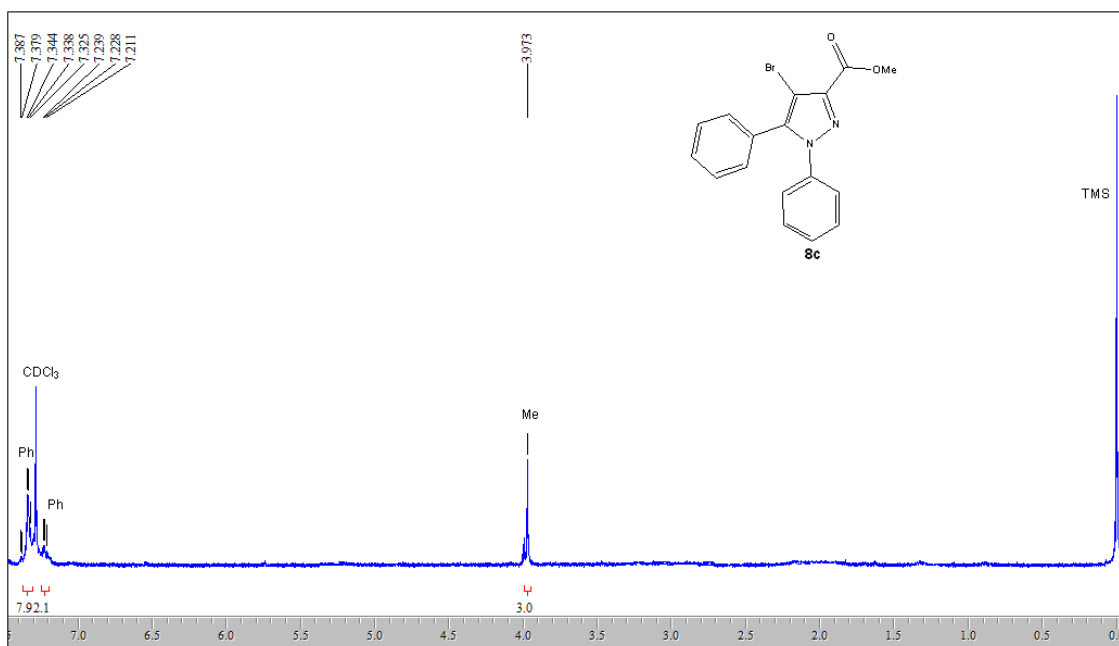


Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3-carboximetil-4-bromo-1*H*-1,5-difenilpirazol (**8c**), espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl_3 .

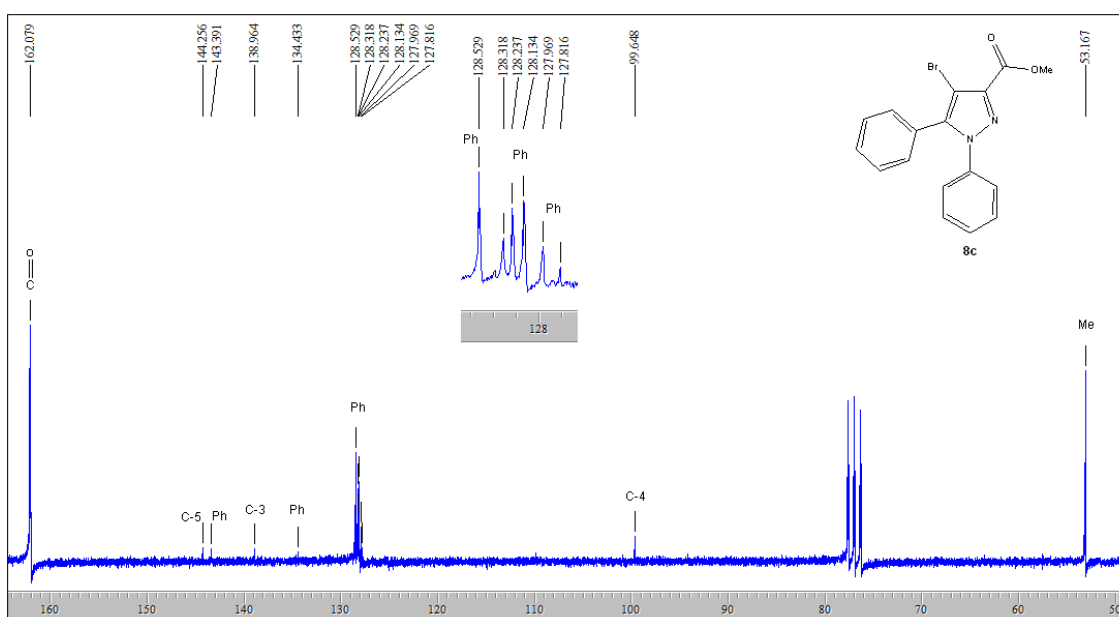


Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3-carboximetil-4-bromo-1*H*-1,5-difenilpirazol (**8c**), espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl_3 .

10. Anexo 2
Espectros de MASSAS dos compostos obtidos

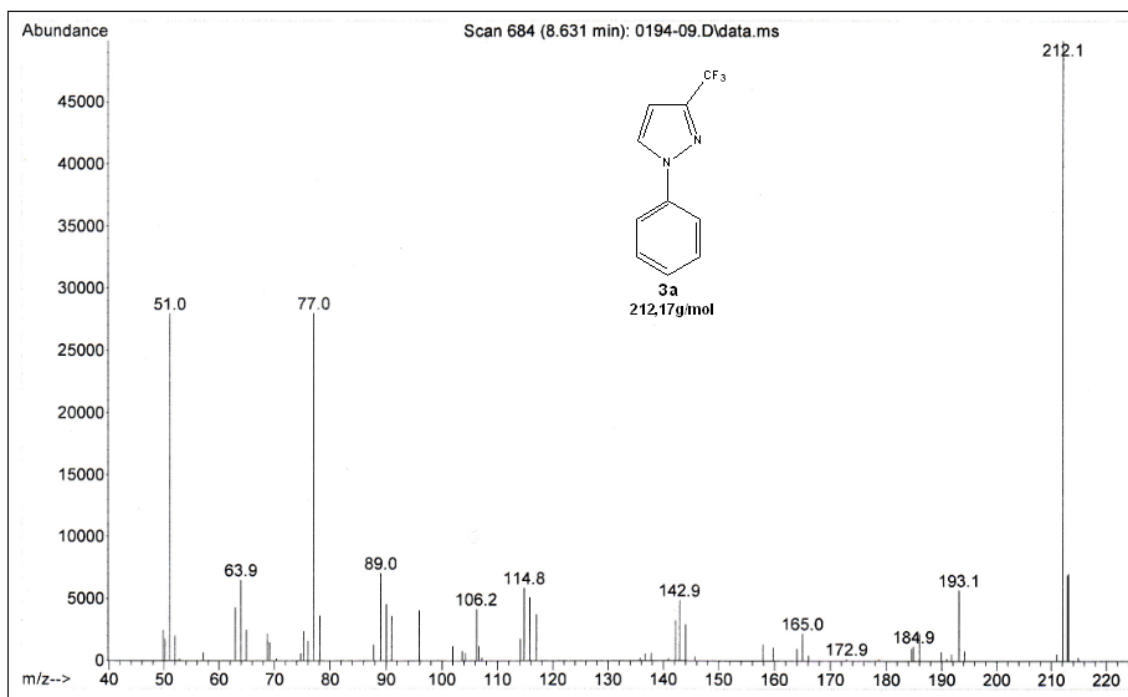


Figura 55 – Espectro de Massas do composto 3-trifluorometil-1*H*-1-fenilpirazol (**3a**).

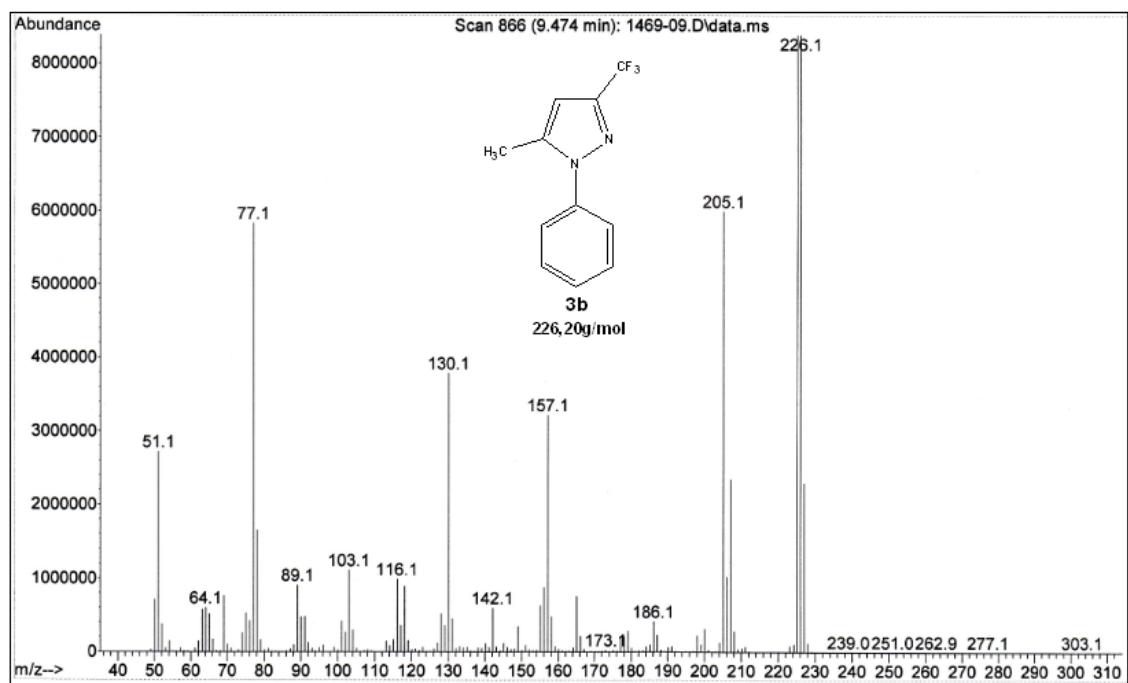


Figura 56 – Espectro de Massas do composto 3-trifluorometil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**3b**)

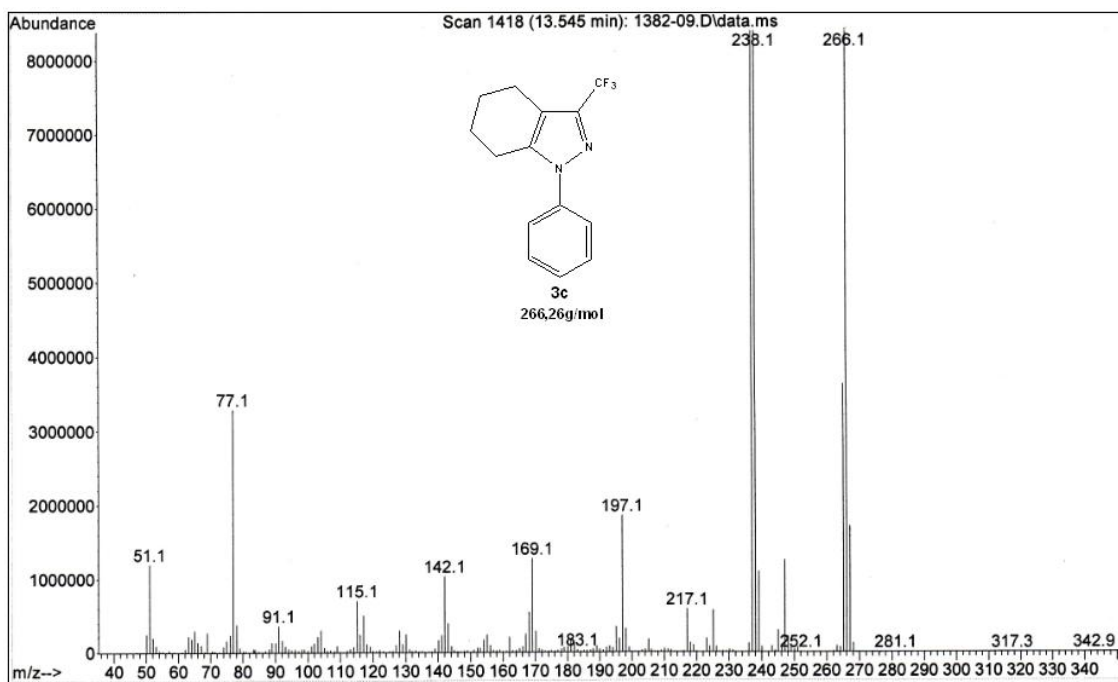


Figura 57 – Espectro de Massa do composto 3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]-1*H*-1-fenilpirazol (**3c**).

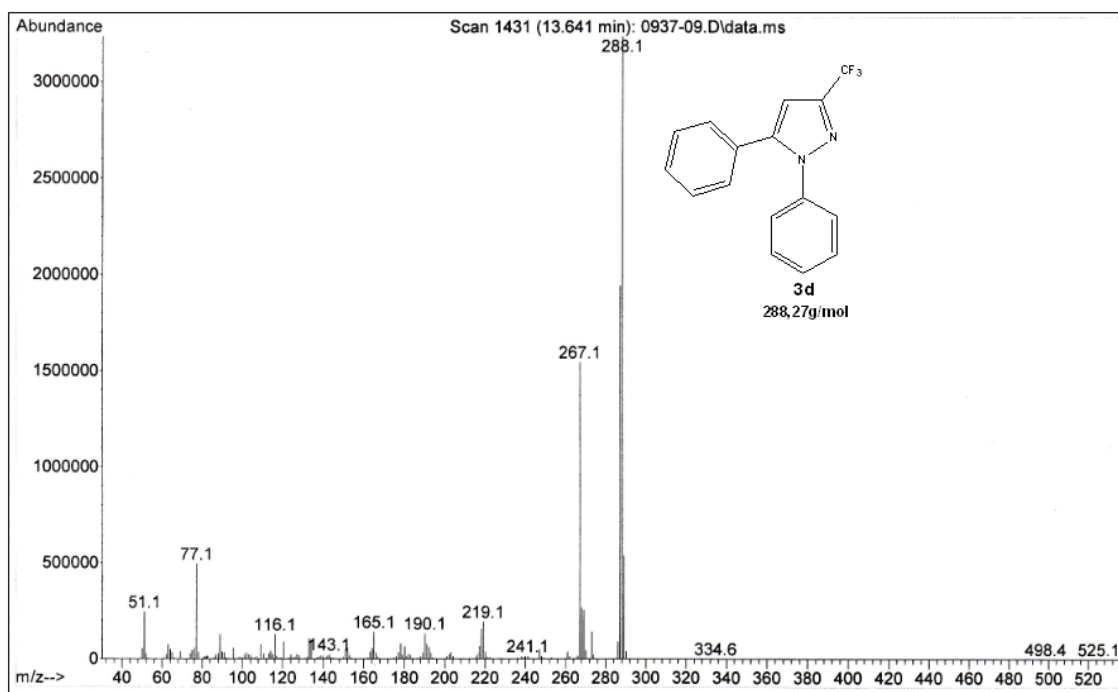


Figura 58 – Espectro de Massa do composto 3-trifluorometil-1*H*-1,5-difenilpirazol (**3d**).

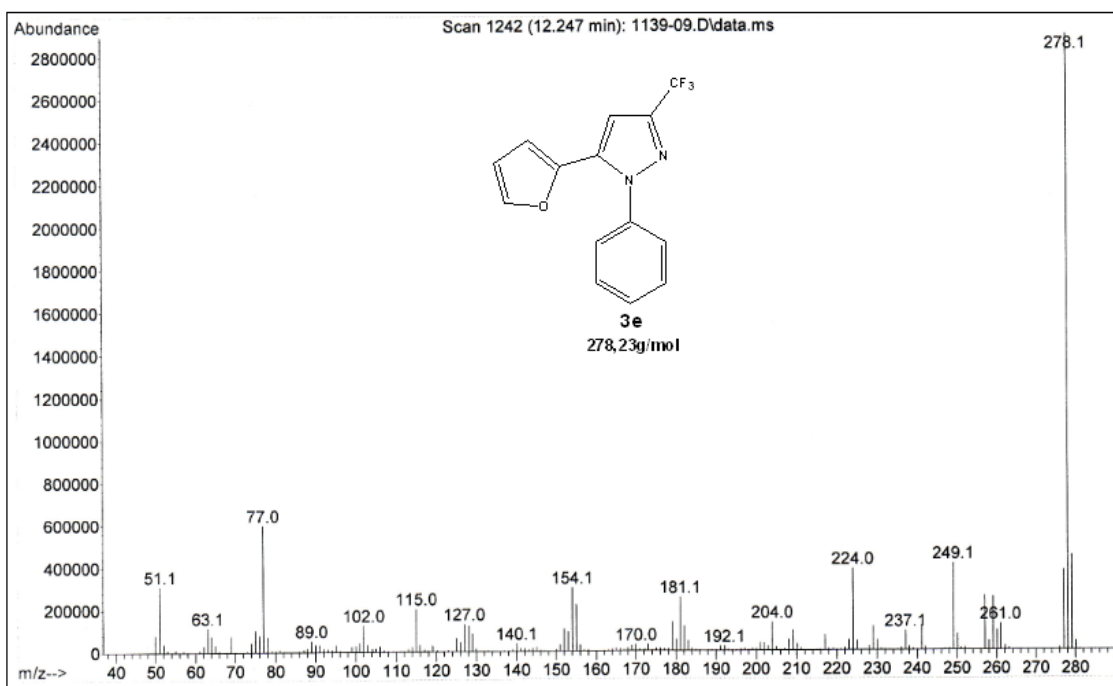


Figura 59 – Espectro de Massa do composto 5-(fur-2-il)-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**3e**).

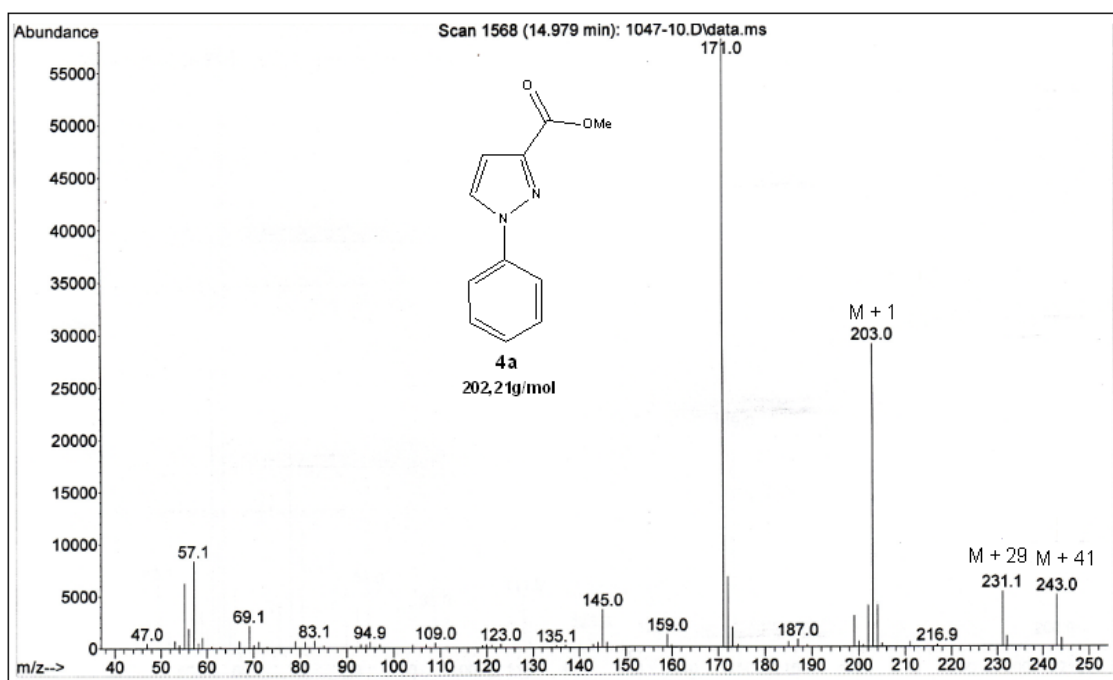


Figura 60 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4a**).

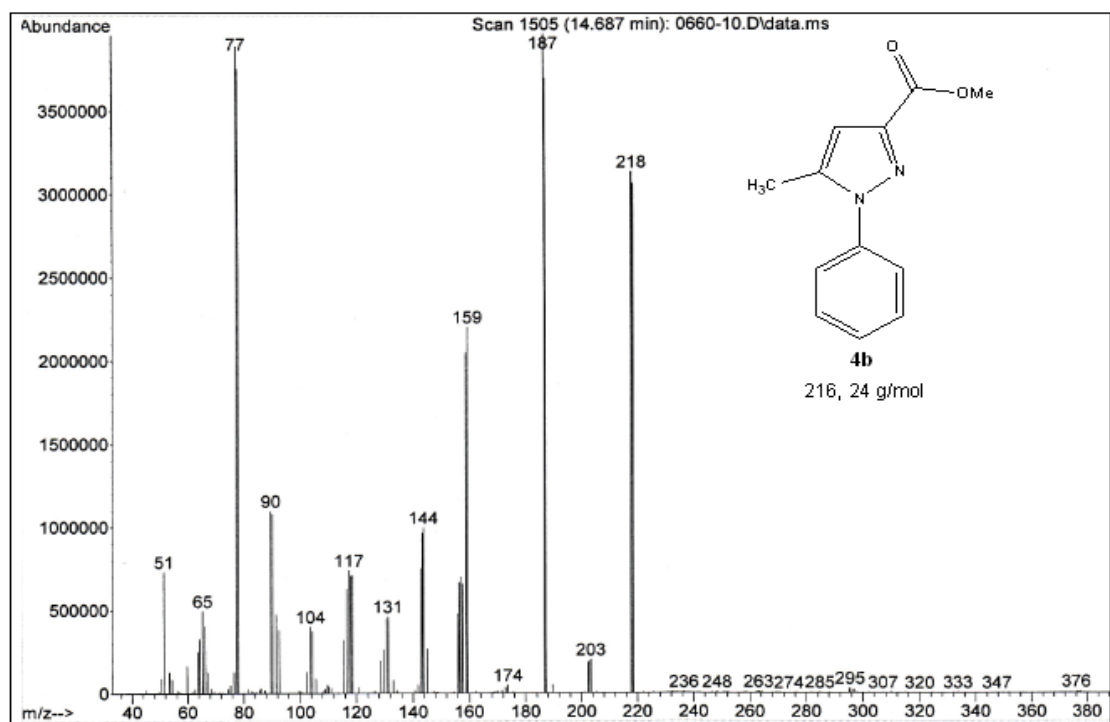


Figura 61 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-5-metil-1H-1-fenilpirazol (**4b**).

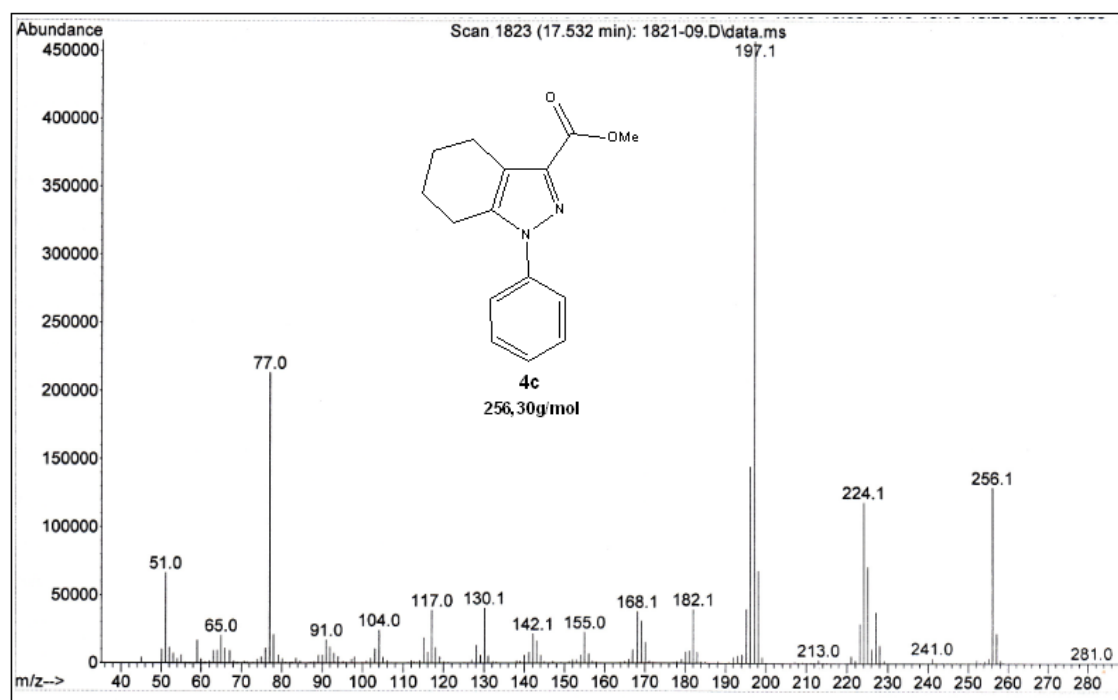


Figura 62 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]-1H-1-fenilpirazol (**4c**).

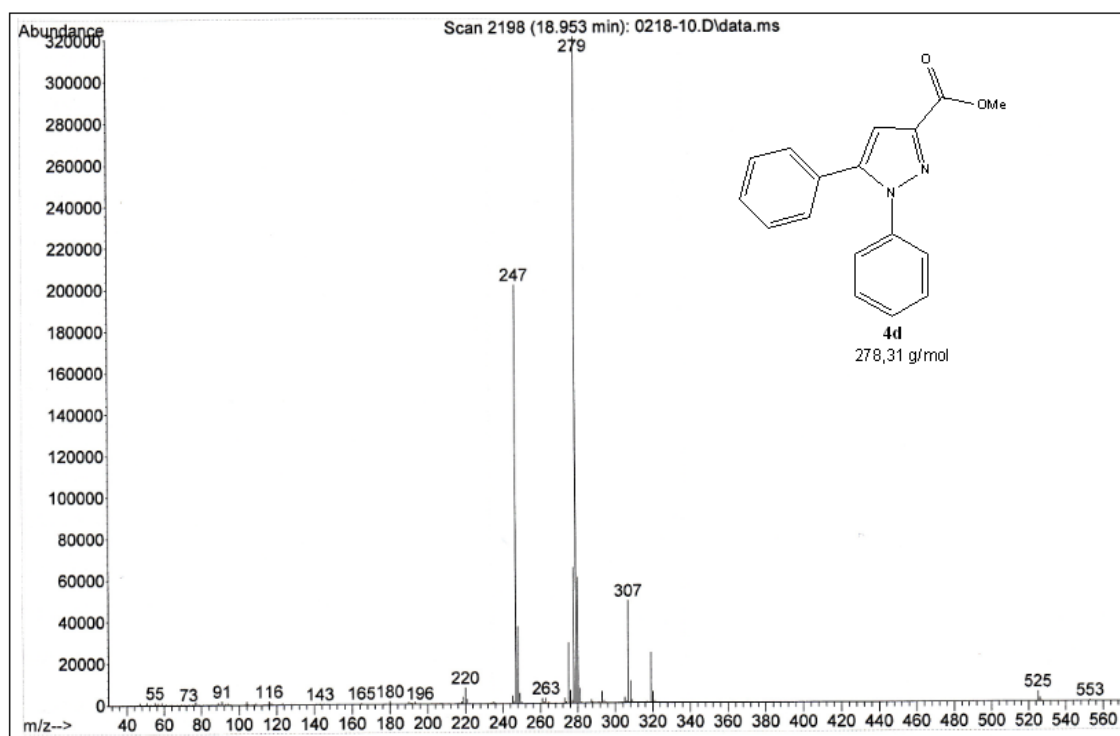


Figura 63 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-1*H*-1,5-difenilpirazol (**4d**).

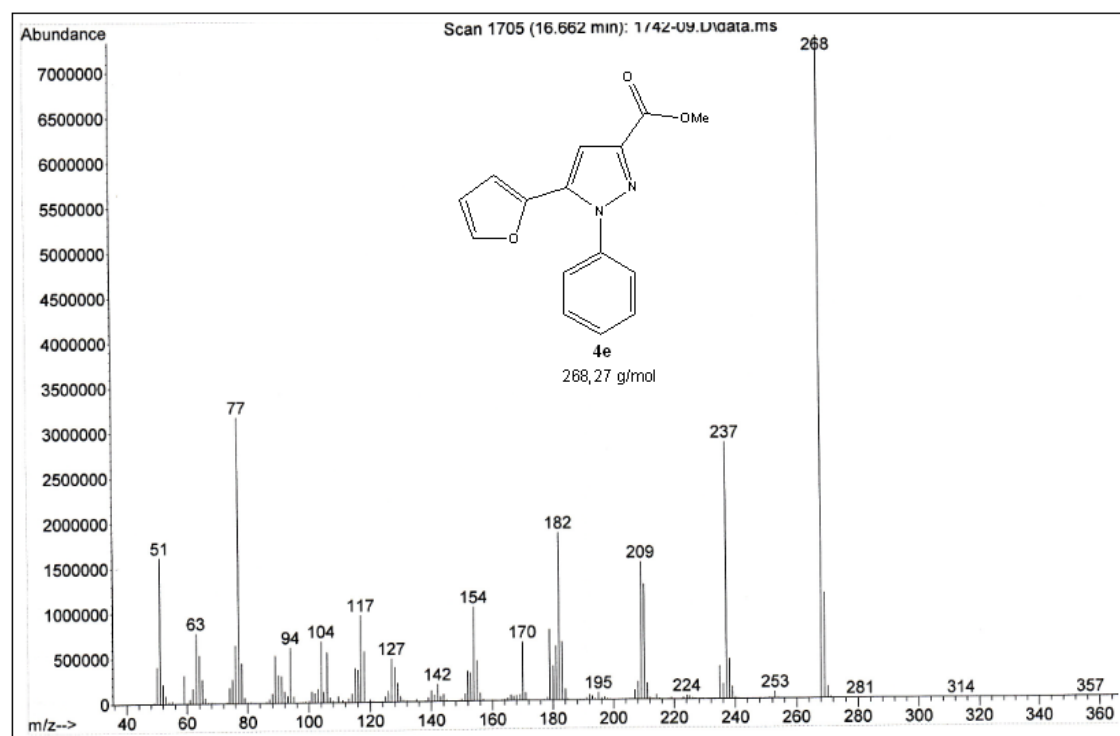


Figura 64 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-5-(fur-2-il)-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**).

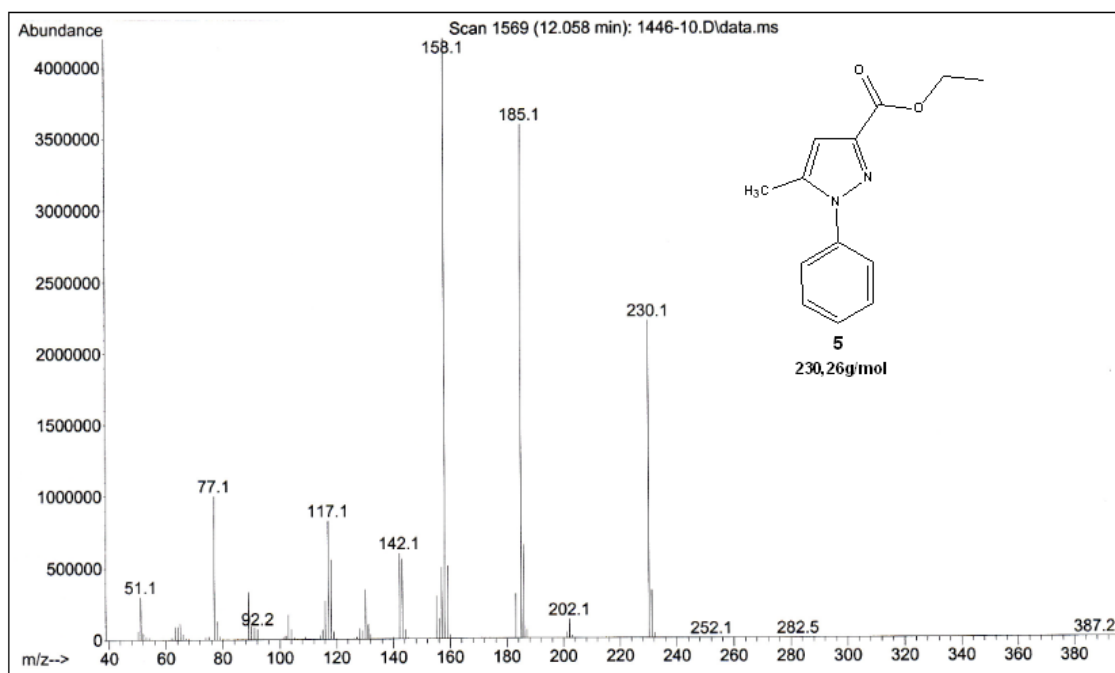


Figura 65 – Espectro de Massa do composto 3-carboxietil-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**5**).

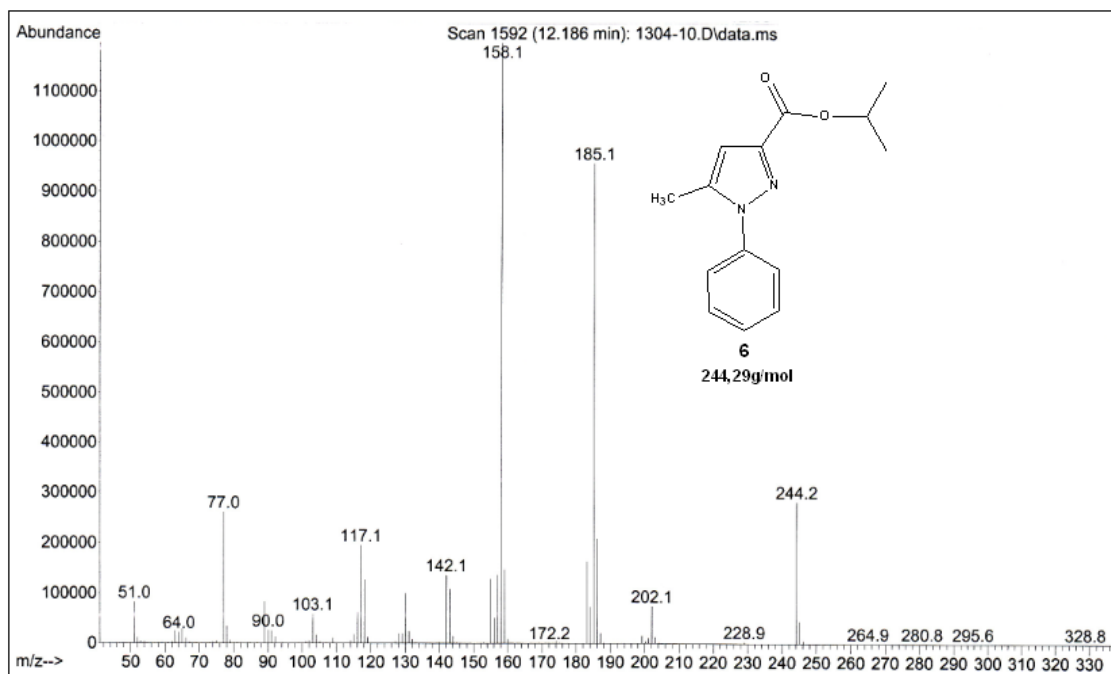


Figura 66 – Espectro de Massa do composto 3-(carboxiprop-2-il)-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**6**).

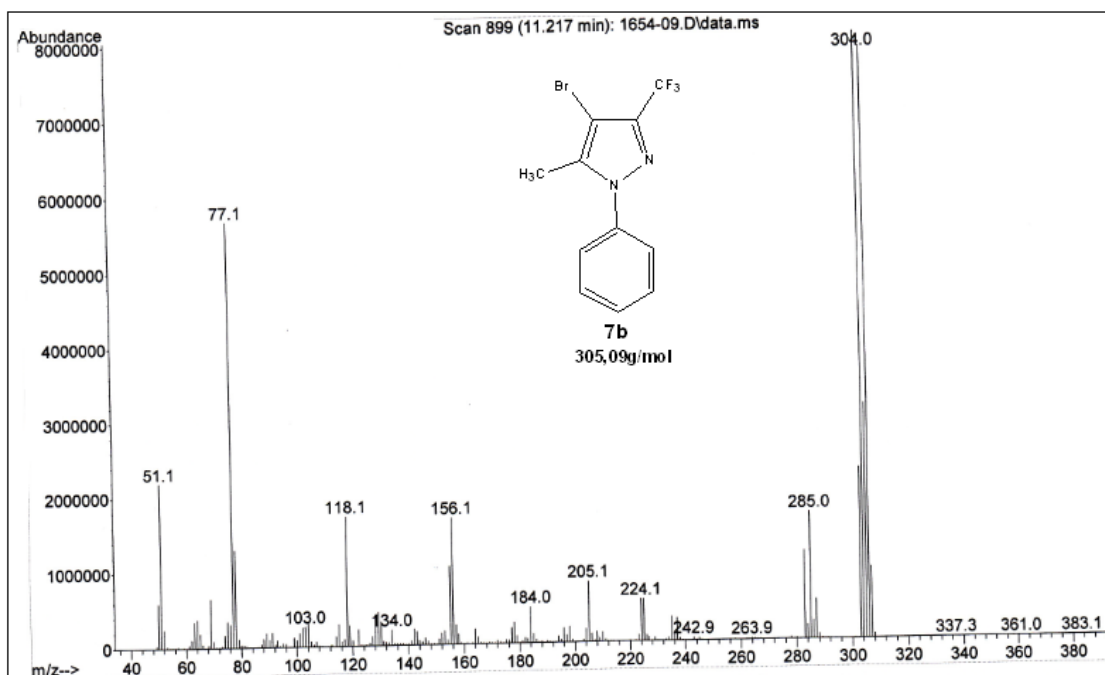


Figura 67 – Espectro de Massa do composto 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**7b**).

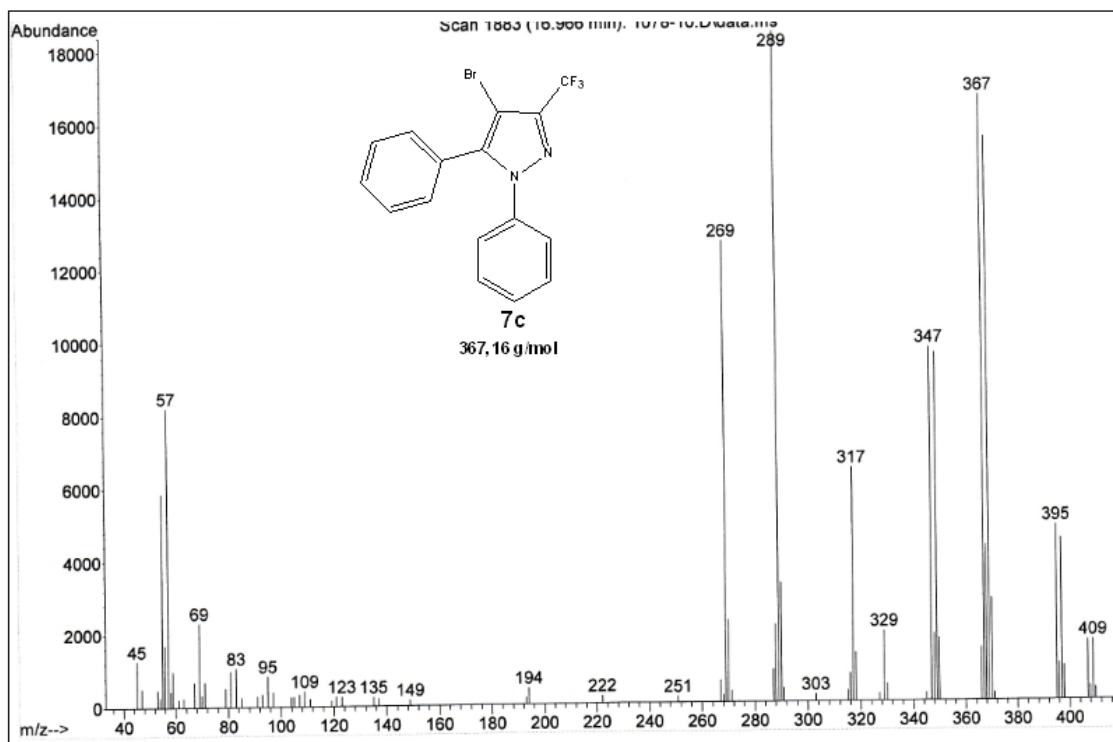


Figura 68 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-4-bromo-1*H*-1,5-difenilpirazol (**7c**).

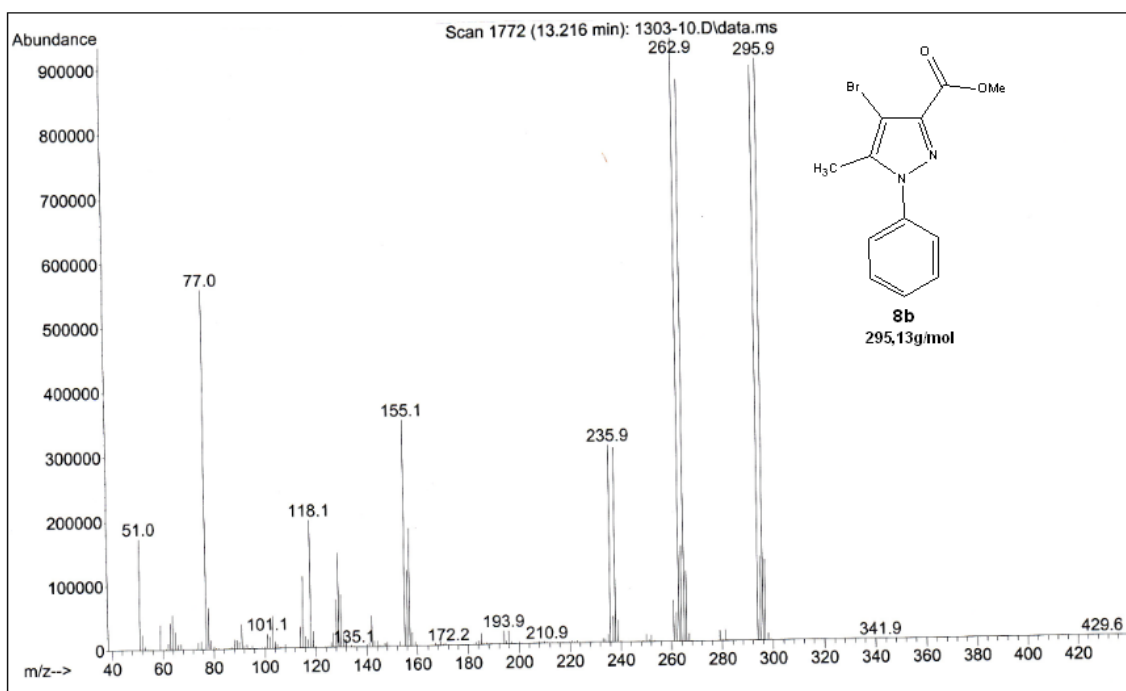


Figura 69 – Espectro de Massa do composto 3-carboxil-4-bromo-5-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**8b**).

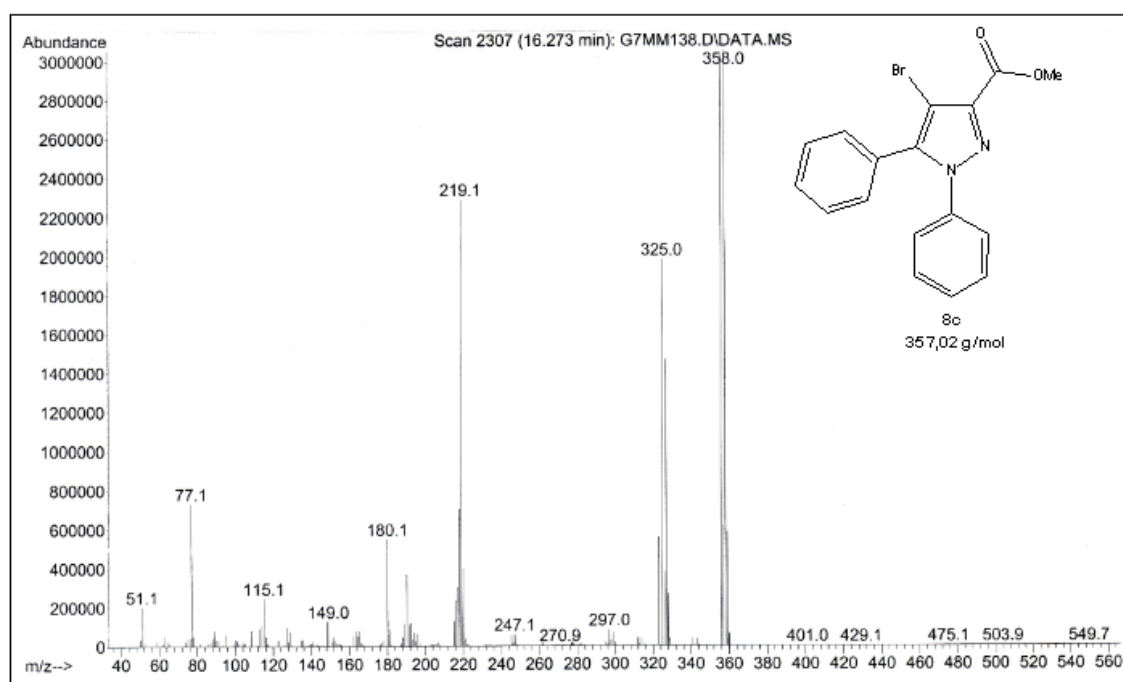


Figura 70 – Espectro de Massa do composto 3-carboximetil-4-bromo-1*H*-1,5-difenilpirazol (**8c**).