

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

**SÍNTESE DE 1*H*-PIRAZÓIS USANDO IRRADIAÇÃO
DE ULTRA-SOM E DE 2-PIRROLONAS DERIVADAS
DO ÁCIDO LEVULÍNICO**

TESE DE DOUTORADO

Lucas Pizzuti

**Santa Maria, RS, Brasil
2008**

**SÍNTESE DE 1H-PIRAZÓIS USANDO IRRADIAÇÃO DE
ULTRA-SOM E DE 2-PIRROLONAS DERIVADAS
DO ÁCIDO LEVULÍNICO**

por

Lucas Pizzuti

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria, como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Alex F. C. Flores

Santa Maria, RS, Brasil

2008

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE 1H-PIRAZÓIS USANDO IRRADIAÇÃO DE
ULTRA-SOM E DE 2-PIRROLONAS DERIVADAS
DO ÁCIDO LEVULÍNICO**

elaborada por
Lucas Pizzuti

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Alex F. C. Flores (Presidente/Orientador)



Prof. Dr. Claudio M. P. Pereira (UFPel)



Prof. Dr. Wilson J. Cunico Filho (UFPel)



Prof. Dr. Oscar E. Dorneles Rodrigues (UFSM)



Prof. Dr. Helio G. Bonacorso (UFSM)

Santa Maria, 25 de novembro de 2008.

RESUMO

SÍNTESE DE 1*H*-PIRAZÓIS USANDO IRRADIAÇÃO DE ULTRA-SOM E DE 2-PIRROLONAS DERIVADAS DO ÁCIDO LEVULÍNICO

AUTOR: Lucas Pizzuti

ORIENTADOR: Prof. Dr. Alex F. C. Flores

Este trabalho descreve a síntese de 4,5-diidropirazóis via metodologia sonoquímica a partir da reação de ciclocondensação de 1,3-diaril-2-propen-1-onas com cloridrato de aminoguanidina e tiosemicarbazida. Estas reações foram realizadas em etanol em períodos de tempo reduzidos em relação aos métodos descritos na literatura. Em seguida, apresenta a utilização do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila na síntese de uma série de dez 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas, semelhante a síntese de Paal-Knorr. Esta transformação pode ocorrer com ou sem o isolamento dos intermediários 7,7,7-tricloro-4-amino-6-oxo-4-heptenoatos de metila sem mudança significativa nos rendimentos. Posteriormente, foi verificado o potencial sintético das pirrolindin-2-onas triclorometilsubstituídas e trifluormetilsubstituídas previamente sintetizadas frente a reações de bromação, para a obtenção de oito 1-alquil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas. Esta reação ocorreu de maneira regioespecífica e com bons rendimentos. Finalmente, foram preparadas oito 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas a partir da eliminação de HBr das pirrolidin-2-onas bromadas.

Palavras-chave: 4,5-diidropirazóis, ultra-som, pirrolidin-2-onas, pirrol-2-onas

Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, 25 de novembro de 2008.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1*H*-PYRAZOLES BY ULTRASOUND IRRADIATION AND 2-PYRROLONES DERIVED FROM LEVULINIC ACID

AUTHOR: Lucas Pizzuti
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Alex F. C. Flores

This work describes the synthesis of 4,5-dihydropyrazoles through a sonochemical methodology, from the reaction of cyclocondensation of 1,3-diaryl-2-propen-1-ones with aminoguanidine hydrochloride and thiosemicarbazide. These reactions were carried out in ethanol in periods of reduced time concerning to the methods described in the literature. Then, it presents the use of methyl 7,7,7-trichloro-4-methoxy-6-oxo-4-heptenoate for the preparation of a series of ten 1-alkyl(aryl)-5-(3,3,3-trichloro-2-oxopropylidene)pyrrolidin-2-ones, like at a Paal-Knorr synthesis. This transformation can occur with or without isolation of intermediates methyl 4-alkyl(aryl)amino-7,7,7-trichloro-6-oxo-4-heptenoates without significant change in the yields. Subsequently, it was studied the synthetic potential of the previously synthesized pyrrolidin-2-ones front to bromination for getting eight new 1-alkyl(aryl)-4-bromo-5-(3,3,3-trihalo-2-oxopropylidene)pyrrolidin-2-ones. Bromination occurred in a regiospecific way at 4-position with good yields. Finally, 1-alkyl(aryl)-5-(3,3,3-trihalo-2-oxopropylidene)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones were obtained from the elimination of the HBr, in alkaline medium, of the brominated pyrrolidin-2-ones.

Keywords: 4,5-dihydropyrazoles, ultrasound, pyrrolidin-2-ones, pyrrol-2-ones

Post-Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, November 25th, 2008.

*Dedico esta tese à minha família
em retribuição ao incentivo incondicional.*

*À Jéssie, pelo amor, companheirismo
e compreensão.*

*Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores, pela confiança,
presteza e valorosa orientação, meus
sinceros agradecimentos.*

AGRADECIMENTOS

- Sobretudo, a Deus, por ter me dado saúde e força para enfrentar os momentos difíceis.
- À Dra. Darlene C. Flores pelas idéias e incentivo no início do trabalho;
- Ao amigo Claudio M. P. Pereira, pela orientação durante o período sanduíche no CEPEMA-USP;
- Aos professores do NUQUIMHE, Helio G. Bonacorso, Nilo Zanatta e, principalmente, ao Prof. Marcos A. P. Martins, pela co-orientação e contribuição na realização deste trabalho;
- Aos professores que participaram das bancas do exame de qualificação e da defesa: Claudio M. P. Pereira (UFPEL), Wilson J. Cunico Filho (UFPEL), Oscar E. D. Rodrigues (UFSM) e Helio G. Bonacorso (UFSM);
- Aos colegas e amigos do laboratório: Marcelo Rossatto, Luciana A. Piovesan, Pablo Machado, Patrick T. Campos, Fernanda A. Rosa, Emerson A. Guarda, Paulo H. Beck, Clarissa P. Frizzo, Dayse N. Moreira, Gabriela F. Fiss, Kelvis Longhi, Glauber R. Lima, Pamela S. Vargas, Leandro Frigo, Mauro J. Martins, Juliana L. Malavolta, Carolini F. Bacin, Alynne A. Souto e Bruna L. Kuhn.
- Aos alunos de iniciação científica, Ronan Sehnem, Carolini F. Bacin e, principalmente, à Juliana L. Malavolta e Paula Larangeira, pela grande ajuda na execução do trabalho experimental;
- À Maria Angélica, por ter me proporcionado a oportunidade de trabalhar no laboratório de RMN;
- Aos funcionários da Coordenação da Pós-Graduação, Ademir Sartori e Valéria Velásquez, pelo auxílio nas questões burocráticas;
- Aos funcionários do NAPO, pelas análises de espectrometria de massas;
- Aos funcionários do CEPEMA-USP.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Sonoquímica	7
2.2 Chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas	10
2.3 Obtenção de 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e emprego na síntese de compostos heterocíclicos	13
2.4 Síntese de 4,5-diidropirazóis a partir de chalconas	17
2.5 Síntese de alquilidenopirrolidin-2-onas e alquilidenopirrol-2-onas	21
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados	27
<i>3.1.1 Numeração dos compostos</i>	<i>27</i>
<i>3.1.2 Nomenclatura dos compostos</i>	<i>28</i>
3.2 Obtenção dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas 1a-n	36
3.3 Obtenção dos precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila 4,5	38
3.4 Síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-amidinopirazol 2a,b,d-f,h-n	40
3.5 Síntese de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazóis 3a-m	47
3.6 Síntese de 7,7,7-tricloro-4-amino-6-oxo-4-heptenoatos de metila 6a,c-j	54
3.7 Síntese de 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas 9a-j	64
3.8 Síntese de 1-alquil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas 10,11a,b,e,j	73
3.9 Síntese de 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-onas 12,13a,b,e,j	82

4 CONCLUSÕES	89
5 MATERIAIS E MÉTODOS	91
5.1 Reagentes e solventes utilizados	91
5.1.1 <i>Reagentes e solventes purificados</i>	91
5.1.2 <i>Reagentes e solventes não purificados</i>	91
5.2 Equipamentos utilizados	92
5.2.1 <i>Ultra-sonicador</i>	92
5.2.2 <i>Cromatógrafo a gás</i>	92
5.2.3 <i>Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear</i>	92
5.2.4 <i>Espectrômetro de massas de baixa resolução</i>	93
5.2.5 <i>Espectrômetro de massas de alta resolução</i>	93
5.2.6 <i>Espectrômetro de infravermelho</i>	93
5.2.7 <i>Difratômetro de raios-X</i>	93
5.2.8 <i>Análise Elementar</i>	94
5.2.9 <i>Ponto de fusão</i>	94
5.3 Métodos experimentais	94
5.3.1 <i>Procedimento geral de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas 1a-n</i>	94
5.3.2 <i>Procedimento geral de síntese dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila 4,5</i>	95
5.3.3 <i>Procedimento geral de síntese dos 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-amidinopirazóis 2a,b,d-f,h-n</i>	95
5.3.4 <i>Procedimento geral de síntese dos 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazóis 3a-m</i>	96
5.3.5 <i>Procedimento geral de síntese dos 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila 6a-c</i>	96
5.3.6 <i>Procedimento geral de síntese dos (S)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico 6d</i>	96

5.3.7 Procedimento geral de síntese dos 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila 6e-j	97
5.3.8 Procedimento geral de síntese das 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas 9a,c-j	97
5.3.9 Procedimento geral de síntese da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas 9b	97
5.3.10 Procedimento geral de síntese de 1-alquil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas 10,11a,b,e,j	98
5.3.11 Procedimento geral de síntese de 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-onas 12,13a,b,e,j	98
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
ANEXO I – ESPECTROS DE RMN	104
ANEXO II – ESPECTROS DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO	226
ANEXO III – ESPECTROS DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO	231
ANEXO IV – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO	258

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	29
Tabela 2	Tempos de reação e rendimentos dos precursores 1a-n	35
Tabela 3	Condições reacionais para a obtenção do composto 2a	40
Tabela 4	Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 2a,b,d-f,h-n	42
Tabela 5	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 2a,b,d-f,h-n	44
Tabela 6	Massas exatas dos compostos 2a,b,d-f,h-n	46
Tabela 7	Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 3a-m	48
Tabela 8	Comparação entre metodologia clássica e sonoquímica para obtenção dos compostos 3a,e,h	49
Tabela 9	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 3a-m	51
Tabela 10	Dados de espectroscopia de infravermelho dos compostos 3a-m	53
Tabela 11	Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos 3a-m	54
Tabela 12	Dados experimentais e de análise elementar dos compostos 6a,c-j e 7	57
Tabela 13	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 6a,c-j e 7	59
Tabela 14	Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos 6a,c-j	61
Tabela 15	Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 6d	62
Tabela 16	Comprimentos de ligação do composto 6d	63
Tabela 17	Ângulos de ligação do composto 6d	63
Tabela 18	Ângulos torsionais do composto 6d	64
Tabela 19	Dados sobre pontes de hidrogênio do composto 6d	64
Tabela 20	Rendimentos, pontos de fusão e análises elementares dos compostos 9a-j	66
Tabela 21	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 9a-j	67
Tabela 22	Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos 9a-j	70
Tabela 23	Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 9b	71
Tabela 24	Comprimentos de ligação do composto 9b	72

Tabela 25	Ângulos de ligação do composto 9b	72
Tabela 26	Ângulos torsionais do composto 9b	73
Tabela 27	Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 10,11a,b,e,j	75
Tabela 28	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 10,11a,b,e,j	77
Tabela 29	Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos 10,11a,b,e,j	79
Tabela 30	Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 10j	80
Tabela 31	Comprimentos de ligação do composto 10j	81
Tabela 32	Ângulos de ligação do composto 10j	81
Tabela 33	Ângulos torsionais do composto 10j	82
Tabela 34	Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 12,13a,b,e,j	83
Tabela 35	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 12,13a,b,e,j	86
Tabela 36	Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos 12,13a,b,e,j	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exemplos de pirazóis e derivados com atividade biológica.....	2
Figura 2	Exemplos de derivados pirrolínicos de ocorrência natural.....	3
Figura 3	Exemplos de pirrolidin-2-onas com aplicação na química medicinal.....	3
Figura 4	Pirrolidin-2-onas com atividade biológica promissora.....	4
Figura 5	Frequências sonoras (em Hz).....	7
Figura 6	Estrutura geral das chalconas.....	11
Figura 7	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a), em DMSO- <i>d</i> ₆	43
Figura 8	Espectro de RMN ¹³ C{H} a 75 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a), em DMSO- <i>d</i> ₆	44
Figura 9	Espectro de massas de alta resolução da 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a).....	46
Figura 10	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3a), em DMSO- <i>d</i> ₆	50
Figura 11	Espectro de RMN ¹³ C{H} a 75 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3a), em DMSO- <i>d</i> ₆	50
Figura 12	Espectro de infravermelho do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3a).....	53
Figura 13	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6a), em CDCl ₃	58
Figura 14	Espectro de RMN ¹³ C{H} a 100 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6a), em CDCl ₃	58
Figura 15	Representação em ORTEP da estrutura cristalina do composto 6d	62
Figura 16	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9b), em CDCl ₃	66
Figura 17	Espectro de RMN ¹³ C{H} a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9b), em CDCl ₃	67
Figura 18	Representação em ORTEP da estrutura cristalina do composto 9b	71
Figura 19	Possíveis sítios reativos nas 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas.....	74
Figura 20	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 4-bromo-1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10b), em CDCl ₃	76
Figura 21	Espectro de RMN ¹³ C{H} a 100 MHz da 4-bromo-1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10b), em CDCl ₃ ...	77

Figura 22	Representação em ORTEP da estrutura cristalina do composto 10j	80
Figura 23	Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13e), em CDCl_3	85
Figura 24	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13e), em CDCl_3	85
Figura 25	Espectro de HMBC da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13a), em CDCl_3	86
Figura 26	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a), em $\text{DMSO-}d_6$	105
Figura 27	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a), em $\text{DMSO-}d_6$	106
Figura 28	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2b), em $\text{DMSO-}d_6$	107
Figura 29	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2b), em $\text{DMSO-}d_6$	108
Figura 30	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2d), em $\text{DMSO-}d_6$	109
Figura 31	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2d), em $\text{DMSO-}d_6$	110
Figura 32	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2e), em $\text{DMSO-}d_6$	111
Figura 33	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2e), em $\text{DMSO-}d_6$	112
Figura 34	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2f), em $\text{DMSO-}d_6$	113
Figura 35	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2f), em $\text{DMSO-}d_6$	114
Figura 36	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2h), em $\text{DMSO-}d_6$	115
Figura 37	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2h), em $\text{DMSO-}d_6$	116
Figura 38	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2i), em $\text{DMSO-}d_6$	117
Figura 39	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2i), em $\text{DMSO-}d_6$	118
Figura 40	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2j), em $\text{DMSO-}d_6$	119
Figura 41	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2j), em $\text{DMSO-}d_6$	120
Figura 42	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2k), em $\text{DMSO-}d_6$	121

Figura 43	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2k), em DMSO- <i>d</i> ₆	122
Figura 44	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2l), em DMSO- <i>d</i> ₆	123
Figura 45	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2l), em DMSO- <i>d</i> ₆	124
Figura 46	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2m), em DMSO- <i>d</i> ₆	125
Figura 47	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2m), em DMSO- <i>d</i> ₆	126
Figura 48	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2n), em DMSO- <i>d</i> ₆	127
Figura 49	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2n), em DMSO- <i>d</i> ₆	128
Figura 50	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3a), em DMSO- <i>d</i> ₆	129
Figura 51	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3a), em DMSO- <i>d</i> ₆	130
Figura 52	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3b), em DMSO- <i>d</i> ₆	131
Figura 53	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3b), em DMSO- <i>d</i> ₆	132
Figura 54	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3c), em DMSO- <i>d</i> ₆	133
Figura 55	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3c), em DMSO- <i>d</i> ₆	134
Figura 56	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3d), em DMSO- <i>d</i> ₆	135
Figura 57	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3d), em DMSO- <i>d</i> ₆	136
Figura 58	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3e), em DMSO- <i>d</i> ₆	137
Figura 59	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3e), em DMSO- <i>d</i> ₆	138
Figura 60	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3f), em DMSO- <i>d</i> ₆	139
Figura 61	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3f), em DMSO- <i>d</i> ₆	140
Figura 62	Espectro de RMN ¹ H a 300 MHz do 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3g), em DMSO- <i>d</i> ₆	141
Figura 63	Espectro de RMN ¹³ C a 75 MHz do 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3g), em DMSO- <i>d</i> ₆	142

Figura 64	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3h), em DMSO- d_6	143
Figura 65	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3h), em DMSO- d_6	144
Figura 66	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3i), em DMSO- d_6	145
Figura 67	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3i), em DMSO- d_6	146
Figura 68	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3j), em DMSO- d_6	147
Figura 69	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3j), em DMSO- d_6	148
Figura 70	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3k), em DMSO- d_6	149
Figura 71	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3k), em DMSO- d_6	150
Figura 72	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3l), em DMSO- d_6	151
Figura 73	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3l), em DMSO- d_6	152
Figura 74	Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3m), em DMSO- d_6	153
Figura 75	Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1 <i>H</i>)-pirazol (3m), em DMSO- d_6	154
Figura 76	Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6a), em CDCl_3	155
Figura 77	Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6a), em CDCl_3	156
Figura 78	Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do 4-fenetilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6c).....	157
Figura 79	Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do ácido (<i>S</i>)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (6d), em CDCl_3	158
Figura 80	Espectro expandido de RMN ^1H a 400 MHz do ác. (<i>S</i>)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (6d), em CDCl_3	159
Figura 81	Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do ácido (<i>S</i>)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (6d), em CDCl_3	160
Figura 82	Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz do ácido (<i>S</i>)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (6d), em CDCl_3	161

Figura 83	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6e), em CDCl ₃	162
Figura 84	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6e), em CDCl ₃	163
Figura 85	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-(4-toluilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6f), em CDCl ₃	164
Figura 86	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4-(4-toluilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6f), em CDCl ₃	165
Figura 87	Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz do 4-(4-aminofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6g), em acetona- <i>d</i> ₆	166
Figura 88	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6h), em CDCl ₃	167
Figura 89	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6h), em CDCl ₃	168
Figura 90	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6i), em CDCl ₃	169
Figura 91	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6i), em CDCl ₃	170
Figura 92	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6j), em CDCl ₃	171
Figura 93	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6j), em CDCl ₃	172
Figura 94	Espectro de RMN ¹ H a 200 MHz do 3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-5-il)propanoato de metila (7), em CDCl ₃	173
Figura 95	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-5-il)propanoato de metila (7), em CDCl ₃	174
Figura 96	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9a), em CDCl ₃	175
Figura 97	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9a), em CDCl ₃	176
Figura 98	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9b), em CDCl ₃	177
Figura 99	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9b), em CDCl ₃	178
Figura 100	Espectro de RMN ¹ H a 200 MHz da 1-fenetil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9c), em CDCl ₃	179
Figura 101	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-fenetil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9c), em CDCl ₃	180
Figura 102	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do ácido (<i>S</i>)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico (9d), em	

	CDCl ₃	181
Figura 103	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do ácido (<i>S</i>)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico (9d), em CDCl ₃	182
Figura 104	Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz do ácido (<i>S</i>)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico (9d), em CDCl ₃	183
Figura 105	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9e), em CDCl ₃	184
Figura 106	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9e), em CDCl ₃	185
Figura 107	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-(4-metilfenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9f), em CDCl ₃	186
Figura 108	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-(4-metilfenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9f), em CDCl ₃	187
Figura 109	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9h), em CDCl ₃	188
Figura 110	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9h), em CDCl ₃	189
Figura 111	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9j), em CDCl ₃	190
Figura 112	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9j), em CDCl ₃	191
Figura 113	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10a), em CDCl ₃	192
Figura 114	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10a), em CDCl ₃	193
Figura 115	Espectro de RMN DEPT135 da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10a), em CDCl ₃	194
Figura 116	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10b), em CDCl ₃	195
Figura 117	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10b), em CDCl ₃	196
Figura 118	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 4-bromo-1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10e), em CDCl ₃	197
Figura 119	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 4-bromo-1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10e), em CDCl ₃	198
Figura 120	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 4-bromo-1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10j), em CDCl ₃	199
Figura 121	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 4-bromo-1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (10j), em CDCl ₃	200
Figura 122	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-	

	triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11a), em CDCl ₃	201
Figura 123	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11a), em CDCl ₃	202
Figura 124	Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11a), em CDCl ₃ ...	203
Figura 125	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11b), em CDCl ₃	204
Figura 126	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11b), em CDCl ₃	205
Figura 127	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-fenil-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11e), em CDCl ₃	206
Figura 128	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-fenil-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11e), em CDCl ₃	207
Figura 129	Espectro de RMN ¹ H a 200 MHz da 1-(4-bromofenil)-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11j), em CDCl ₃	208
Figura 130	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-4-bromo-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (11j), em CDCl ₃	209
Figura 131	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12b), em CDCl ₃	210
Figura 132	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12b), em CDCl ₃	211
Figura 133	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12e), em CDCl ₃	212
Figura 134	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12e), em CDCl ₃	213
Figura 135	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12j), em CDCl ₃	214
Figura 136	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12j), em CDCl ₃	215
Figura 137	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13a), em CDCl ₃	216
Figura 138	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13a), em CDCl ₃	217
Figura 139	Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13a), em CDCl ₃	218
Figura 140	Espectro de RMN ¹ H a 200 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13b), em CDCl ₃	219
Figura 141	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13b), em CDCl ₃	220
Figura 142	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-triclora-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13e), em CDCl ₃	221

Figura 143	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13e), em CDCl ₃	222
Figura 144	Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13e), em CDCl ₃	223
Figura 145	Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13j), em CDCl ₃	224
Figura 146	Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13j), em CDCl ₃	225
Figura 147	Espectro de massas de alta resolução do 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a).....	227
Figura 148	Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2b).....	227
Figura 149	Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2d).....	227
Figura 150	Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2e).....	228
Figura 151	Espectro de massas de alta resolução do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2h).....	228
Figura 152	Espectro de massas de alta resolução do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2i).....	228
Figura 153	Espectro de massas de alta resolução do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2k).....	229
Figura 154	Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2l).....	229
Figura 155	Espectro de massas de alta resolução do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2m).....	229
Figura 156	Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2n).....	230
Figura 157	Espectro de massas do 3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2a).....	232
Figura 158	Espectro de massas do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2b).....	232
Figura 159	Espectro de massas do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2d).....	233
Figura 160	Espectro de massas do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2e).....	233
Figura 161	Espectro de massas do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2f).....	234
Figura 162	Espectro de massas do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2h).....	234
Figura 163	Espectro de massas do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2i).....	235

Figura 164	Espectro de massas do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2k).....	235
Figura 165	Espectro de massas do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2l).....	236
Figura 166	Espectro de massas do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol (2m).....	236
Figura 167	Espectro de massas do composto 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3a).....	237
Figura 168	Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(2-tolil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3b).....	237
Figura 169	Espectro de massas do composto 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3c).....	238
Figura 170	Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3d).....	238
Figura 171	Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3e).....	239
Figura 172	Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3f).....	239
Figura 173	Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3g).....	240
Figura 174	Espectro de massas do composto 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3h).....	240
Figura 175	Espectro de massas do composto 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3i).....	241
Figura 176	Espectro de massas do composto 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3j).....	241
Figura 177	Espectro de massas do composto 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3k).....	242
Figura 178	Espectro de massas do composto 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3l).....	242
Figura 179	Espectro de massas do composto 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3m).....	243
Figura 180	Espectro de massas do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6a).....	243
Figura 181	Espectro de massas do 4-fenetilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6c).....	244
Figura 182	Espectro de massas do ácido (S)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (6d).....	244
Figura 183	Espectro de massas do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6e).....	245
Figura 184	Espectro de massas do 4-(4-toluilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6f).....	245

Figura 185	Espectro de massas do 4-(4-aminofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6g).....	246
Figura 186	Espectro de massas do 4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6h).....	246
Figura 187	Espectro de massas do 4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6i).....	247
Figura 188	Espectro de massas do 4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6j).....	247
Figura 189	Espectro de massas da 1-propil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9a).....	248
Figura 190	Espectro de massas da 1-benzil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9b).....	248
Figura 191	Espectro de massas da 1-fenetil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9c).....	249
Figura 192	Espectro de massas da 1-fenil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9e).....	249
Figura 193	Espectro de massas da 1-(4-toluil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9f).....	250
Figura 194	Espectro de massas da 1-(4-aminofenil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9g).....	250
Figura 195	Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9h).....	251
Figura 196	Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9j).....	251
Figura 197	Espectro de massas da 1-propil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-trifluoropropilideno)pirrolidin-2-ona (10a).....	252
Figura 198	Espectro de massas da 1-benzil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-trifluoropropilideno)pirrolidin-2-ona (10b).....	252
Figura 199	Espectro de massas da 1-fenil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-trifluoropropilideno)pirrolidin-2-ona (10e).....	253
Figura 200	Espectro de massas da 1-propil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (11a).....	253
Figura 201	Espectro de massas da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12b).....	254
Figura 202	Espectro de massas da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12e).....	254
Figura 203	Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (12j).....	255
Figura 204	Espectro de massas da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13a).....	255
Figura 205	Espectro de massas da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13b).....	256

Figura 206	Espectro de massas da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13e).....	256
Figura 207	Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona (13j).....	257
Figura 208	Espectro de infravermelho do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3a).....	259
Figura 209	Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3b).....	259
Figura 210	Espectro de infravermelho do 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3c).....	260
Figura 211	Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3d).....	260
Figura 212	Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3e).....	261
Figura 213	Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3f).....	261
Figura 214	Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3g).....	262
Figura 215	Espectro de infravermelho do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3h).....	262
Figura 216	Espectro de infravermelho do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3i).....	263
Figura 217	Espectro de infravermelho do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3j).....	263
Figura 218	Espectro de infravermelho do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3k).....	264
Figura 219	Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3l).....	264
Figura 220	Espectro de infravermelho do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (3m).....	265

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS

Compostos heterocíclicos vêm despertando grande interesse devido a sua aplicabilidade nos mais diversos campos da química moderna e a enorme variedade e complexidade estrutural, que possibilita gerar uma vasta série de novas estruturas com propriedades físicas e químicas diversas. Estes fatores justificam o incremento no número de heterociclos desenvolvidos nos últimos anos.

Há 30 anos, aproximadamente, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, com aplicação comprovada ou análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida, que oferecem, ainda, possibilidades de derivatizações para outras estruturas.

Dessa forma, nosso trabalho tem sido direcionado à obtenção sistemática de precursores β -alcoxiviniltrialometilcetonas, através da reação de acilação de enoléteres com agentes acilantes polialogenados. Os enoléteres, ao sofrerem a substituição eletrofílica no carbono beta com agentes acilantes trialometilados, fornecem séries de β -alcoxiviniltrialometilcetonas ou 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas. Estes blocos precursores 1,3-dieletrófilicos vêm sendo utilizados na obtenção de heterociclos de cinco, seis e sete membros via reações de ciclocondensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos, além de outros compostos alifáticos, os quais, na sua maioria, apresentam o grupo trialometil em sua estrutura.

Em 2008, decorrente da aprovação de projeto de doutorado-sanduíche, foi possibilitada a realização de parte do planejamento sintético no Centro de Capacitação e Pesquisas em Meio Ambiente (CEPEMA-USP). Dentre as linhas de pesquisa desenvolvidas no CEPEMA, a sonocatálise e química limpa são áreas exploradas, inclusive para a síntese de heterociclos.

Dentre os compostos heterocíclicos, merecem destaque os sistemas nitrogenados de cinco membros, especialmente os derivados de pirazóis e pirróis, os quais atraem o interesse de pesquisadores devido a sua importância medicinal e biológica. Embora pirazóis e derivados sejam raramente encontrados na natureza, eles são importantíssimos do ponto de vista biológico. Esta importância é evidenciada pelos exemplos de fármacos comerciais que contêm o anel pirazolínico

em sua estrutura. São eles, o Celecoxib (Celebra[®]) (Figura 1, **1**), um dos primeiros representantes da segunda geração de agentes antiinflamatórios não esteroidais e o Rimonabant (Figura 1, **2**), popularmente conhecido como “pílula da barriga”. Outro derivado pirazolínico é o Fipronil (Figura 1, **3**), de uso veterinário, eficiente no combate a carrapatos. Além desses a literatura relata, entre outros, a atividade promissora do 4,5-diidropirazol BW540C como antiinflamatório (Figura 1, **4**).

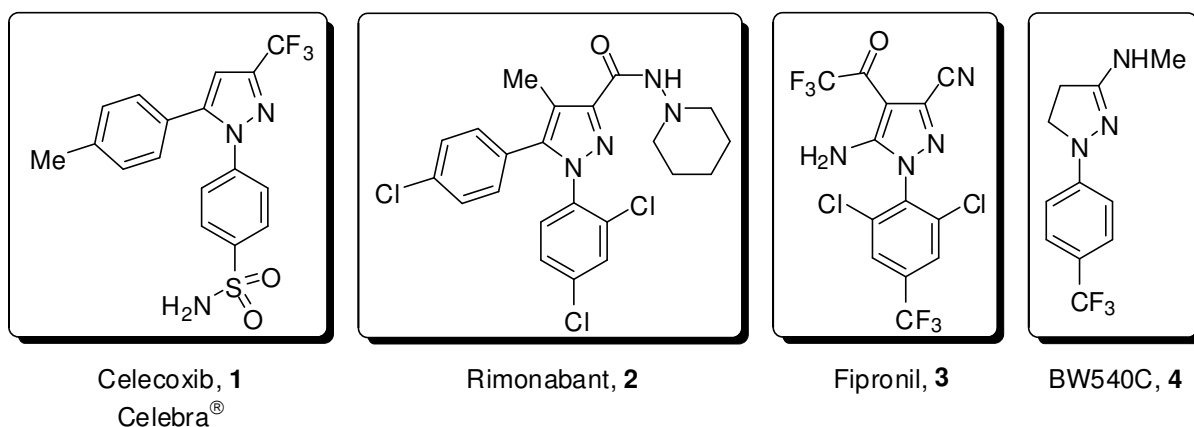


Figura 1: Exemplos de pirazóis e derivados com atividade biológica.

Enquanto os derivados pirazolínicos são raros naturalmente, os derivados pirrolínicos representam partes integrantes de alcalóides e toxinas, tais como a epolactaena (Figura 2, **1**),¹ a talaroconvultina A (Figura 2, **2**), a oteromicina (Figura 2, **3**), a preussina (Figura 2, **4**)² e a cilíndricina C (Figura 2, **5**)³.

Alguns exemplos de derivados de pirrolidin-2-onas têm especial significado por apresentarem bioatividade comprovada e já encontrarem-se disponíveis comercialmente. São eles, o Piracetam (Nootropil[®])⁴ e o Levetiracetam^{5,6,7} que possuem atividade nootrópica e antiepiléptica, respectivamente, e seus análogos (Figura 3).

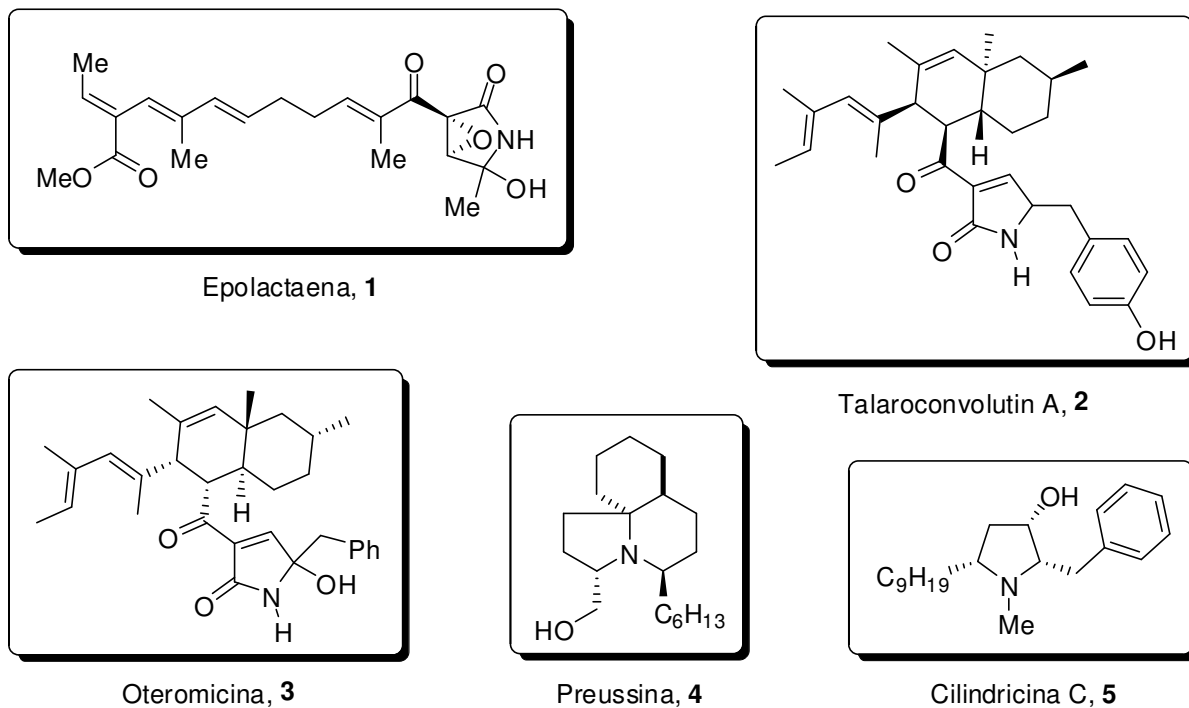


Figura 2: Exemplos de derivados pirrolínicos de ocorrência natural.

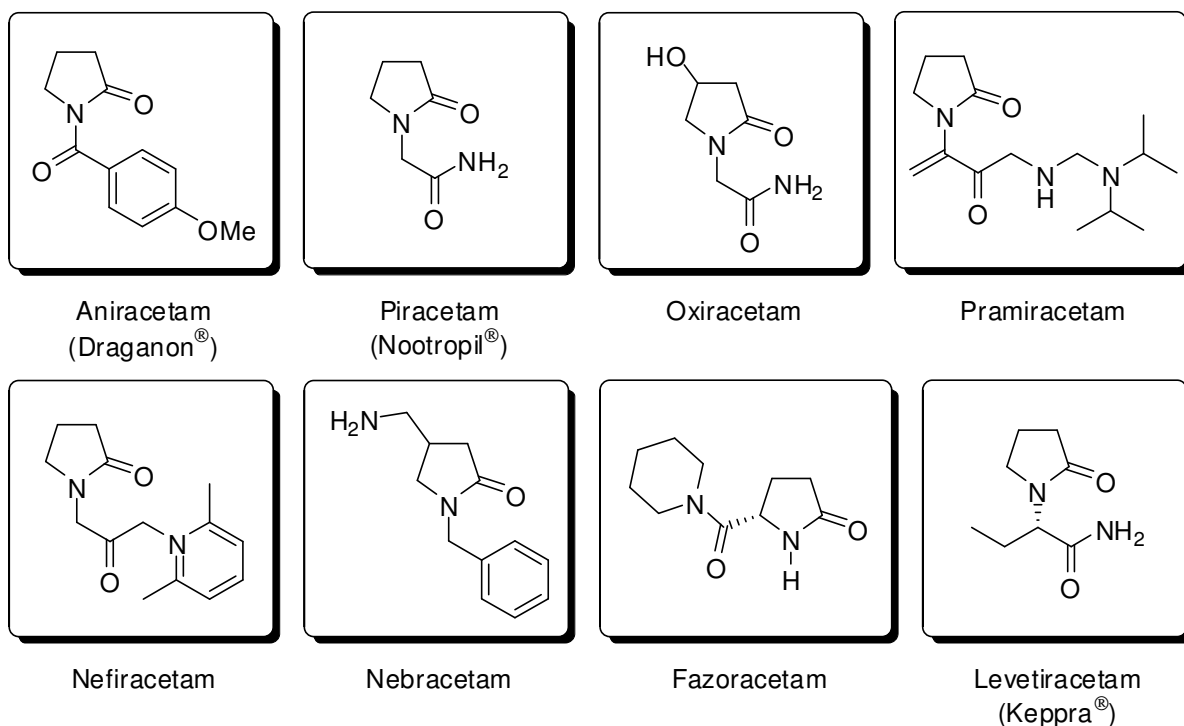


Figura 3: Exemplos de pirrolidin-2-onas com aplicação na química medicinal.

Outros derivados de pirrolidin-2-onas com atividade biológica promissora são a 8-aza-11-deoxiprostaglandina E₁ como agonista da EP₄ (Figura 4)⁸ e o DM 232

como um melhorador da cognição.⁹ Além desses encontramos também a *N*-(4-benzoilfenil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona, abridora dos canais de potássio (Figura 4).¹⁰ Uma série de pirrolidinonas derivadas da fenilalanina mostraram grande potência e seletividade como antagonistas do receptor melanocortin-4 humano e muitos deles apresentaram boa biodisponibilidade oral.¹¹ Uma série de *N*-arilpirrolidinonas representada pelo composto 1-(3-aminofenil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (Figura 4) foi caracterizada *in silico* como novos inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (NNRTIs, em inglês). A síntese e os estudos preliminares da relação estrutura-atividade comprovaram a expectativa e mostraram que esses compostos são altamente potentes contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).¹²

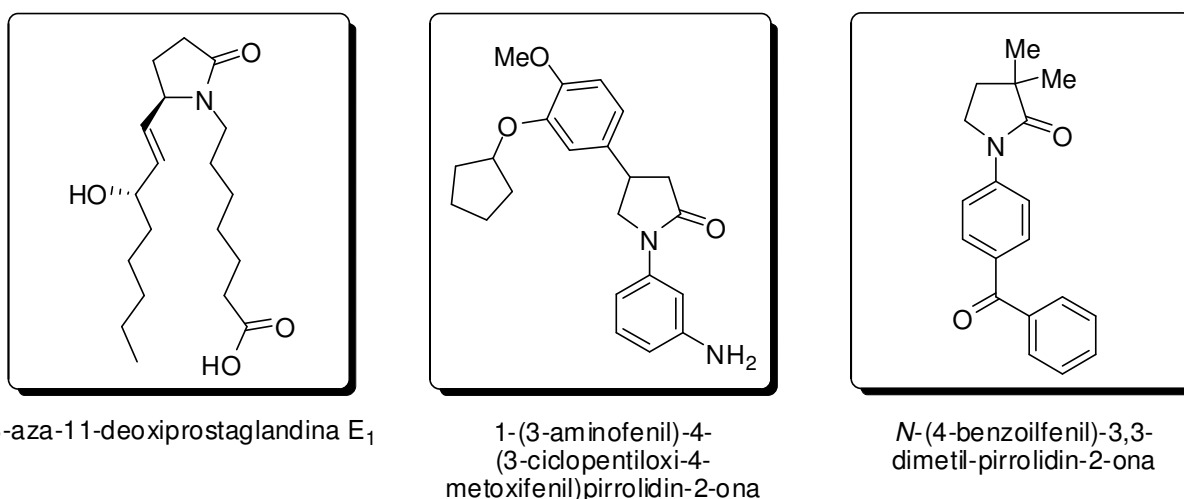
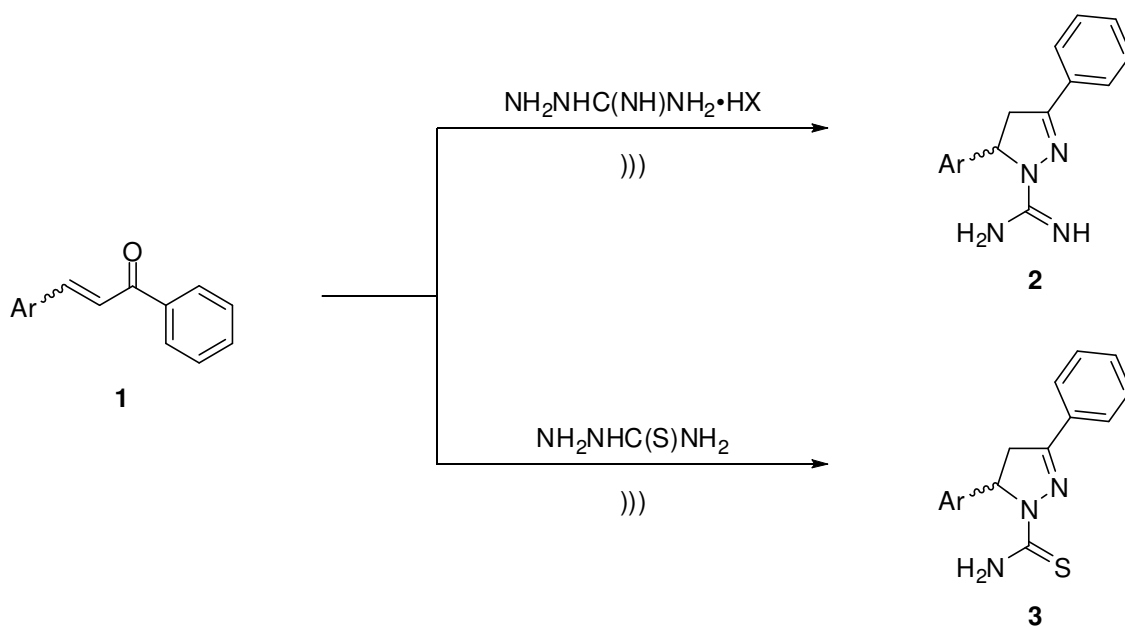


Figura 4: Pirrolidin-2-onas com atividade biológica promissora.

Do ponto de vista sintético, as pirrol-2-onas são importantes materiais de partida, visto que a porção lactâmica α,β -insaturada pode ser utilizada como aceptor de Michael para uma variedade de nucleófilos, incluindo carbânions estabilizados, nitrogênio nucleofílico ou diversos tipos de organocupratos. Adicionalmente, a ligação dupla do heterociclo é suscetível tanto à epoxidação quanto à hidroxilação, ambas levando a compostos polidroxilados. Produtos mais elaborados podem ser alcançados usando 3-pirrolidin-2-onas em reações de cicloadição.¹³

Portanto, dada a importância das classes de heterociclos supracitadas, neste trabalho elegemos dois sistemas carbonílicos de ampla e comprovada utilidade como precursores na síntese orgânica, com os seguintes propósitos:

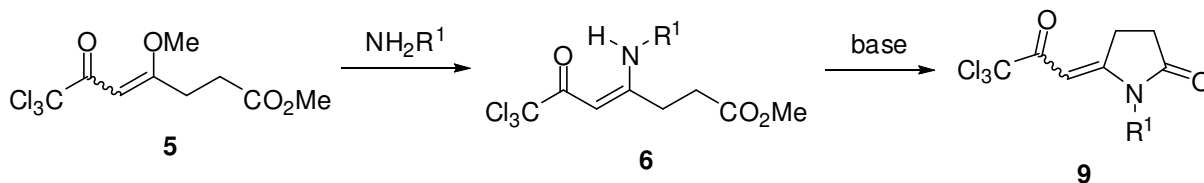
(1) Obter via sonocatálise, 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazóis e 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da reação de 1,3-diaril-2-propen-1-onas com sais de aminoguanidina e tiosemicarbazida, respectivamente (Esquema 1);



Ar = C₆H₅, 2-MeC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂

Esquema 1

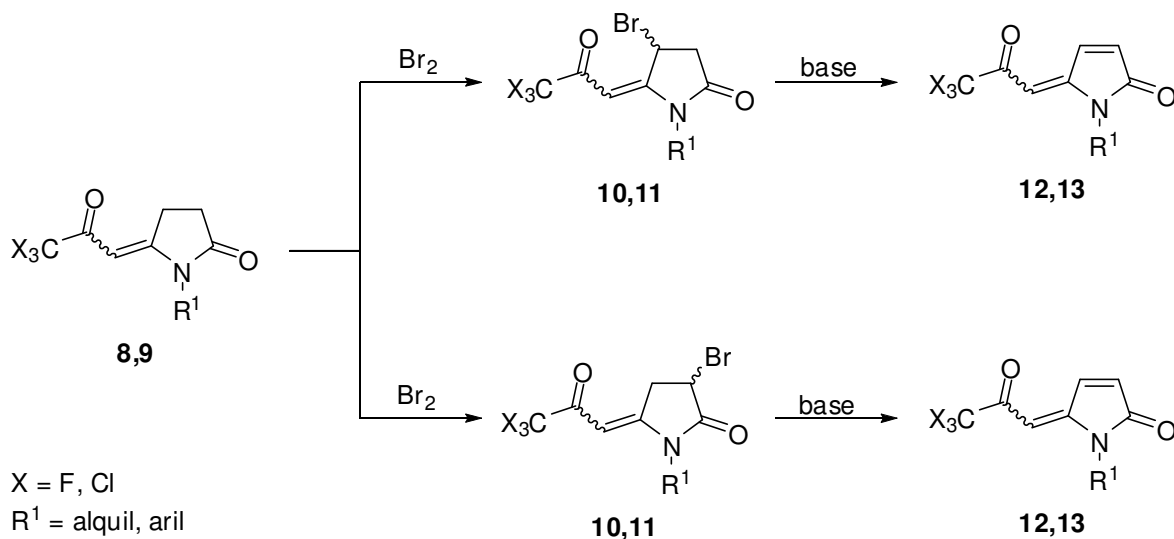
(2) Sintetizar uma série de β-enaminocetonas a partir da reação de 7,7,7-tricloro-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com aminas primárias alquílicas e arílicas e explorar a reatividade destes sistemas frente a ciclização intramolecular, para a preparação de 5-alkilidenpirrolidin-2-onas (Esquema 2);



R¹ = alquil, aril

Esquema 2

(3) Verificar a regioquímica das reações de bromação das 5-alquilidenopirrolidin-2-onas para a síntese de 5-alquilidenopirrolidin-2-onas bromadas e utilizá-las para a obtenção de 5-alquilideno-1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas trialometiladas via eliminação de HBr (Esquema 3).



Esquema 3

2 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas especificamente ao trabalho desenvolvido nesta tese, a fim de localizá-lo no contexto geral da síntese orgânica. Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre o emprego do ultra-som na síntese orgânica, seguida pelas metodologias de obtenção dos materiais de partida. Posteriormente, serão enfatizadas rotas sintéticas de 4,5-diidropirazóis, 5-alquilidenopirrolidin-2-onas e 5-alquilidenopirrol-2-onas.

2.1 Sonoquímica

Sonoquímica é a denominação geral dos estudos sobre a aplicação e os efeitos da onda ultra-sonora nos sistemas químicos. O ultra-som compreende ondas com freqüências maiores que 20 KHz e estão acima do limite da audição humana (Figura 5).

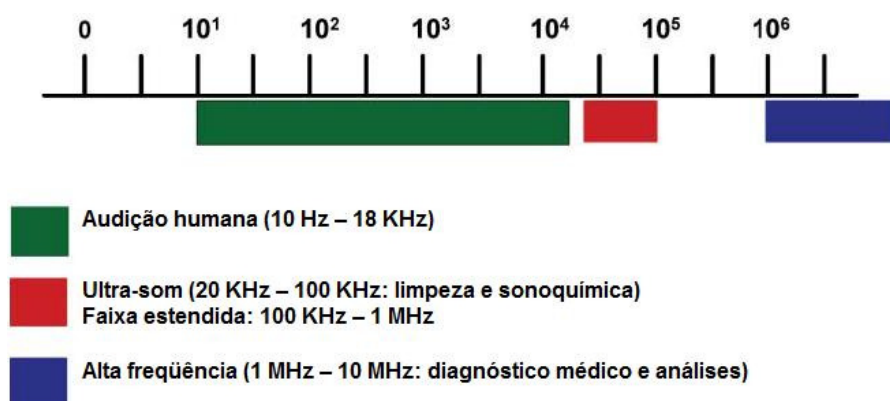


Figura 5: Freqüências sonoras (em Hz).

A aplicação do ultra-som se faz presente em diversas áreas da química, tais como química de alimentos, ciência de materiais, aerogéis, química medicinal, química orgânica e de organometálicos.

Mais de 80 anos se passaram desde que Richards e Loomis publicaram o primeiro trabalho descrevendo a influência do ultra-som na velocidade das reações. No entanto, este recebeu pouca atenção, pois foram utilizadas ondas de freqüências

muito altas, o que era incomum nos anos de 1920. Segundo recente revisão de Cravotto e Cintas,¹⁴ foi na década de 1980, com o trabalho de Luche e Damiano, no qual ocorreu a preparação sonocatalisada de reagentes de Grignard e organolítio e seu acoplamento com carbonilas, juntamente com a dealogenação redutiva de dibromocetonas com mercúrio disperso por ultra-som, que foram dados os primeiros passos na sonoquímica moderna. Depois disso, aplicações recentes e inovadoras na síntese orgânica têm surgido, ilustrando o caráter mais brando e não poluente dessas ondas, o que lhe caracteriza como importante ferramenta da Química Verde.

No que diz respeito aos benefícios proporcionados pelo uso do ultra-som podemos citar: baixo nível de resíduos, economia de reagentes e energia, possibilidade de mudança no curso da reação para alcançar nova seletividade, aumentos de velocidade, rendimento e seletividade e a possibilidade de utilização de reagentes não-clássicos ou obtidos de maneira não-usual, como a água, por exemplo. Exemplos dessas vantagens podem ser encontrados na interessante revisão de Cintas e Luche.¹⁵

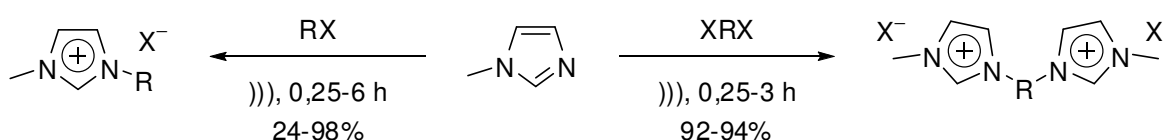
O fenômeno responsável pelo efeito da onda ultra-sônica nos sistemas químicos é denominado *cavitação*. Uma onda acústica consiste em compressões e rarefações sucessivas no meio propagador ao longo da direção de propagação. Quando uma grande pressão negativa é aplicada a um líquido, as forças de van der Waals intermoleculares não são suficientemente fortes para manter a coesão, formando-se pequenas cavidades ou microbolhas de gás. A rápida nucleação, crescimento e colapso dessas microbolhas constituem o fenômeno da cavitação. Duas teorias foram propostas para explicar como esse fenômeno age: a teoria do “*hot spot*” (lugar quente) e a teoria das descargas elétricas. A maior parte das evidências experimentais apóia a primeira, embora, dada a natureza complexa da cavitação, os fenômenos elétricos não podem ser completamente excluídos. De acordo com a teoria térmica do “*hot spot*”, temperaturas e pressões locais extremas são produzidas no interior das cavidades e nas suas interfaces quando elas colapsam. Estima-se que a temperatura atinja a faixa entre 4500 e 5000 K, enquanto a pressão alcança aproximadamente 1700 atm. Esse processo de alta energia supre a energia cinética necessária às reações químicas.¹⁴

Os dois principais equipamentos utilizados como fontes de ultra-som na síntese orgânica são banhos de ultra-som e sondas ultra-sônicas, que operam normalmente com frequências de 40 e 20 KHz, respectivamente. O primeiro é mais

comumente encontrado por ser mais barato, no entanto, a quantidade de energia que alcança o meio reacional é pequena. Os sistemas de sonda ultra-sônica são mais eficientes, pois permitem que a energia acústica seja introduzida diretamente no sistema da reação. Além disso, a potência pode ser ajustada.¹⁶

Nos últimos anos, processos que utilizam o ultra-som para acelerar reações de obtenção de compostos heterocíclicos têm aparecido com muita frequência na literatura. Algumas dessas técnicas foram selecionadas e serão apresentadas a seguir.

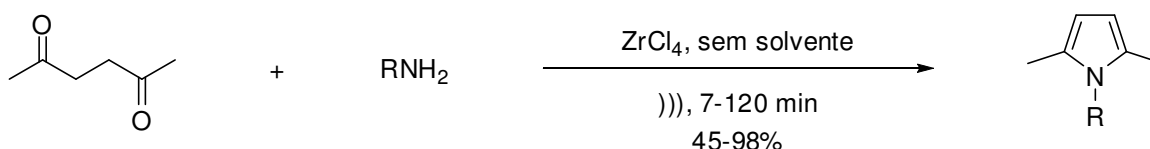
Uma metodologia eficiente e limpa foi desenvolvida por Varma e colaboradores, em 2002, para a síntese de líquidos iônicos através da reação de 1-metilimidazol com haletos e dialetos de alquila terminais em um banho de ultra-som e sem solventes (Esquema 4).¹⁷



X = Cl, Br, I
R = alquil

Esquema 4

Em 2008, Zhang e colaboradores adaptaram a metodologia de Paal-Knorr e desenvolveram um método sem solventes para obtenção de pirróis *N*-substituídos sob irradiação de ultra-som e utilizando $ZrCl_4$ como catalisador. Comparado com métodos conhecidos, esse apresentou rendimentos de bons a excelentes em tempos de reação menores (Esquema 5).¹⁸

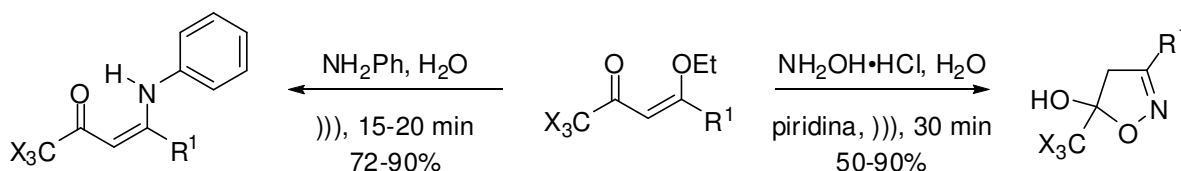


R = alquil, aril, heteroaril

Esquema 5

Martins e colaboradores, em 2006, desenvolveram uma técnica simples para a obtenção de 4,5-diidroisoxazóis e β -enamino cetonas trialometilsubstituídas pela reação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com cloridrato de hidroxilamina e

anilina, respectivamente, usando água como solvente e sonicação. Foram alcançados rendimentos de moderados a bons em tempos de reação muito curtos (Esquema 6).¹⁹

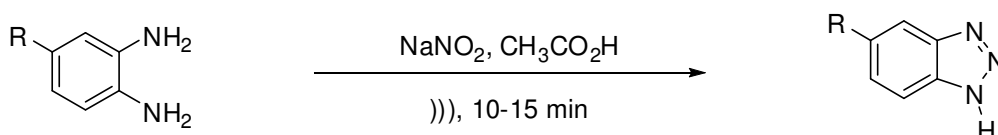


X = F, Cl

R¹ = H, alquil, aril

Esquema 6

A preparação de benzotriazóis via sonoquímica também foi realizada por Pereira e colaboradores, em 2007. O ultra-som promoveu a ciclização de *o*-fenilenodiaminas com nitrito de sódio em ácido acético. A grande vantagem dessa metodologia foi a rapidez do processo quando comparada com as 24 horas necessárias pelas metodologias clássicas (Esquema 7).²⁰



R = H, Me, Cl, C₆H₅

Esquema 7

2.2 Chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas

Os membros da família da chalcona ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas são cetonas α,β -insaturadas que apresentam a estrutura geral apresentada na Figura 6, onde os substituintes Ar são grupamentos aromáticos.

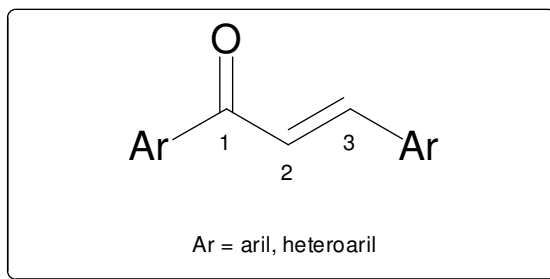
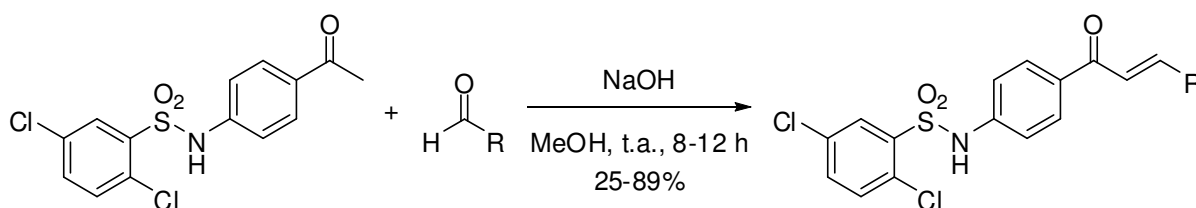


Figura 6: Estrutura geral das chalconas.

Chalconas têm atraído grande atenção devido às suas aplicações como agentes anticâncer, antiinflamatórios, bactericidas, antivirais, antiprotozoários e inseticidas.²¹ Além da importância destes compostos na química medicinal eles são muito aplicados na síntese orgânica como blocos construtores de diversos derivados, devido à reatividade de seus dois carbonos eletrofílicos. Dentre os compostos que são derivados das chalconas, podemos destacar: epóxidos, aziridinas, pirazóis, isoxazóis, flavonas e piridinas.²²

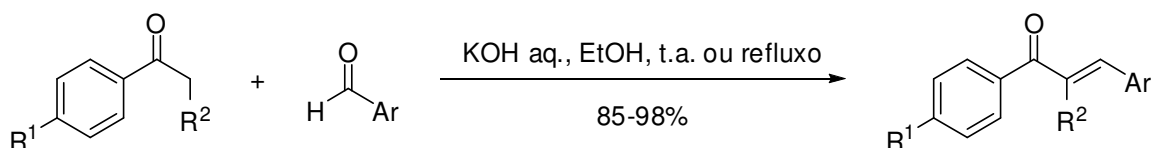
As chalconas ocorrem naturalmente ou são comumente sintetizadas via condensação de Claisen-Schmidt entre derivados de acetofenonas e benzaldeídos, catalisada por bases. Devido ao vasto espectro de aplicações e versatilidade das chalconas na síntese orgânica, inúmeros trabalhos de preparação dessas moléculas têm sido publicados, tanto utilizando métodos tradicionais, já bem estabelecidos, quanto empregando inovações, como reações sonocatalisadas²³ e síntese paralela automatizada.²⁴ Nesta seção, serão apresentados alguns exemplos recentes de síntese de chalconas, a fim de ilustrar a grande variedade estrutural que pode ser obtida por estes métodos.

Uma série de sulfonamido-chalconas foi preparada por Domínguez e colaboradores, em 2005, e sua atividade contra culturas do parasita *Plasmodium falciparum*, causador da malária em humanos, foi testada (Esquema 8). O estudo mostrou que algumas chalconas foram mais ativas que a cloroquina, utilizada como padrão nos testes.²⁵



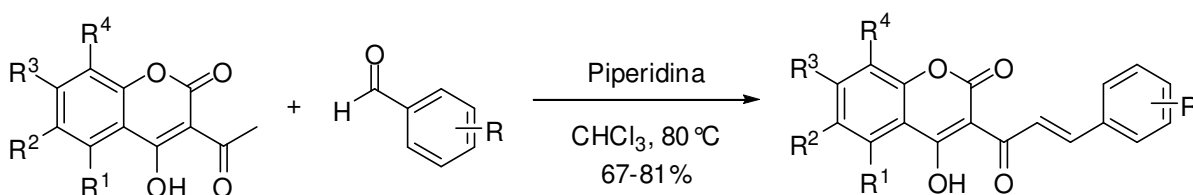
Esquema 8

Em 2006, Modzelewska e colaboradores sintetizaram uma série de novas chalconas (Esquema 9) e investigaram a atividade anticarcinogênica contra linhagens de células cancerígenas humanas da mama e do cólon. Algumas delas inibiram preferencialmente o crescimento das células doentes, em concentrações micro e nanomolares, quando comparadas com células normais.²⁶



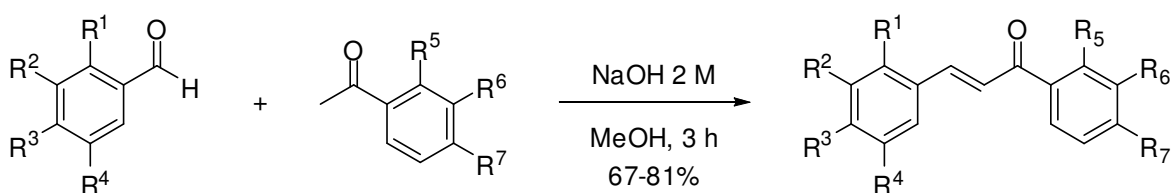
Esquema 9

Trivedi e colaboradores, em 2007, sintetizaram uma série de cumarinil-chalconas e testaram a possível atividade contra o HIV (Esquema 10). O método de síntese foi efetivo em termos dos tempos de reação e rendimentos dos produtos, no entanto, os compostos não apresentaram atividade antiviral.²⁷



Esquema 10

No mesmo ano, Sivakumar e colaboradores prepararam chalconas com diferentes substituições nos dois anéis aromáticos e realizaram testes de atividade antimicrobacteriana (Esquema 11). No mesmo trabalho desenvolveram estudos de QSAR. Os resultados mostraram que a hidrofobicidade e a solubilidade dos compostos são fatores que influenciam na atividade.²⁸

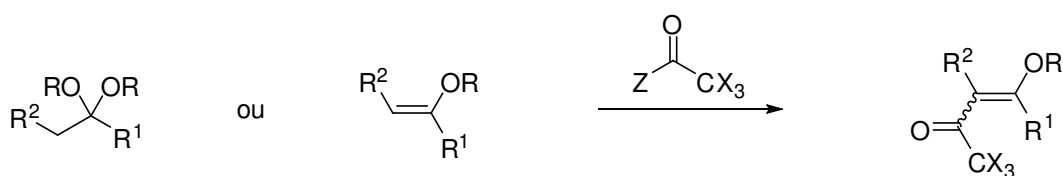


Esquema 11

2.3 Obtenção de 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e emprego na síntese de compostos heterocíclicos

Nesta seção serão apresentados alguns trabalhos do nosso grupo de pesquisa que têm relação com o objeto de estudo desta tese, desde a obtenção dos precursores até a síntese de análogos dos compostos aqui descritos.

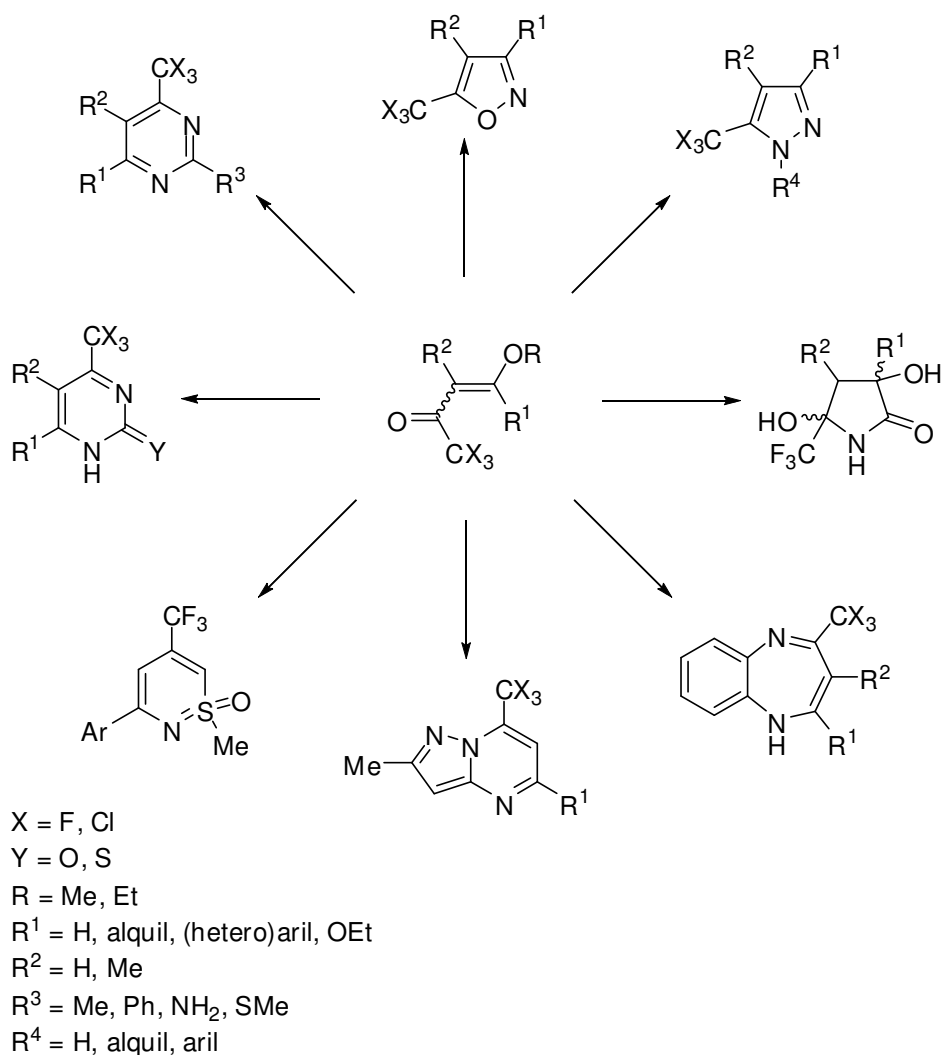
Como foi explanado brevemente na introdução, nosso grupo de pesquisa tem se especializado na obtenção de precursores trialometilados e sua aplicação na síntese de compostos heterocíclicos. Nas últimas três décadas o NUQUIMHE tem sistematizado o método de acilação de enoléteres com acilantes trialogenados, gerando uma série ampla de β -alcoxivinilcetonas trialometil substituídas com diferentes substituintes R^1 e R^2 (Esquema 12).



R = Me, Et
 R^1 = H, alquil, (hetero)aril, OEt
 R^2 = H, Me
 X = F, Cl
 Z = (CF₃CO)O, Cl

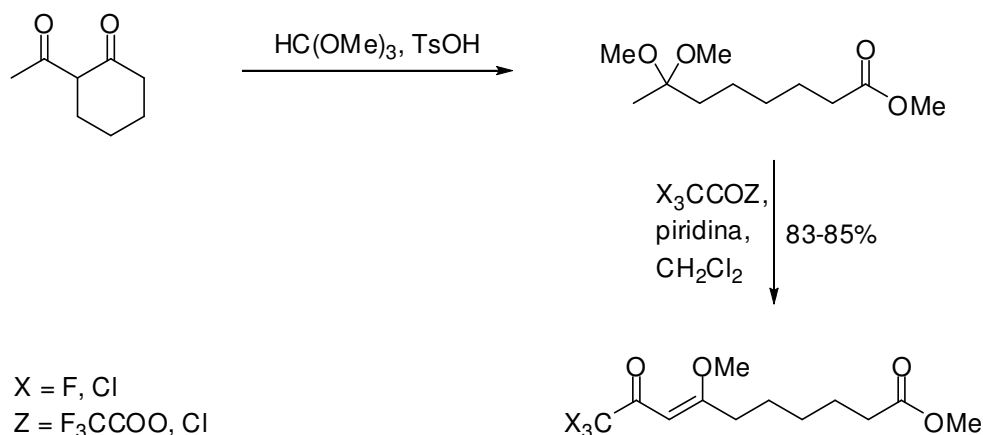
Esquema 12

Estes compostos, que apresentam diferentes reatividades entre o carbono- β e o carbono carbonílico, têm sido empregados na obtenção regioespecífica de várias classes de heterociclos de cinco, seis e sete membros (Esquema 13). Para uma revisão mais detalhada sobre estes métodos, recomenda-se a consulta de um importante trabalho de revisão, de Martins e colaboradores.²⁹



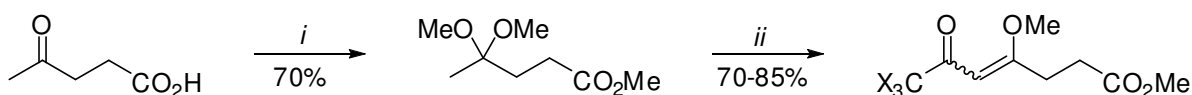
Esquema 13

A obtenção de β -alcoxivinilcetonas trialometil substituídas, contendo a porção éster ao fim de uma cadeia carbônica, não é novidade em nosso grupo. Em trabalho publicado em 1999, foi relatada a síntese de 10,10,10-trialo-9-oxo-7-metóxi-7-decenoatos de metila pela acilação do 7,7-dimetoxioctanoato de metila obtido via reação da 2-acetilciclohexanona com trimetil ortoformiato e ácido *p*-toluenossulfônico (Esquema 14).³⁰



Esquema 14

A síntese dos precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila utilizados nesta tese tiveram sua síntese relatada em recente trabalho do nosso grupo, no qual o ácido levulínico foi utilizado como material de partida.³¹ Este reagiu com 2,5 equivalentes de trimetil ortoformiato levando à esterificação e acetalização em um único passo. Em seguida o 7,7-dimetoxipentanoato de metila foi acilado com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila (Esquema 15).



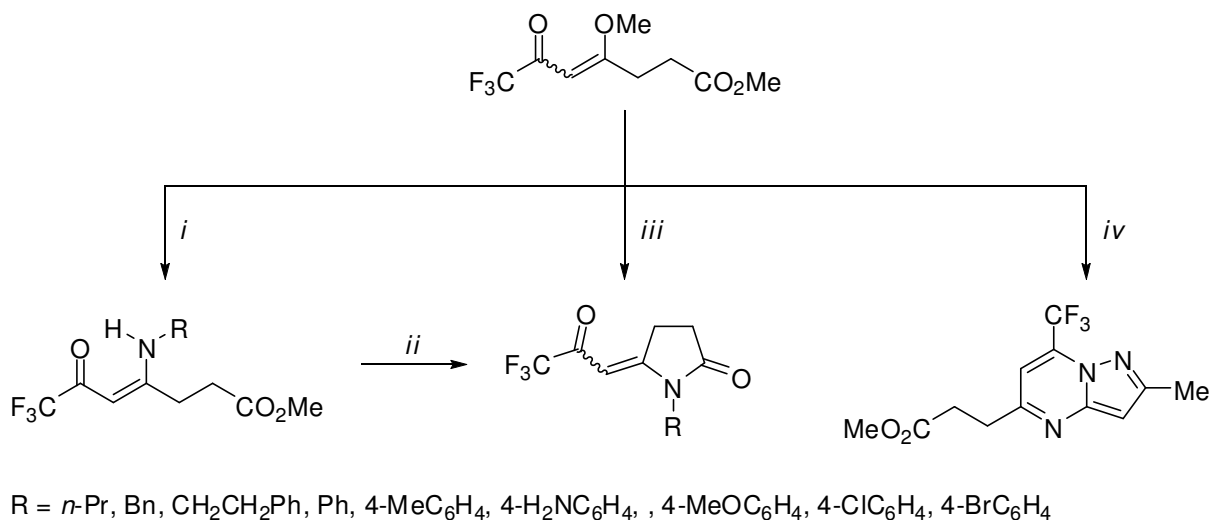
$\text{X} = \text{F}, \text{Cl}$

i. 2,5 $\text{CH}(\text{OMe})_3$, *p*-TsOH, t.a., 24 h.

ii. $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ou CCl_3COCl , piridina, CH_2Cl_2 ou CHCl_3 , -10 a 0°C (4 h), t.a., 20 h.

Esquema 15

Nesse mesmo trabalho, os 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila foram utilizados na obtenção de 7,7,7-trifluor-4-amino-6-oxo-4-heptenoatos de metila para posterior transformação destes intermediários em 1-alkil(aril)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas, via ciclização intramolecular catalisada por trietilamina (Esquema 16).^{31,32}



i. RNH₂, MeCN, t.a.-refluxo, 4-6 h

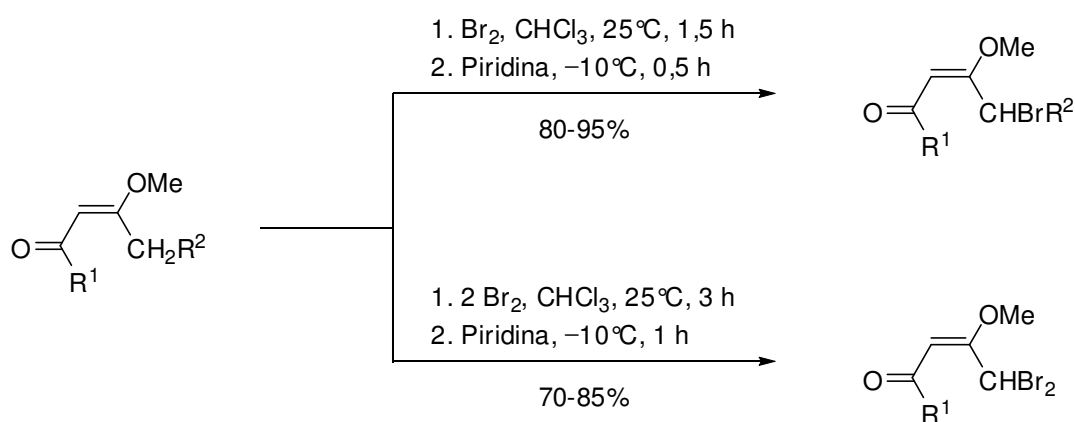
ii. TEA, MeCN, refluxo, 24 h

iii. 1) RNH₂, MeCN, t.a.-refluxo, 4-6 h; 2) TEA, MeCN, refluxo, 24 h

iv. 3-amino-5-metilpirazol, MeCN, refluxo, 6 h

Esquema 16

Nossa experiência com reações de bromação na posição alílica de compostos carbonilados também pode ser evidenciada por trabalho publicado em 2002, no qual uma série de compostos mono- e dibromados foram obtidos pela reação regioespecífica de β -alcoxiviniltrialometilcetonas com bromo elementar em clorofórmio (Esquema 17).³³



R¹ = CF₃, CCl₃, CF₂Cl, C₂F₅

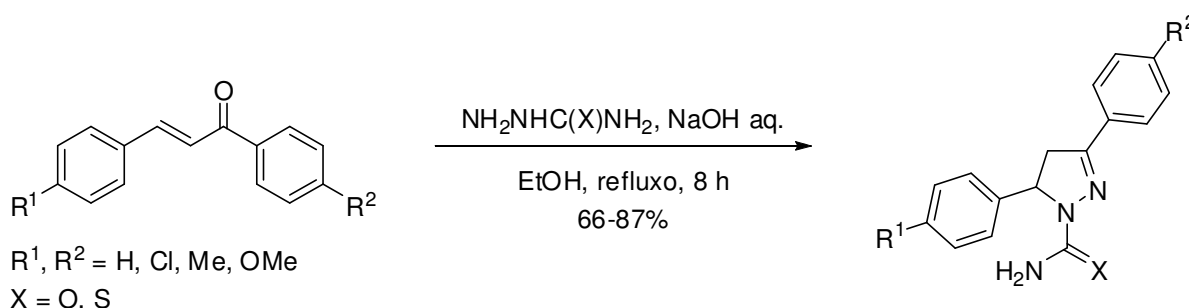
R² = H, Me, CH₂(CH₂)₃CO₂Me, CH₂C(OMe)=CHC(O)R¹

Esquema 17

2.4 Síntese de 4,5-diidropirazóis a partir de chalconas

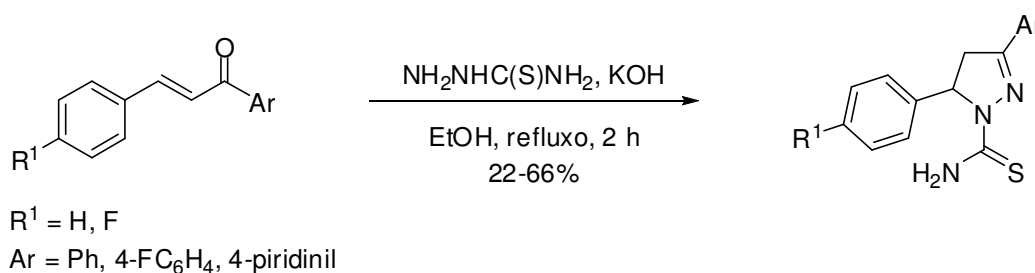
Devido a grande importância e aplicabilidade dos derivados pirazólicos, sua síntese e reatividade são objetos de estudos constantes, o que gera um grande número de trabalhos que podem ser encontrados na literatura. Por isso, esta revisão abordará somente rotas sintéticas de 4,5-diidropirazóis 1-substituídos que envolvem reações de ciclocondensação [3 + 2], ou seja, reações de 1,3-diaril-2-propen-1-onas [CCC], com 1,2-dinucleófilos [NN], provenientes dos derivados de hidrazinas aminoguanidina, semicarbazida e tiosemicarbazida, proporcionando, desta maneira, uma revisão direcionada ao estudo desenvolvido nesta tese. Para uma revisão mais abrangente, recomenda-se a consulta de Katritzky e colaboradores.³⁴

Apesar do grande número de estudos sobre essas reações, poucas mudanças aconteceram desde que o trabalho pioneiro foi publicado por Bilgin e colaboradores, em 1993, quando chalconas (1 equivalente) e tiosemicarbazida (1,2 equivalentes) foram refluxadas em etanol, na presença de solução aquosa de NaOH, obtendo 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidropirazóis com bons rendimentos (Esquema 18).³⁵



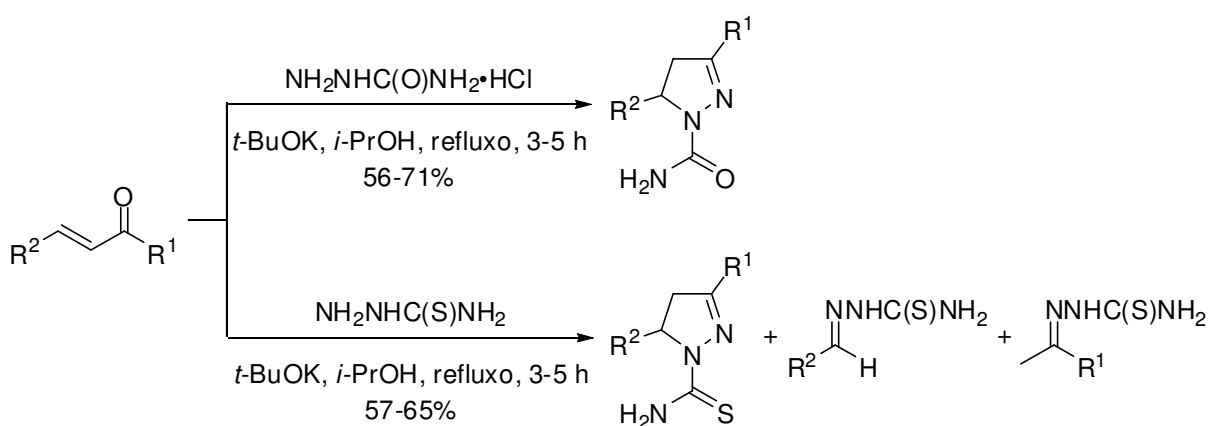
Esquema 18

Rezessy e colaboradores, em 1999, refluxaram tiosemicarbazida e chalconas em etanol na presença de KOH, obtendo 4,5-diidropirazóis (Esquema 19).³⁶



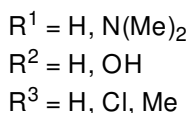
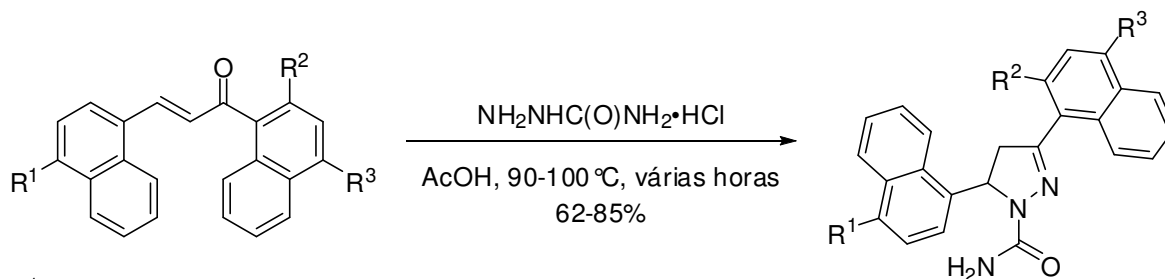
Esquema 19

Em 2001, Klimova e colaboradores realizaram a condensação de ferrocenil chalconas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida na presença de *t*-BuOK sob refluxo de isopropanol para formar 1-carbamoil- e 1-tiocarbamoil-4,5-diidropirazóis ferrocenil substituídos. A reação com tiosemicarbazida foi acompanhada pela fragmentação da chalcona, resultando nas tiosemicarbazonas (Esquema 20).³⁷



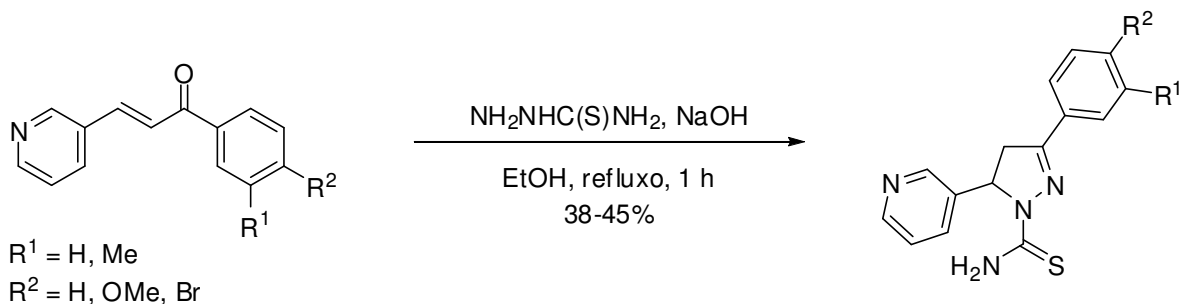
Esquema 20

Azarifar e colaboradores obtiveram 3,5-dinaftil-4,5-diidropirazóis após reagirem naftil-chalconas com semicarbazida por várias horas em meio ácido (Esquema 21). A atividade antimicrobiana desses compostos foi testada e se mostraram eficazes.³⁸



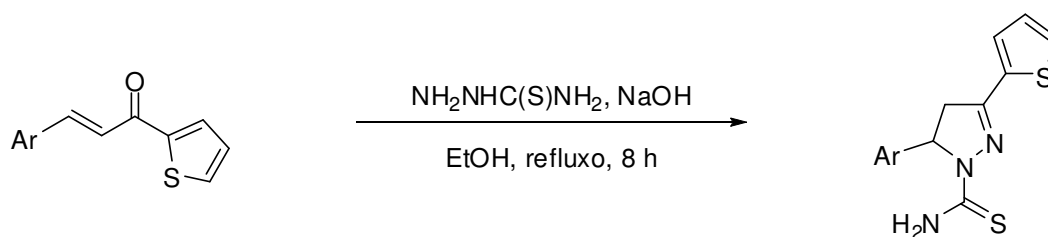
Esquema 21

Em 2004, Bagheri e colaboradores sintetizaram 1-tiocarbamoil-3-aryl-5-(3-piridinil)-4,5-diidropirazóis a partir da condensação de piridinil chalconas com tiosemicarbazida catalisada por NaOH sob refluxo de etanol (Esquema 22). Os produtos obtidos foram ciclizados com brometos de fenacila fornecendo os derivados de tiazóis.³⁹



Esquema 22

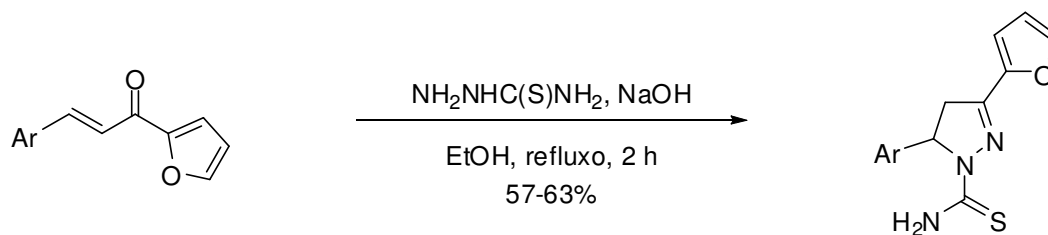
Em 2007, também com o objetivo de obter intermediários para a síntese de tiazóis, Özdemir e colaboradores prepararam 1-tiocarbamoil-3-(2-tienil)-5-aryl-4,5-diidropirazóis pela mesma metodologia anterior, mas com o aumento do tempo reacional (Esquema 23). Esse trabalho não traz os rendimentos para este passo sintético.⁴⁰



Ar = 2-piridinil, 3-piridinil, 4-piridinil

Esquema 23

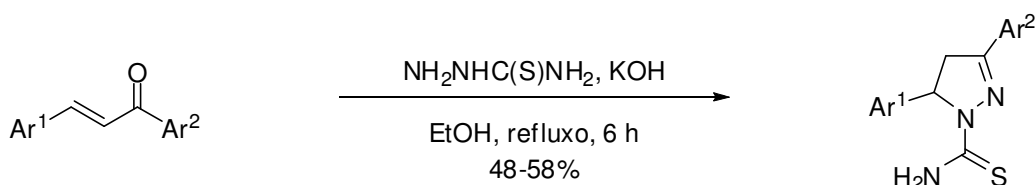
O mesmo grupo de pesquisadores reagiu tiosemicarbazida (1,2 equivalentes) com furil chalconas e obteve 1-tiocarbamoil-3-(2-furil)-5-aryl-4,5-diidropirazóis com rendimentos moderados (Esquema 24).⁴¹



Ar = Ph, 2-furil

Esquema 24

Uma série, até então inédita, de 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidropirazóis foi preparada por Chimenti e colaboradores, em 2005, pela reação de chalconas com tiosemicarbazida sob refluxo de etanol e catálise básica. Os rendimentos obtidos foram baixos, apesar do tempo de reação relativamente grande (Esquema 25). Todos os compostos sintetizados apresentaram alta atividade inibitória das isoformas da enzima monoamina oxidase (MAO-A e MAO-B).⁴²

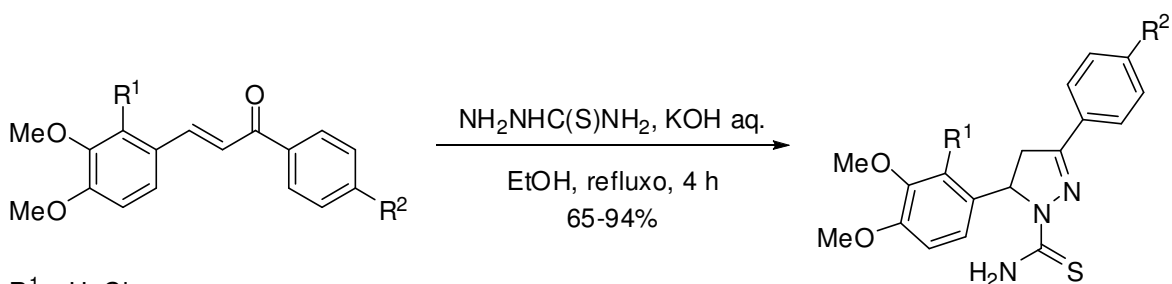


$\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-fúril}, 2\text{-tienil}$

$\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-tienil}$

Esquema 25

Estudo semelhante foi realizado recentemente por Palaska e colaboradores, no qual dez novos 4,5-diidropirazóis foram preparados com bons rendimentos (65-94%) pela reação de chalconas com 1,2 equivalentes de tiosemicarbazida sob refluxo de etanol, na presença de solução aquosa de KOH, por 4 horas (Esquema 26). Os novos compostos também tiveram a sua atividade avaliada quanto a inibição da monoamina oxidase, fornecendo resultados promissores.⁴³



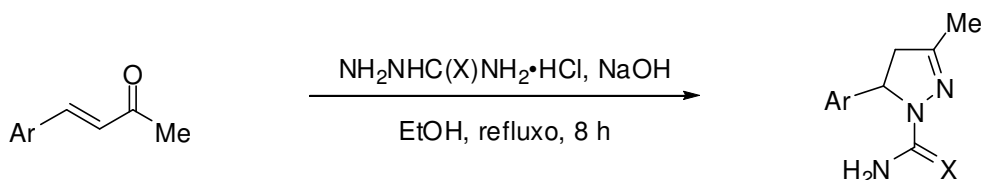
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Cl}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Cl}, \text{Br}$

Esquema 26

Reações de ciclização de chalconas com sais de aminoguanidina não foram encontradas na literatura. Somente algumas reações de cetonas α,β -insaturadas com aminoguanidina foram estudadas, como é o caso do trabalho de Svetlik e colaboradores, de 2002, no qual 5-aril-3-metil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazóis e 5-aril-

3-metil-4,5-diidro-1*H*-carboxamidopirazóis foram preparados pela reação de 4-aryl-3-buten-2-onas com aminoguanidina ou semicarbazida (Esquema 27).⁴⁴

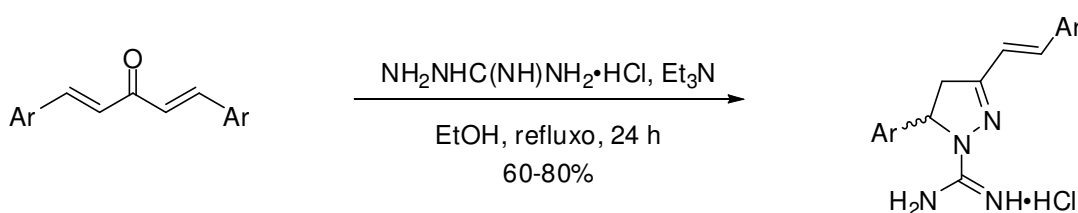


X = NH, O

Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 2-HOC₆H₄

Esquema 27

Outro estudo interessante foi realizado por Flores e colaboradores, no qual compostos chalconóides foram refluxados em etanol por 24 horas, na presença de cloridrato de aminoguanidina e trietilamina. A reação forneceu 5-aryl-3-estiril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazóis com bons rendimentos (Esquema 28).⁴⁵



Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂

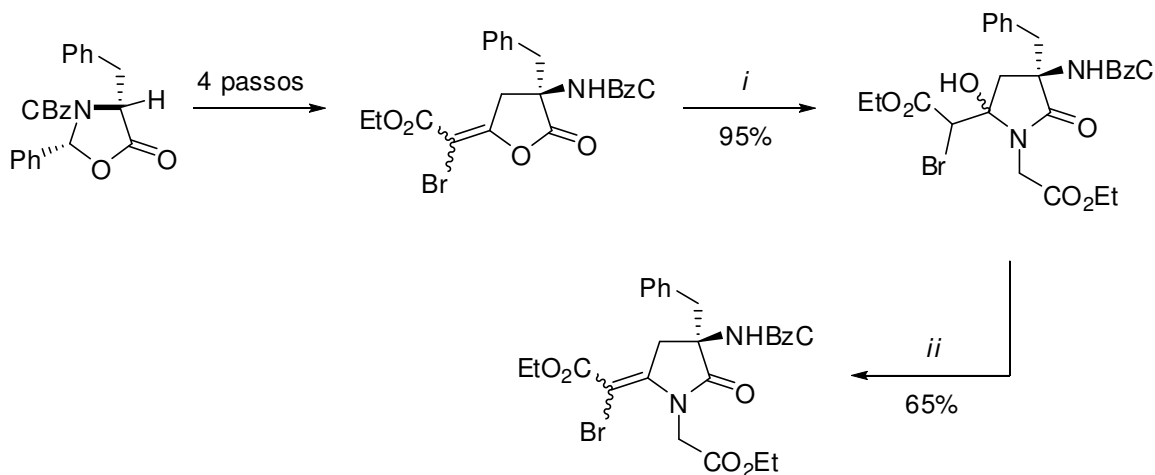
Esquema 28

2.4 Síntese de alquilidenopirrolidin-2-onas e alquilidenpirrol-2-onas

Nesta seção serão apresentados alguns exemplos de síntese de alquilidenopirrolidin-2-onas e alquilidenpirrol-2-onas, objetos de estudo deste trabalho.

Abell e Taylor, em 1993, comunicaram a síntese de uma 5-alquilidenopirrolidin-2-ona a partir de uma oxazolidinona. Após 4 passos reacionais a oxazolidinona foi transformada numa bromo enol lactona. Esta, ao reagir com o éster etílico da glicina na presença de trietilamina sofre a lactamização. Posterior tratamento com TsOH sob refluxo de 1,2-dicloroetano leva à desidratação, formando

a 5-alkilidenpirrolidin-2-ona (Esquema 29).⁴⁶ Em trabalho posterior os autores estenderam o método para outros aminoácidos.⁴⁷

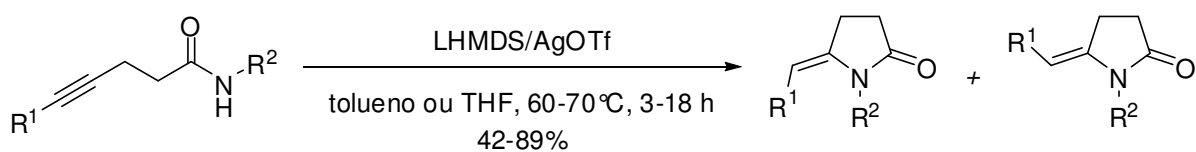


i. Gli-OEt·HCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °C, 18 h

ii. TsOH, ClCH₂CH₂Cl, refluxo, 3,5 h

Esquema 29

Koseki e colaboradores, em 1998, promoveram a ciclização intramolecular de β-alkinilpropanamidas sob condições básicas, obtendo 5-alkilidenpirrolidin-2-onas em uma mistura de isômeros, quando foi utilizada apenas base. O uso de triflato de prata (AgOTf) associado à base levou a formação apenas do isômero Z (Esquema 30).⁴⁸

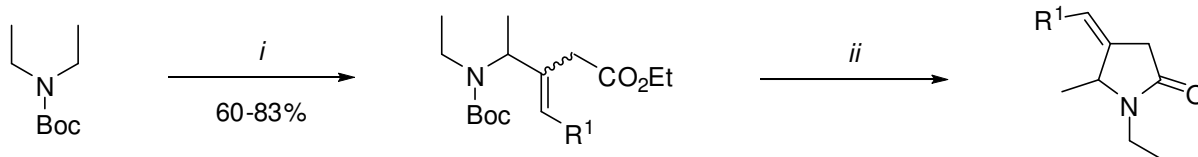


R¹ = H, Me, *n*-C₁₂H₂₅, *n*-C₃H₆Cl, 4-MeOC₆H₄

R² = 3-MeO-Bz, 4-MeO-Bz, CH(Ph)CH₃, CH(Ph)CH₂OMe, CH(Ph)CH₂OC(Me)₂Et, CH(Ph)CH₂OTBS

Esquema 30

Em 1999, Dieter e Lu obtiveram 4-alkilidenpirrolidin-2-onas em 2 passos sintéticos, ocorrendo inicialmente uma adição conjugada entre o reagente α-alkilcuprato e um éster alênico. Em um segundo passo ocorre a desproteção do carbamato e lactamização do composto, levando aos produtos. A rota utilizada apresentou completo controle da regioquímica e estereoquímica (Esquema 31).⁴⁹

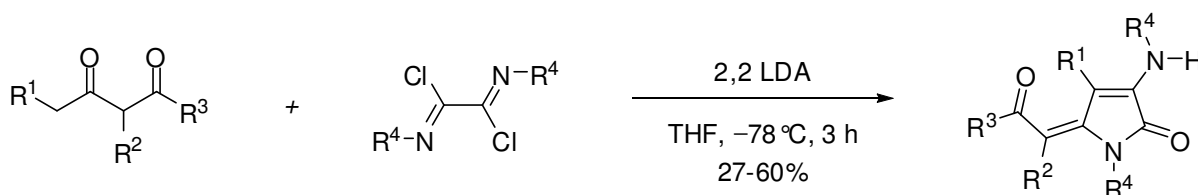


$R^1 = \text{Me, Ph, } i\text{-Pr}$

i. a. *sec*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, (-)-esparteína ou TMEDA; b. $R^2\text{-CH=CH-CO}_2\text{Et}$, CuCN \cdot 2LiCl, $-55\text{ }^\circ\text{C}$
ii. PhOH, Me_3SiCl , CH_2Cl_2 ou brometo de boro catecol

Esquema 31

Em 2001, Döring e Langer promoveram a síntese régio- e diastereoseletiva de *N*-aril-5-alkilidenpirrol-2-onas através da reação entre um diânion 1,3-dicarbonílico e um composto aza-análogo do cloreto oxálico. Os substituintes do bloco 1,3-dicarbonílico foram variados sistematicamente, levando a uma grande variedade de produtos (Esquema 32).⁵⁰



$R^1 = \text{H, Me}$

$R^1 / R^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$

$R^2 = \text{H, Me, Et}$

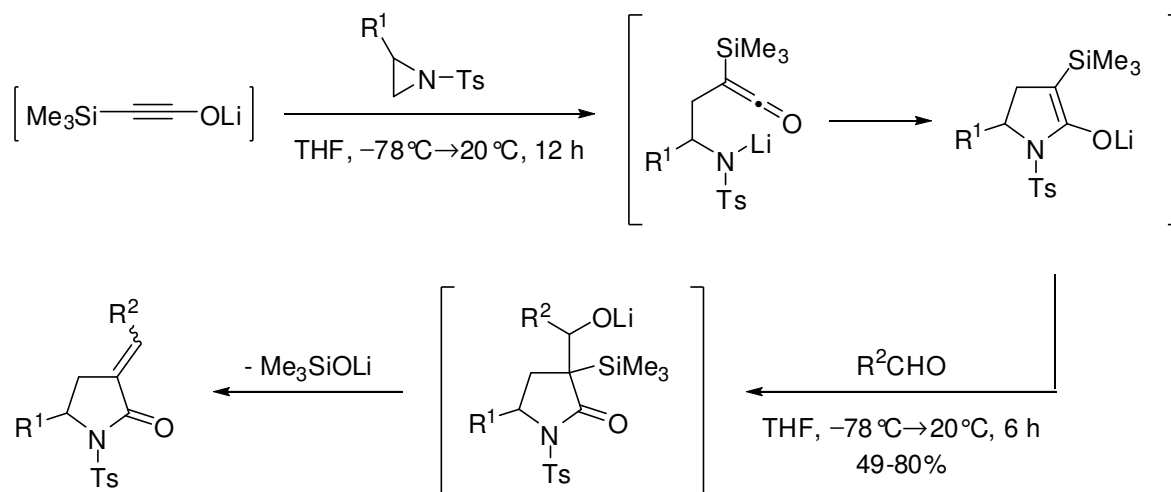
$R^2 / R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-, -(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2-, -(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CH}_2-,$
 $-(\text{C}_6\text{H}_{10})\text{CH}_2\text{CH}_2-, -\text{OCH}_2\text{CH}_2-, -\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-, -\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-, -\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)-, -\text{NMe}(\text{C}_6\text{H}_4)-$

$R^3 = \text{Me, Ph, OMe, OEt, NEt}_2, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$

$R^4 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Esquema 32

Em 2001, Murai e colaboradores apresentaram a síntese de uma série de 3-alkilidenpirrolidin-2-onas através da reação de sililolato de lítio com aziridinas substituídas seguida pela olefinação de Peterson com aldeídos (Esquema 33). O sililolato de lítio foi preparado pela reação de silildiazometano lítio com monóxido de carbono, conforme trabalhos anteriores dos mesmos autores. A reação do sililolato de lítio com *N*-tosilaziridinas em THF levou ao ceteno intermediário que ciclizou via adição nucleofílica intramolecular da amida de lítio levando ao intermediário enolato lactâmico de lítio. Este reage com aldeídos formando os produtos como misturas de isômeros E e Z.⁵¹

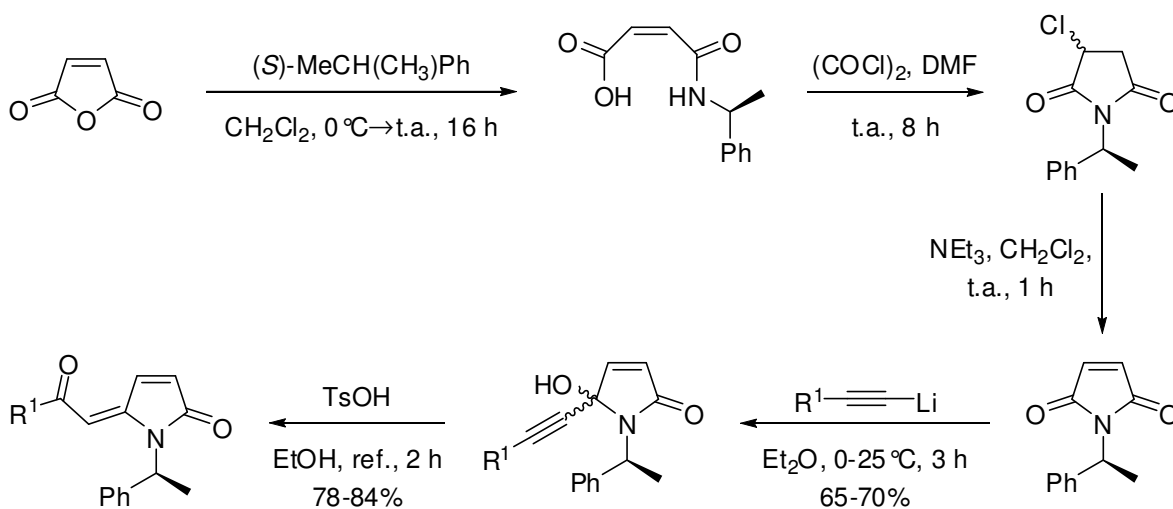


$\text{R}^1 = \text{H, Me}$

$\text{R}^2 = t\text{-Bu, } n\text{-Pr, Ph, 2-furil}$

Esquema 33

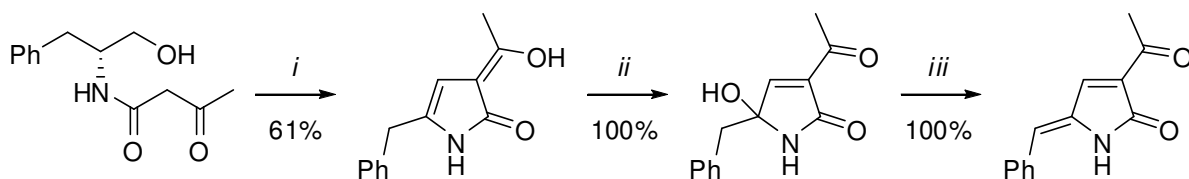
Também em 2001, Chihab-Eddine e colaboradores prepararam o intermediário (*S*)-*N*-(1-feniletil)maleimida em uma seqüência de três passos reacionais, a partir do anidrido maleico. Partindo do intermediário, sintetizaram 5-alkilidenopirrol-2-onas via adição quimiosseletiva de acetilenos de lítio no precursor e posterior rearranjo de Meyer-Schuster na presença de TsOH (Esquema 34). A adição ocorreu com pequena diastereosseletividade.⁵²



$\text{R}^1 = i\text{-Pr, Ph}$

Esquema 34

Snider e Neubert, em 2004, partiram de uma acetoacetamida e, através da oxidação de Moffat modificada, seguida pelo tratamento com hidróxido de sódio, levaram à ciclização. Realizaram nova oxidação com dimetildioxirana (DMDO) formando o intermediário 3-acil-5-hidroxipirrol-2-ona. Finalmente, o tratamento com TFA em diclorometano levou à desidratação e forneceu a 3-acil-5-alkilidenopirrol-2-ona com rendimento quantitativo (Esquema 35).⁵³



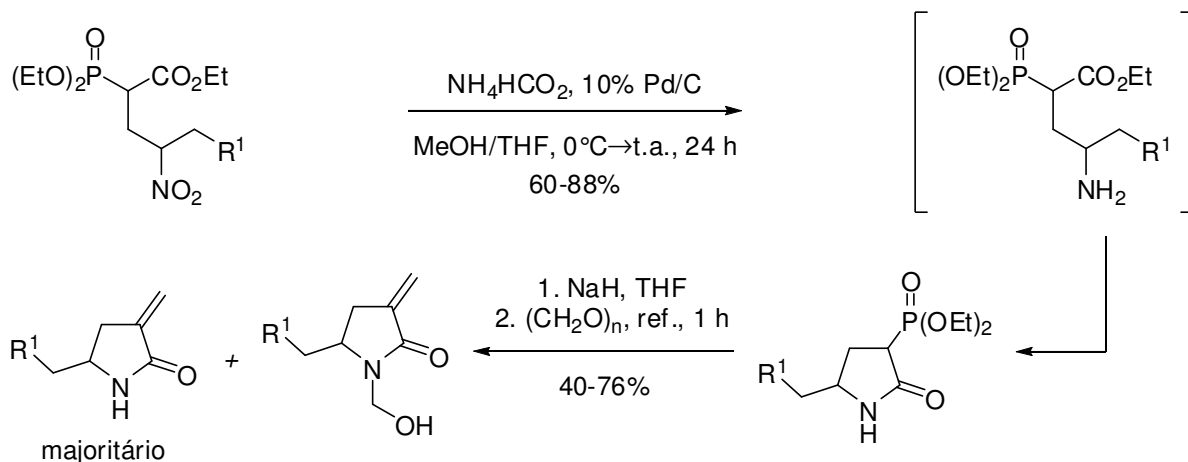
i. a. EDC, Cl₂CHCO₂H, DMSO/tolueno (1:1), 25°C, 16 h; b. NaOH 1 M, EtOAc, 5 min

ii. DMDO, acetona/CH₂Cl₂, -40°C, 2 h

iii. TFA, CH₂Cl₂, 25°C, 12 h

Esquema 35

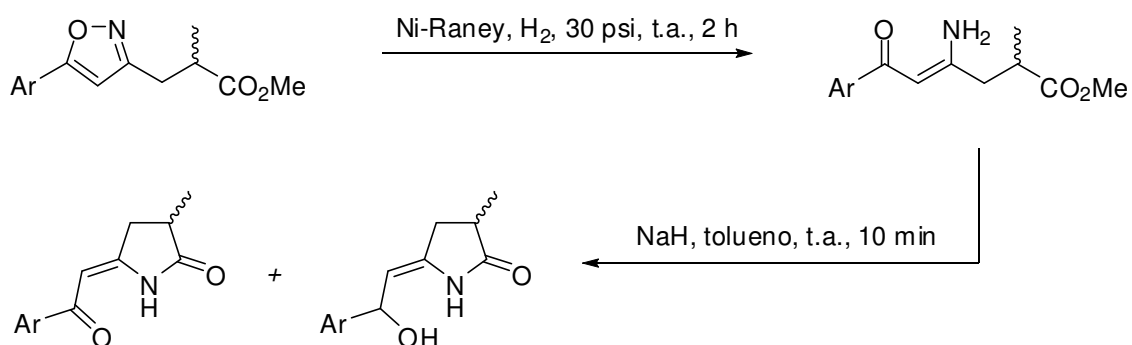
Em 2004, Janecki e colaboradores sintetizaram uma série de α -alkilideno- γ -lactamas derivadas de 2-dietoxifosforil-4-nitroalcanoatos. Para a síntese a partir destes compostos, foi feita uma redução do grupo nitro catalisada por paládio. O produto da redução sofre ciclização espontânea, levando a lactama dietoxifosforil-substituída. A olefinação deste composto foi possível através da reação com formaldeído em hidreto de sódio e THF. Estas condições levaram a mistura de pirrolidinonas que foram separadas por cromatografia em sílica gel (Esquema 36).⁵⁴



R¹ = H, Me, *n*-Bu, Ph

Esquema 36

Estudo interessante foi realizado por Singh e colaboradores, em 2005, no qual, sintetizaram 5-alkilidenopirrolidin-2-onas partindo de 3-isoxazolocarbaldéidos. O método consiste na hidrogenólise do anel isoxazólico na presença de Ni-Raney para formar enaminonas. Estes intermediários sofrem ciclização intramolecular em meio básico, formando os produtos (Esquema 37).⁵⁵



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄

Esquema 37

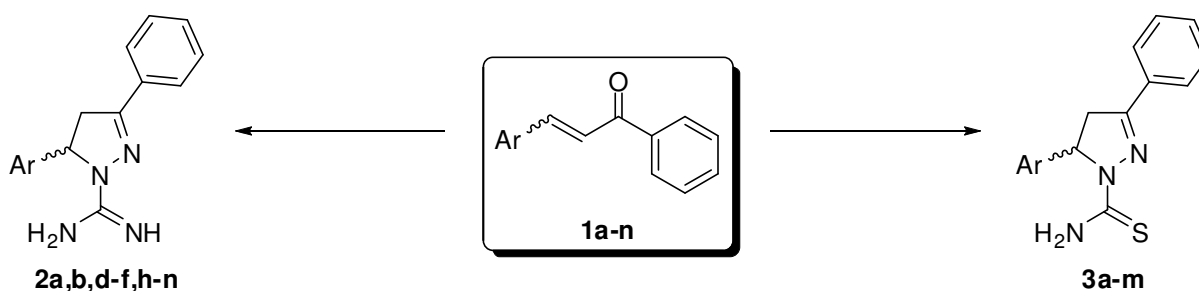
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão tratadas as questões referentes aos compostos sintetizados. Inicialmente, serão apresentadas as estruturas dos materiais de partidas e produtos, bem como a sua numeração e nomenclatura. Em seguida, serão discutidos os pontos relativos às metodologias de síntese adotadas, incluindo-se os tópicos referentes à purificação e identificação dos produtos.

3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

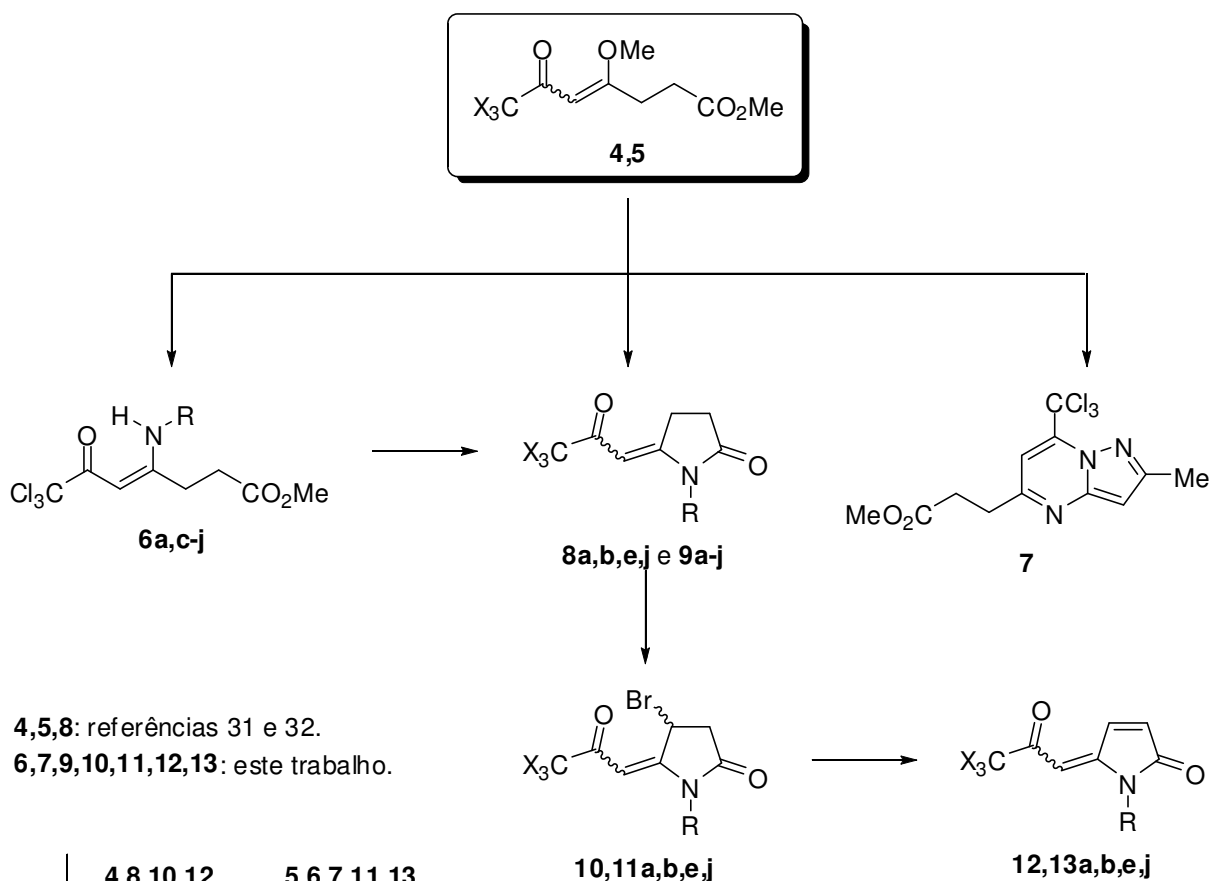
3.1.1 Numeração dos compostos

Os Esquema 38 e 39 apresentam a numeração utilizada para denominar os precursores e os compostos sintetizados neste trabalho.



	a	b	c	d	e	f	g	h
Ar	C ₆ H ₅	2-MeC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄
	i	j	k	l	m	n		
Ar	2-BrC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂		

Esquema 38



	4,8,10,12	5,6,7,11,13			
X	F	Cl			
	a	b	c	d	e
R	<i>n</i> -Pr	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	CH(CO ₂ H)CH ₂ Ph	Ph
	f	g	h	i	j
R	4-MeC ₆ H ₄	4-H ₂ NC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄

Esquema 39

3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos precursores e dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados.

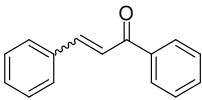
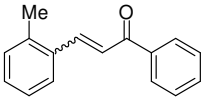
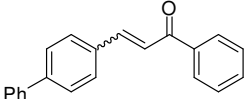
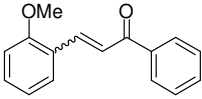
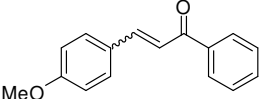
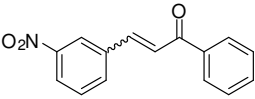
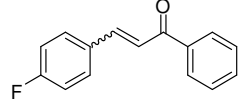
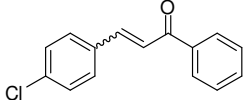
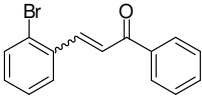
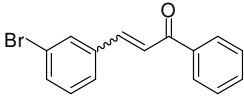
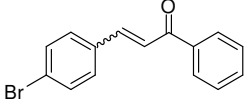
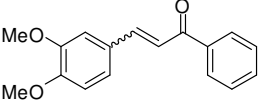
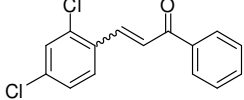
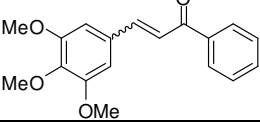
Composto	Numeração	Nomenclatura
	1a	1,3-difenil-2-propen-1-ona
	1b	1-fenil-3-(2-tolil)-2-propen-1-ona
	1c	3-(4-bifenilil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1d	1-fenil-3-(2-metoxifenil)-2-propen-1-ona
	1e	1-fenil-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona
	1f	1-fenil-3-(3-nitrofenil)-2-propen-1-ona
	1g	1-fenil-3-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona
	1h	3-(4-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1i	3-(2-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1j	3-(3-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1k	3-(4-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1l	3-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1m	3-(2,4-diclorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
	1n	1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

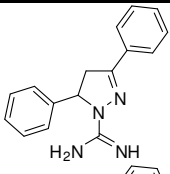
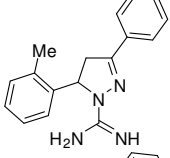
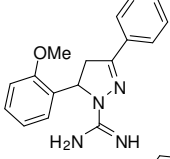
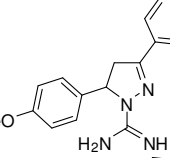
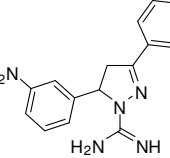
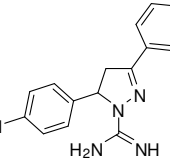
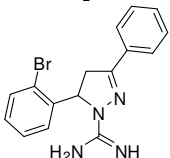
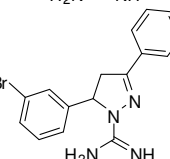
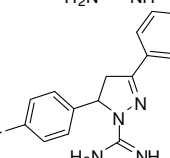
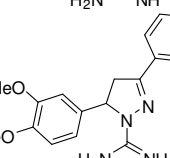
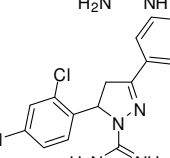
Composto	Numeração	Nomenclatura
	2a	3,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2b	3-fenil-5-(2-tolil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2d	3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2e	3-fenil-5-(4-nitrofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2f	3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2h	5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2i	5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2j	5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2k	5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2l	5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	2m	5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

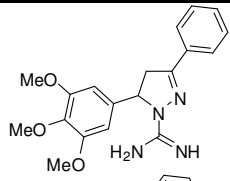
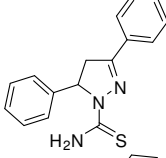
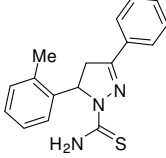
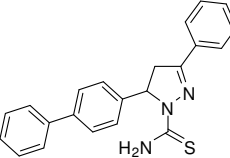
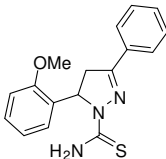
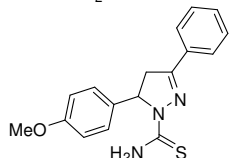
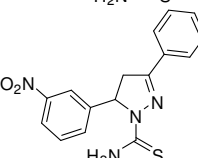
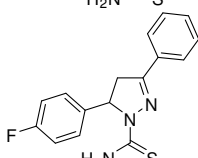
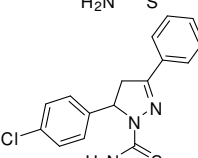
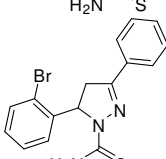
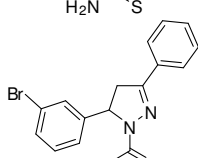
Composto	Numeração	Nomenclatura
	2n	3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -amidinopirazol
	3a	3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3b	3-fenil-5-(2-tolil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3c	5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3d	3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3e	3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3f	3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3g	3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3h	5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3i	5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	3j	5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

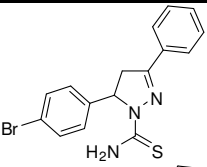
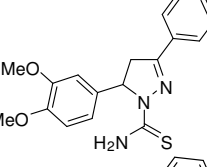
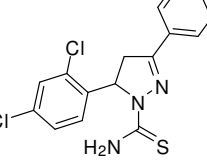
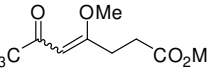
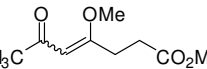
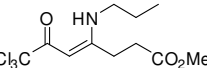
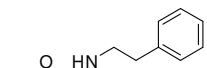
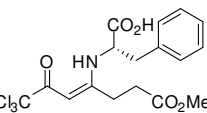
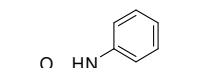
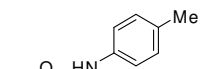
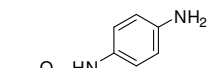
Composto	Numeração	Nomenclatura
	3k	5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol
	3l	5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol
	3m	5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol
	4	7,7,7-trifluor-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoato de metila
	5	7,7,7-tricloro-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6a	4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6c	4-fenetilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6d	ácido (S)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico
	6e	4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6f	4-(4-toluidilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6g	4-(4-aminofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

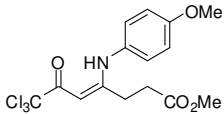
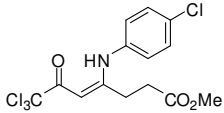
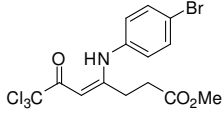
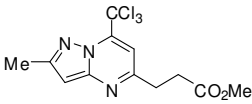
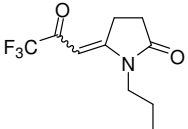
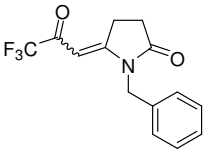
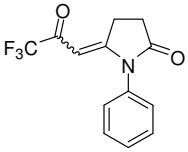
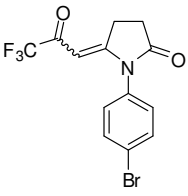
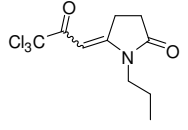
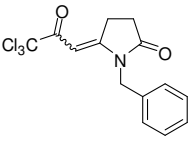
Composto	Numeração	Nomenclatura
	6h	4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6i	4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	6j	4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila
	7	3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoato de metila
	8a	1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	8b	1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	8e	1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	8j	1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9a	1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9b	1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

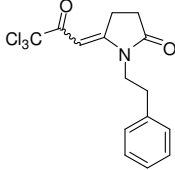
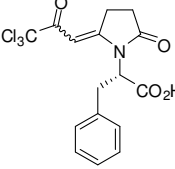
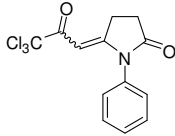
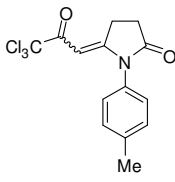
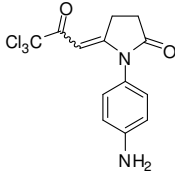
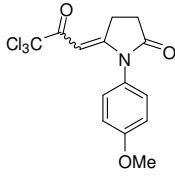
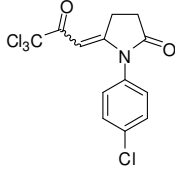
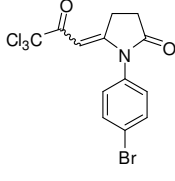
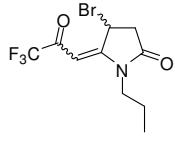
Composto	Numeração	Nomenclatura
	9c	1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9d	ácido (S)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico
	9e	1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9f	1-(4-toluil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9g	1-(4-aminofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9h	1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9i	1-(4-clorofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	9j	1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	10a	1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

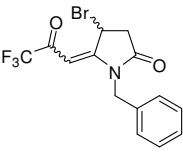
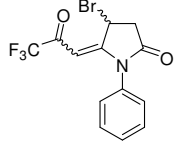
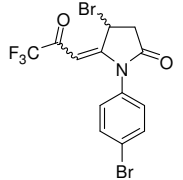
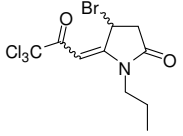
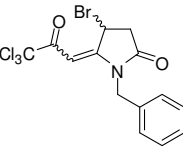
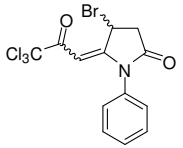
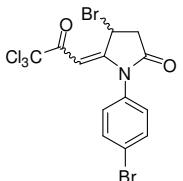
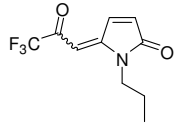
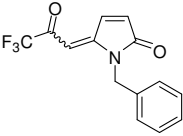
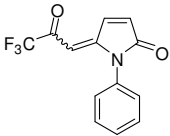
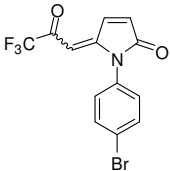
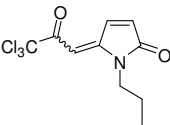
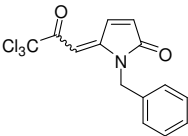
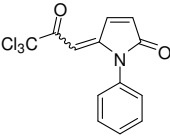
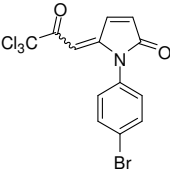
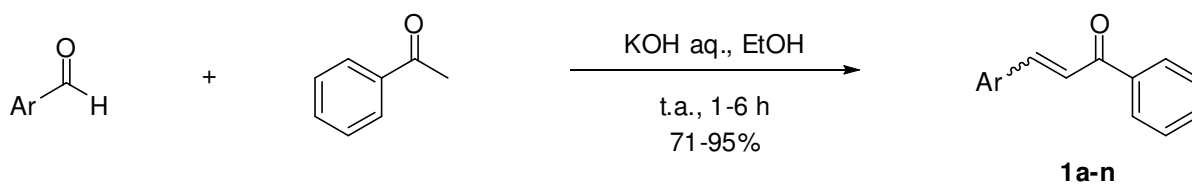
Composto	Numeração	Nomenclatura
	10b	1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	10e	1-fenil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	10j	1-(4-bromofenil)-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	11a	1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	11b	1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	11e	1-fenil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	11j	1-(4-bromofenil)-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona
	12a	1-propil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona
	12b	1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Numeração	Nomenclatura
	12e	1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona
	12j	1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona
	13a	1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona
	13b	1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona
	13e	1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona
	13j	1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1 <i>H</i> -pirrol-2(5 <i>H</i>)-ona

3.2 Obtenção dos precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas 1a-n

Os precursores 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1a-n** foram obtidos pela condensação da acetofenona com os aldeídos apropriados, em EtOH, catalisada por KOH, conforme metodologia descrita na literatura.⁵⁶ A formação dos produtos da condensação foi acompanhada por cromatografia gasosa e a confirmação das estruturas foi realizada através de espectrometria de massas. O Esquema 40 apresenta os detalhes do passo sintético. Os tempos de reação e os rendimentos obtidos na síntese dos precursores são apresentados na Tabela 2.



	a	b	c	d	e	f	g
Ar	C ₆ H ₅	2-MeC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
	h	i	j	k	l	m	n
Ar	4-ClC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂

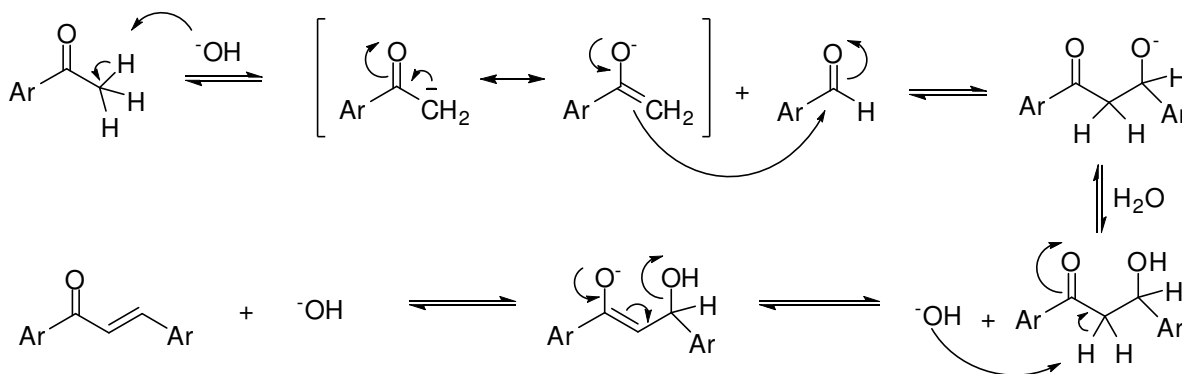
Esquema 40**Tabela 2:** Tempos de reação e rendimentos dos precursores **1a-n**.

Ar	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
C ₆ H ₅	3	91
2-MeC ₆ H ₄	4	88
4-PhC ₆ H ₄	3	74
2-MeOC ₆ H ₄	5	94
4-MeOC ₆ H ₄	4	89
3-O ₂ NC ₆ H ₄	6	71
4-FC ₆ H ₄	3	90
4-ClC ₆ H ₄	1	95
2-BrC ₆ H ₄	4	78
3-BrC ₆ H ₄	4	85
4-BrC ₆ H ₄	4	88
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	3	91
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3	90
3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	3	87

^a Rendimentos dos compostos isolados.

A reação de condensação de Claisen-Schmidt é uma reação geral para todas as cetonas e aldeídos com átomos de hidrogênio α . A reação ocorre quando uma base remove um hidrogênio α ácido de uma molécula de cetona para formar o enolato, que se estabiliza por ressonância. O enolato ataca o carbono carbonílico de uma molécula de aldeído por adição nucleofílica e forma um íon alcóxido (intermediário tetraédrico). A protonação do íon alcóxido gera o produto de condensação e regenera a base. A formação da enona conjugada ocorre por desidratação catalisada por base, que abstrai um hidrogênio ácido da posição α

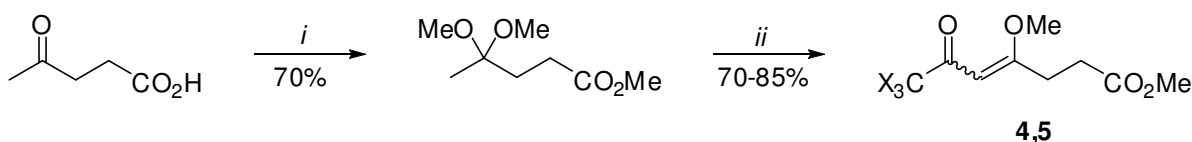
formando um íon enolato intermediário, que elimina o grupo de saída ^-OH (Esquema 41).



Esquema 41

3.3 Obtenção dos precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila 4,5

O ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico foi utilizado como material de partida para a obtenção dos precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila **4,5** através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal, com anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila, conforme procedimento descrito por Oliveira em sua Dissertação de Mestrado³¹ e mostrado no Esquema 42. Vale ressaltar que o ácido levulínico é um produto de origem vegetal, originado da hidrólise da celulose,⁵⁷ sendo, portanto, oriundo de fonte renovável.



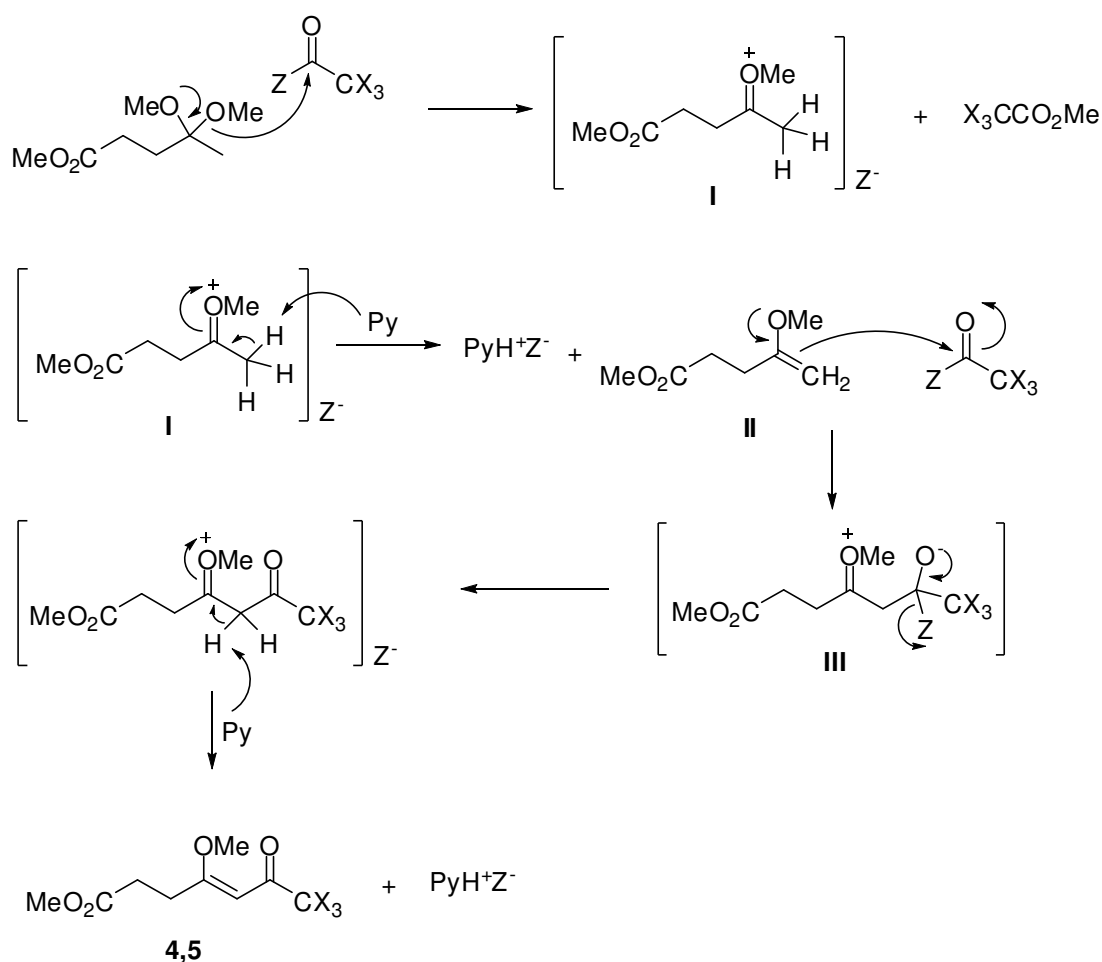
X = F, Cl

i. 2,5 CH(OMe)₃, *p*-TsOH, t.a., 24 h.

ii. (CF₃CO)₂O ou CCl₃COCl, piridina, CH₂Cl₂ ou CHCl₃, -10 a 0°C (4 h), t.a., 20 h.

Esquema 42

O mecanismo de reação da etapa de acilação consiste, inicialmente, no ataque do oxigênio de um grupo metoxil do acetal ao carbono carbonílico do acilante e formação do trialoacetato de metila e do intermediário **I** (Esquema 43). Este perde um próton alfa para a piridina, formando o enoléter **II**. Existem duas possibilidades para a formação do intermediário enoléter. A primeira consiste na formação do enoléter mais substituído (termodinâmico). A segunda é a formação do enoléter cinético pela retirada do hidrogênio metílico do acetal. As condições utilizadas neste trabalho favoreceram somente a formação do segundo. Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico do enoléter ao carbono carbonílico de outra molécula de acilante, levando ao intermediário **III**. Finalmente, acontece a regeneração da carbonila e a posterior perda de um próton para outra molécula de piridina, formando os produtos **4,5**.



Esquema 43

3.4 Síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol 2a,b,d-f,h-n

As reações entre as 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1** e cloridrato de aminoguanidina são inéditas na literatura. Para a otimização das condições reacionais, foi testada a reação entre o substrato 1,3-difenil-2-propen-1-ona (**1a**) e cloridrato de aminoguanidina para a obtenção do composto 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2a**) e realizado o monitoramento do consumo da primeira por cromatografia gasosa. Para isso, foram retiradas frações de 5 em 5 minutos durante 60 minutos. Os dados podem ser conferidos na Tabela 3.

Tabela 3: Condições reacionais para a obtenção do composto **2a**.

Item	Substrato	Solvente	Proporção Substrato/Aminoguanidina/Base	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	1a	Água	1:3:3	60	- ^a
2	1a	Etanol	1:3:3	30	75
3	1a	Água/Etanol (1:1)	1:3:3	60	- ^b
4	1a	Etanol	1:1:1	60	- ^a
5	1a	Etanol	1:2:2	50	69

^a Recuperação dos materiais de partida.

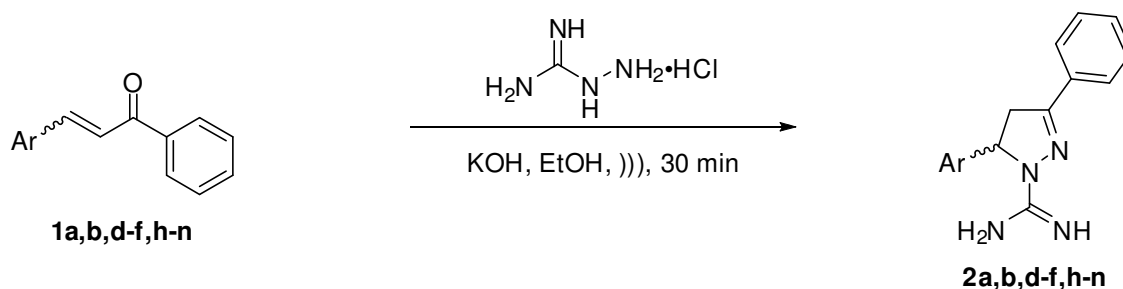
^b Mistura dos materiais de partida e produto.

Inicialmente, foi testado o solvente mais adequado à reação, entre água, etanol e mistura de ambos. A água não se mostrou adequada, devido à baixa solubilidade das chalconas mesmo sob ação do ultra-som. A mistura de água e etanol foi mais eficiente que a água pura, no entanto, em 60 minutos de sonicação não ocorreu o consumo total do substrato. O etanol foi o solvente escolhido por ser eficiente na conversão, além da questão ambiental, que o coloca em posição de destaque por ser oriundo de fontes renováveis e apresentar baixa toxicidade. Em seguida, foram testadas várias proporções entre o substrato, o dinucleófilo e a base. Em quantidades equimolares a reação não levou ao consumo total do substrato. A conversão total ocorreu quando a proporção 1:2:2 foi utilizada, porém a reação precisou de 50 minutos para se completar, com rendimento de 69%. Então, optamos pela utilização da proporção 1:3:3 que forneceu o produto com rendimento de 75% em 30 minutos.

Portanto, os 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazóis foram sintetizados a partir da reação das 3-diaril-2-propen-1-onas **1a,b,d-f,h-n** com 3 equivalentes de cloridrato

de aminoguanidina em meio básico de KOH (3 equivalentes) e etanol (Esquema 44). A reação ocorreu sob sonicação por 30 minutos. Completada a reação, a mistura foi resfriada em refrigerador e o sólido precipitado foi retirado por filtração à vácuo. Do filtrado, evaporou-se o etanol, extraiu-se com acetato de etila e lavou-se com água destilada. Os produtos foram obtidos na forma sólida com rendimentos de 36-99%. A Tabela 4 mostra os pontos de fusão e rendimentos dos compostos.

Os amidinopirazóis não foram sintetizados pela metodologia clássica, portanto, não se tem parâmetros para a comparação e o apontamento das vantagens do método sonocatalisado, mas pode-se dizer que os produtos foram obtidos em espaços de tempo muito curtos, utilizando o etanol, que é um solvente bio-renovável. Estes fatores são importantíssimos do ponto de vista ambiental.



	a	b	d	e	f	h
Ar	C_6H_5	$2\text{-MeC}_6\text{H}_4$	$2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	$3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
	i	j	k	l	m	n
Ar	$2\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$3\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	$3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$

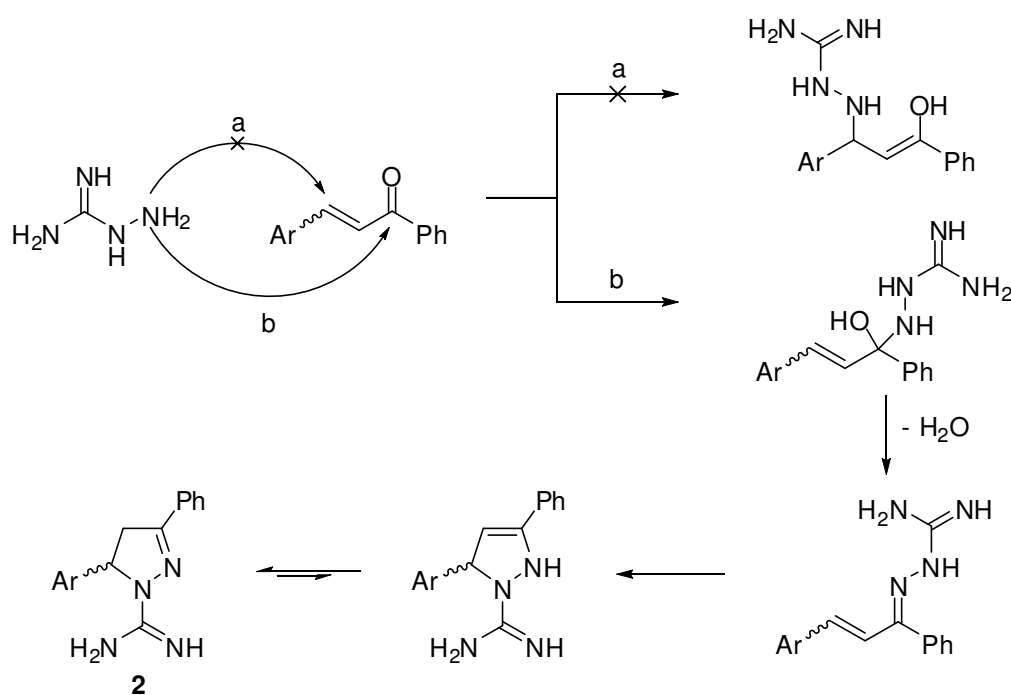
Esquema 44

Considerando que a aminoguanidina pode reagir como 1,2-dinucleófilo (NN) e 1,3-dinucleófilo (NCN), esse trabalho demonstrou que as ciclocondensações com as 1,3-diaril-2-propen-1-onas (CCC), em meio básico, levaram somente aos 4,5-diidro-1H-pirazóis.

De acordo com o mecanismo atualmente aceito para reações de ciclocondensação do tipo [CCC + NN] entre chalconas e hidrazinas,^{58,59} elas ocorrem via intermediário hidrazona (caminho “b”) e não via adição de Michael (caminho “a”) (Esquema 45).

Tabela 4: Pontos de fusão e rendimentos dos compostos **2a,b,d-f,h-n**.

Ar	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Ponto de fusão (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ 264,33	167–169	75
2-MeC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ 278,35	188–190	75
2-MeOC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 294,35	165–167	98
4-MeOC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 294,35	147–149	80
3-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ 309,32	176–178	53
4-ClC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ 298,77	163–165	98
2-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ 343,22	168–170	99
3-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ 343,22	262–264	36
4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ 343,22	136–138	80
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ 324,38	146–148	99
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ 333,22	94–96	87
3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ 354,40	179–181	90

^a Pontos de fusão não corrigidos.^b Rendimentos dos compostos isolados.**Esquema 45**

A identificação dos compostos foi feita através da análise de dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, espectrometria de massas de alta resolução e espectroscopia de infravermelho. Para ilustrar a interpretação dos dados de RMN dos compostos, foram selecionados os espectros de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do composto **2a**. Os três dubletos de dubletos em 3,05, 3,84 e 5,53 ppm observados no espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (Figura 7) confirmou a presença dos hidrogênios diastereotópicos H_A , H_B e H_X , respectivamente. As constantes de acoplamento deste sistema são $J_{\text{AB}} = 18 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}} = 6 \text{ Hz}$ e $J_{\text{BX}} = 12 \text{ Hz}$. Além desses, observou-se os multipletos referentes aos dez hidrogênios das fenilas, com deslocamentos situados entre 7,20 e 7,77 ppm. Os hidrogênios ligados nos nitrogênios não foram detectados.

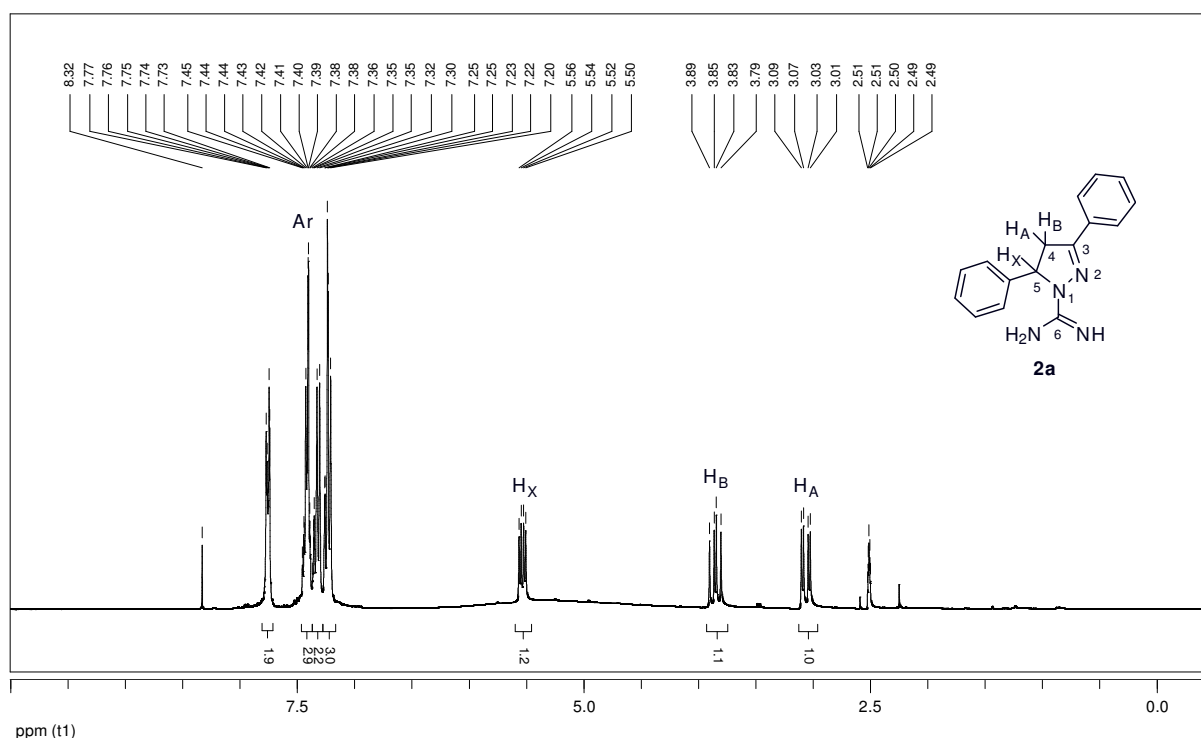


Figura 7: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol **2a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (Figura 8), observou-se, numa região de alta blindagem, os carbonos C4 e C5. Os carbonos dos sistemas aromáticos apareceram entre 125,4 e 143,1 ppm. O carbono C3 foi observado em 149,1 ppm. Em campo mais baixo verificou-se a presença do carbono C6 do grupo amidinil, em 154,3 ppm.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os demais compostos devido aos diferentes substituintes. A Tabela 5 mostra em detalhe os dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para o restante da série.

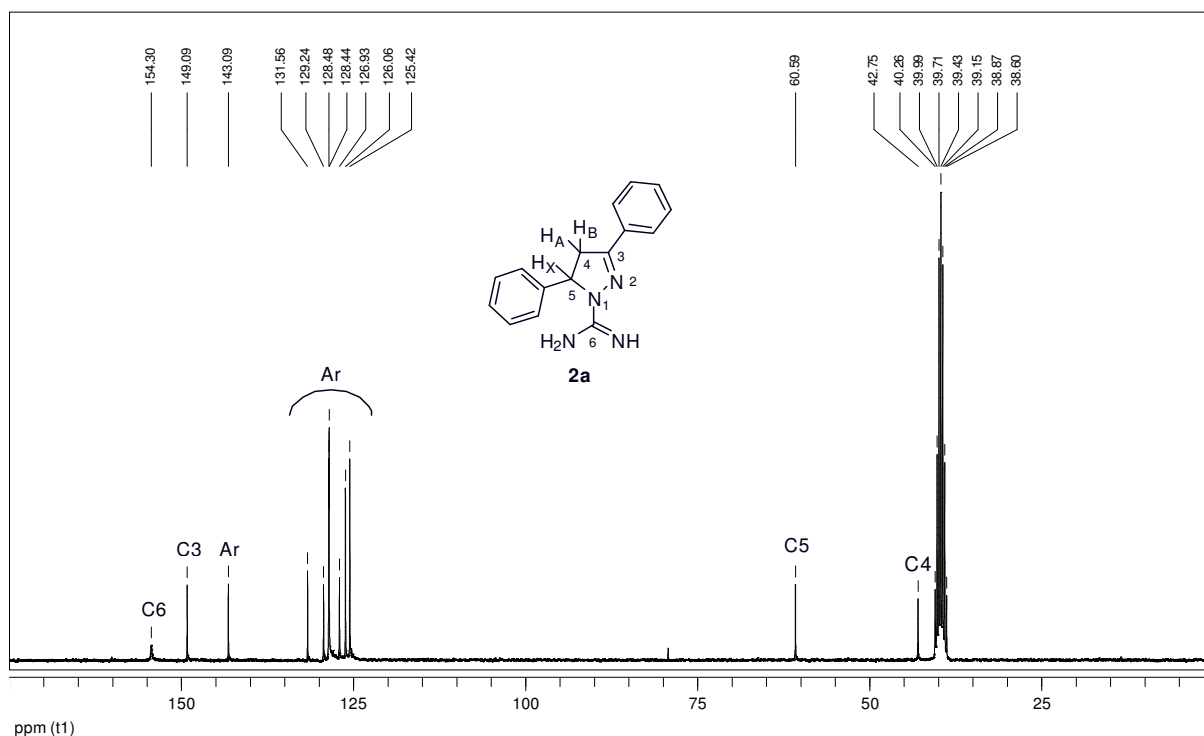


Figura 8: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 75 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol **2a**, em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 5: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **2a,b,d-f,h-n**.

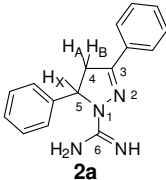
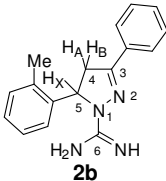
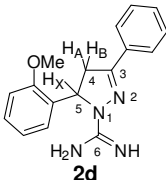
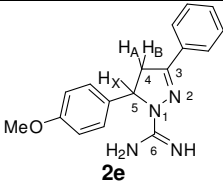
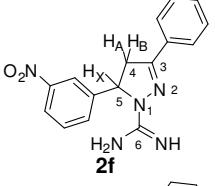
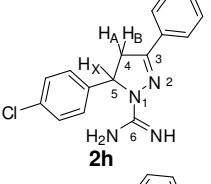
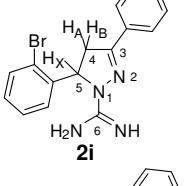
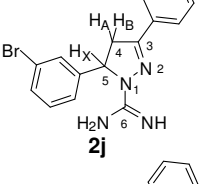
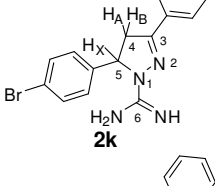
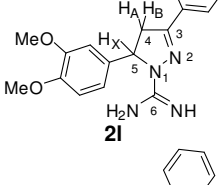
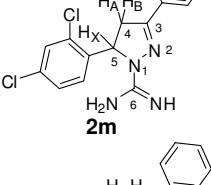
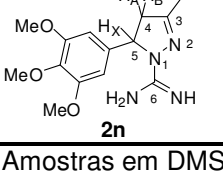
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
	7,77–7,20 (m, 10H, Ar H); 5,53 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H_X); 3,84 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 3,05 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H_A)	154,3 (C6); 149,1 (C3); 143,1, 131,6, 129,2, 128,5, 128,4, 126,9, 126,1, 125,4 (Ar); 60,6 (C5); 42,8 (C4)
	7,75–6,95 (m, 9H, Ar H); 5,61 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H_X); 3,87 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 2,91 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H_A); 2,38 (s, 3H, CH_3)	154,4 (C6); 148,5 (C3); 141,2, 133,9, 131,8, 130,3, 129,1, 128,5, 126,6, 125,9, 125,9, 124,1 (Ar); 58,0 (C5); 41,5 (C4); 18,9 (CH_3)
	7,74–6,84 (m, 9H, Ar H); 5,67 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 5$, H_X); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,79 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 2,92 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 5$, H_A)	154,2 (C6); 149,4 (C3); 155,6, 131,7, 130,1, 129,1, 128,4, 128,1, 126,0, 125,3, 120,1, 111,1 (Ar); 55,9 (C5); 55,4 (OCH_3); 41,5 (C4)

Tabela 5: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **2a,b,d-f,h-n**. (Cont.)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
	7,75–6,85 (m, 9H, Ar H); 5,43 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,78 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 3,71 (s, 3H, OCH ₃); 3,06 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,5 (C6); 148,2 (C3); 158,2, 135,4, 131,8, 129,0, 128,4, 126,7, 125,9, 113,8 (Ar); 60,2 (C5); 54,9 (OCH ₃); 42,7 (C4)
	8,12–7,36 (m, 9H, Ar H); 5,65 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,89 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 3,12 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,6 (C6); 148,7 (C3); 147,7, 145,9, 132,6, 131,5, 130,0, 129,2, 128,5, 126,1, 121,8, 120,4 (Ar); 60,2 (C5); 42,2 (C4)
	7,75–7,20 (m, 9H, Ar H); 5,50 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,82 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 3,04 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,5 (C6); 148,6 (C3); 142,4, 131,6, 131,3, 129,2, 128,5, 128,3, 127,5, 126,0 (Ar); 60,1 (C5); 42,4 (C4)
	7,74–7,06 (m, 9H, Ar H); 5,68 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,91 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 2,92 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,3 (C6); 148,4 (C3); 141,8, 132,6, 131,6, 129,1, 128,7, 128,4, 127,8, 126,4, 126,0, 120,8 (Ar); 60,5 (C5); 41,3 (C4)
	8,08–7,16 (m, 9H, Ar H); 5,95 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H _X); 4,07 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H _B); 3,46 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 17$, $J_{\text{AX}} = 5$, H _A)	157,3 (C6); 153,0 (C3); 142,2, 131,3, 131,2, 131,0, 129,8, 128,7, 128,4, 127,4, 124,1, 122,0 (Ar); 59,7 (C5); 43,5 (C4)
	7,77–7,15 (m, 9H, Ar H); 5,52 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 5$, H _X); 3,85 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 3,08 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 5$, H _A)	154,2 (C6); 149,7 (C3); 142,3, 131,4, 131,3, 129,4, 128,5, 127,8, 126,2, 120,0 (Ar); 60,1 (C5); 42,5 (C4)
	7,77–6,70 (m, 8H, Ar H); 5,44 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,81 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 3,72 (s, 3H, OCH ₃); 3,71 (s, 3H, OCH ₃); 3,08 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,4 (C6); 148,7 (C3); 149,4, 147,8, 135,4, 131,6, 129,3, 128,5, 126,1, 117,3, 111,9, 109,2 (Ar); 60,6 (C5); 55,5 (OCH ₃); 55,4 (OCH ₃); 42,9 (C4)
	7,75–7,08 (m, 8H, Ar H); 5,69 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,91 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 2,99 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,3 (C6); 149,0 (C3); 139,4, 131,6, 131,4, 129,3, 128,8, 128,5, 127,9, 127,4, 126,1 (Ar); 58,1 (C5); 40,9 (C4)
	7,76–6,53 (m, 7H, Ar H); 5,41 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _X); 3,81 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H _B); 3,73 (s, 6H, OCH ₃); 3,63 (s, 3H, OCH ₃); 3,09 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 6$, H _A)	154,8 (C6); 149,0 (C3); 152,9, 139,0, 136,3, 131,7, 129,2, 128,5, 126,1, 102,6 (Ar); 61,1 (C5); 59,8 (OCH ₃); 55,7 (2 OCH ₃); 42,8 (C4)

^a Amostras em DMSO-*d*₆.

A estrutura dos compostos **2a,b,d-f,h-n** não pode ser confirmada por espectrometria de massas de baixa resolução, uma vez que o pico do íon molecular não foi detectado. Essas análises mostram apenas o pico correspondente à massa do pirazol não-substituído no nitrogênio, devido à perda do grupamento amidinil. Para contornar o problema, foram obtidos os espectros de massas de alta resolução nos quais podem ser observados os picos referentes aos íons moleculares. A Figura 9 mostra o espectro do composto **2a**. Demais espectros podem ser encontrados no Anexo II. A Tabela 6 apresenta os valores de massas exatas da série.

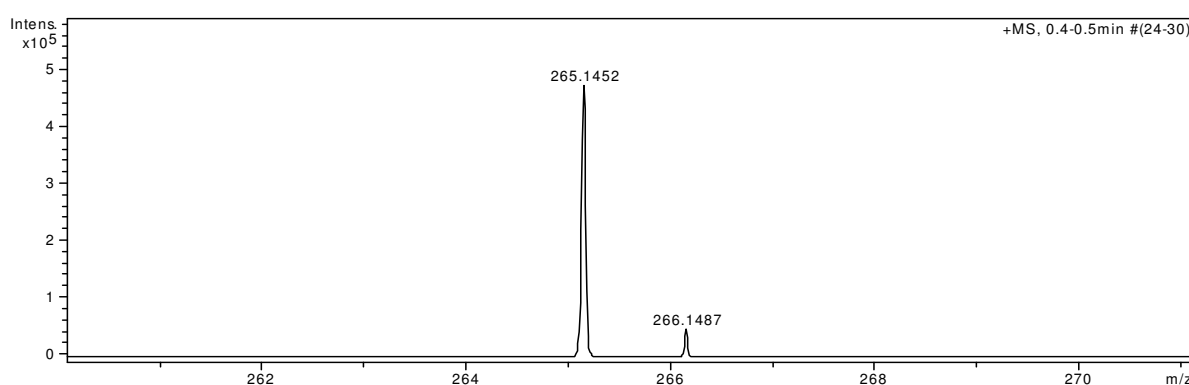


Figura 9: Espectro de massas de alta resolução da 3,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2a**).

Tabela 6: Massas exatas dos compostos **2a,b,d-f,h-n**.

Composto	Ar	Massa exata calc. (g.mol ⁻¹)	Massa exata exp. (m/z)
2a	C ₆ H ₅	264,1377	265,1452 (M ⁺), 266,1487 (M ⁺ +1)
2b	2-MeC ₆ H ₄	278,1533	279,1602 (M ⁺), 280,1639 (M ⁺ +1)
2d	2-MeOC ₆ H ₄	294,1482	295,1550 (M ⁺), 296,1587 (M ⁺ +1)
2e	4-MeOC ₆ H ₄	294,1482	295,1557 (M ⁺), 296,1593 (M ⁺ +1)
2f	3-O ₂ NC ₆ H ₄	309,1228	- ^c
2h	4-ClC ₆ H ₄	298,0987	299,1047 (M ⁺), 300,1086 (M ⁺ +1), 301,1031 (M ⁺ +2)
2i	2-BrC ₆ H ₄	342,0482	343,0547 (M ⁺), 344,0582 (M ⁺ +1), 345,0529 (M ⁺ +2), 346,0567 (M ⁺ +3)
2j	3-BrC ₆ H ₄	342,0482	- ^c
2k	4-BrC ₆ H ₄	342,0482	343,0546 (M ⁺), 344,0581 (M ⁺ +1), 345,0527 (M ⁺ +2), 346,0557 (M ⁺ +3)
2l	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	324,1588	325,1661 (M ⁺), 326,1704 (M ⁺ +1)
2m	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	332,0597	333,0685 (M ⁺), 335,0656 (M ⁺ +2)
2n	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	354,1694	355,1760 (M ⁺), 356,1794 (M ⁺ +1)

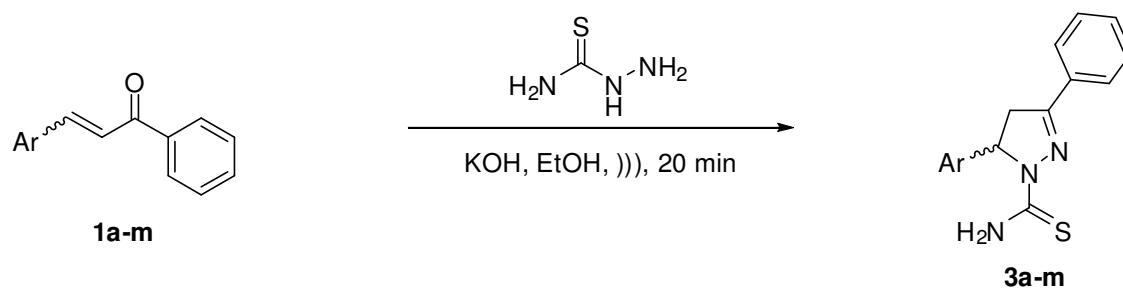
^c Experimento não realizado.

3.5 Síntese de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 3a-m

Como pode ser evidenciado na Revisão da Literatura, as reações entre as 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1** e tiosemicarbazida são bem descritas na literatura e normalmente procedem sob refluxo de etanol com alta regioseletividade. Neste trabalho, foi desenvolvida uma estratégia de síntese de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em ultra-som, visando à redução nos tempos de reação e procedimentos simplificados em relação aos existentes.

As condições reacionais foram definidas levando em consideração a reação da 1,3-difenil-2-propen-1-ona **1a** com tiosemicarbazida. Como o etanol havia se mostrado adequado na síntese dos 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazóis **2a,b,d,f,h-n**, ele foi utilizado e verificou-se a influência da proporção dos reagentes no tempo e no rendimento do processo. Melhores resultados foram obtidos quando a proporção 1:2:2 entre o substrato, a tiosemicarbazida e a base foi utilizada. As reações foram acompanhadas por cromatografia gasosa através da retirada de alíquotas de 5 em 5 minutos.

Portanto, os 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis foram sintetizados a partir da sonicação da solução das 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1a-m** com 2 equivalentes de tiosemicarbazida e 2 equivalentes de KOH em etanol (Esquema 46). A reação ocorreu em 20 minutos. Terminada a reação, a mistura foi resfriada em refrigerador levando a precipitação do produto. Este foi filtrado à vácuo e lavado com etanol gelado. Em seguida, secou-se o produto sob pressão reduzida e recristalizou-se em hexano a quente. Os produtos foram obtidos na forma sólida com rendimentos de 60–78%. Fórmulas moleculares, massas molares, pontos de fusão e rendimentos são mostrados na Tabela 7.



	a	b	c	d	e	f	g
Ar	C ₆ H ₅	2-MeC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
	h	i	j	k	l	m	
Ar	4-ClC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	

Esquema 46

Tabela 7: Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 3a-m.

Ar	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Ponto de fusão (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ S 281,38	198–202 (201) ^c	76 (87) ^c
2-MeC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ S 295,40	211–216	68
4-PhC ₆ H ₄	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ S 357,47	193–194	71
2-MeOC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS 311,40	211–215	61
4-MeOC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS 311,40	165–166 (172) ^c	73 (87) ^c
3-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S 326,37	178–180	32
4-FC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ S 299,37	235–237	78
4-ClC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ S 315,82	174–178 (188) ^c	74 (74) ^c
2-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ S 360,27	170–174	60
3-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ S 360,27	213–215	71
4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ S 360,27	195–197	69
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S 341,43	134–136	75
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ S 350,27	217–220	68

^a Pontos de fusão não corrigidos.^b Rendimentos dos compostos isolados.^c Valores encontrados na literatura.³⁵

Conforme a Revisão da Literatura, os compostos **3a,e,h** não são inéditos e foram obtidos via metodologia clássica, ou seja, refluxo de etanol.³⁵ Isso permite que se faça uma comparação entre o método tradicional e o método sonoquímico utilizado nesta tese. Como pode ser visto na Tabela 8, a técnica que utiliza aquecimento precisa de 8 horas para que a reação se complete, enquanto a utilização do ultra-som faz com que os produtos sejam obtidos em apenas 20 minutos. Isto representa uma grande economia de tempo, e por conseqüência, de energia. Quanto aos rendimentos, os resultados de ambos os procedimentos são comparáveis, com uma pequena desvantagem para o método sonocatalisado.

Tabela 8: Comparação entre metodologia clássica e sonoquímica para obtenção dos compostos **3a,e,h**.

Composto	Metodologia clássica ^a			Metodologia sonoquímica ^b		
	Proporção 1/tiosemicarbazida/base	Tempo	Rend. (%)	Proporção 1/tiosemicarbazida/base	Tempo	Rend. (%)
3a	1:1,2:2,5	8 h	87	1:2:2	20 min	76
3e	1:1,2:2,5	8 h	87	1:2:2	20 min	73
3h	1:1,2:2,5	8 h	74	1:2:2	20 min	74

^a Referência.³⁵

^b Este trabalho.

O mecanismo da reação de ciclocondensação das 1,3-diaril-2-propen-1-onas com tiosemicarbazida é semelhante àquele da ciclocondensação com aminoguanidina apresentado anteriormente.

A identificação dos compostos foi feita através da análise de dados de RMN ¹H e ¹³C{H} e espectrometria de massas. Para ilustrar a interpretação dos dados de RMN dos compostos, foram selecionados os espectros de RMN ¹H e ¹³C{H} do composto **3a**. Os sinais referentes aos três hidrogênios diastereotópicos H_A, H_B e H_X foram observados como dubletos de dubletos em 3,13, 3,90 e 5,94 ppm, respectivamente. As constantes de acoplamento deste sistema são $J_{AB} = 18$ Hz, $J_{AX} = 3$ Hz e $J_{BX} = 11$ Hz. Além desses, observou-se os multipletos referentes aos dez hidrogênios aromáticos, com deslocamentos situados entre 7,12 e 7,89 ppm. Os hidrogênios do grupo NH₂ foram observados como singletos alargados em 8,06 e 7,92 ppm (Figura 10).

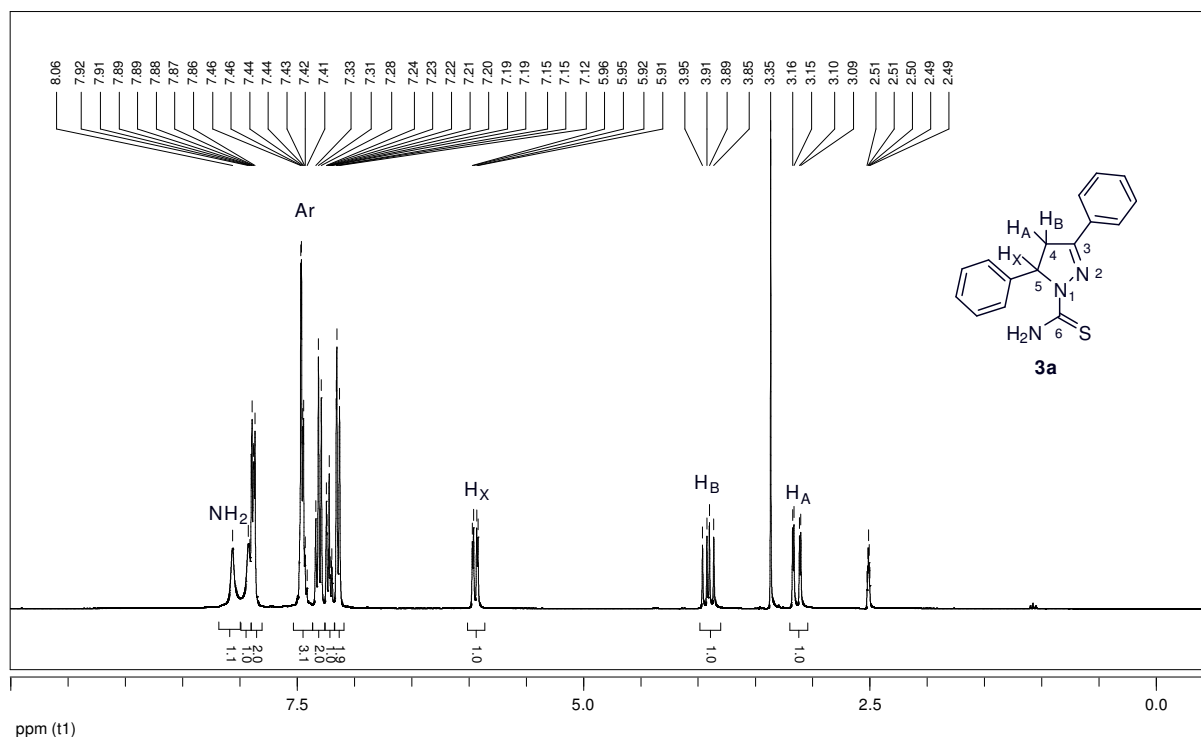


Figura 10: Espectro de RMN 1H a 300 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol **3a**, em $DMSO-d_6$.

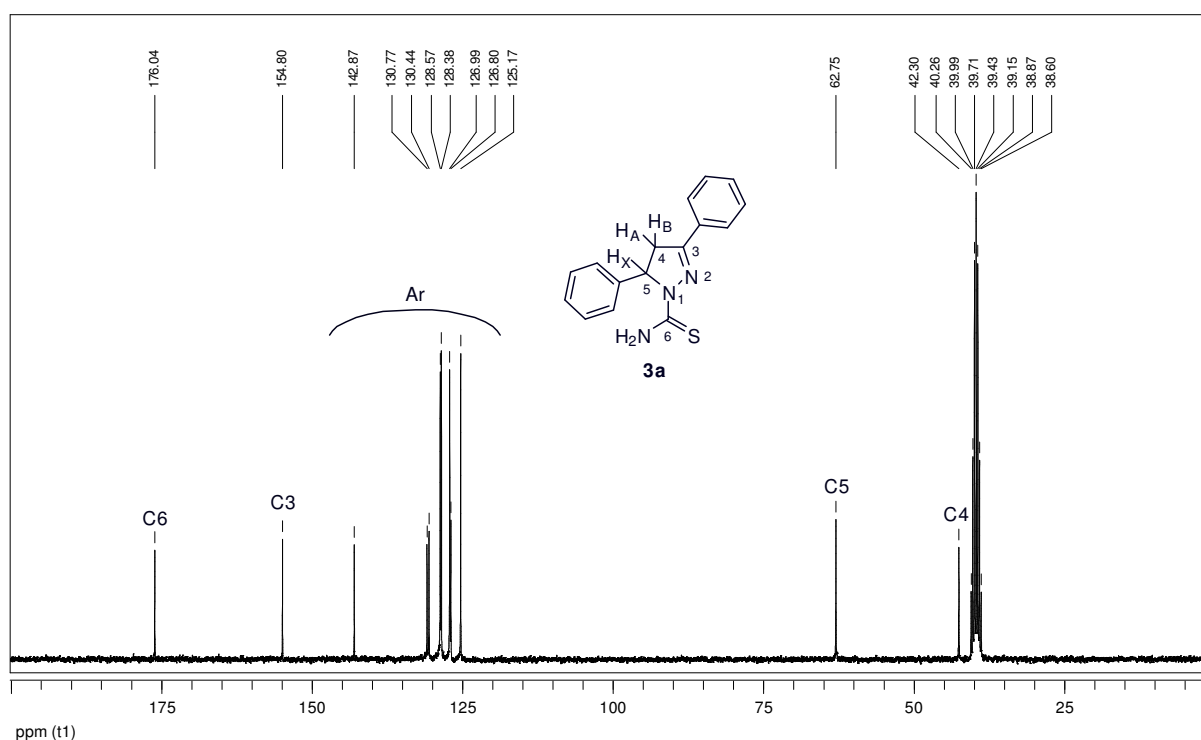


Figura 11: Espectro de RMN $^{13}C\{H\}$ a 75 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol **3a**, em $DMSO-d_6$.

No espectro de RMN de $^{13}C\{H\}$ (Figura 11), observou-se, em uma região desblindada, o carbono do grupamento tiocarbamoil em 176,0 ppm. Um pouco mais

blindado apareceu o carbono C3, em 154,8 ppm. Os carbonos dos sistemas aromáticos apareceram entre 142,9 e 125,2 ppm. Em campo alto, verificou-se a presença dos sinais referentes aos carbonos C5 e C4, em 62,8 e 42,3 ppm, respectivamente.

A Tabela 9 mostra em detalhe os dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ para todos os compostos da série.

Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **3a-m**.

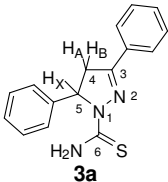
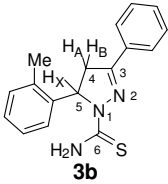
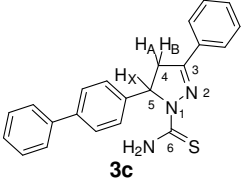
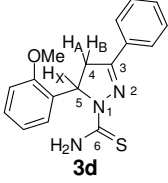
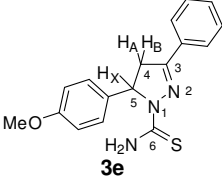
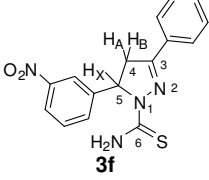
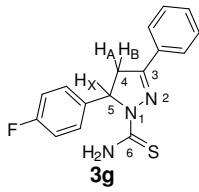
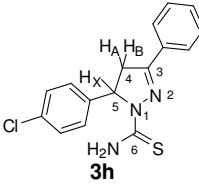
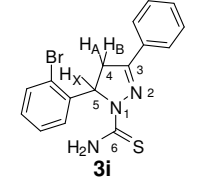
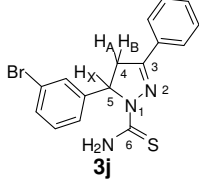
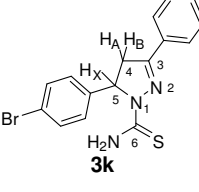
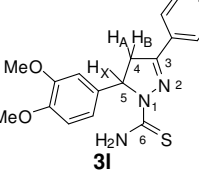
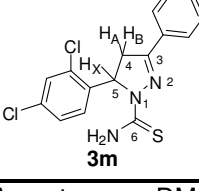
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, nº H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
	8,06 e 7,92 (2 sa, 2H, NH_2); 7,89–7,12 (m, 10H, Ar H); 5,94 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,90 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,13 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,0 (C6); 154,8 (C3); 142,9, 130,8, 130,4, 128,6, 128,4, 127,0, 126,8, 125,2 (Ar); 62,8 (C5); 42,3 (C4)
	8,07 e 7,94 (2 sa, 2H, NH_2); 7,90–6,78 (m, 9H, Ar H); 6,02 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,93 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 2,99 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_A); 2,39 (s, 3H, CH_3)	175,4 (C6); 154,9 (C3); 141,0, 133,4, 130,8, 130,4, 130,2, 128,5, 127,0, 126,6, 126,0, 123,3 (Ar); 60,2 (C5); 41,3 (C4); 19,0 (CH_3)
	8,10 e 7,96 (2 sa, 2H, NH_2); 7,91–7,22 (m, 14H, Ar H); 6,00 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,92 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,18 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,1 (C6); 154,9 (C3); 142,1, 139,8, 138,8, 130,8, 130,5, 128,8, 128,6, 127,2, 127,0, 126,8, 126,5, 125,8 (Ar); 62,6 (C5); 42,2 (C4)
	8,06 e 7,92 (2 sa, 2H, NH_2); 7,87–6,79 (m, 9H, Ar H); 6,08 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,84 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 2,98 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,0 (C6); 155,5 (C3); 155,4, 130,9, 130,4, 129,8, 128,5, 128,1, 126,9, 125,0, 120,0, 111,2 (Ar); 58,6 (C5); 55,4 (OCH_3); 41,2 (C4)
	8,00 e 7,86 (2 sa, 2H, NH_2); 7,79–6,84 (m, 9H, Ar H); 5,88 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,86 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,11 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,1 (C6); 154,9 (C3); 158,2, 135,0, 130,9, 130,5, 128,6, 127,0, 126,6, 113,8 (Ar); 62,3 (C5); 55,0 (OCH_3); 42,4 (C4)
	8,04 e 8,20 (2 sa, 2H, NH_2); 8,13–8,07 (m, 9H, Ar H); 6,10 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_X); 3,97 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 3,26 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_A)	176,1 (C6); 154,9 (C3); 147,7, 145,0, 132,3, 130,6, 130,6, 130,1, 128,6, 127,1, 121,9, 120,2 (Ar); 62,2 (C5); 42,0 (C4)

Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **3a-m**. (Continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, nº H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
	8,07 e 7,91 (2 sa, 2H, NH_2); 7,91–7,09 (m, 9H, Ar H); 5,94 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,90 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,14 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,0 (C6); 154,8 (C3); 161,0 (d, $J_{\text{CF}} = 242$), 139,0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$), 130,7, 130,5, 128,6, 127,3 (d, $J_{\text{CF}} = 8$), 127,0, 115,1 (d, $J_{\text{CF}} = 21$) (Ar); 62,1 (C5); 42,2 (C4)
	8,07 e 7,91 (2 sa, 2H, NH_2); 7,91–7,09 (m, 9H, Ar H); 5,93 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,90 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 3,14 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,0 (C6); 154,8 (C3); 141,9, 131,3, 130,7, 130,5, 128,6, 128,4, 127,2, 127,0 (Ar); 62,2 (C5); 42,1 (C4)
	8,17 e 8,00 (2 sa, 2H, NH_2); 7,88–6,89 (m, 9H, Ar H); 6,12 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_X); 3,99 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 3,03 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_A)	176,0 (C6); 154,8 (C3); 141,2, 132,7, 130,6, 130,5, 128,8, 128,6, 127,9, 127,0, 125,7, 120,6 (Ar); 62,8 (C5); 41,1 (C4)
	8,11 e 7,96 (2 sa, 2H, NH_2); 7,91–7,12 (m, 9H, Ar H); 5,93 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_X); 3,90 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 3,18 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_A)	176,1 (C6); 154,9 (C3); 145,6, 130,8, 130,6, 130,6, 129,7, 128,6, 128,0, 127,1, 124,3, 121,6 (Ar); 62,3 (C5); 42,1 (C4)
	8,11 e 7,94 (2 sa, 2H, NH_2); 7,89–7,08 (m, 9H, Ar H); 5,91 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,90 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,15 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_A)	176,0 (C6); 154,8 (C3); 142,3, 131,3, 130,7, 130,5, 128,6, 127,6, 127,0, 119,8 (Ar); 62,3 (C5); 42,0 (C4)
	8,04 e 7,89 (2 sa, 2H, NH_2); 7,89–6,58 (m, 8H, Ar H); 5,88 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 11$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_X); 3,86 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 11$, H_B); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,16 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 3$, H_A)	176,1 (C6); 154,9 (C3); 147,7, 135,3, 130,9, 130,4, 128,6, 127,0, 116,9, 111,8, 109,6 (Ar); 62,5 (C5); 55,4 (OCH_3); 55,4 (OCH_3); 42,3 (C4)
	8,21 e 8,02 (2 sa, 2H, NH_2); 7,88–6,94 (m, 8H, Ar H); 6,11 (dd, 1H, $J_{\text{BX}} = 12$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_X); 3,99 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{BX}} = 12$, H_B); 3,11 (dd, 1H, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 4$, H_A)	175,9 (C6); 154,9 (C3); 138,9, 132,1, 131,3, 130,5, 128,9, 128,5, 127,5, 127,0 (Ar); 60,3 (C5); 40,7 (C4)

^a Amostras em $\text{DMSO}-d_6$.

A Figura 12 mostra o espectro de infravermelho do composto **3a** obtido em pastilha de KBr. Observam-se duas frequências de deformação de N–H moderadamente intensas, que provêm das deformações assimétrica e simétrica que ocorrem próximo de 3484 e 3349 cm^{-1} , respectivamente. Na região de 1501 – 1443

cm^{-1} encontra-se a banda referente a absorção da ligação C=C. A frequência de absorção de C=N e C=S aparecem, respectivamente, 1576 e 1364 cm^{-1} .

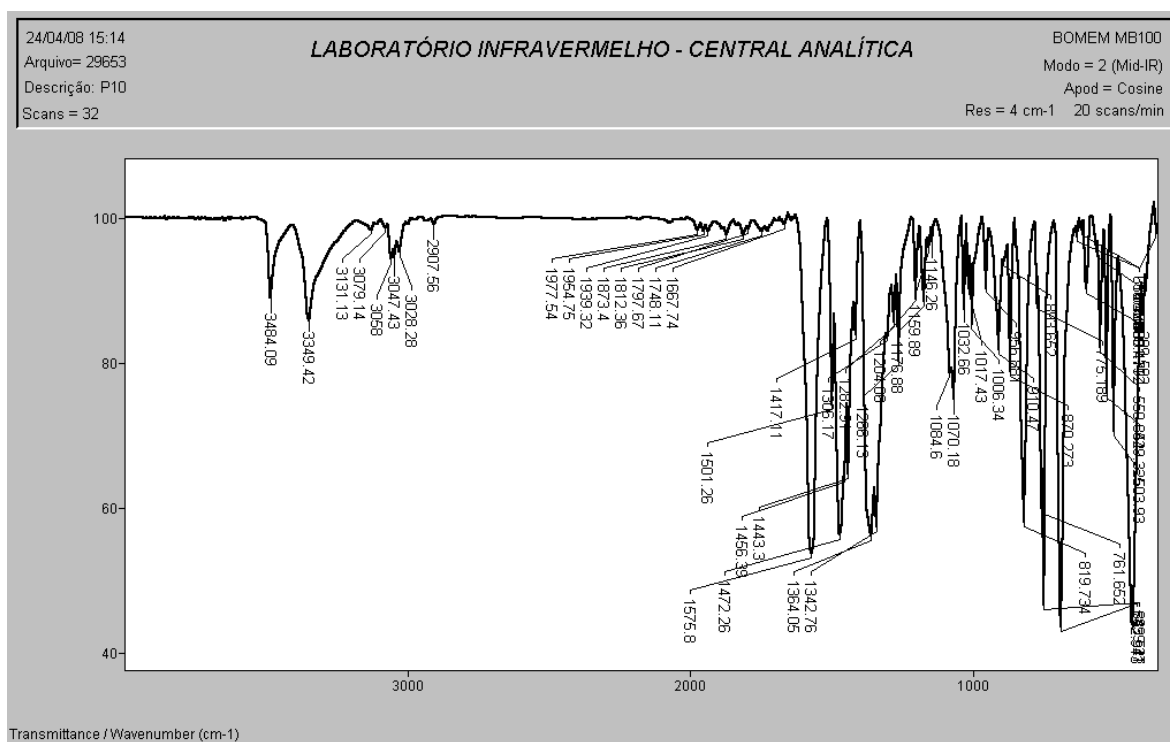


Figura 12: Espectro de infravermelho do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol **3a**.

A Tabela 10 apresenta as principais absorções para o restante da série.

Tabela 10: Dados de espectroscopia de infravermelho dos compostos **3a-m**.

Composto	ν (cm^{-1}) ^a			
	N-H	C=N	C=C	C=S
3a	3484–3350	1576	1501–1443	1364
3b	3444–3233	1586	1503–1445	1376
3c	3494–3347	1565	1501–1444	1353
3d	3423–3243	1588	1503–1445	1374
3e	3376–3366	1600	1512–1444	1378
3f	3407–3248	1597	1531–1501	1345
3g	3477–3355	1575	1507–1421	1365
3h	3388–3300	1576	1500–1470	1374
3i	3428–3244	1589	1501–1426	1353
3j	3484–3347	1576	1475–1444	1366
3k	3392–3271	1580	1503–1446	1376
3l	3421–3262	1597	1505–1448	1373
3m	3424–3274	1592	1503–1430	1371

^a Pastilhas de KBr.

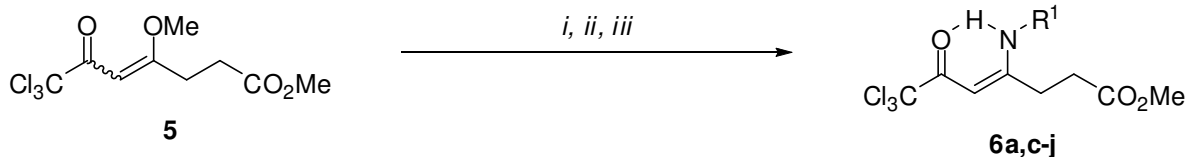
A Tabela 11 apresenta os principais fragmentos encontrados nos espectro de massas dos compostos **3a-m**.

Tabela 11: Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **3a-m**.

Composto	Ar	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	m/z (%)
3a	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ S 281,38	282 (M ⁺ +1, 100), 265 (15), 248 (50), 221 (17), 177 (39), 145 (20), 118 (8), 91 (11), 77 (23)
3b	2-MeC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ S 295,40	296 (M ⁺ +1, 100), 280 (11), 262 (23), 235 (11), 177 (13), 145 (11), 118 (9), 91 (10), 77 (10)
3c	4-PhC ₆ H ₄	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ S 357,47	358 (M ⁺ +1, <5), 327 (<5), 298 (100), 221 (<5), 177 (6), 145 (6), 118 (<5), 91 (<5), 77 (<5)
3d	2-MeOC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS 311,40	312 (M ⁺ +1, 100), 295 (<5), 280 (15), 177 (8), 91 (<5), 77 (<5)
3e	4-MeOC ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS 311,40	312 (M ⁺ +1, 32), 295 (32), 280 (12), 251 (44), 207 (100), 193 (41), 177 (11), 145 (17), 118 (65), 91 (21), 77 (28)
3f	3-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S 326,37	327 (M ⁺ +1, 40), 310 (14), 293 (100), 281 (44), 145 (48), 118 (22), 91 (20), 77 (42)
3g	4-FC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ S 299,37	300 (M ⁺ +1, 100), 283 (11), 266 (48), 239 (13), 195 (24), 181 (19), 122 (19), 91 (6), 77 (11)
3h	4-ClC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ S 315,82	316 (M ⁺ +1, 59), 299 (23), 282 (100), 255 (42), 211 (74), 197 (48), 171 (31), 145 (33), 138 (41), 118 (14), 91 (18), 77 (34)
3i	2-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ S 360,27	362 (M ⁺ +2, 6), 360 (M+, 6), 300 (<5), 280 (100), 91 (<5), 77 (<5)
3j	3-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ S 360,27	362 (M ⁺ +2, 96), 360 (M+, 100), 343 (8), 328 (44), 301 (20), 282 (<5), 181 (17), 91 (13), 77 (24)
3k	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ S 360,27	362 (M ⁺ +2, 100), 361 (M ⁺ +1, 32), 360 (M+, 92), 343 (8), 328 (38), 300 (25), 282 (>5), 182 (11), 91 (10), 77 (20)
3l	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S 341,43	342 (M ⁺ +1, 46), 341 (M+, 37), 325 (13), 308 (32), 281 (45), 237 (47), 223 (61), 207 (35), 164 (36), 91 (17), 77 (29)
3m	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ S 350,27	351 (M ⁺ +1, 41), 350 (M+, 51), 333 (<5), 316 (100), 315 (98), 289 (<5), 91 (<5), 77 (6)

3.6 Síntese de 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a,c-j**

As reações de síntese de enamino compostos são bem conhecidas por nosso grupo de pesquisa. Os 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a,c-j** foram sintetizados através da reação de substituição do grupamento metoxila no composto **5** por aminas primárias alquílicas e arílicas (Esquema 47).



i. NH_2R^1 , CHCl_3 , t.a., 2 h (**6a,c**)

ii. $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$, NaOH 1 M, t.a., 30 min (**6d**)

iii. NH_2R^1 , MeCN , refluxo, 6 h (**6e-j**)

	a	b	c	d	e
R^1	<i>n</i> -Pr	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$	Ph
	f	g	h	i	j
R^1	4-MeC ₆ H ₄	4-H ₂ NC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄

Esquema 47

As enaminonas *N*-alquil-substituídas **6a** e **6c** foram obtidas pela reação do 3,3,3-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** com 1,2 equivalentes de propilamina, isopropilamina, benzilamina e fenetilamina, respectivamente. A reação de substituição ocorreu em diclorometano à temperatura ambiente durante 2 horas, apresentando ótimos rendimentos. As aminas foram adicionadas lentamente sob banho de gelo. Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando clorofórmio/hexano (2:1) como eluente. O composto **6b** não pode ser isolado, pois ocorreu a ciclização intramolecular levando ao derivado pirrolidin-2-ona **9b**.

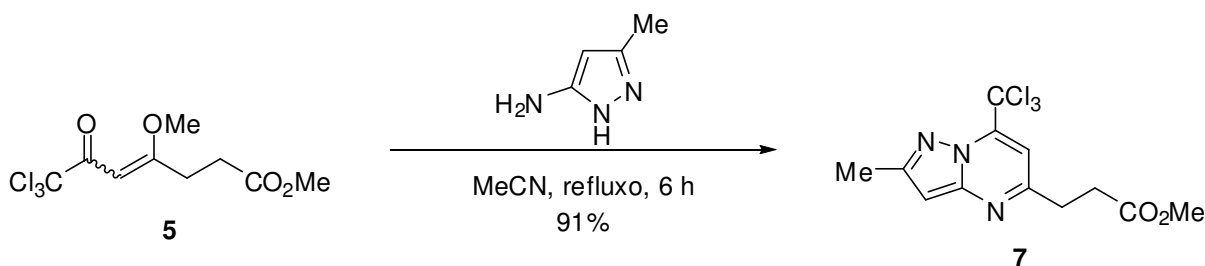
O composto **6d** foi sintetizado a partir da substituição no composto **5** pelo aminoácido *L*-fenilalanina. A reação ocorreu a partir da agitação dos reagentes à temperatura ambiente na presença de solução de hidróxido de sódio 1 M, durante 30 minutos, seguida da adição de HCl 6 N até pH aproximadamente 1. Após isolamento em acetato de etila, o produto foi obtido com pureza de 97% e rendimento de 79%.

Para a síntese das enaminonas *N*-aril-substituídas **6e-j**, a reação do 3,3,3-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** com 1,2 equivalentes das aminas ocorreu sob refluxo de acetonitrila durante 6 horas. Os produtos foram obtidos na forma sólida e purificados por recristalização em hexano a quente.

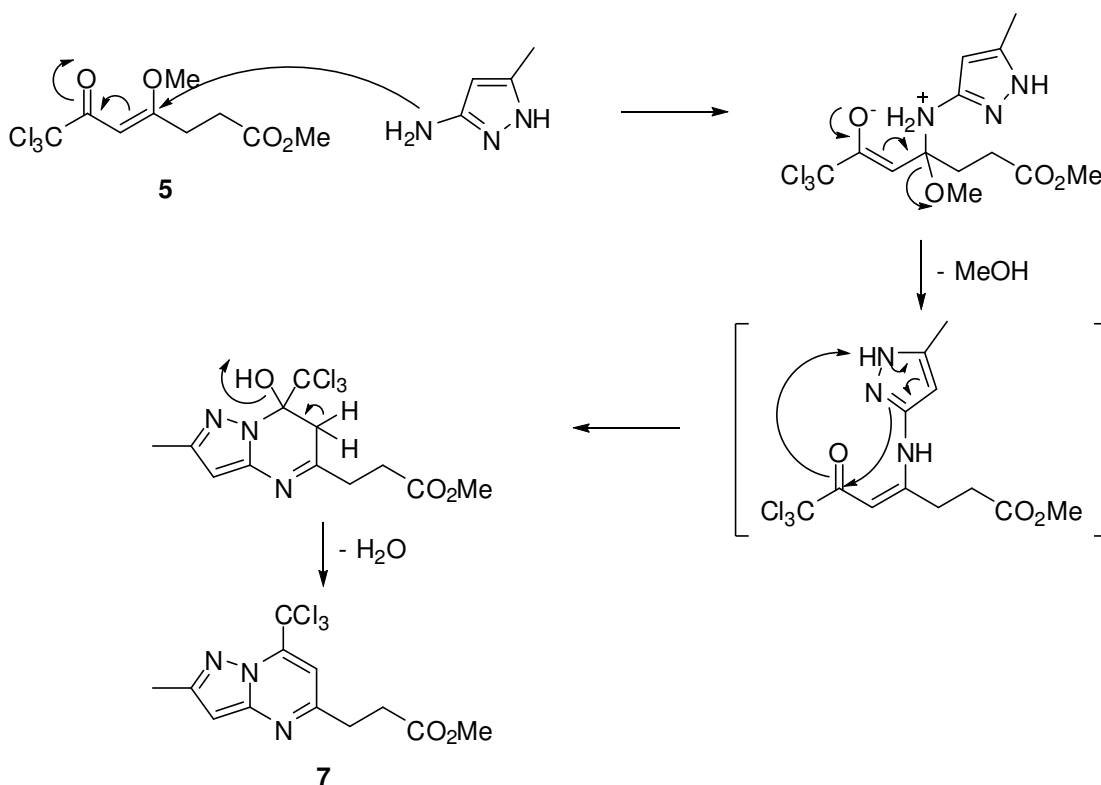
Quando realizou-se a reação do 3-amino-5-metilpirazol com o 3,3,3-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** nas mesmas condições de obtenção dos enamino compostos **6a,c-j**, obteve-se o 3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5-

a]pirimidin-5-il)propanoato de metila **7**, produto da ciclocondensação (Esquema 48). A redução do tempo e da temperatura, na tentativa de se obter a enamino cetona, não surtiu efeito. O mecanismo desta reação ocorre com o ataque inicial do nitrogênio do grupo amino ao carbono beta do composto **5** formando a enamino intermediária, com posterior adição nucleofílica intramolecular do nitrogênio do anel pirazolínico ao carbono carbonílico e subsequente eliminação de uma molécula de água (Esquema 49).^{60,61} Este mecanismo segue uma rota diferente daquela sugerida por Singh e colaboradores,⁶² onde o produto final obtido é uma pirazolo[3,4-*b*]pirimidina.

Maiores detalhes sobre os procedimentos podem ser encontrados nos Materiais e Métodos. A Tabela 12 mostra dados experimentais e de análise elementar dos compostos **6a,c-j** e **7**.



Esquema 48



Esquema 49

Tabela 12: Dados experimentais e de análise elementar dos compostos **6a,c-j** e **7**.

Composto	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	P. f. (°C) ^a	Rend. (%) ^b	Análise Elementar (calculada/obtida (%))		
				C	H	N
6a	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₃ NO ₃ 316,61	Óleo	94	41,73	5,09	4,42
				41,39	4,95	4,30
6c	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃ 378,69	Óleo	98	50,75	4,79	3,70
				52,00	4,97	4,00
6d	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₃ NO ₅ 422,69	71–74	79	48,31	4,29	3,31
6e	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ 350,63	79–82	73	47,96	4,02	3,99
				48,00	4,50	3,90
6f	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ 364,66	53–55	76	49,41	4,42	3,84
				49,90	5,00	3,55
6g	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₃ 365,64	124–127	90	45,99	4,13	7,66
				-	-	-
6h	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄ 380,66	79–81	70	47,33	4,24	3,68
				47,10	4,20	4,00
6i	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₄ NO ₃ 385,08	105–107	88	43,67	3,40	3,64
				44,87	4,10	3,90
6j	C ₁₄ H ₁₃ BrCl ₃ NO ₃ 429,53	97–100	85	39,15	3,05	3,26
				39,17	3,10	3,50
7	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ 336,60	183–185	91	42,82	3,59	12,48
				-	-	-

^a Pontos de fusão não corrigidos.^b Rendimentos dos compostos isolados.

Os compostos **6a,c-j** e **7** foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C{H}. A Figura 13 mostra o espectro de hidrogênio do composto **6a**, o qual mostrou um singlete alargado em 10,76 ppm referente ao hidrogênio H9. O hidrogênio vinílico H5 foi observado como um singlete em 5,67 ppm. O sinal correspondente ao grupamento metoxil (H8) apareceu como um singlete em 3,72 ppm. Na região de 2,74-2,62 ppm foram observados dois multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos H2 e H3. Os outros sinais dizem respeito aos hidrogênios do substituinte do nitrogênio.

O espectro de RMN de ¹³C{H} do composto **6a** apresentou em região desblindada os sinais correspondentes aos carbonos C6, C4 e C1, respectivamente, em 180,3, 171,6 e 170,2 ppm. O sinal do carbono do grupo triclorometil foi observado em 97,0 ppm. Um pouco mais blindados, o carbono C5 apareceu em 84,3 ppm, e depois o carbono C8, em 51,9 ppm. A Tabela 13 mostra os dados de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos compostos **6a,c-j** e **7**. Os espectros de toda a série apresentam um padrão de sinais semelhante e podem ser encontrados no Anexo I.

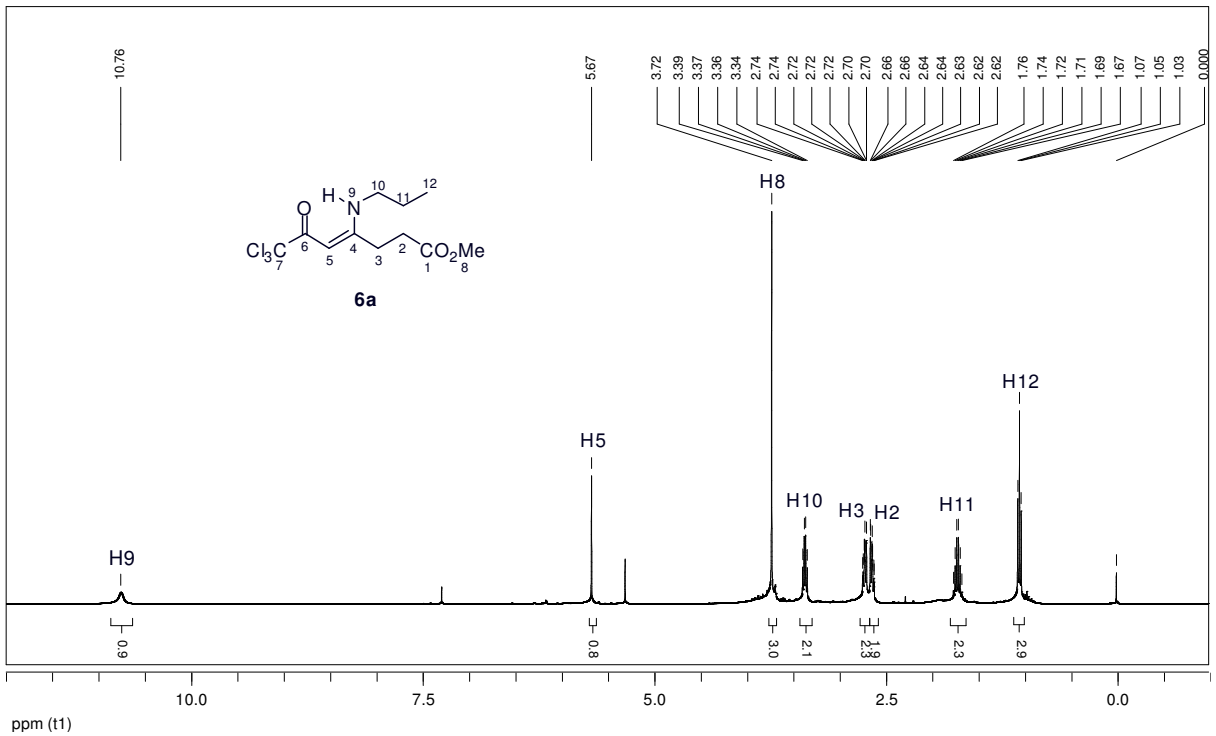


Figura 13: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6a**), em CDCl_3 .

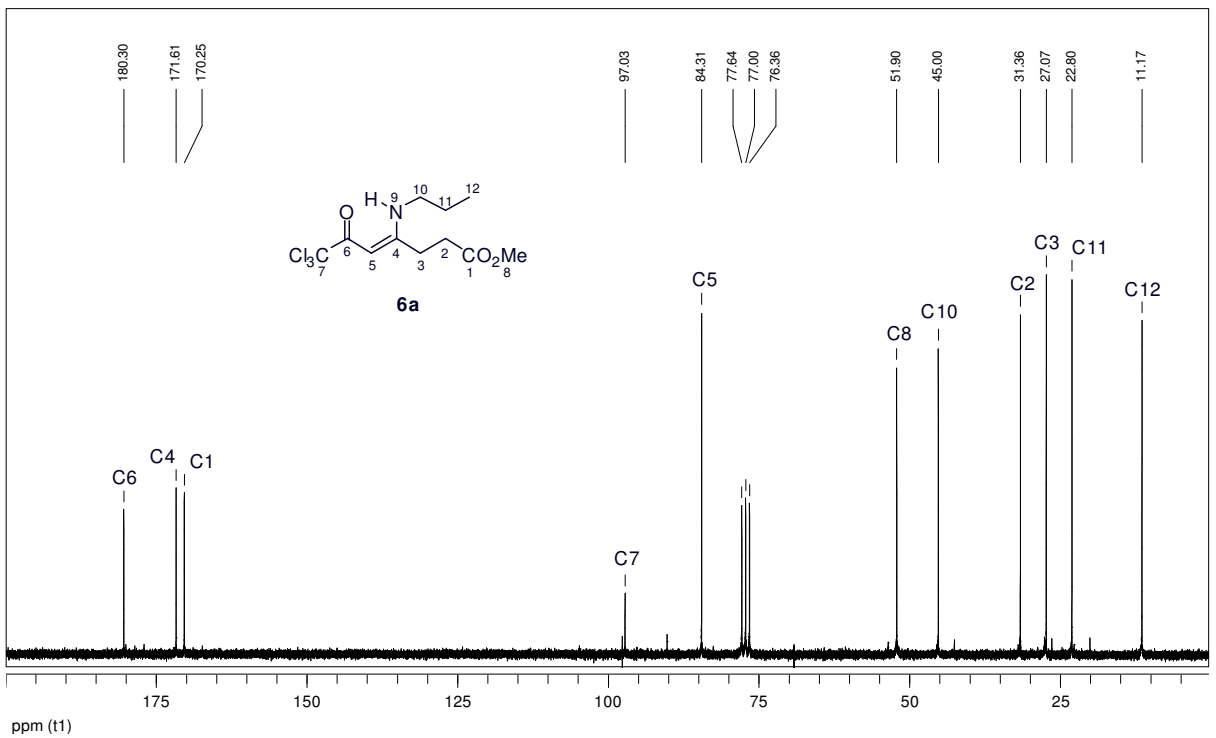


Figura 14: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6a**), em CDCl_3 .

Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **6a,c-j** e **7**.

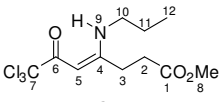
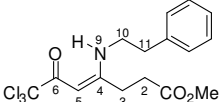
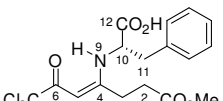
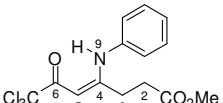
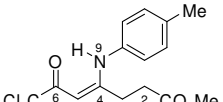
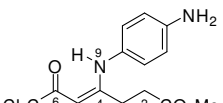
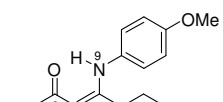
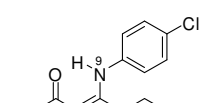
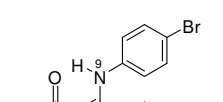
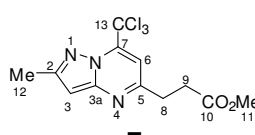
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
	10,76 (sa, 1H, H9); 5,67 (s, 1H, H5); 3,72 (s, 3H, H8); 3,37 (m, 2H, H10); 2,72 (m, 2H, H3); 2,64 (m, 2H, H2); 1,72 (sex, 2H, $J = 7$, H11); 1,05 (t, 3H, $J = 7$, H12)	180,3 (C6); 171,6 (C4); 170,2 (C1); 97,0 (C7); 84,3 (C5); 51,9 (C8); 45,0 (C10); 31,4 (C2); 27,1 (C3); 22,8 (C11); 11,2 (C12)
	10,79 (sa, 1H, H9); 7,33–7,20 (m, 5H, Ph); 5,64 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, H8); 3,61 (m, 2H, H10); 2,95 (t, 2H, $J = 7$, H3); 2,53 (m, 2H, H2); 2,53 (m, 2H, H11)	180,3 (C6); 171,6 (C4); 170,2 (C1); 137,3, 128,6, 128,5, 126,8 (Ph); 96,9 (C7); 84,5 (C5); 51,9 (C8); 45,0 (C10); 36,1 (C11); 31,2 (C2); 26,8 (C3)
	10,92 (d, 1H, $J_{\text{H9-H10}} = 10$, H9); 7,33–7,22 (m, 5H, Ph); 5,60 (s, 1H, H5); 4,53 (dt, 1H, $J_{\text{H10-H11}} = 4$, $J_{\text{H9-H10}} = 10$, H10); 3,66 (s, 3H, H8); 3,37 (dd, 1H, $J_{\text{H10-H11}} = 4$, $J_{\text{H11-H11}'} = 14$, H11); 3,06 (dd, 1H, $J_{\text{H9-H11}'} = 9$, $J_{\text{H11-H11}'} = 14$, H11'); 2,44–2,17 (m, 4H, H2 e H3)	181,2 (C6); 173,2 (C12); 172,0 (C4); 169,9 (C1); 135,4, 129,5, 128,9, 127,5 (Ph); 96,9 (C7); 86,0 (C5); 58,1 (C10); 52,2 (C8); 39,9 (C11); 31,5 (C2); 26,8 (C3)
	12,00 (sa, 1H, H9); 7,41–7,15 (m, 5H, Ph); 5,84 (s, 1H, H5); 3,62 (s, 3H, H8); 2,71 (t, 2H, $J = 7$, H3); 2,49 (t, 2H, $J = 7$, H2)	181,4 (C6); 171,6 (C4); 168,8 (C1); 136,8, 129,6, 127,5, 125,7 (Ph); 96,9 (C7); 86,5 (C5); 51,9 (C8); 31,7 (C2); 27,5 (C3)
	12,00 (sa, 1H, H9); 7,22–7,07 (m, 4H, Ph); 5,86 (s, 1H, H5); 3,65 (s, 3H, H8); 2,73 (t, 2H, $J = 8$, H3); 2,52 (t, 2H, $J = 8$, H2); 2,37 (s, 3H, 4-Me)	181,2 (C6); 171,7 (C4); 169,2 (C1); 137,6, 134,1, 130,1, 125,5 (Ph); 96,9 (C7); 86,2 (C5); 51,9 (C8); 31,7 (C2); 27,5 (C3); 20,9 (4-Me)
	11,90 (sa, 1H, H9); 7,03–6,75 (m, 4H, Ph); 5,85 (s, 1H, H5); 3,60 (s, 3H, H8); 2,74 (t, 2H, $J = 8$, H3); 2,57 (t, 2H, $J = 8$, H2)	181,7 (C6); 173,3 (C4); 172,3 (C1); 149,6, 128,6, 127,5, 116,4 (Ph); 99,1 (C7); 86,5 (C5); 52,9 (C8); 33,0 (C2); 29,0 (C3)
	11,91 (sa, 1H, H9); 7,13–6,91 (m, 4H, Ph); 5,84 (s, 1H, H5); 3,82 (s, 3H, 4-OMe); 3,65 (s, 3H, H8); 2,69 (t, 2H, $J = 8$, H3); 2,51 (t, 2H, $J = 8$, H2)	181,2 (C6); 171,7 (C4); 169,5 (C1); 158,9, 129,2, 127,2, 114,7 (Ph); 97,0 (C7); 86,0 (C5); 55,4 (4-OMe); 51,9 (C9); 31,7 (C2); 27,5 (C3)
	11,96 (sa, 1H, H9); 7,42–7,14 (m, 4H, Ph); 5,89 (s, 1H, H5); 3,67 (s, 3H, H8); 2,73 (t, 2H, $J = 8$, H3); 2,54 (t, 2H, $J = 8$, H2)	181,7 (C6); 171,5 (C4); 168,6 (C1); 135,4, 133,3, 129,8, 127,0 (Ph); 96,8 (C7); 86,9 (C5); 52,0 (C8); 31,6 (C2); 27,4 (C3)
	11,97 (sa, 1H, H9); 7,58–7,07 (m, 4H, Ph); 5,89 (s, 1H, H5); 3,67 (s, 3H, H8); 2,76 (t, 2H, $J = 8$, H3); 2,54 (t, 2H, $J = 8$, H2)	181,6 (C6); 171,5 (C4); 168,4 (C1); 135,4, 133,3, 129,8, 127,0 (Ph); 96,7 (C7); 86,9 (C5); 52,0 (C8); 31,5 (C2); 27,4 (C3)

Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6a,c-j** e **7**. (Continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
 7	5,98 (s, 1H, H6); 5,67 (s, 1H, H3); 3,66 (s, 3H, H11); 3,06 (t, 2H, $J = 7$, H8); 2,81 (t, 2H, $J = 7$, H9); 2,33 (s, 3H, H12)	172,3 (C10); 157,8 (C5); 153,4 (C2); 152,8 (C3a); 142,2 (C7); 94,5 (C3); 89,6 (C13); 51,9 (C11); 32,1 (C8); 28,0 (C9); 14,0 (C12)

^a Amostras em CDCl_3 .

Os espectros de massas dos enaminocompostos foram úteis na confirmação da estrutura. Através da análise, pode-se observar a presença dos picos do íon molecular M^+ e do $\text{M}^+ + 2$, bem como a presença dos fragmentos referentes à perda dos grupamentos metoxil, triclorometil e tricloroacetil. Além destes, outros fragmentos foram observados e estão apresentados na Tabela 14. O Esquema 50 apresenta a proposta de fragmentação do composto **6a**. Esta proposta é baseada em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa.³¹

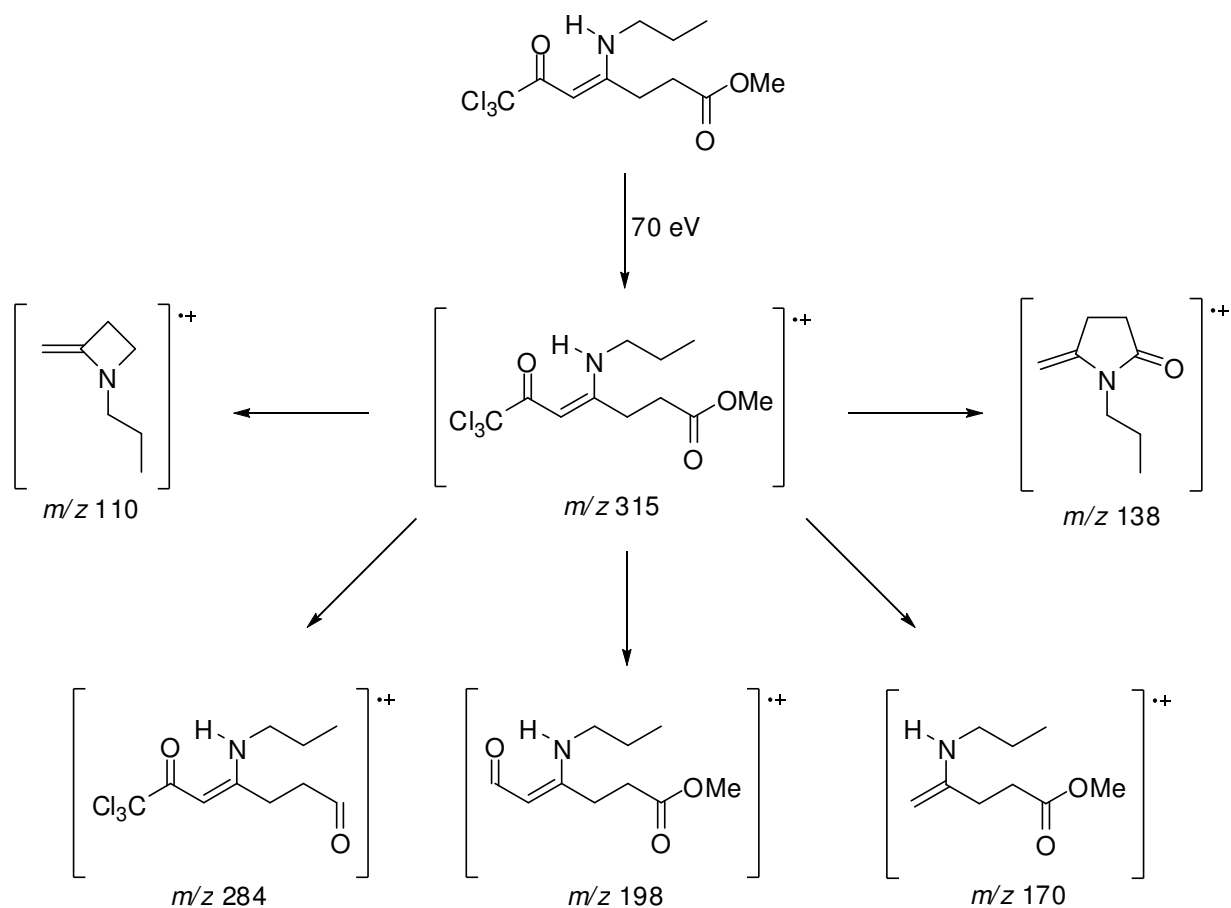
**Esquema 50**

Tabela 14: Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **6a,c-j**.

Composto	R	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	m/z (%)
6a	<i>n</i> -Pr	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₃ NO ₃ 316,61	317 (M ⁺ +2, 9), 315 (M ⁺ , 10), 284 (10), 252 (40), 198 (100), 170 (<5), 166 (36), 138 (30), 124 (48), 110 (37), 68 (48)
6c	CH ₂ CH ₂ Ph	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃ 378,69	379 (M ⁺ +2, <5), 377 (M ⁺ , <5), 346 (<5), 314 (11), 260 (100), 228 (5), 200 (<5), 105 (70), 91 (18), 77 (13)
6d	CH(CO ₂ H)CH ₂ Ph	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₃ NO ₅ 422,69	- ^a
6e	Ph	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ 350,63	351 (M ⁺ +2, 6), 349 (M ⁺ , 7), 318 (5), 286 (13), 232 (85), 200 (100), 172 (61), 158 (8), 144 (27), 77 (50), 51 (19)
6f	4-MeC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ 364,66	365 (M ⁺ +2, 5), 333 (M ⁺ , 5), 332 (<5), 300 (9), 246 (70), 214 (100), 186 (47), 172 (12), 144 (19), 91 (39), 77 (12)
6g	4-H ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₃ 365,64	366 (M ⁺ +2, 15), 364 (M ⁺ , 17), 333 (7), 301 (<5), 247 (46), 215 (100), 187 (38), 173 (50), 144 (<5), 65 (39)
6h	4-MeOC ₆ H ₄	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₃ NO ₄ 380,66	381 (M ⁺ +2, 14), 379 (M ⁺ , 14), 348 (5), 316 (5), 262 (74), 230 (100), 202 (28), 188 (30), 144 (<5), 77 (16)
6i	4-ClC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₄ NO ₃ 385,08	385 (M ⁺ +2, 10), 383 (M ⁺ , 6), 352 (<5), 320 (13), 266 (70), 234 (100), 206 (40), 192 (7), 144 (<5)
6j	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₃ BrCl ₃ NO ₃ 429,53	429 (M ⁺ +2, 17), 427 (M ⁺ , 8), 396 (5), 364 (14), 310 (86), 278 (100), 250 (29), 236 (5), 231 (70), 144 (9)

^a Íon molecular não detectado.

Através dos dados da difração de raios-X em monocristal do composto **6d** (Figura 15), foi confirmada a existência da ligação de hidrogênio intramolecular entre os átomos N41–H41–O21, formando um pseudoanel de seis membros, com distância de 2,671 Å entre o N41 (doador) e o O21 (aceptor). O plano formado pelos átomos O92=C9–O91 forma um ângulo de 81,34(19)° com o plano do fragmento enamínona, N41–C4=C3–C2=O21. Este plano apresenta o desvio do r.m.s. igual a 0,0114 Å, sendo que o carbono C4 é o átomo que mais desvia deste plano por 0,0160 Å. Outra constatação importante é a da deslocalização eletrônica que ocorre no sistema enamínona (N41–C4=C3–C2=O21), a qual pode ser verificada pelo comprimento semelhante das ligações C2–C3 e C3–C4, de 1,398(3) e 1,401(3) Å, respectivamente. Estes valores são intermediários entre aqueles de uma ligação carbono-carbono simples e dupla típicas.⁶³ As Tabelas 15, 16, 17, 18 e 19,

apresentam dados da estrutura cristalina, valores de comprimentos e ângulos de ligação, ângulos torsionais e dados das ligações de hidrogênio, respectivamente.

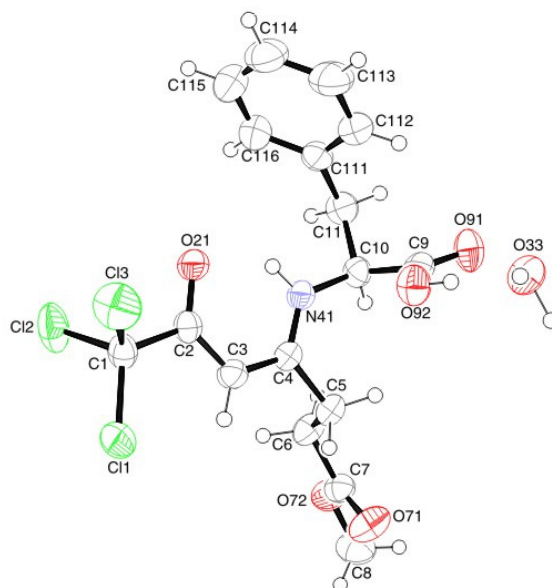


Figura 15: ORTEP do composto **6d**.

Tabela 15: Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **6d**.

Código do composto	6d
Fórmula molecular	$C_{17}H_{18}Cl_3NO_5$
Massa molecular	422,69
Temperatura	296 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P1
Dimensões da cela unitária	a = 5,6684(16) Å alfa = 87,720(19)° b = 8,601(3) Å beta = 85,696(17)° c = 10,336(3) Å gama = 85,649(17)°
Volume	500,8(2) Å ³
Z	1
Densidade calculada	1,458 g.cm ⁻³
Coeficiente linear de absorção	0,490 mm ⁻¹
F (000)	227
Dimensões do cristal	0,98 x 0,30 x 0,12 mm
Região de varredura angular (θ)	1,98 a 30,74°
Índices de varredura (h, k, l)	-8 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14
Número de reflexos coletados	13427
Número de reflexos independentes	6022 [R(int) = 0,0243]
Dados / restrições / parâmetros	6022 / 4 / 246
Critérios de observação	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa / mínimos quadrados (F ²)
Índices de discordância finais	R1 = 0,0409, wR2 = 0,1138
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0,0558, wR2 = 0,1327
Goodness-of-fit on (F ²)	1,058
Densidade eletrônica residual	0,325 e -0,423 e.Å ⁻³

Tabela 16: Comprimentos de ligação do composto **6d**.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
Cl(1)–C(1)	1,757(3)	C(3)–C(4)	1,401(3)
Cl(2)–C(1)	1,772(3)	C(10)–C(11)	1,544(4)
Cl(3)–C(1)	1,771(3)	C(5)–C(4)	1,511(3)
N(41)–C(4)	1,313(3)	C(5)–C(6)	1,516(3)
N(41)–C(10)	1,454(3)	C(111)–C(112)	1,383(4)
C(1)–C(2)	1,564(3)	C(111)–C(116)	1,385(4)
C(7)–O(71)	1,187(3)	C(111)–C(11)	1,511(4)
C(7)–O(72)	1,344(3)	C(2)–O(21)	1,244(3)
C(7)–C(6)	1,500(3)	C(112)–C(113)	1,385(5)
C(9)–O(91)	1,210(3)	C(8)–O(72)	1,445(3)
C(9)–O(92)	1,305(3)	C(116)–C(115)	1,391(6)
C(9)–C(10)	1,524(4)	C(115)–C(114)	1,335(6)
C(3)–C(2)	1,398(3)	C(113)–C(114)	1,392(6)

Tabela 17: Ângulos de ligação do composto **6d**.

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
C(4)–N(41)–C(10)	126,89(19)	C(112)–C(111)–C(116)	118,2(3)
C(2)–C(1)–Cl(1)	115,97(18)	C(112)–C(111)–C(11)	121,4(2)
C(2)–C(1)–Cl(3)	107,91(17)	C(116)–C(111)–C(11)	120,4(3)
Cl(1)–C(1)–Cl(3)	107,60(13)	O(21)–C(2)–C(3)	125,9(2)
C(2)–C(1)–Cl(2)	106,97(16)	O(21)–C(2)–C(1)	115,3(2)
Cl(1)–C(1)–Cl(2)	109,12(14)	C(3)–C(2)–C(1)	118,8(2)
Cl(3)–C(1)–Cl(2)	109,14(14)	C(7)–C(6)–C(5)	111,9(2)
O(71)–C(7)–O(72)	124,4(2)	C(111)–C(11)–C(10)	113,9(2)
O(71)–C(7)–C(6)	125,0(2)	C(111)–C(112)–C(113)	121,0(3)
O(72)–C(7)–C(6)	110,6(2)	C(111)–C(116)–C(115)	120,1(3)
O(91)–C(9)–O(92)	124,1(3)	C(114)–C(115)–C(116)	121,5(3)
O(91)–C(9)–C(10)	120,9(2)	C(112)–C(113)–C(114)	119,5(4)
O(92)–C(9)–C(10)	114,9(2)	C(115)–C(114)–C(113)	119,7(3)
C(2)–C(3)–C(4)	122,1(2)	C(7)–O(72)–C(8)	115,7(2)
N(41)–C(10)–C(9)	113,6(2)	N(41)–C(4)–C(3)	122,13(19)
N(41)–C(10)–C(11)	110,37(19)	N(41)–C(4)–C(5)	120,6(2)
C(9)–C(10)–C(11)	111,2(2)	C(3)–C(4)–C(5)	117,2(2)
C(4)–C(5)–C(6)	110,9(2)		

Tabela 18: Ângulos torsionais do composto **6d**.

Ligação	Ângulo torsional (°)	Ligação	Ângulo torsional (°)
C(4)–N(41)–C(10)–C(9)	–76,7(3)	C(116)–C(111)–C(11)–C(10)	–115,4(3)
C(4)–N(41)–C(10)–C(11)	157,6(2)	N(41)–C(10)–C(11)–C(111)	54,1(3)
O(91)–C(9)–C(10)–N(41)	178,8(2)	C(9)–C(10)–C(11)–C(111)	–72,9(3)
O(92)–C(9)–C(10)–N(41)	–0,5(3)	O(71)–C(7)–O(72)–C(8)	–0,6(4)
O(91)–C(9)–C(10)–C(11)	–56,0(3)	C(6)–C(7)–O(72)–C(8)	–179,7(3)
O(92)–C(9)–C(10)–C(11)	124,7(2)	C(10)–N(41)–C(4)–C(3)	175,2(2)
C(4)–C(3)–C(2)–O(21)	–0,5(4)	C(10)–N(41)–C(4)–C(5)	–7,0(4)
C(4)–C(3)–C(2)–C(1)	178,9(2)	C(2)–C(3)–C(4)–N(41)	–2,3(4)
O(71)–C(7)–C(6)–C(5)	13,2(4)	C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	179,9(2)
O(72)–C(7)–C(6)–C(5)	–167,7(2)	C(6)–C(5)–C(4)–N(41)	–86,5(3)
C(4)–C(5)–C(6)–C(7)	–169,0(2)	C(6)–C(5)–C(4)–C(3)	91,4(3)
C(112)–C(111)–C(11)–C(10)	65,2(3)		

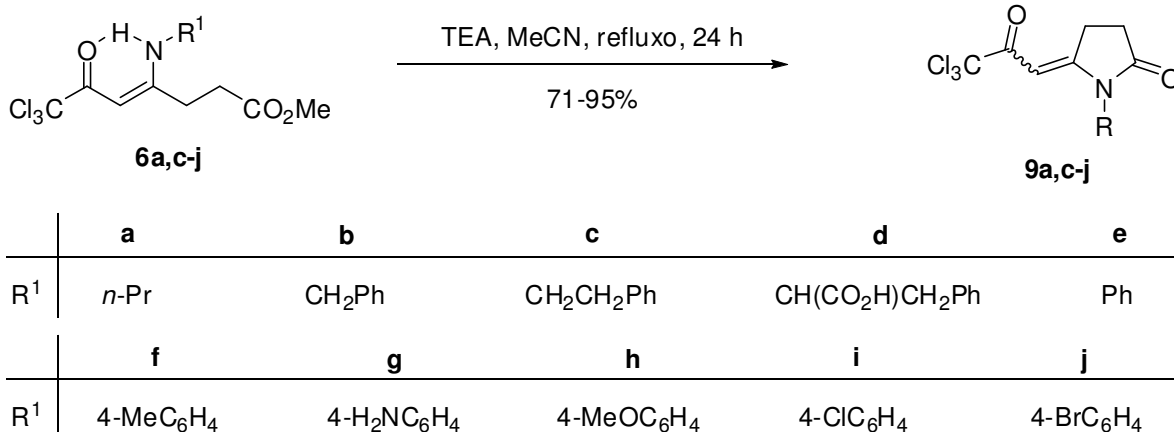
Tabela 19: Dados sobre pontes de hidrogênio do composto **6d**.

Ligação	Distância (D–H) (Å)	Distância (H–A) (Å)	Ângulo DHA (°)	Distância (D–A) (Å)
N41–H41–O21	0,860	1,996	134,62	2,671
O33–H33B–O91	0,899	1,890	164,24	2,766
O33–H33A–Cl3	1,008	2,890	124,27	3,557
O92–H92–O33	0,820	1,725	174,24	2,542

3.7 Síntese de 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **9a-j**

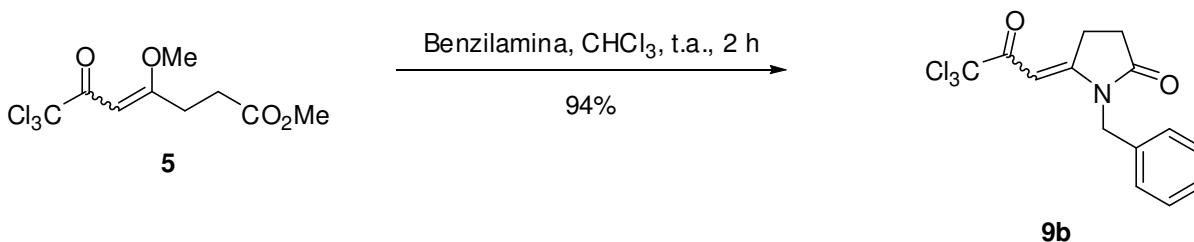
A ciclização intramolecular dos 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a,c-j** levou a formação das 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **9a,c-j**. Reações similares foram desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa envolvendo a ciclização de enamino compostos trifluormetilados.^{31,32} Portanto, para a síntese dos derivados triclorometilados foram utilizadas condições semelhantes às desse trabalho anterior.

A reação de ciclização ocorreu quando os enamino compostos foram refluxados em acetonitrila, na presença de trietilamina, por 24 horas (Esquema 51). Após extração em diclorometano e lavagem com água destilada, os produtos foram obtidos na forma de sólidos escuros, os quais foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel.



Esquema 51

O composto **9b** foi obtido em um único passo a partir da reação do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** com benzilamina, pois não foi possível isolar o intermediário **6b** (Esquema). Os compostos **9a,c,e-j** também podem ser obtidos em um único passo a partir do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5**. Neste caso, não ocorre o isolamento dos intermediários 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a,c,e-j**. Estas reações aconteceram com rendimentos semelhantes àquelas quando usado o enamina composto isolado e purificado. A Tabela 20 apresenta os rendimentos da etapa de ciclização a partir das enamionas, pontos de fusão e análises elementares para a série de compostos.

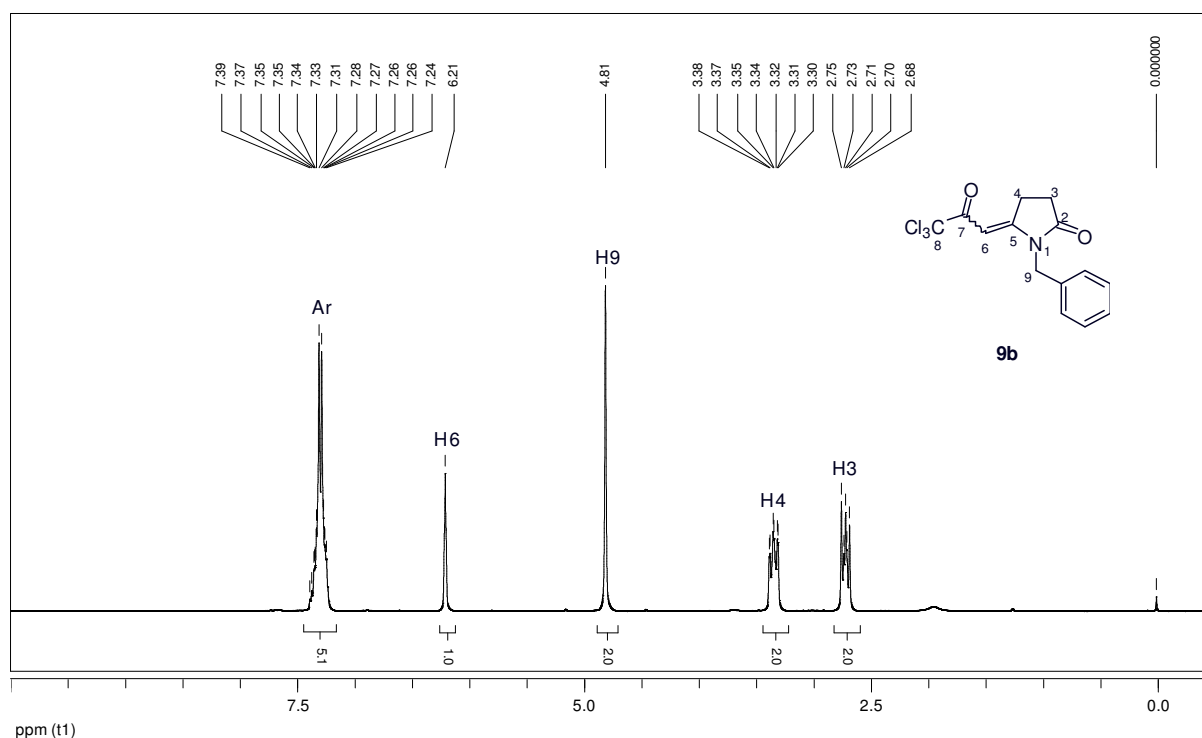


Esquema 52

As 5-alkilidenopirrolidin-2-onas foram identificadas por RMN de ¹H e ¹³C{H} e por espectrometria de massas. A fim de ilustrar a análise dos dados de RMN, foi selecionado o espectro do composto **9b** (Figura 16), no qual foram observados os hidrogênios aromáticos na faixa de 7,39 a 7,24 ppm. O hidrogênio vinílico H6 apareceu como um singlete em 6,21 ppm e, um pouco mais blindados, os hidrogênios H9, em 4,81 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos do anel pirrolidínico H3 e H4 foram observados como dois multipletes em 2,75–2,68 e 3,38–3,30, respectivamente.

Tabela 20: Rendimentos, pontos de fusão e análises elementares dos compostos **9a-j**.

Composto	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Rend. (%) ^a	Ponto de fusão (°C) ^b	Análise Elementar (%) (calc./obtida)		
				C	H	N
9a	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 284,57	75	78–80	42,21 42,80	4,25 4,50	4,92 5,30
9b	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 332,61	94	86–89	50,55 - ^c	3,64 - ^c	4,21 - ^c
9c	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 346,64	87	145–148	51,97 51,30	4,07 3,80	4,04 4,00
9d	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ 390,65	71	Óleo	49,19 - ^c	3,61 - ^c	3,59 - ^c
9e	C ₁₃ H ₉ Cl ₃ NO ₂ 318,59	93	158–160	49,01 50,05	3,16 3,20	4,40 3,80
9f	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 332,62	95	175–178	50,56 50,30	3,64 3,50	4,21 4,60
9g	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂ 333,60	80	188–190	46,80 - ^c	3,32 - ^c	8,40 - ^c
9h	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ 348,62	95	169–171	48,24 48,90	3,47 4,00	4,02 3,78
9i	C ₁₃ H ₉ Cl ₄ NO ₂ 353,03	85	171–173	44,23 - ^c	2,57 - ^c	3,97 - ^c
9j	C ₁₃ H ₉ BrCl ₃ NO ₂ 397,49	86	167–170	39,28 39,73	2,28 2,50	3,52 3,70

^a Rendimentos dos compostos isolados e purificados.^b Pontos de fusão não corrigidos.^c Análise elementar não obtida.**Figura 16:** Espectro de RMN ¹H a 400 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9b**), em CDCl₃.

Na região de campo baixo do espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do mesmo composto (Figura 17), foram observados os carbonos C7, C5 e C2, respectivamente, em 180,0, 177,1 e 166,4 ppm. Na região de 134,1 a 127,6 apareceram os carbonos aromáticos. O pico do carbono C8 do grupamento triclorometil foi observado em 97,1 ppm, enquanto o sinal do carbono vínico C6 apareceu em 91,7 ppm. Mais blindado, o carbono metilênico do substituinte benzil C9 foi observado em 44,6 ppm, seguido pelos sinais dos carbonos metilênicos do anel, C4 e C3, em 27,5 e 26,1 ppm, respectivamente. Os espectros de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos da série encontram-se no Anexo. A Tabela 21 apresenta os dados de RMN dos compostos **9a-j**.

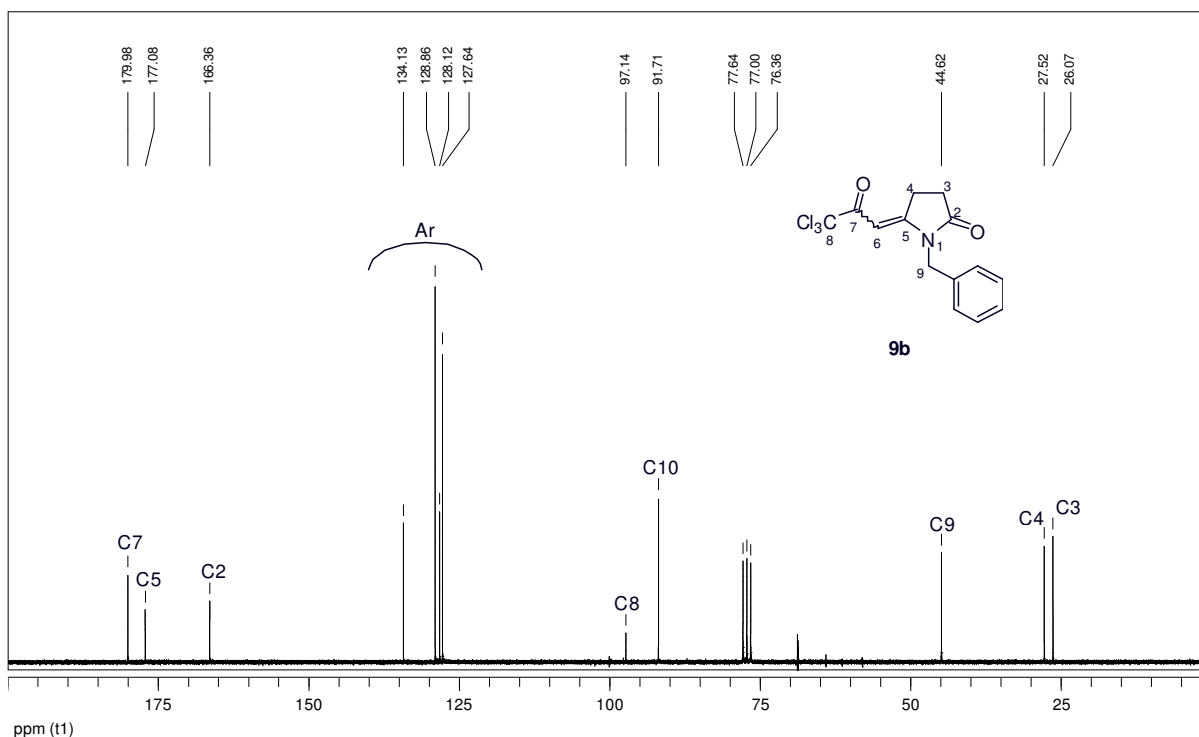


Figura 17: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9b**), em CDCl_3 .

Tabela 21: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **9a-j**.

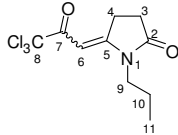
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
 9a	6,17 (s, 1H, H6); 3,61 (t, 2H, $J = 7$, H9); 3,35 (m, 2H, H4); 2,63 (m, 2H, H3); 1,66 (sex, 2H, $J = 7$, H10); 0,97 (t, 3H, $J = 7$, H11)	180,1 (C7); 177,0 (C5); 167,3 (C2); 97,3 (C8); 90,2 (C6); 42,4 (C9); 27,4 (C4); 26,2 (C3); 19,9 (C10); 11,3 (C11)

Tabela 21: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **9a-j**. (Continuação)

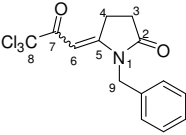
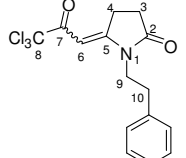
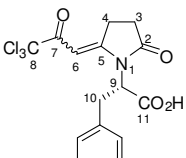
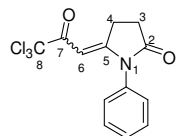
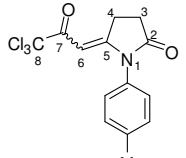
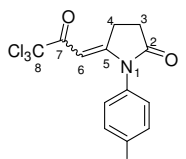
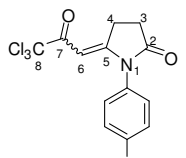
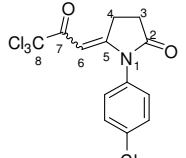
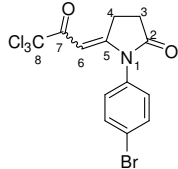
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
	7,39–7,24 (m, 5H, Ph); 6,21 (s, 1H, H6); 4,81 (s, 2H, H9); 3,38–3,30 (m, 2H, H4); 2,75–2,68 (m, 2H, H3)	180,0 (C7); 177,1 (C5); 166,4 (C2); 134,1, 128,9, 128,1, 127,6 (Ph); 97,1 (C8); 91,7 (C6); 44,6 (C9); 27,5 (C4); 26,1 (C3)
9b		
	7,10–7,40 (m, 5H, Ph); 6,18 (s, 1H, H6); 3,85 (m, 2H, H9); 3,32 (m, 2H, H4); 2,90 (m, 2H, H10); 2,58 (m, 2H, H3)	180,0 (C7); 176,6 (C5); 166,8 (C2); 137,0, 128,7, 128,5, 126,9 (Ph); 97,3 (C8); 90,3 (C6); 42,2 (C9); 32,7 (C10); 27,4 (C4); 26,2 (C3)
9c		
	7,27–7,10 (m, 5H, Ph); 6,05 (s, 1H, H6); 5,11 (sa, 1H, H9); 3,51 (dd, 1H, $J = 14$, $J = 5$, H10); 3,34 (dd, 1H, $J = 14$, $J = 11$, H10'); 3,21 (t, 2H, $J = 7$, H4); 2,60–2,38 (m, 2H, H3)	179,9 (C7); 176,9 (C5); 172,3 (C11); 165,4 (C2); 135,3, 128,8, 128,7, 127,4 (Ph); 97,0 (C8); 91,7 (C6); 55,5 (C9); 33,3 (C10); 27,0 (C4); 26,1 (C3)
9d		
	7,56–7,20 (m, 5H, Ph); 5,97 (s, 1H, H6); 3,53 (m, 2H, H4); 2,82 (m, 2H, H3)	180,4 (C7); 176,5 (C5); 167,9 (C2); 133,3, 130,0, 129,6, 127,1 (Ph); 97,0 (C8); 92,0 (C6); 28,0 (C4); 26,4 (C3)
9e		
	7,35–7,10 (m, 4H, Ph); 5,98 (s, 1H, H6); 3,52 (m, 2H, H4); 2,83 (m, 2H, H3); 2,43 (s, 3H, Me)	180,5 (C7); 176,5 (C5); 168,2 (C2); 133,3, 130,0, 129,6, 127,1 (Ph); 97,0 (C8); 92,0 (C6); 28,0 (C4); 26,4 (C3); 21,2 (Me)
9f		
	7,05–6,99 (m, 4H, Ph); 5,99 (s, 1H, H6); 3,55 (m, 2H, H4); 2,81 (m, 2H, H3)	181,0 (C7); 178,3 (C5); 171,2 (C2); 162,9, 127,9, 125,9, 116,1 (Ph); 97,0 (C8); 92,1 (C6); 27,8 (C4); 26,6 (C3)
9g		
	7,15–7,05 (m, 4H, Ph); 5,98 (s, 1H, H6); 3,86 (s, 3H, OMe); 3,50 (m, 2H, H4); 2,79 (m, 2H, H3)	180,5 (C7); 176,7 (C5); 168,4 (C2); 160,2, 128,3, 125,8, 115,3 (Ph); 97,1 (C8); 92,0 (C6); 27,9 (C4); 26,4 (C3)
9h		
	7,55–7,18 (m, 4H, Ph); 5,98 (s, 1H, H6); 3,53 (m, 2H, H4); 2,83 (m, 2H, H3)	180,3 (C7); 176,2 (C5); 167,2 (C2); 133,3, 131,4, 128,9, 123,1 (Ph); 96,9 (C8); 92,1 (C6); 27,9 (C4); 26,4 (C3)
9i		

Tabela 21: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **9a-j**. (Continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (identificação)
 <p>9j</p>	7,69–7,10 (m, 4H, Ph); 5,98 (s, 1H, H6); 3,53 (m, 2H, H4); 2,83 (m, 2H, H3)	180,3 (C7); 176,2 (C5); 167,2 (C2); 133,3, 132,3, 128,8, 123,6 (Ph); 96,9 (C8); 92,2 (C6); 27,9 (C4); 26,4 (C3)

^a Amostras em CDCl_3 .

Nos espectros de massas das 5-alkilidenopirrolidin-2-onas foi observada a presença dos picos referentes aos íons moleculares M^+ e $\text{M}^+ + 2$. Outros fragmentos comuns em toda a série são aqueles referentes à perda dos grupamentos triclorometil e tricloroacetil. A Tabela 22 mostra os principais fragmentos encontrados. Com base nos dados, foi elaborada a proposta de fragmentação do composto **9a**, mostrada no Esquema 53.

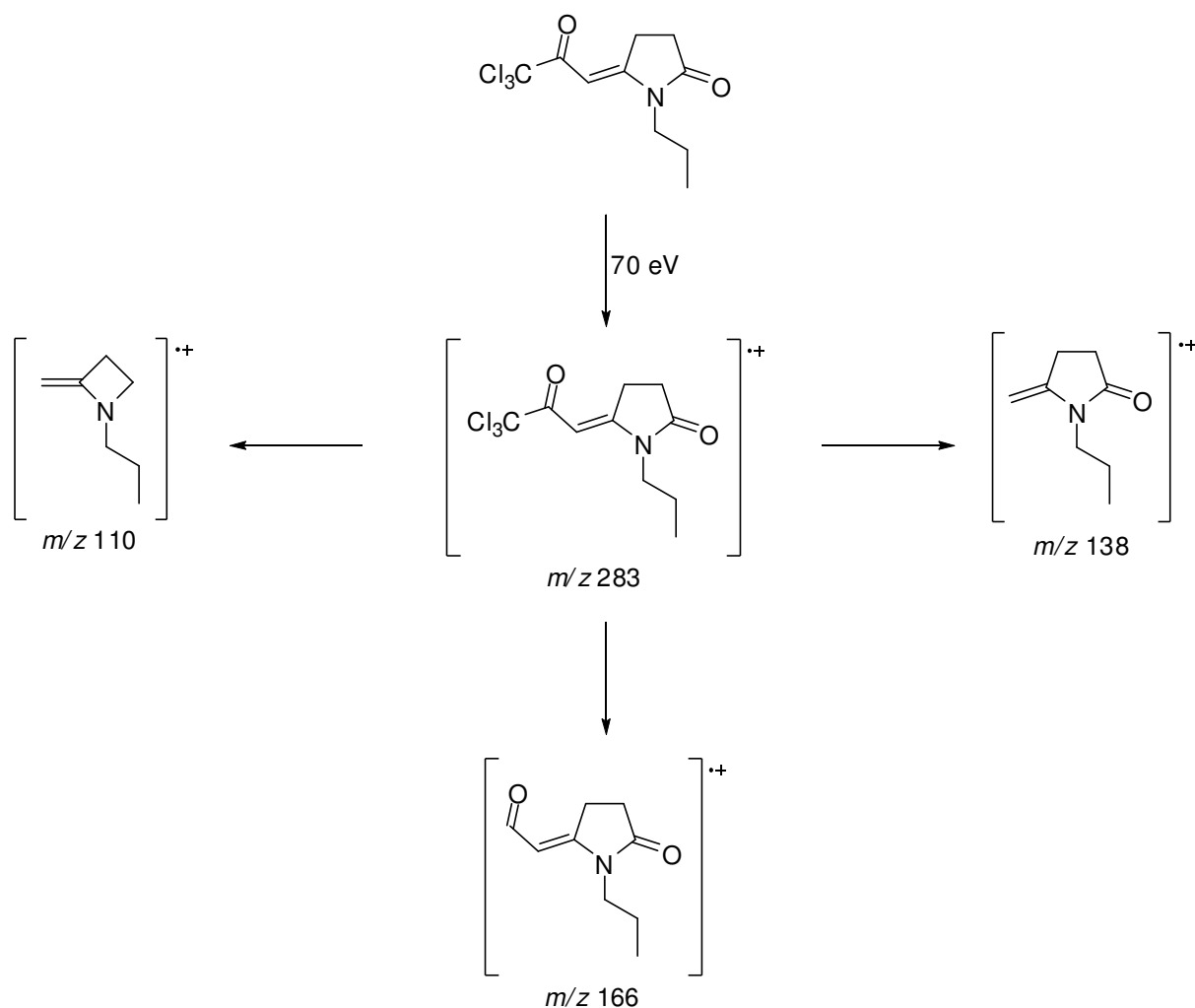
**Esquema 53**

Tabela 22: Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **9a-j**.

Composto	R	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	m/z (%)
9a	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 284,57	285 (M ⁺ +2, <5), 283 (M ⁺ , <5), 248 (<5), 220 (14), 166 (100), 138 (8), 124 (62), 110 (16), 68 (58)
9b	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 332,61	335 (M ⁺ +2, <5), 333 (M ⁺ , <5), 268 (<5), 214 (79), 186 (<5), 91 (100)
9c	CH ₂ CH ₂ Ph	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₃ NO ₂ 346,64	347 (M ⁺ +2, <5), 345 (M ⁺ , <5), 310 (<5), 282 (6), 228 (100), 200 (<5), 172 (<5), 91 (15), 77 (14), 51 (7)
9d	CH(CO ₂ H)CH ₂ Ph	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ 390,65	- ^a
9e	Ph	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ 318,58	319 (M ⁺ +2, <5), 317 (M ⁺ , <5), 254 (5), 200 (100), 172 (44), 144 (14), 77 (38), 51 (21)
9f	4-MeC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 332,62	333 (M ⁺ +2, <5), 331 (M ⁺ , <5), 268 (6), 214 (100), 186 (39), 158 (8), 91 (15), 65 (12), 51 (<5)
9g	4-H ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂ 333,60	334 (M ⁺ +2, 5), 332 (M ⁺ , 25), 330 (38), 247 (30), 215 (100), 187 (36), 173 (50), 159 (8), 65 (44)
9h	4-MeOC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ 348,61	349 (M ⁺ +2, <5), 347 (M ⁺ , <5), 284 (<5), 230 (100), 202 (14), 188 (22), 174 (<5), 77 (10)
9i	4-ClC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₉ Cl ₄ NO ₂ 353,03	353 (M ⁺ +2, <5), 351 (M ⁺ , <5), 288 (<5), 234 (100), 206 (13), 192 (<5), 178 (9)
9j	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₉ BrCl ₃ NO ₂ 397,48	397 (M ⁺ +2, <5), 395 (M ⁺ , <5), 332 (5), 278 (100), 250 (17), 236 (<5), 222 (5)

^a Íon molecular não detectado.

Através dos dados da difração de raios-X em monocristal do composto **9b** (Figura), observou-se que o plano formado pelos átomos do anel pirrolidínico, N1–C2–C3–C4–C5, forma um ângulo de 87,23(9)° com o plano da fenila e de 8,52(23)° com o plano do fragmento N1–C5=C6–C7=O71. Este plano apresenta o desvio do r.m.s. igual a 0,0307 Å, sendo que o carbono C5 é o átomo que mais desvia deste por 0,0533(17) Å. O plano formado pelos átomos do anel pirrolidínico apresenta o desvio do r.m.s. igual a 0,0282 Å, sendo que o carbono C3 é o átomo que mais desvia deste por 0,0389(15) Å. Outro dado que merece destaque é o comprimento das ligações C5–C6 e C6–C7, com valores de 1,353(3) e 1,439(4) Å, respectivamente. Estes valores são intermediários entre aqueles de uma ligação

carbono-carbono simples e dupla típicas,⁶³ o que indica que existe uma deslocalização eletrônica no sistema N1–C5=C6–C7=O71. As Tabelas 23, 24, 25 e 26 apresentam dados da estrutura cristalina, valores de comprimentos e ângulos de ligação e de ângulos torsionais, respectivamente.

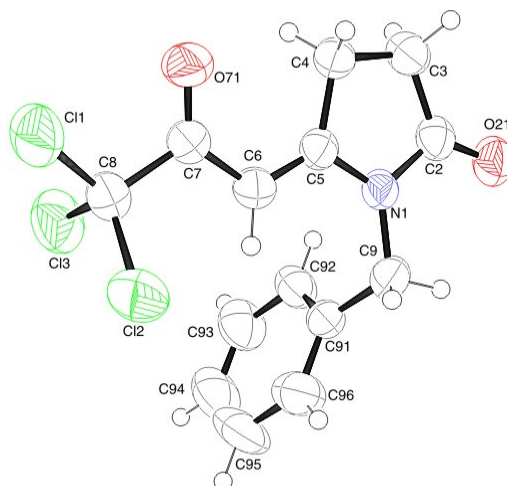


Figura 18: ORTEP do composto **9b**.

Tabela 23: Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **9b**.

Código do composto	9b
Fórmula molecular	$C_{14}H_{12}Cl_3NO_2$
Massa molecular	332,60
Temperatura	293 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/n
Dimensões da cela unitária	a = 15,7822(5) Å alfa = 90° b = 5,8465(2) Å beta = 105,8850(10)° c = 17,4107(5) Å gama = 90°
Volume	1545,15(8) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,430 g.cm ⁻³
Coefficiente linear de absorção	0,592 mm ⁻¹
F (000)	680
Dimensões do cristal	0,825 x 0,232 x 0,187 mm
Região de varredura angular (θ)	2,04 a 31,50°
Índices de varredura (h, k, l)	-23 ≤ h ≤ 23, -8 ≤ k ≤ 3, -25 ≤ l ≤ 25
Número de reflexos coletados	21460
Número de reflexos independentes	5070 [R(int) = 0,0333]
Dados / restrições / parâmetros	5070 / 0 / 181
Critérios de observação	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa / mínimos quadrados (F ²)
Índices de discordância finais	R1 = 0,0541, wR2 = 0,1686
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0,1186, wR2 = 0,2209
Goodness-of-fit on (F ²)	1,019
Densidade eletrônica residual	0,410 e -0,521 e.Å ⁻³

Tabela 24: Comprimentos de ligação do composto **9b**.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
Cl(1)–C(8)	1,759(3)	C(5)–C(6)	1,353(3)
Cl(2)–C(8)	1,769(3)	C(5)–C(4)	1,503(3)
Cl(3)–C(8)	1,764(3)	C(7)–C(6)	1,439(4)
O(21)–C(2)	1,208(3)	C(7)–C(8)	1,562(3)
N(1)–C(5)	1,370(3)	C(3)–C(2)	1,494(4)
N(1)–C(2)	1,397(3)	C(3)–C(4)	1,517(4)
N(1)–C(9)	1,462(3)	C(92)–C(93)	1,389(4)
O(71)–C(7)	1,212(3)	C(93)–C(94)	1,344(5)
C(91)–C(92)	1,375(4)	C(96)–C(95)	1,427(5)
C(91)–C(96)	1,381(4)	C(95)–C(94)	1,344(6)
C(91)–C(9)	1,505(3)		

Tabela 25: Ângulos de ligação do composto **9b**.

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
C(5)–N(1)–C(2)	113,16(19)	C(5)–C(4)–C(3)	104,89(19)
C(5)–N(1)–C(9)	124,5(2)	C(91)–C(92)–C(93)	120,8(3)
C(2)–N(1)–C(9)	122,2(2)	O(21)–C(2)–N(1)	123,6(2)
C(92)–C(91)–C(96)	118,6(3)	O(21)–C(2)–C(3)	128,8(2)
C(92)–C(91)–C(9)	121,9(2)	N(1)–C(2)–C(3)	107,6(2)
C(96)–C(91)–C(9)	119,5(3)	C(94)–C(93)–C(92)	120,7(4)
C(6)–C(5)–N(1)	123,4(2)	C(91)–C(96)–C(95)	119,0(3)
C(6)–C(5)–C(4)	128,2(2)	C(94)–C(95)–C(96)	120,5(3)
N(1)–C(5)–C(4)	108,4(2)	C(7)–C(8)–Cl(1)	110,12(18)
O(71)–C(7)–C(6)	126,8(2)	C(7)–C(8)–Cl(3)	107,80(19)
O(71)–C(7)–C(8)	117,8(2)	Cl(1)–C(8)–Cl(3)	110,47(15)
C(6)–C(7)–C(8)	115,4(2)	C(7)–C(8)–Cl(2)	111,43(18)
C(5)–C(6)–C(7)	121,8(2)	Cl(1)–C(8)–Cl(2)	108,04(16)
N(1)–C(9)–C(91)	114,3(2)	Cl(3)–C(8)–Cl(2)	108,99(15)
C(2)–C(3)–C(4)	105,6(2)	C(95)–C(94)–C(93)	120,3(3)

Tabela 26: Ângulos torsionais do composto **9b**.

Ligação	Ângulo torsional (°)	Ligação	Ângulo torsional (°)
C(2)–N(1)–C(5)–C(6)	179,4(2)	C(6)–C(5)–C(4)–C(3)	–175,6(2)
C(9)–N(1)–C(5)–C(6)	–5,8(4)	N(1)–C(5)–C(4)–C(3)	4,3(2)
C(2)–N(1)–C(5)–C(4)	–0,5(3)	C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	–6,3(2)
C(9)–N(1)–C(5)–C(4)	174,3(2)	C(9)–C(91)–C(92)–C(93)	179,1(3)
N(1)–C(5)–C(6)–C(7)	176,7(2)	C(5)–N(1)–C(2)–O(21)	176,2(2)
C(4)–C(5)–C(6)–C(7)	–3,5(4)	C(9)–N(1)–C(2)–O(21)	1,2(4)
O(71)–C(7)–C(6)–C(5)	–6,6(4)	C(5)–N(1)–C(2)–C(3)	–3,7(3)
C(8)–C(7)–C(6)–C(5)	172,5(2)	C(9)–N(1)–C(2)–C(3)	–178,6(2)
C(5)–N(1)–C(9)–C(91)	67,8(3)	C(4)–C(3)–C(2)–O(21)	–173,7(3)
C(2)–N(1)–C(9)–C(91)	–117,8(3)	C(4)–C(3)–C(2)–N(1)	6,2(3)
C(92)–C(91)–C(9)–N(1)	38,4(3)	C(9)–C(91)–C(96)–C(95)	–178,4(3)
C(96)–C(91)–C(9)–N(1)	–142,8(3)		

3.8 Síntese de 1-alkuil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **10,11a,b,e,j**

A halogenação de compostos orgânicos é um processo muito utilizado em síntese orgânica, pois os produtos são intermediários versáteis, utilizados em diversos tipos de transformações químicas.⁶⁴ Existem muitos métodos para a síntese de compostos halogenados, entretanto, as reações de bromação com bromo elementar têm grande destaque, sendo muito investigadas e aplicadas em várias rotas de síntese.

Por outro lado, os sistemas 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **8,9** são moléculas polifuncionalizadas que possuem diversos sítios reativos com possibilidades de derivatizações tanto por reações com eletrófilos quanto nucleófilos (Figura 19). Com o intuito de explorar sua reatividade, alguns exemplares destes compostos foram aleatoriamente escolhidos e submetidos à reação de bromação. Os compostos trifluorados **8a,b,e,j** utilizados nesta etapa da síntese foram obtidos conforme trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa.^{31,32}

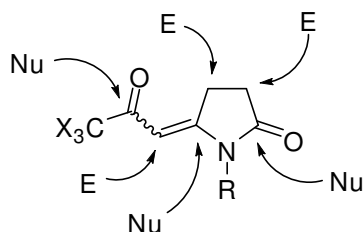
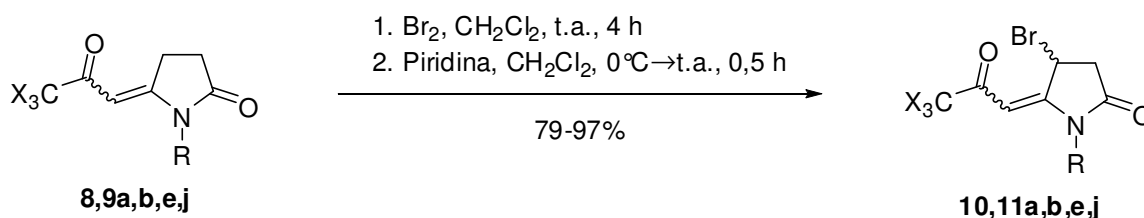


Figura 19: Possíveis sítios reativos nas 1-alkil(aryl)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas.

Como foi explanado na Revisão da Literatura, nosso grupo de pesquisa tem experiência em relação a bromação alílica de compostos carbonílicos α,β -insaturados.³³ No caso dos sistemas utilizados nesta tese, existem duas posições suscetíveis a essa reação: as posições α à carbonila do anel (carbono 3) e γ à carbonila trialometilsubstituída (carbono 4). No entanto, a bromação ocorreu de forma regioespecífica no carbono 4, levando aos produtos 1-alkil(aryl)-4-bromo-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas.

A reação foi realizada dissolvendo-se os materiais de partida em diclorometano seguida da adição lenta de bromo a temperatura ambiente. Após 4 horas de agitação, resfriou-se o sistema com banho de gelo e adicionou-se piridina para neutralização do HBr formado (Esquema 54). A mistura resultante foi lavada com água destilada e o solvente evaporado, fornecendo os produtos com bom rendimento e grau de pureza. Os produtos bromados não foram purificados.

A Tabela 27 apresenta os pontos de fusão e os rendimentos para a série de compostos **11,12a,b,e,j**.



	8,9		10,11	
X	F		Cl	
	a		b	e
R	<i>n</i> -Pr		CH ₂ Ph	Ph
				j
				4-BrC ₆ H ₄

Esquema 54

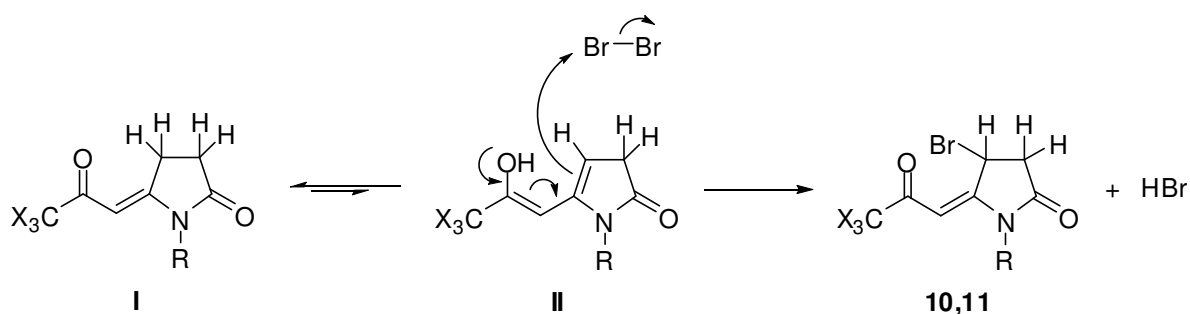
Tabela 27: Pontos de fusão e rendimentos dos compostos **10,11a,b,e,j**.

Composto	X	R	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	P. F. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
10a	F	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₁ BrF ₃ NO ₂ 314,10	Óleo	86
10b	F	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₁ BrF ₃ NO ₂ 362,14	Óleo	91
10e	F	Ph	C ₁₃ H ₉ BrF ₃ NO ₂ 348,12	76–79	90
10j	F	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₈ Br ₂ F ₃ NO ₂ 427,01	139–142	80
11a	Cl	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₁ BrCl ₃ NO ₂ 363,46	Óleo	79
11b	Cl	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₁ BrCl ₃ NO ₂ 411,51	Óleo	97
11e	Cl	Ph	C ₁₃ H ₉ BrCl ₃ NO ₂ 394,89	118–120	89
11j	Cl	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₈ Br ₂ Cl ₃ NO ₂ 476,38	146–149	91

^a Rendimentos dos compostos não purificados.

^b Pontos de fusão não corrigidos.

As reações de bromação ocorreram de maneira semelhante àquelas das β -alcoxiviniltrialometilcetonas com bromo elementar, sendo observado o rápido desaparecimento da coloração característica das soluções de bromo e o desprendimento de HBr. Portanto, acredita-se que o mecanismo nestas reações seja via enol (**II**), formado através do equilíbrio apresentado no Esquema 55. O enol reage com o bromo levando aos produtos **10,11**.

**Esquema 55**

Os compostos bromados foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C{H}, além da espectrometria de massas. Os espectros de RMN ¹H mostraram um efeito muito interessante resultante da adição do átomo de bromo. Como foi observado no

espectro do composto **10b** (Figura 20), eleito, aqui, para exemplificar a atribuição dos sinais da série, os hidrogênios aromáticos apareceram na faixa de 7,38-7,23 ppm. O hidrogênio vinílico H6 apareceu como um singlete em 5,81 ppm. O hidrogênio vicinal ao átomo de bromo (H4), que no material de partida aparecia em 3,34-3,31 ppm, sofreu uma grande desblindagem pelo bromo, surgindo como um dublete em 5,75 ppm, devido ao acoplamento de 7 Hz com o hidrogênio *cis* H3. Este apareceu como um dublete de dubletos em 3,32 ppm, resultante do acoplamento já mencionado e do acoplamento com o hidrogênio vicinal H3', com constante de acoplamento de 19 Hz. O sinal correspondente ao hidrogênio H3' foi observado como um dublete em 3,09 ppm. Também nos hidrogênios H9 do substituinte alquílico, houve efeito pela presença do átomo de bromo, visto que o sinal, que antes era observado como um singlete em 4,77 ppm, foi dividido em dois dubletos com deslocamentos de 4,95 e 4,71 ppm, e constante de acoplamento de 16 Hz.

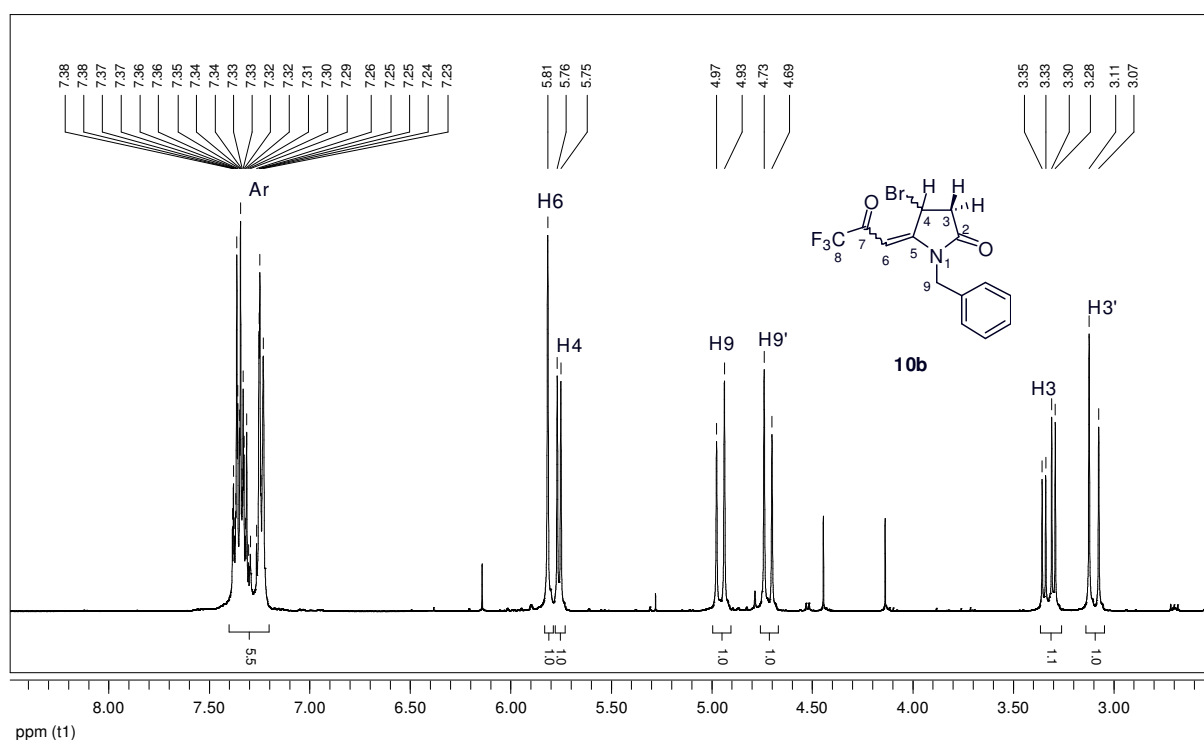


Figura 20: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 4-bromo-1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10b**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do composto **10b** (Figura 21) mostra dois quartetos em 177,7 e 116,1 ppm correspondentes, respectivamente, ao carbono carbonílico C7 e ao carbono do grupo trifluormetil C8. Em 173,0 ppm aparece

o carbono C5 e em 164,7 ppm o carbono carbonílico C2. O carbono hidrogenado da ligação dupla C6 é observado em 92,8 ppm. Em região mais blindada aparecem os outros carbonos ligados a hidrogênios.

Demais espectros da série de compostos podem ser visualizados no Anexo I. A Tabela 28 apresenta os valores de deslocamentos e constantes de acoplamento dos mesmos.

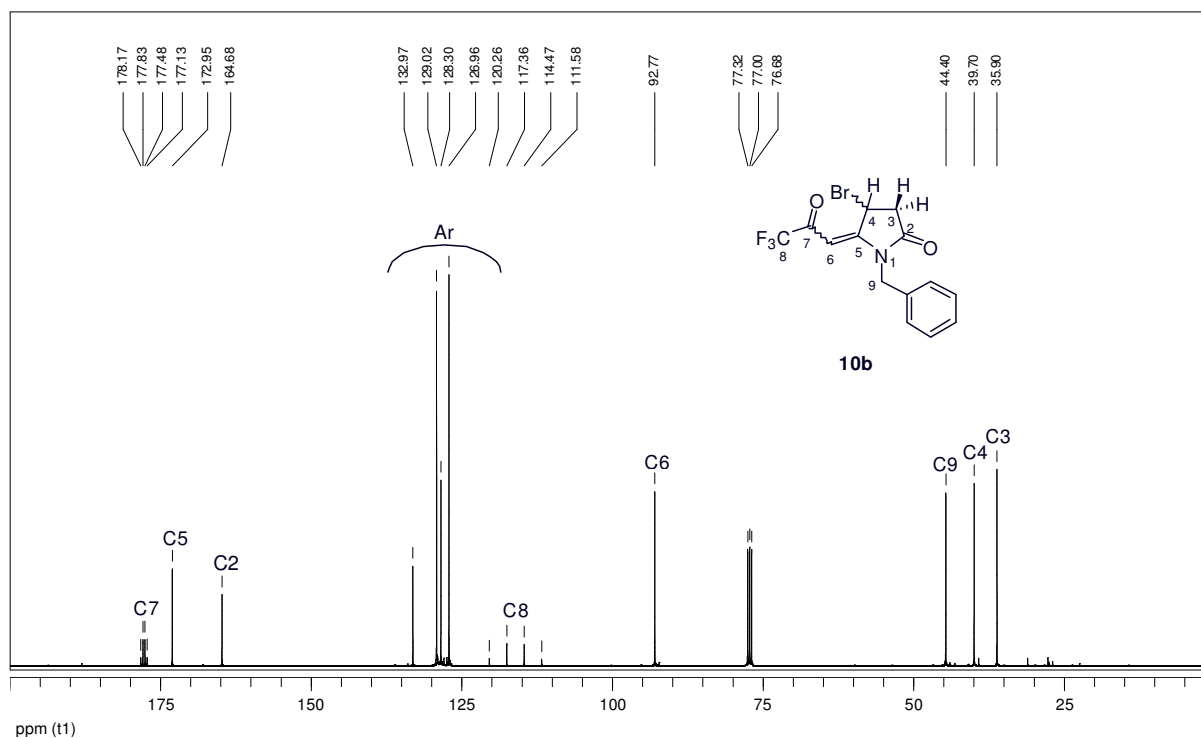


Figura 21: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100 MHz da 4-bromo-1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10b**), em CDCl_3 .

Tabela 28: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **10,11a,b,e,j**.

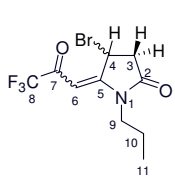
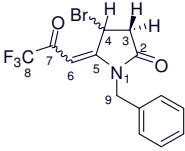
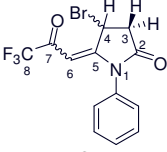
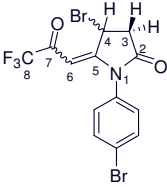
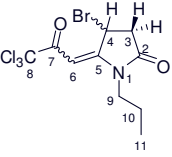
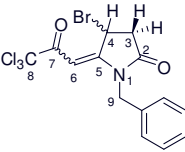
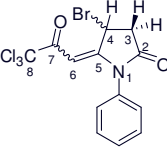
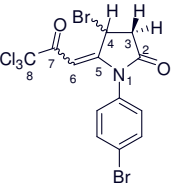
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{CF} (Hz), identificação)
 10a	5,85 (s, 1H, H6); 5,78 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 3,79–3,70 (m, 1H, H9); 3,56–3,49 (m, 1H, H9'); 3,26 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,03 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3'); 1,69 (sex, 2H, $J = 7$, H10); 0,99 (t, 1H, $J = 7$, H11)	177,7 (q, $J = 35$, C7); 173,0 (C5); 165,6 (C2); 116,1 (q, $J = 291$, C8); 91,5 (C6); 42,4 (C9), 39,7 (C3); 36,0 (C4); 19,4 (C10); 11,0 (C11)

Tabela 28: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **10,11a,b,e,j**. (Cont.)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{CF} (Hz), identificação)
	7,38–7,23 (m, 5H, Ph); 5,81 (s, 1H, H6); 5,75 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 4,95 (d, 1H, $J_{\text{H9-H9'}} = 16$, H9); 4,71 (d, 1H, $J_{\text{H9-H9'}} = 16$, H9'); 3,32 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,09 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3')	177,6 (q, $J = 35$, C7); 172,9 (C5); 164,7 (C2); 133,0, 129,0, 128,3, 127,0 (Ph); 115,9 (q, $J = 291$, C8); 92,8 (C6); 44,4 (C9), 39,7 (C3); 35,9 (C4)
	7,61–7,24 (m, 5H, Ph); 5,89 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 3,44 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,16 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3')	178,2 (q, $J = 35$, C7); 172,3 (C5); 166,4 (C2); 132,4, 130,2, 130,0, 126,9 (Ph); 115,9 (q, $J = 291$, C8); 93,3 (C6); 40,1 (C3); 36,2 (C4)
	7,74–7,13 (m, 4H, Ph); 5,89 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 5,67 (s, 1H, H6); 3,43 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,17 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3')	178,0 (q, $J = 35$, C7); 172,0 (C5); 165,9 (C2); 133,5, 131,3, 128,5, 120,1 (Ph); 115,8 (q, $J = 291$, C8); 93,2 (C6); 40,0 (C3); 36,1 (C4)
	6,15 (s, 1H, H6); 5,83 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 3,82–3,74 (m, 1H, H9); 3,57–3,50 (m, 1H, H9'); 3,26 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,03 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3'); 1,70 (sex, 2H, $J = 7$, H10); 0,99 (t, 3H, $J = 7$, H11)	178,7 (C7); 172,8 (C5); 164,3 (C2); 96,9 (C8); 91,4 (C6); 42,3 (C9); 39,9 (C3); 35,9 (C4); 19,5 (C10); 11,1 (C11)
	7,37–7,25 (m, 5H, Ph); 6,11 (s, 1H, H6); 5,79 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 4,98 (d, 1H, $J_{\text{H9-H9'}} = 16$, H9); 4,74 (d, 1H, $J_{\text{H9-H9'}} = 16$, H9'); 3,33 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,11 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3')	178,5 (C7); 172,8 (C5); 163,1 (C2); 133,3, 129,0, 128,3, 127,3 (Ph); 96,7 (C8); 93,1 (C6); 44,5 (C9); 40,0 (C3); 35,7 (C4)
	7,60–7,27 (m, 5H, Ph); 5,99 (s, 1H, H6); 5,95 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 3,47 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,17 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3')	179,0 (C7); 172,1 (C5); 165,2 (C2); 132,7, 130,1, 129,8, 126,9 (Ph); 96,6 (C8); 93,3 (C6); 40,4 (C3); 36,2 (C4)
	7,75–7,14 (m, 4H, Ph); 5,99 (s, 1H, H6); 5,94 (d, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, H4); 3,46 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4}} = 7$, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3); 3,17 (d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}} = 19$, H3')	178,9 (C7); 171,8 (C5); 164,5 (C2); 133,4, 131,7, 128,5, 123,9 (Ph); 96,5 (C8); 93,4 (C6); 40,3 (C3); 36,0 (C4)

^a Amostras em CDCl_3 .

A Tabela 29 mostra os principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **10,11a,b,e,j**. Alguns espectros não apresentaram o pico referente ao íon molecular, devido a possível eliminação do átomo de bromo. Nestes casos observou-se apenas a presença do pico correspondente ao produto da eliminação.

Tabela 29: Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **10,11a,b,e,j**.

Composto	X	R	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	m/z (%)
10a	F	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₁ BrF ₃ NO ₂ 314,10	315 (M ⁺ +2, 8), 313 (M ⁺ , 8), 244 (39), 234 (100), 216 (<5)
10b	F	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₁ BrF ₃ NO ₂ 362,14	364 (M ⁺ +2, <5), 362 (M ⁺ , <5), 292 (<5), 282 (100), 91 (67)
10e	F	Ph	C ₁₃ H ₉ BrF ₃ NO ₂ 348,12	349 (M ⁺ +2, <5), 347 (M ⁺ , <5), 278 (6), 268 (16), 144 (22), 77 (100)
10j	F	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₈ Br ₂ F ₃ NO ₂ 427,01	- ^a
11a	Cl	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₁ BrCl ₃ NO ₂ 363,46	363 (M ⁺ +2, <5), 361 (M ⁺ , <5), 282 (<5), 244 (100), 164 (54), 122 (57)
11b	Cl	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₁ BrCl ₃ NO ₂ 411,51	- ^a
11e	Cl	Ph	C ₁₃ H ₉ BrCl ₃ NO ₂ 394,89	- ^a
11j	Cl	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₈ Br ₂ Cl ₃ NO ₂ 476,38	- ^a

^a Íon molecular não detectado.

A difração de raios-X foi uma ferramenta importante na confirmação da posição do átomo de bromo no composto **10j** (Figura 22). Além disso, os dados mostram que o plano formado pelos átomos do anel pirrolidínico, N1–C2–C3–C4–C5, forma um ângulo de 65,56(30)° com o plano da fenila e de 5,71(47)° com o plano do fragmento N1–C5=C6–C7=O71. Este plano apresenta o desvio do r.m.s. igual a 0,0107 Å, sendo que o carbono C5 é o átomo que mais desvia deste por 0,0168(57) Å. O plano formado pelos átomos do anel pirrolidínico apresenta o desvio do r.m.s. igual a 0,0769 Å, sendo que o carbono C4 ligado ao bromo é o átomo que mais desvia deste por 0,1031(57) Å. Parâmetros da coleta e de refinamento da estrutura são mostrados na Tabela 30. Comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos torsionais são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 31, 32 e 33.

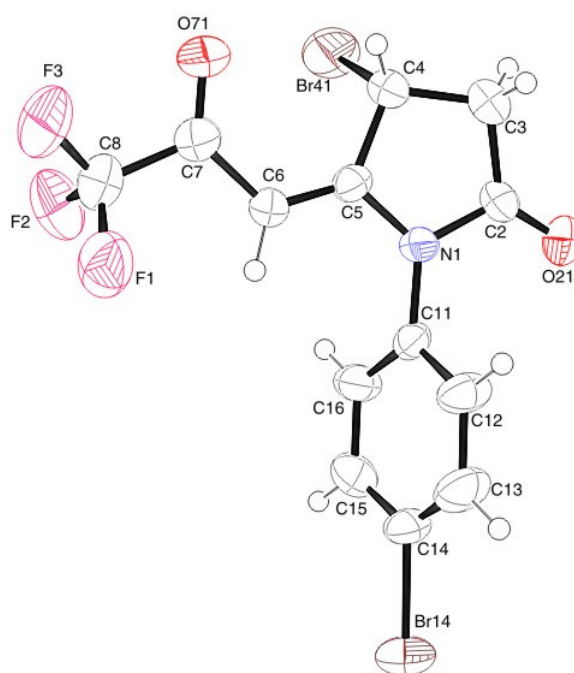


Figura 22: Representação em ORTEP da estrutura cristalina do composto **10j**.

Tabela 30: Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **10j**.

Código do composto	10j
Fórmula molecular	$C_{13}H_8Br_2F_3NO_2$
Massa molecular	427,02
Temperatura	293 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c
Dimensões da cela unitária	a = 17,0478(15) Å alfa = 90° b = 11,0730(11) Å beta = 100,475(6)° c = 7,8810(8) Å gama = 90°
Volume	1462,9(2) Å ³
Z	4
Densidade calculada	1,939 g.cm ⁻³
Coefficiente linear de absorção	5,576 mm ⁻¹
F (000)	824
Dimensões do cristal	0,80 x 0,60 x 0,34 mm
Região de varredura angular (θ)	3,05 a 24,78°
Índices de varredura (h, k, l)	-20 ≤ h ≤ 19, -13 ≤ k ≤ 12, -9 ≤ l ≤ 9
Número de reflexos coletados	12398
Número de reflexos independentes	2438 [R(int) = 0,0904]
Dados / restrições / parâmetros	2438 / 0 / 190
Critérios de observação	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa / mínimos quadrados (F ²)
Índices de discordância finais	R1 = 0,0766, wR2 = 0,1995
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0,1110, wR2 = 0,2236
Goodness-of-fit on (F ²)	1,036
Densidade eletrônica residual	1,345 e -0,945 e.Å ⁻³

Tabela 31: Comprimentos de ligação do composto **10j**.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
Br(41)–C(4)	1,943(9)	C(3)–C(2)	1,493(12)
Br(14)–C(14)	1,929(7)	C(8)–F(1)	1,306(10)
N(1)–C(11)	1,394(10)	C(8)–F(2)	1,318(11)
N(1)–C(5)	1,399(9)	C(8)–F(3)	1,321(11)
N(1)–C(2)	1,432(10)	C(2)–O(21)	1,205(10)
C(4)–C(5)	1,510(11)	C(15)–C(14)	1,373(13)
C(4)–C(3)	1,518(12)	C(15)–C(16)	1,384(12)
C(7)–O(71)	1,165(10)	C(13)–C(12)	1,358(12)
C(7)–C(6)	1,463(11)	C(13)–C(14)	1,357(13)
C(7)–C(8)	1,553(12)	C(12)–C(11)	1,400(11)
C(5)–C(6)	1,333(11)	C(16)–C(11)	1,368(11)

Tabela 32: Ângulos de ligação do composto **10j**.

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
C(11)–N(1)–C(5)	126,2(6)	F(1)–C(8)–C(7)	110,9(8)
C(11)–N(1)–C(2)	122,2(6)	F(2)–C(8)–C(7)	109,8(7)
C(5)–N(1)–C(2)	111,3(6)	F(3)–C(8)–C(7)	113,7(7)
C(5)–C(4)–C(3)	105,2(7)	O(21)–C(2)–N(1)	123,0(7)
C(5)–C(4)–Br(41)	106,2(5)	O(21)–C(2)–C(3)	129,1(8)
C(3)–C(4)–Br(41)	111,1(7)	N(1)–C(2)–C(3)	107,8(7)
O(71)–C(7)–C(6)	129,2(8)	C(14)–C(15)–C(16)	117,2(8)
O(71)–C(7)–C(8)	117,6(8)	C(12)–C(13)–C(14)	118,2(8)
C(6)–C(7)–C(8)	113,2(7)	C(13)–C(14)–C(15)	123,6(8)
C(6)–C(5)–N(1)	123,4(7)	C(13)–C(14)–Br(14)	118,8(7)
C(6)–C(5)–C(4)	128,9(7)	C(15)–C(14)–Br(14)	117,6(7)
N(1)–C(5)–C(4)	107,7(6)	C(13)–C(12)–C(11)	120,8(8)
C(5)–C(6)–C(7)	121,6(7)	C(11)–C(16)–C(15)	121,0(8)
C(2)–C(3)–C(4)	104,8(7)	C(16)–C(11)–N(1)	120,9(7)
F(1)–C(8)–F(2)	108,1(7)	C(16)–C(11)–C(12)	119,0(8)
F(1)–C(8)–F(3)	108,4(8)	N(1)–C(11)–C(12)	120,1(7)
F(2)–C(8)–F(3)	105,7(8)		

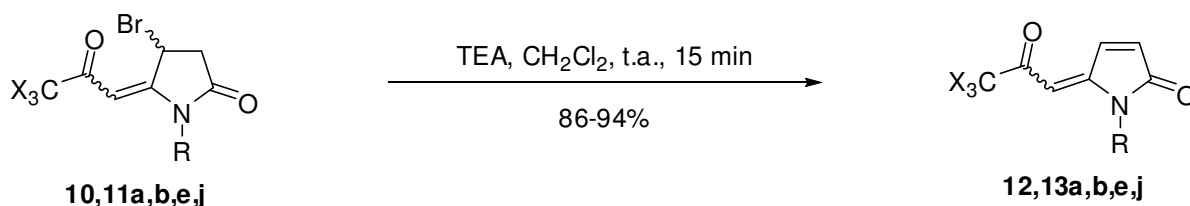
Tabela 33: Ângulos torsionais do composto **10j**.

Ligação	Ângulo torsional (°)	Ligação	Ângulo torsional (°)
C(11)–N(1)–C(5)–C(6)	1,0(12)	C(11)–N(1)–C(2)–O(21)	–8,1(12)
C(2)–N(1)–C(5)–C(6)	175,4(7)	C(5)–N(1)–C(2)–O(21)	177,3(8)
C(11)–N(1)–C(5)–C(4)	179,1(7)	C(11)–N(1)–C(2)–C(3)	169,6(7)
C(2)–N(1)–C(5)–C(4)	–6,5(8)	C(5)–N(1)–C(2)–C(3)	–5,1(9)
C(3)–C(4)–C(5)–C(6)	–166,9(9)	C(4)–C(3)–C(2)–O(21)	–168,3(9)
Br(41)–C(4)–C(5)–C(6)	75,3(9)	C(4)–C(3)–C(2)–N(1)	14,2(10)
C(3)–C(4)–C(5)–N(1)	15,1(9)	C(12)–C(13)–C(14)–Br(14)	–179,6(7)
Br(41)–C(4)–C(5)–N(1)	–102,7(6)	C(16)–C(15)–C(14)–Br(14)	178,2(7)
N(1)–C(5)–C(6)–C(7)	–179,4(7)	C(15)–C(16)–C(11)–N(1)	–177,1(8)
C(4)–C(5)–C(6)–C(7)	3,0(13)	C(5)–N(1)–C(11)–C(16)	–73,0(10)
O(71)–C(7)–C(6)–C(5)	3,2(15)	C(2)–N(1)–C(11)–C(16)	113,2(9)
C(8)–C(7)–C(6)–C(5)	–177,3(7)	C(5)–N(1)–C(11)–C(12)	107,8(9)
C(5)–C(4)–C(3)–C(2)	–17,6(10)	C(2)–N(1)–C(11)–C(12)	–66,0(10)
Br(41)–C(4)–C(3)–C(2)	96,9(8)	C(13)–C(12)–C(11)–N(1)	175,6(8)

3.9 Síntese de 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas **12,13a,b,e,j**

Conforme a Revisão da Literatura, os métodos de síntese de alquilidenopirrol-2-onas são processos que ocorrem em condições drásticas de temperatura ou demandam vários passos de reação. Além disso, em todos os casos revisados, a ligação dupla endocíclica já se encontrava no precursor acíclico. Portanto, aproveitando esta lacuna, as pirrolidin-2-onas bromadas **10,11a,b,e,j** foram submetidos a condições de eliminação, com o intuito de se obter os compostos inéditos 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas **12,13a,b,e,j**.

Os compostos bromados **10,11a,b,e,j** foram tratados com trietilamina em (Esquema 56). A reação foi realizada a temperatura ambiente e levou apenas 15 minutos para se completar. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel. A Tabela 34 apresenta os pontos de fusão e os rendimentos dos compostos da série.



	10,11	12,13
X	F	Cl
	a	b
R	<i>n</i> -Pr	CH ₂ Ph
		e
		Ph
		j
		4-BrC ₆ H ₄

Esquema 56

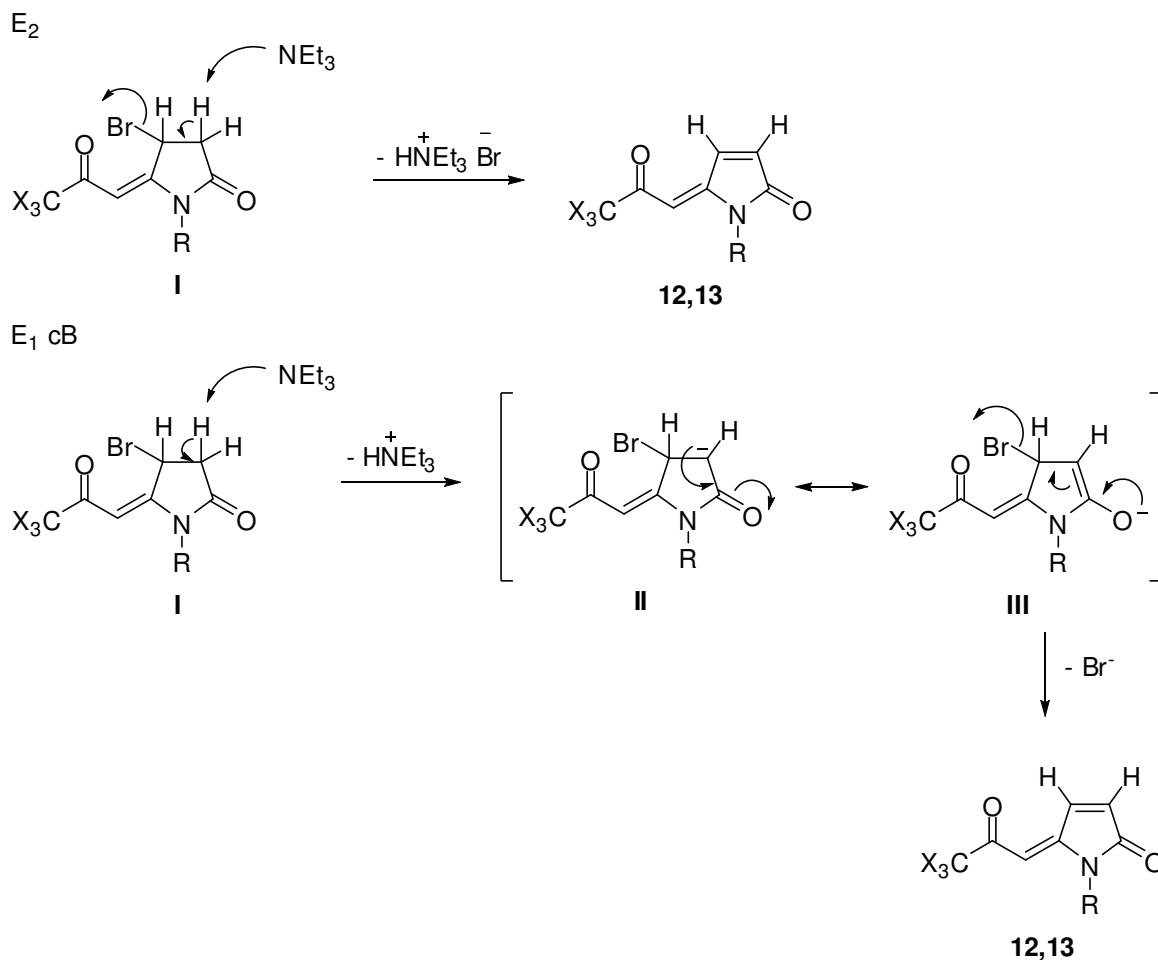
Tabela 34: Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 12,13a,b,e,j.

Composto	X	R	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	P. F. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
12a	F	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 233,19	Óleo	92
12b	F	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 281,23	Óleo	87
12e	F	Ph	C ₁₃ H ₈ F ₃ NO ₂ 267,20	98–100	94
12j	F	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₇ BrF ₃ NO ₂ 346,10	Óleo	94
13a	Cl	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ 282,55	52–53	89
13b	Cl	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ 330,59	91–94	93
13e	Cl	Ph	C ₁₃ H ₈ Cl ₃ NO ₂ 316,57	130–133	88
13j	Cl	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₇ BrCl ₃ NO ₂ 395,46	127–130	86

^a Rendimentos dos compostos isolados e purificados.^b Pontos de fusão não corrigidos.

Acredita-se que a reação de eliminação, neste caso, possa ocorrer por dois mecanismos (Esquema 57). O primeiro é via eliminação de segunda ordem clássica, E₂, no qual ocorre o ataque da trietilamina (base fraca) ao hidrogênio ácido α-carbonílico da estrutura I, com o deslocamento do par de elétrons e a saída concertada do átomo de bromo. O segundo é via eliminação E₁ bc que consiste na formação de um enolato pela retirada do hidrogênio ácido α-carbonílico da estrutura

I, formando os intermediários II e III. Quando a carbonila da estrutura III é restituída, ocorre a eliminação do bromo, levando aos produtos **12,13**.



Esquema 57

A estrutura dos compostos **12,13a,b,e,j** foi determinada por RMN de ¹H e ¹³C{H} e espectrometria de massas. O espectro de RMN ¹H do composto **13e** (Figura 23) foi escolhido para exemplificar a análise feita para a série de compostos. O pico referente ao hidrogênio H3 foi observado como um dubleto em região desblindada, conseqüência do acoplamento de 6 Hz com o hidrogênio H4. Este, por sua vez, foi observado como um dubleto de dubletos em 6,56 ppm. A constante de 1 Hz é resultante do acoplamento a quatro ligações com o hidrogênio H6, no entanto, no pico referente a este hidrogênio não foi possível observá-lo. Os hidrogênios aromáticos apareceram como multipletos com deslocamentos entre 7,56 e 7,26 ppm.

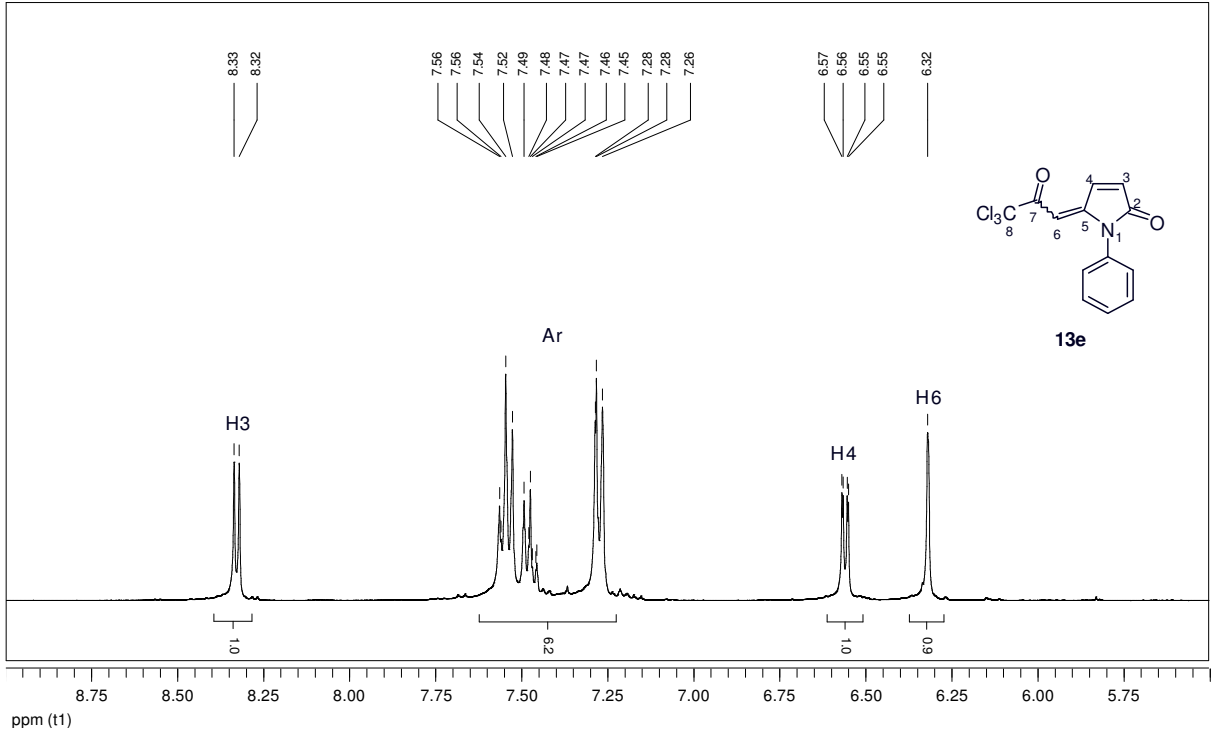


Figura 23: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**13e**), em CDCl_3 .

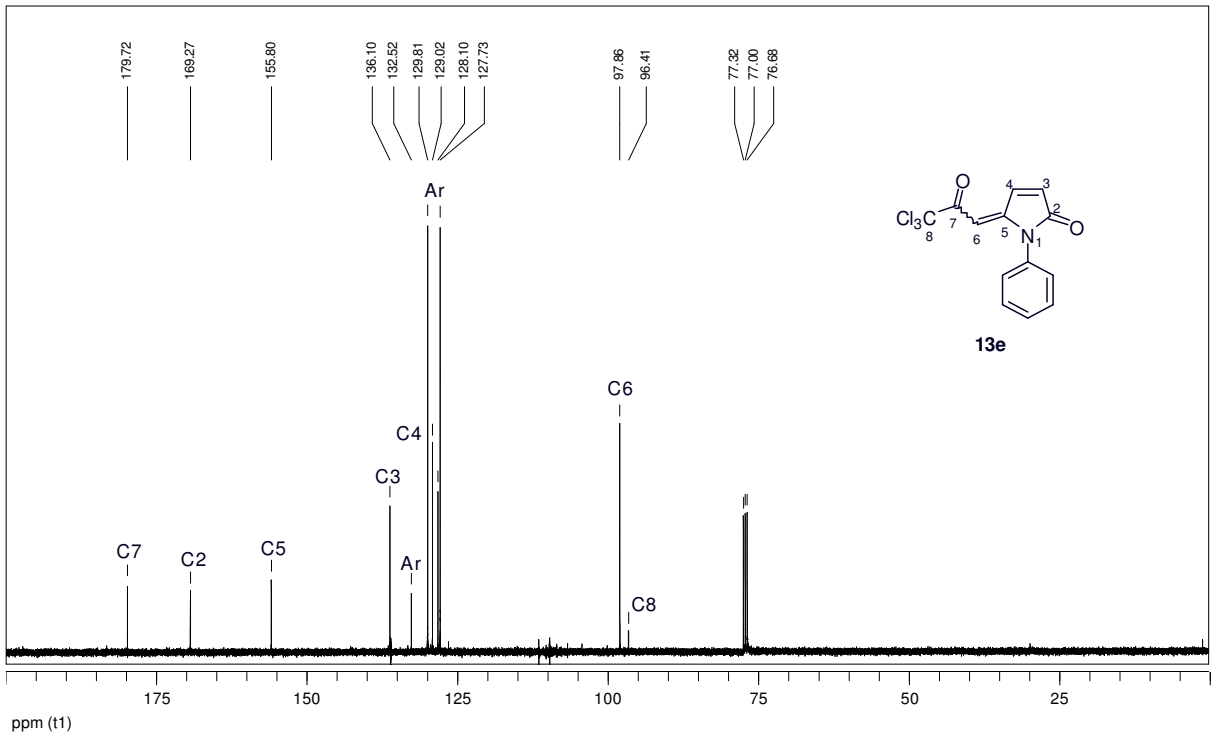


Figura 24: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**13e**), em CDCl_3 .

A atribuição dos sinais no espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ é complicada, visto que os sinais referentes aos carbonos C3 e C4 têm deslocamentos na mesma região dos carbonos aromáticos. Para contornar este problema foi obtido o espectro de HMBC do composto **13a** (Figura 25), onde se observa a correlação hidrogênio-carbono a longa distância. Como pode ser visto no espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do composto **13e** (Figura 24), os carbonos C7, C2 e C5 apareceram em campo baixo, com deslocamentos de 179,7, 169,3 e 155,8 ppm, respectivamente.

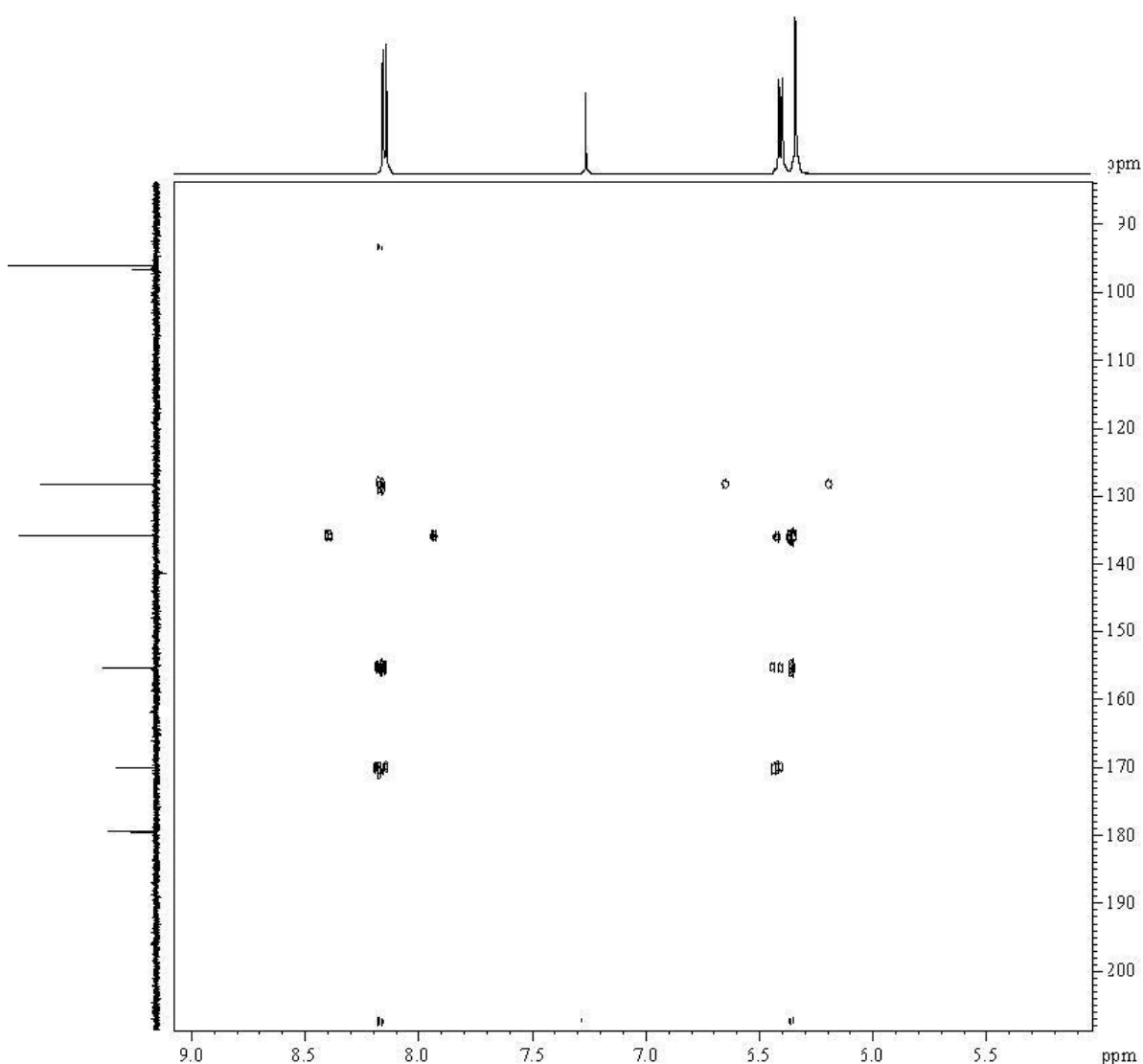
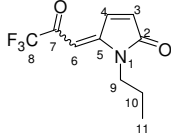
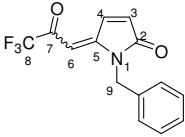
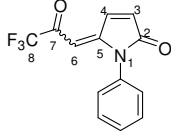
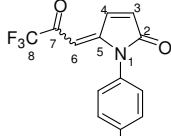
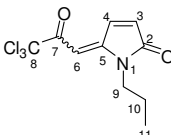
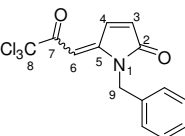
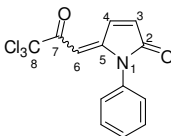
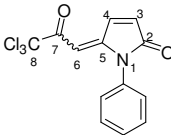


Figura 25: Espectro de HMBC da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13a**), em CDCl_3 .

Os espectros de RMN dos outros compostos da série apresentaram o mesmo padrão de sinais e podem ser vistos no Anexo I. A Tabela 35 mostra os dados espectroscópicos retirados destes espectros.

Tabela 35: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **12,13a,b,e,j**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}^a$ δ (ppm) (m, n ^o H, J_{CF} (Hz), identificação)
	8,06 (d, 1H, $J = 6$, H3); 6,38 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 5,94 (s, 1H, H6); 3,53 (t, 2H, $J = 7$, H9); 1,56 (sex, 2H, $J = 7$, H10); 0,87 (t, 3H, $J = 7$, H11)	179,2 (q, $J = 35$, C7); 170,2 (C2); 156,1 (C5); 136,4 (C3); 128,7 (C4); 116,0 (q, $J = 291$, C8); 95,7 (C6); 41,2 (C9); 21,5 (C10); 11,2 (C11)
12a		
	8,13 (d, 1H, $J = 6$, H3); 7,37–7,18 (m, 5H, Ph); 6,52 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 5,99 (s, 1H, H6); 4,83 (s, 2H, H9)	179,1 (q, $J = 35$, C7); 170,0 (C2); 155,4 (C5); 136,7 (C3); 134,9 (Ph); 129,0 (Ph); 128,7 (C4); 128,1 (Ph); 127,0 (Ph); 115,8 (q, $J = 291$, C8); 96,9 (C6); 43,2 (C9)
12b		
	8,28 (d, 1H, $J = 6$, H3); 7,60–7,21 (m, 5H, Ph); 6,58 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 5,95 (s, 1H, H6)	179,4 (q, $J = 36$, C7); 169,3 (C2); 156,5 (C5); 136,5 (C3); 132,2 (Ph); 129,9 (Ph); 129,3 (Ph); 128,6 (C4); 127,8 (Ph); 115,8 (q, $J = 291$, C8); 97,3 (C6)
12e		
	8,28 (d, 1H, $J = 6$, H3); 7,71–7,12 (m, 4H, Ph); 6,58 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 5,94 (s, 1H, H6)	179,4 (q, $J = 36$, C7); 169,0 (C2); 156,0 (C5); 136,7 (C3); 133,2 (Ph); 131,2 (Ph); 129,4 (Ph); 128,6 (C4); 123,4 (Ph); 115,7 (q, $J = 291$, C8); 97,4 (C6)
12j		
	8,18 (d, 1H, $J = 6$, H3); 6,43 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 6,37 (m, 1H, H6); 3,64 (t, 2H, $J = 7$, H9); 1,65 (sex, 2H, $J = 7$, H10); 0,95 (t, 3H, $J = 7$, H11)	179,4 (C7); 170,0 (C2); 155,3 (C5); 135,9 (C3); 128,2 (C4); 96,7 (C8); 96,0 (C6); 41,0 (C9); 21,6 (C10); 11,2 (C11)
13a		
	8,17 (dd, 1H, $J = 1$, $J = 6$, H3); 7,38–7,20 (m, 5H, Ph); 6,50 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 6,33 (m, 1H, H6); 4,86 (s, 2H, H9)	179,3 (C7); 169,9 (C2); 154,5 (C5); 136,2 (C3); 135,3 (Ph); 128,9 (Ph); 128,1 (C4); 128,0 (Ph); 127,2 (Ph); 97,6 (C6); 96,5 (C8); 43,3 (C9)
13b		
	8,33 (d, 1H, $J = 6$, H3); 7,56–7,26 (m, 5H, Ph); 6,56 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 6,32 (s, 1H, H6)	179,7 (C7); 169,3 (C2); 155,8 (C5); 136,1 (C3); 132,5 (Ph); 129,8 (Ph); 129,0 (Ph); 128,1 (C4); 127,7 (Ph); 97,9 (C6); 96,4 (C8)
13e		
	8,33 (d, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H3); 7,69–7,15 (m, 4H, Ph); 6,56 (dd, 1H, $J = 6$, $J = 1$, H4); 6,31 (dd, 1H, $J = 1$, $J = 1$, H6)	179,6 (C7); 169,0 (C2); 155,2 (C5); 136,3 (C3); 133,1 (Ph); 131,5 (Ph); 129,3 (Ph); 128,1 (C4); 123,1 (Ph); 98,0 (C6); 96,3 (C8)
13j		

^a Amostras em CDCl_3 .

A Tabela 36 mostra os principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **12,13a,b,e,j**. Os fragmentos comuns a todos os compostos são aqueles referentes à perda dos grupamentos triclorometil e tricloroacetil.

Tabela 36: Principais fragmentos encontrados nos espectros de massas dos compostos **12,13a,b,e,j**.

Composto	X	R	Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹)	m/z (%)
12a	F	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 233,19	233 (M ⁺ , 32), 164 (100), 136 (27)
12b	F	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 281,23	281 (M ⁺ , 100), 212 (13), 184 (30), 91 (69)
12e	F	Ph	C ₁₃ H ₈ F ₃ NO ₂ 267,20	267 (M ⁺ , 39), 198 (100), 170 (51), 144 (9), 77 (28)
12j	F	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₇ BrF ₃ NO ₂ 346,10	347 (M ⁺ +2, 25), 345 (M ⁺ , 25), 276 (58), 248 (9), 169 (100)
13a	Cl	<i>n</i> -Pr	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ 282,55	281 (M ⁺ , <5), 164 (100), 145 (14), 122 (31)
13b	Cl	CH ₂ Ph	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ 330,59	331 (M ⁺ +2, 12), 329 (M ⁺ , 13), 294 (46), 212 (59), 184 (<5), 91 (100)
13e	Cl	Ph	C ₁₃ H ₈ Cl ₃ NO ₂ 316,57	317 (M ⁺ +2, <5), 315 (M ⁺ , <5), 198 (100), 170 (23), 144 (9), 77 (28)
13j	Cl	4-BrC ₆ H ₄	C ₁₃ H ₇ BrCl ₃ NO ₂ 395,46	395 (M ⁺ +2, <5), 393 (M ⁺ , <5), 276 (100), 248 (8)

4 CONCLUSÕES

Conforme os objetivos propostos e os resultados obtidos nesta tese, foi constatado que:

- A metodologia desenvolvida para a reação de 1,3-diaril-2-propen-1-onas com cloridrato de aminoguanidina e tiosemicarbazida via sonoquímica foi eficiente e levou aos 4,5-diidropirazóis com bons rendimentos;

- Dentre as vantagens do ultra-som pode-se destacar que:

- Reduziu o volume de solvente utilizado
- Os produtos foram obtidos com alto grau de pureza
- Diminuiu os tempos de reação
- Rendimentos semelhantes aos da literatura

- A reação do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** com aminas primárias levou à formação das β -enaminocetonas **6a,c-j**, as quais se mostraram ótimos precursores na síntese de alquilidenopirrolidin-2-onas;

- Devido à maior nucleofilicidade das aminas alquílicas, a reação destas com o 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** ocorreu em condições mais suaves do que as aminas arílicas;

- Quando realizada a reação do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** com o 3-amino-5-metilpirazol, não foi possível isolar a β -enaminocetona, pois ocorreu a ciclocondensação, levando ao 3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoato de metila **7**;

- Os 7,7,7-tricloro-4-amino-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a-j** sofrem ciclização intramolecular quando tratados com trietilamina, levando aos 1-alqui(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **9a-j**. Resultado semelhante pode ser obtido partindo-se do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5**, sem o isolamento das β -enaminocetonas intermediárias;

- As pirrolidin-2-onas **8,9a,b,e,j** reagiram de maneira regioespecífica com bromo elementar, levando às 1-alquil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-pirrolidin-2-onas **10,11a,b,e,j** com bons rendimentos;

- Os compostos bromados **10,11a,b,e,j** foram utilizados na obtenção de 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-onas **12,13a,b,e,j**, a partir

da reação de eliminação de HBr na presença de trietilamina. Esta reação ocorreu em apenas 15 minutos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Reagentes e solventes utilizados

5.1.1 Reagentes e solventes purificados

- 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1a-n**: sintetizadas conforme referência.⁵¹
- 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5**: sintetizado conforme referência.³¹
- 1-alquil(aril)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **10a,b,e,j**: sintetizadas conforme referência.³²
- Piridina, Carlo Erba: destilada sob KOH em pastilhas.
- Trietilamina, Vetec: destilada sob KOH em pastilhas.

5.1.2. Reagentes e solventes não purificados

- Acetato de etila P.A., Synth ou Vetec.
- Acetonitrila HPLC, Tedia.
- Anilina Vetec.
- Benzilamina Vetec.
- Fenetilamina.
- 3-amino-5-metilpirazol, Aldrich.
- L-fenilalanina, Aldrich.
- 4-metilanilina.
- 4-bromoanilina.
- 4-metoxianilina.
- 1,4-fenilenodiamina.
- 4-cloroanilina.
- Propilamina.
- Tiosemicarbazida.
- Cloridrato de aminoguanidina.
- Hidróxido de potássio em pó, Synth.

- Hidróxido de sódio em pó, Vetec.
- Ácido clorídrico, Vetec.
- Clorofórmio P.A., Synth, Vetec.
- Diclorometano P.A., Synth, Vetec.
- Hexano P.A., Synth, Vetec.

5.2 Equipamentos utilizados

5.2.1 Ultra-sonicador

As reações foram realizadas em um probe conectado a um processador ultra-sônico Sonics Vibracell de 500 Watts operando a 20 KHz, no CEPEMA-USP, em Cubatão.

5.2.2 Cromatógrafo a gás

O progresso das reações foi monitorado por meio de um cromatógrafo Thermo Trace GC Ultra, utilizando uma coluna capilar Ohio Valley OV-1 (100% dimetilpolisiloxano) com dimensões de 30 m x 0,25 mm, no CEPEMA-USP, em Cubatão.

5.2.3 Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN foram obtidos em três espectrômetros distintos: dois aparelhos Brucker, sendo um DPX200, operando a 200,13 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , e outro DPX400, operando a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C , ambos localizados no Departamento de Química da UFSM, e um aparelho Brucker DPX300 do Instituto de Química da USP, operando a 300,13 MHz para ^1H e 75,48 MHz para ^{13}C .

As amostras para RMN foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3), acetona deuterada ($\text{C}_2\text{D}_6\text{O}$) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$). Como referência interna foi usado o tetrametilsilano (TMS) a 0,1%.

5.2.4 Espectrômetro de massas de baixa resolução

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em espectrômetro Varian Saturn 2200 acoplado a um cromatógrafo a gás, operando a 70 eV, no CEPEMA-USP, em Cubatão. As amostras foram dissolvidas em acetona e injetadas a fluxo constante de 1 mL/min com hélio como gás de arraste. Foi utilizada uma coluna Varian VF-5ms de baixa polaridade (5% difenil- e 95% dimetil-polisiloxano) com dimensões de 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m. A rampa de aquecimento consistia de 1 minuto a 60°C, seguida de aquecimento na taxa de 15°C/min até 200°C (tempo de espera de 1 minuto) e novo aquecimento na taxa de 7°C/min até 300°C (tempo de espera de 10 minutos).

5.2.5 Espectrômetro de massas de alta resolução

As análises de massas de alta resolução foram realizadas por inserção direta em um instrumento Micro-TOF equipado com uma fonte ESI, operando no modo de íon positivo. As amostras foram dissolvidas em MeOH (\approx 0,5 mg/mL) e introduzidas a 5 mL/min. Gás nitrogênio foi usado para a nebulização (0,5 bar) e secagem (5 L/min, 180°C). A calibração de massa exata foi obtida usando uma solução de trifluoracetato de sódio (10 mg/mL) como padrão interno.

5.2.6 Espectrômetro de infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bomem MB 100 FT-IR, no Instituto de Química da USP, em São Paulo.

5.2.7 Difratômetro de raios-X.

Para a coleta de dados de difração de raios-X utilizou-se um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073$ Å).

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁶⁵

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando o programa ORTEP3⁶⁶ e DIAMOND⁶⁷.

5.2.8 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, em São Paulo.

5.2.9 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados utilizando capilares abertos em um aparelho digital TecnoPON PFM II, com termômetro não aferido.

5.3 Métodos experimentais

*5.3.1 Procedimento geral de síntese das 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1a-n***

Em um balão de 50 mL, colocou-se a acetofenona (20 mmol), o aldeído adequado (20 mmol) e o etanol (10 mL). Sob agitação vigorosa, adicionou-se, lentamente, uma solução de KOH em uma mistura de água e etanol (7 mL/3 mL). Após agitação à temperatura ambiente pelo tempo adequado, foram adicionados 50 mL de clorofórmio e a solução lavada com 30 mL de água ácida (HCl 5%). Lavou-se novamente com água destilada (2 x 30 mL), secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida.

5.3.2 Procedimento geral de síntese dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila 4,5

Em um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o cloreto de tricloroacetila (36,2 g, 200 mmol) em clorofórmio (30 mL). Ao funil, foi adicionado o 4,4-dimetoxipentanoato de metila (17,6 g, 100 mmol) e a piridina (15,8 g, 200 mmol) em clorofórmio (30 mL). A adição do 4,4-dimetoxipentanoato de metila e piridina ao cloreto de tricloroacetila foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0 °C. Após a adição, a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 16 h a temperatura de 25 °C. A mistura reacional foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 30 mL) e água destilada (2 x 30 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório a pressão reduzida.

Para a síntese do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **4** foi utilizado o mesmo procedimento, no entanto, o óleo obtido após a evaporação do solvente foi destilado a pressão reduzida, apresentando uma temperatura de ebulição de 75 °C a uma pressão de 0,95 mbar.

5.3.3 Procedimento geral de síntese dos 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-amidinopirazóis 2a,b,d-f,h-n

Em um béquer de 25 mL colocou-se o cloridrato de aminoguanidina (6 mmol), as 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1a,b,d-f,h-n** correspondentes (2 mmol) e o etanol (10 mL). Adicionou-se o KOH em pó (6 mmol) e iniciou-se a sonicação. Após 30 minutos, a sonicação foi cessada e o béquer foi levado ao refrigerador. O excesso de cloridrato de aminoguanidina precipitou e foi retirado da mistura por filtração à vácuo. Evaporou-se o etanol em rotaevaporador e solubilizou-se o resíduo em acetato de etila (30 mL). Lavou-se com água destilada (3 vezes de 20 mL) e evaporou-se o solvente em rotaevaporador obtendo-se os produtos com pureza >97%.

5.3.4 Procedimento geral de síntese dos 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazóis 3a-m

Em um béquer de 25 mL colocou-se a tiosemicarbazida (6 mmol), as 1,3-diaril-2-propen-1-onas **1a-m** correspondentes (2 mmol) e o etanol (10 mL). Adicionou-se o KOH em pó (2 mmol) e iniciou-se a sonicação. Após 20 minutos, a sonicação foi cessada e o béquer foi levado ao refrigerador. Os produtos precipitaram na forma de pós brancos que foram filtrados à vácuo e lavados com etanol gelado. Secou-se em dessecador. Não foi necessária a purificação dos produtos.

*5.3.5 Procedimento geral de síntese dos 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a,c***

Sobre uma solução do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** (5 mmol, 1,52 g) em CHCl_3 (10 mL), adicionou-se, lentamente, as aminas correspondentes (5,5 mmol) em CHCl_3 (5 mL), sob agitação e banho de gelo. Após a adição, retirou-se o resfriamento e manteve-se a temperatura ambiente por 2 horas. Removeu-se o solvente, dissolveu-se o resíduo obtido em clorofórmio e lavou-se com água destilada (3 vezes de 15 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se os produtos na forma de óleos escuros. Purificou-se por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando clorofórmio/hexano (2:1) como eluente.

*5.3.6 Procedimento geral de síntese do ácido (S)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico **6d***

Em um balão de 25 mL contendo uma mistura do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** (5 mmol, 1,52 g) e da L-fenilalanina (5,5 mmol), sob agitação, adicionou-se NaOH 1 M (5,5 mL). Imediatamente, verificou-se a formação de coloração amarela e precipitado. Manteve-se a agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. Passado o tempo, adicionou-se HCl 6 N gota a gota com a ajuda de uma pipeta de Pasteur, até pH próximo a 1. Neste ponto, formou-se grande quantidade de sólido amarelo. Extraiu-se em acetato de etila (2 x 10 mL), secou-se as fases orgânicas combinadas com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente em rotaevaporador, obtendo-se um óleo denso marrom.

5.3.7 Procedimento geral de síntese dos 4-amino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6e-j**

Sobre uma solução do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** (5 mmol, 1,52 g) em acetonitrila (10 mL), adicionou-se, lentamente, as aminas correspondentes (5,5 mmol), também solubilizadas em acetonitrila (5 mL), sob agitação e banho de gelo. Após a adição, retirou-se o resfriamento e ligou-se o aquecimento até a temperatura de refluxo. Após 6 horas de refluxo o solvente foi removido e o resíduo sólido obtido foi dissolvido em clorofórmio e lavado com água destilada (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se os produtos na forma de sólidos escuros e purificou-se por recristalização em hexano a quente.

5.3.8 Procedimento geral de síntese das 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **9a,c-j**

Com a ajuda de funil de adição, adicionou-se a trietilamina (3,3 mmol) solubilizada em acetonitrila (5 mL) sobre os 7,7,7-tricloro-4-amino-6-oxo-4-heptenoatos de metila **6a,c-j** correspondentes (3 mmol) solubilizados no mesmo solvente (10 mL), sob agitação magnética e banho de gelo. Após a adição, ligou-se o aquecimento até a temperatura de refluxo da acetonitrila e manteve-se, assim, por 24 horas. Passado o tempo reacional, evaporou-se o solvente em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio, lavado com água destilada (3 x 15 mL) e seco com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado e os produtos **9a,c-j** obtidos na forma de sólidos escuros, os quais foram purificados por recristalização em hexano a quente ou coluna cromatográfica de sílica-gel, tendo diclorometano como eluente.

5.3.9 Procedimento geral de síntese da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **9b**

Sobre uma solução do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **5** (3 mmol) em clorofórmio (10 mL), adicionou-se, lentamente, benzilamina (3,3 mmol), também solubilizadas em clorofórmio (5 mL), sob agitação e banho de gelo. Após a

adição, retirou-se o resfriamento e agitou-se a temperatura ambiente por 2 horas. Após esse tempo, a solução foi lavada com água destilada (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo escuro que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel com diclorometano como eluente, fornecendo um sólido amarelo-claro.

*5.3.10 Procedimento geral de síntese de 1-alkuil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **10,11a,b,e,j***

Sobre as 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **8,9a,b,e,j** (2 mmol) solubilizadas em diclorometano (5 mL) e sob agitação magnética, adicionou-se lentamente o bromo (2 mmol) diluído no mesmo solvente (5 mL), à temperatura ambiente. Após 4 horas, a mistura foi resfriada com banho de gelo e uma solução de piridina (2 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada. Após a adição, retirou-se o resfriamento e agitou-se por mais 30 minutos. Após este tempo a mistura foi lavada com água destilada (3 x 15 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado. Os produtos **10,11a,b,e,j** foram obtidos com pureza razoável e não foram purificados.

*5.3.11 Procedimento geral de síntese de 1-alkuil(aril)-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-onas **12,13a,b,e,j***

Sobre as 1-alkuil(aril)-4-bromo-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas **10,11a,b,e,j** (2 mmol) solubilizadas em diclorometano (5 mL) e sob agitação magnética, adicionou-se trietilamina (2 mmol) diluída no mesmo solvente (5 mL), sob banho de gelo. Após a adição, retirou-se o resfriamento e agitou-se por mais 15 minutos. Após este tempo a mistura foi lavada com água destilada (3 x 15 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado. Os produtos **12,13a,b,e,j** foram purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel, tendo diclorometano/hexano 1:1 como eluente.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- 1 Hayashi, Y.; Kanayama, J.; Yamaguchi, J.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9443.
 - 2 Davis, F. A.; Zhang, J.; Qiu, H.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1433.
 - 3 Flick, A. C.; Caballero, M. G. A.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1871.
 - 4 Shorvon, S. *Lancet* **2001**, *358*, 1885.
 - 5 Grant, R.; Shorvon, S. D.; *Epilepsy Res.* **2000**, *42*, 89.
 - 6 Shorvon, S. D.; Lowenthal, A.; Janz, D.; Bielen, E.; Loiseau, P. *Epilepsia* **2000**, *41*, 1179.
 - 7 Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemand, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 530.
 - 8 Elworthy, T. R.; Kertesz, D. J.; Kim, W.; Roepel, M. G.; Quattrocchio-Setti, L.; Smith, D. B.; Tracy, J. L.; Chow, A.; Li, F.; Brill, E. R.; Lach, L. K.; McGee, D.; Yang, D. S.; Chiou, S.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1655.
 - 9 Manetti, D.; Ghelardini, C.; Bartolini, A.; Bellucci, C.; Dei, S.; Galeotti, N.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1969.
 - 10 Liang, P.-H.; Hsin, L.-W.; Cheng, C.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3267.
 - 11 Tran, J. A.; Tucci, F. C.; Jiang, W.; Marinkovic, D.; Chen, C. W.; Arellano, M.; Markison, S.; Fleck, B. A.; Wen, J.; White, N. S.; Pontillo, J.; Saunders, J.; Marks, D.; Hoare, S. R.; Madan, A.; Foster, A. C.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5166.

-
- 12 Wu, B.; Kuhen, K.; Nguyen, T. N.; Ellis, D.; Anaclerio, B.; He, X.; Yang, K.; Karanewsky, D.; Yin, H.; Wolff, K.; Bieza, K.; Caldwell, J.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3430.
 - 13 Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1759 e referências citadas.
 - 14 Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
 - 15 Cintas, P.; Luche, J.-L. *Green Chem.* **1999**, 115.
 - 16 Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443.
 - 17 Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3161.
 - 18 Zhang, Z.-H.; Li, J.-J.; Li T.-S. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 673.
 - 19 Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 364.
 - 20 Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A.; Guzen, K. P.; Órfão, A. T. G. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 43.
 - 21 Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 1125.
 - 22 Eicher, T.; Hauptmann, S. *The chemistry of heterocycles*. New York: Ed. George Thieme Verlag Stuttgart, **1995**.
 - 23 Perozo-Rondón, E.; Martín-Aranda, R. M.; Casal, B.; Durán-Valle, C. J.; Lau, W. N.; Zhang, X. F.; Yeung, K. L. *Catal. Today* **2006**, *114*, 183.
 - 24 Powers, D. G.; Casebier, D. S.; Fokas, D.; Ryan, W. J.; Troth, J. R.; Coffen, D. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4085.
 - 25 Domínguez, J. N.; León, C.; Rodrigues, J.; Domínguez, N. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J. *Farmaco* **2005**, *60*, 307.

-
- 26 Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N. E.; Huang, P.; Khan, S. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3491.
- 27 Trivedi, J. C.; Bariwal, J. B.; Upadhyay, K. D.; Naliapara, Y. T.; Joshi, S. K.; Pannecouque, C. C.; Clercq, E. D.; Shah, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8472.
- 28 Sivakumar, P. M.; Seenivasan, S. P.; Kumar, V.; Doble, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1695.
- 29 Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
- 30 Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, *6*, 789.
- 31 Oliveira, G. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2005**.
- 32 Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
- 33 Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353.
- 34 Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3. Oxford: Pergamon, **1996**.
- 35 Bilgin, A. A.; Palaska, E.; Sunal, R. *Arzneim. Forsch.* **1993**, *43*, 1041.
- 36 Rezessy, B.; Zubovics, Z.; Kovács, J.; Tóth, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5909.
- 37 Klimova, T.; Klimova, E. I.; García, M. M.; Stivalet, J. M. M.; Ramírez, L. R. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 137.
- 38 Azarifar, D.; Shaabanzadeh, M. *Molecules* **2002**, *7*, 885.

-
- 39 Bagheri, M.; Shekarchi, M.; Jorjani, M.; Ghahremani, M. H.; Vosooghi, M.; Shafiee, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 25.
- 40 Özdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Kaplancıklı, Z. A.; Revial, G.; Güven, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 403.
- 41 Özdemir, Z.; Kandilci, H. B.; Gümüsel, B.; Çalış, Ü.; Bilgin, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 373.
- 42 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.; Distinto, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113.
- 43 Palaska, E.; Aydin, F.; Uçar, G.; Erol, D. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 209.
- 44 Svetlik, J.; Liptaj, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1260.
- 45 Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349.
- 46 Taylor, J. M.; Abell, A. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 14.
- 47 Abell, A. D.; Oldham, M. D.; Taylor, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1214.
- 48 Nagasaka, T.; Koseki, Y.; Kusano, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3517.
- 49 Dieter, R. K.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4011.
- 50 Langer, P.; Döring, M. *Synlett* **2001**, *9*, 1437.
- 51 Iwamoto, K.; Kojima, M.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 169.
- 52 Chihab-Eddine, A.; Daïch, A.; Jilale, A.; Decroix, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 573.
- 53 Snider, B. B.; Neubert, B. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8953.
- 54 Blaszczyk, E.; Krawczyk, H.; Janecki, T. *Synlett* **2004**, *15*, 2685.

-
- 55 Singh, V.; Saxena, R.; Batra, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 353.
- 56 Kohler, E. P.; Chadwell, H. M. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 78.
- 57 Timokhin, B. V.; Baransky, V. A.; Eliseeva, G. D. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 73.
- 58 Wiley, R. H.; Jarboe, C. H.; Hayes, F. N.; Hansbury, E.; Nielsen, J. T.; Callahan, P. X.; Sellars, M. C. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 732.
- 59 Gökhan, N.; Yesilada, A.; Uçar, G.; Erol, K.; Bilgin, A. A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 362.
- 60 Chern, J. W.; Lee, C. C.; Liaw, Y. C.; Wang, A. H. *J. Heterocycles* **1992**, *34*, 1133.
- 61 Fabron, J.; Pastor, R.; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 141.
- 62 Singh, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakash, O. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4359.
- 63 Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1987**, S1.
- 64 House, H. O. *Modern Synthetic Reactions* 2nd ed., W. A. Benjamin, Menlo Park, 459.
- 65 Sheldrick, G.M. SHELXS-97, *Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Germany, **1997**.
- 66 ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*.
- 67 Branderburg, K., DIAMOND – *Informationssystem für Kristallstrukturen*, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN

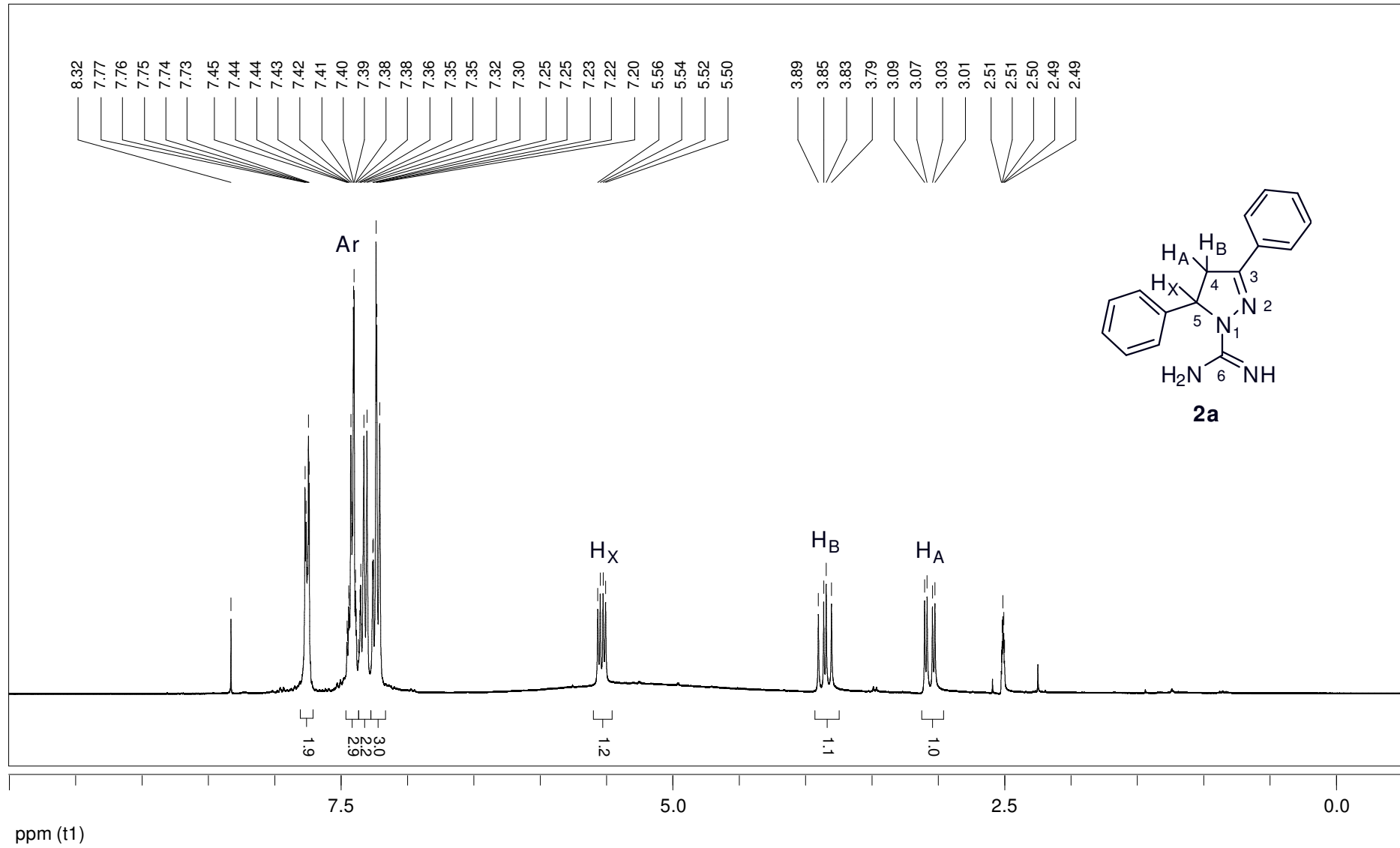


Figura 26: Espectro de RMN ¹H a 300 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2a**), em DMSO-*d*₆.

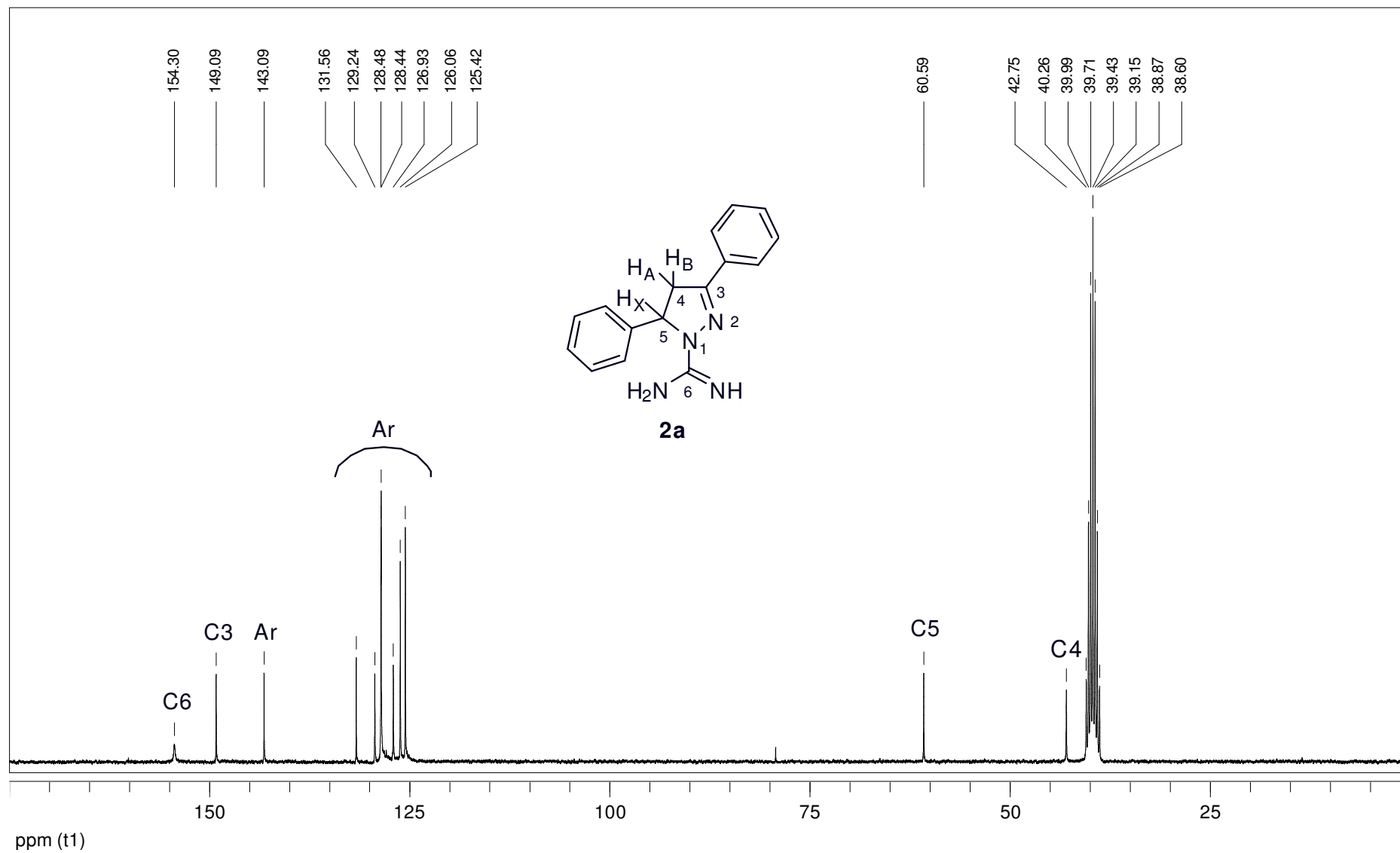


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3,5-difenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

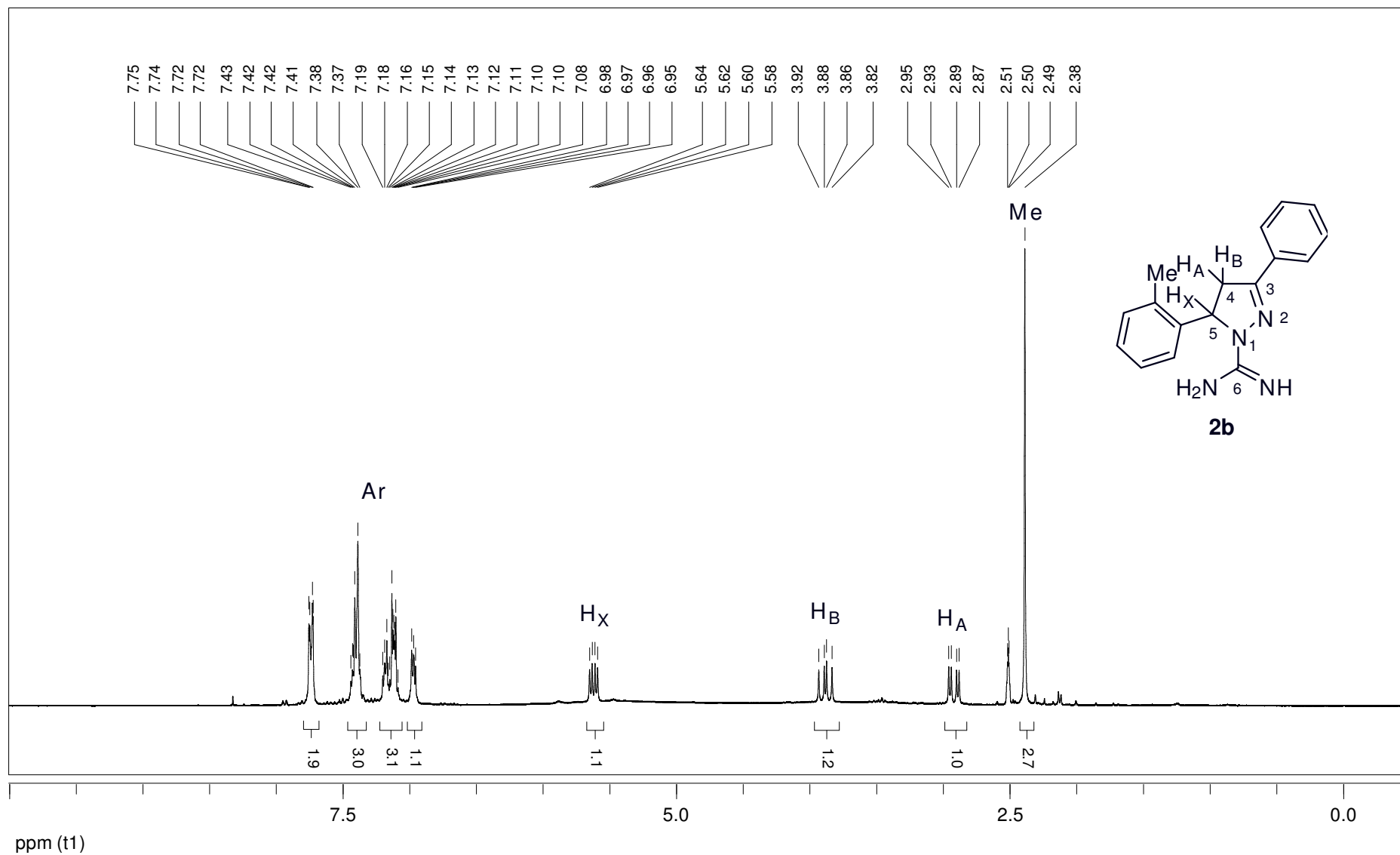


Figura 28: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-amidinopirazol (**2b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

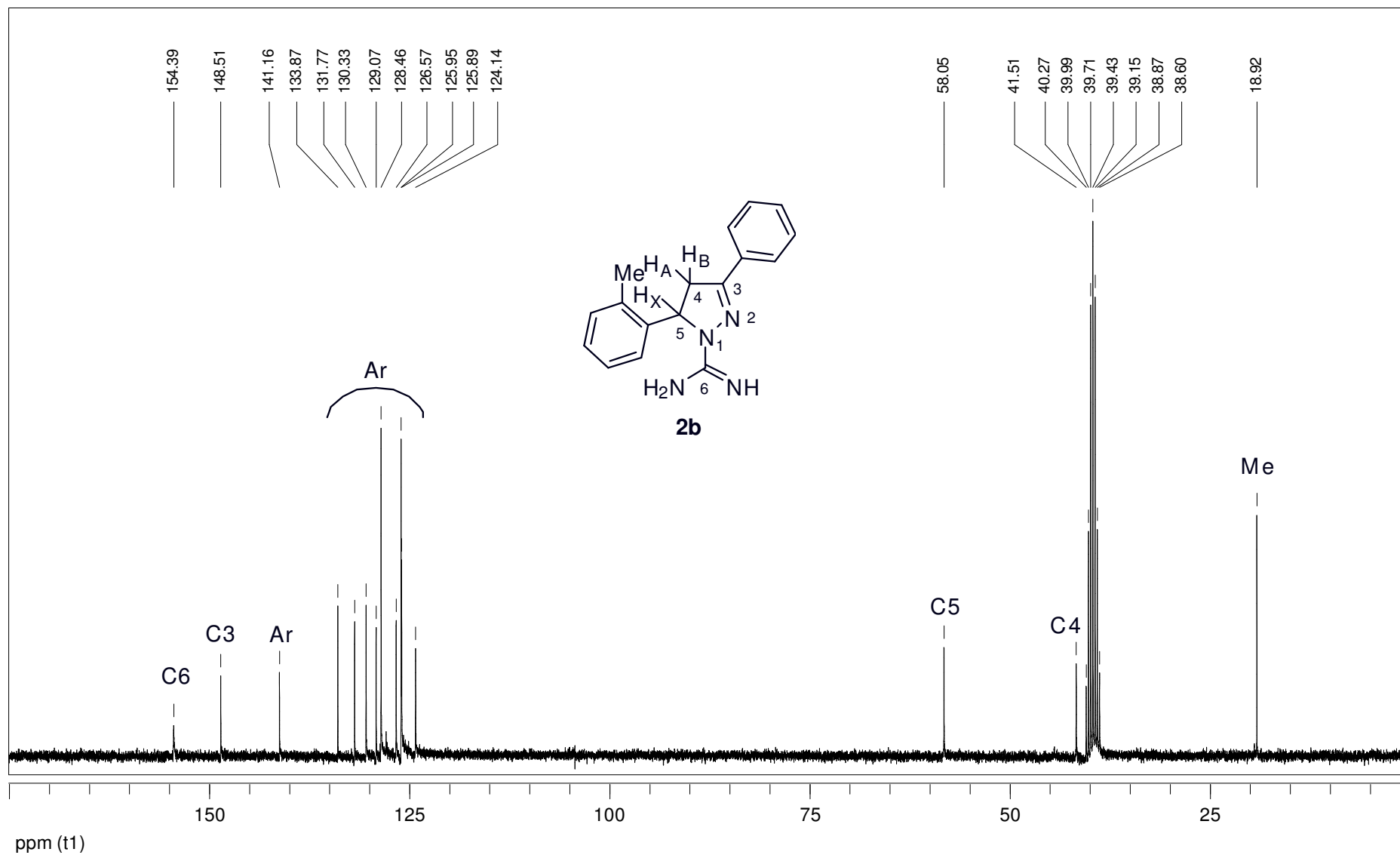


Figura 29: Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2b**), em DMSO-*d*₆.

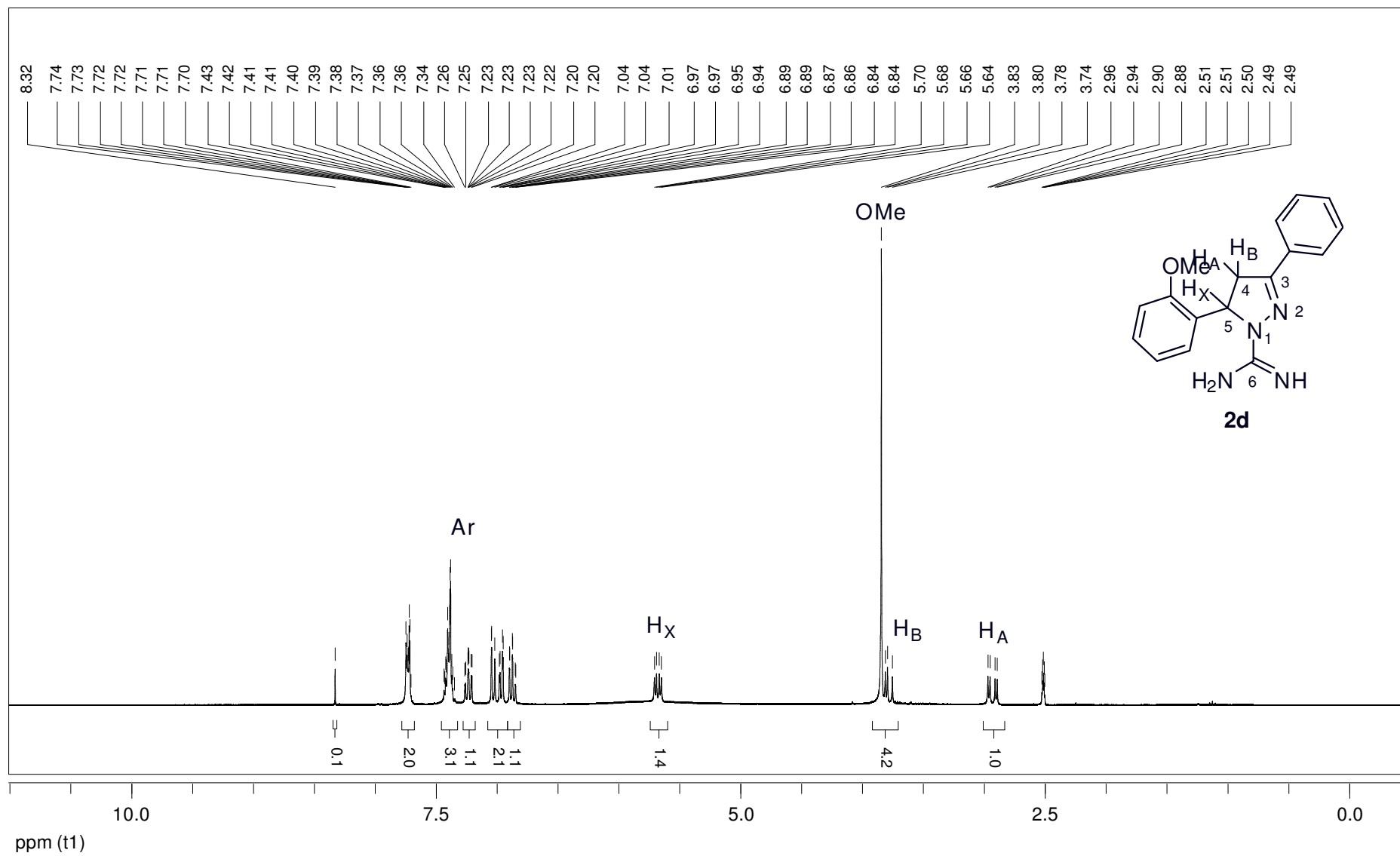


Figura 30: Espectro de RMN ¹H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2d**), em DMSO-*d*₆.

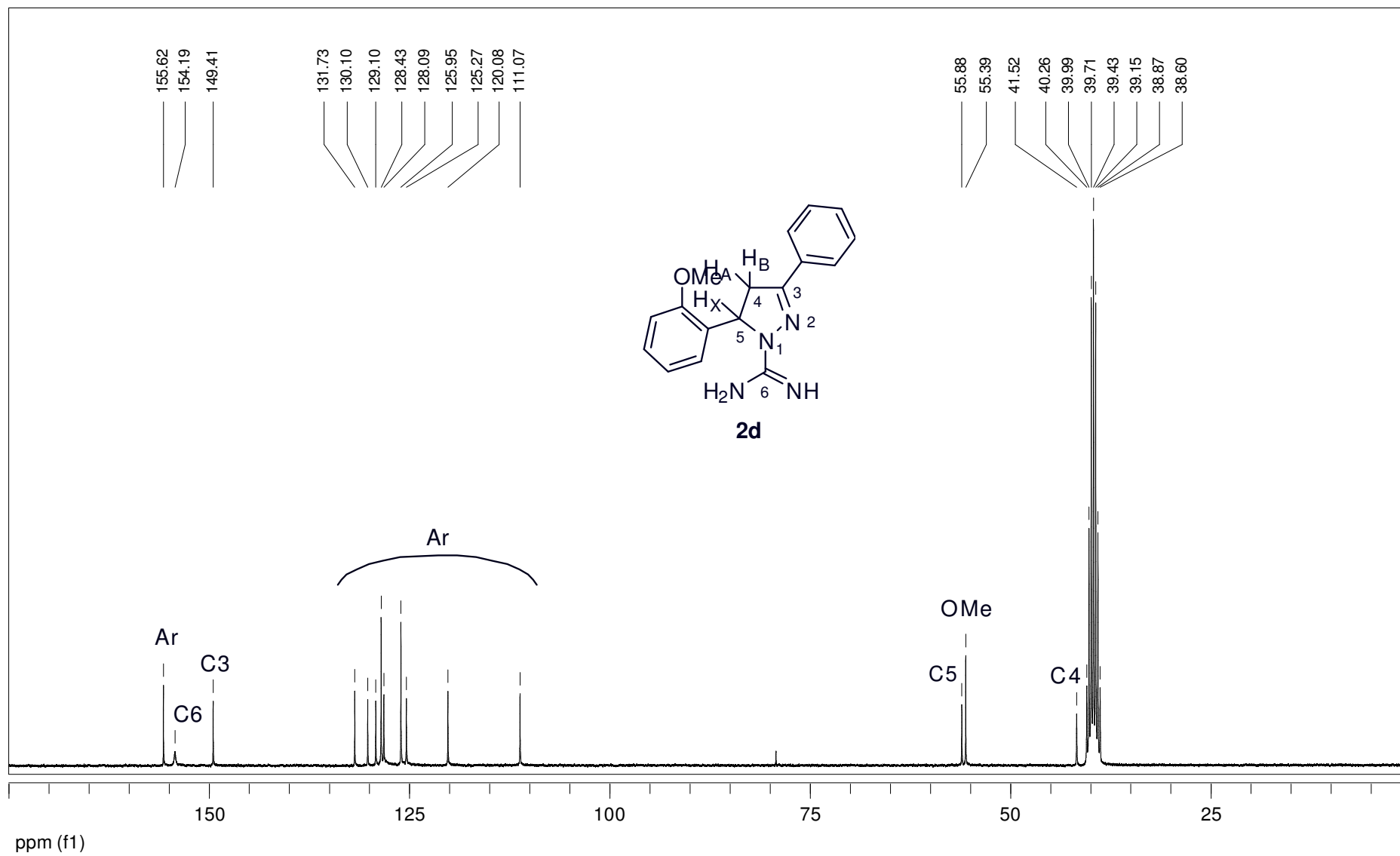


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-didro-1H-amidinopirazol (**2d**), em $\text{DMSO-}d_6$.

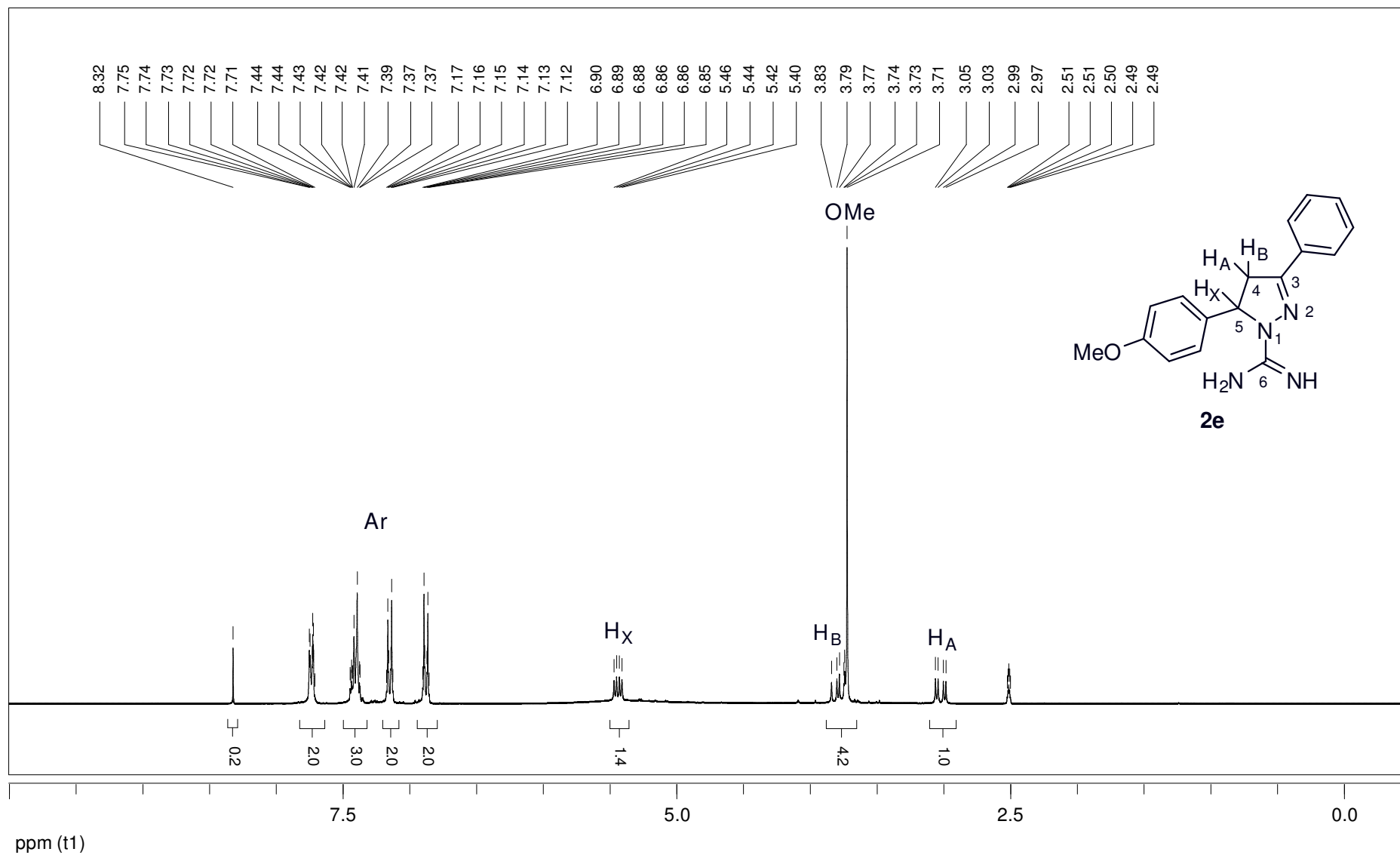


Figura 32: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2e**), em $\text{DMSO-}d_6$.

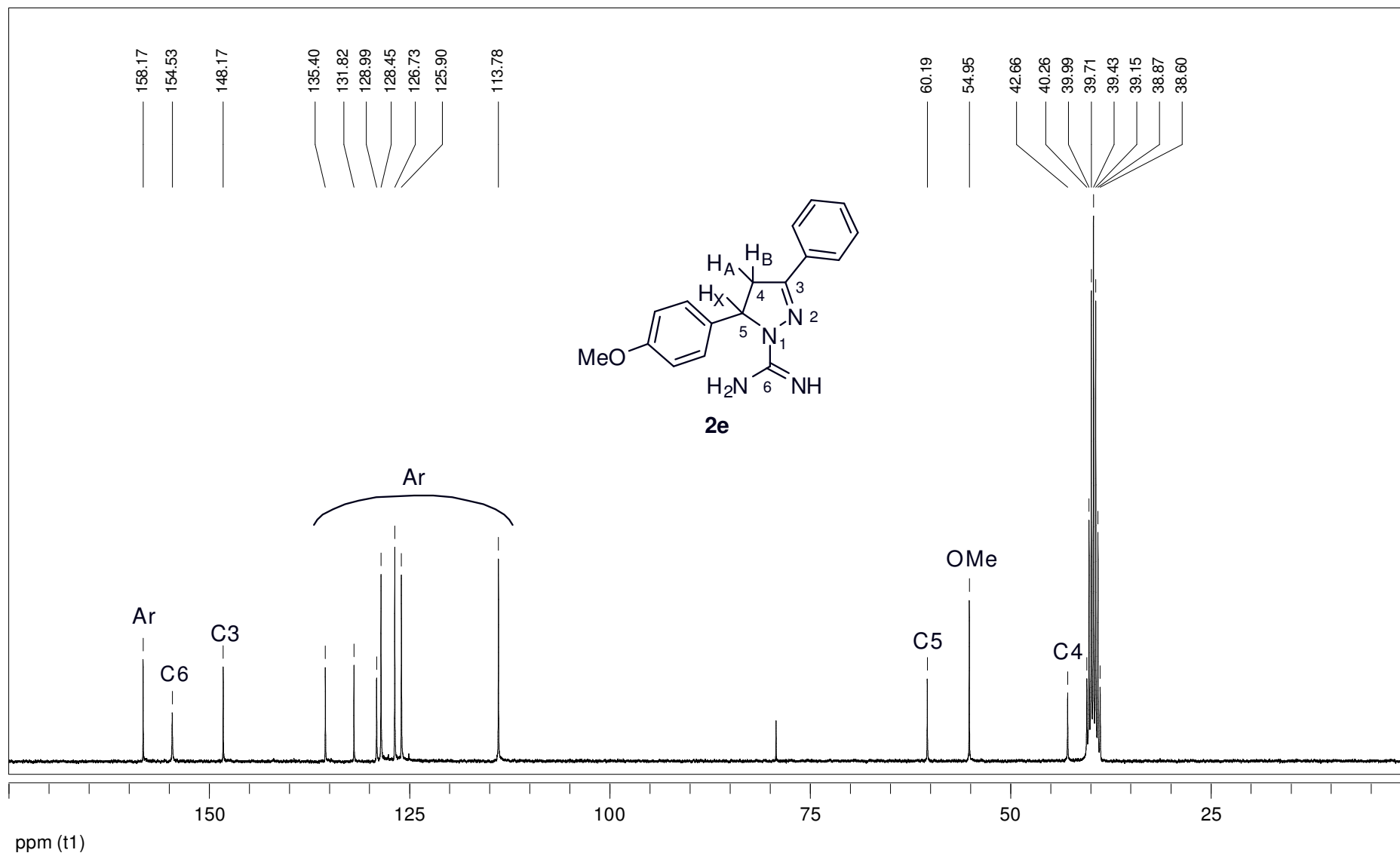


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-didro-1*H*-amidinopirazol (**2e**), em $\text{DMSO-}d_6$.

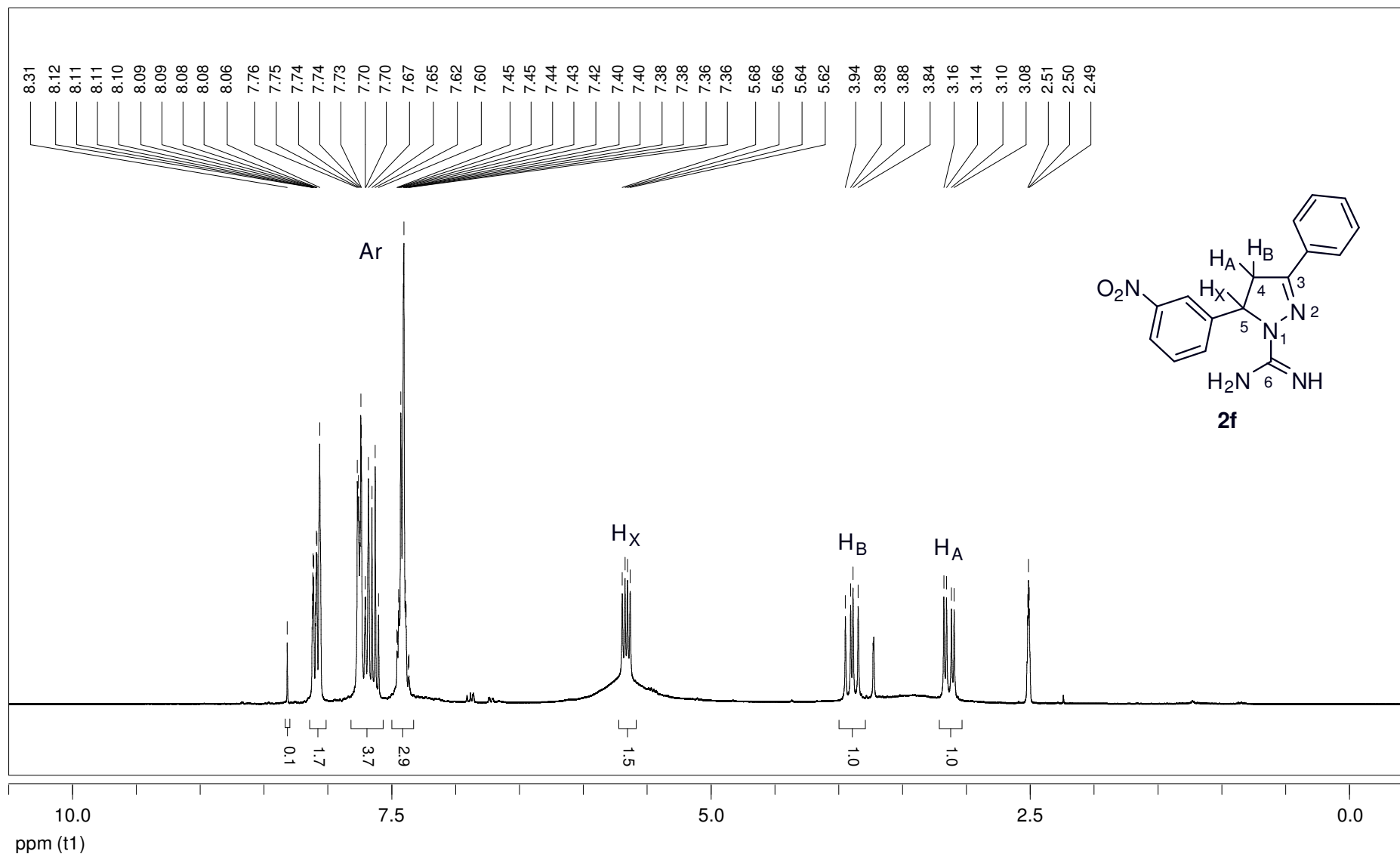


Figura 34: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2f**), em $\text{DMSO}-d_6$.

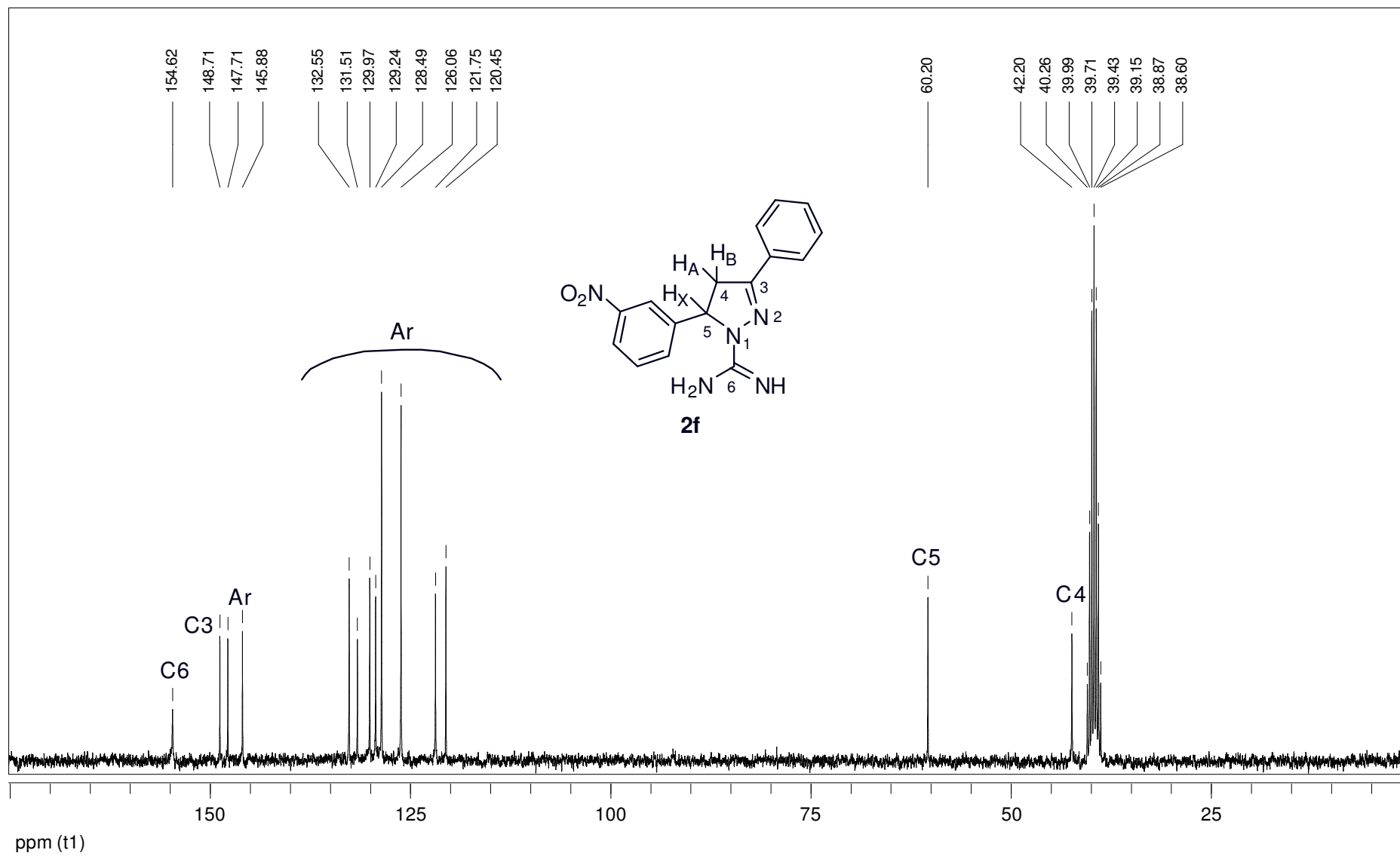


Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2f**), em $\text{DMSO-}d_6$.

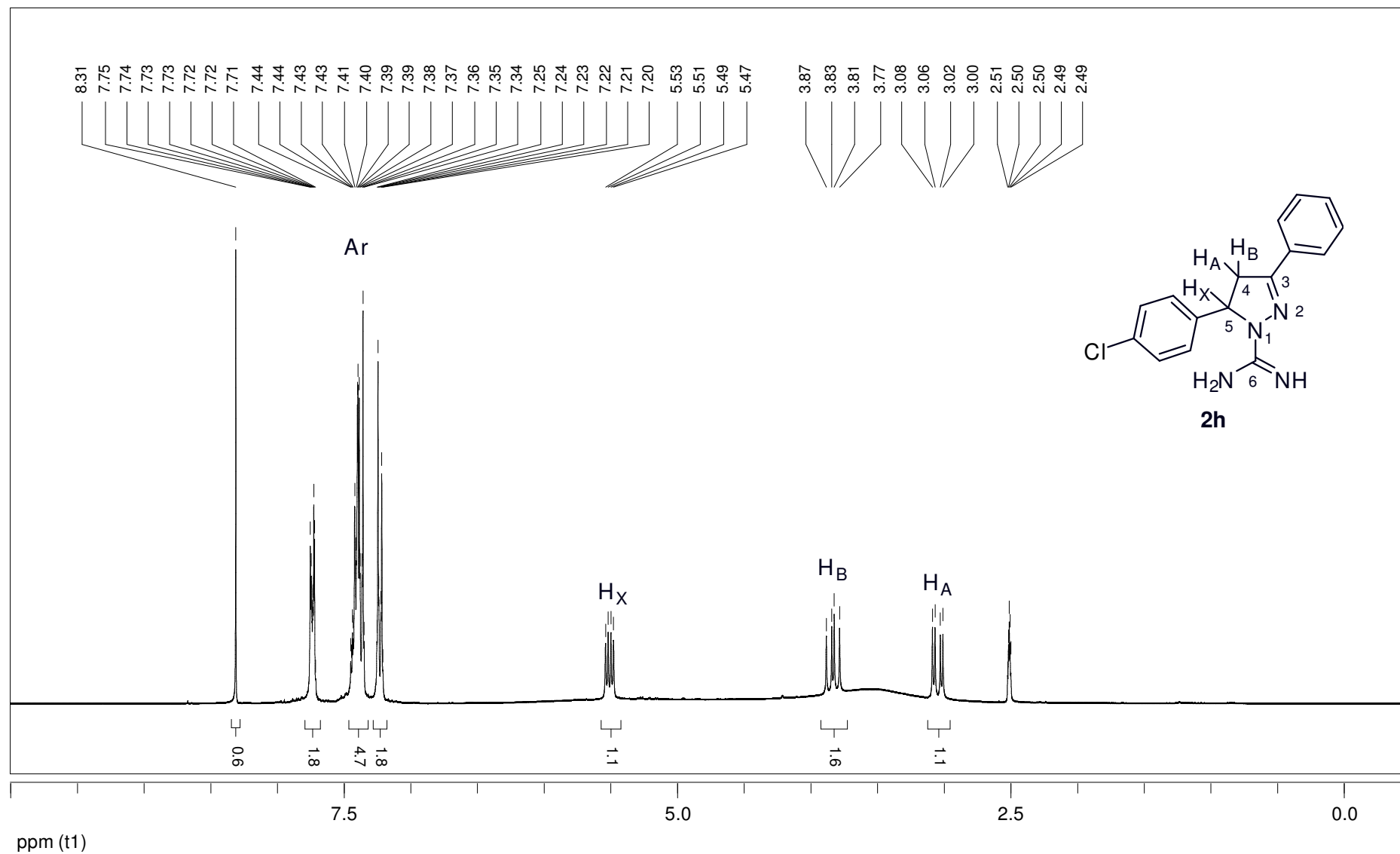


Figura 36: Espectro de RMN 1H a 300 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2h**), em $DMSO-d_6$.

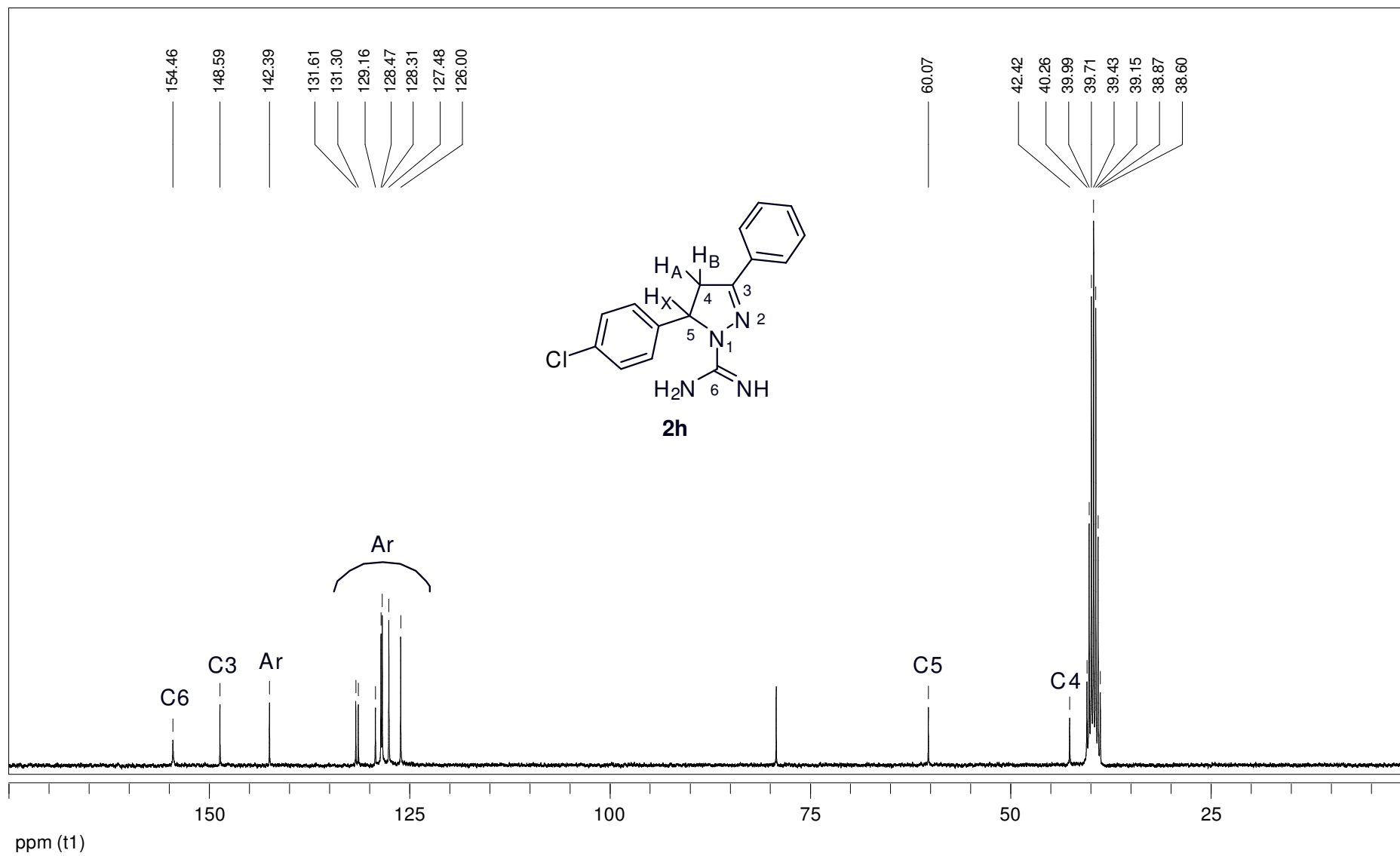


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2h**), em $\text{DMSO-}d_6$.

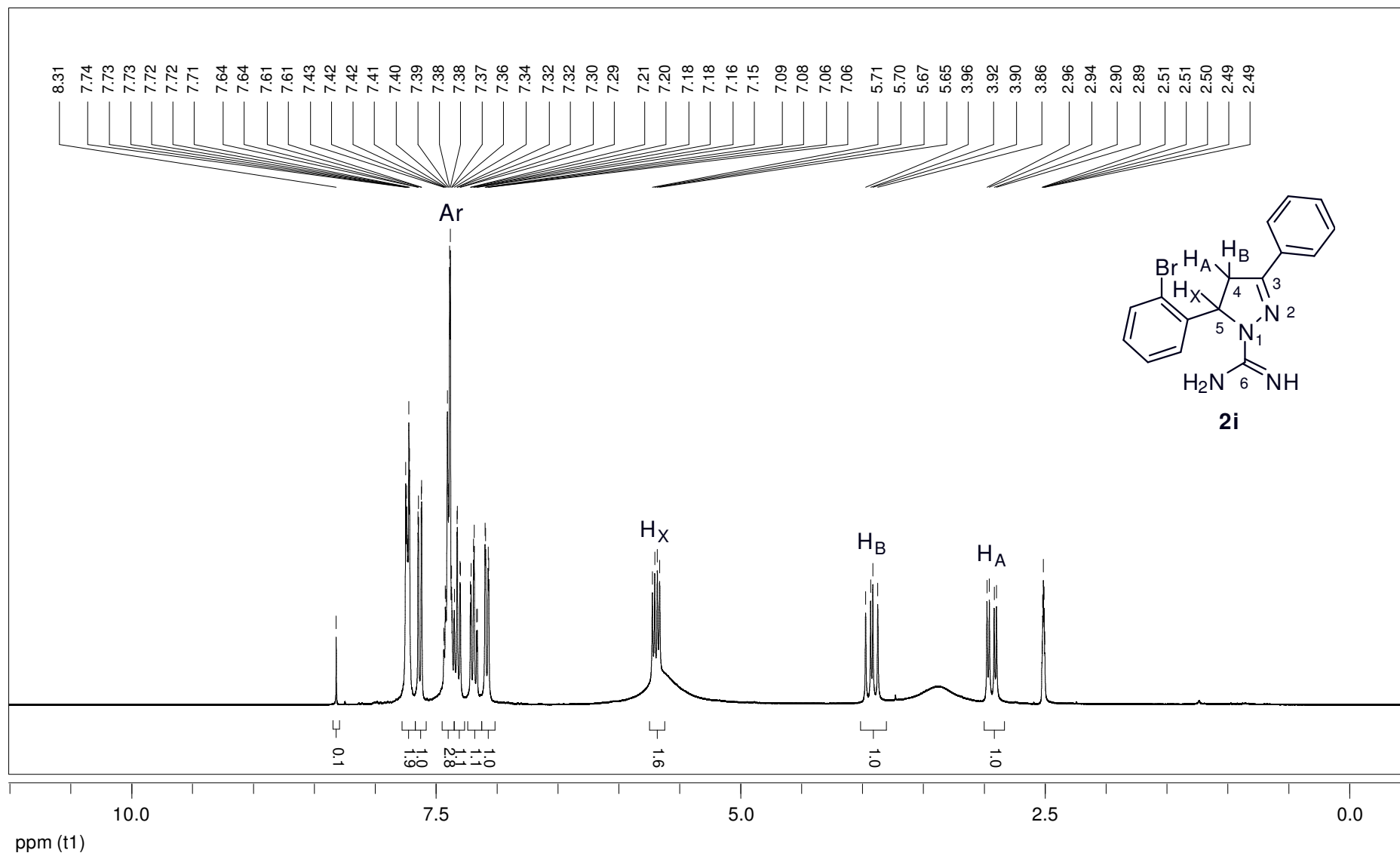


Figura 38: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2i**), em $\text{DMSO-}d_6$.

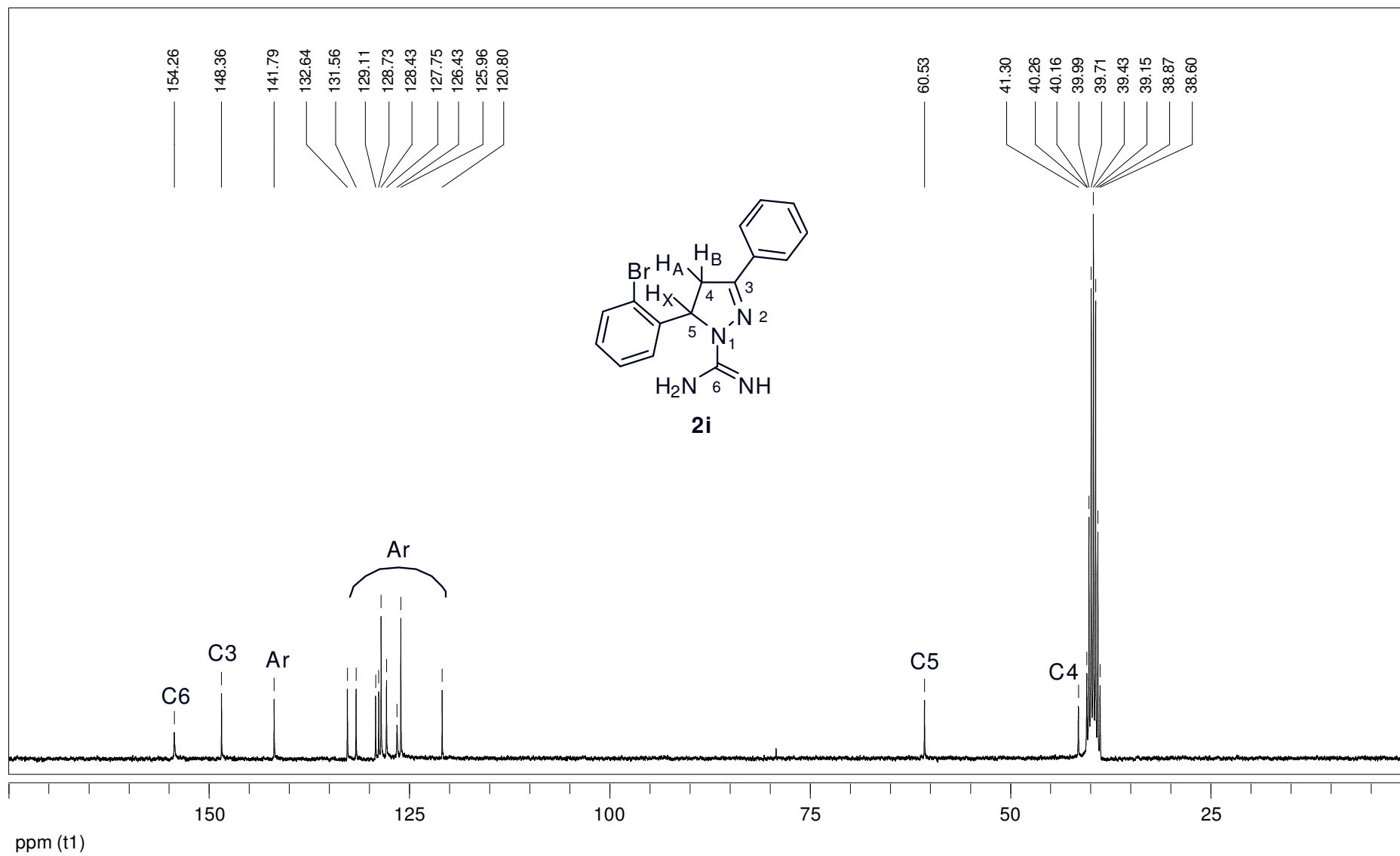


Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2i**), em $\text{DMSO-}d_6$.

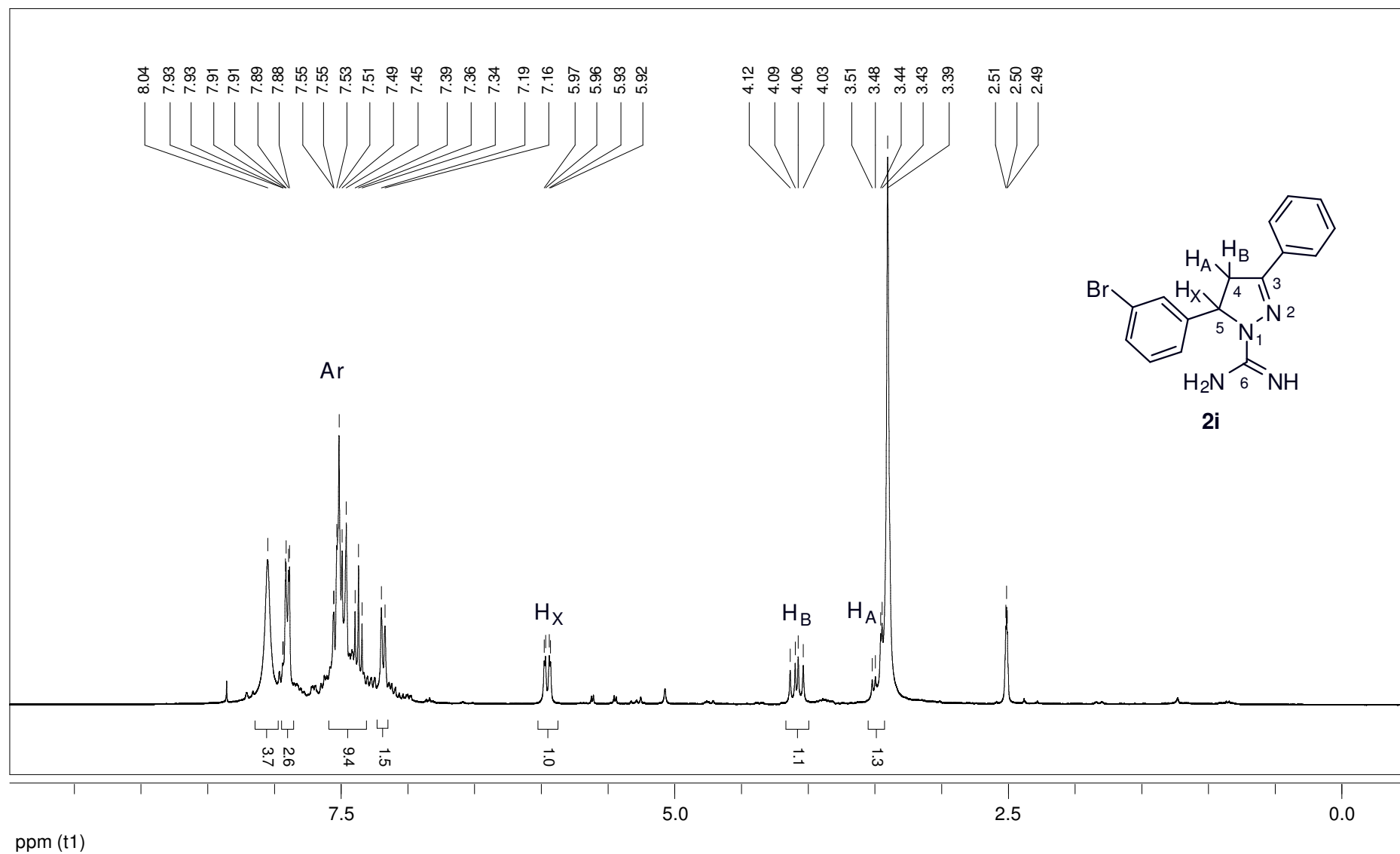


Figura 40: Espectro de RMN 1H a 300 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2j**), em $DMSO-d_6$.

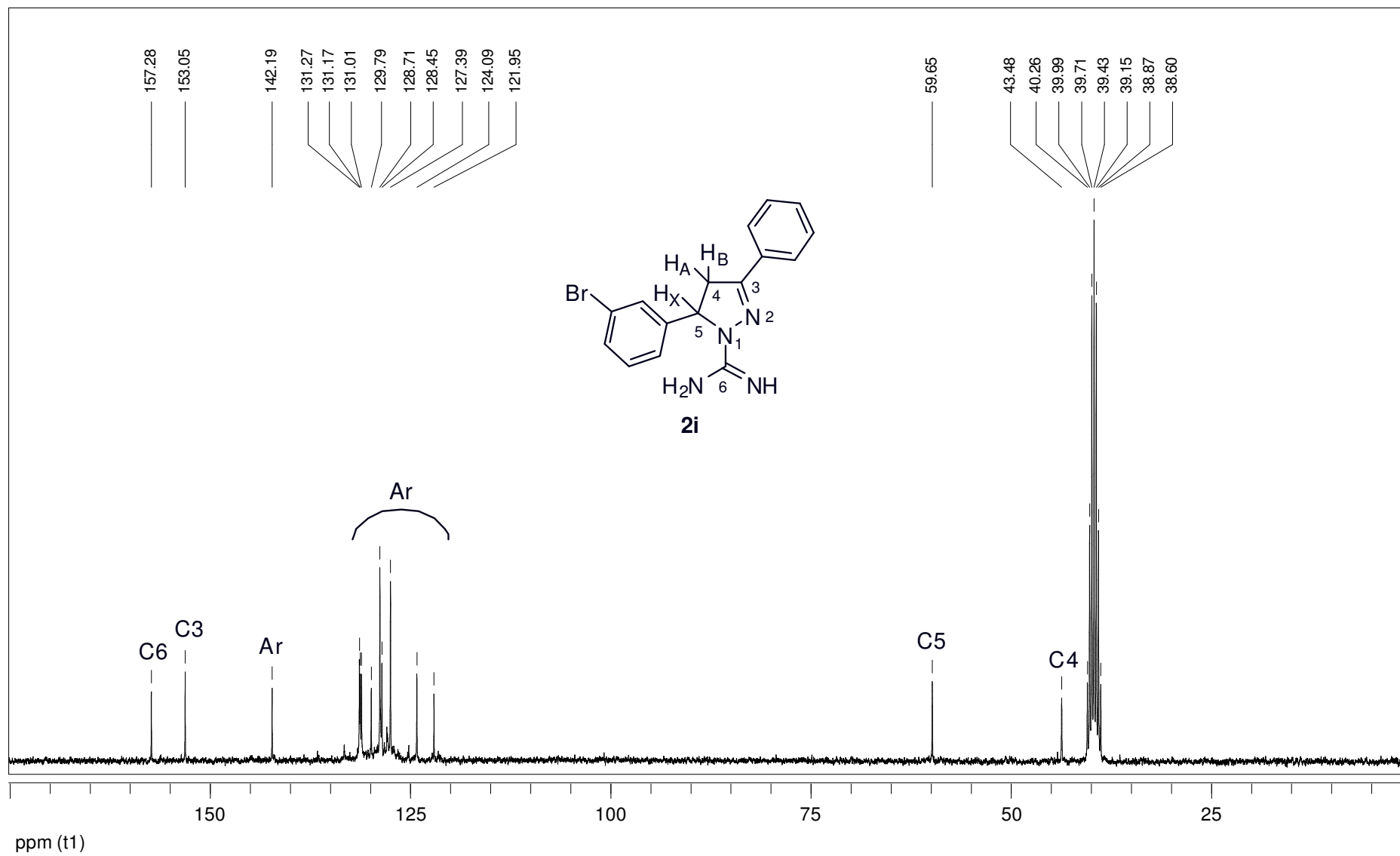


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2j**), em $\text{DMSO-}d_6$.

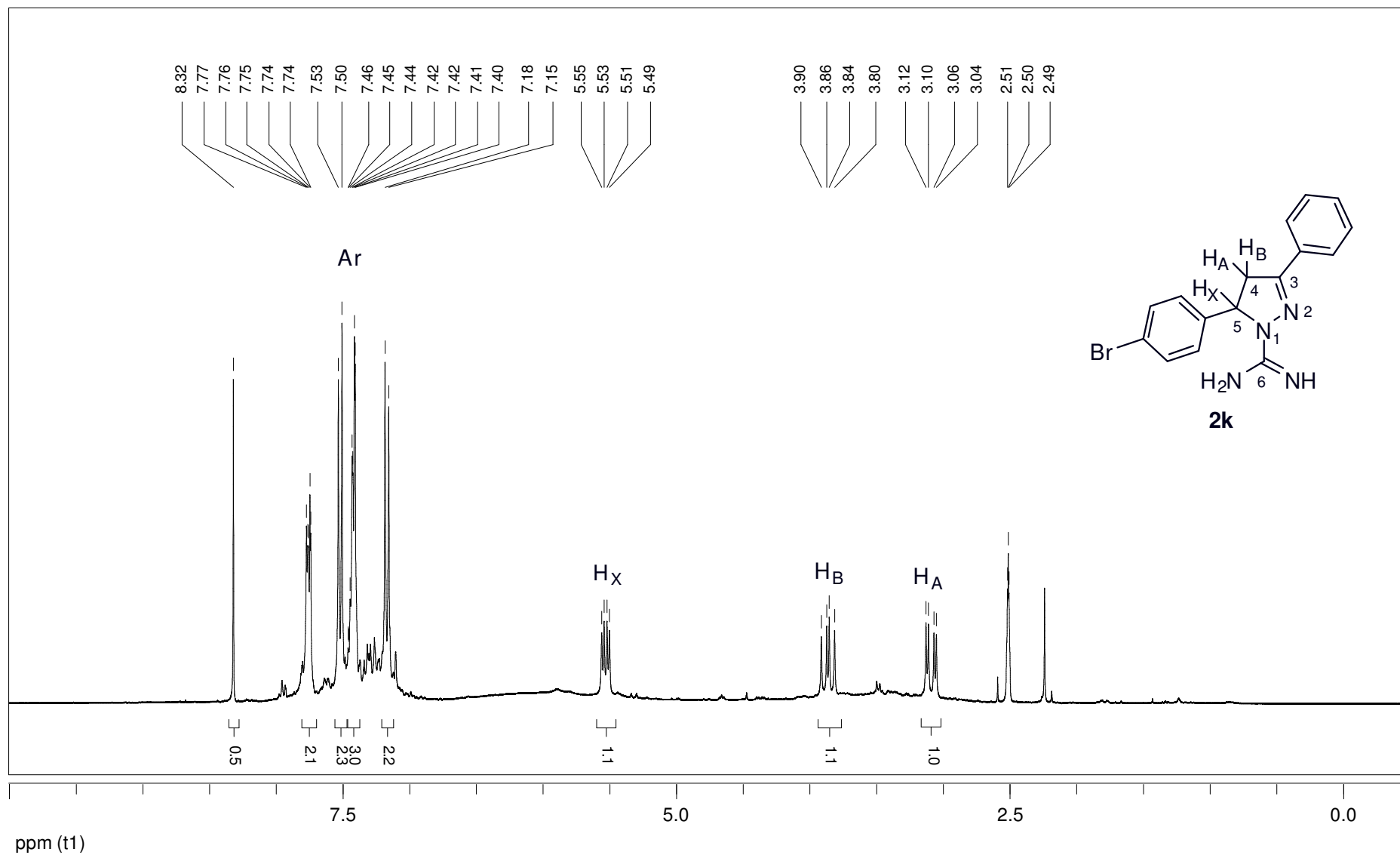


Figura 42: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2k**), em $\text{DMSO-}d_6$.

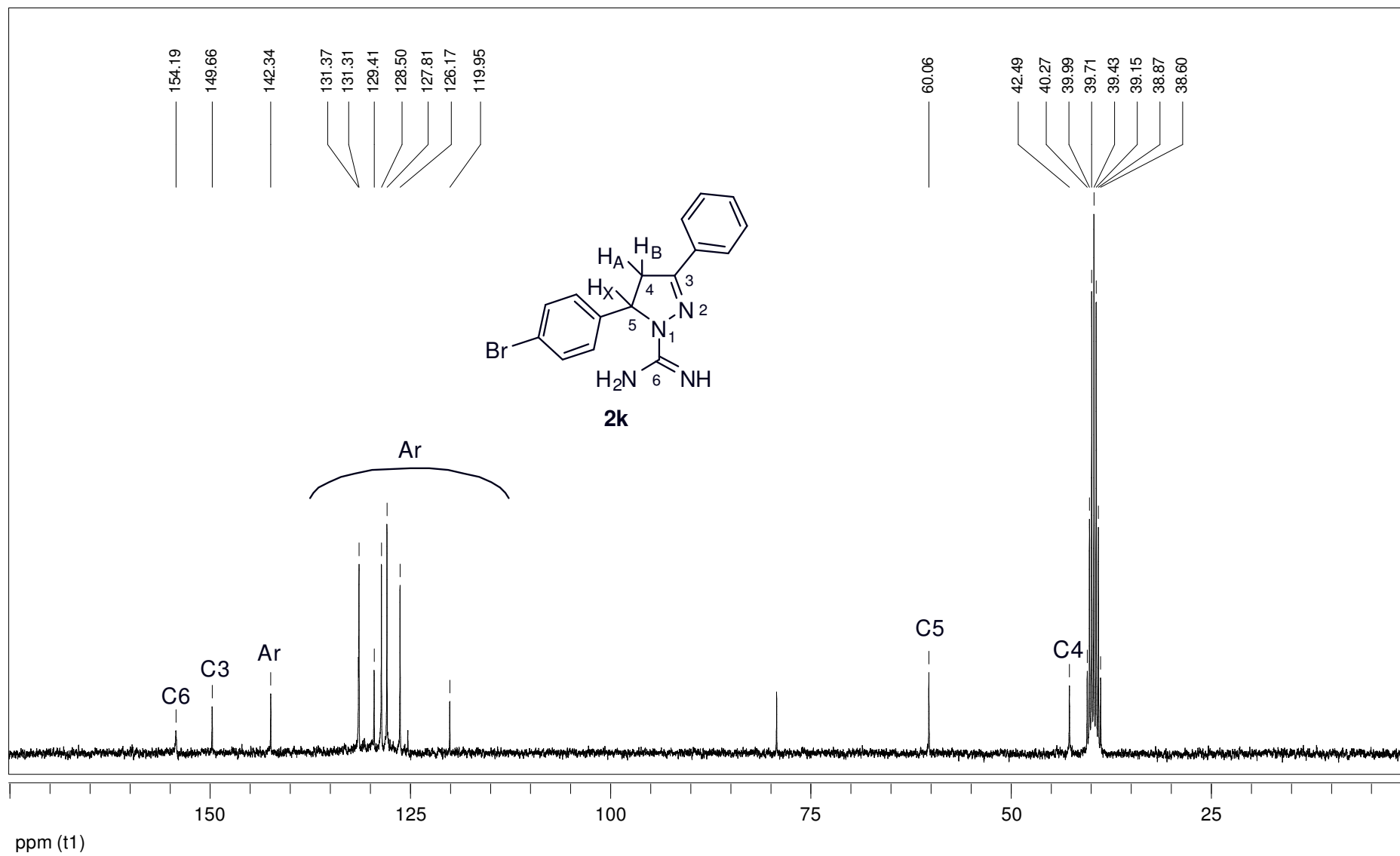


Figura 43: Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2k**), em DMSO-*d*₆.

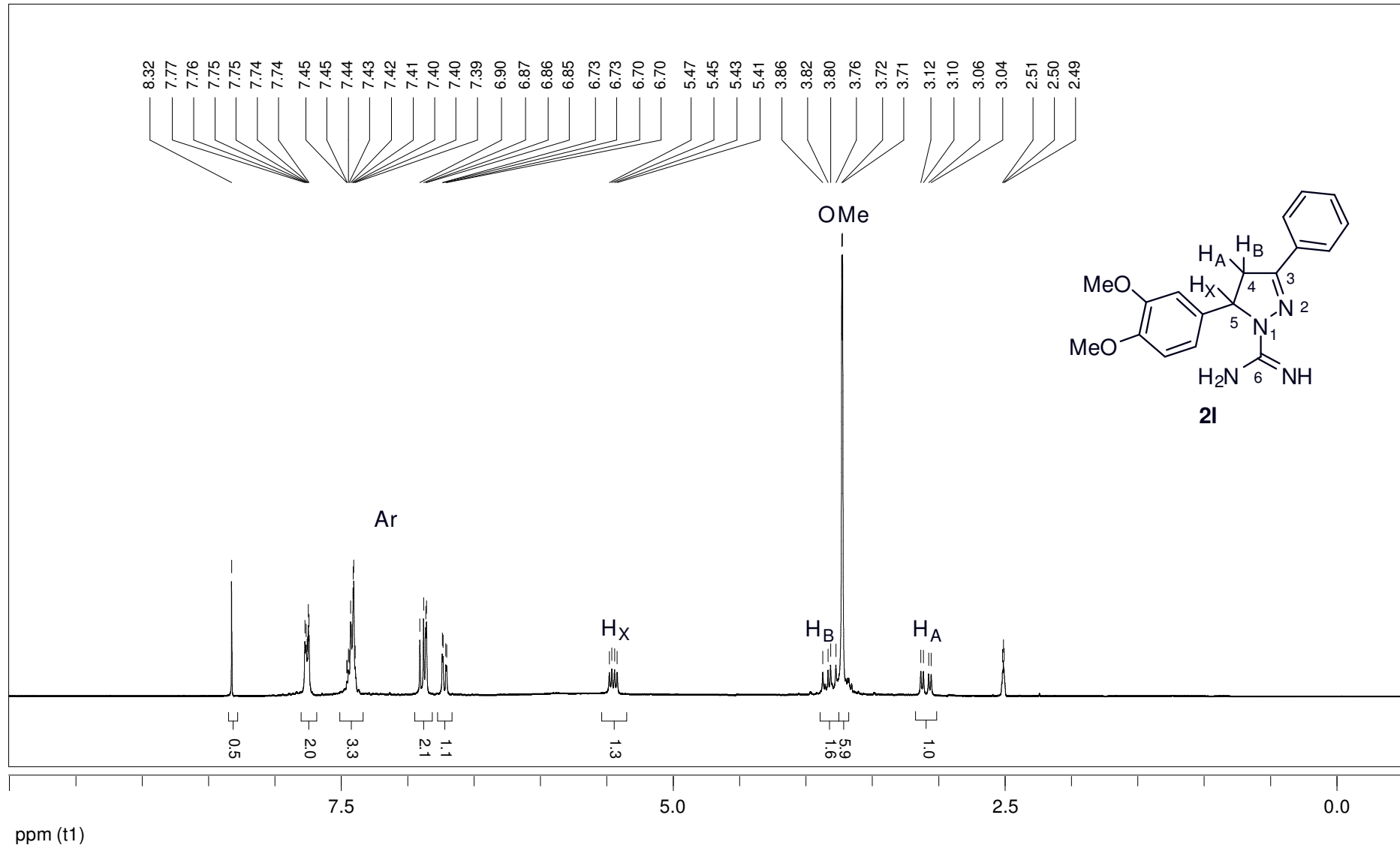


Figura 44: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1H-amidinopirazol (**2I**), em $\text{DMSO-}d_6$.

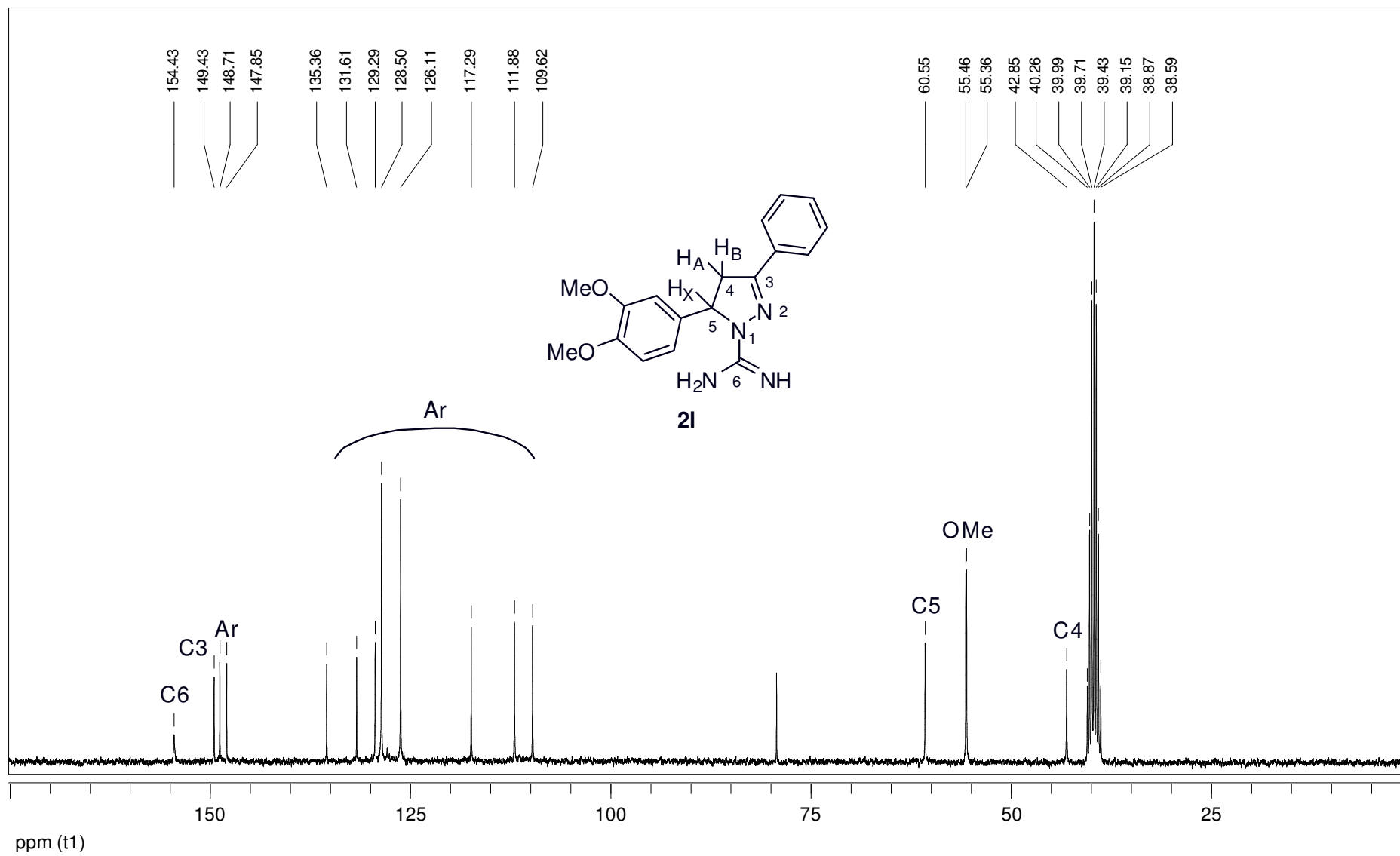


Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2I**), em $\text{DMSO-}d_6$.

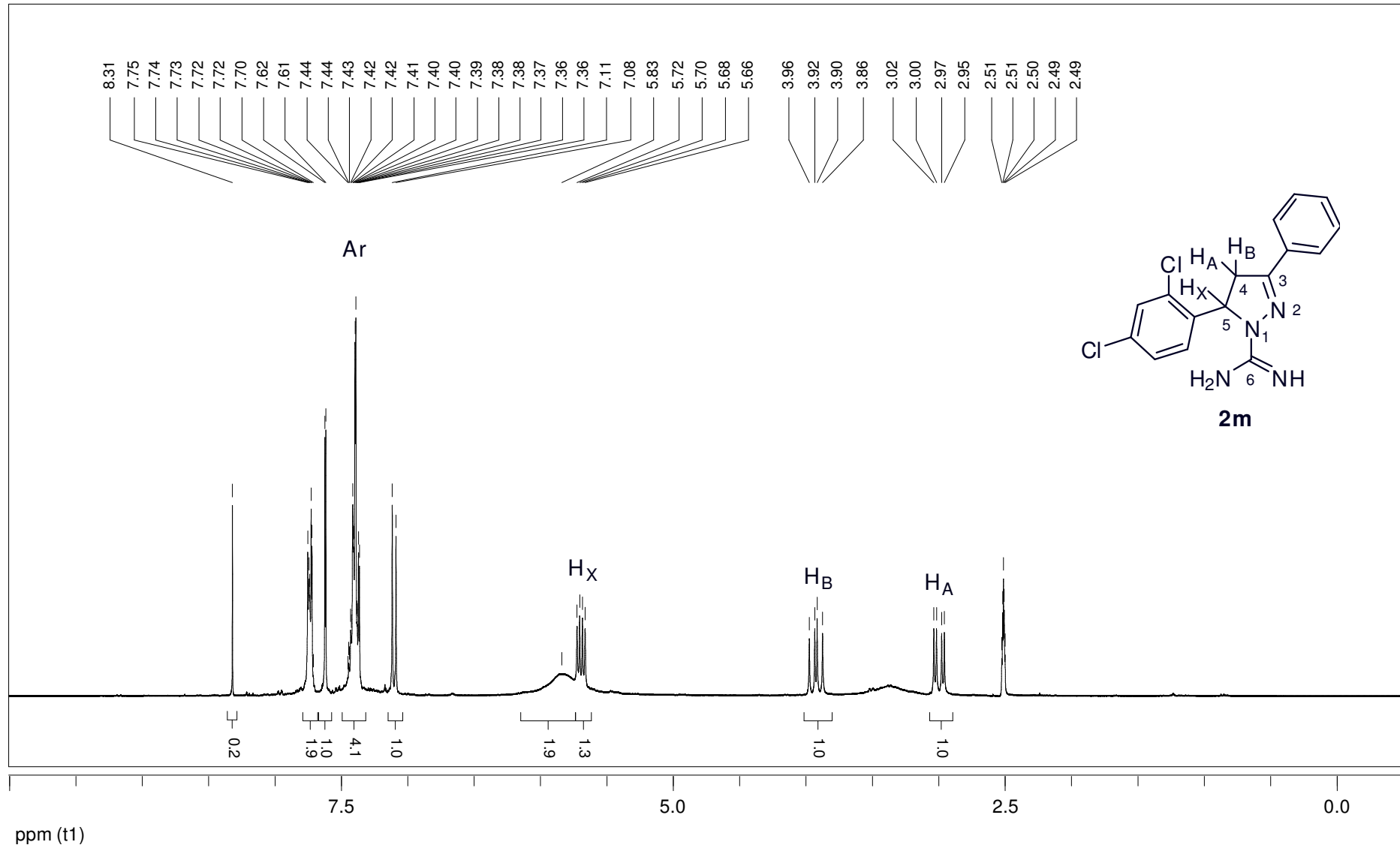


Figura 46: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2m**), em $\text{DMSO-}d_6$.

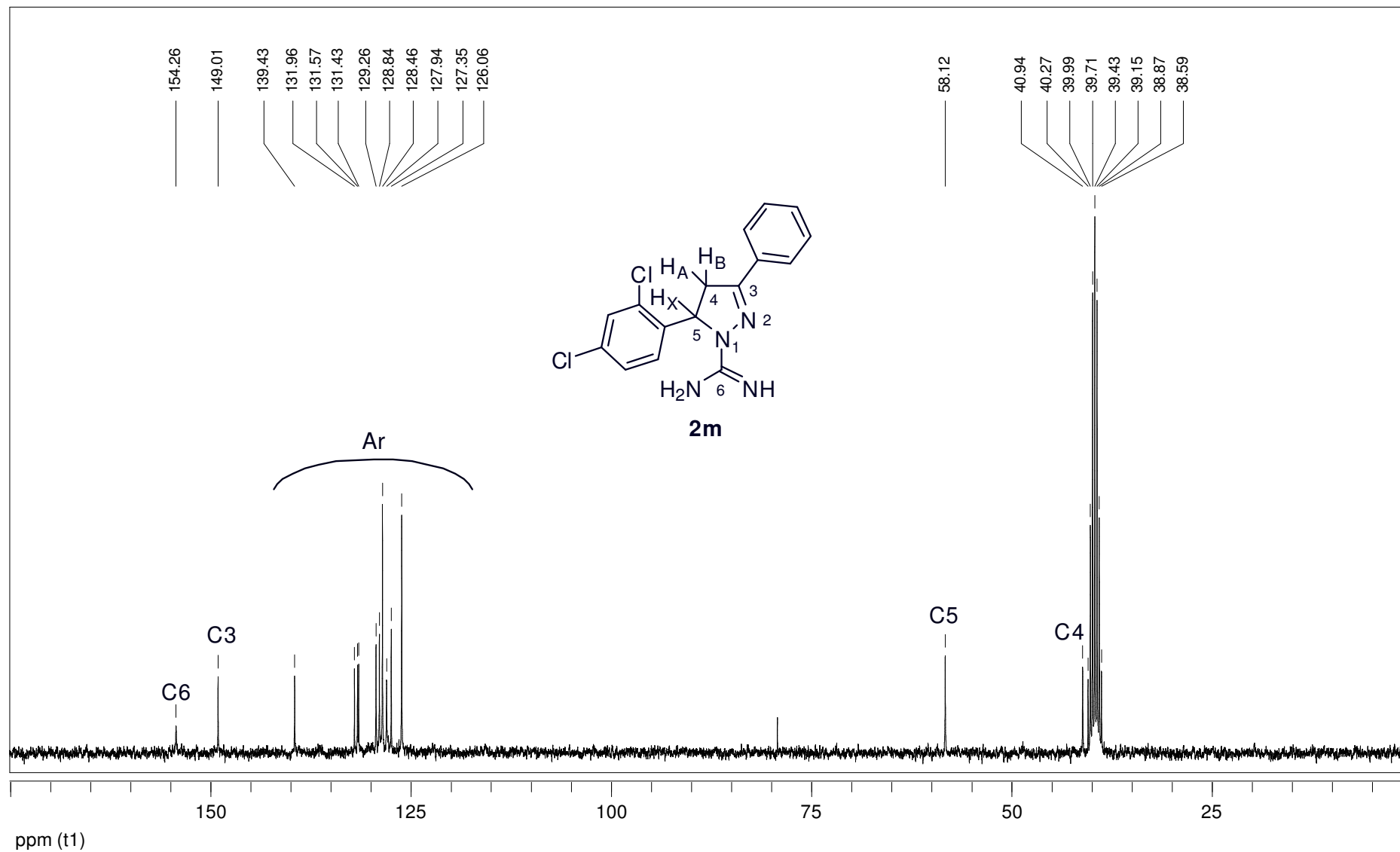


Figura 47: Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2m**), em DMSO-*d*₆.

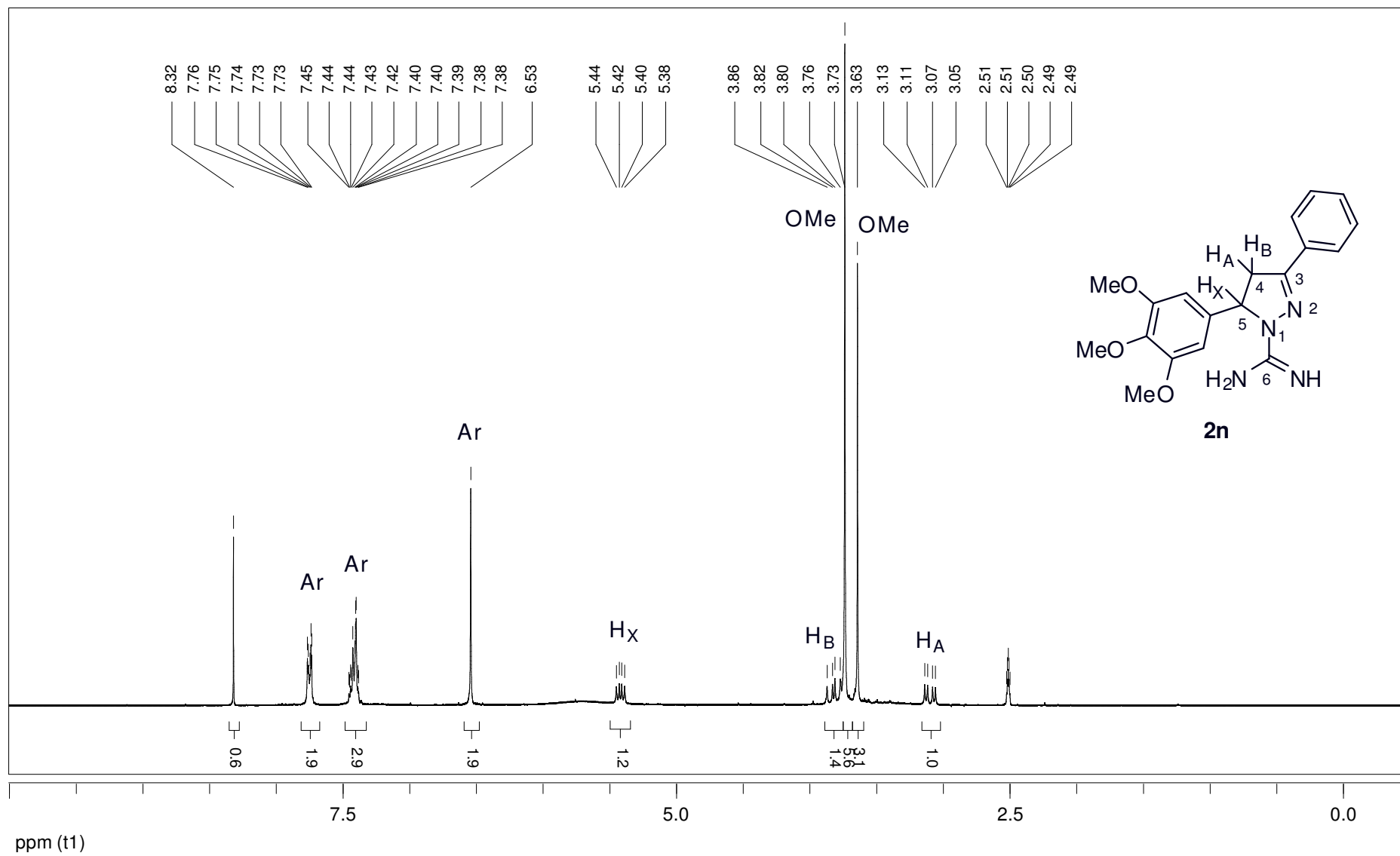


Figura 48: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2n**), em $\text{DMSO-}d_6$.

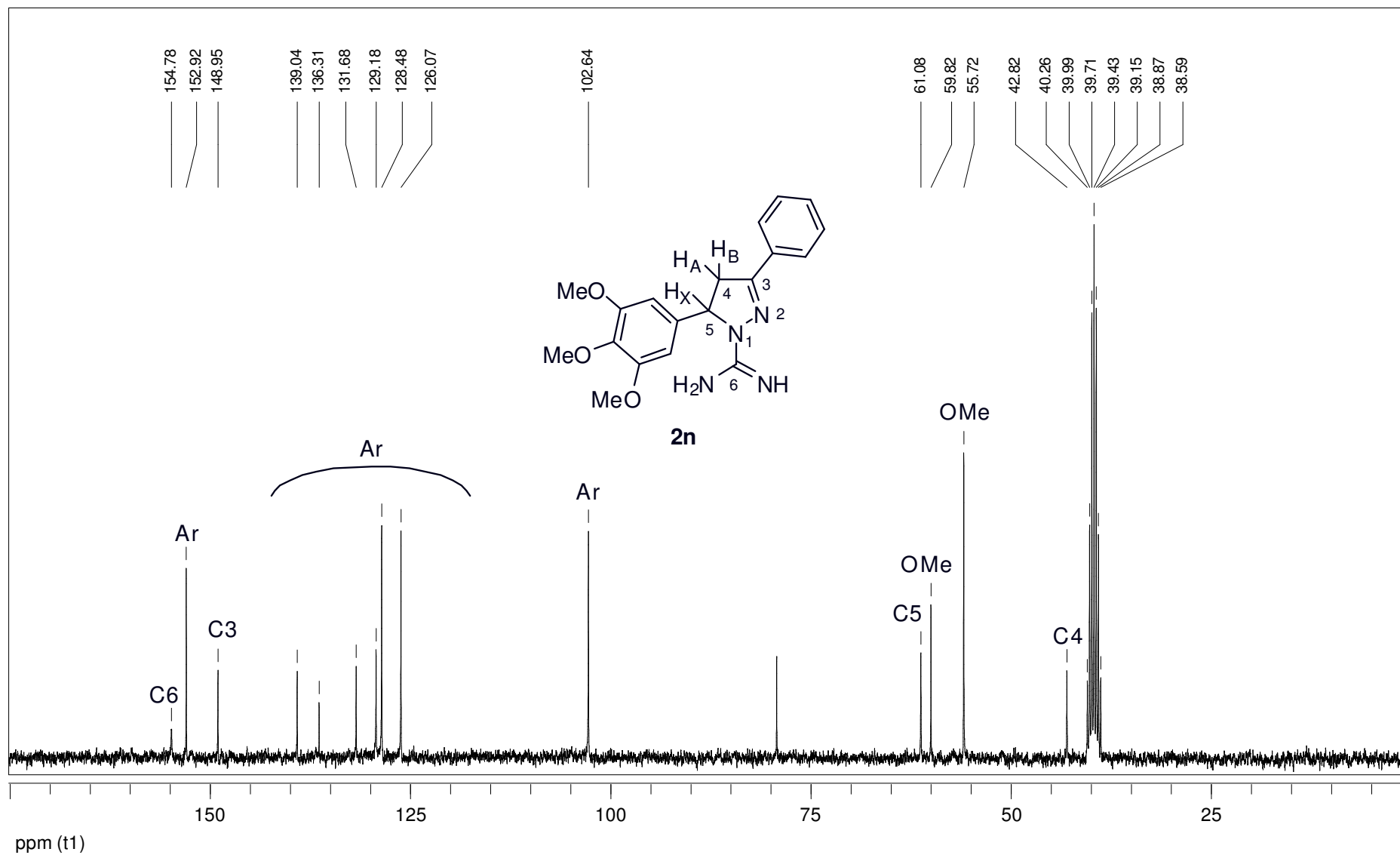


Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2n**), em $\text{DMSO-}d_6$.

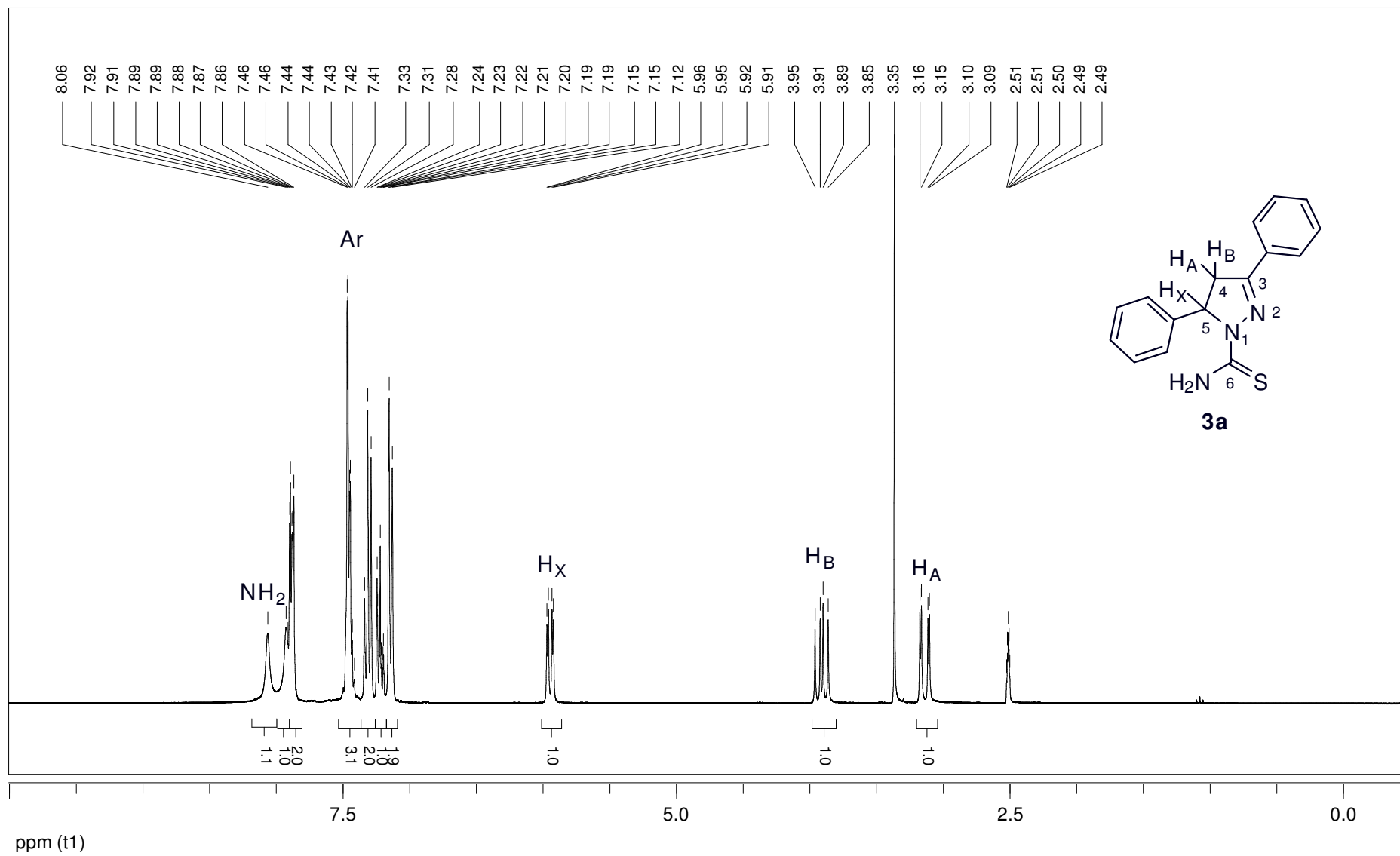
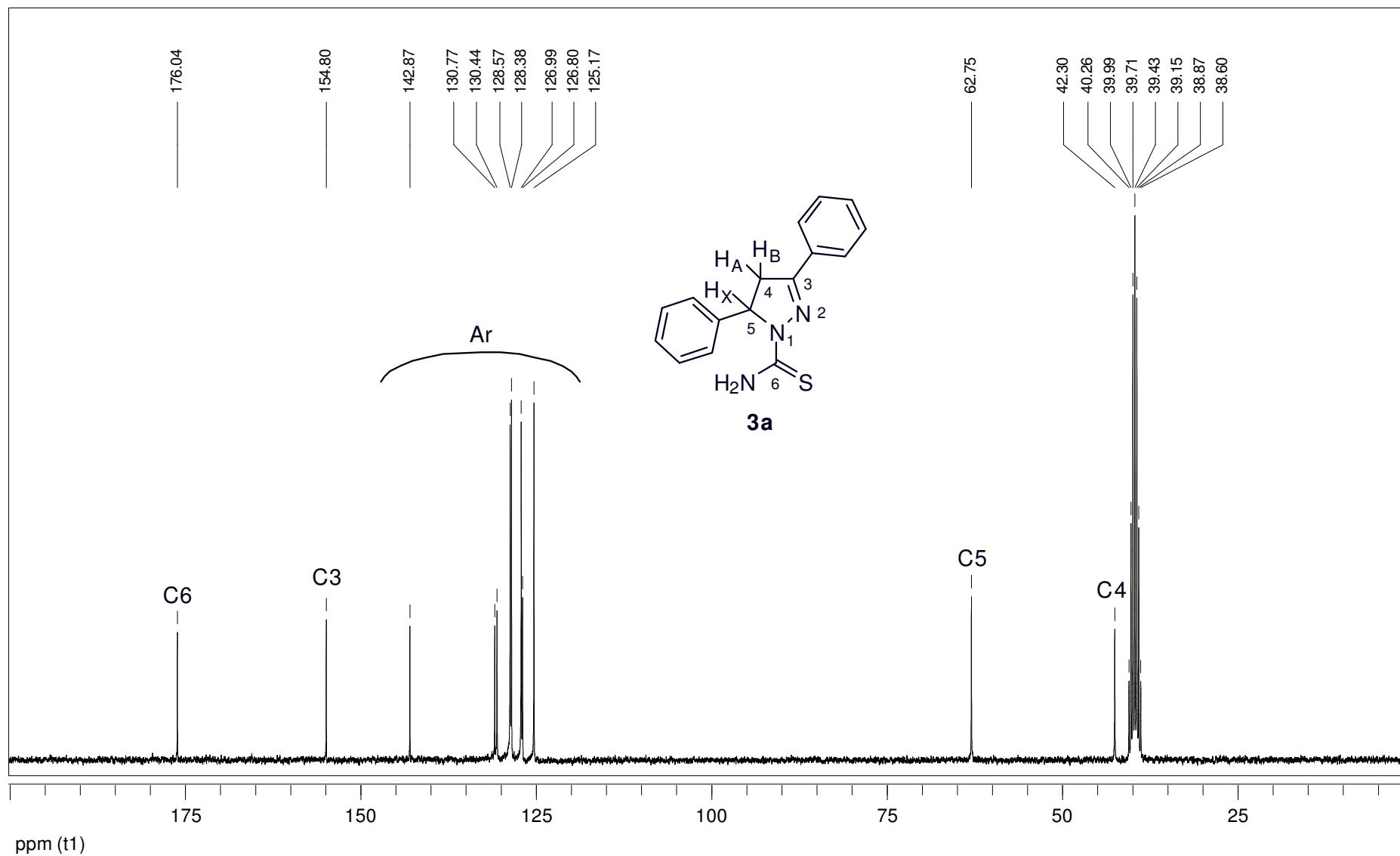


Figura 50: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1H)-pirazol (**3a**), em $\text{DMSO-}d_6$.



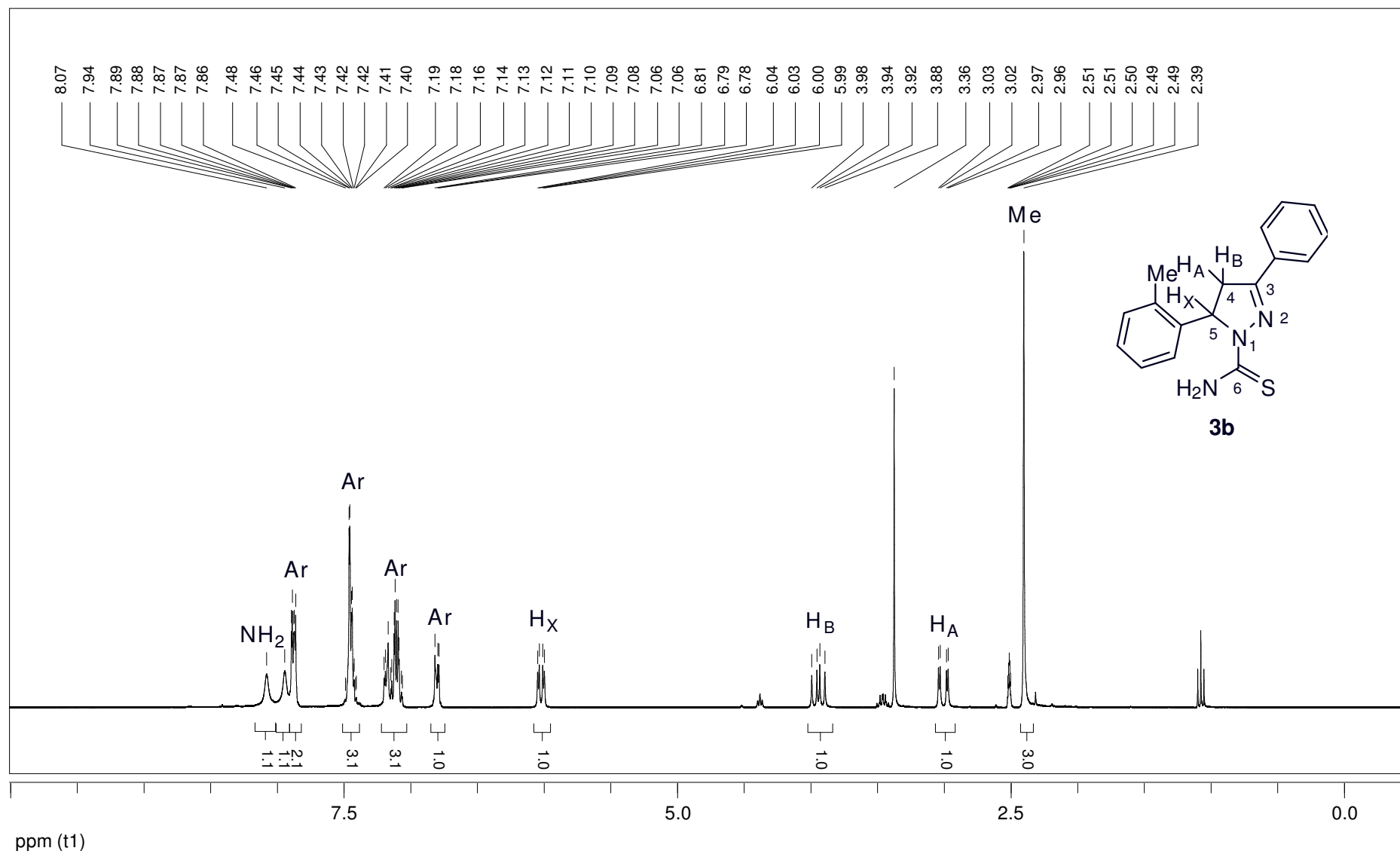


Figura 52: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazol (**3b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

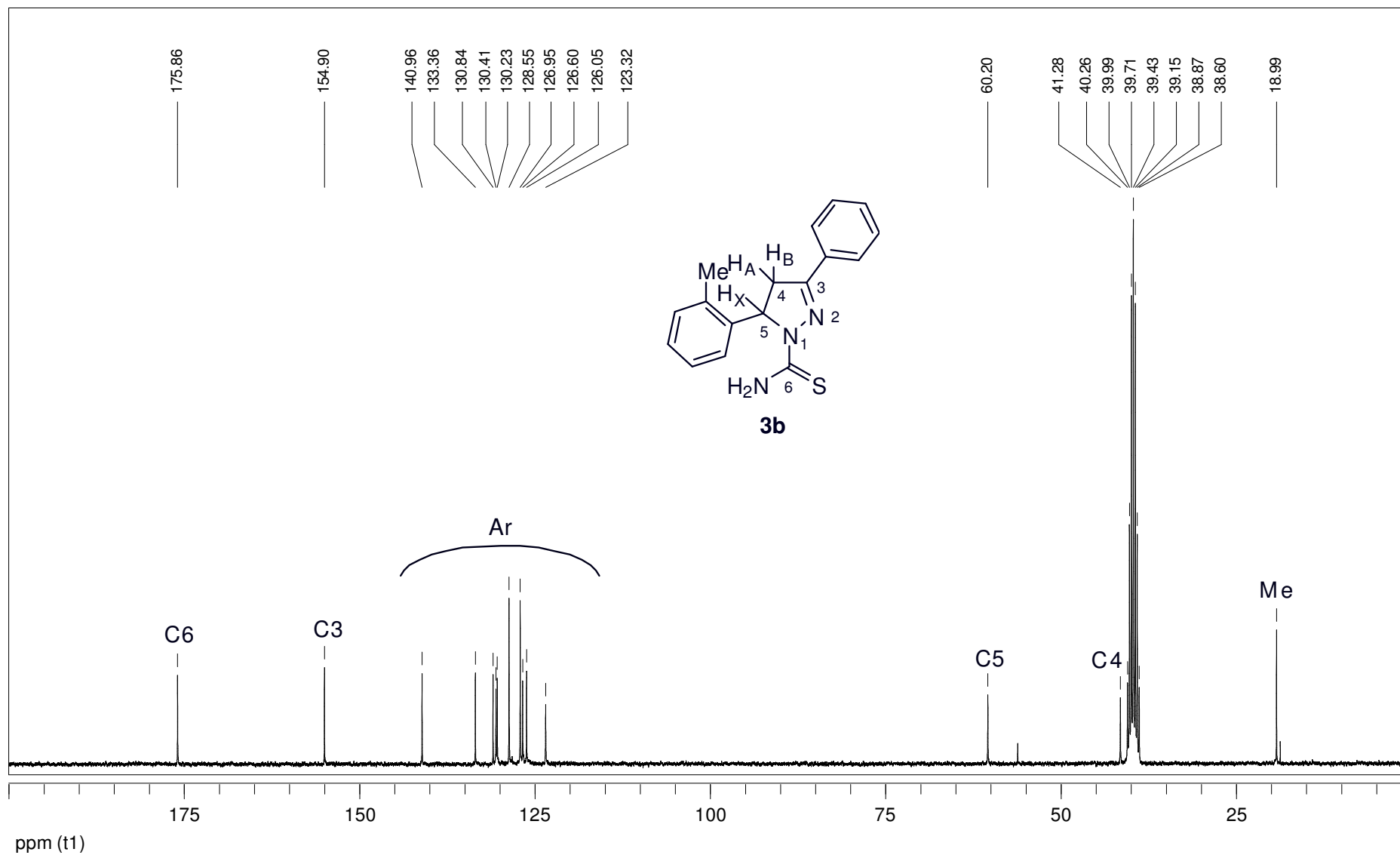


Figura 53: Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3b**), em DMSO-*d*₆.

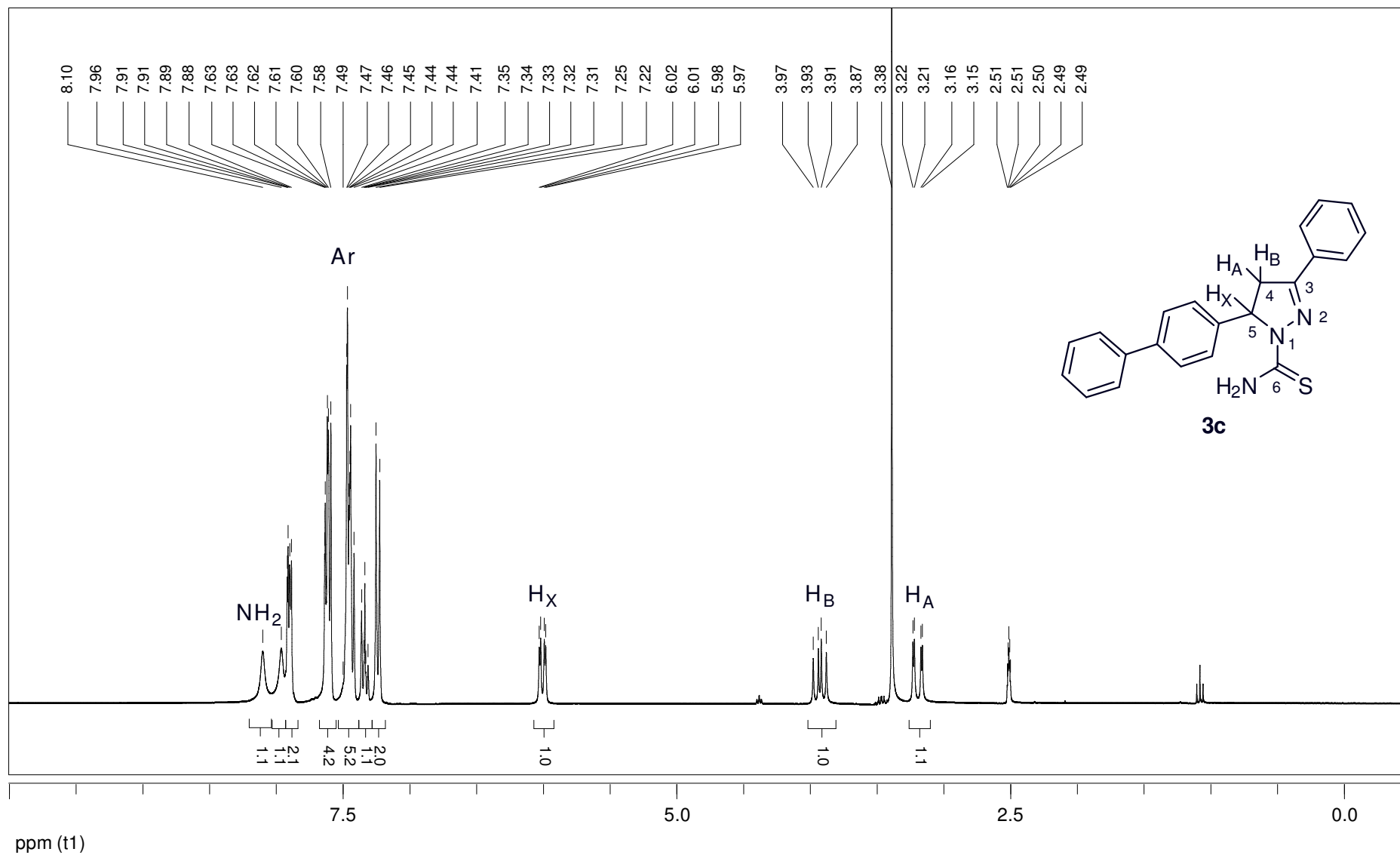


Figura 54: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1H)-pirazol (**3c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

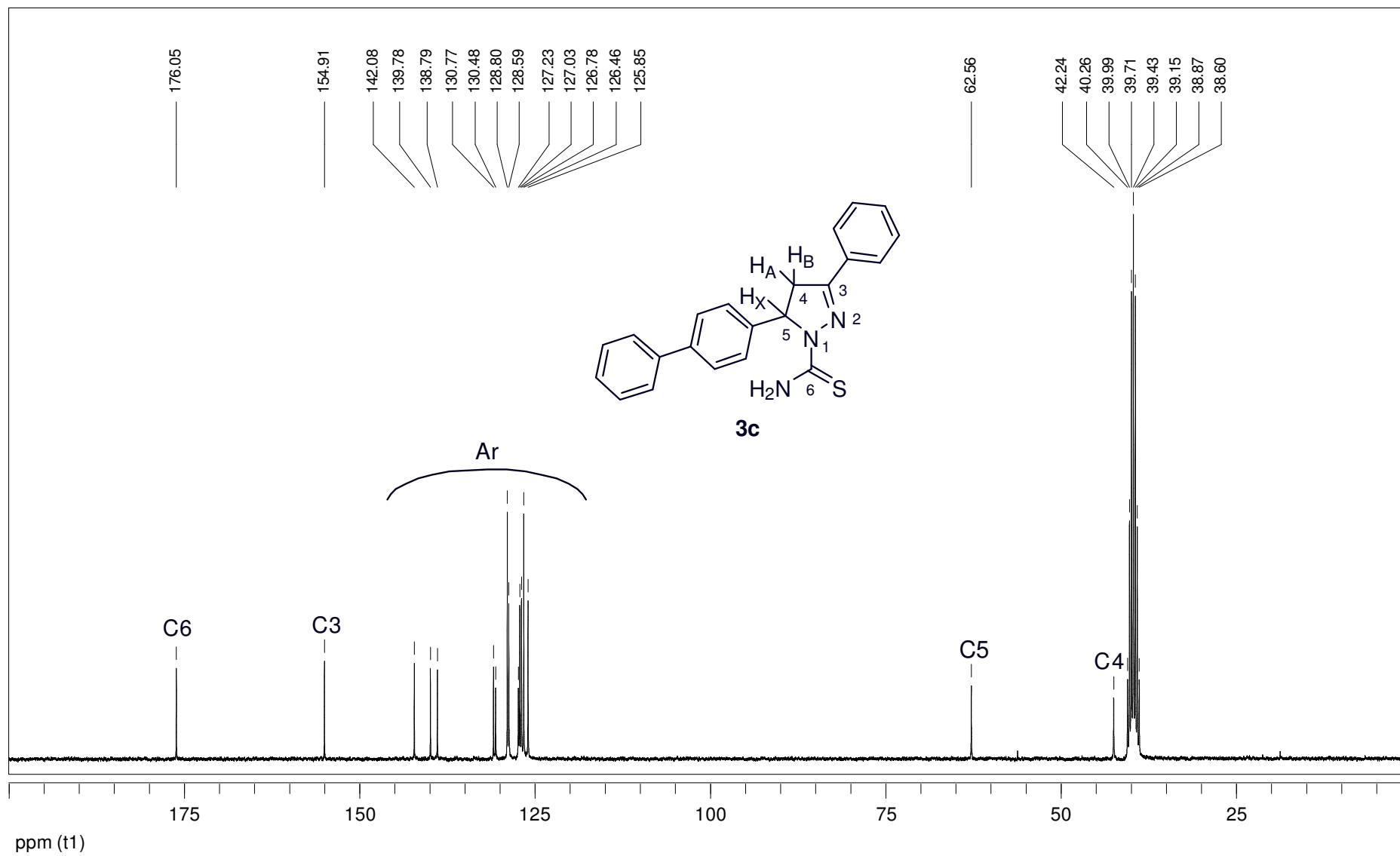


Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

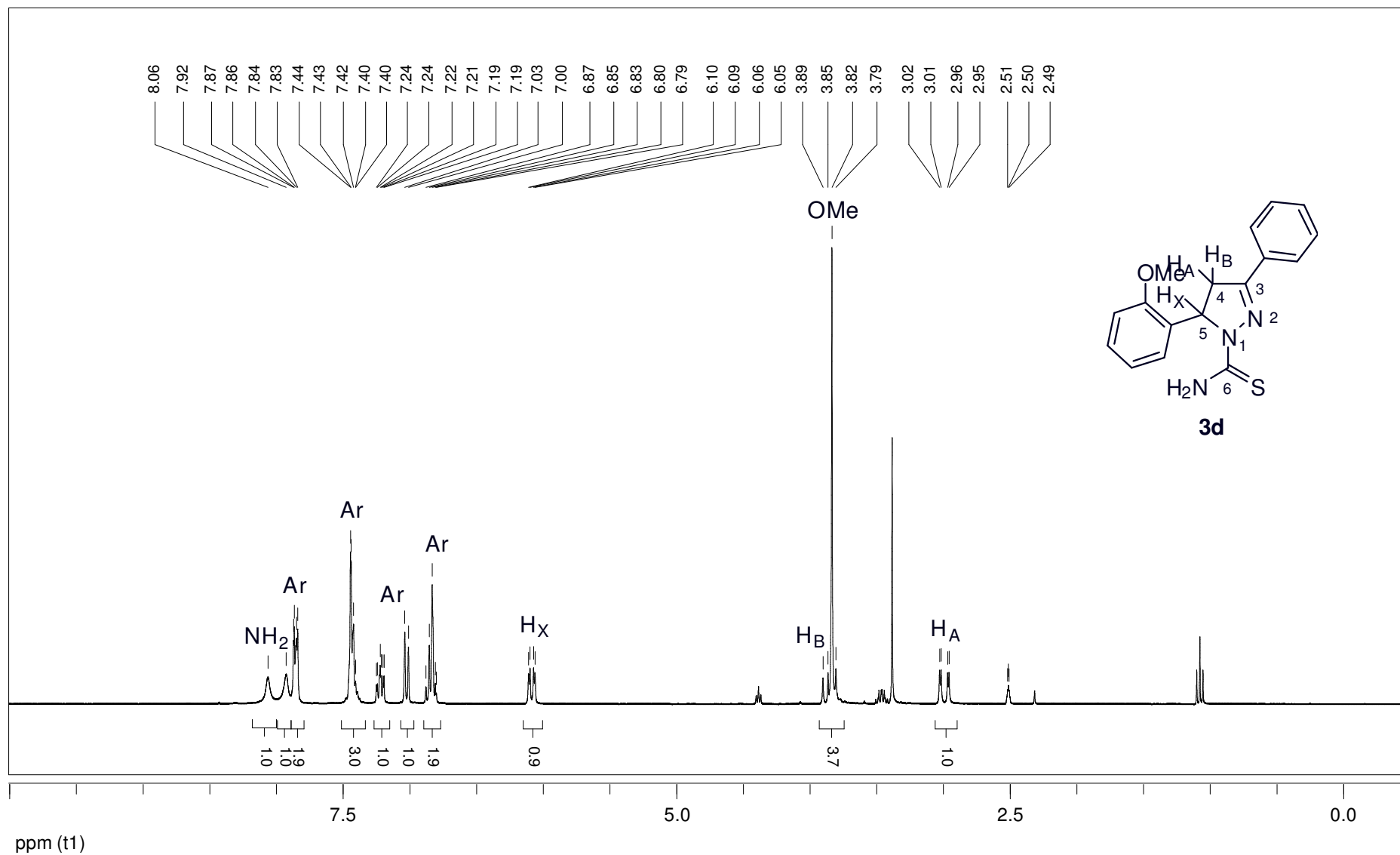


Figura 56: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3d**), em $\text{DMSO-}d_6$.

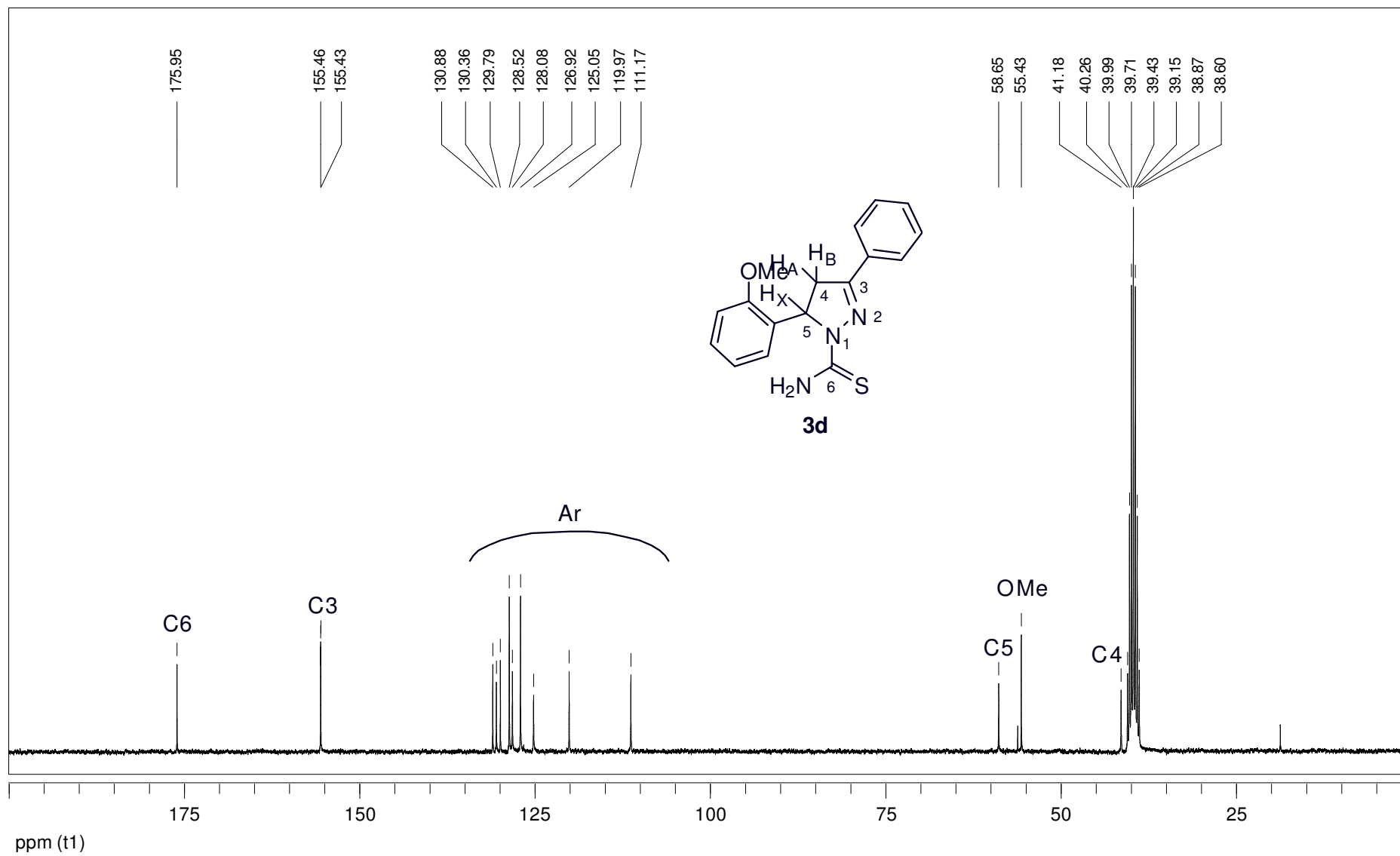


Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-didro-(1*H*)-pirazol (**3d**), em $\text{DMSO-}d_6$.

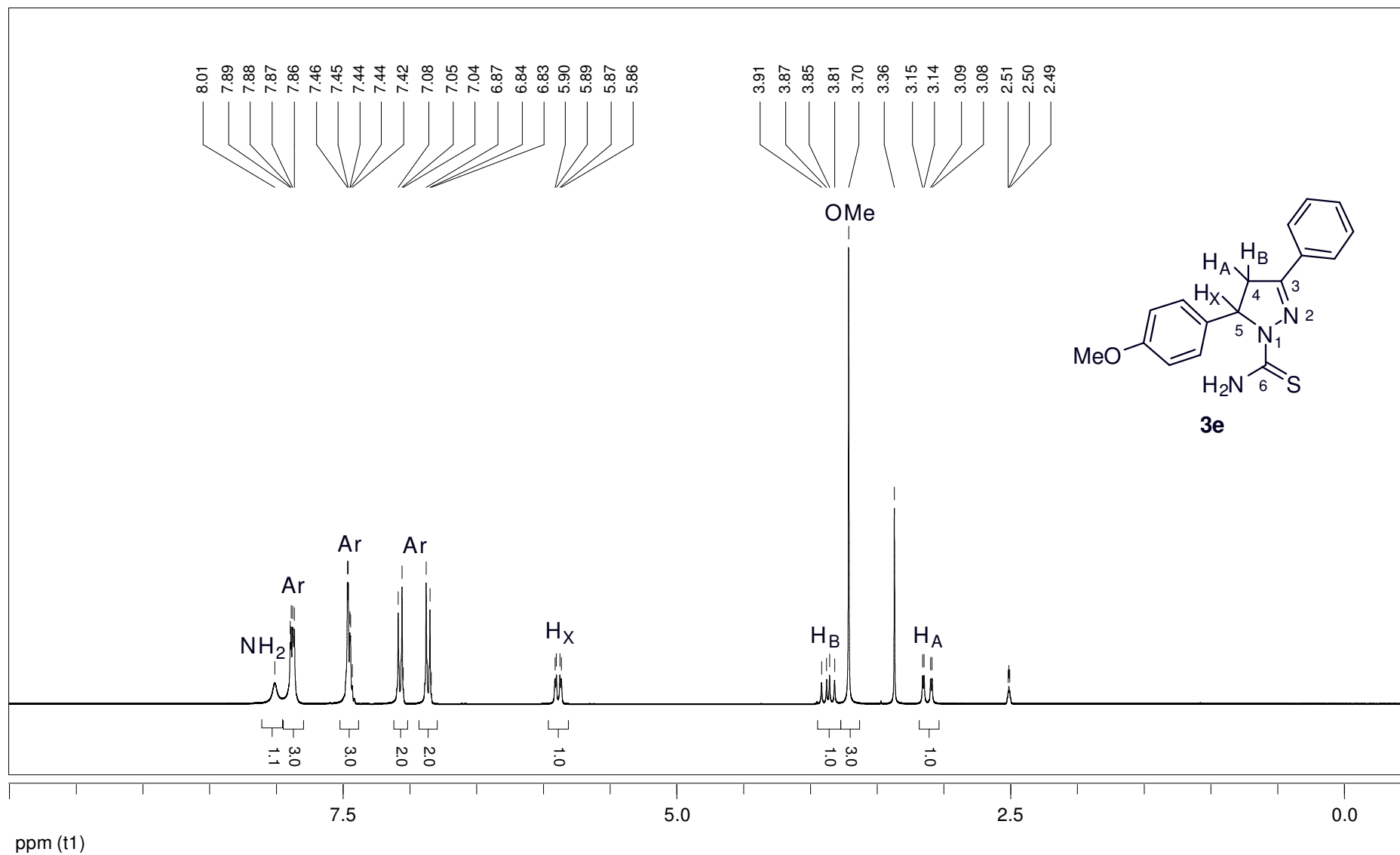


Figura 58: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-dihidro-(1*H*)-pirazol (**3e**), em $\text{DMSO-}d_6$.

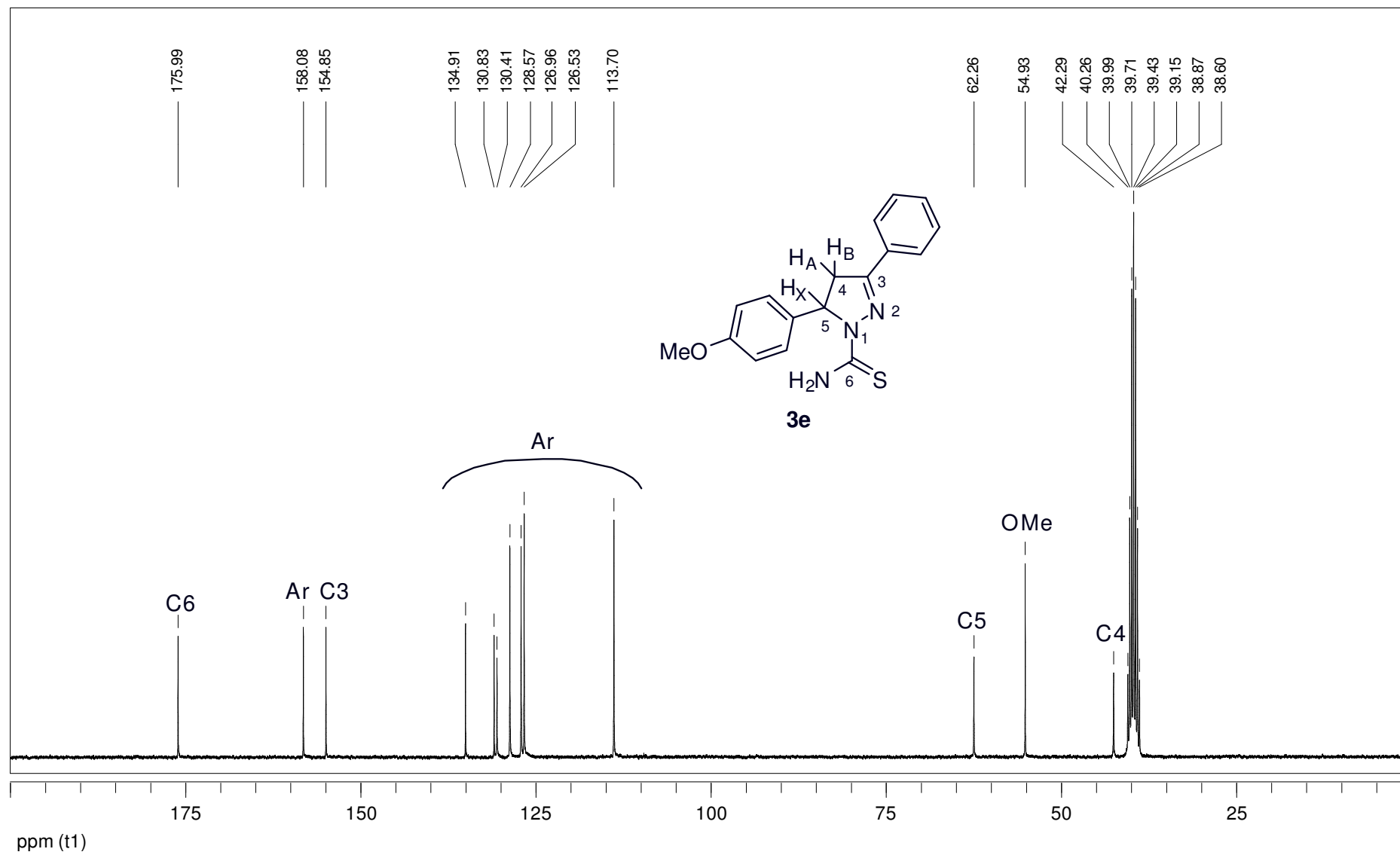


Figura 59: Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3e**), em DMSO-*d*₆.

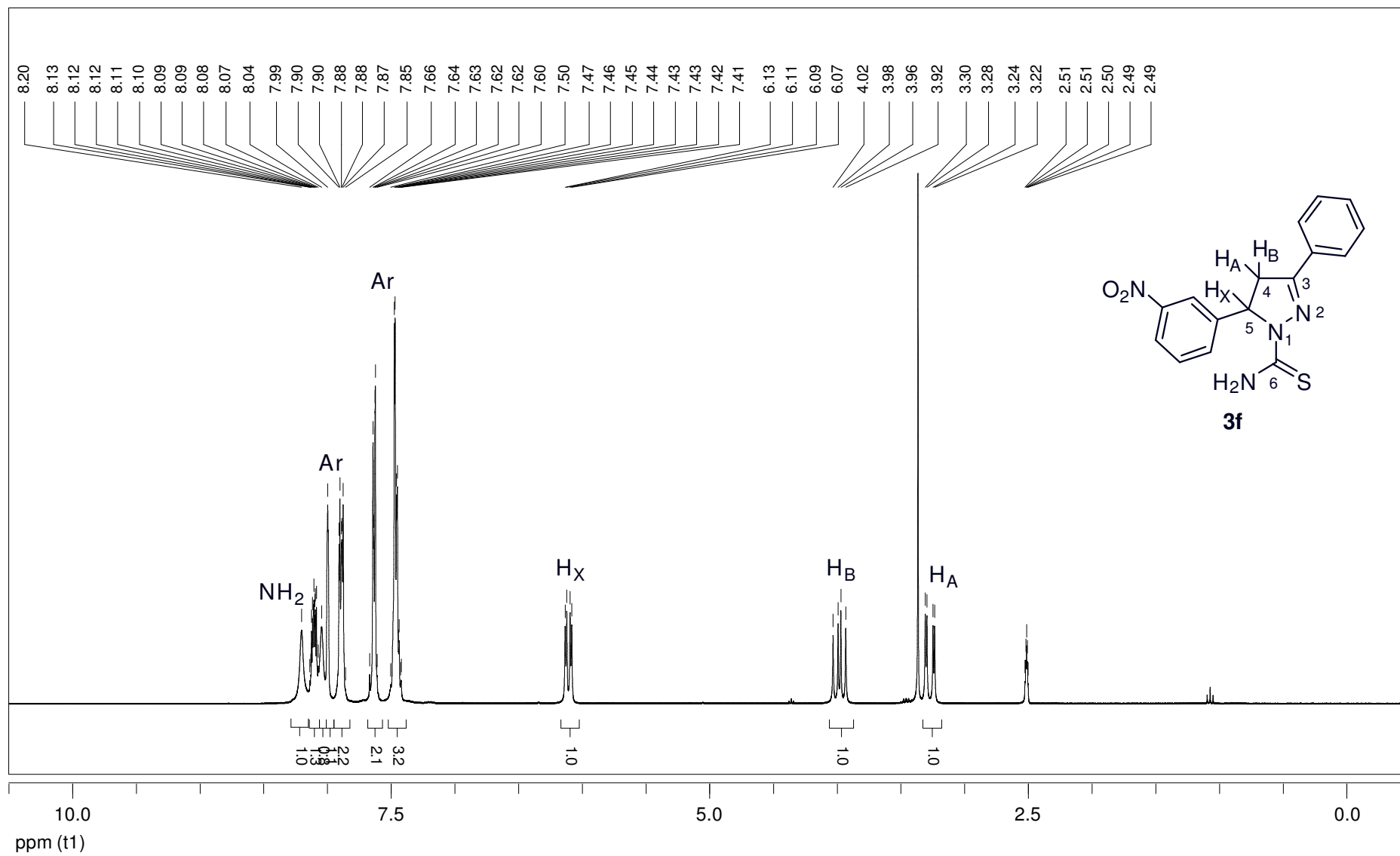


Figura 60: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3f**), em $\text{DMSO-}d_6$.

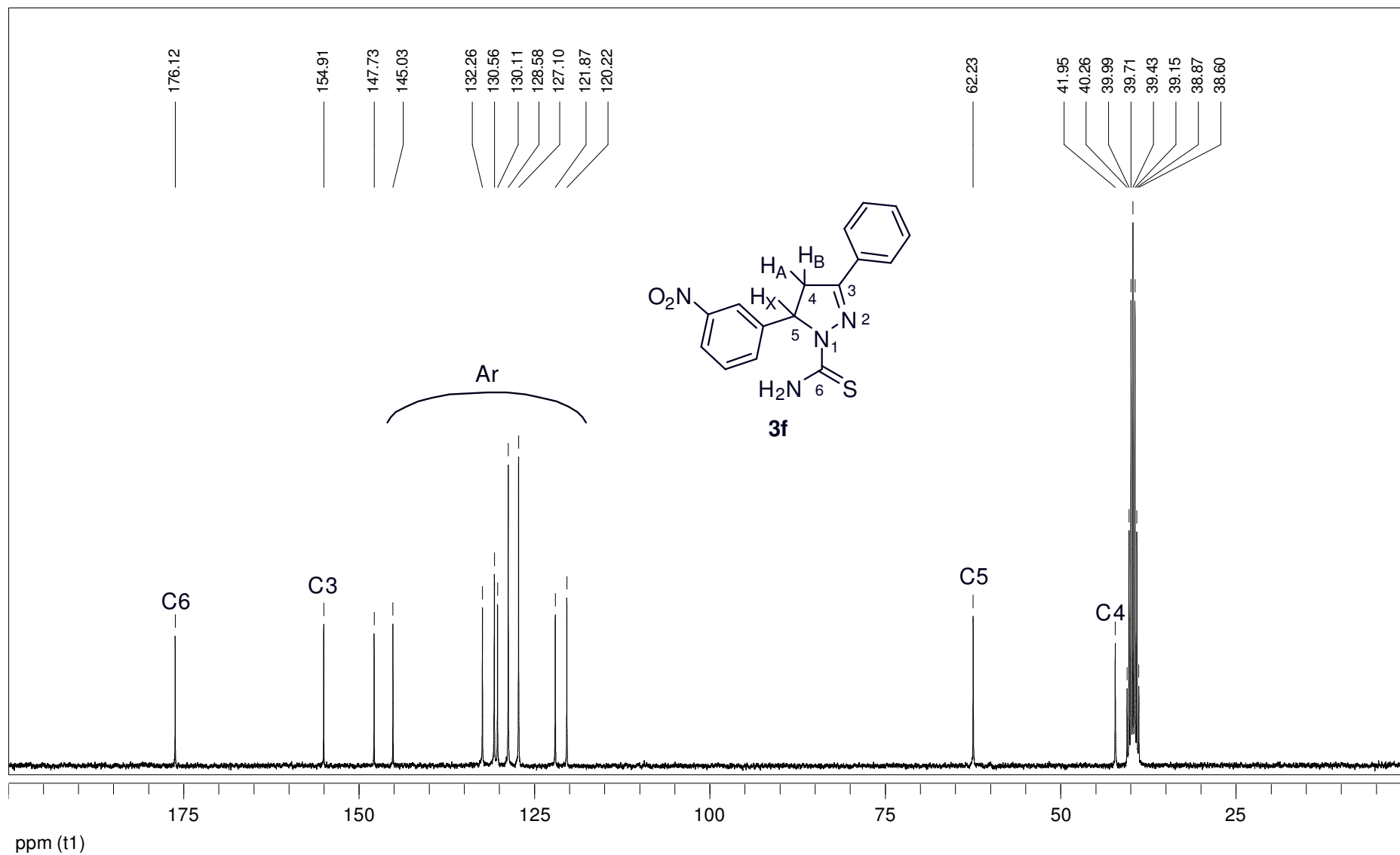


Figura 61: Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1H)-pirazol (**3f**), em DMSO-*d*₆.

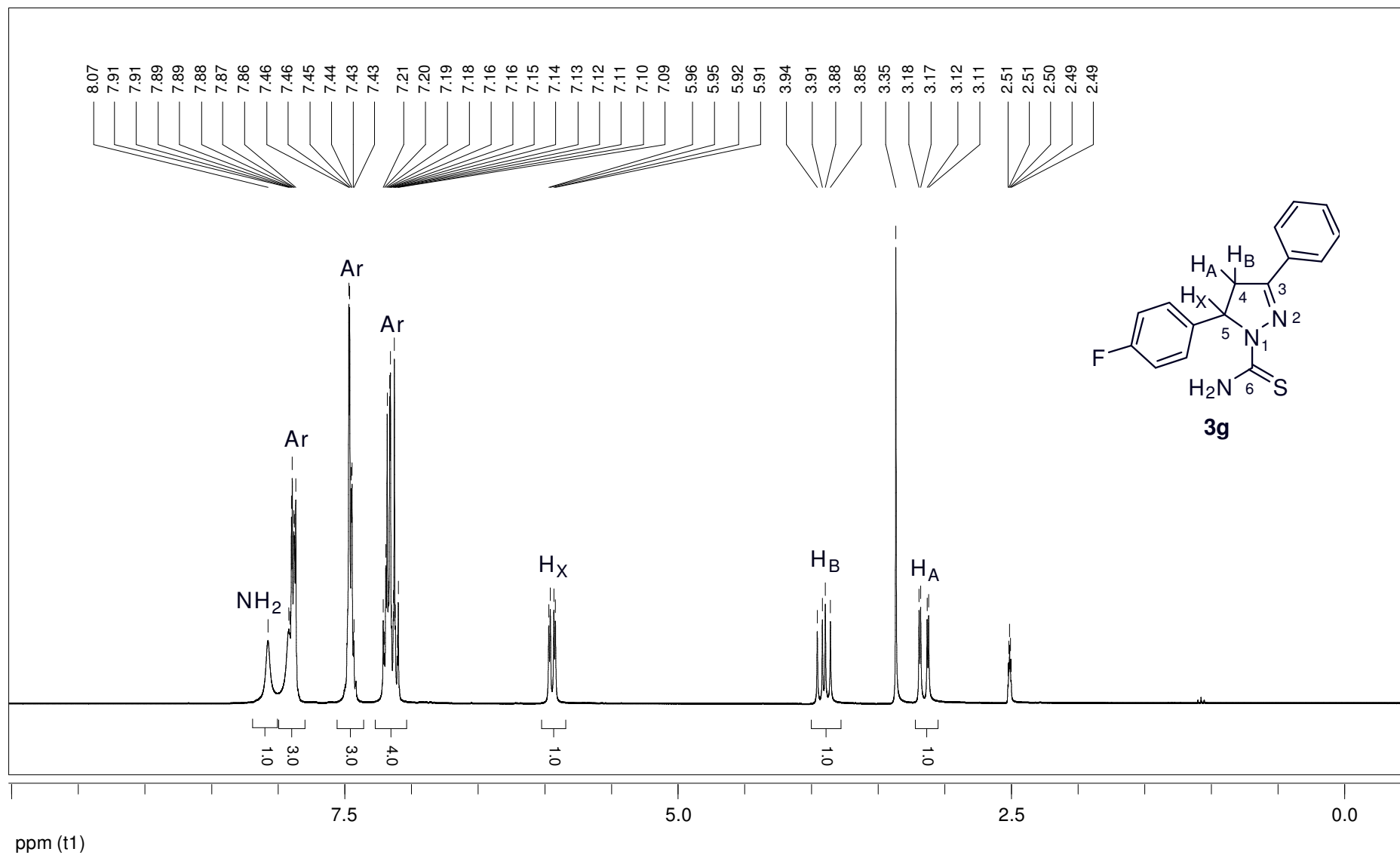


Figura 62: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3g**), em $\text{DMSO-}d_6$.

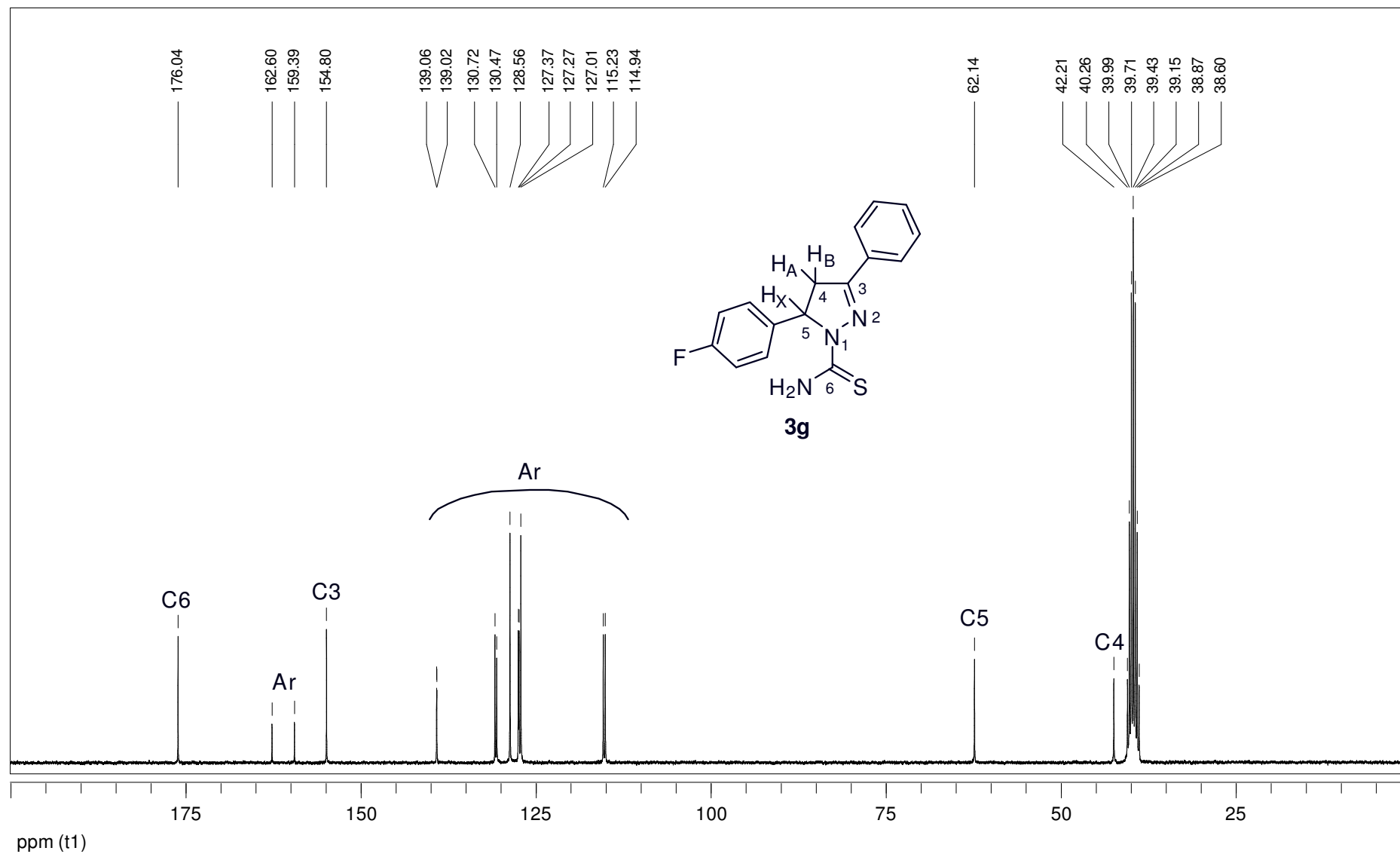


Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3g**), em $\text{DMSO-}d_6$.

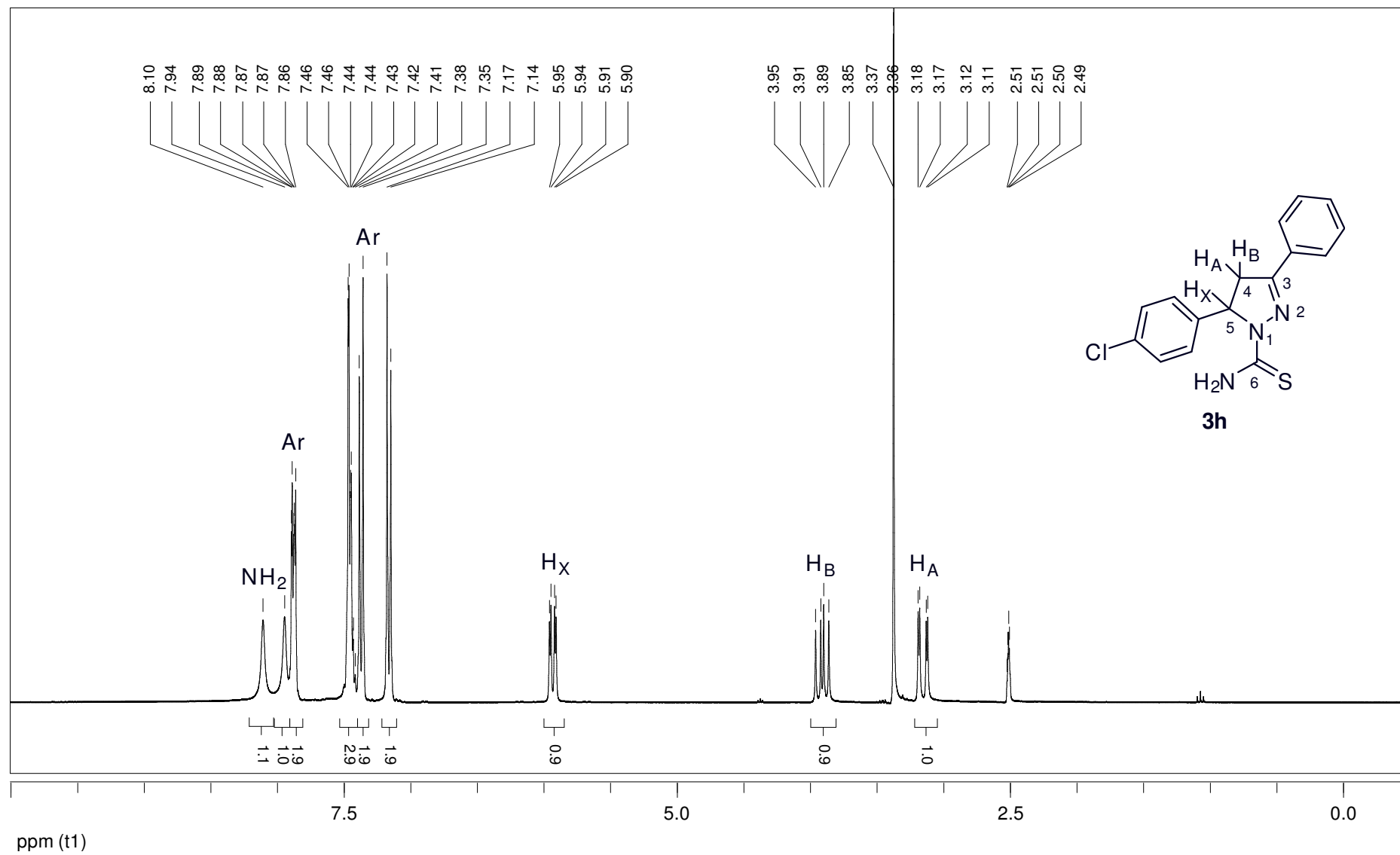


Figura 64: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3h**), em $\text{DMSO-}d_6$.

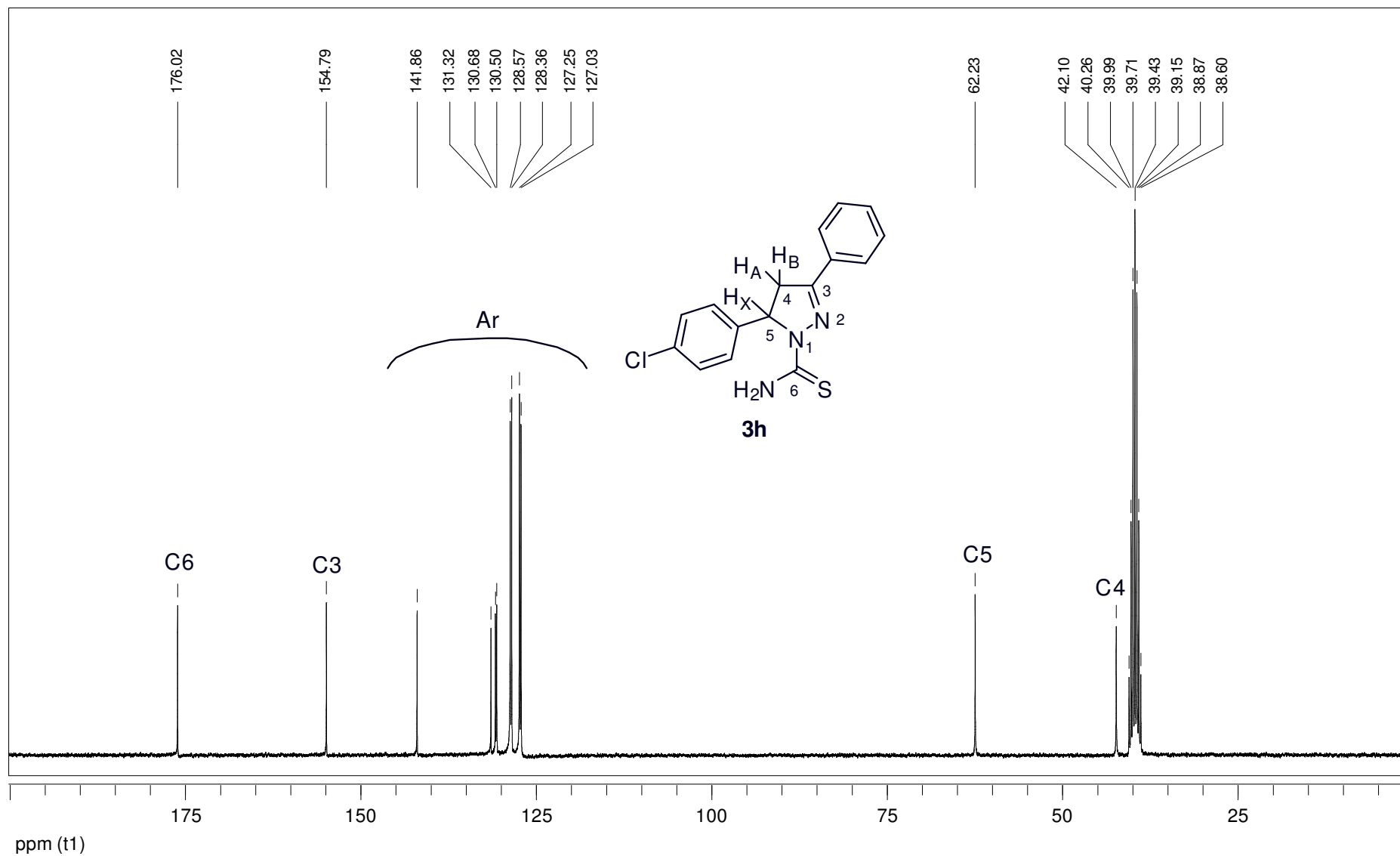


Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3h**), em $\text{DMSO-}d_6$.

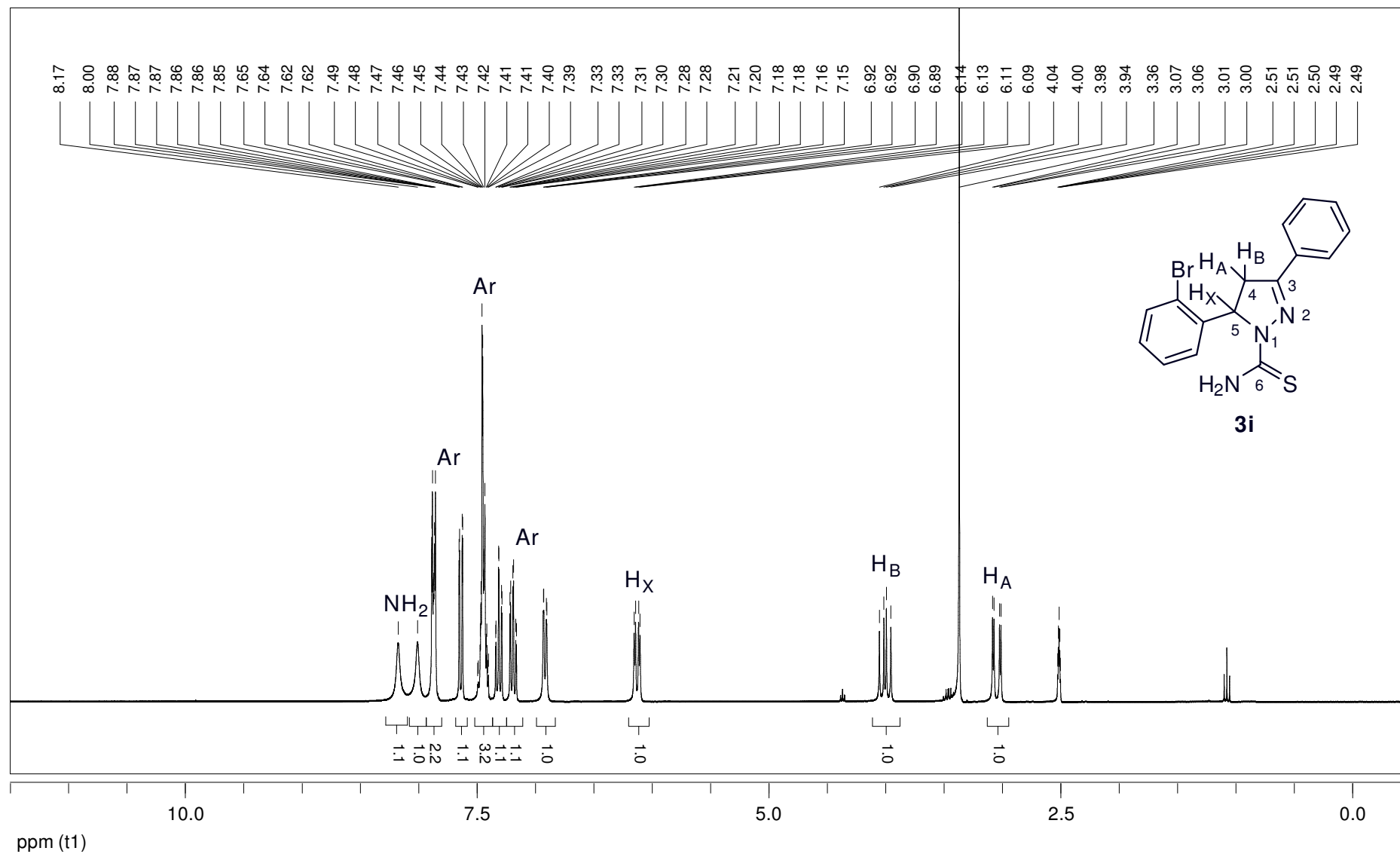


Figura 66: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3i**), em $\text{DMSO-}d_6$.

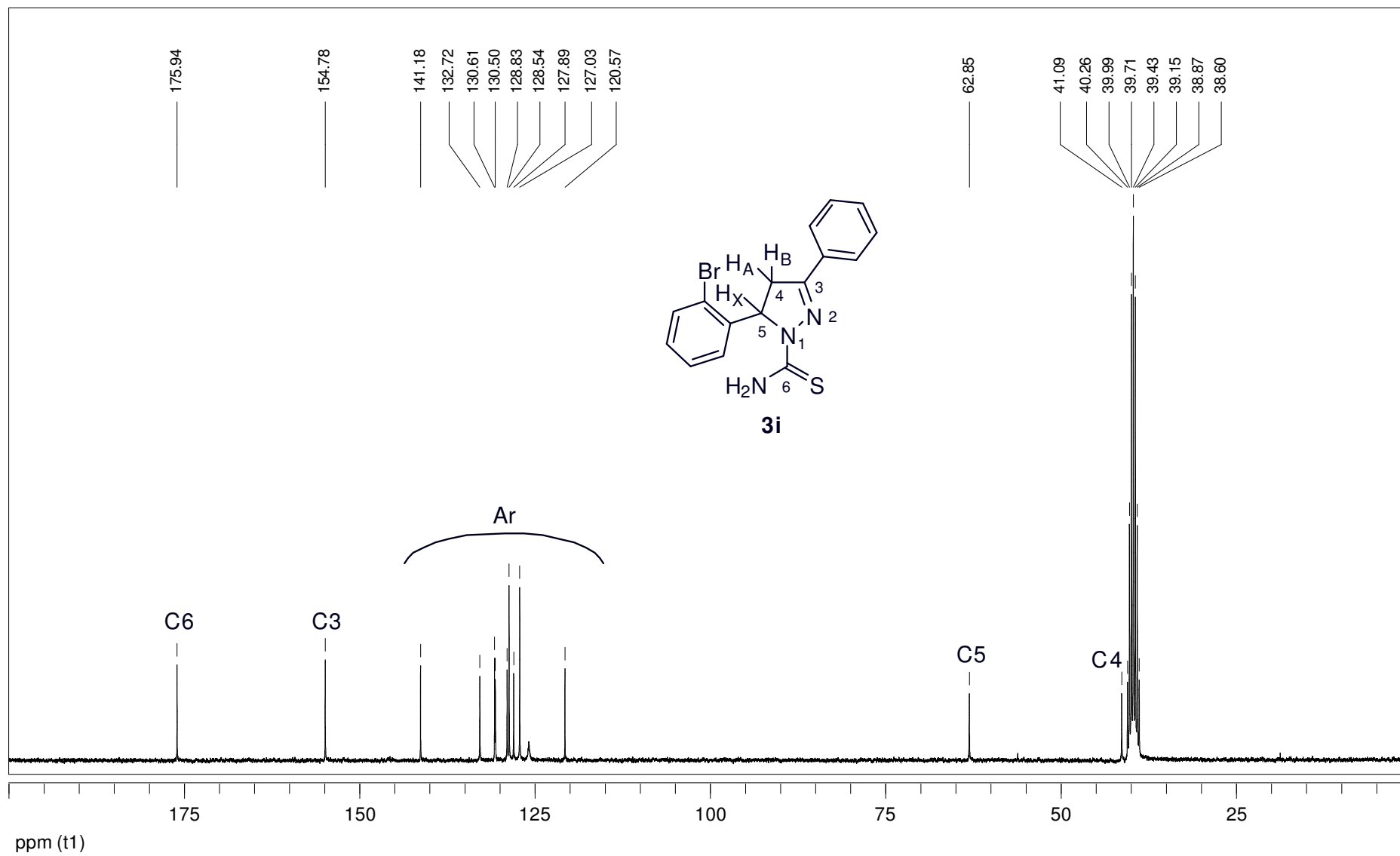


Figura 67: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3i**), em $\text{DMSO-}d_6$.

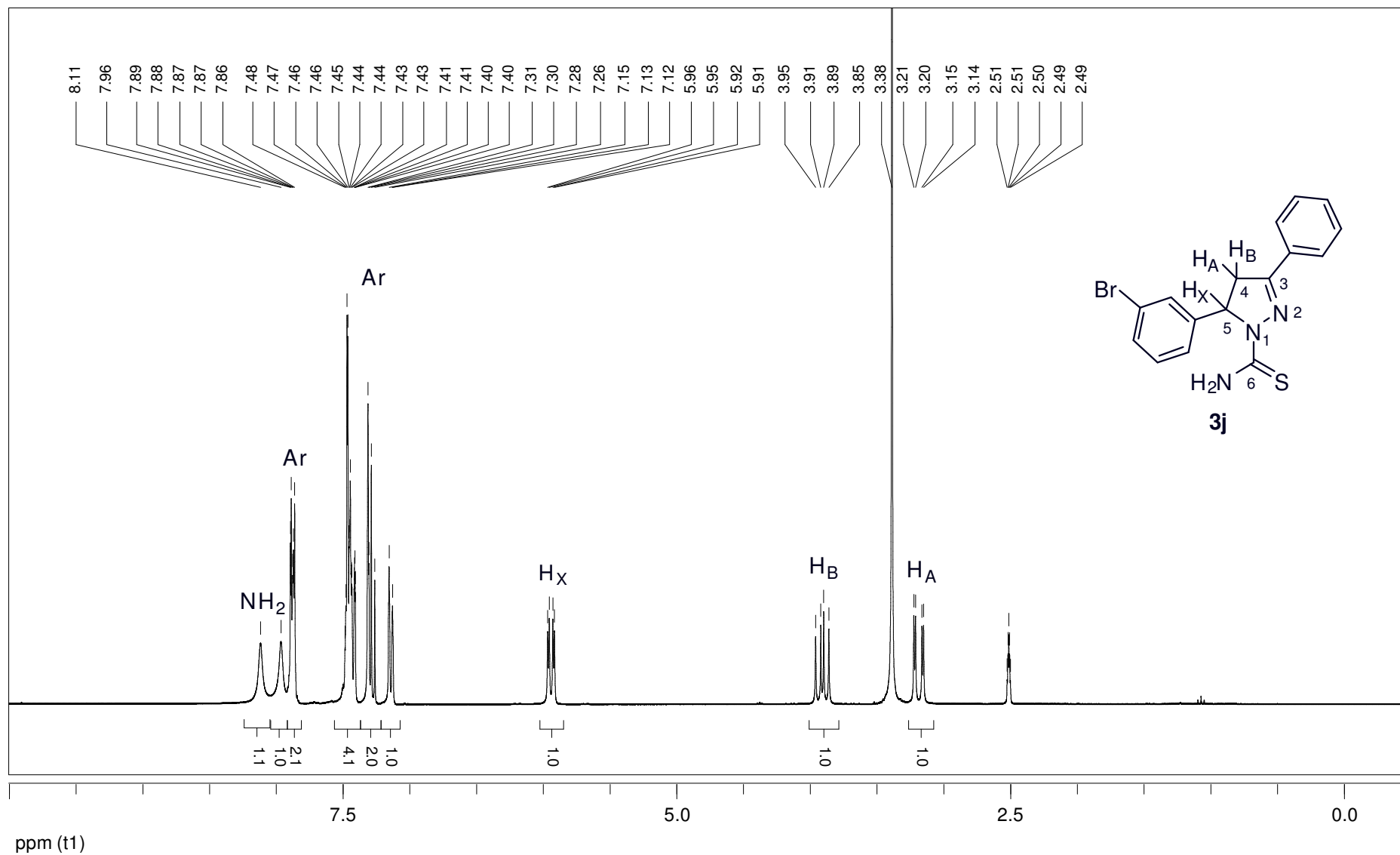


Figura 68: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3j**), em $\text{DMSO-}d_6$.

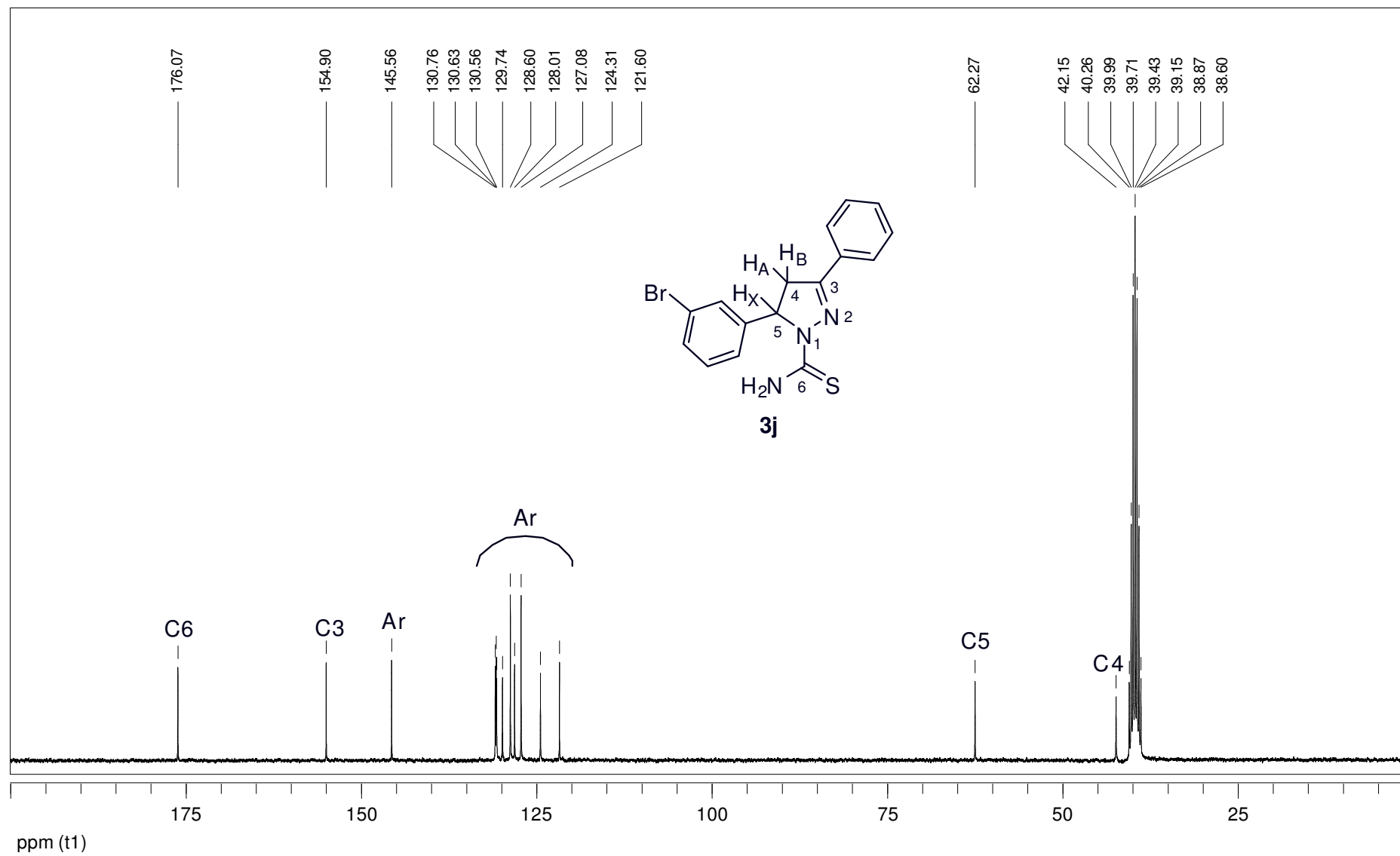


Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3j**), em $\text{DMSO-}d_6$.

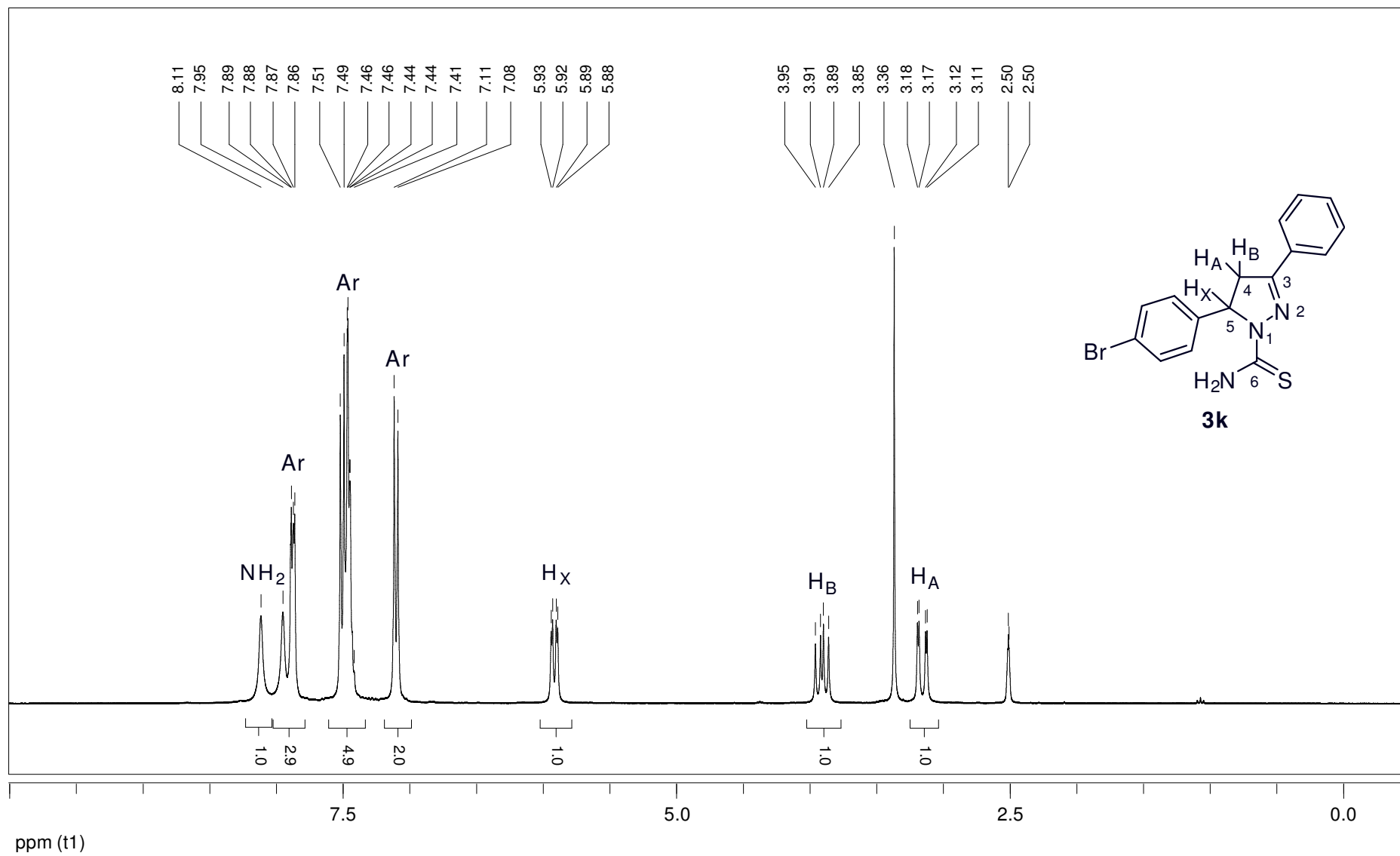


Figura 70: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3k**), em $\text{DMSO-}d_6$.

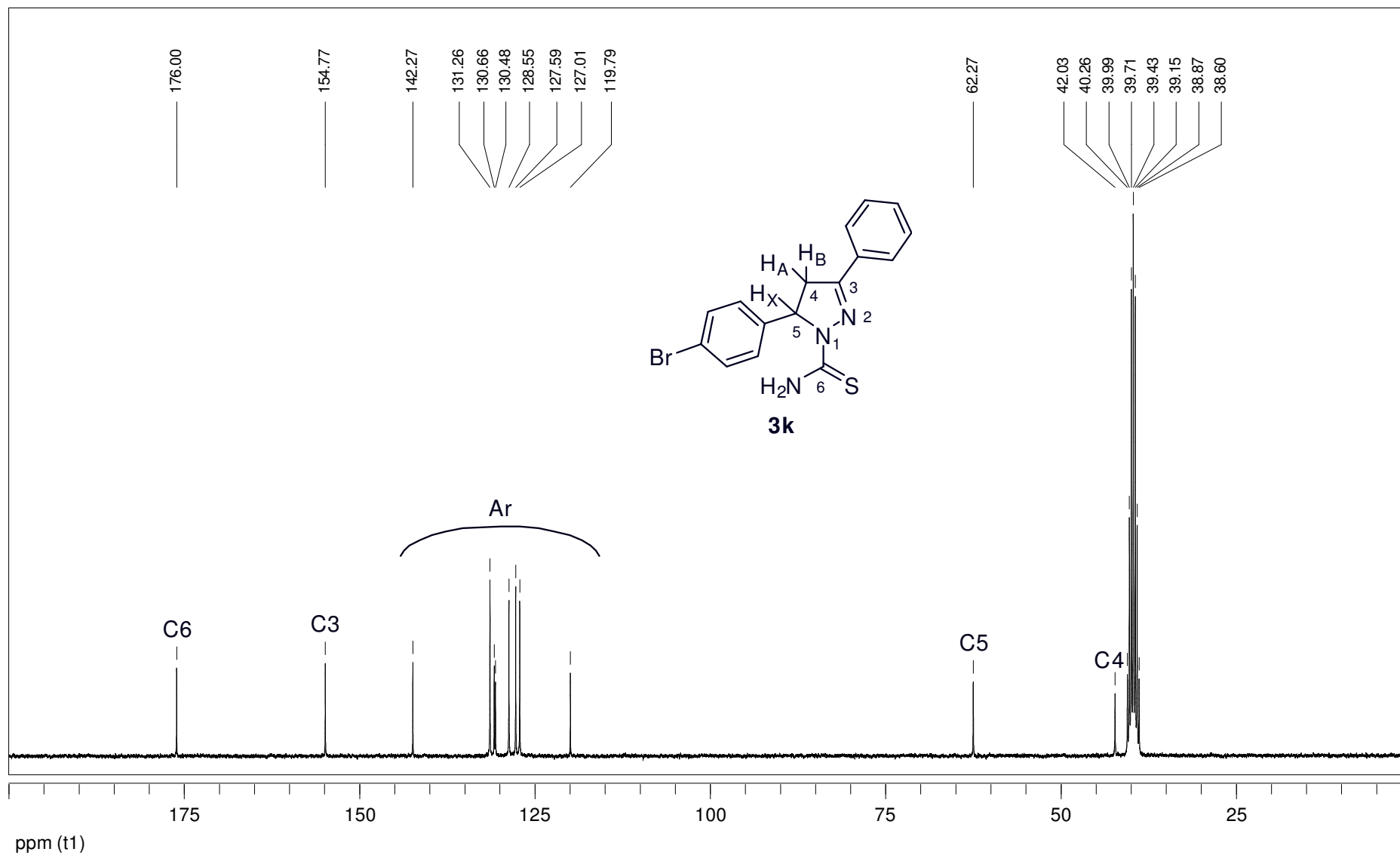


Figura 71: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3k**), em $\text{DMSO-}d_6$.

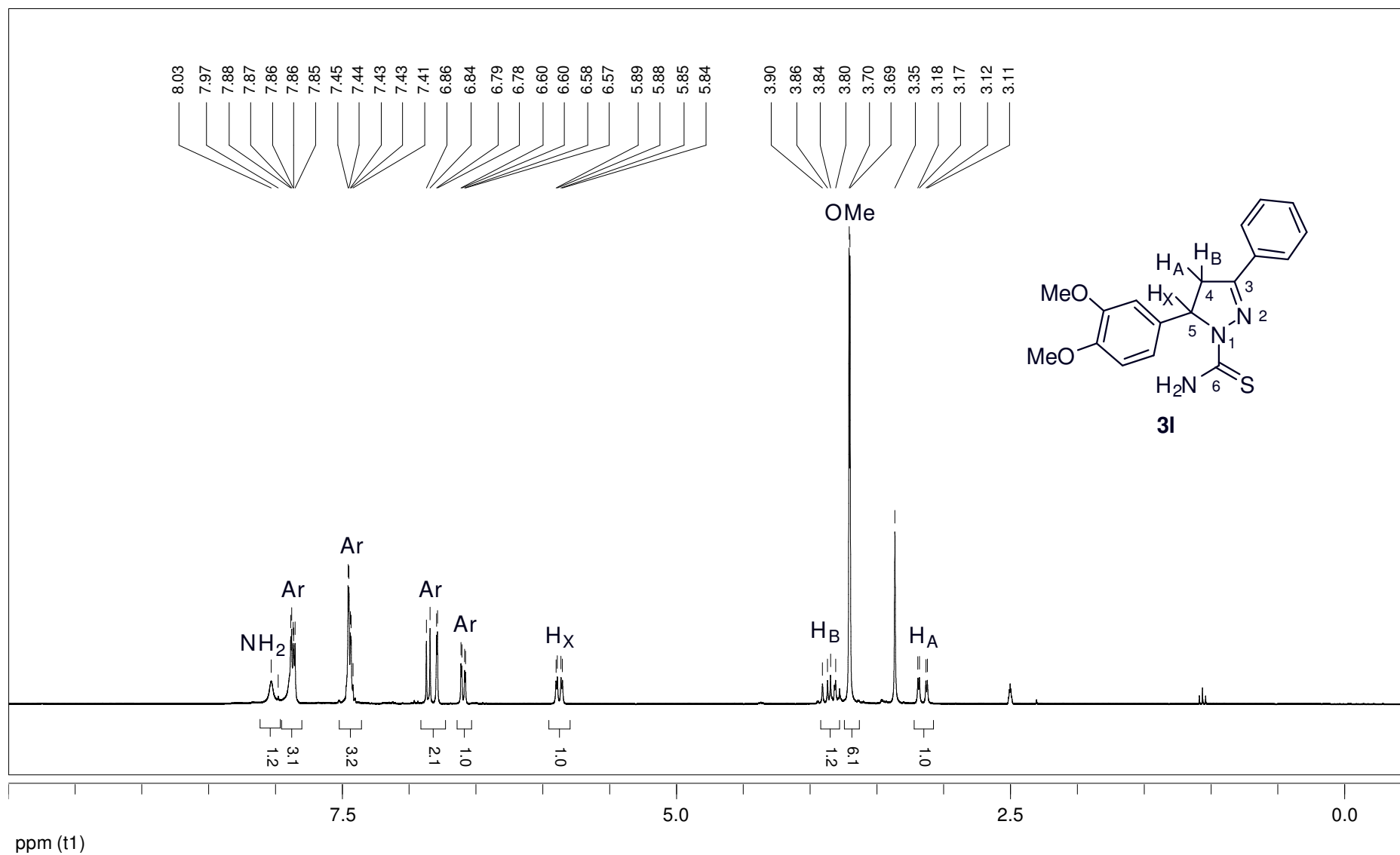


Figura 72: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3I**), em $\text{DMSO-}d_6$.

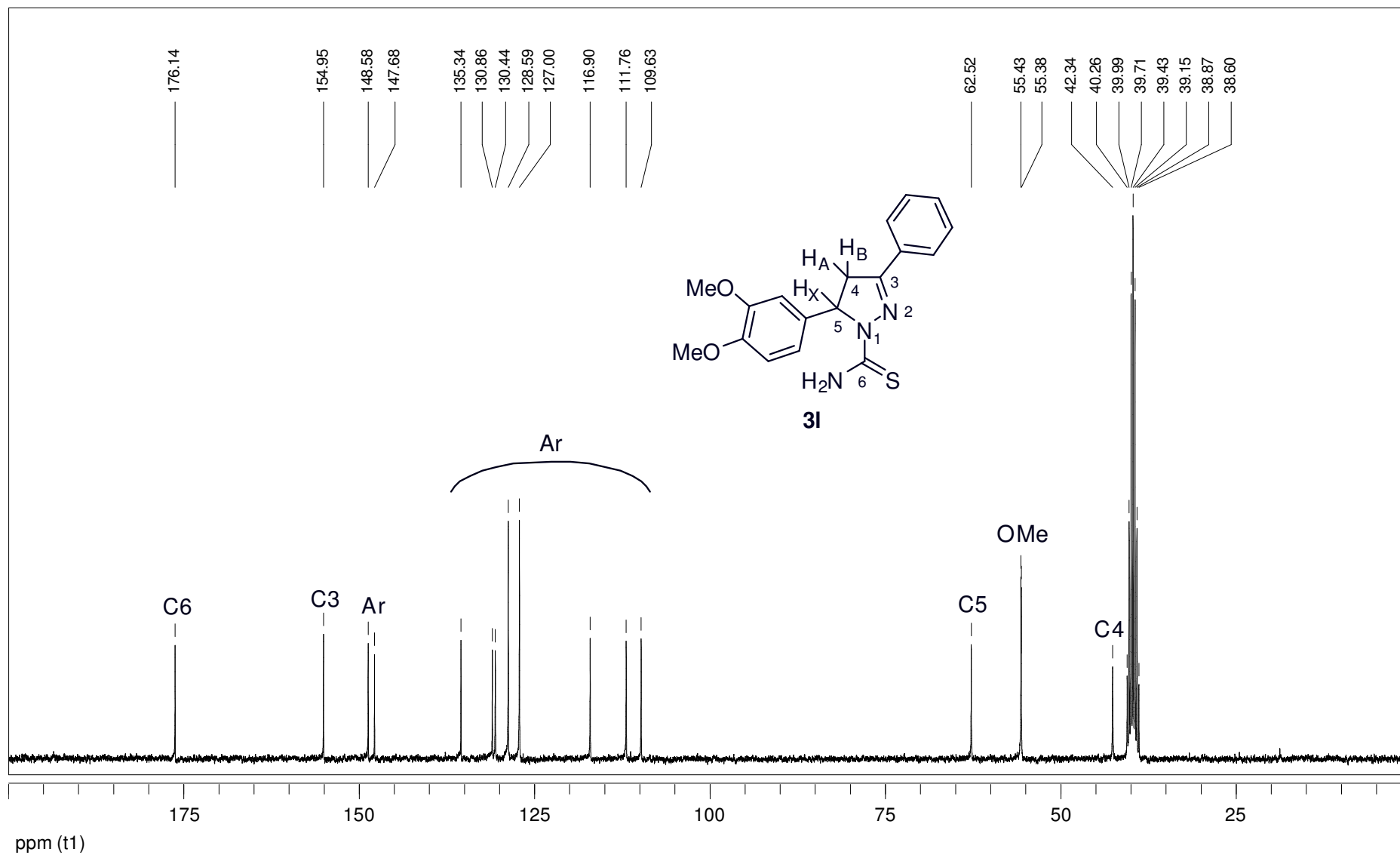


Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1*H*)-pirazol (**3I**), em $\text{DMSO-}d_6$.

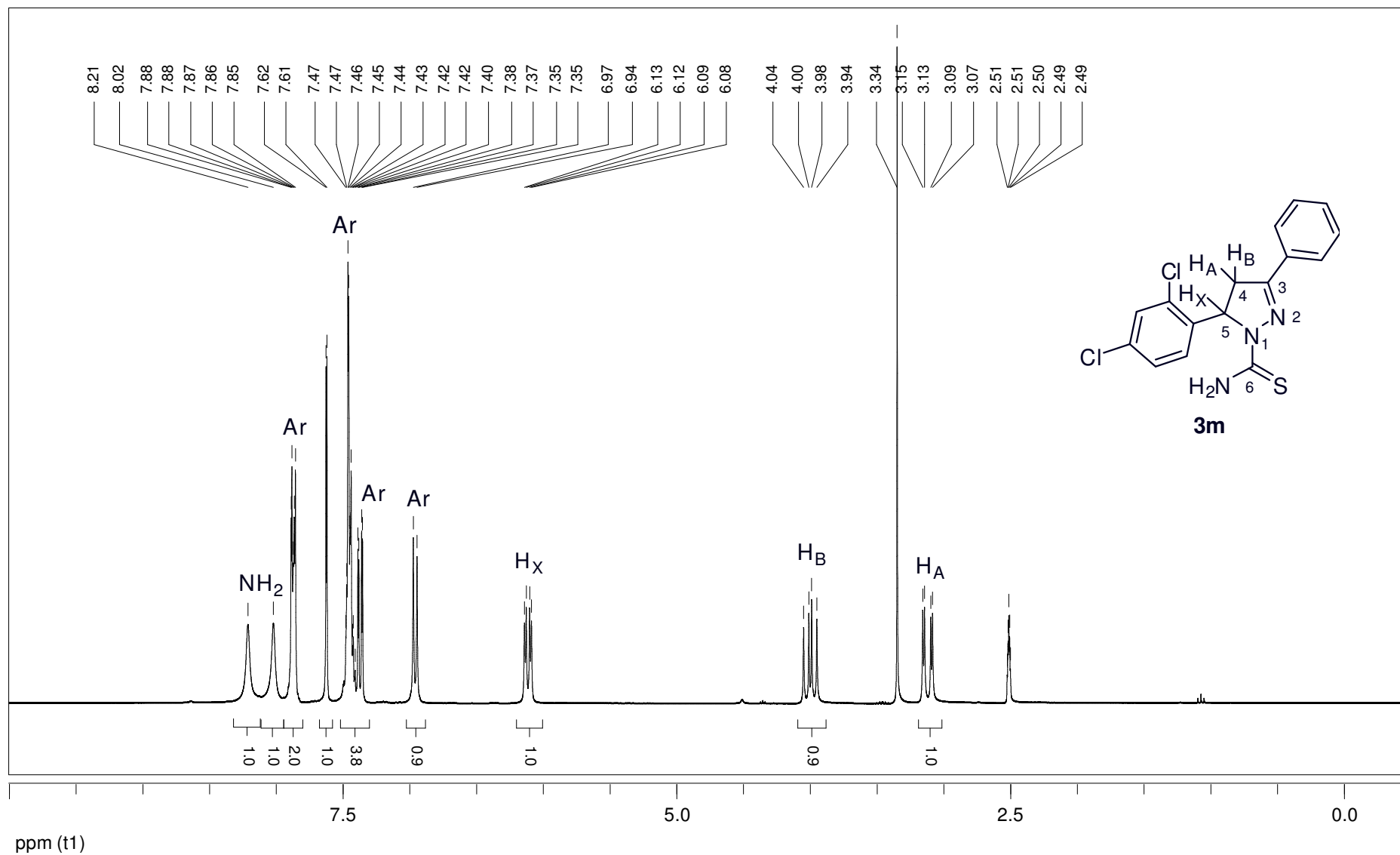
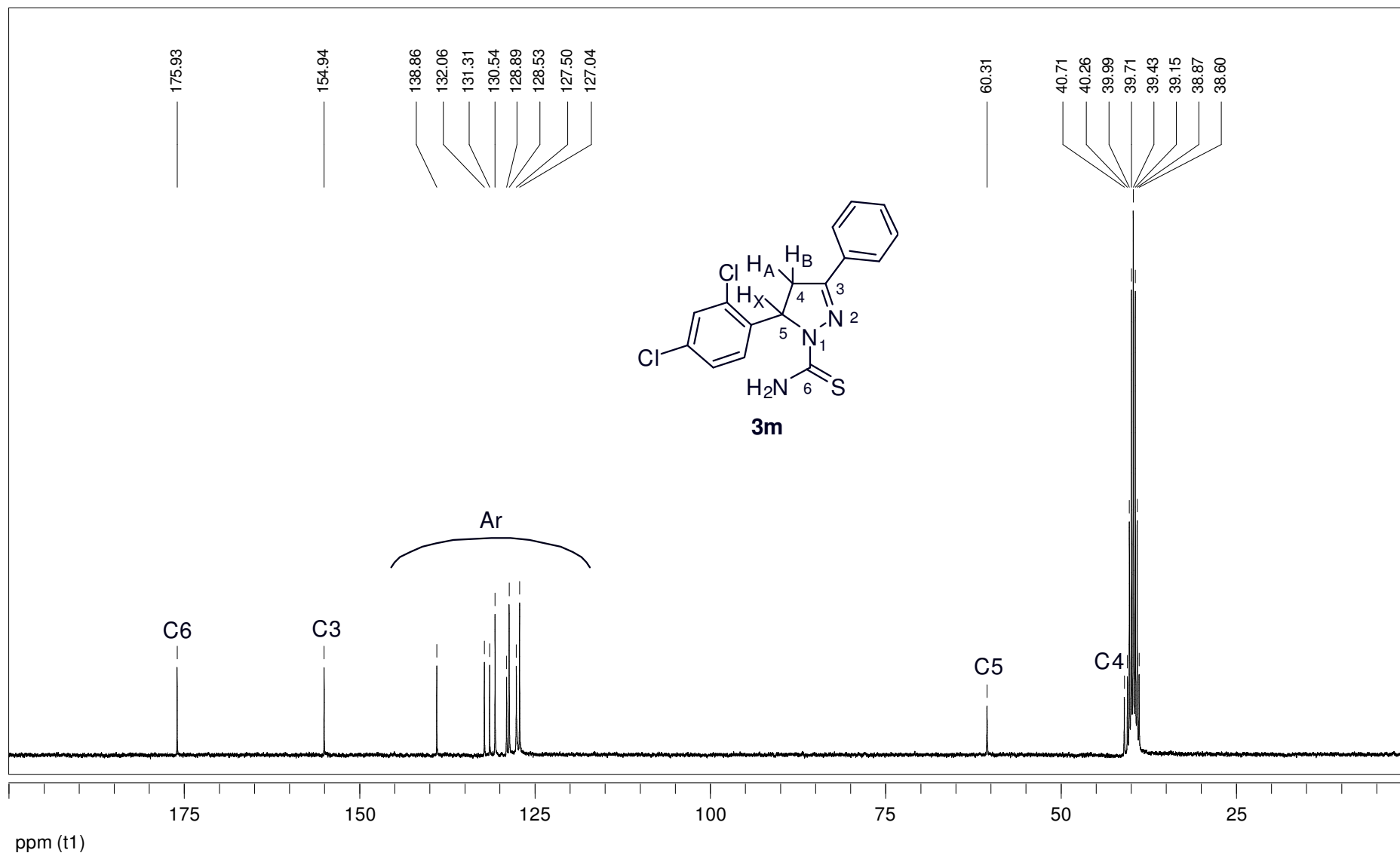


Figura 74: Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-(1H)-pirazol (**3m**), em $\text{DMSO-}d_6$.



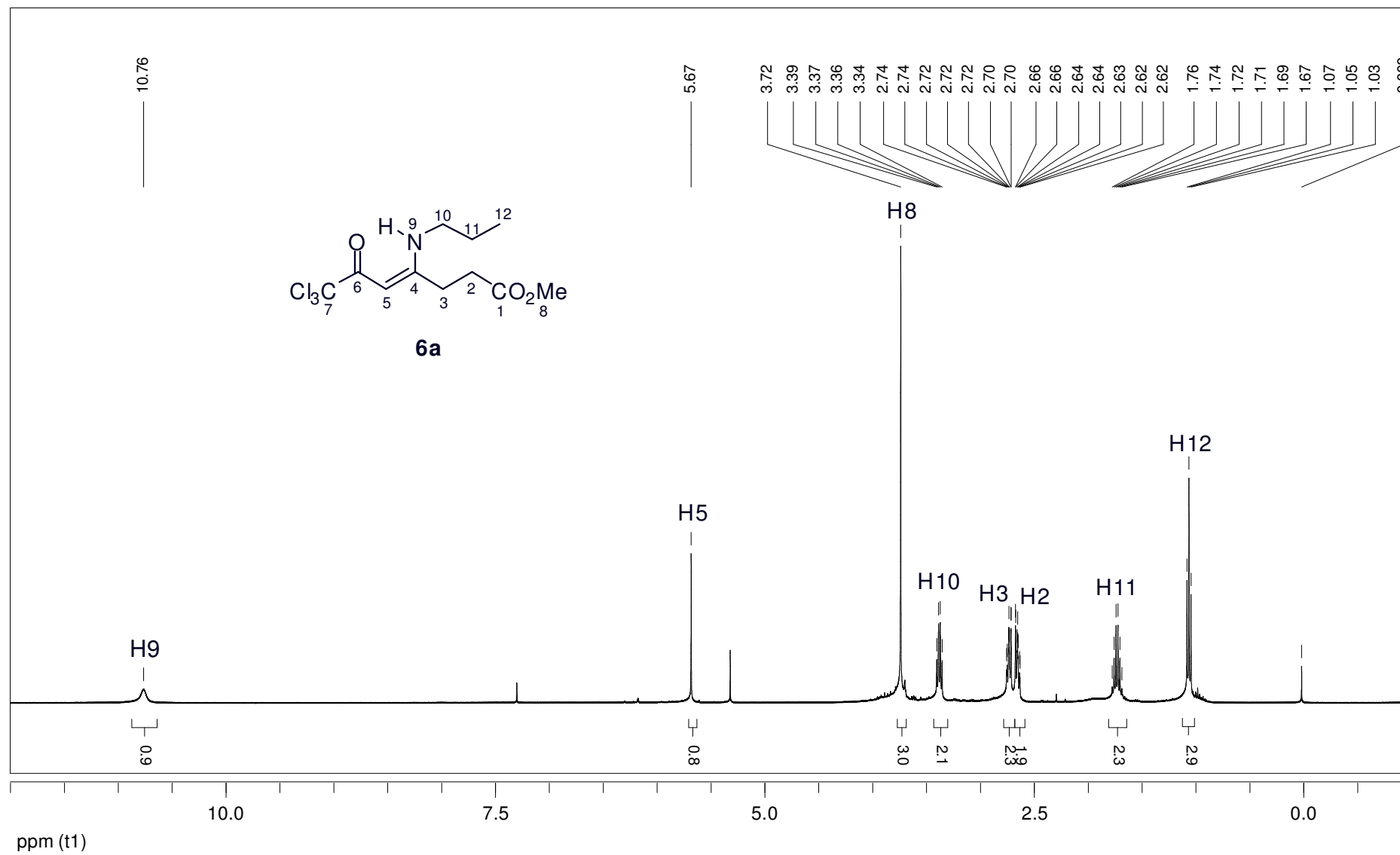


Figura 76: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6a**), em CDCl_3 .

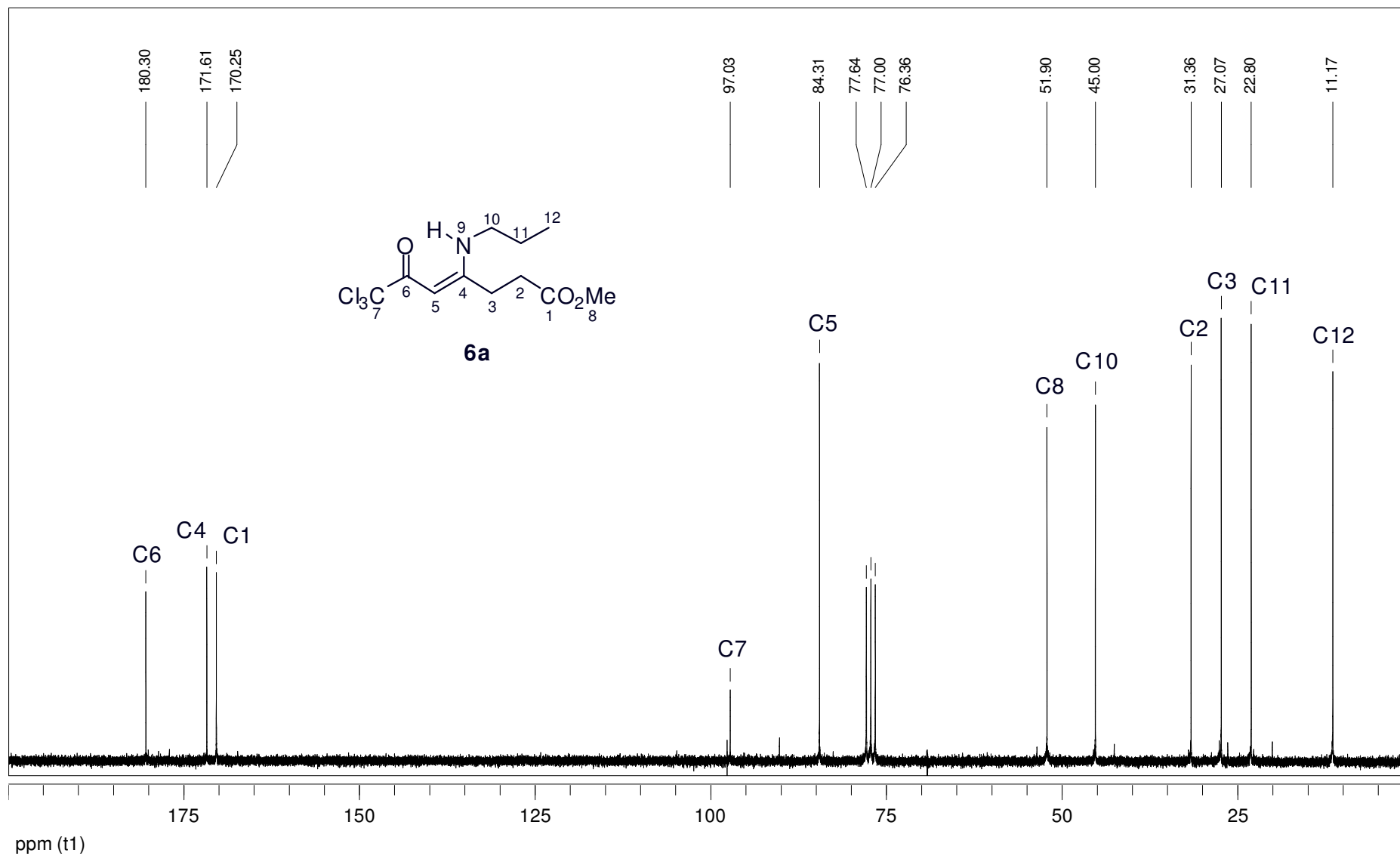


Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6a**), em CDCl_3 .

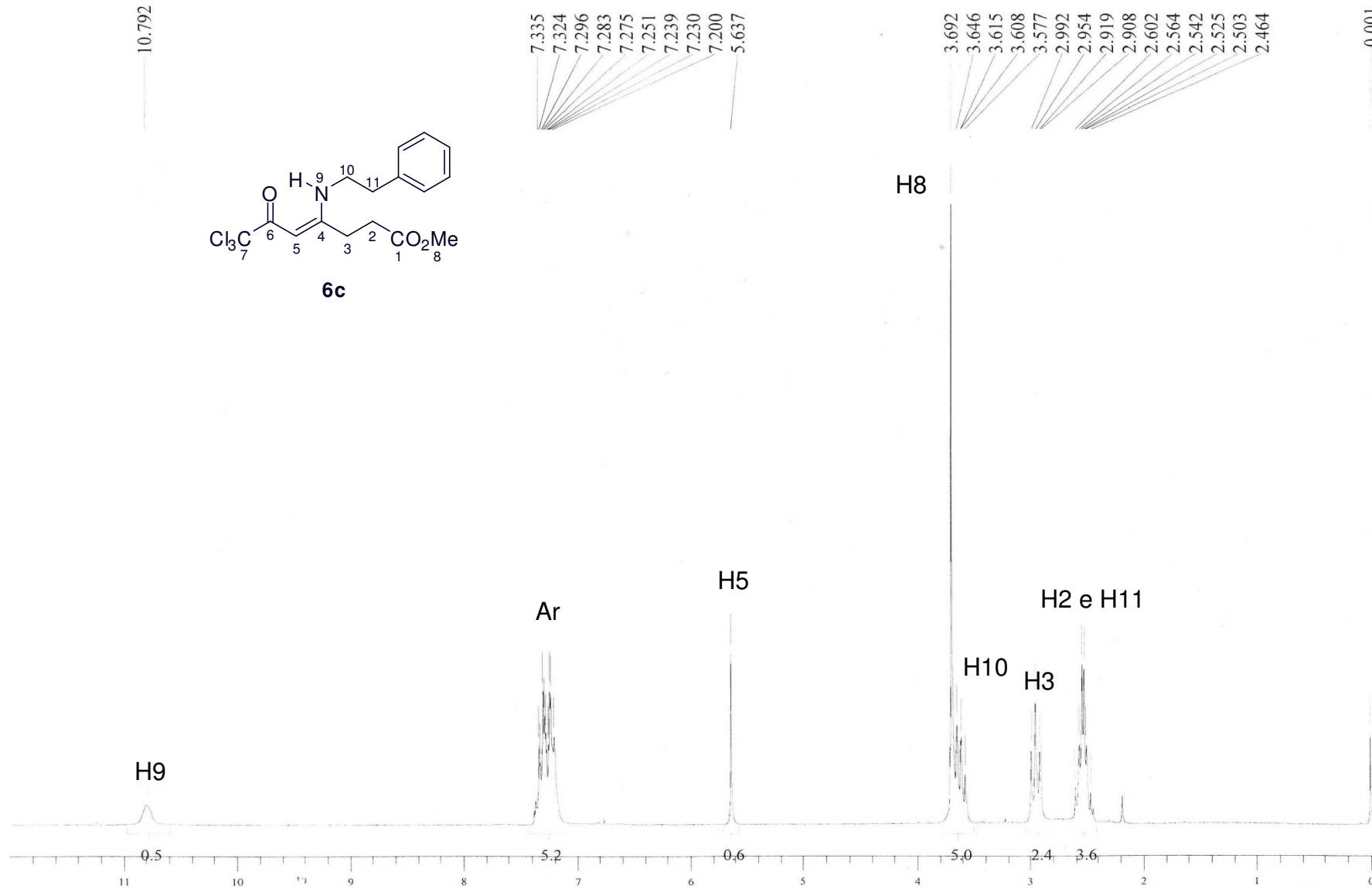


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6c**).

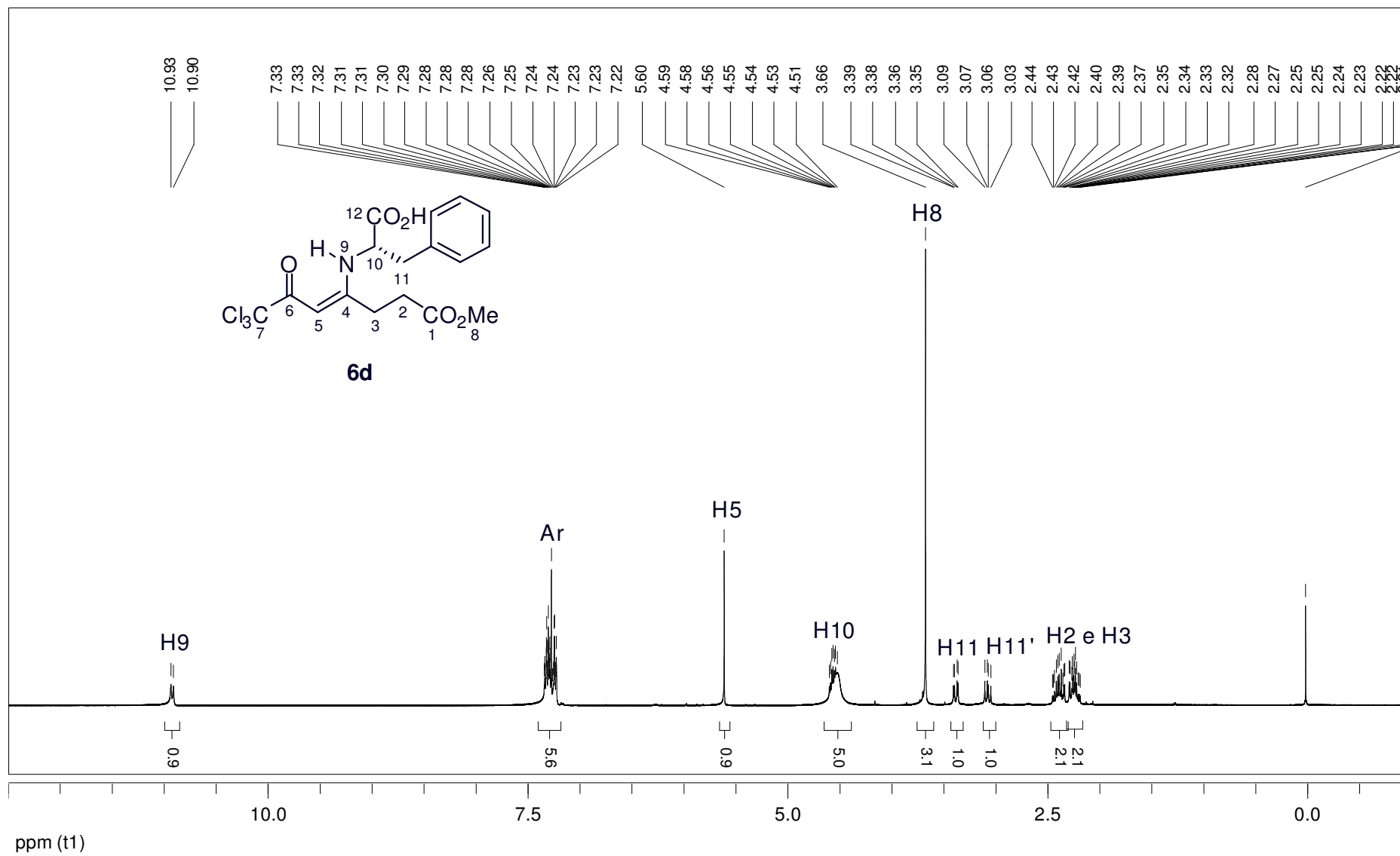


Figura 79: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do ácido (S)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (**6d**), em CDCl₃.

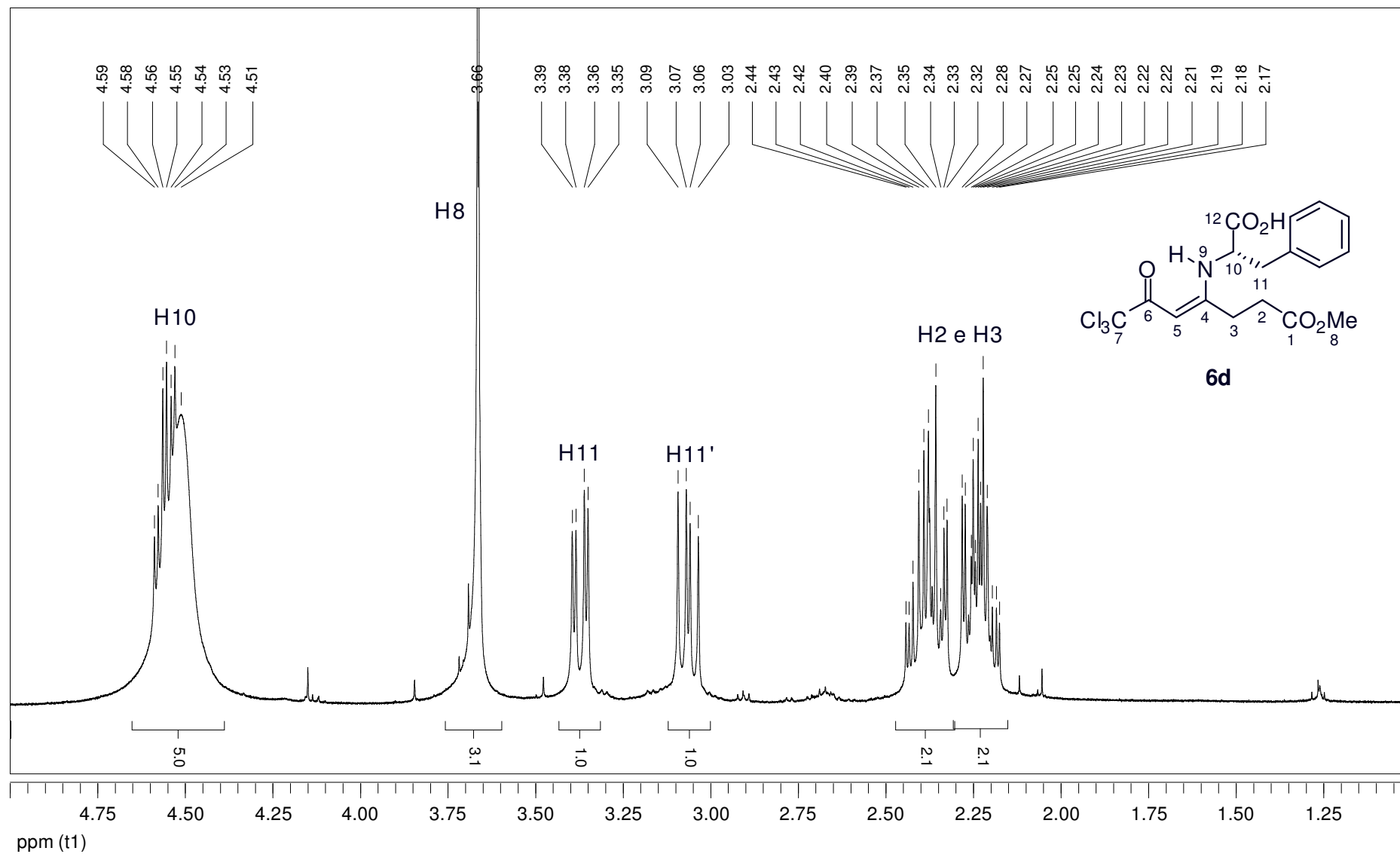


Figura 80: Espectro expandido de RMN ^1H a 400 MHz do ác. (*S*)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (**6d**), em CDCl_3 .

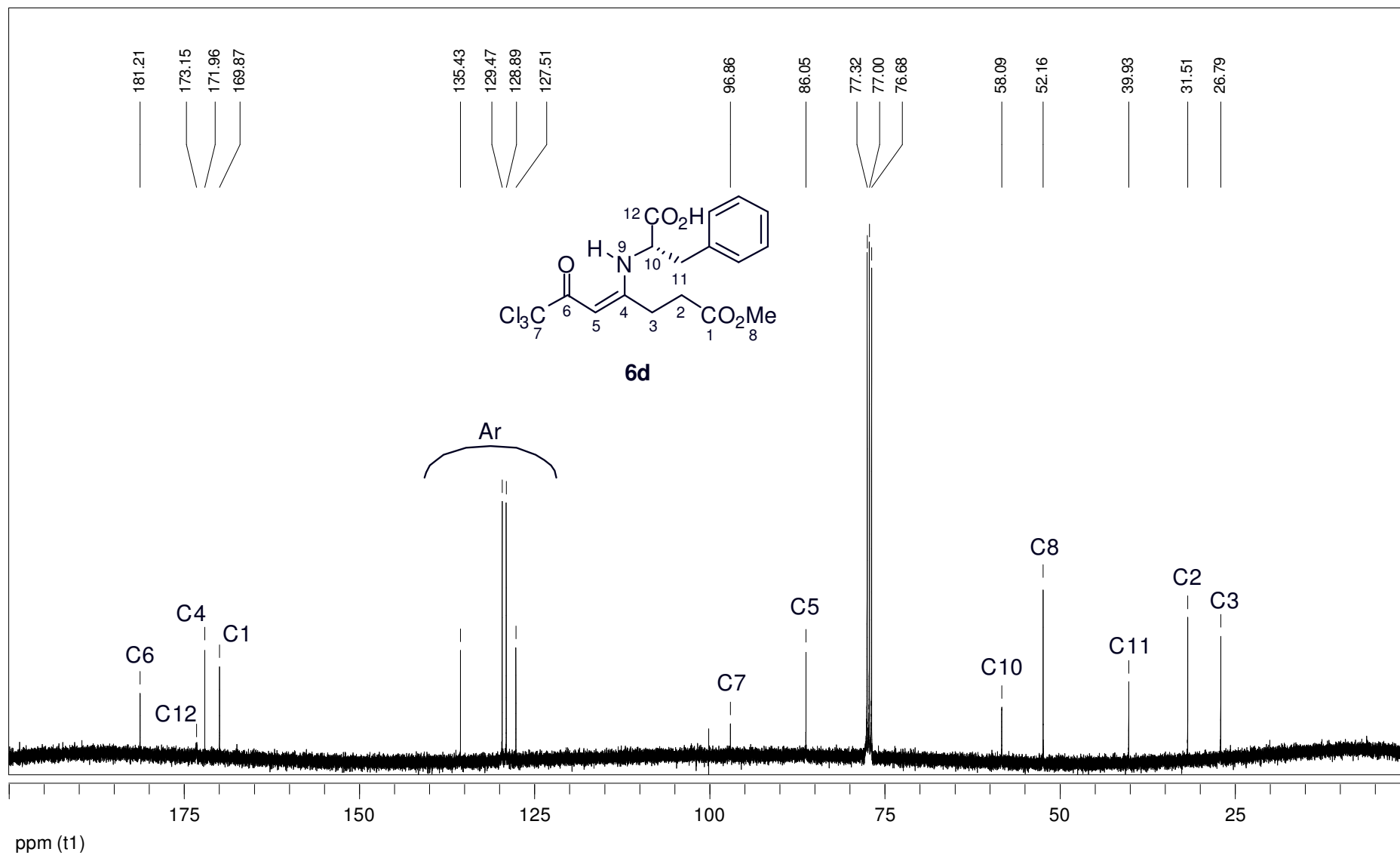


Figura 81: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do ácido (*S*)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (**6d**), em CDCl_3 .

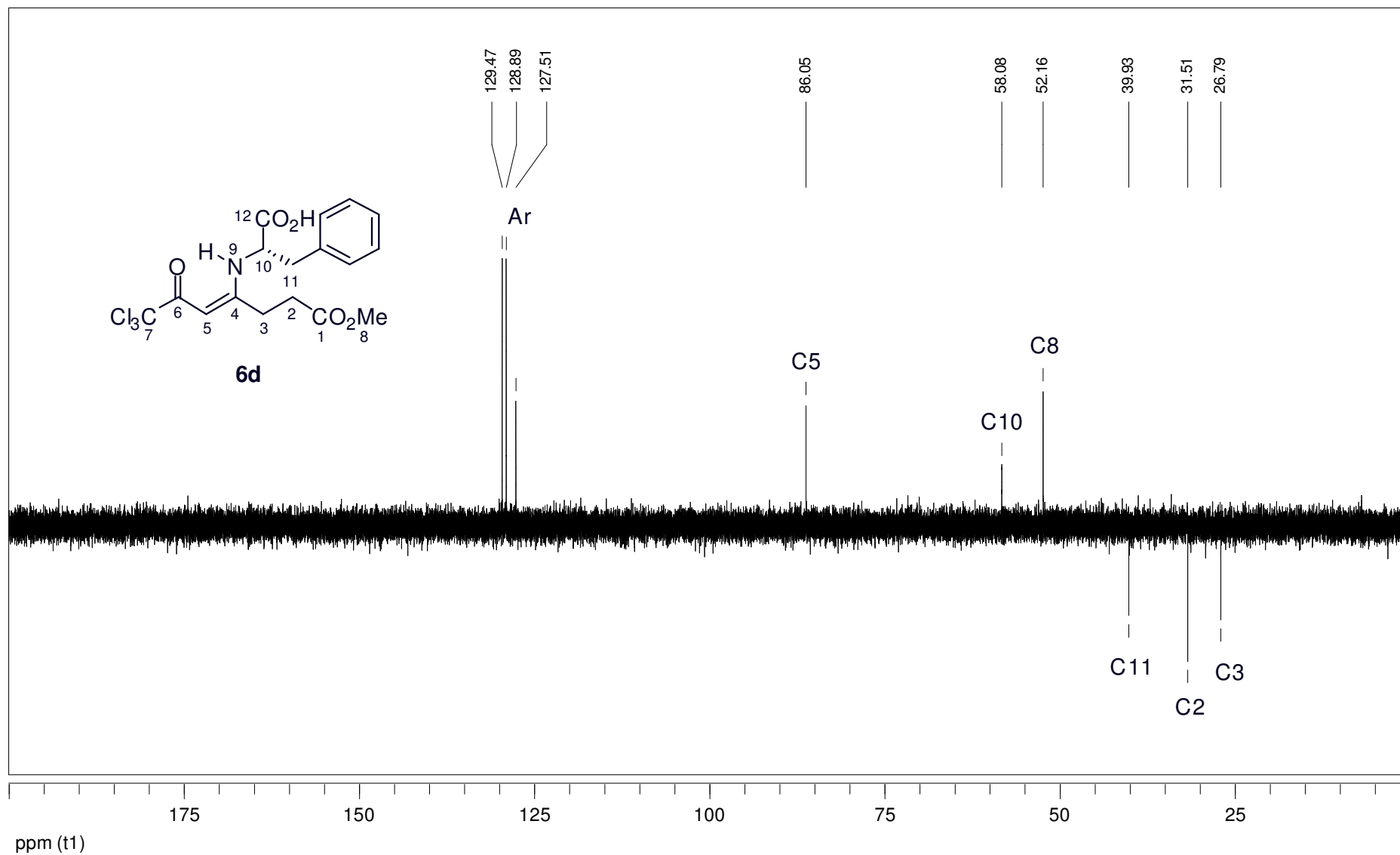


Figura 82: Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz do ácido (*S*)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (**6d**), em CDCl₃.

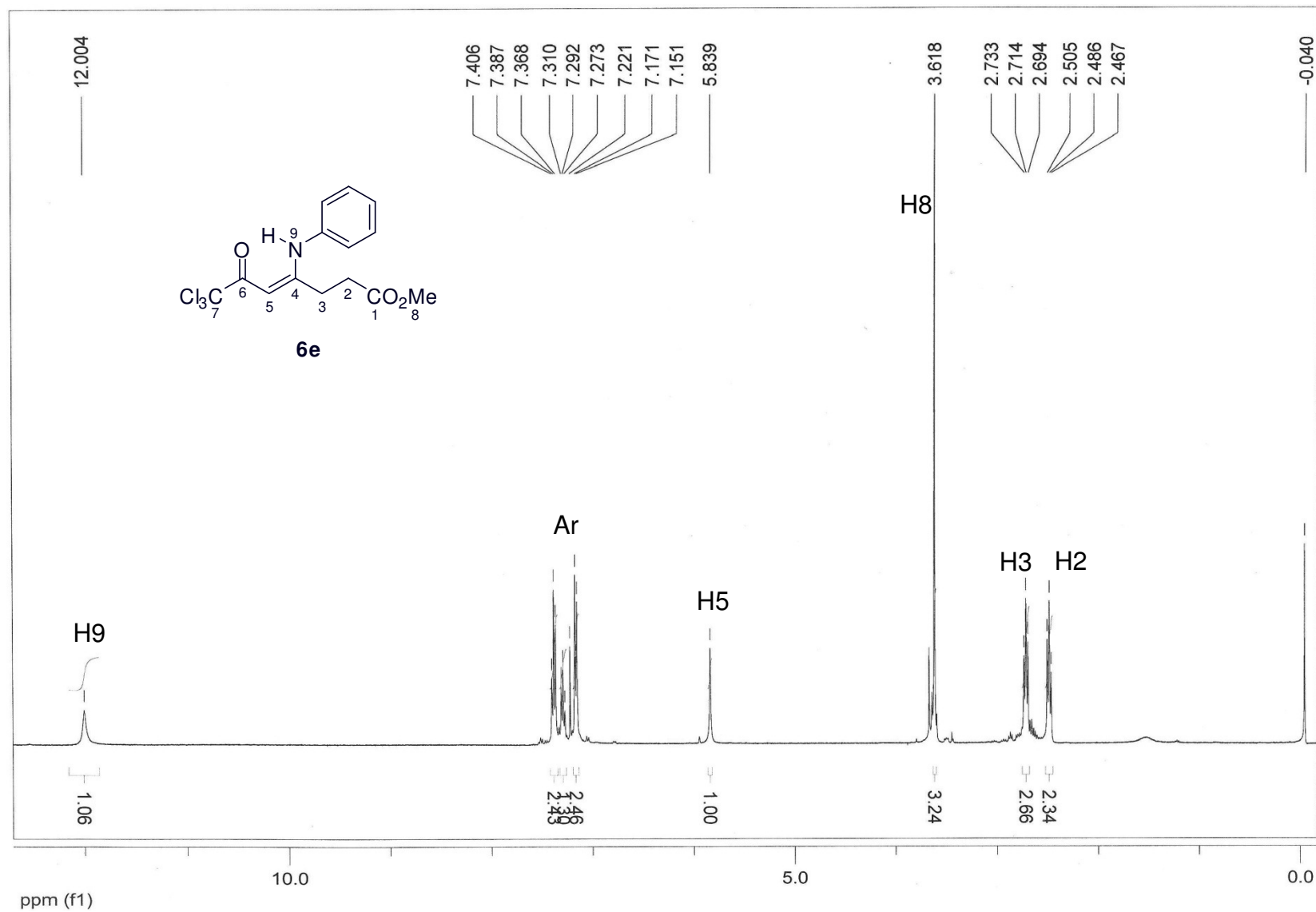


Figura 83: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6e**), em CDCl_3 .

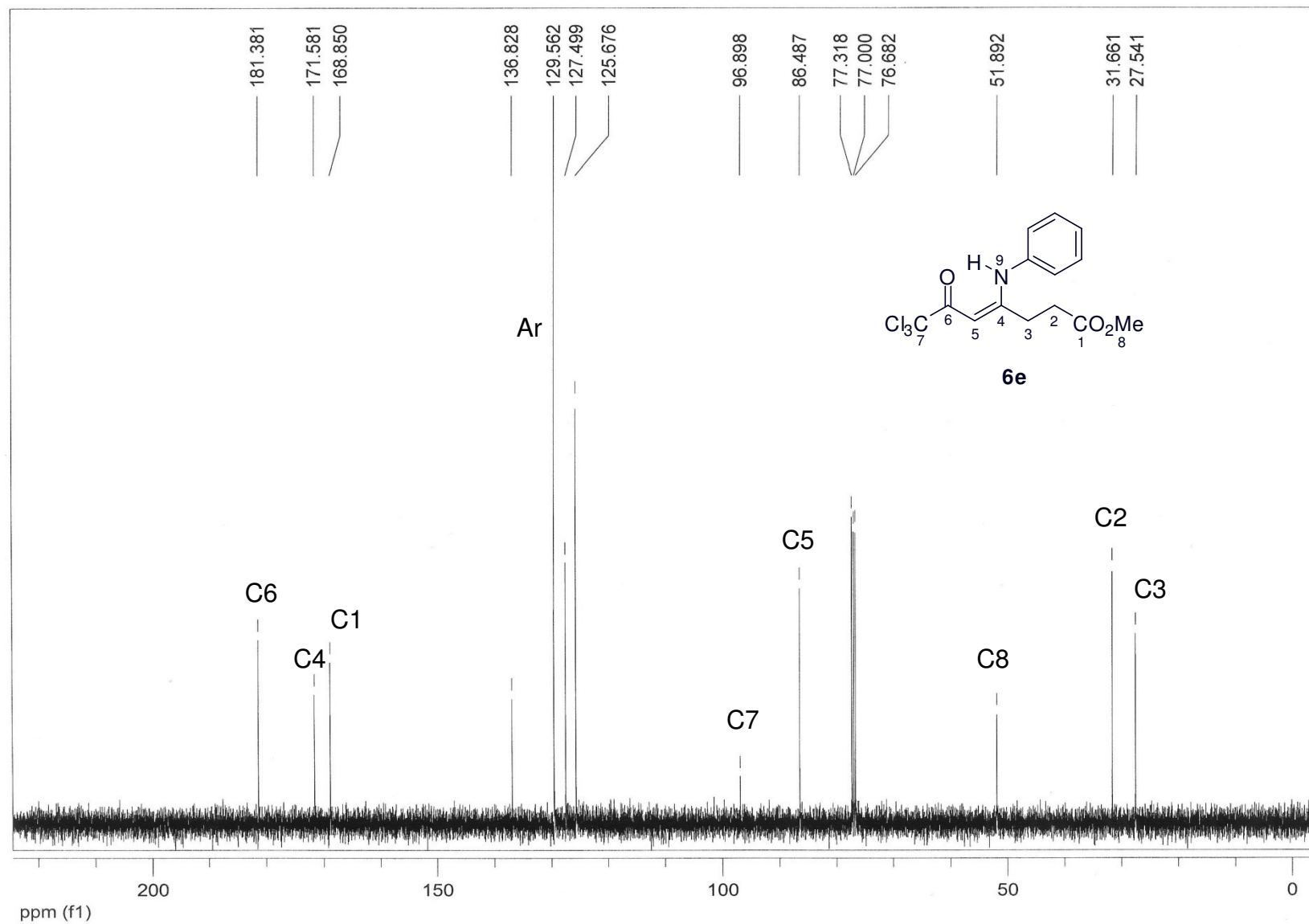


Figura 84: Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6e**), em CDCl₃.

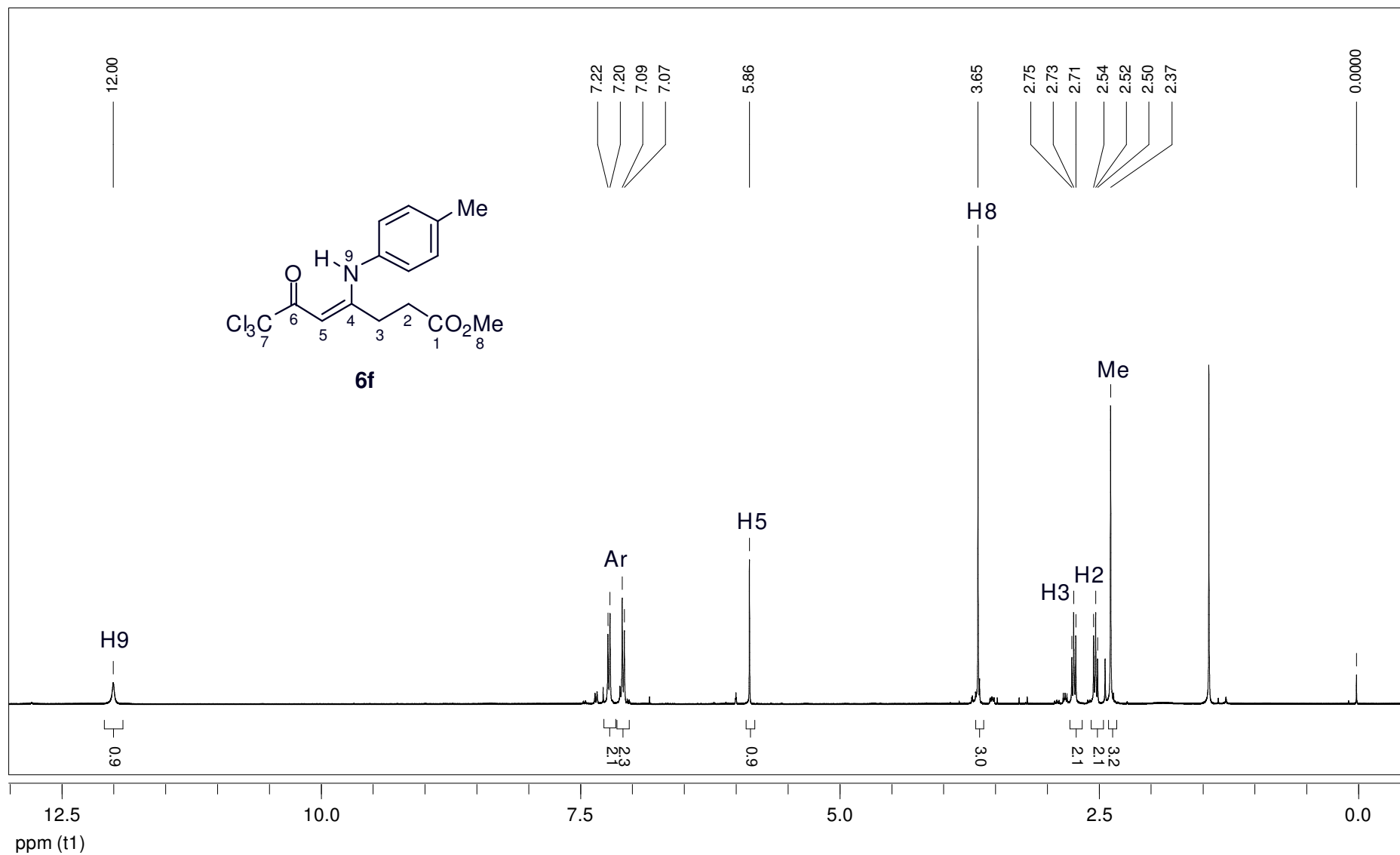


Figura 85: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 4-(4-toluilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6f**), em CDCl₃.

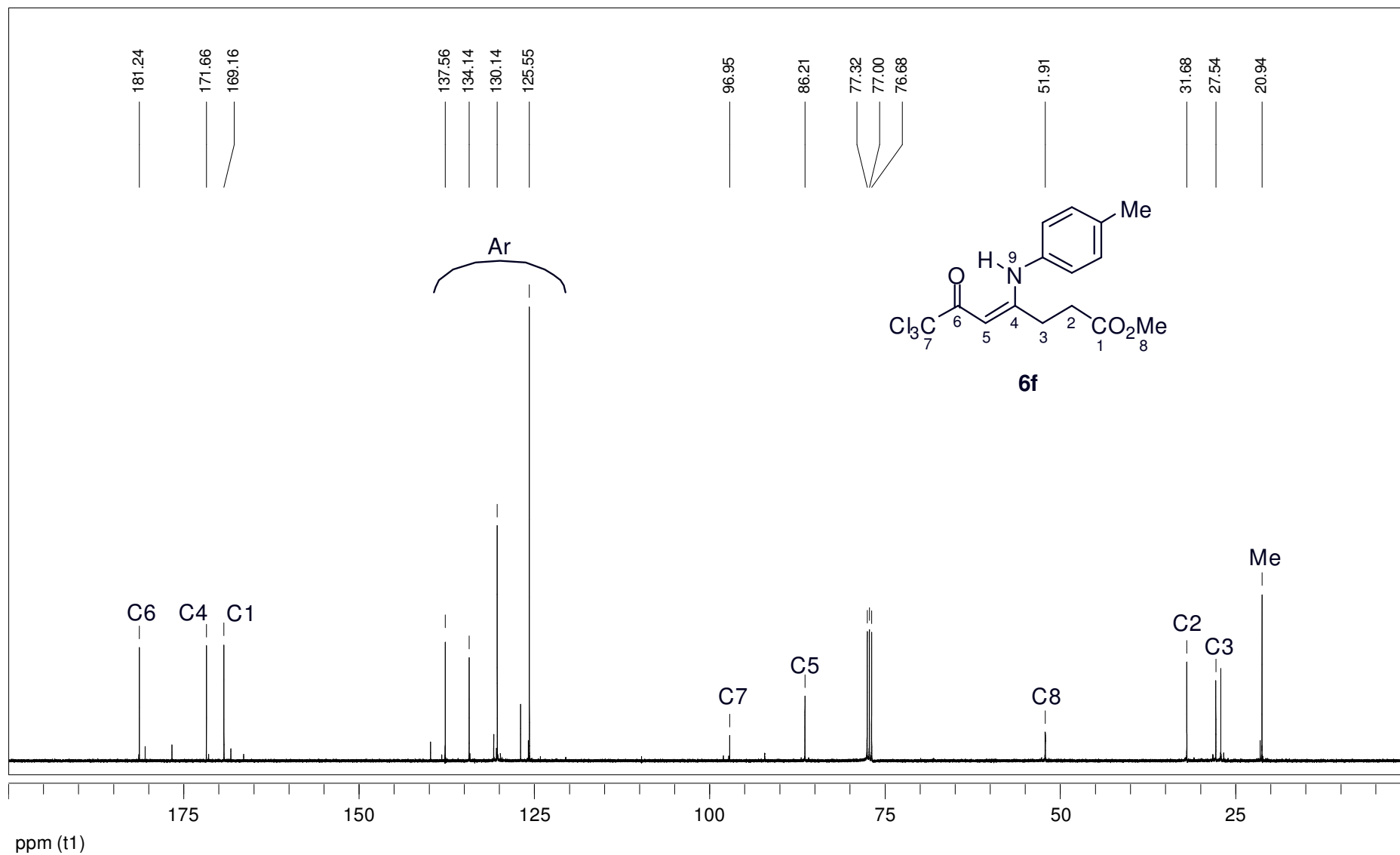


Figura 86: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-(4-toluilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6f**), em CDCl_3 .

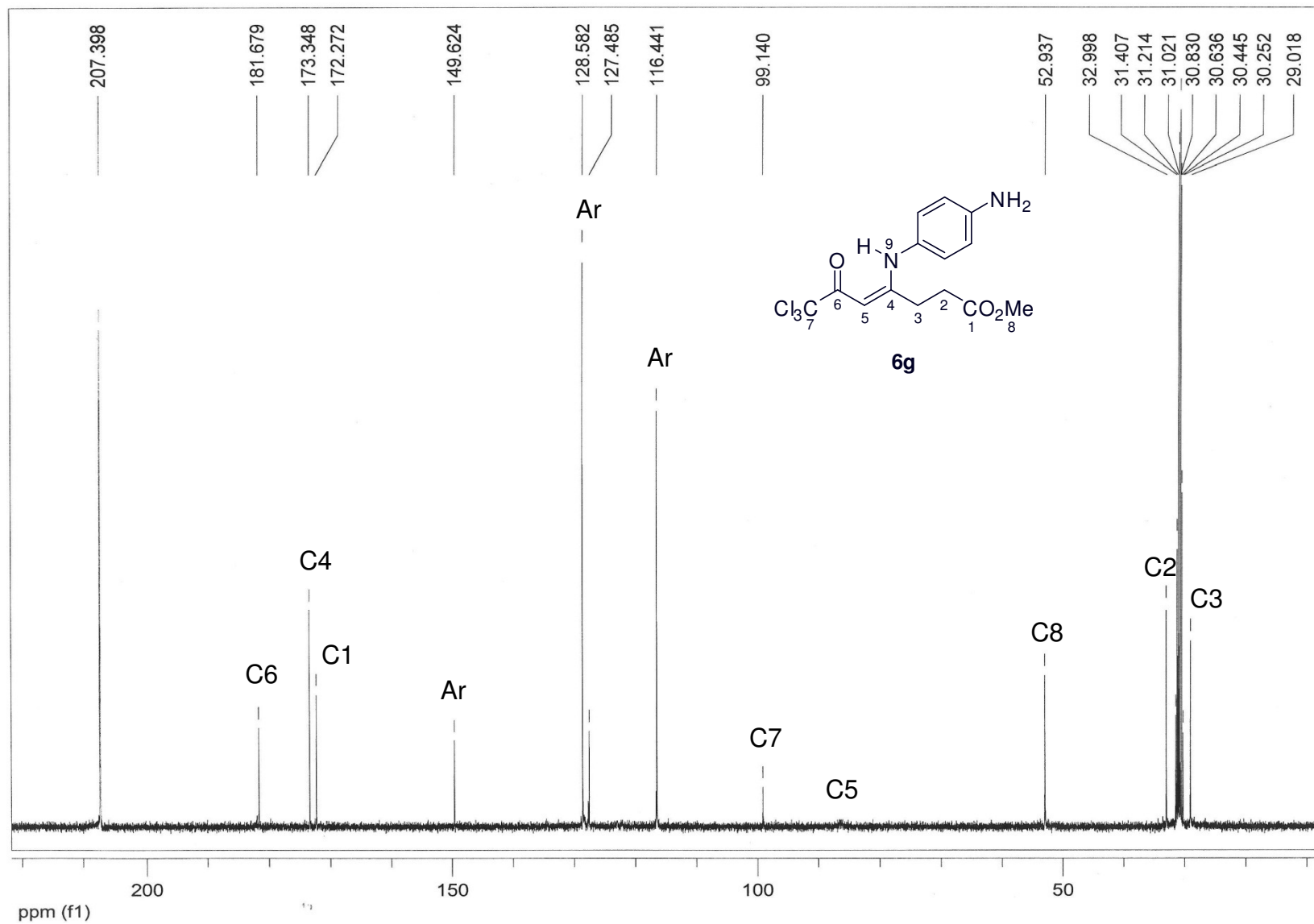


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz do 4-(4-aminofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6g**), em acetona- d_6 .

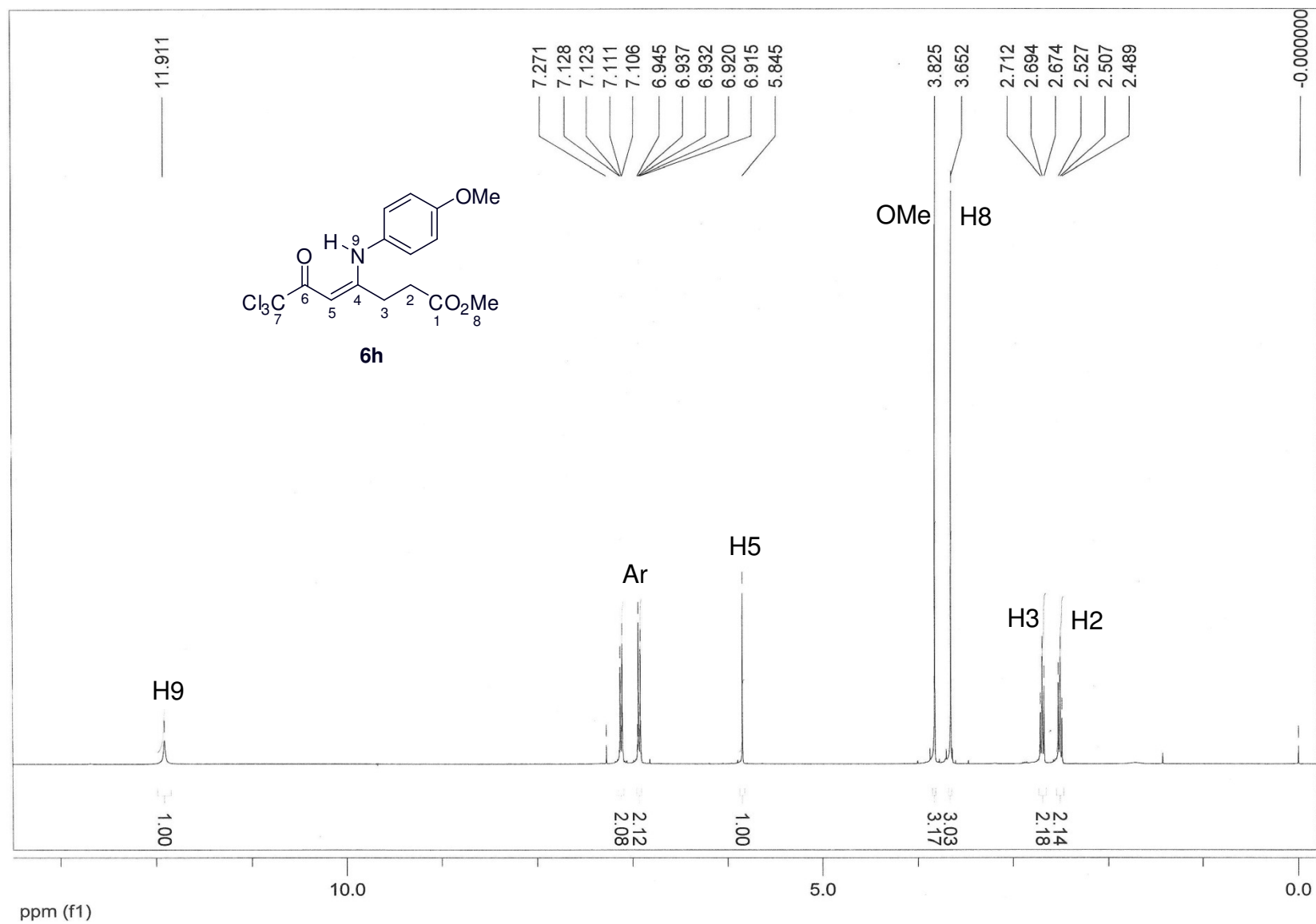


Figura 88: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6h**), em CDCl₃.

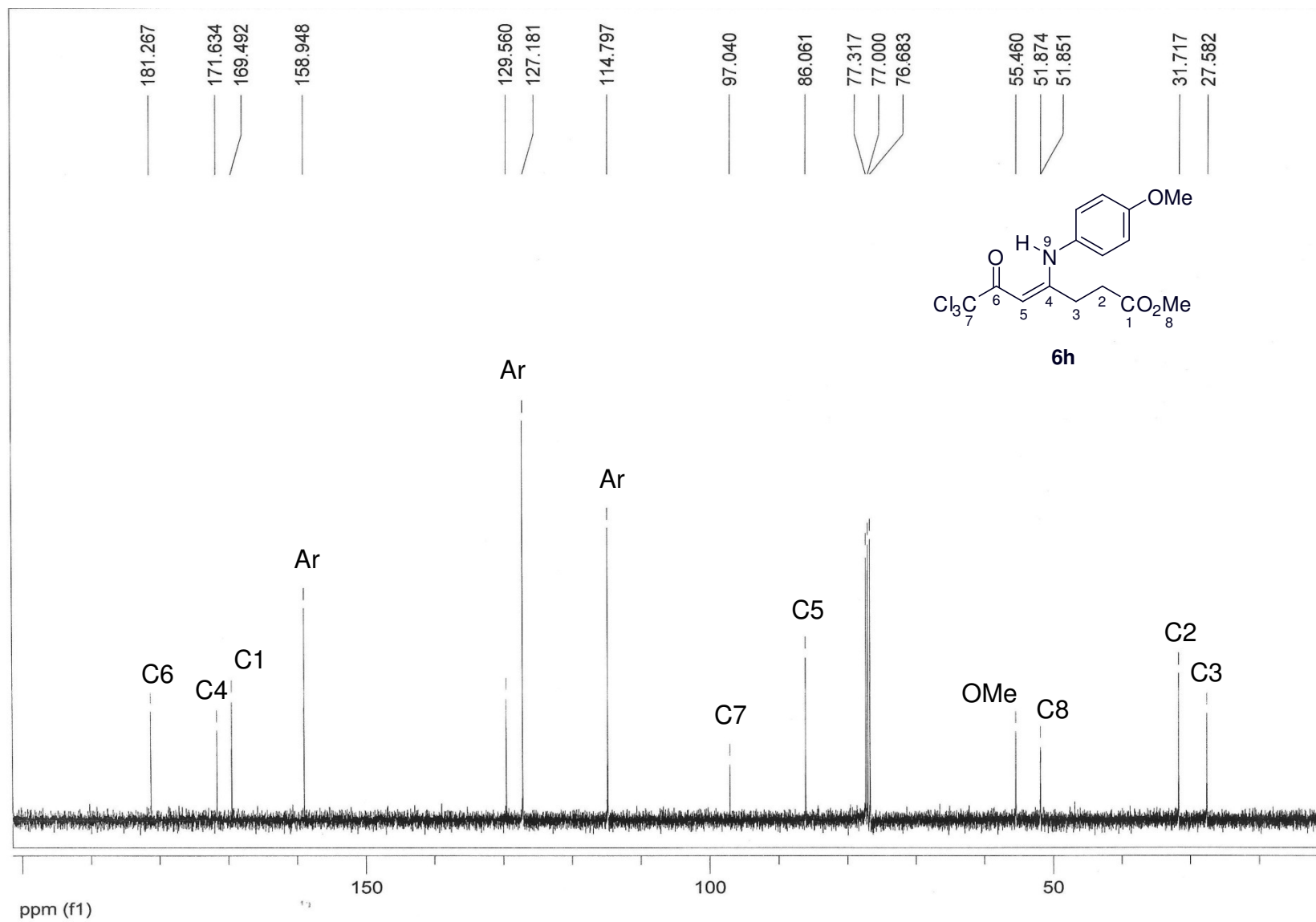


Figura 89: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6h**), em CDCl_3 .

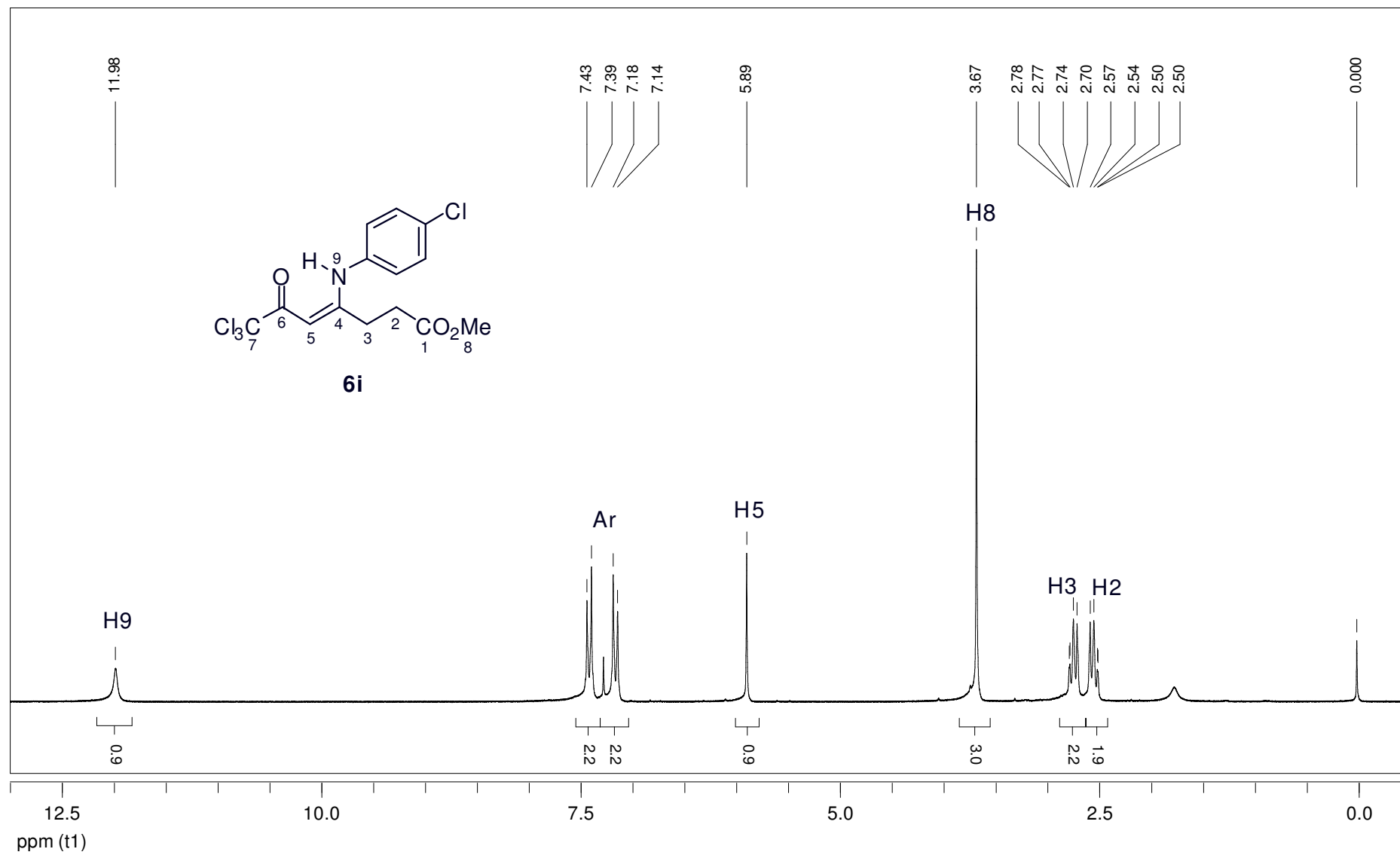


Figura 90: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6i**), em CDCl_3 .

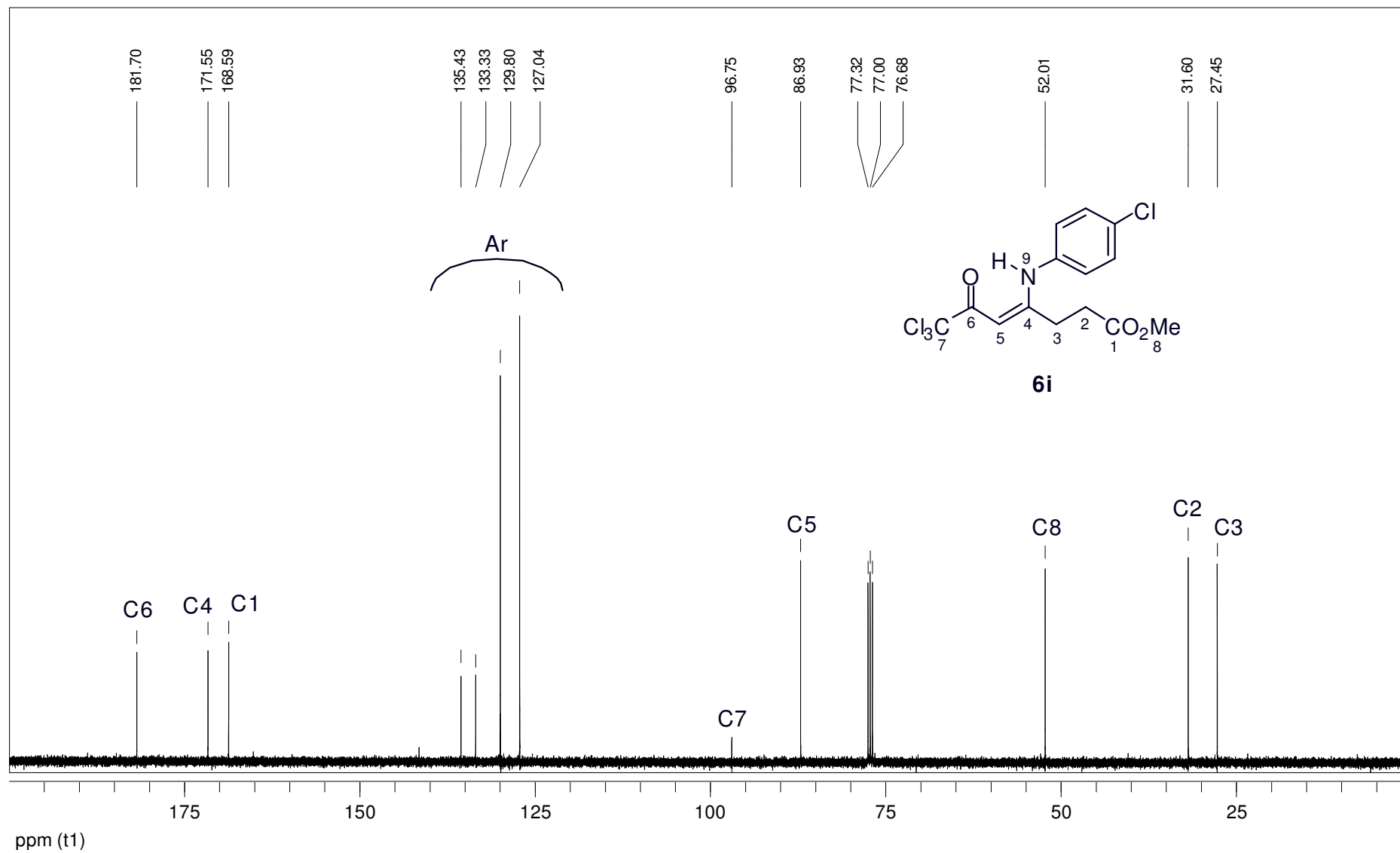


Figura 91: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6i**), em CDCl_3 .

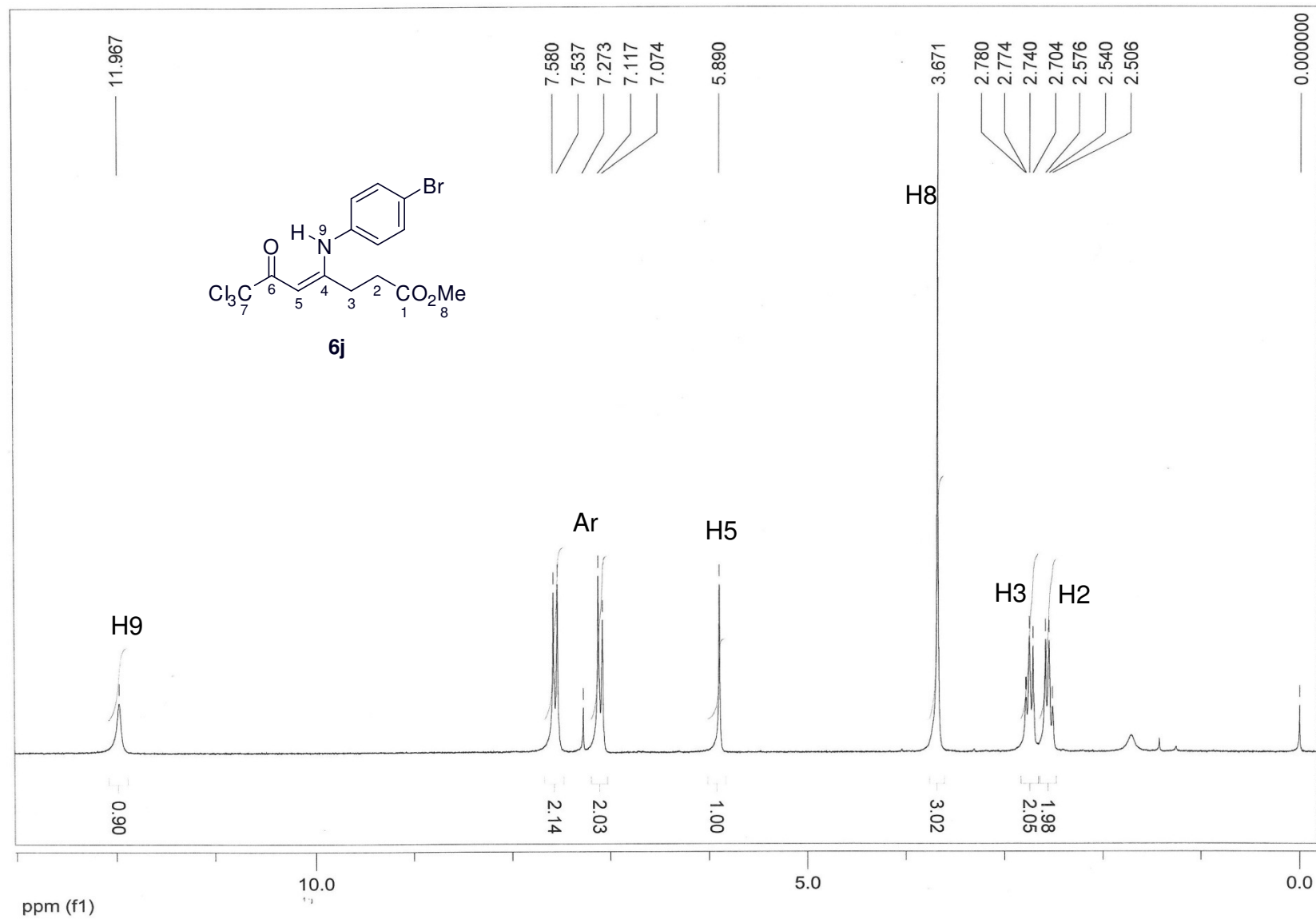


Figura 92: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6j**), em CDCl₃.

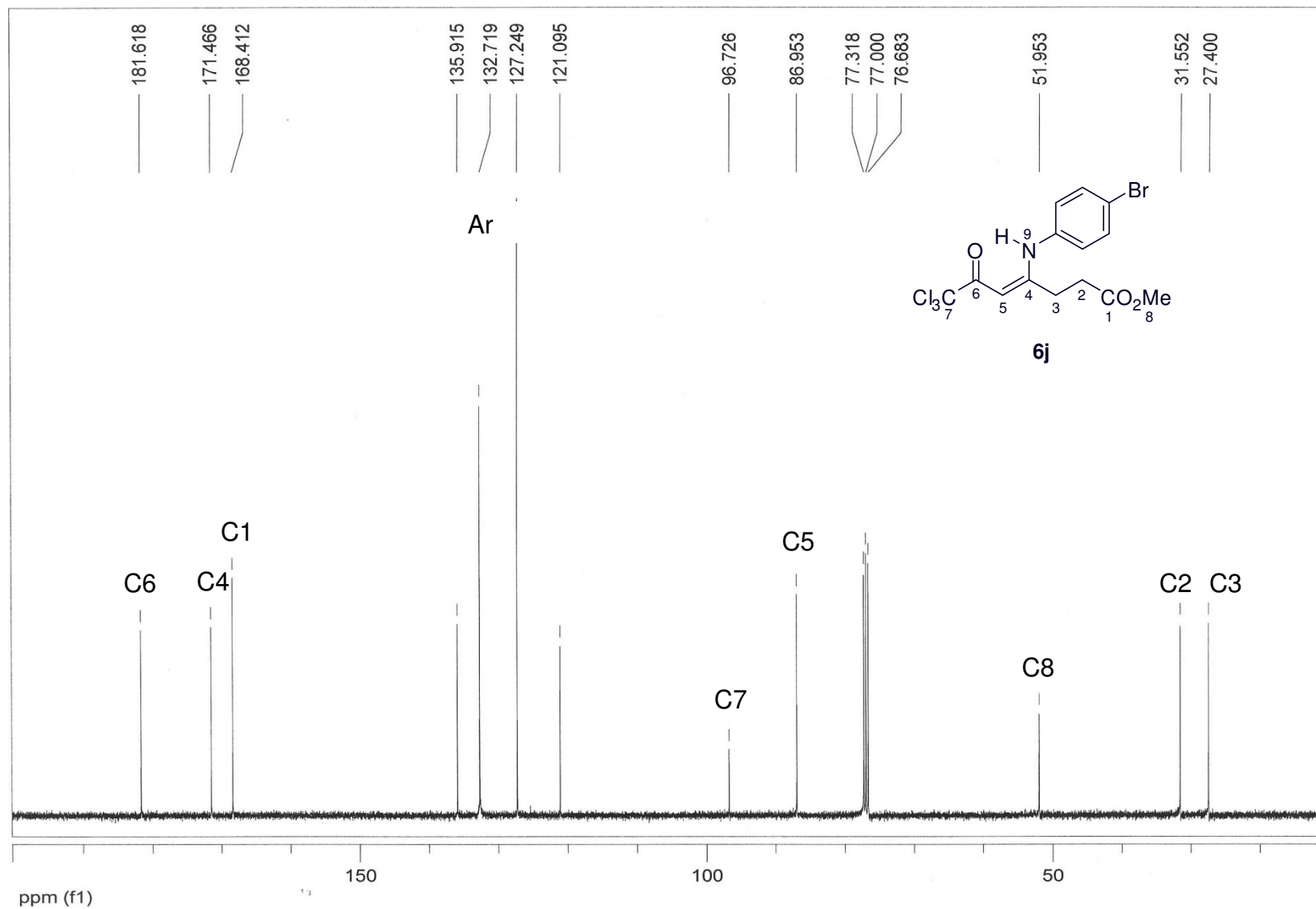


Figura 93: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6j**), em CDCl_3 .

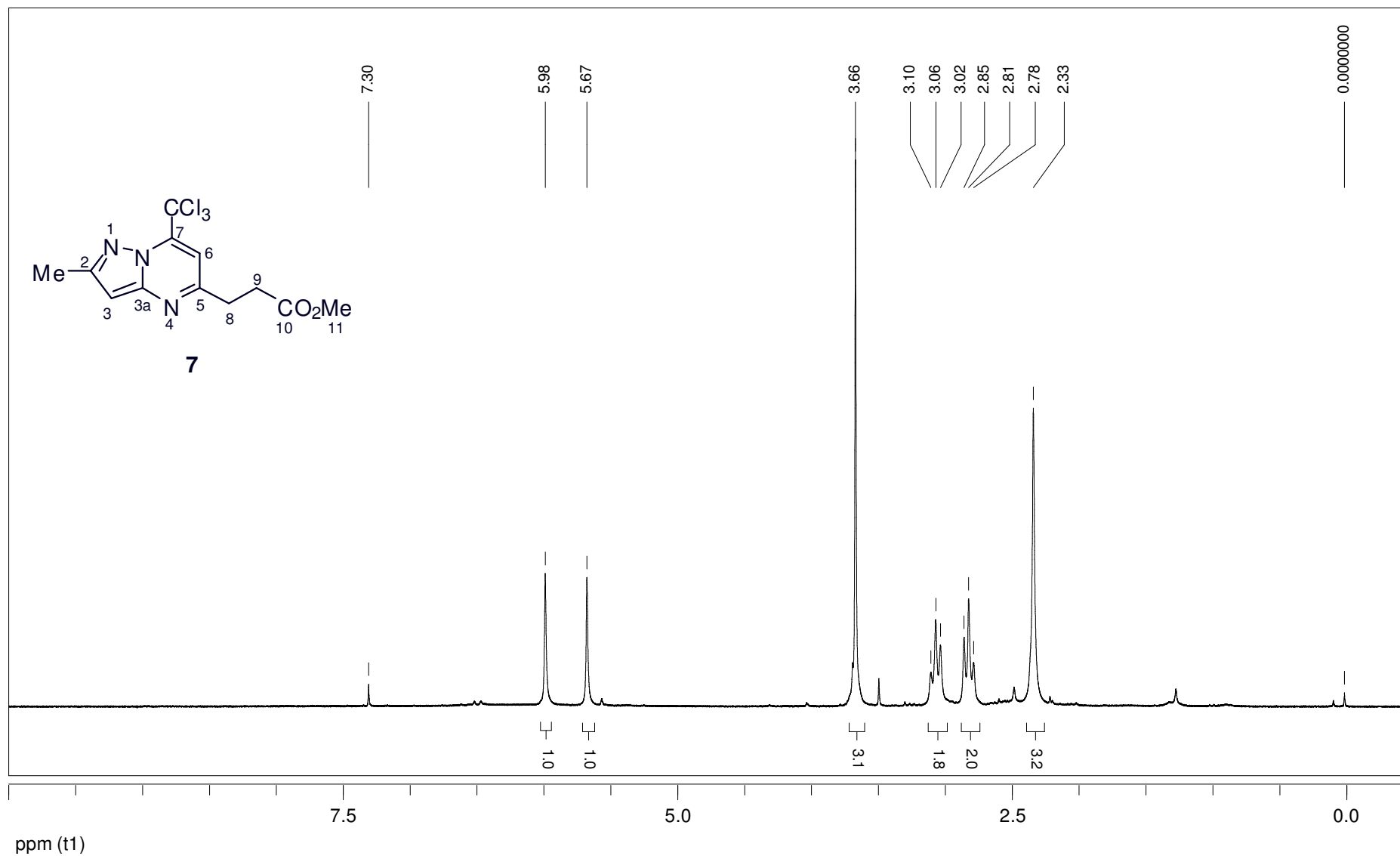


Figura 94: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoato de metila (**7**), em CDCl_3 .

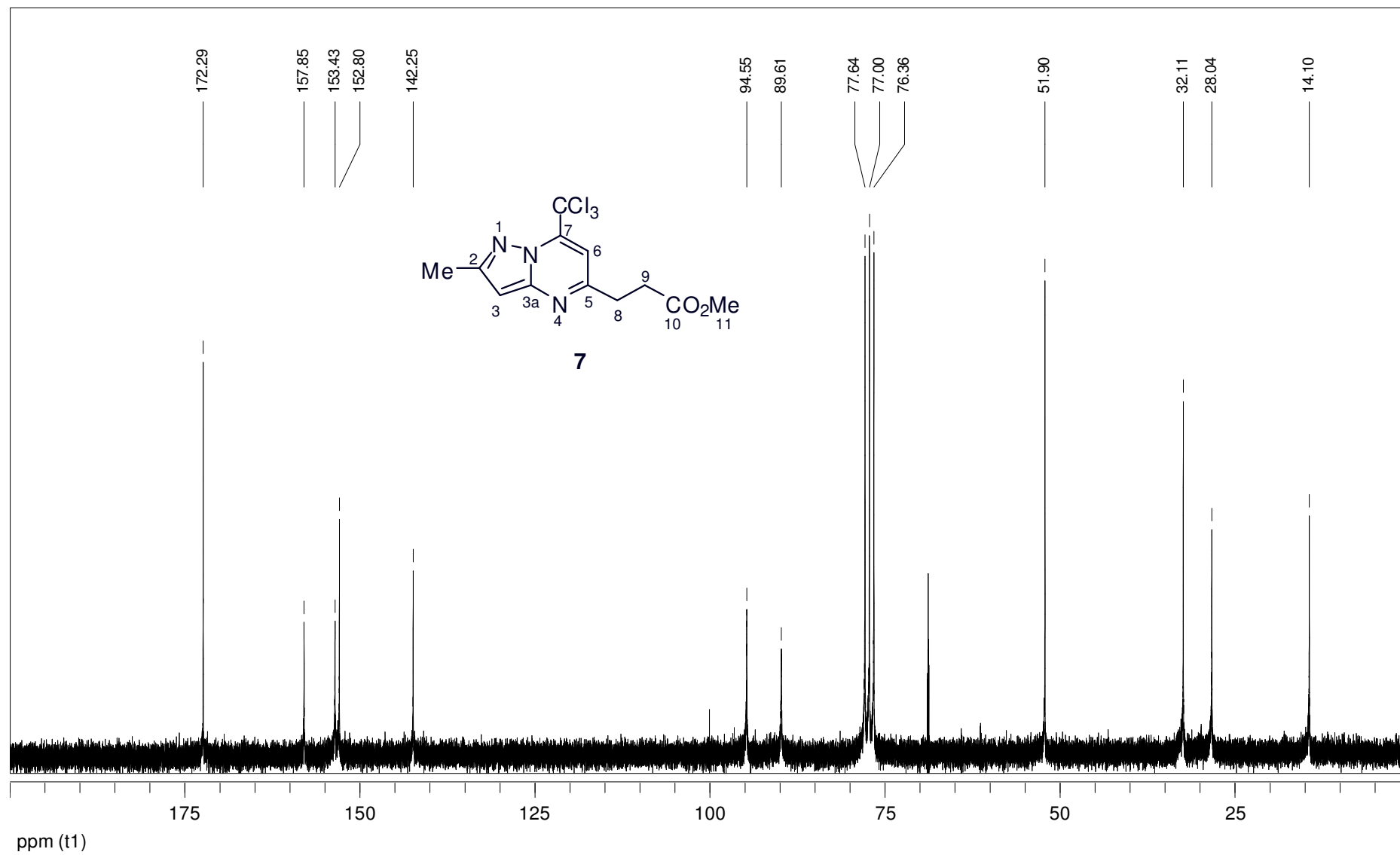


Figura 95: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 3-(7-triclorometil-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoato de metila (**7**), em CDCl_3 .

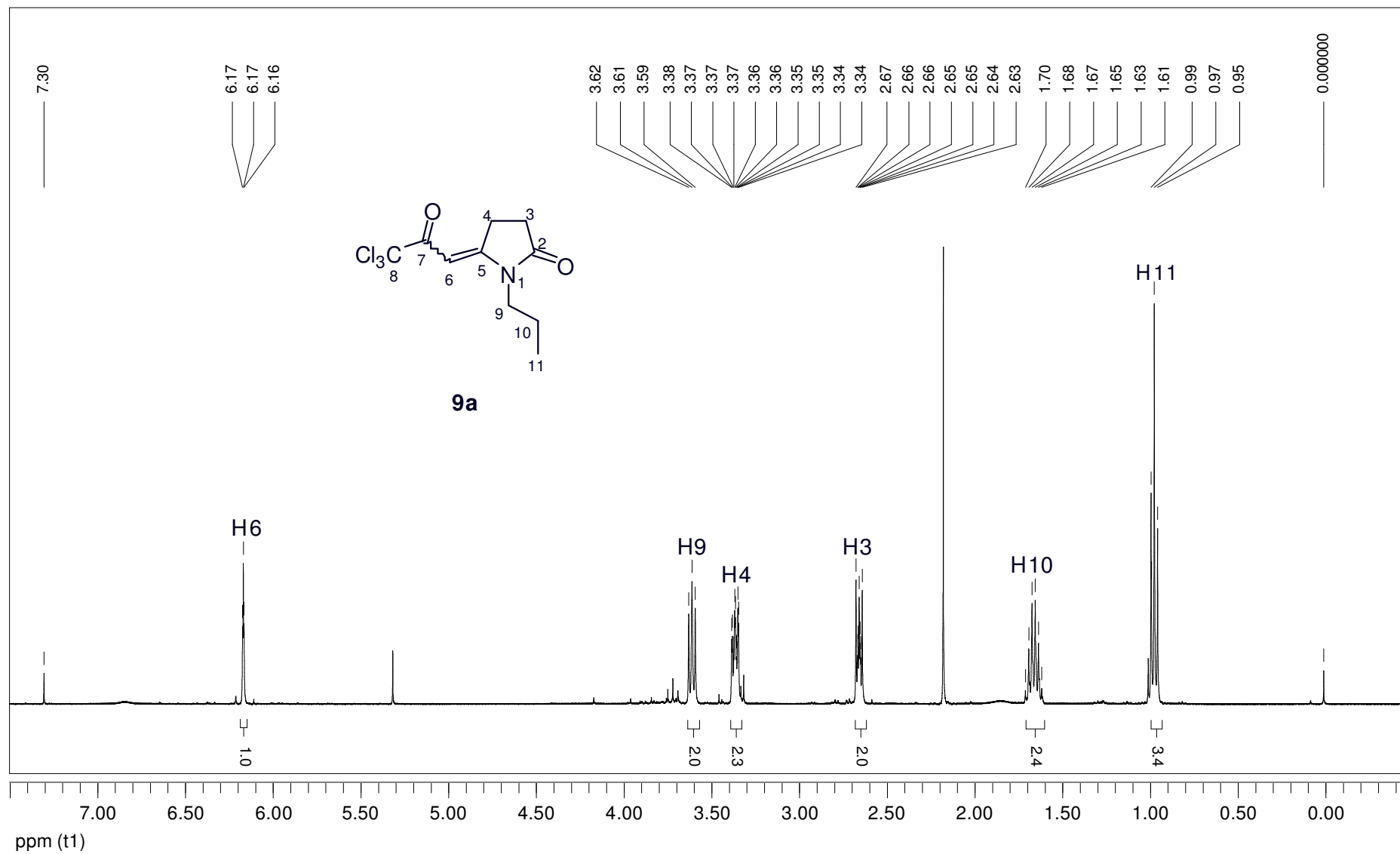


Figura 96: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9a**), em CDCl_3 .

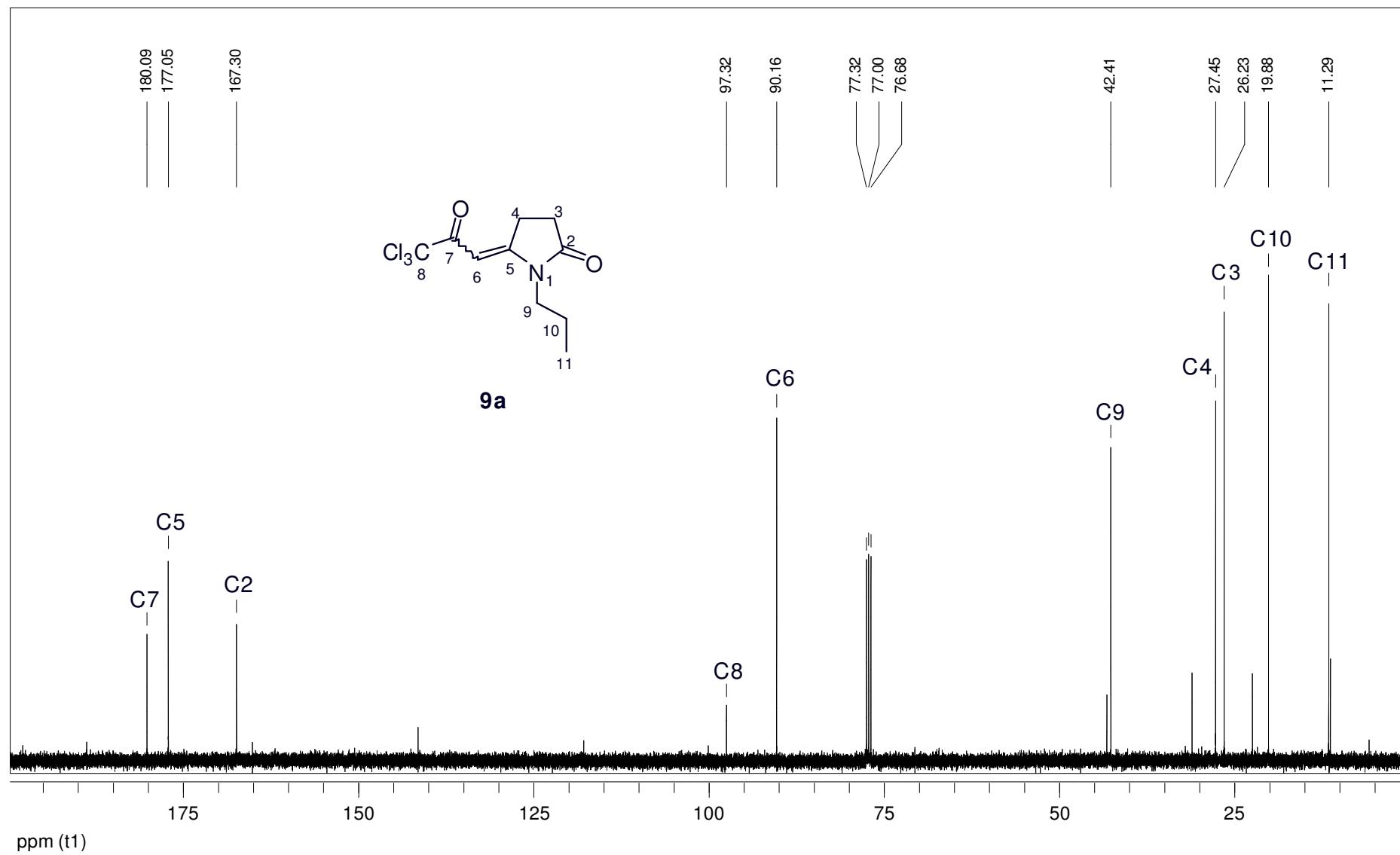


Figura 97: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9a**), em CDCl_3 .

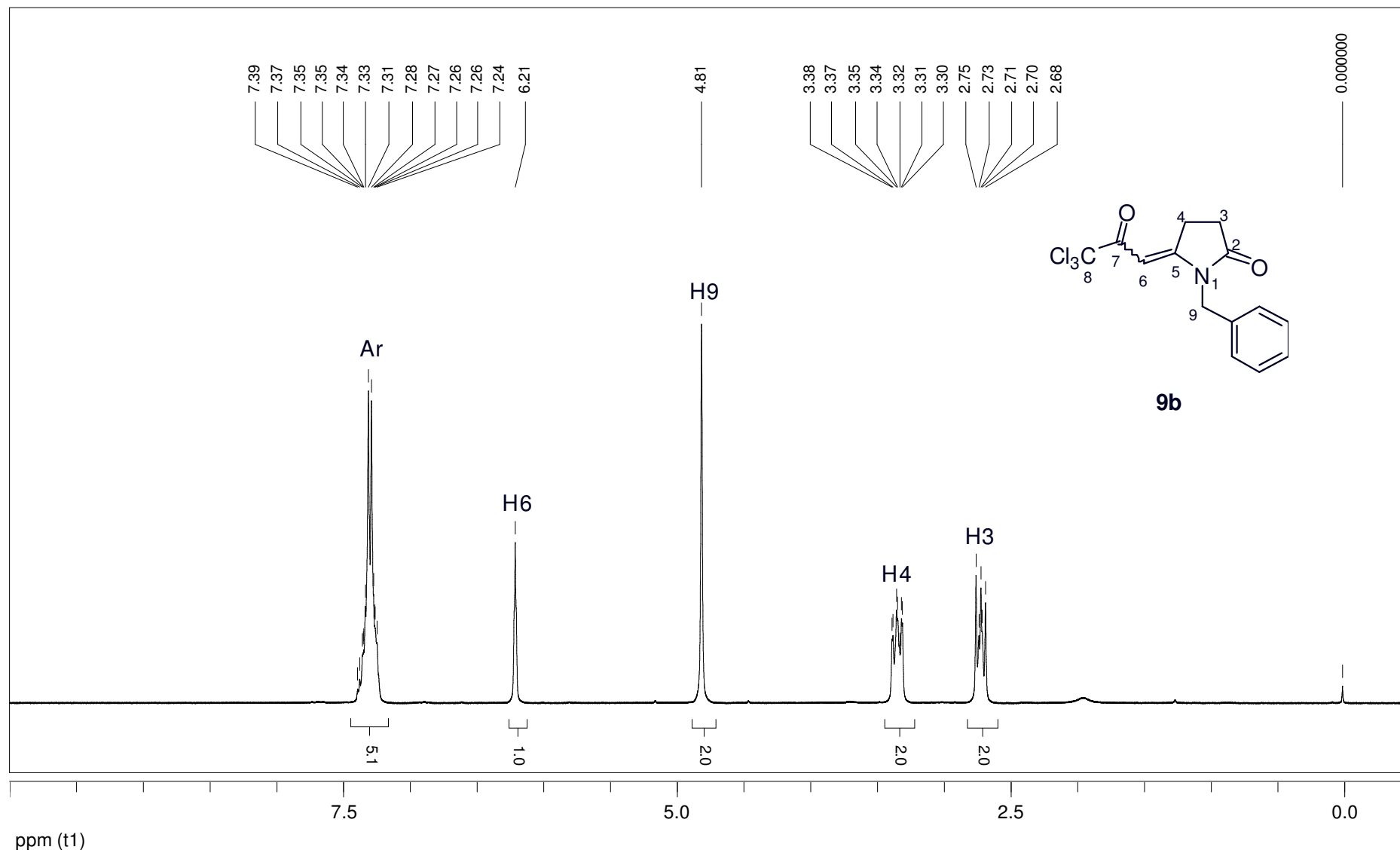


Figura 98: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9b**), em CDCl_3 .

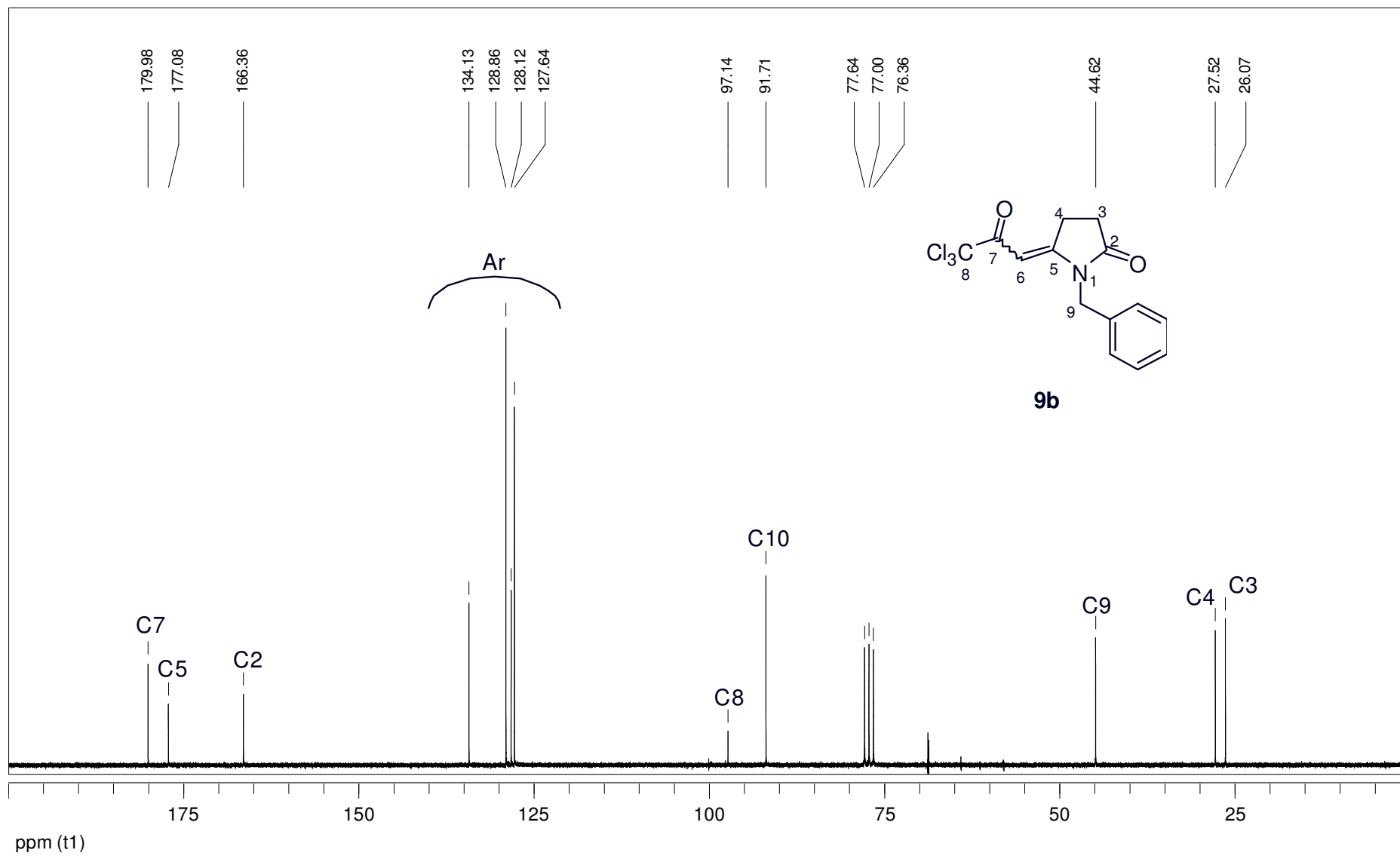


Figura 99: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9b**), em CDCl_3 .

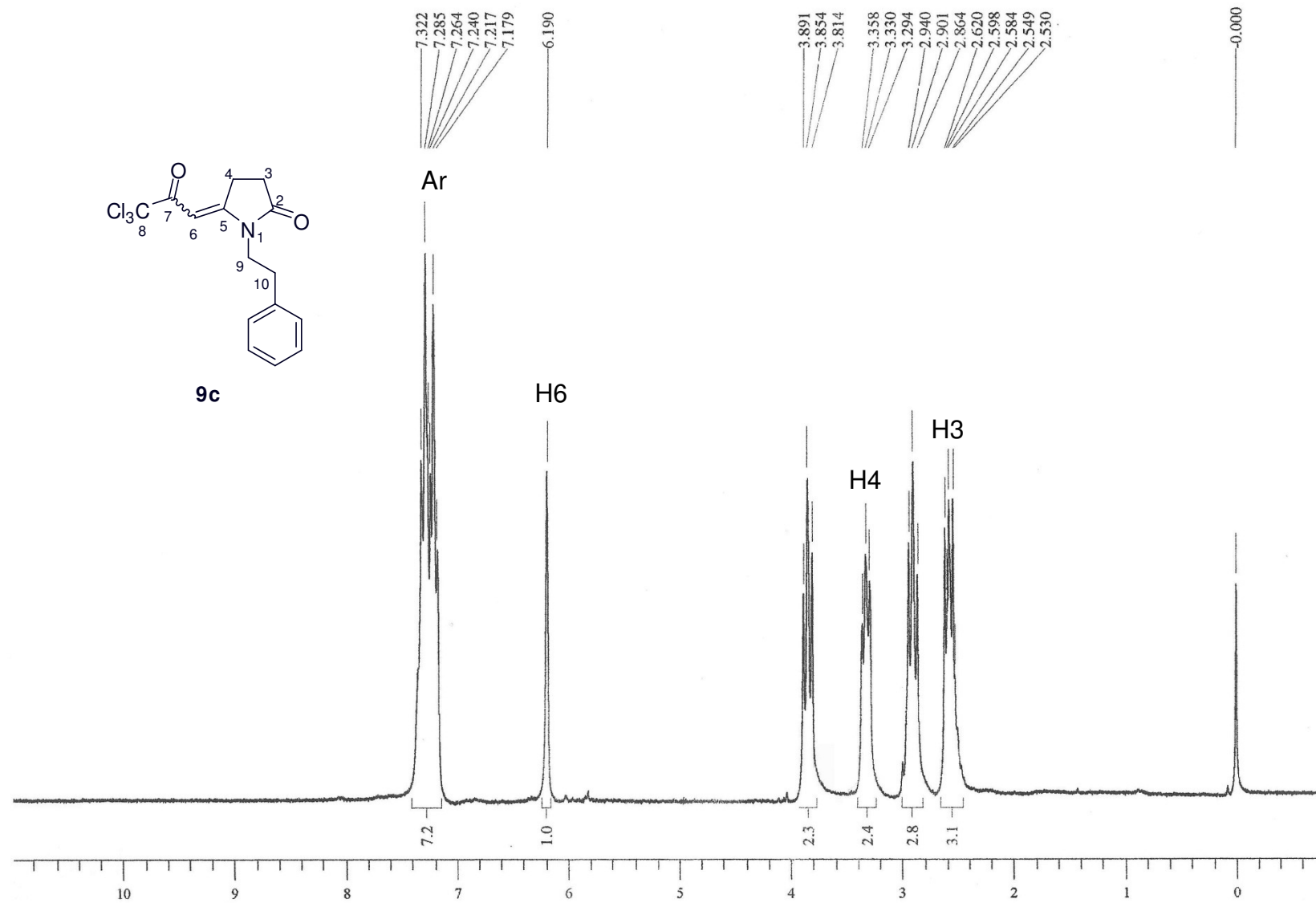


Figura 100: Espectro de RMN ¹H a 200 MHz da 1-fenetil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9c**), em CDCl₃.

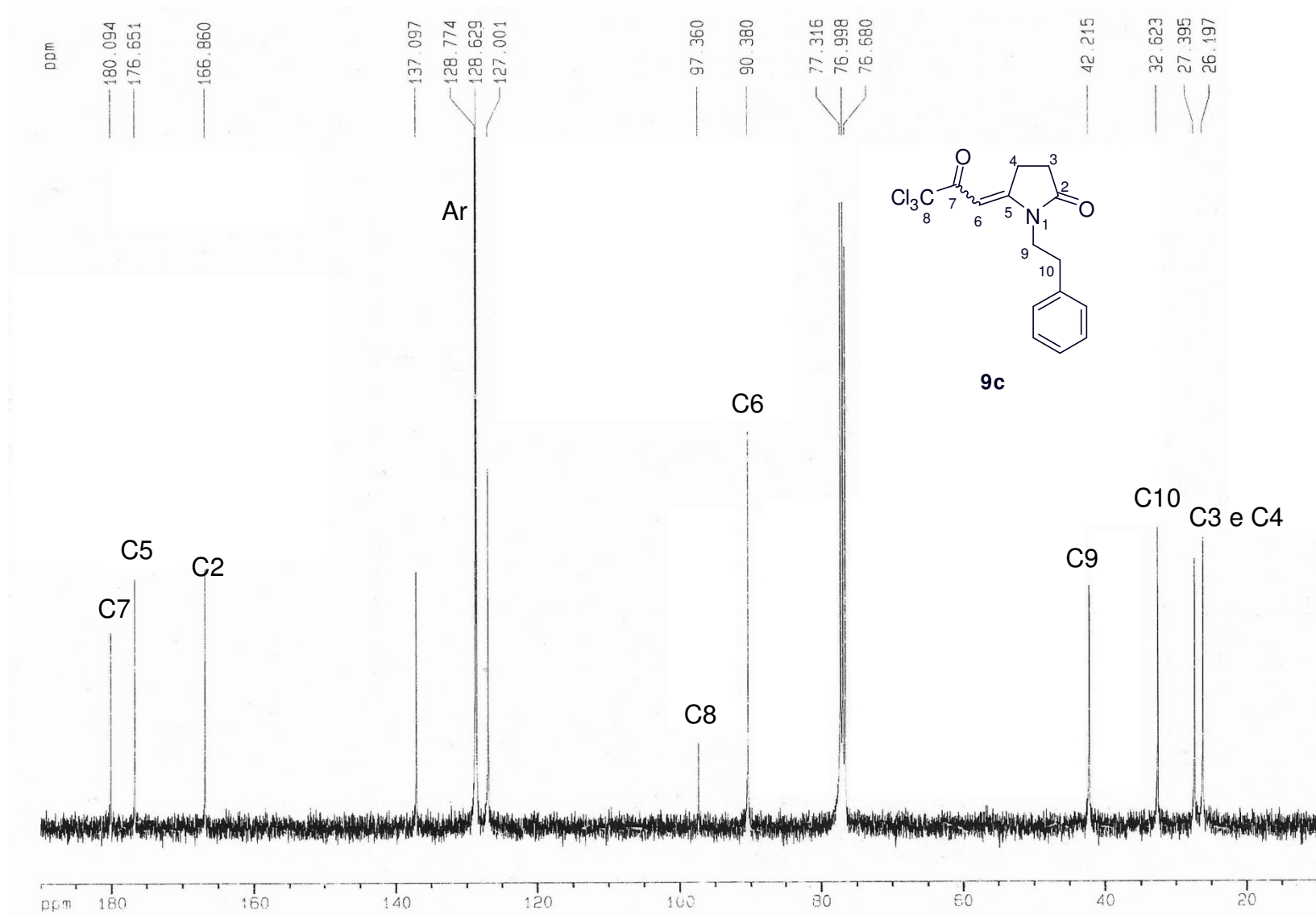


Figura 101: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9c**), em CDCl_3 .

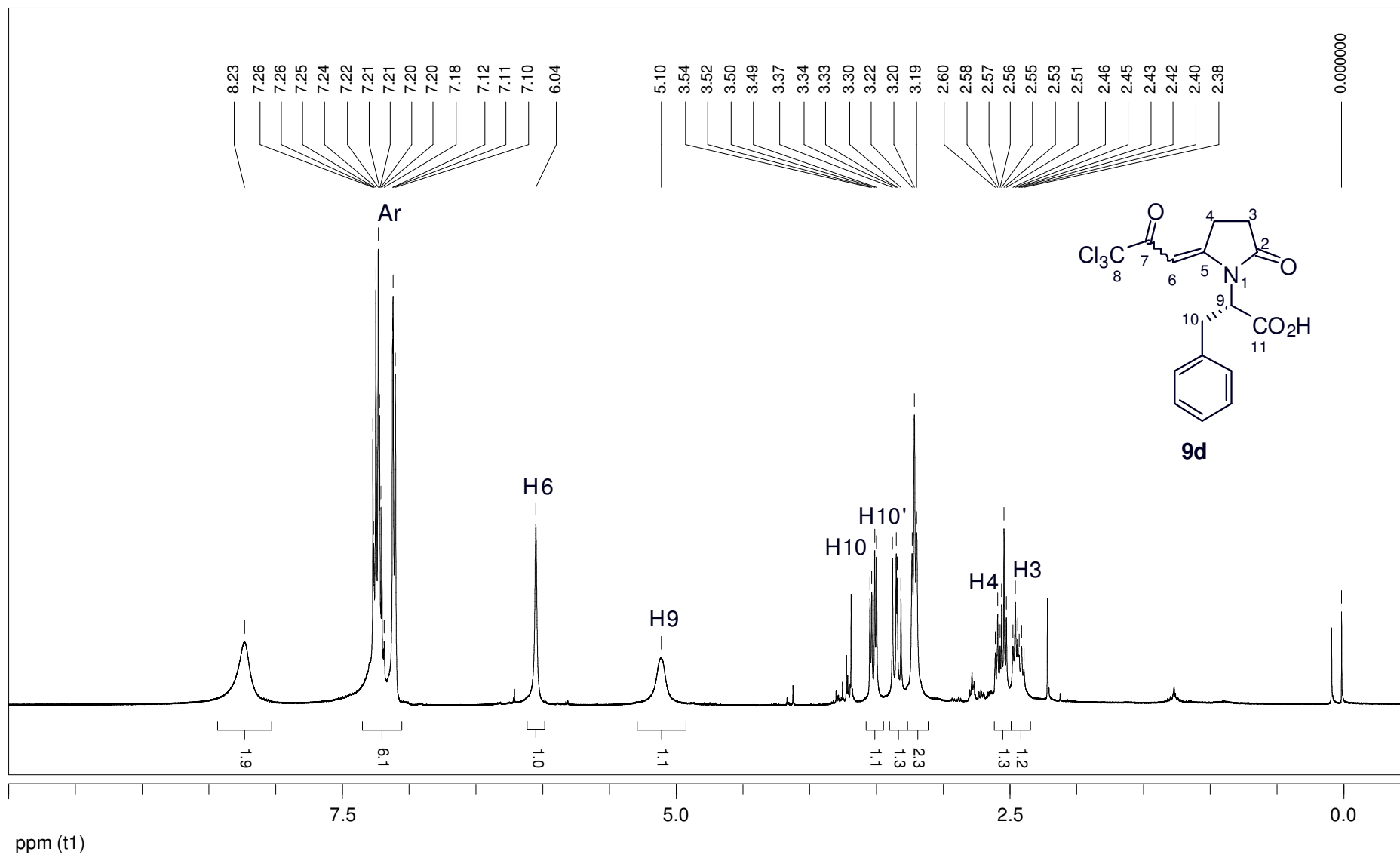


Figura 102: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do ácido (S)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico (**9d**), em CDCl_3 .

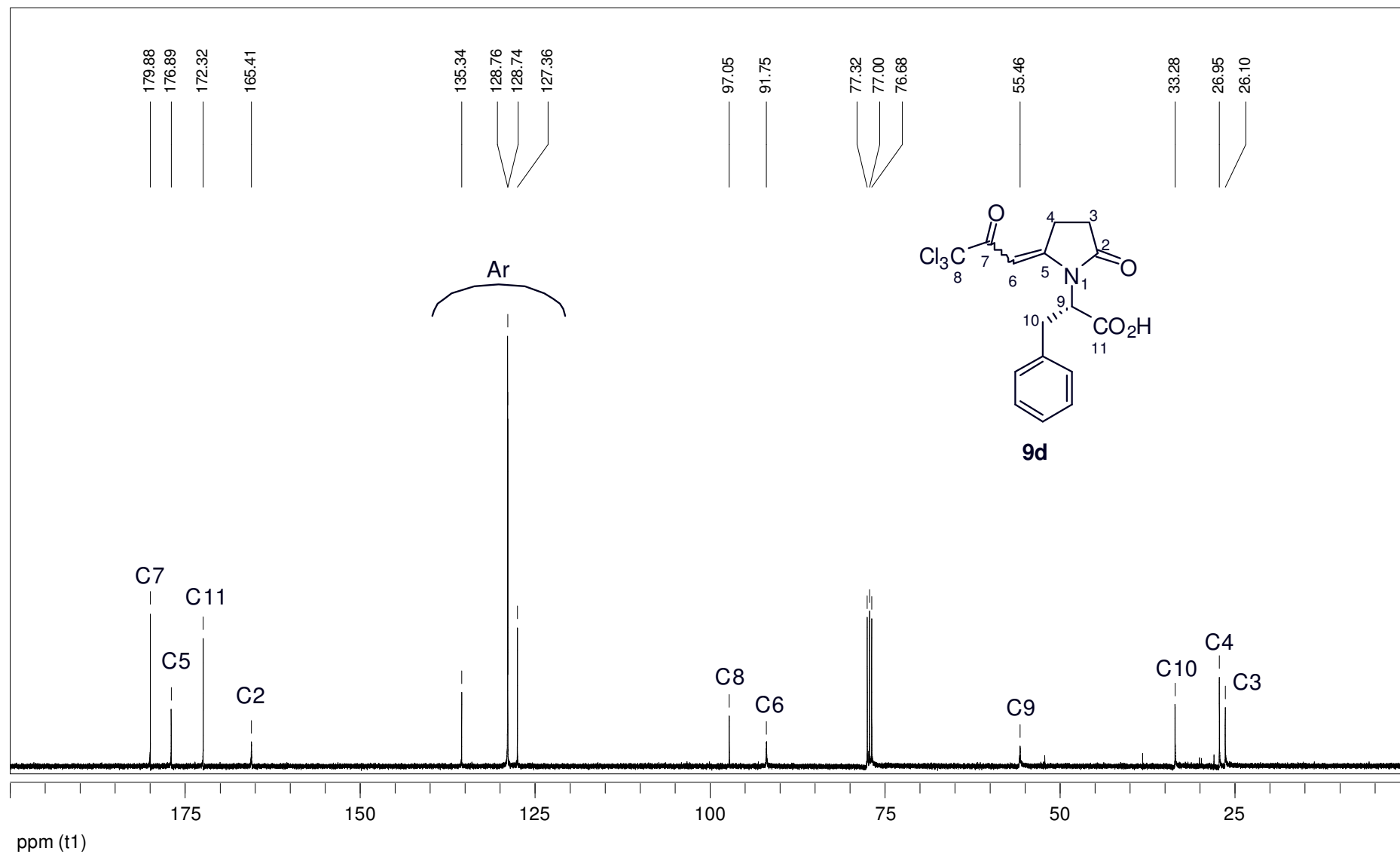


Figura 103: Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do ácido (*S*)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico (**9d**), em CDCl₃.

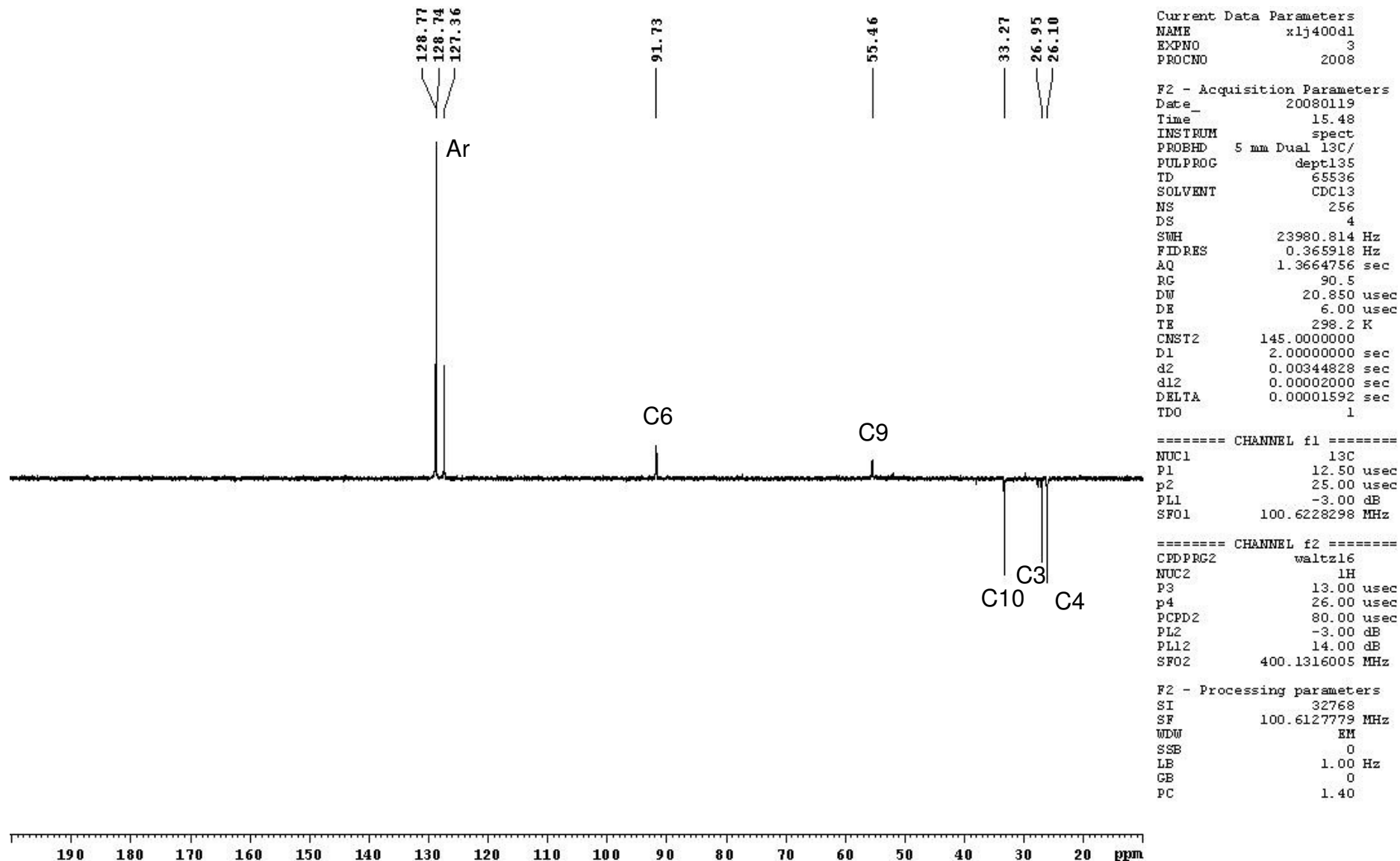


Figura 104: Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz do ácido (S)-2-(2-oxo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-1-il)-3-fenilpropanóico (9d), em CDCl₃.

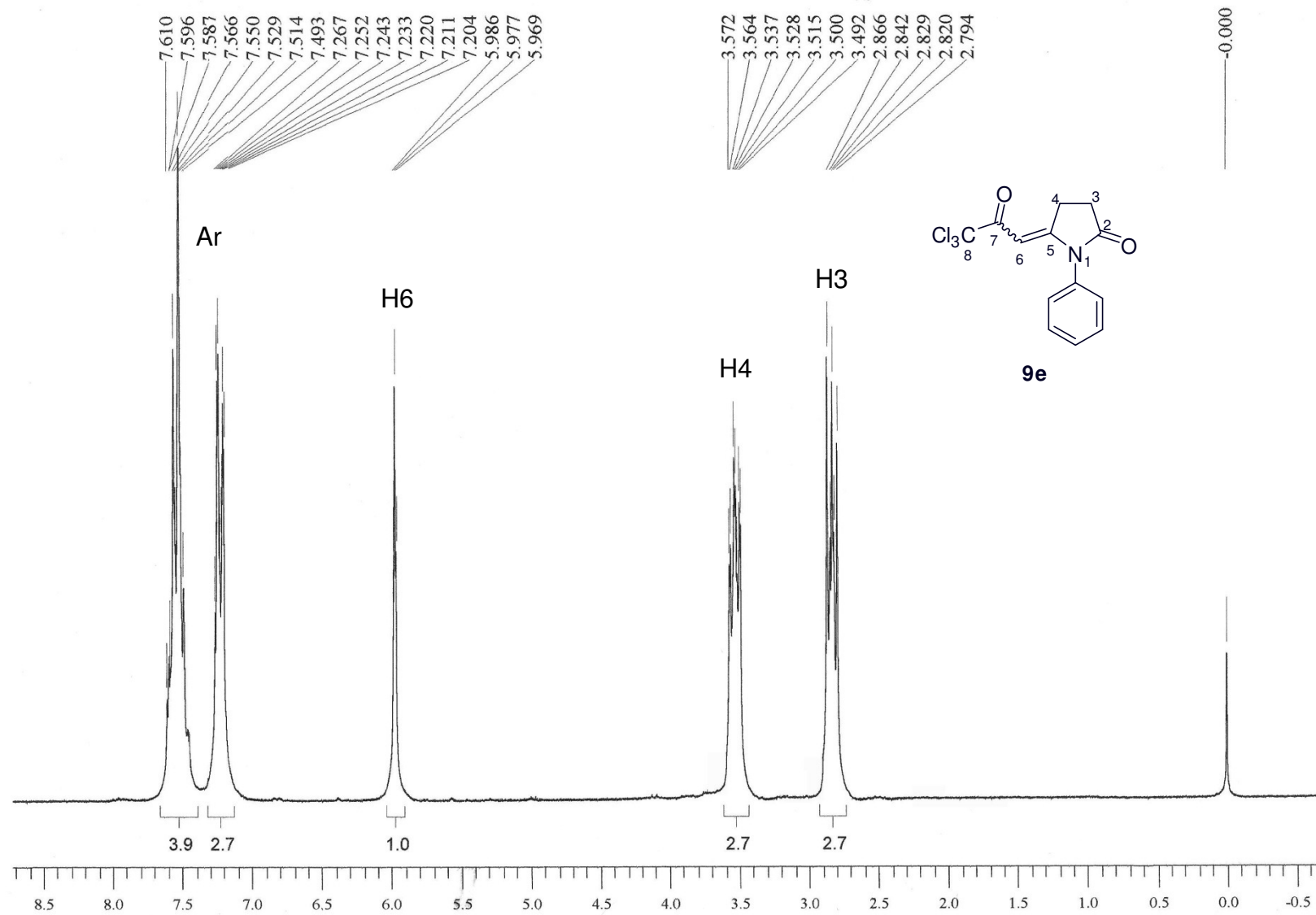


Figura 105: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (9e), em CDCl₃.

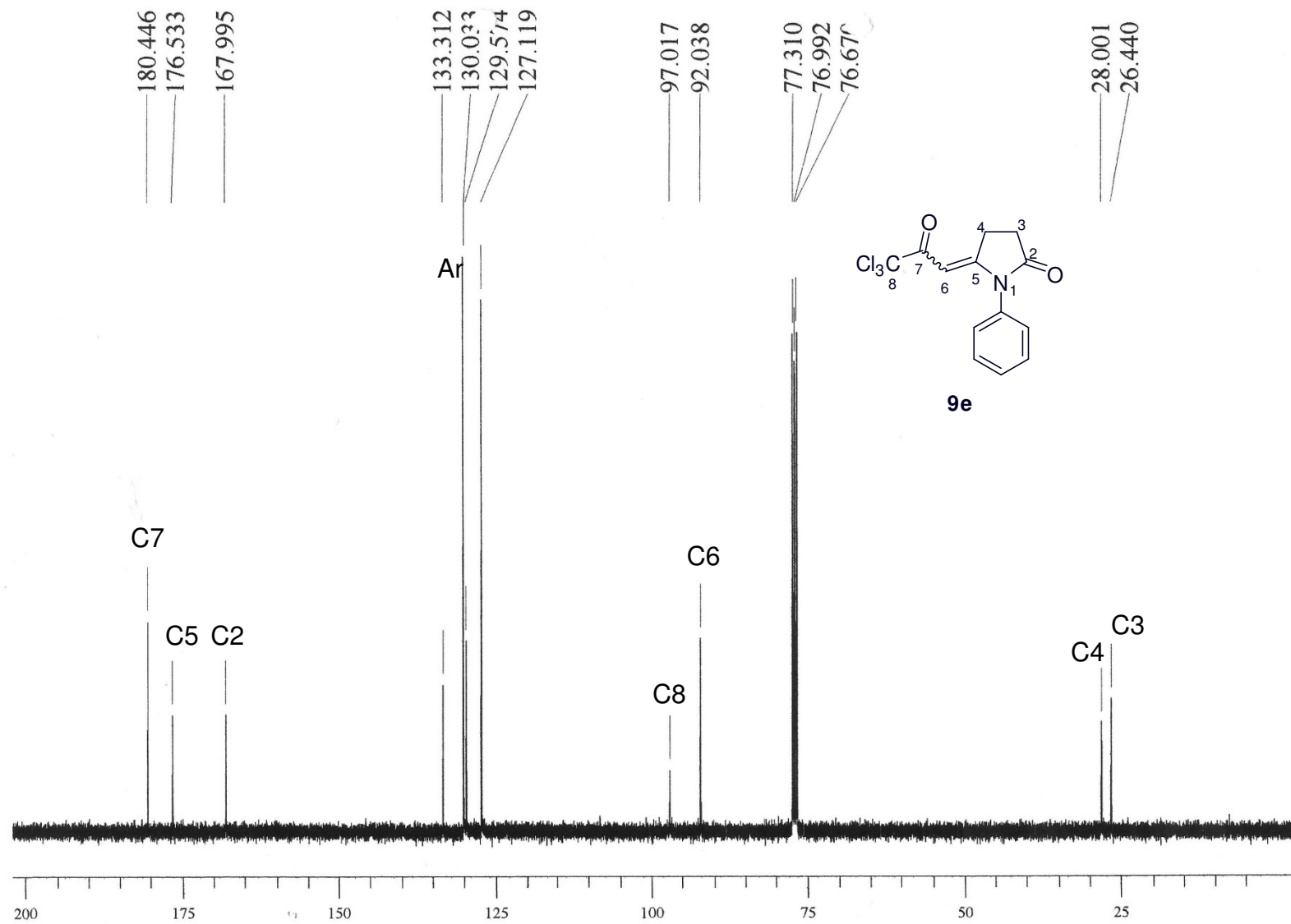


Figura 106: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9e**), em CDCl_3 .

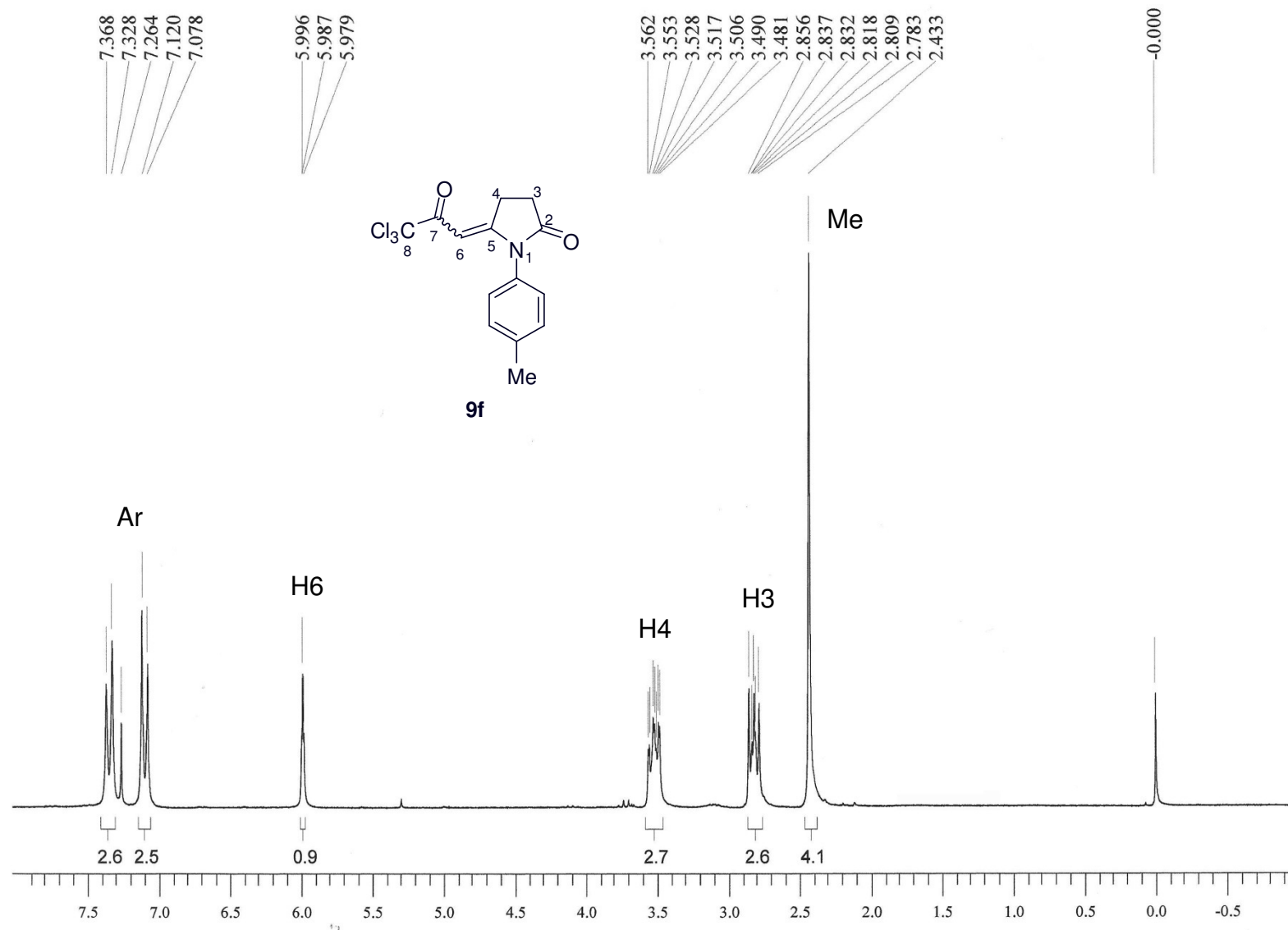


Figura 107: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(4-metilfenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9f**), em CDCl_3 .

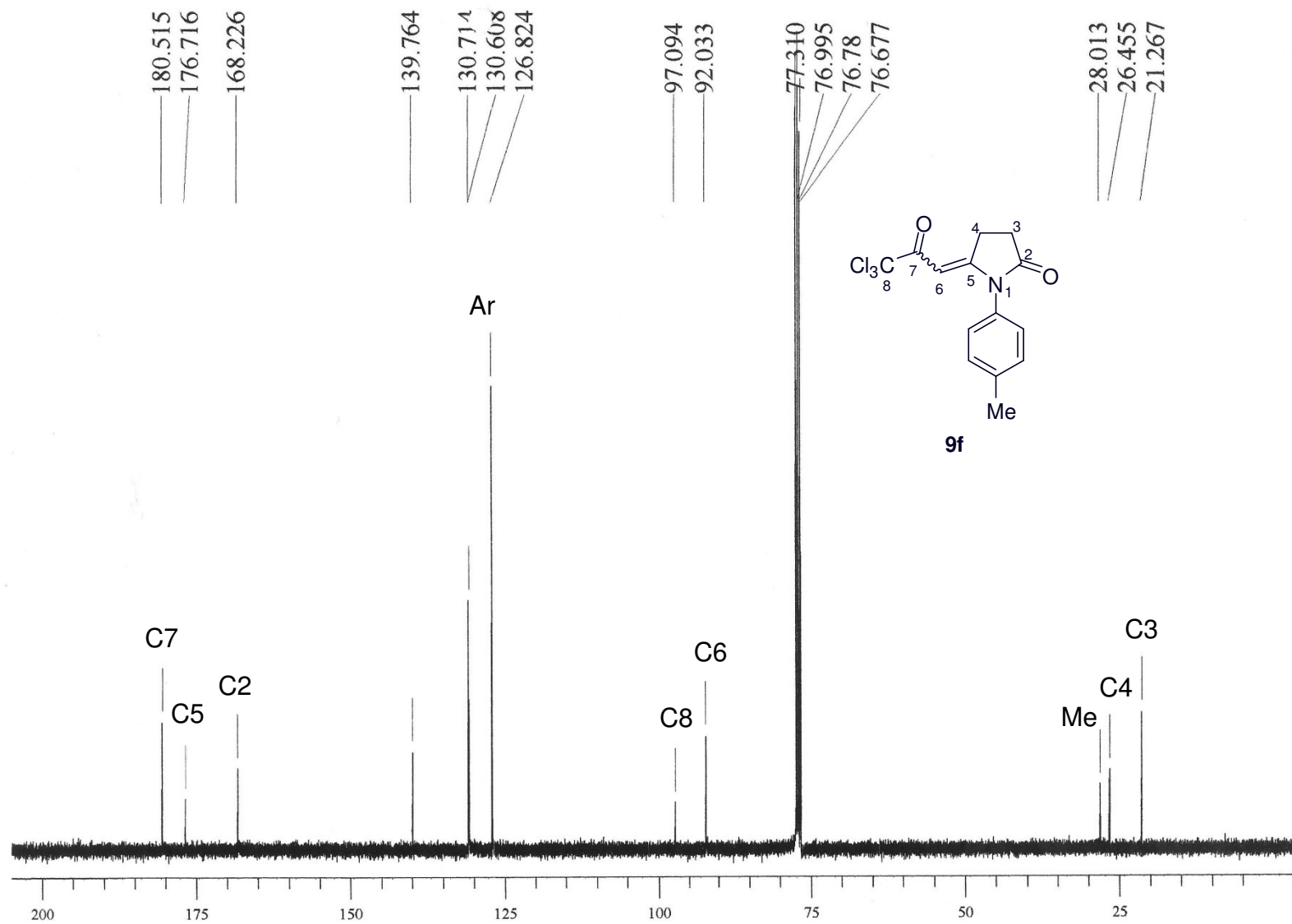


Figura 108: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(4-metilfenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9f**), em CDCl_3 .

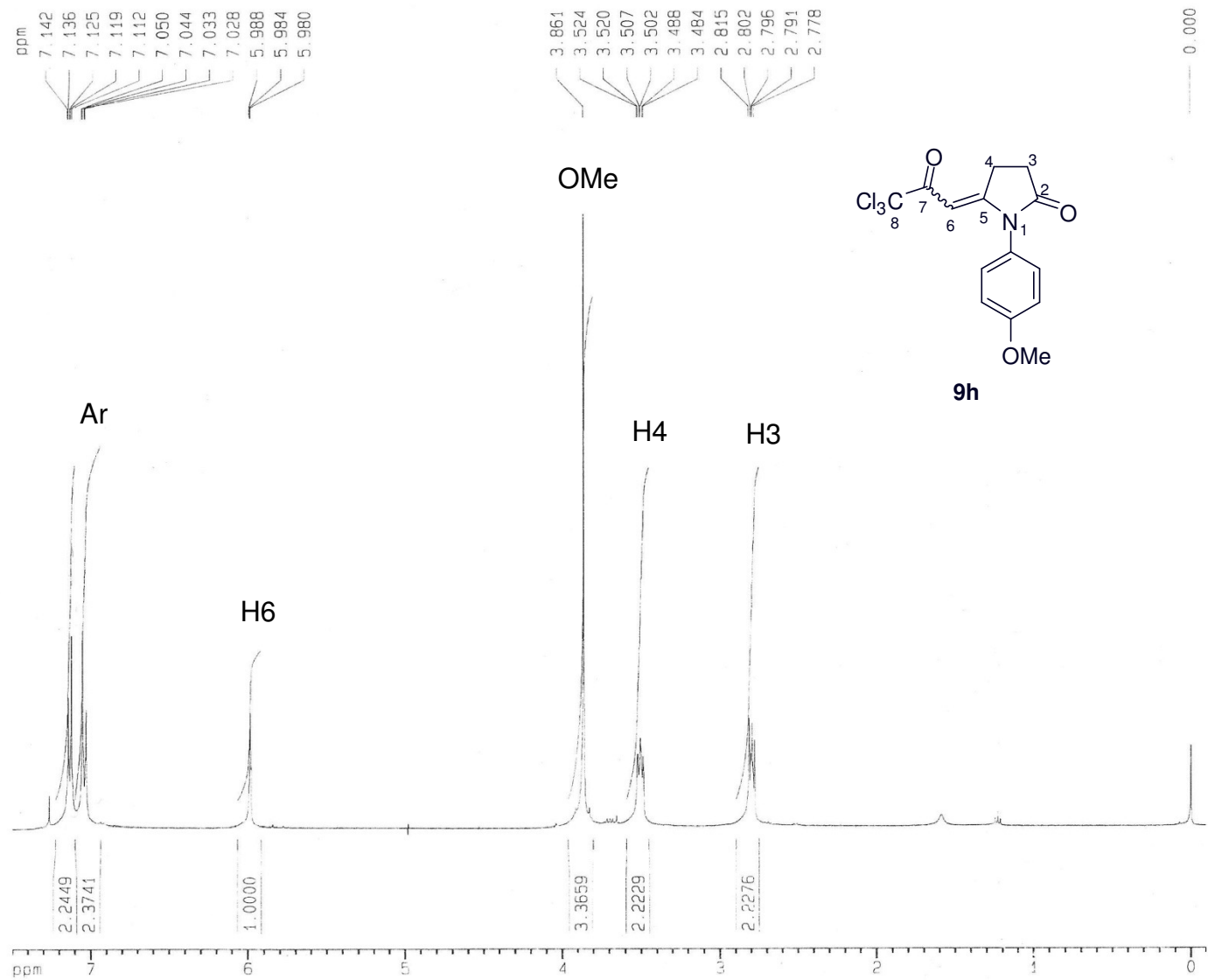


Figura 109: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9h**), em CDCl_3 .

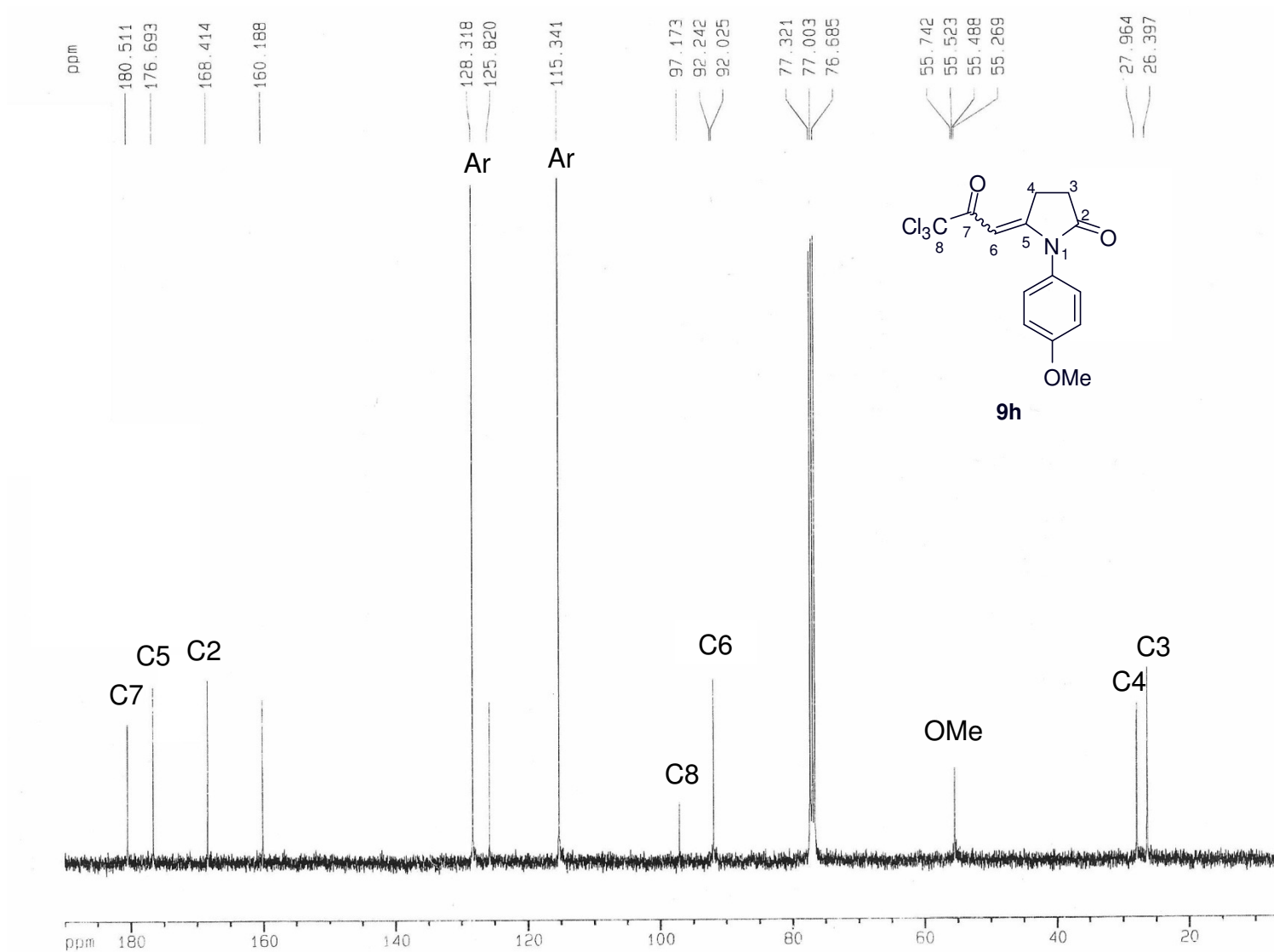


Figura 110: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(4-metoxifenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9h**), em CDCl_3 .

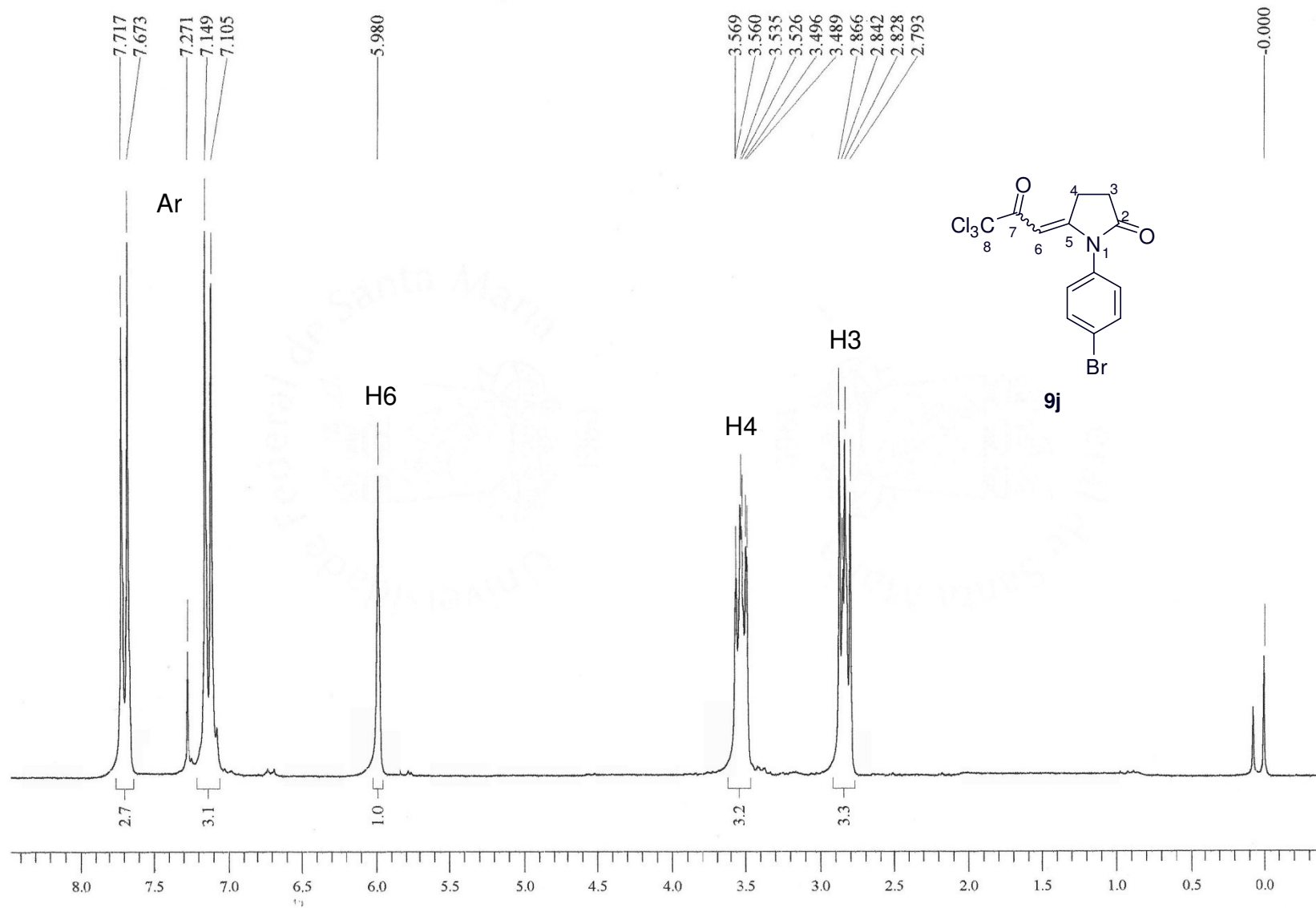


Figura 111: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9j**), em CDCl_3 .

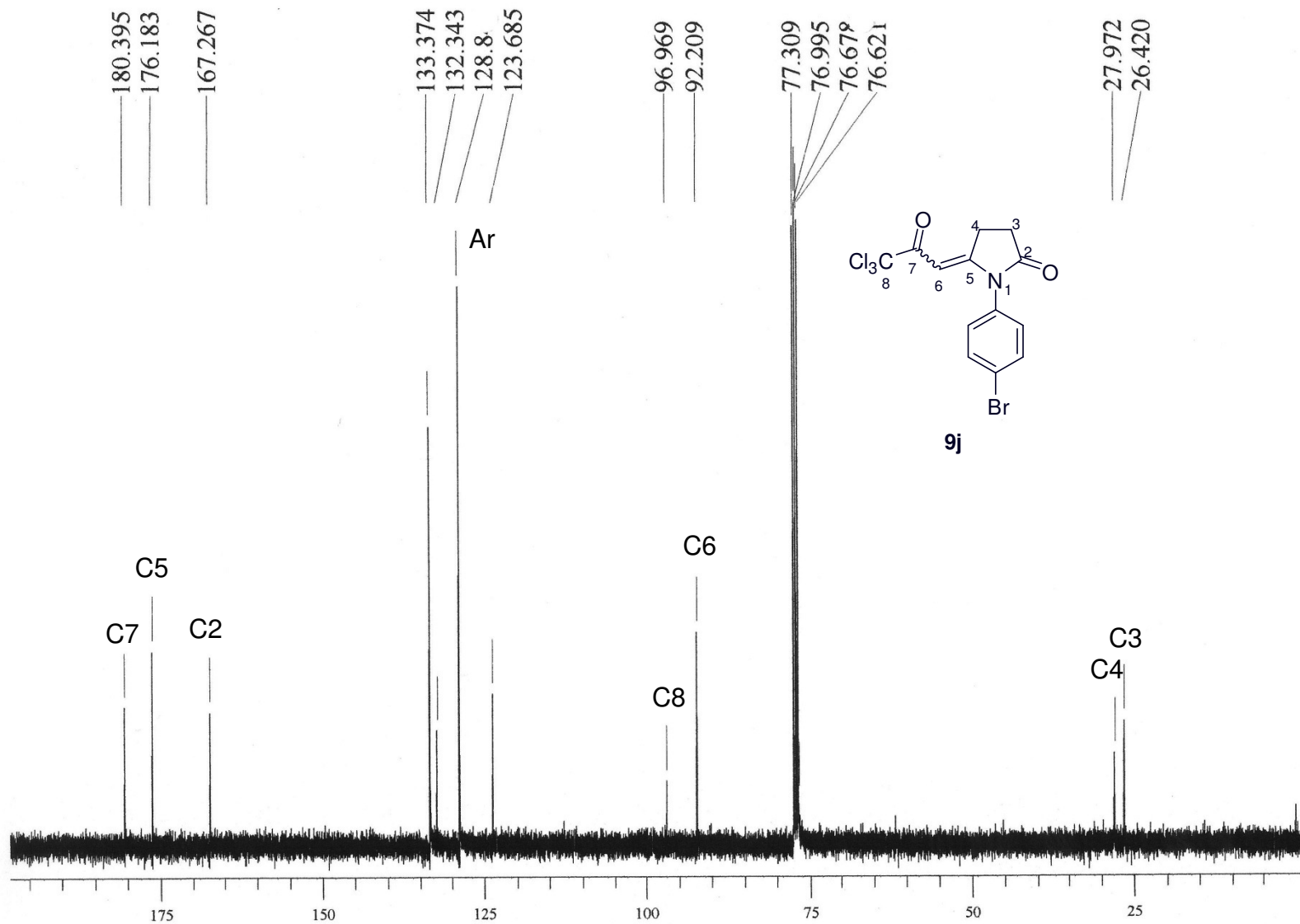


Figura 112: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**9j**), em CDCl_3 .

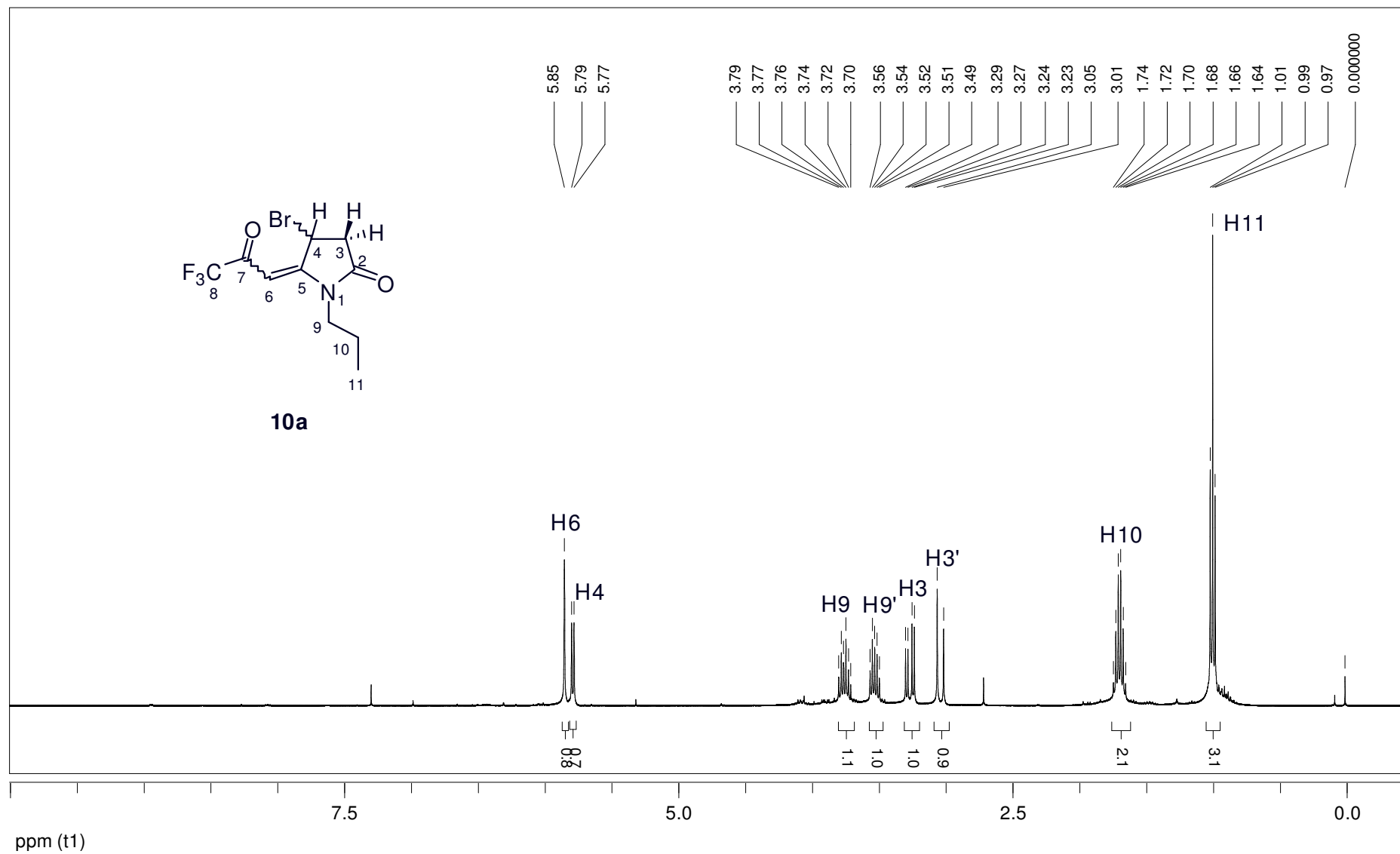


Figura 113: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10a**), em CDCl_3 .

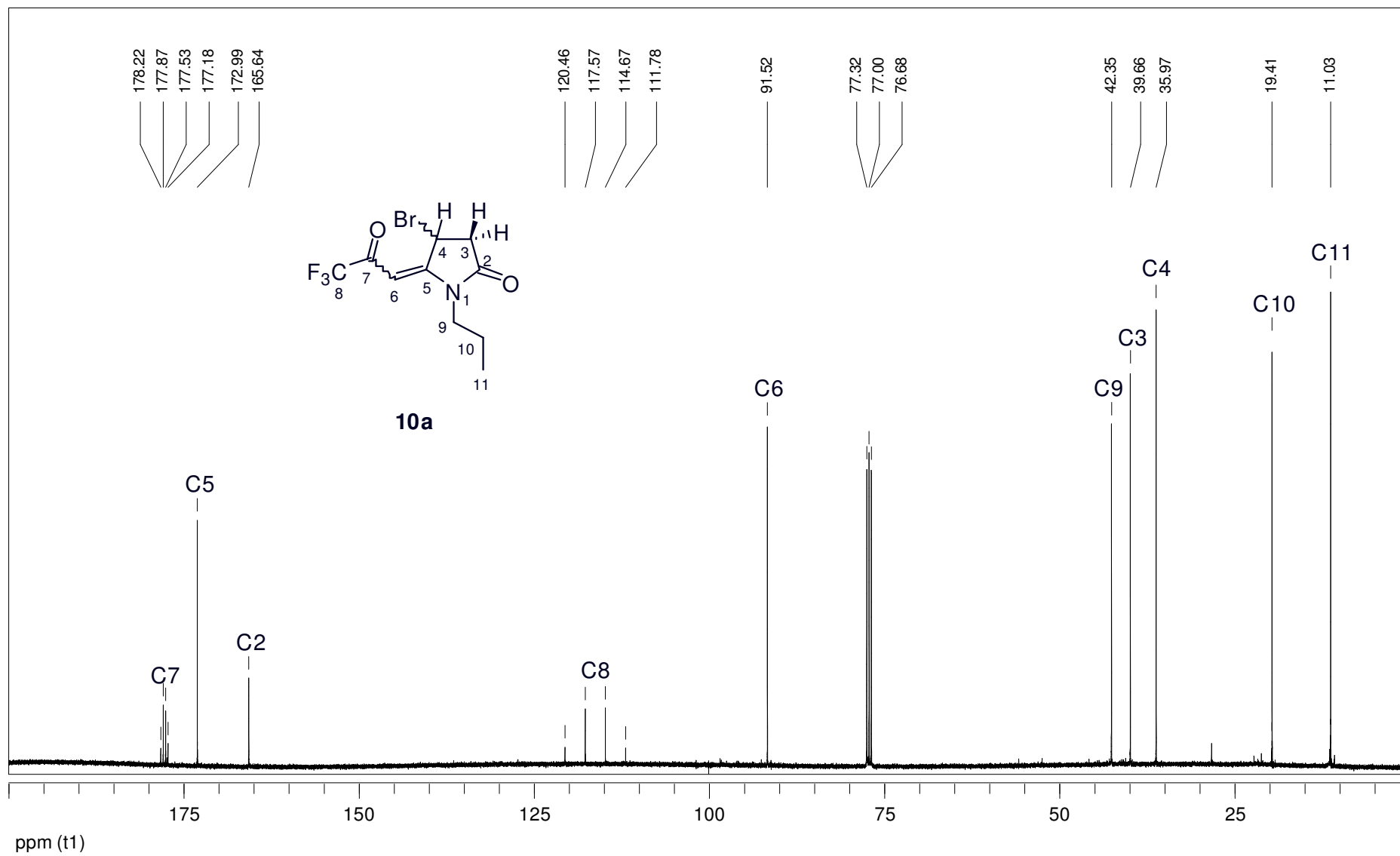


Figura 114: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10a**), em CDCl_3 .

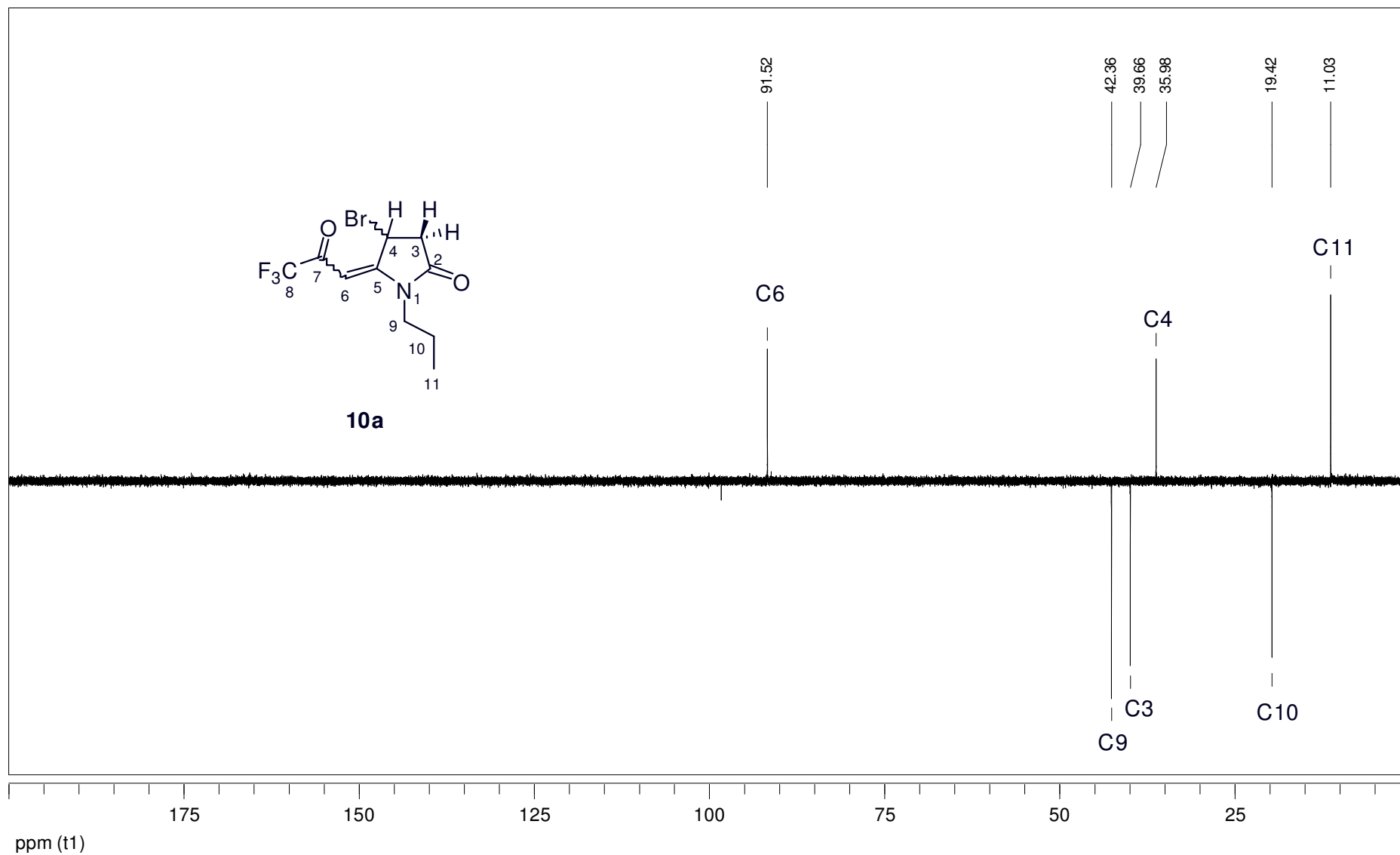


Figura 115: Espectro de RMN DEPT135 da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10a**), em CDCl_3 .

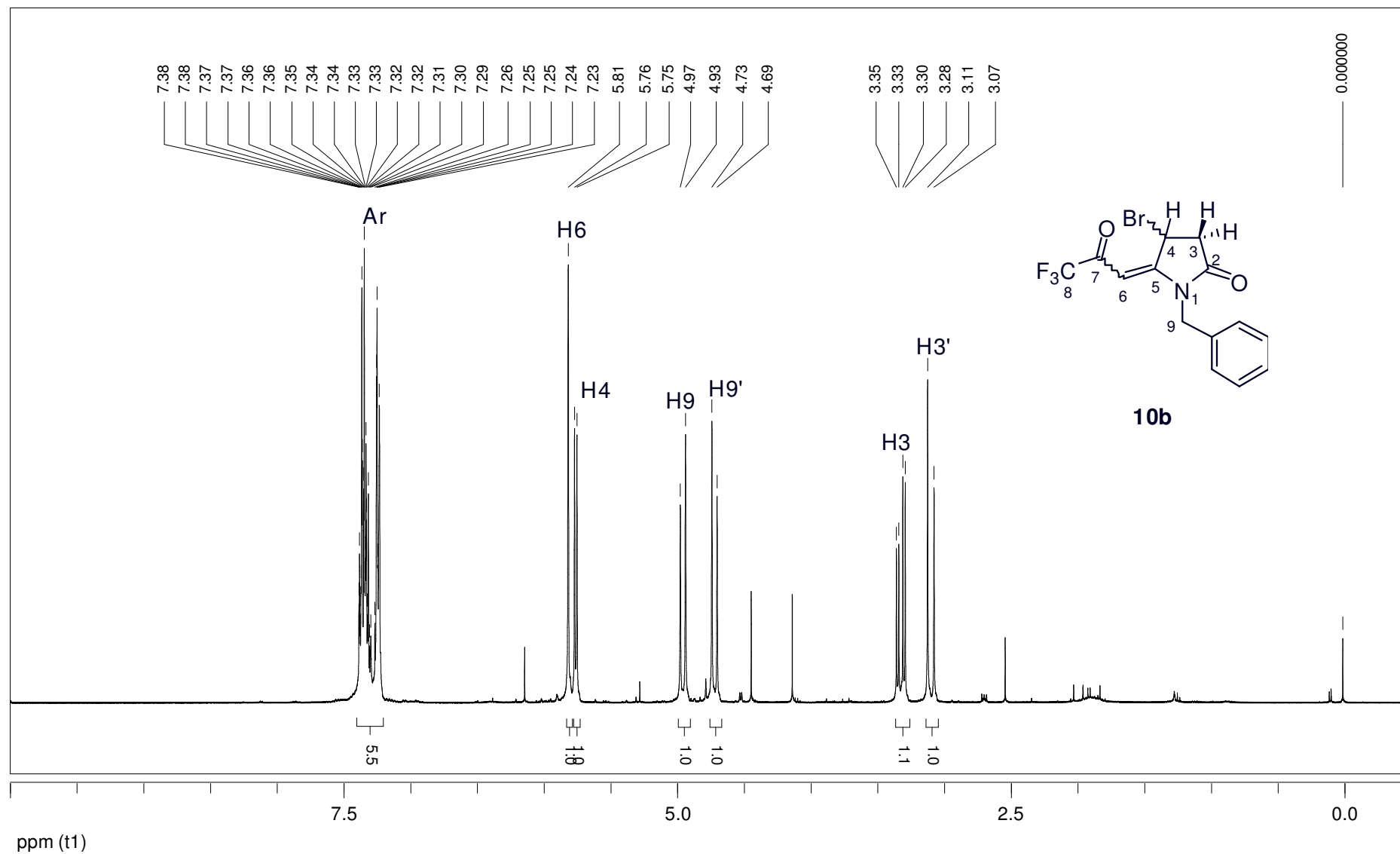


Figura 116: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10b**), em CDCl_3 .

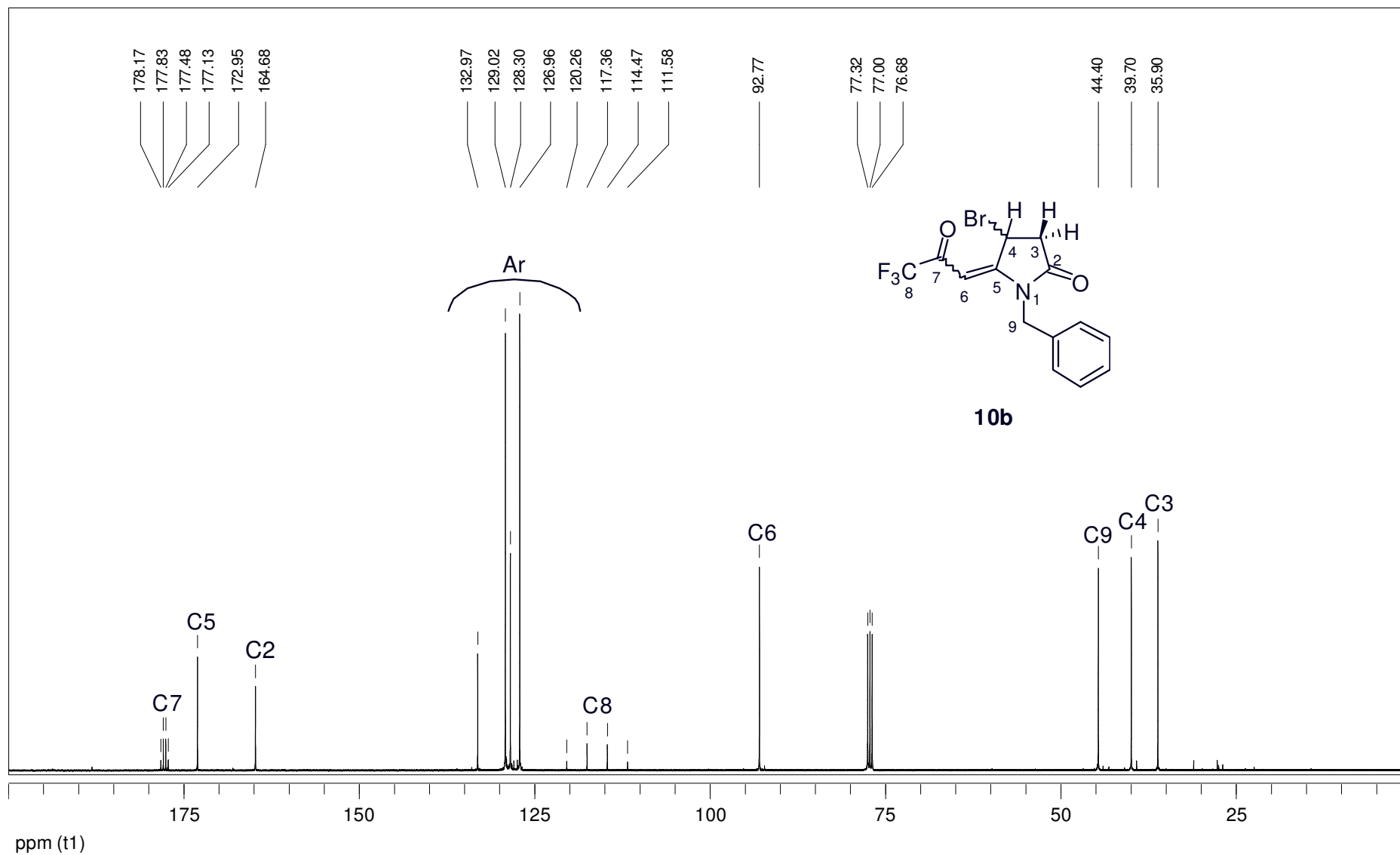


Figura 117: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10b**), em CDCl_3 .

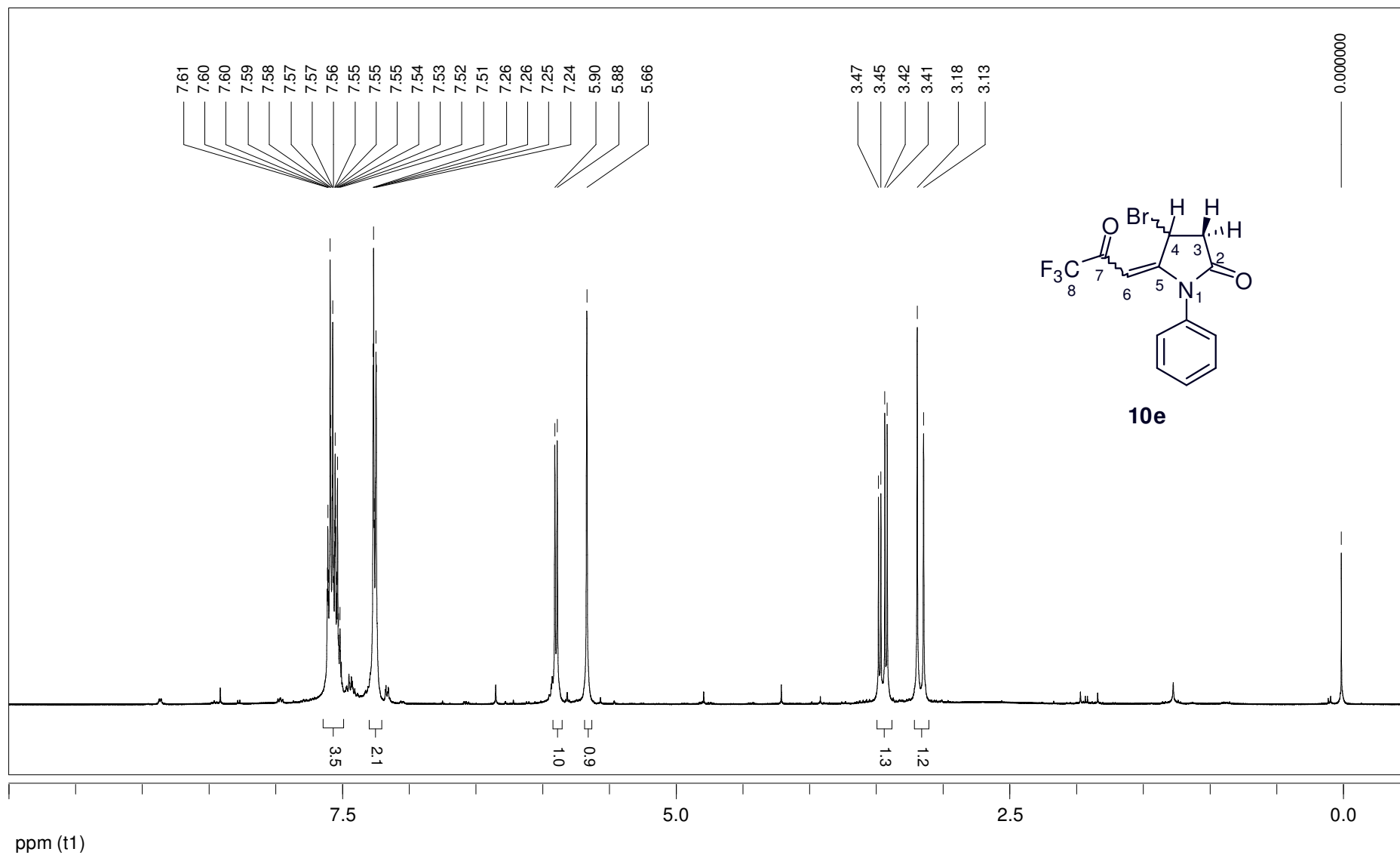


Figura 118: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 4-bromo-1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10e**), em CDCl_3 .

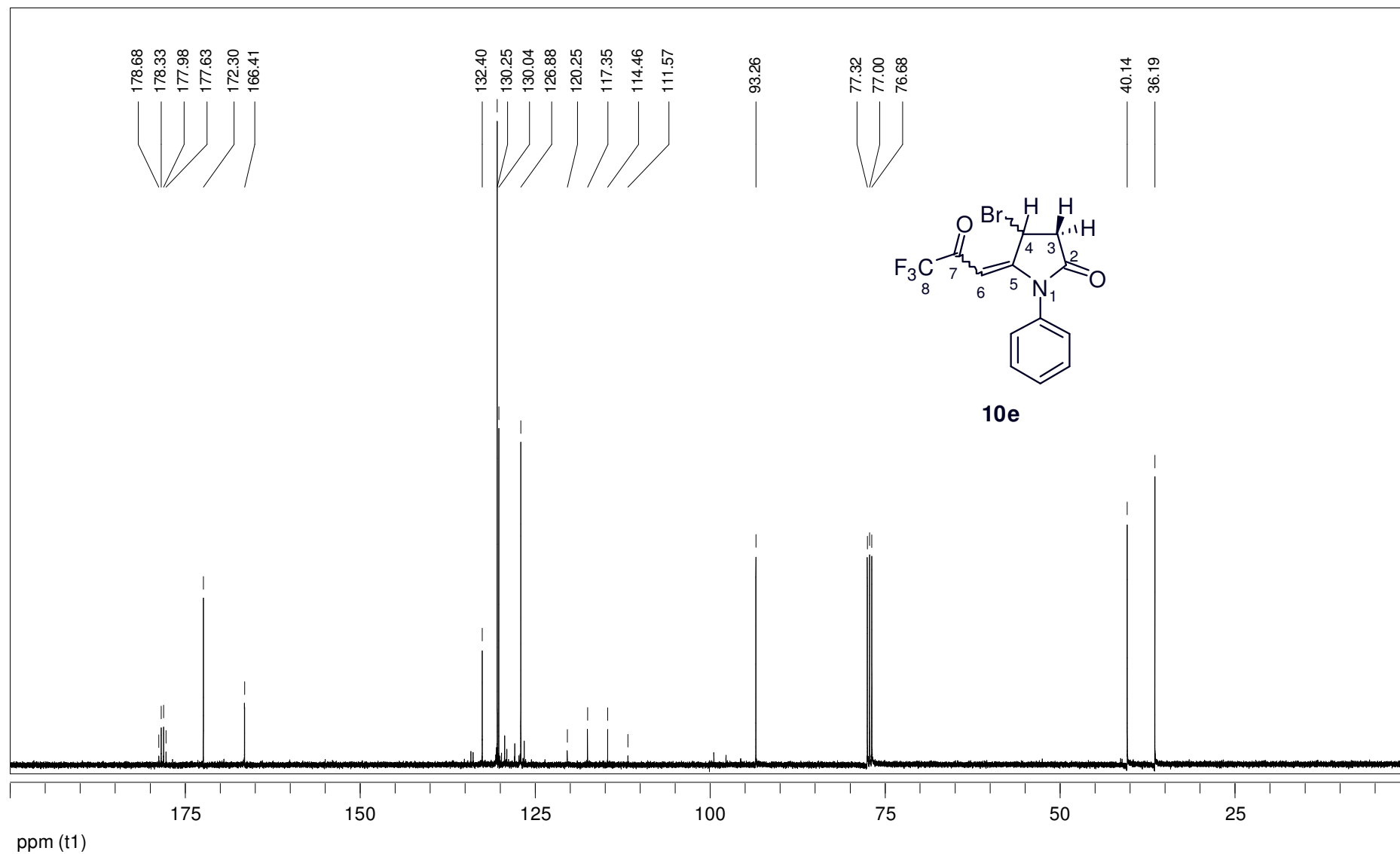


Figura 119: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 4-bromo-1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10e**), em CDCl_3 .

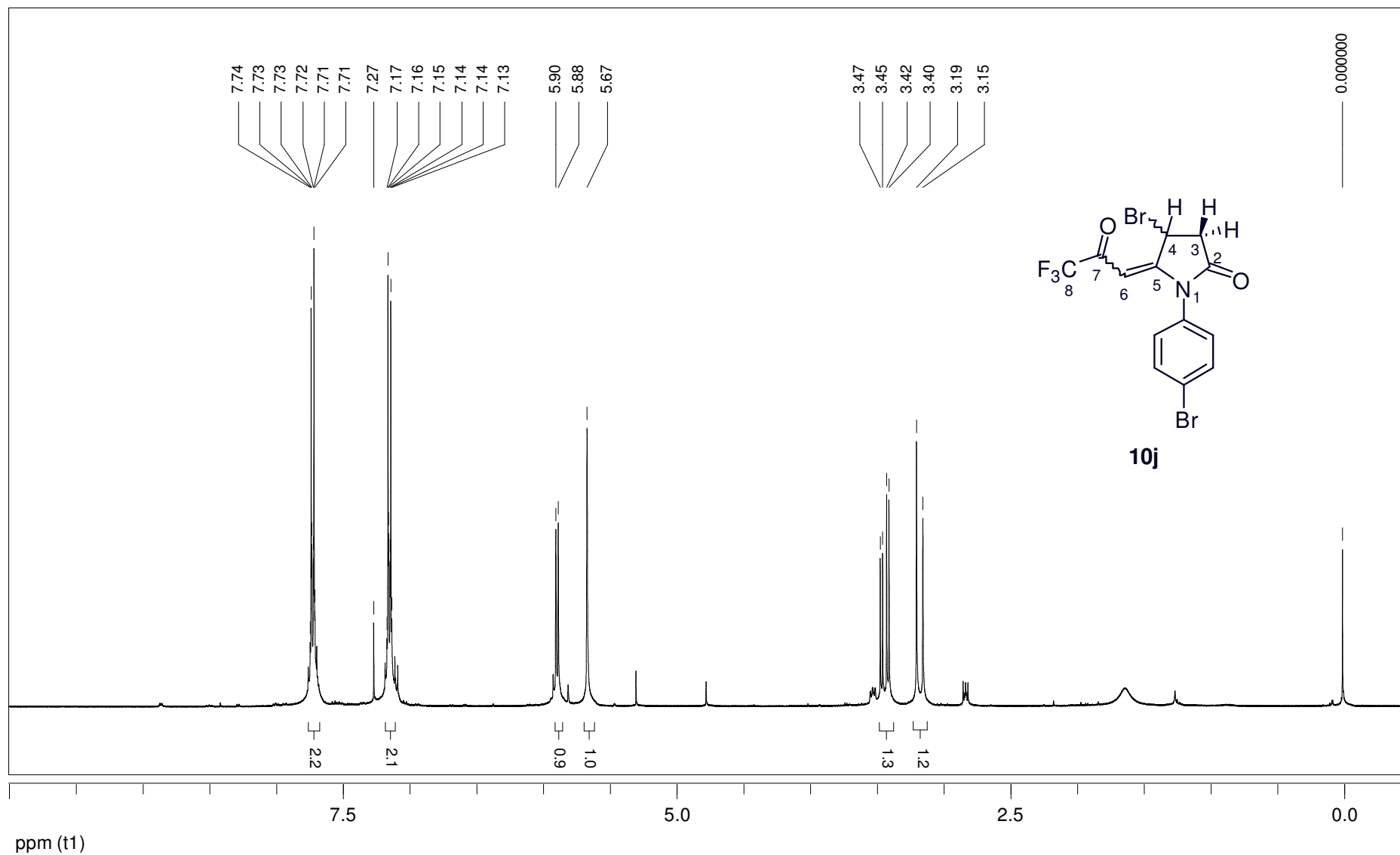


Figura 120: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz da 4-bromo-1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10j**), em CDCl₃.

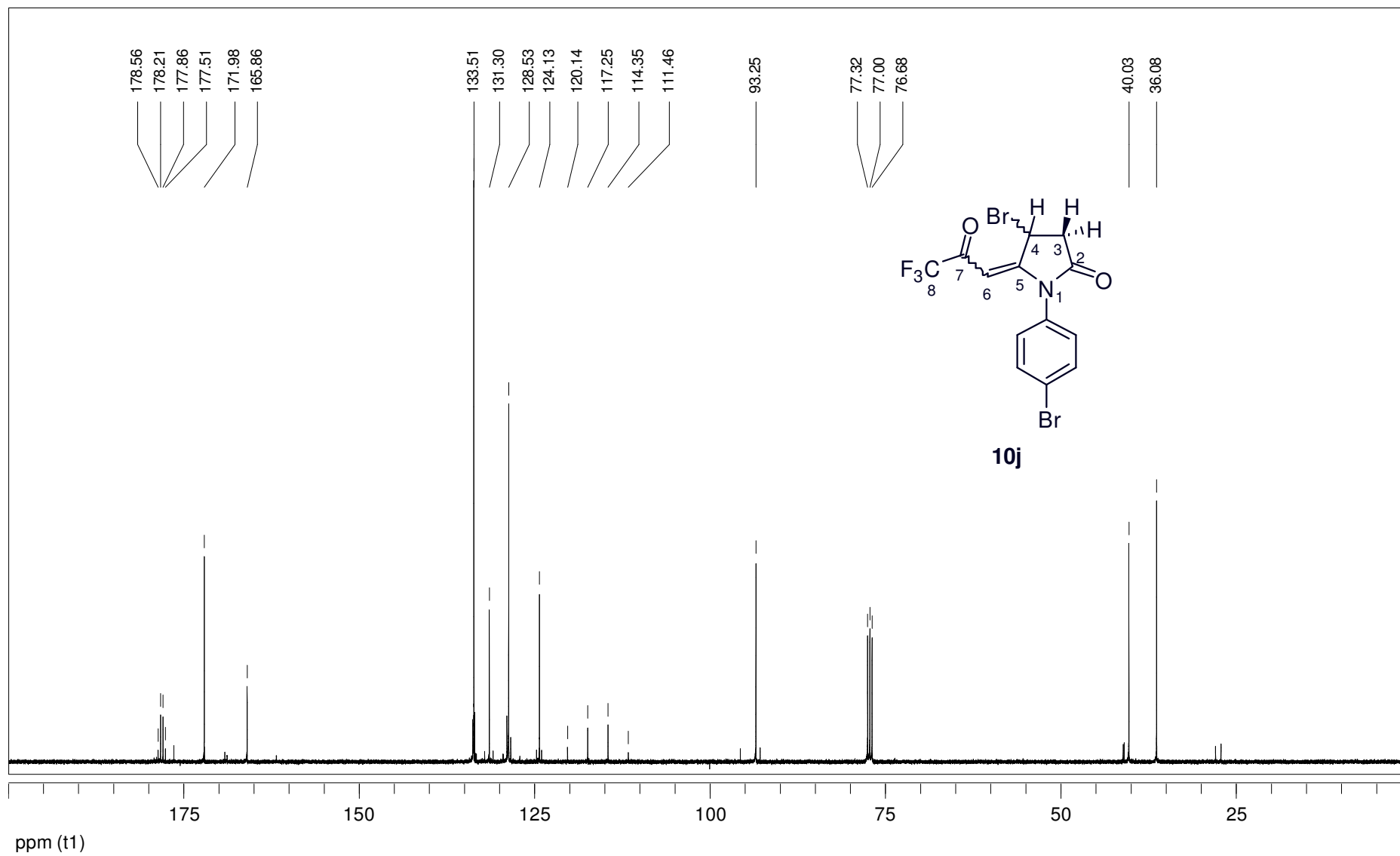


Figura 121: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 4-bromo-1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**10j**), em CDCl_3 .

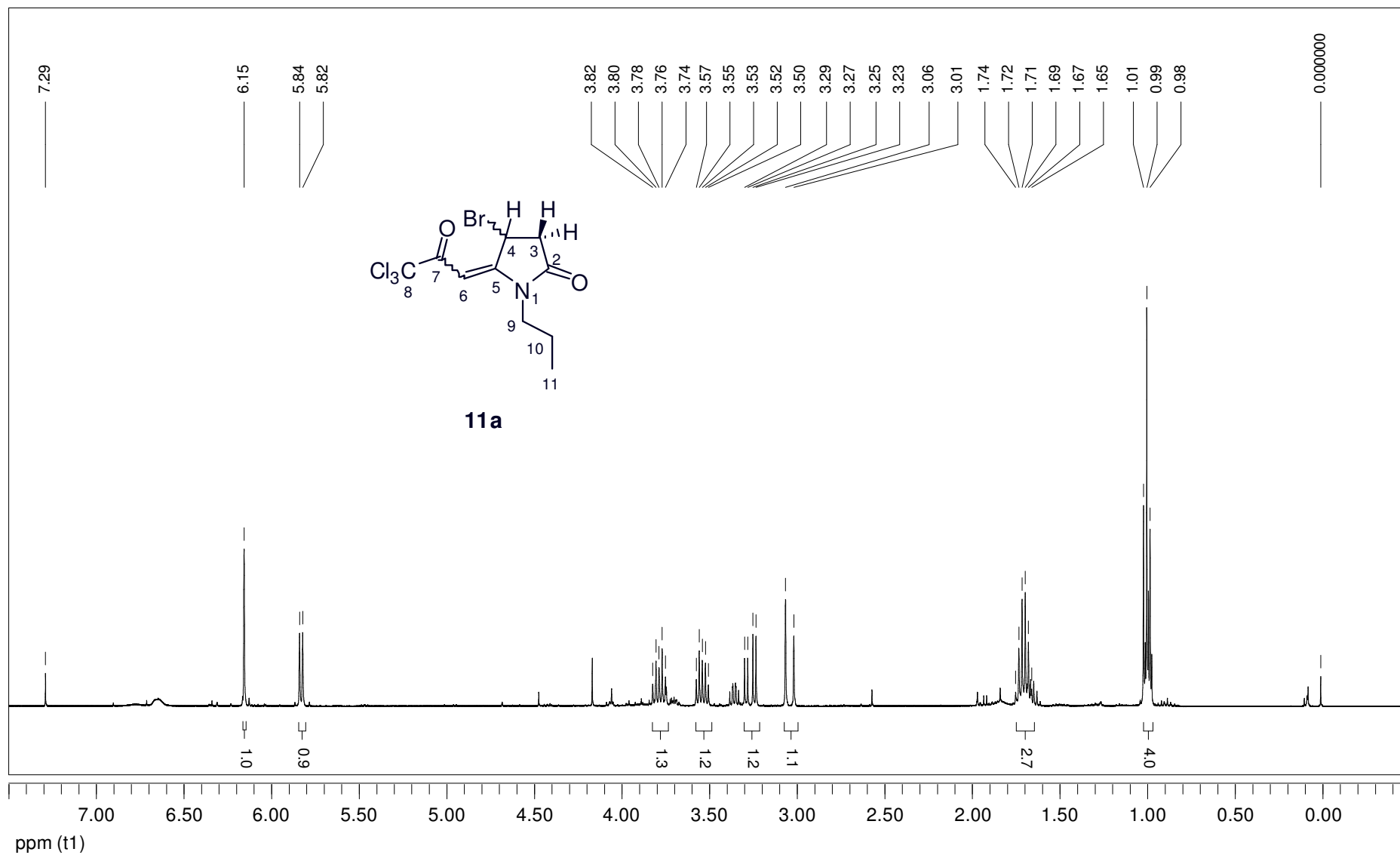


Figura 122: Espectro de RMN ¹H a 400 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11a**), em CDCl₃.

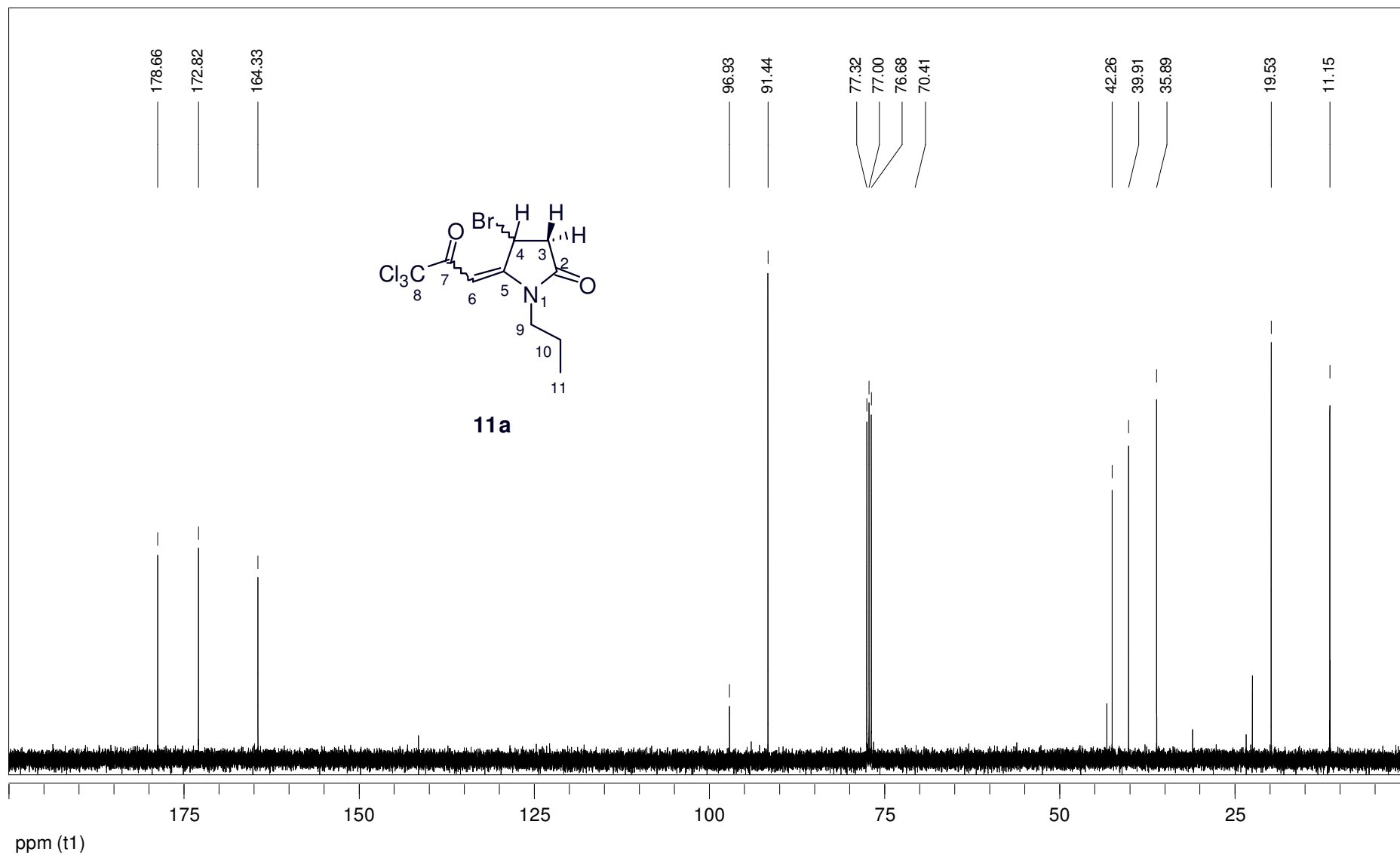


Figura 123: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11a**), em CDCl_3 .

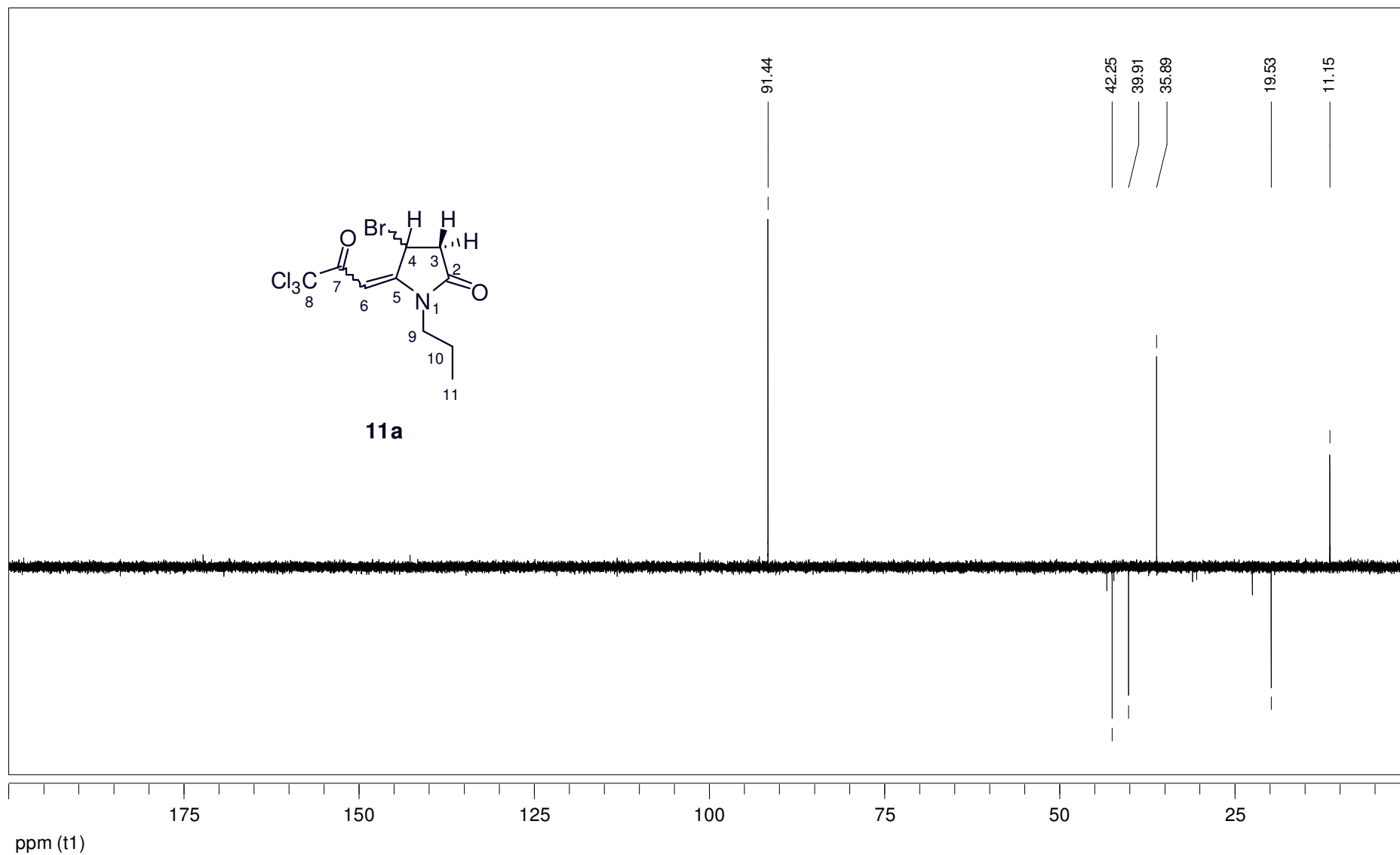


Figura 124: Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz da 1-propil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11a**), em CDCl_3 .

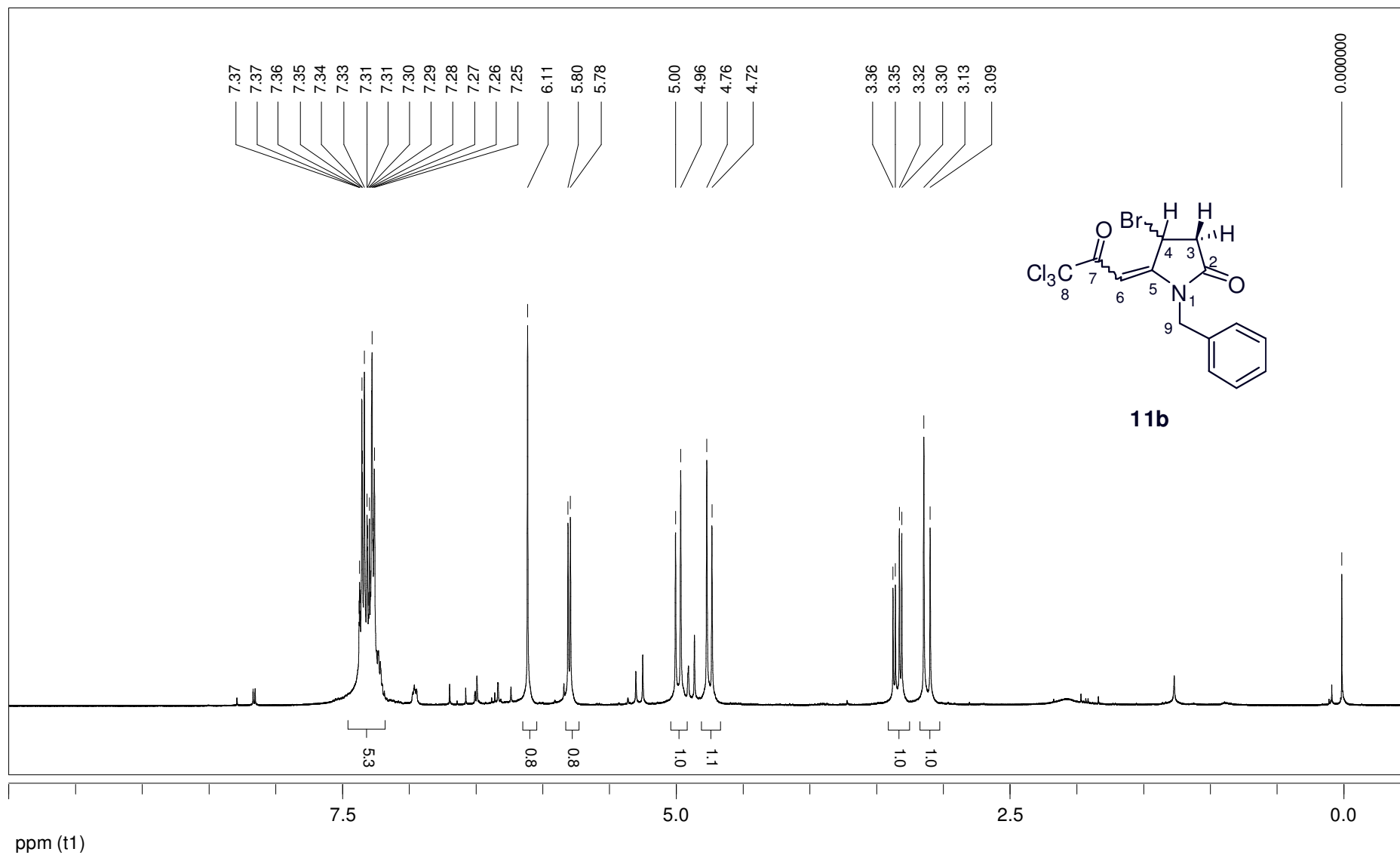


Figura 125: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11b**), em CDCl_3 .

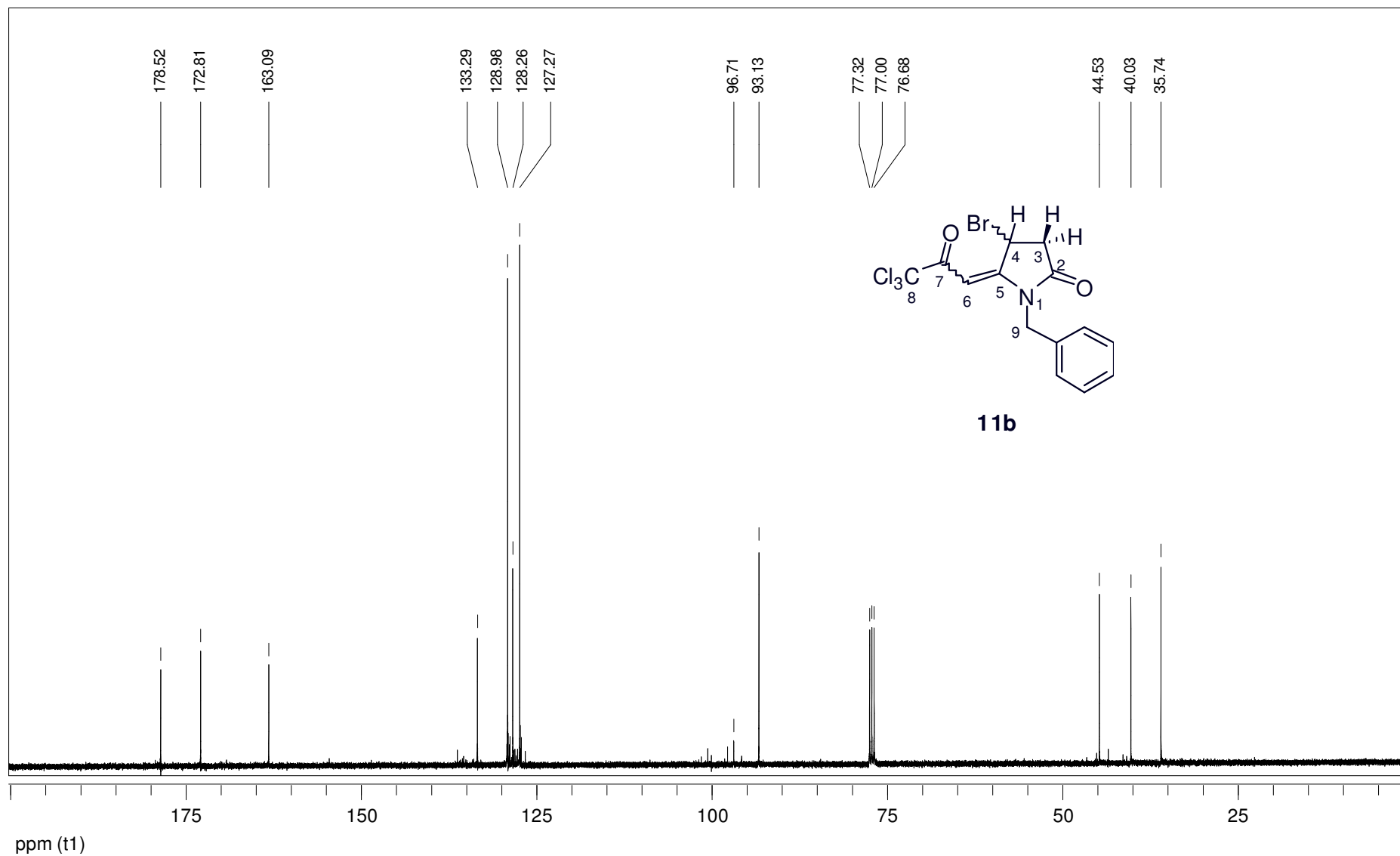


Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-benzil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11b**), em CDCl_3 .

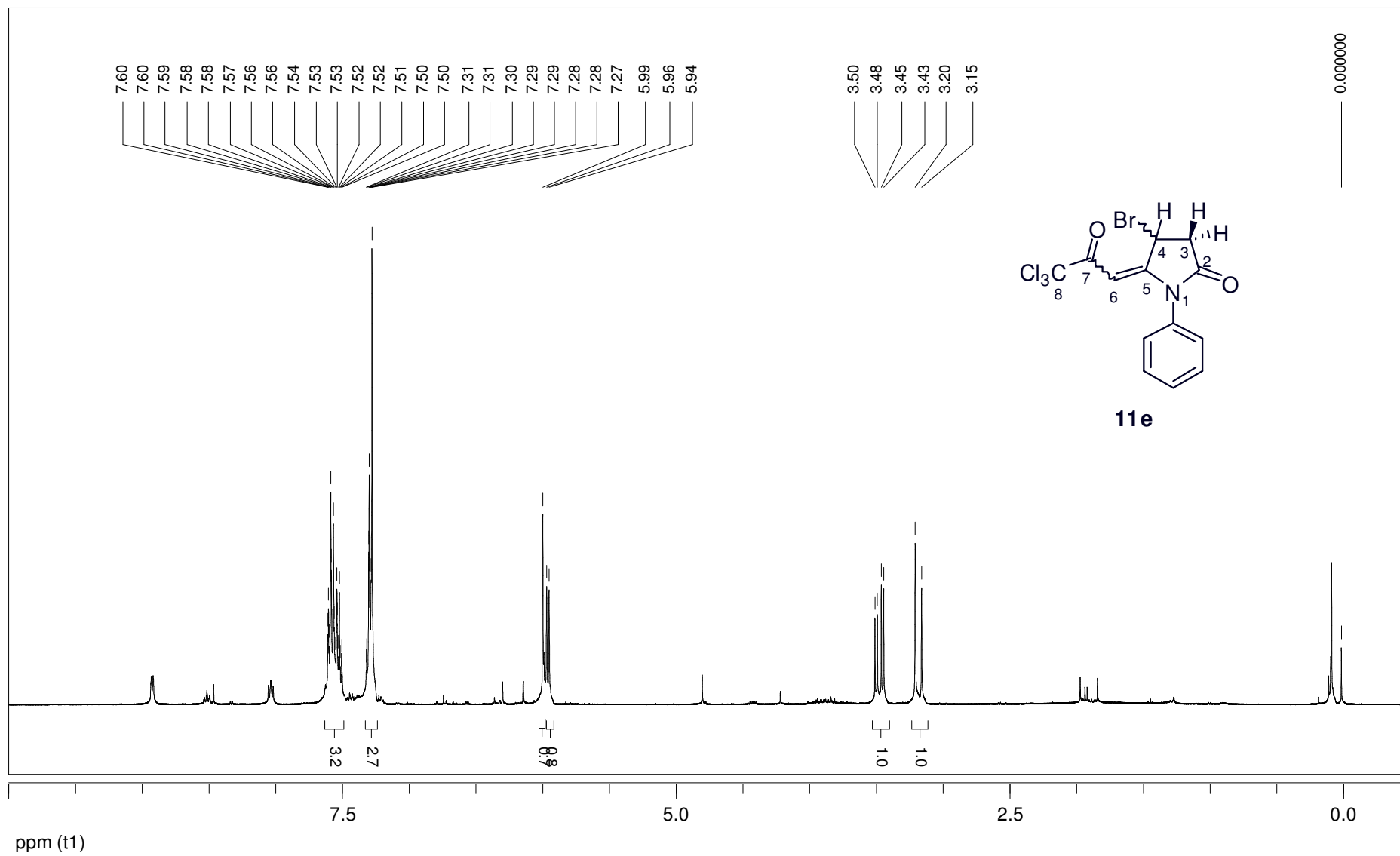


Figura 127: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-fenil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11e**), em CDCl_3 .

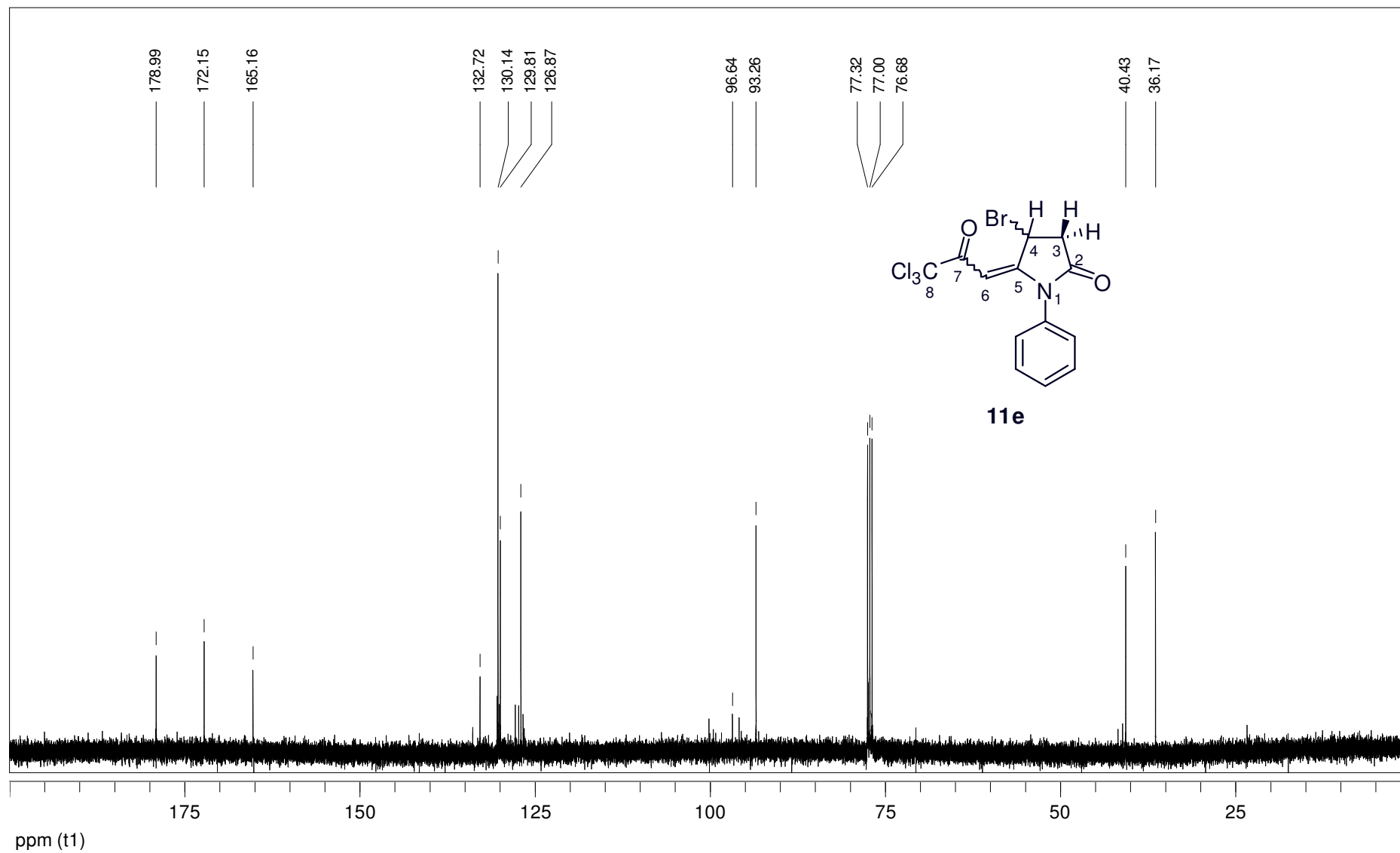


Figura 128: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-fenil-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11e**), em CDCl_3 .

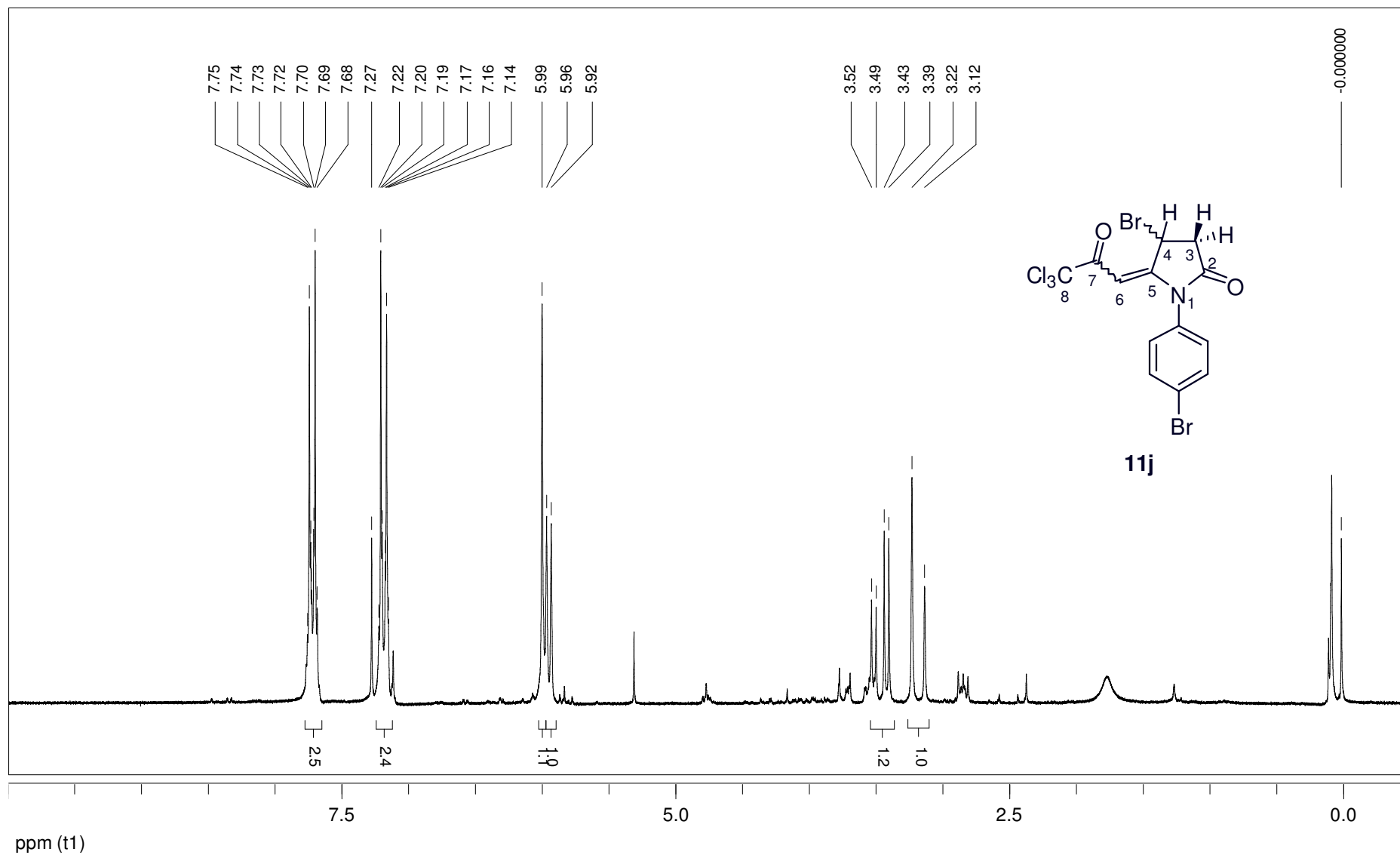


Figura 129: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz da 1-(4-bromofenil)-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11j**), em CDCl_3 .

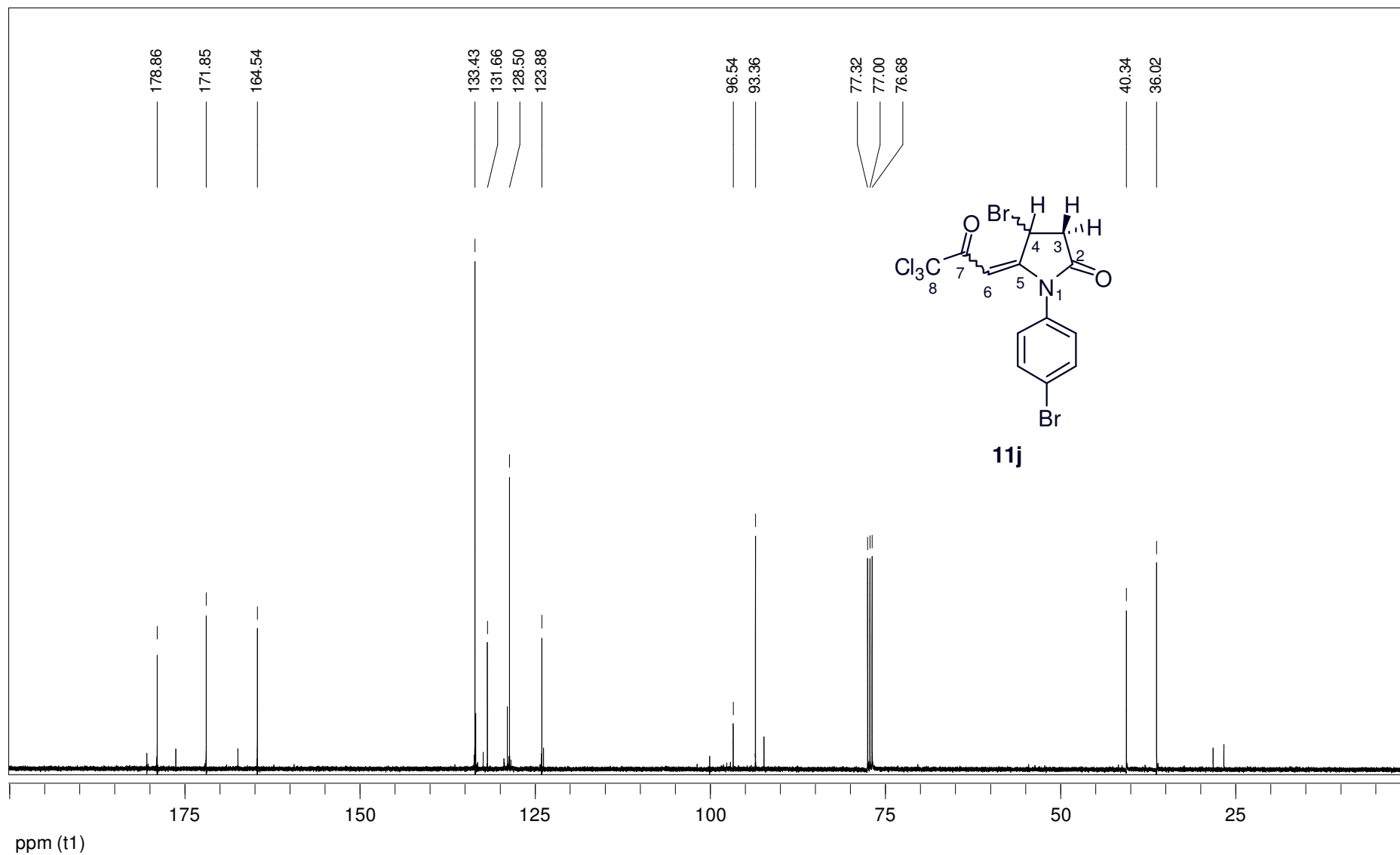


Figura 130: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-4-bromo-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-ona (**11j**), em CDCl_3 .

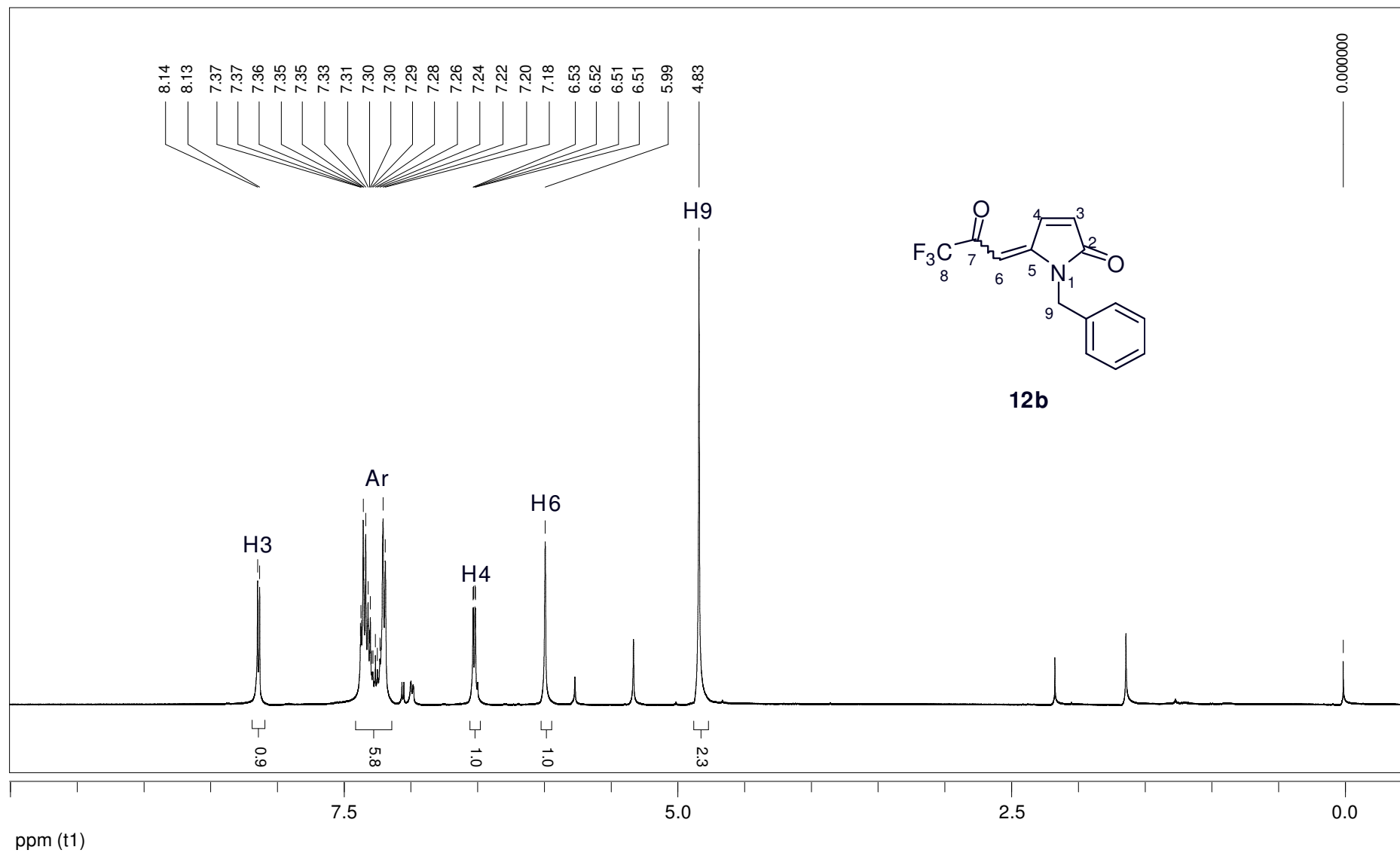


Figura 131: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**12b**), em CDCl_3 .

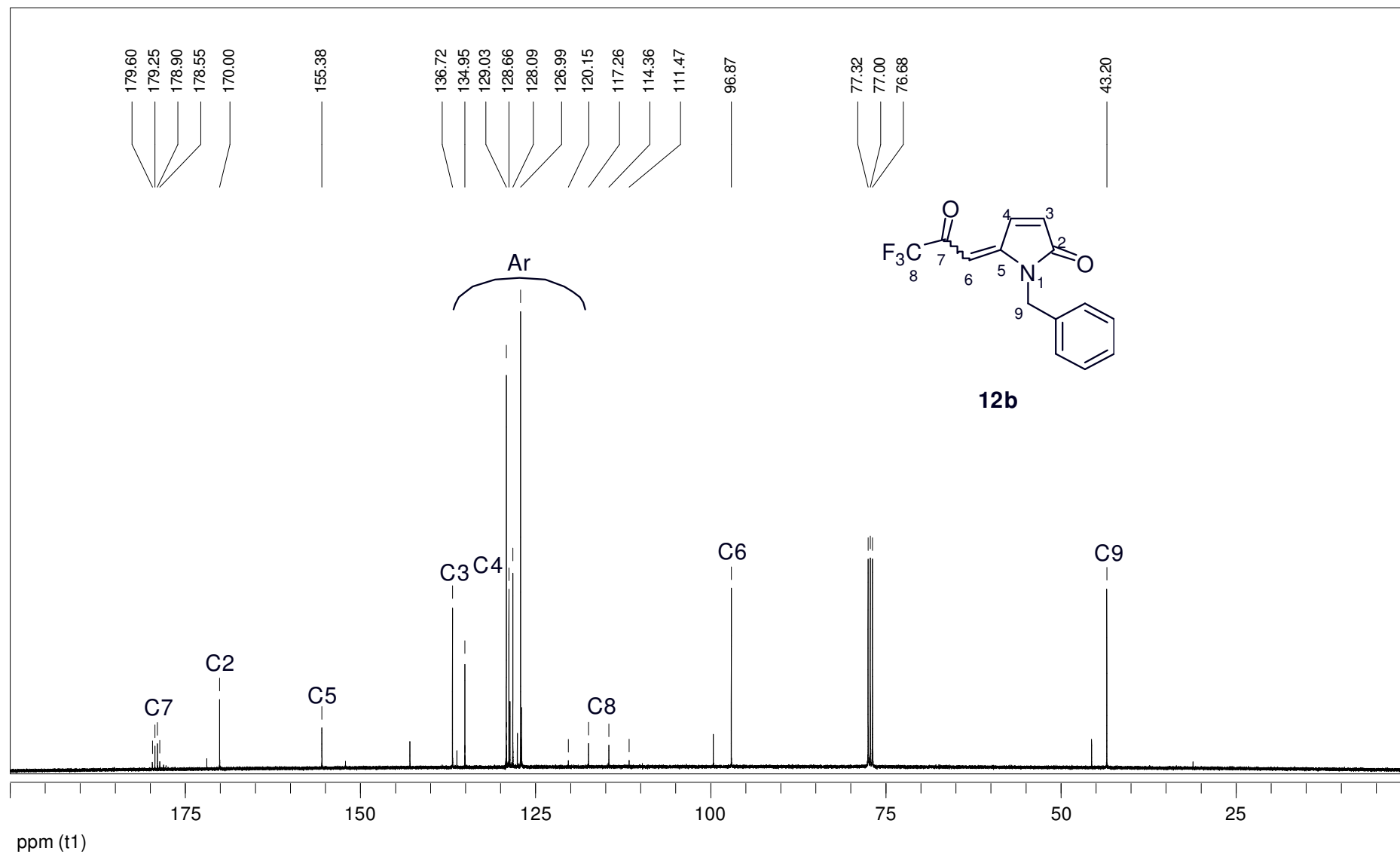


Figura 132: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**12b**), em CDCl_3 .

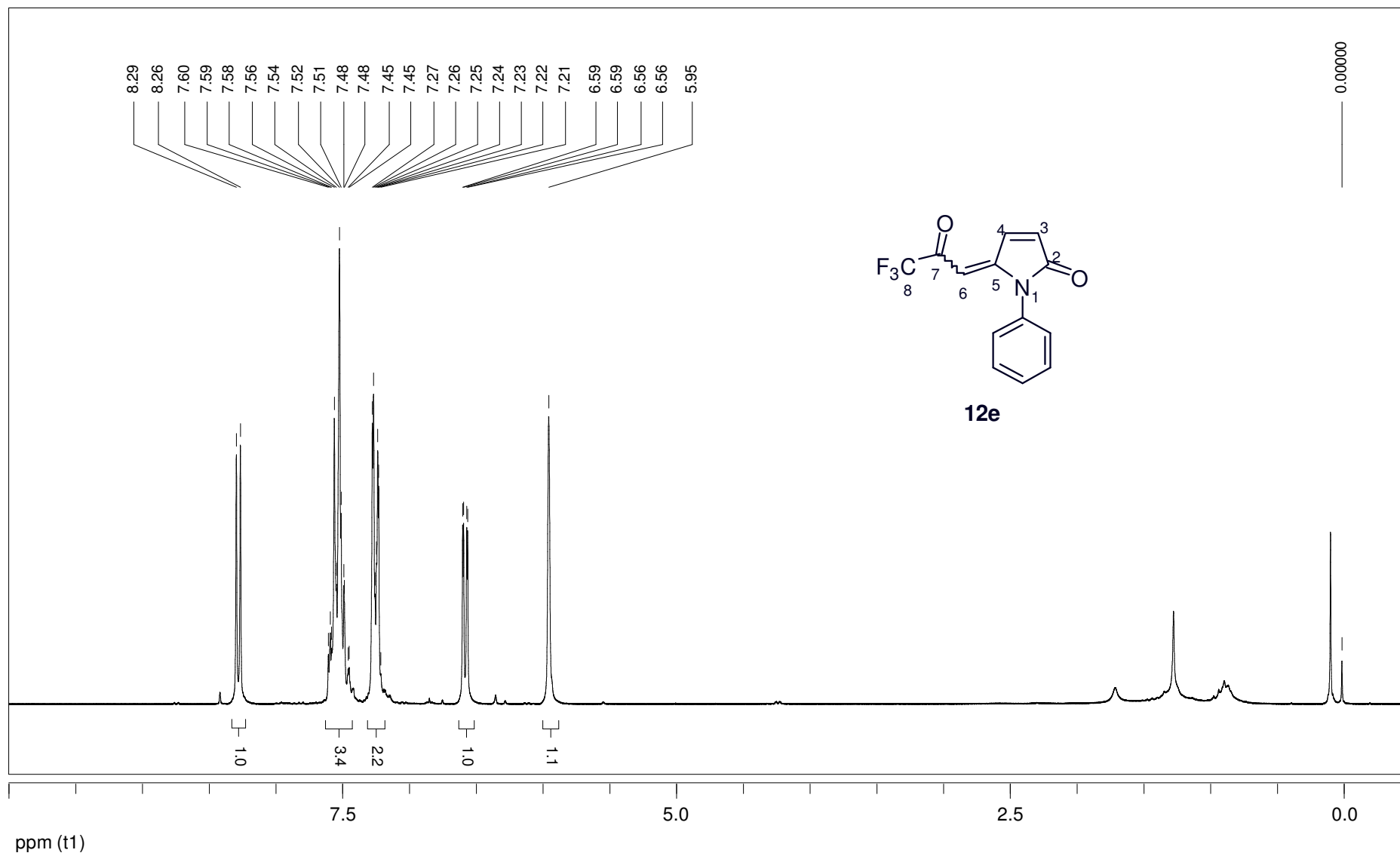


Figura 133: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**12e**), em CDCl_3 .

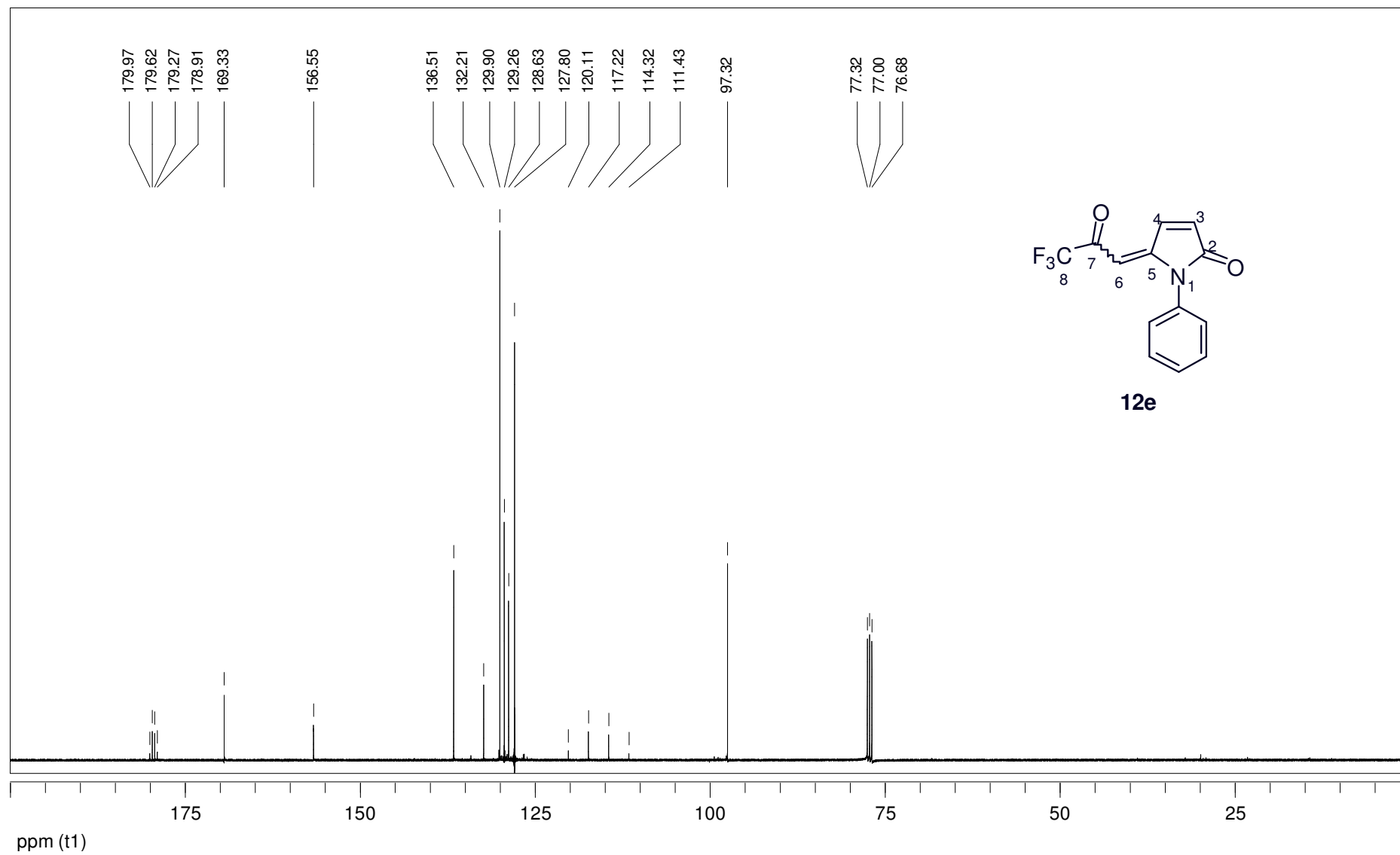


Figura 134: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**12e**), em CDCl_3 .

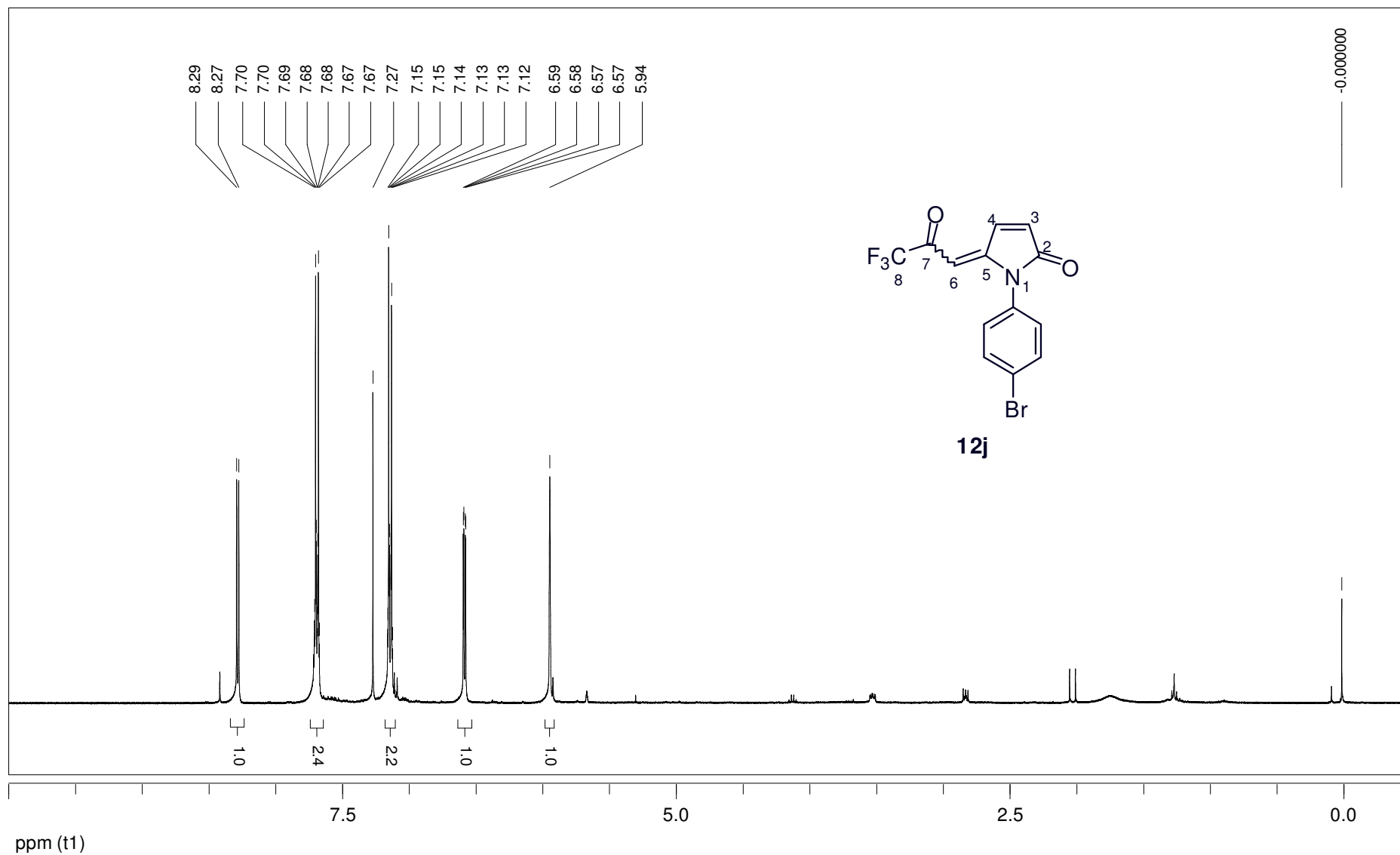


Figura 135: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**12j**), em CDCl_3 .

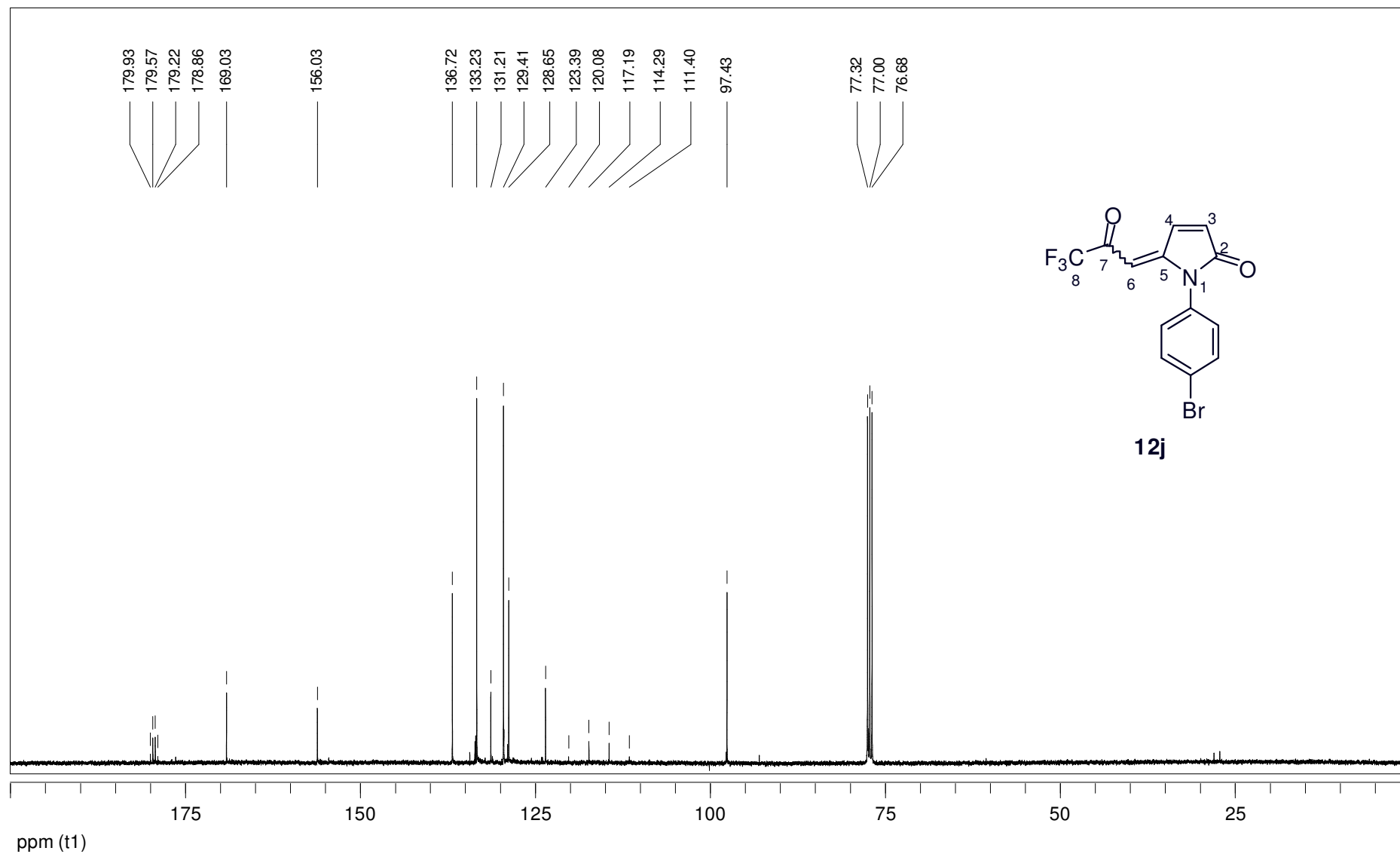


Figura 136: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**12j**), em CDCl_3 .

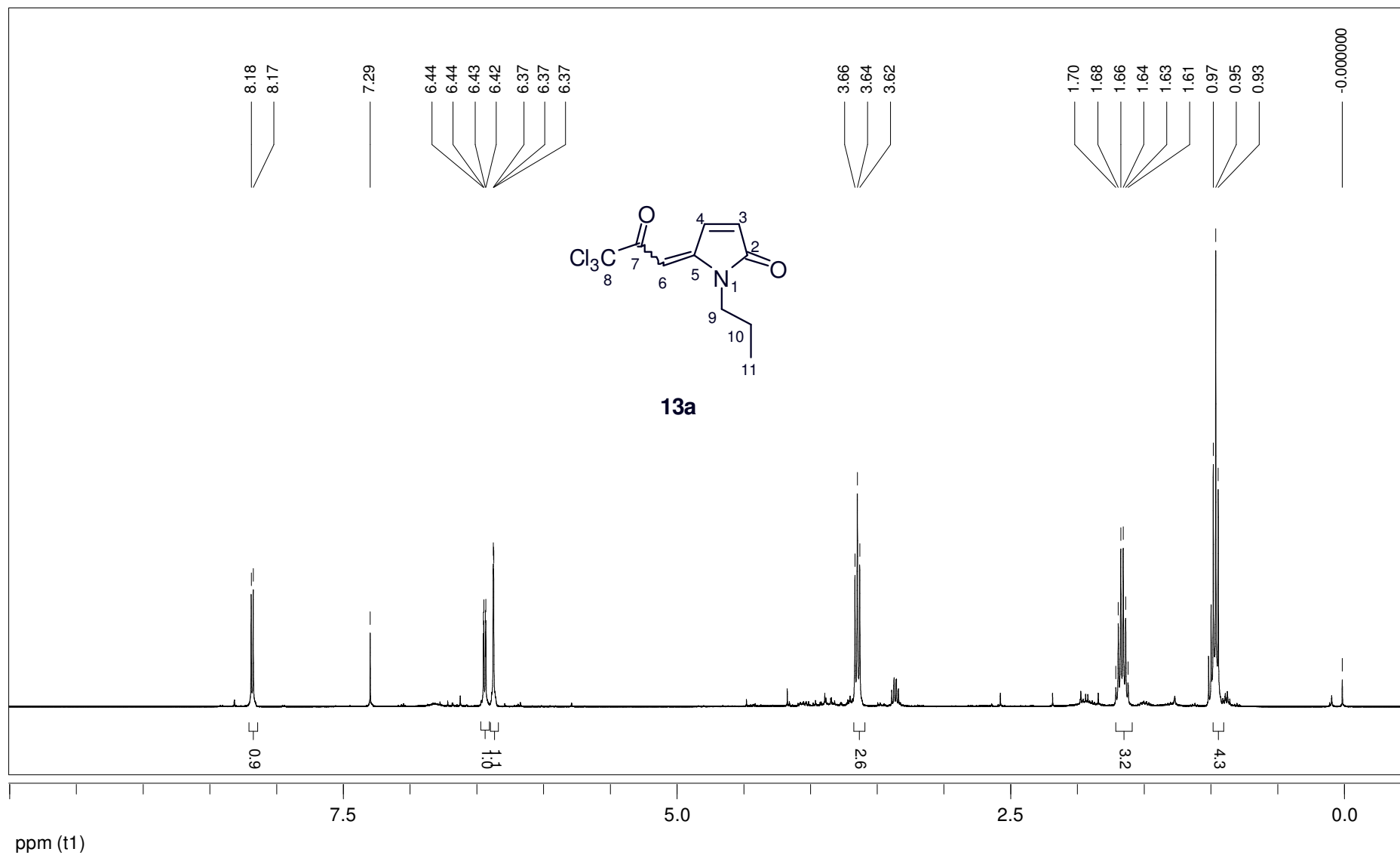


Figura 137: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13a**), em CDCl_3 .

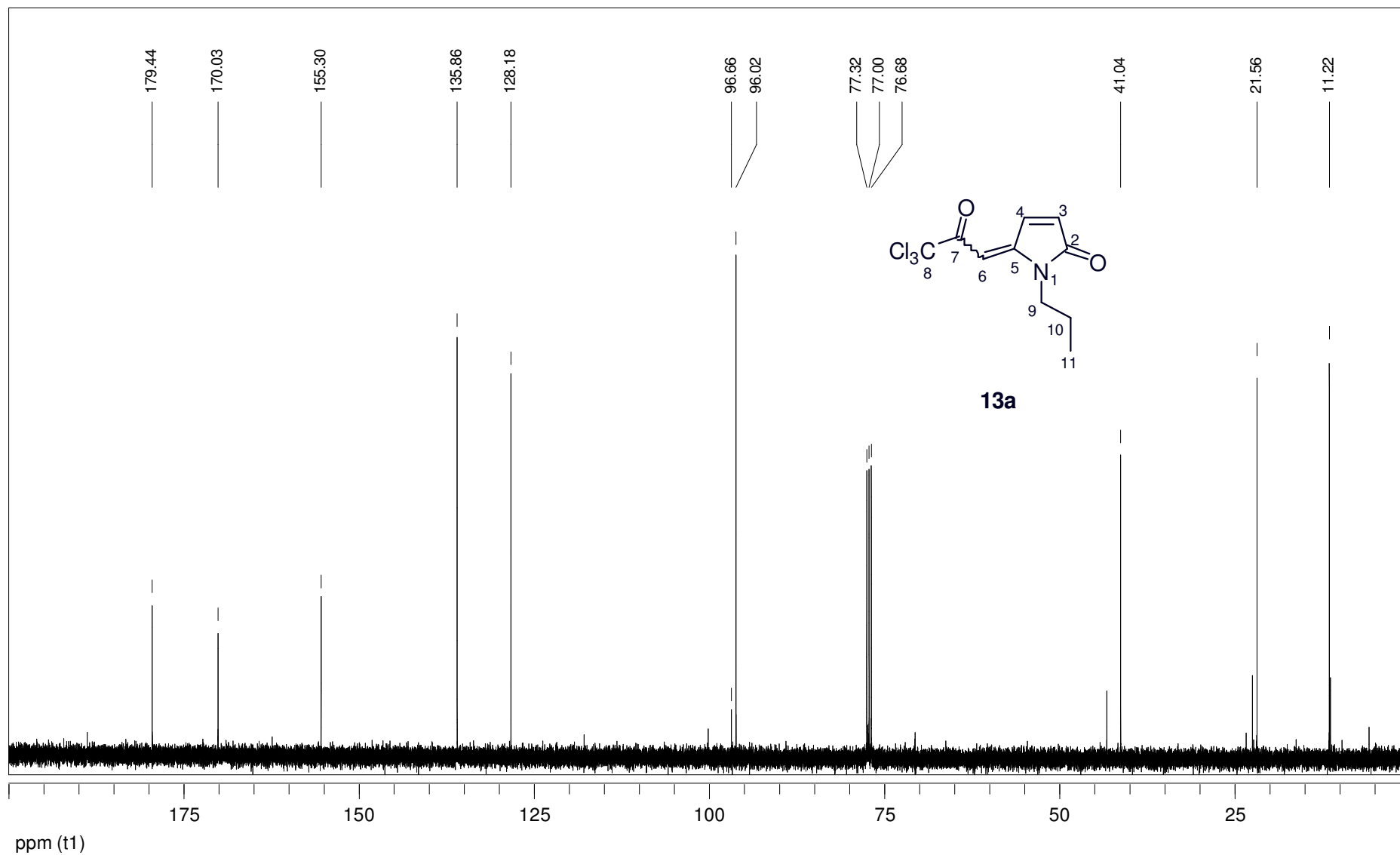


Figura 138: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13a**), em CDCl_3 .

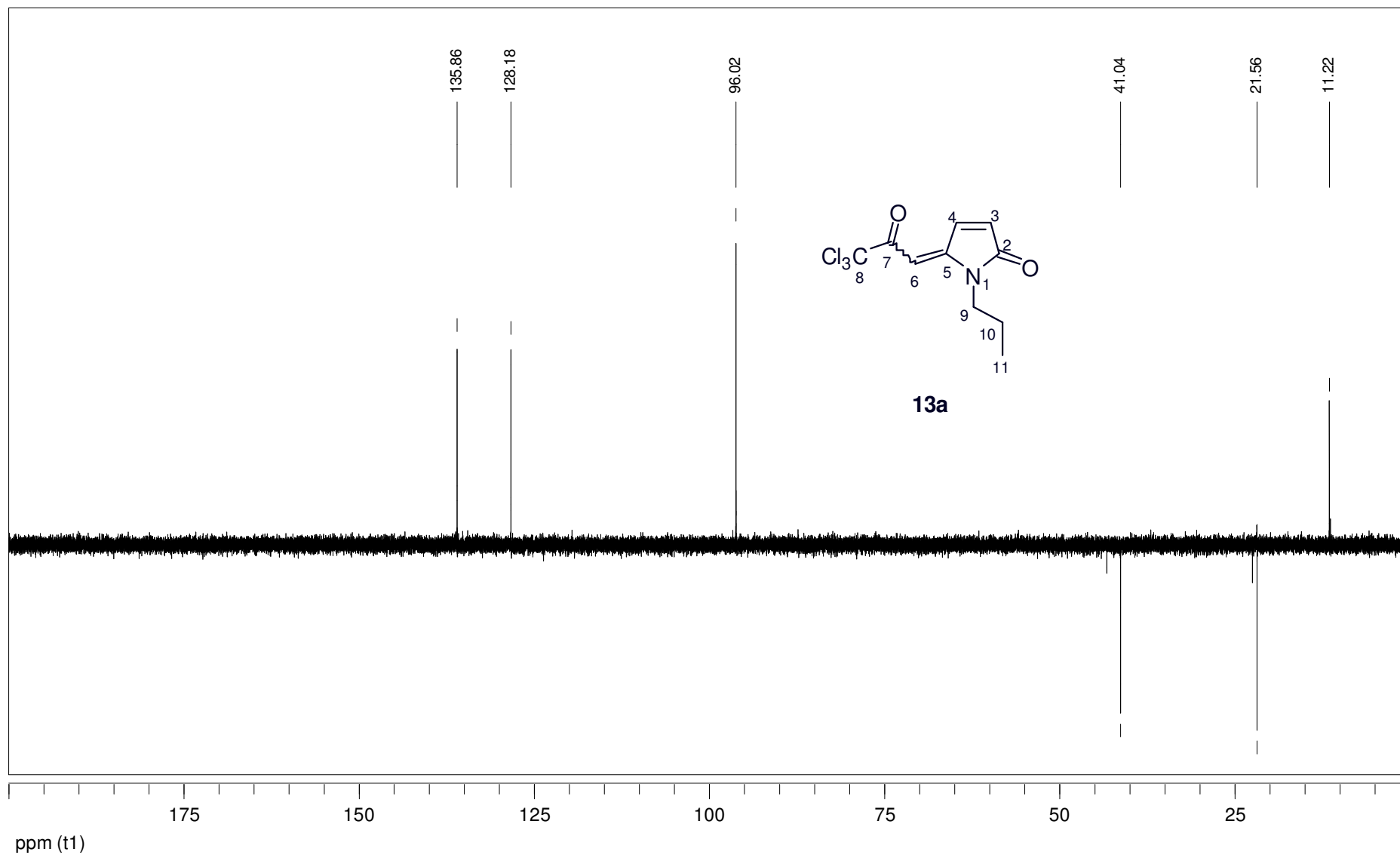


Figura 139: Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13a**), em CDCl₃.

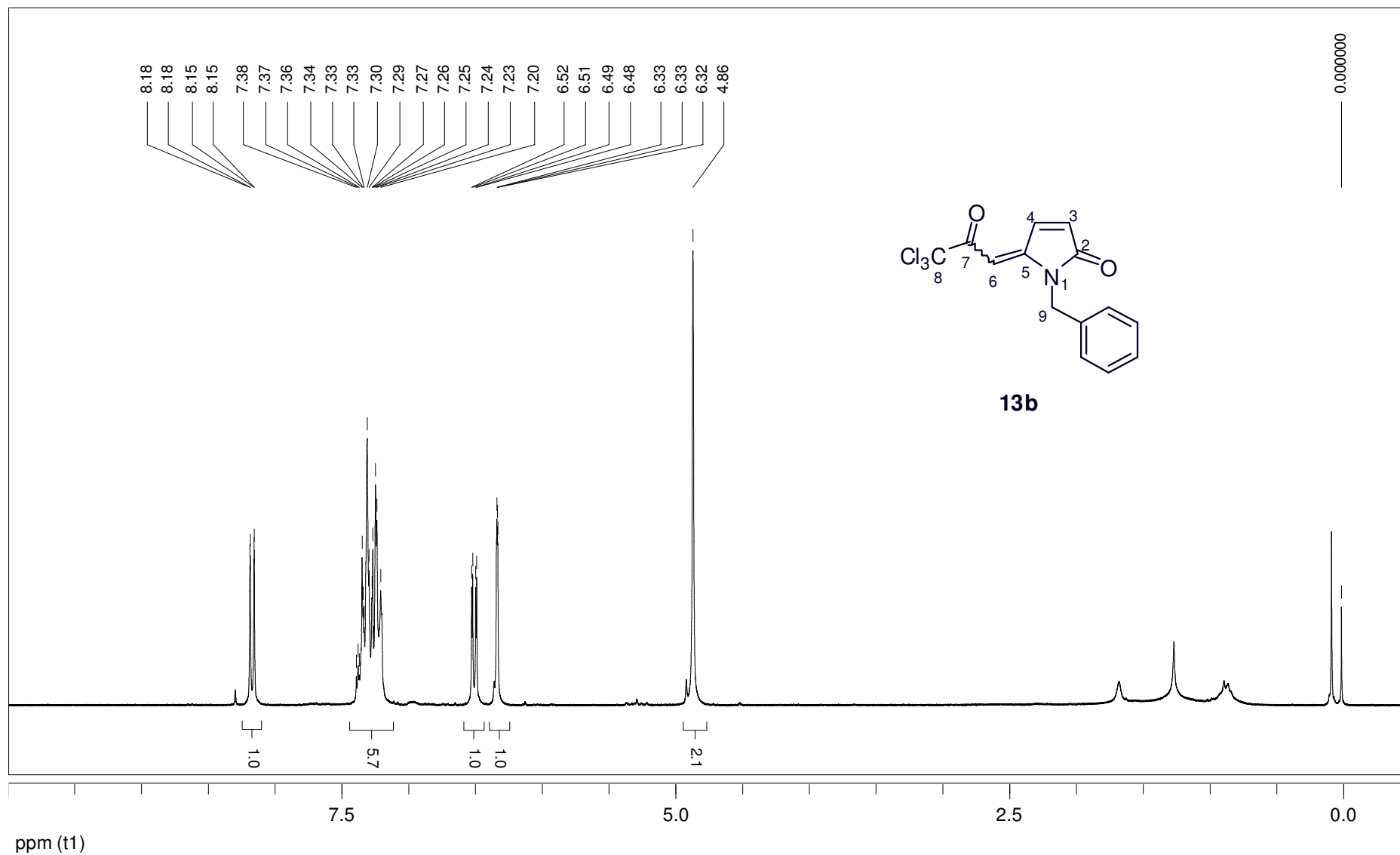


Figura 140: Espectro de RMN ¹H a 200 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**13b**), em CDCl₃.

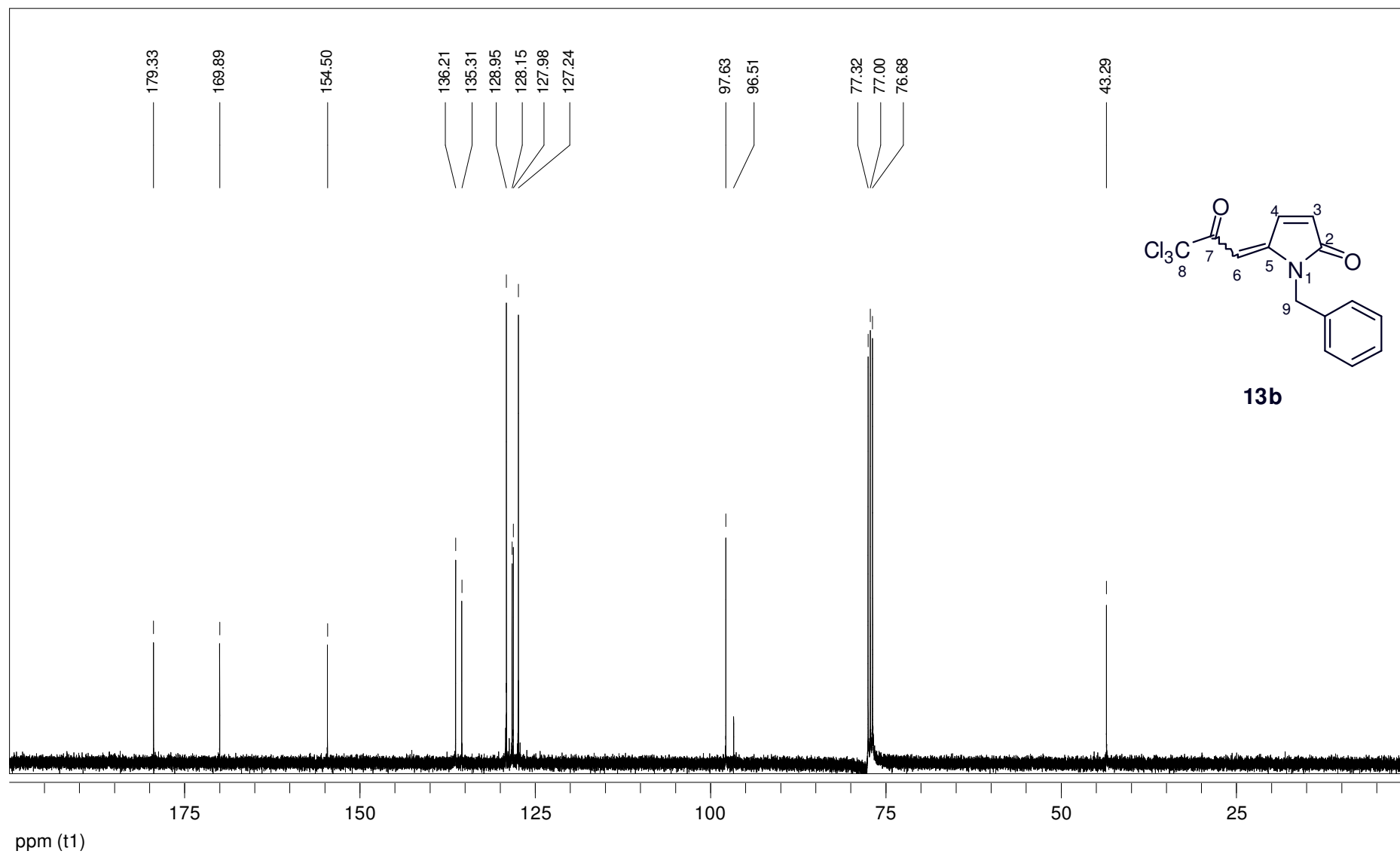


Figura 141: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**13b**), em CDCl_3 .

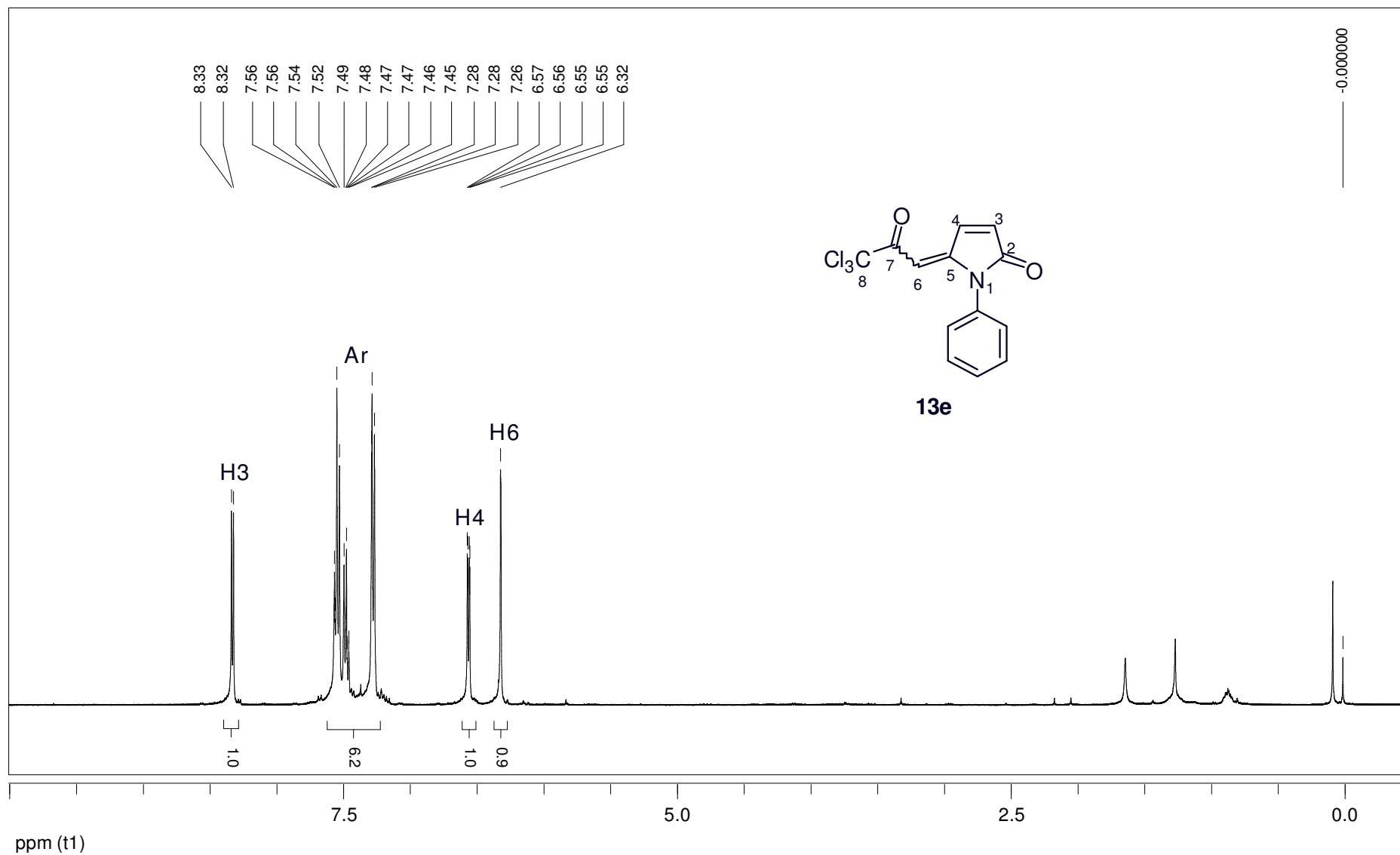


Figura 142: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13e**), em CDCl_3 .

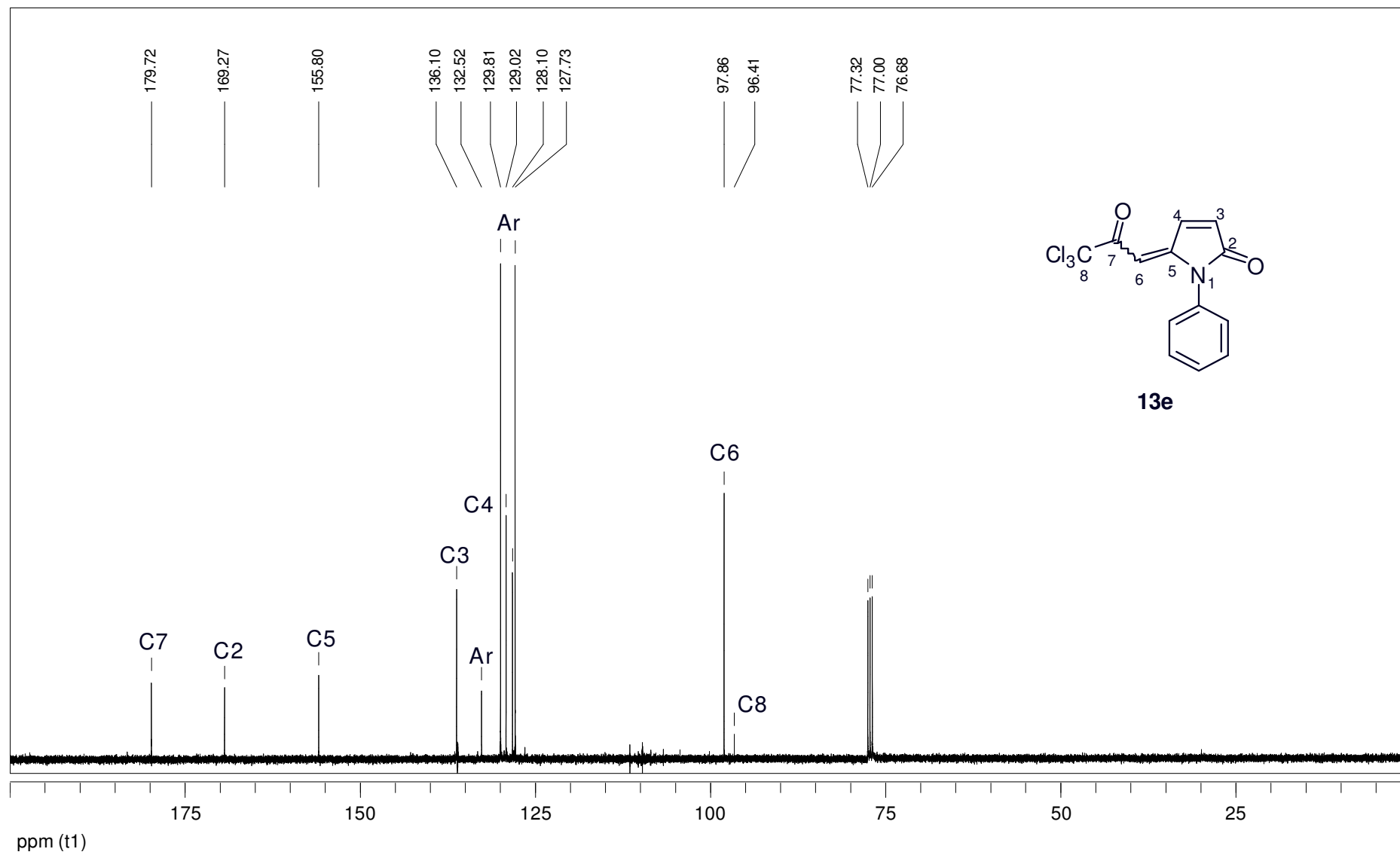


Figura 143: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13e**), em CDCl_3 .

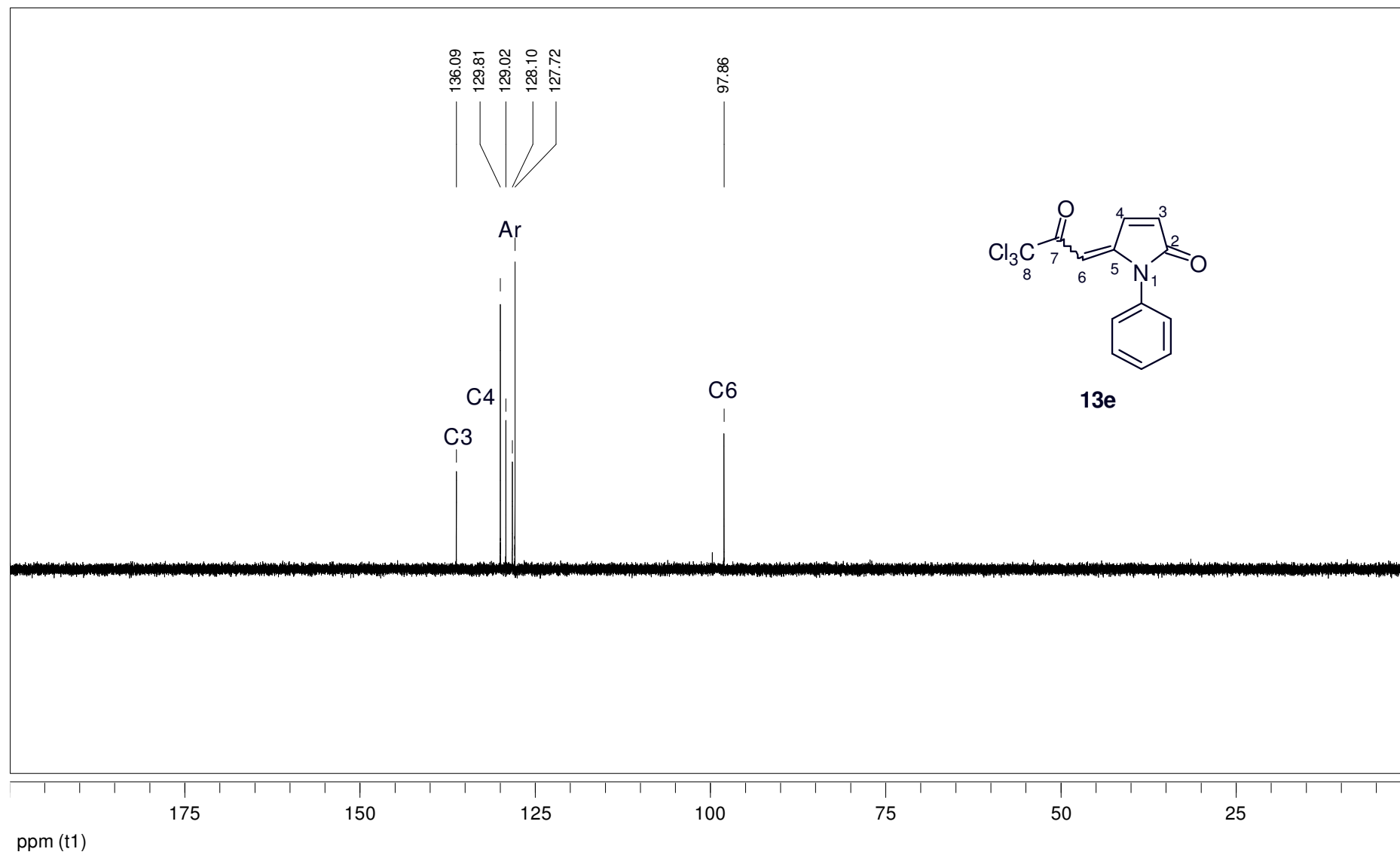


Figura 144: Espectro de RMN DEPT135 a 100 MHz da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13e**), em CDCl_3 .

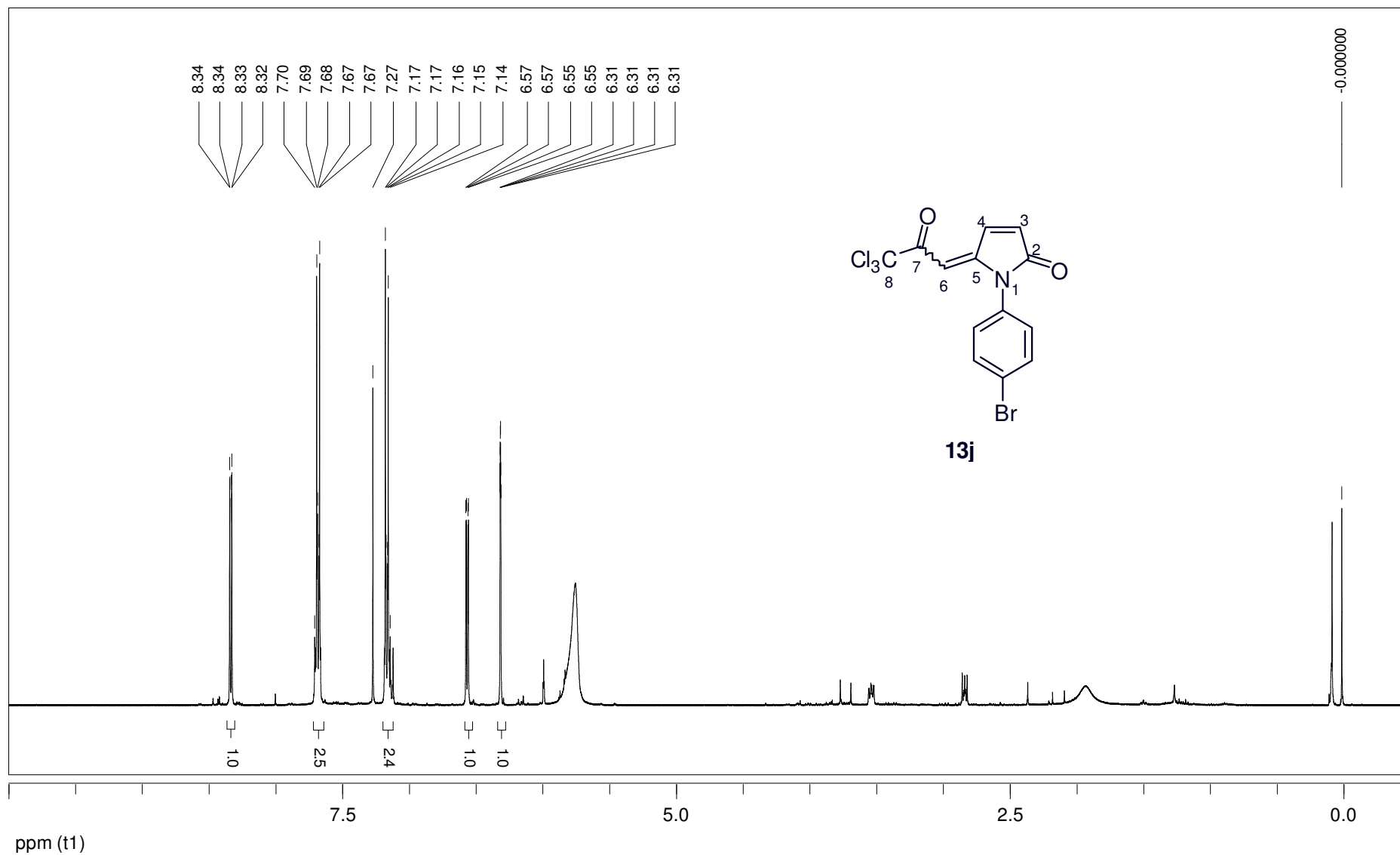


Figura 145: Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (**13j**), em CDCl_3 .

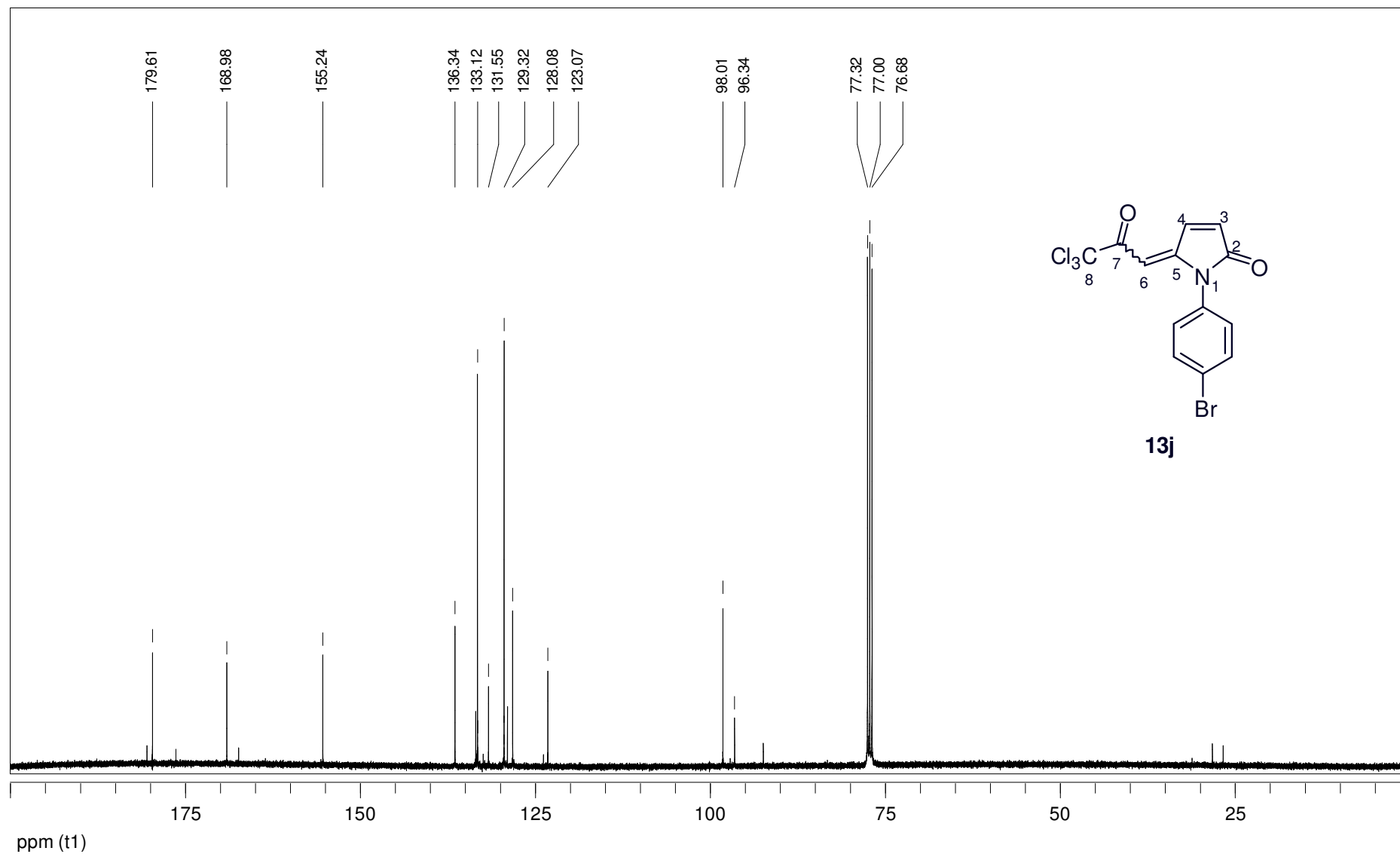


Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (**13j**), em CDCl_3 .

ANEXO II
ESPECTROS DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO

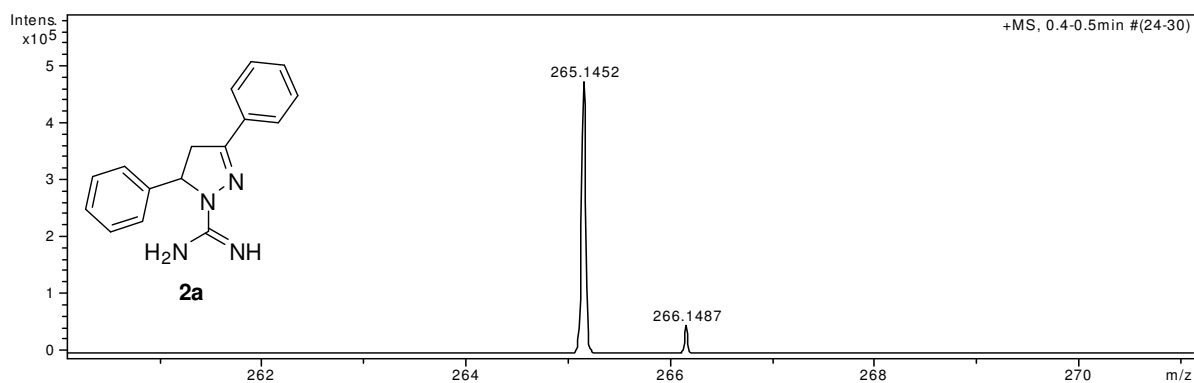


Figura 147: Espectro de massas de alta resolução do 3,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2a**).

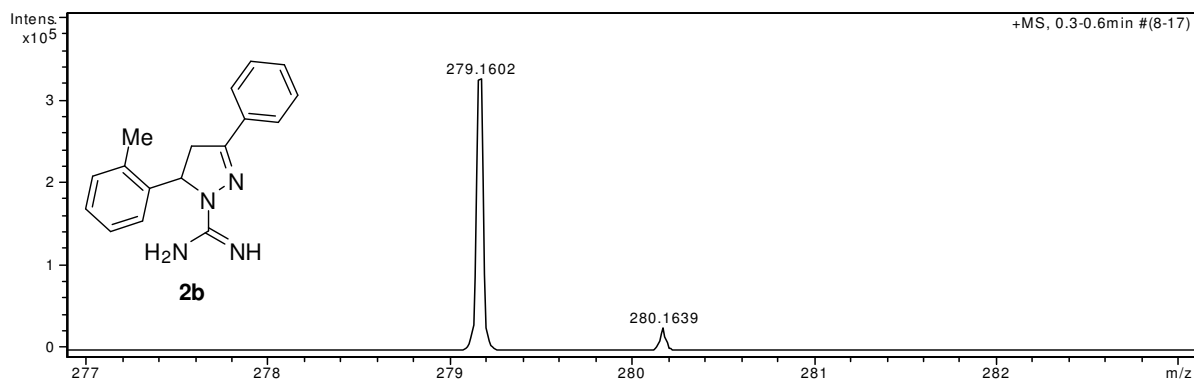


Figura 148: Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2b**).

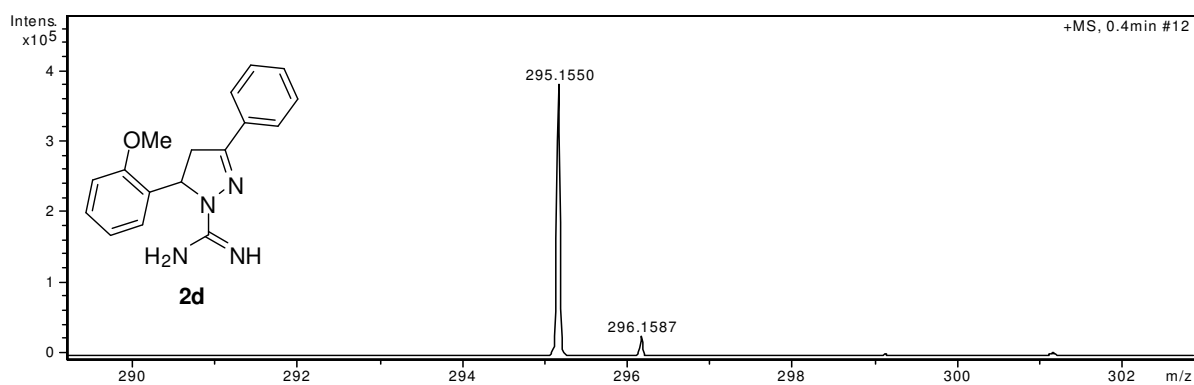


Figura 149: Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2d**).

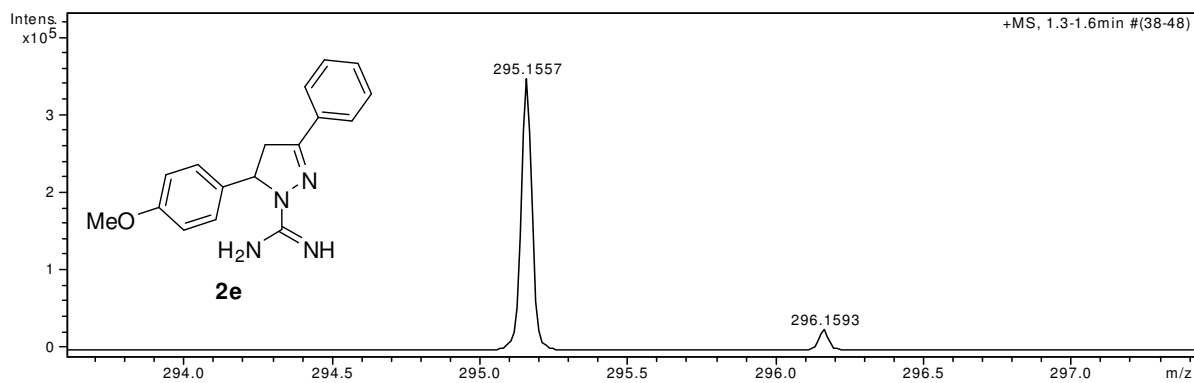


Figura 150: Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2e**).

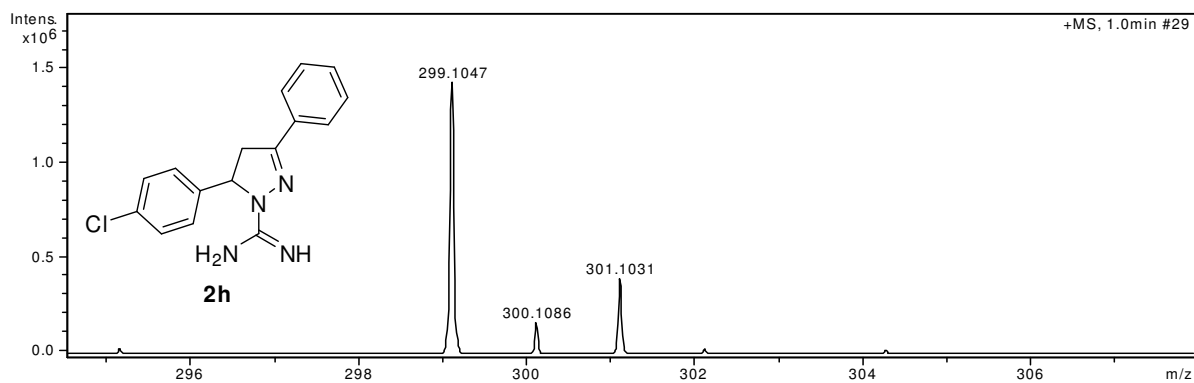


Figura 151: Espectro de massas de alta resolução do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2h**).

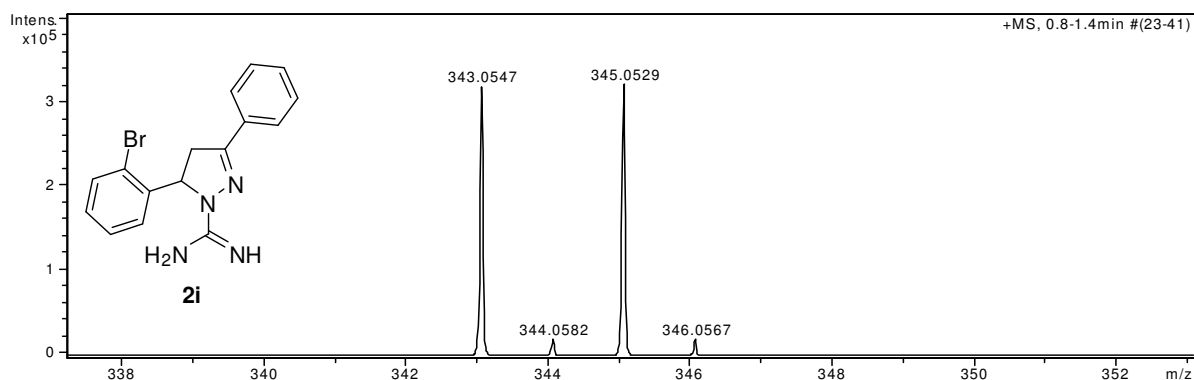


Figura 152: Espectro de massas de alta resolução do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2i**).

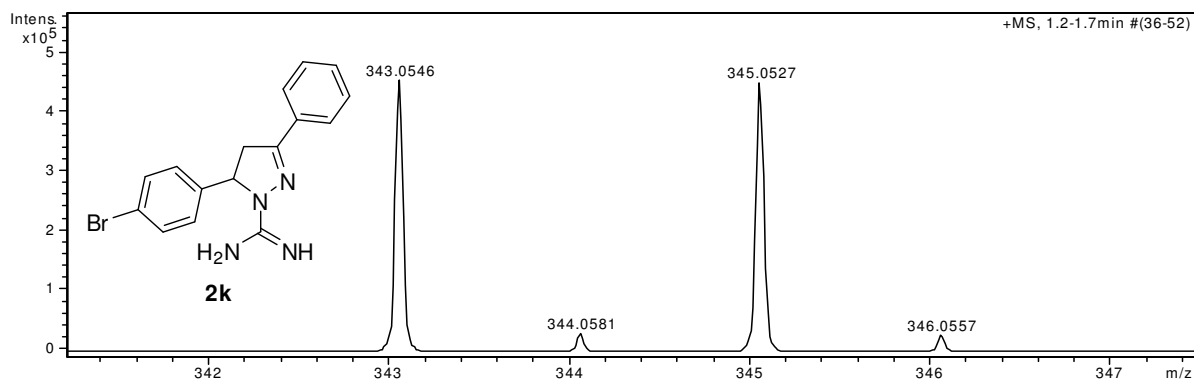


Figura 153: Espectro de massas de alta resolução do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2k**).

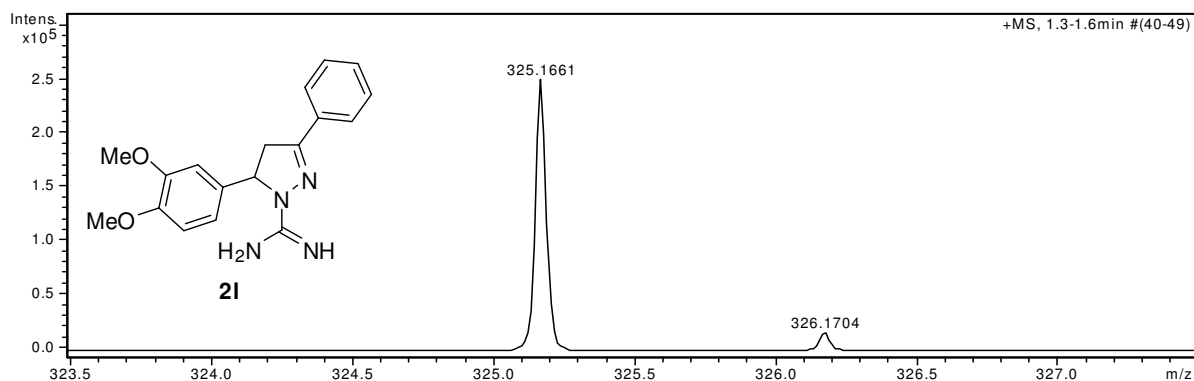


Figura 154: Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2l**).

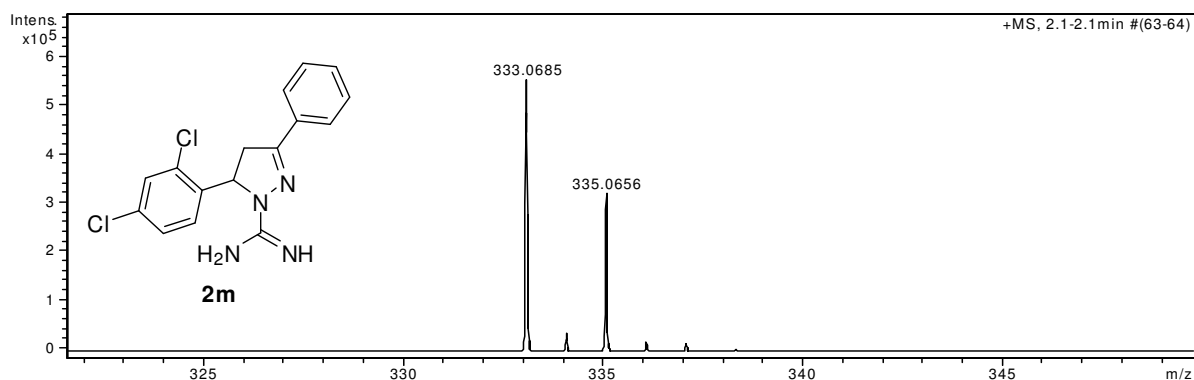


Figura 155: Espectro de massas de alta resolução do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2m**).

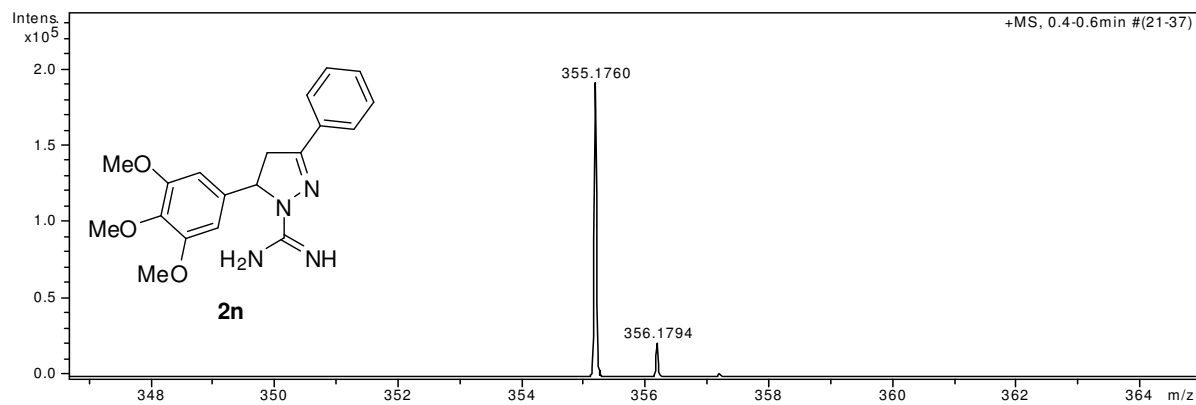


Figura 156: Espectro de massas de alta resolução do 3-fenil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2n**).

ANEXO III
ESPECTROS DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO

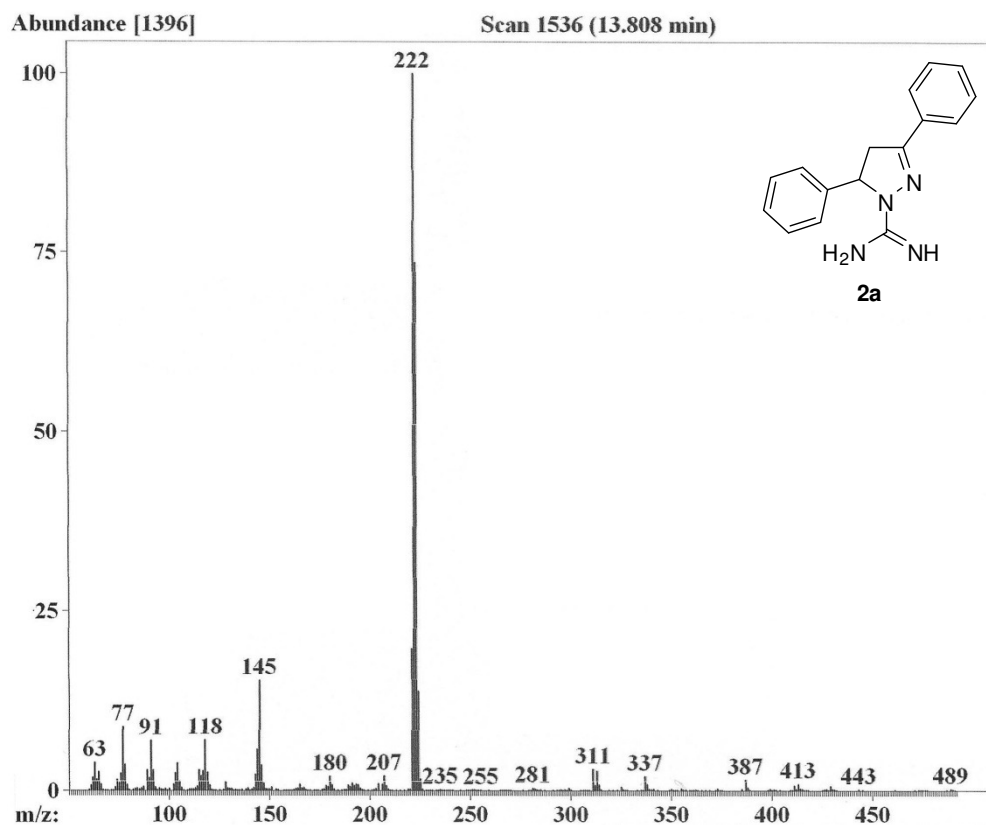


Figura 157: Espectro de massas do 3,5-difenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2a**).

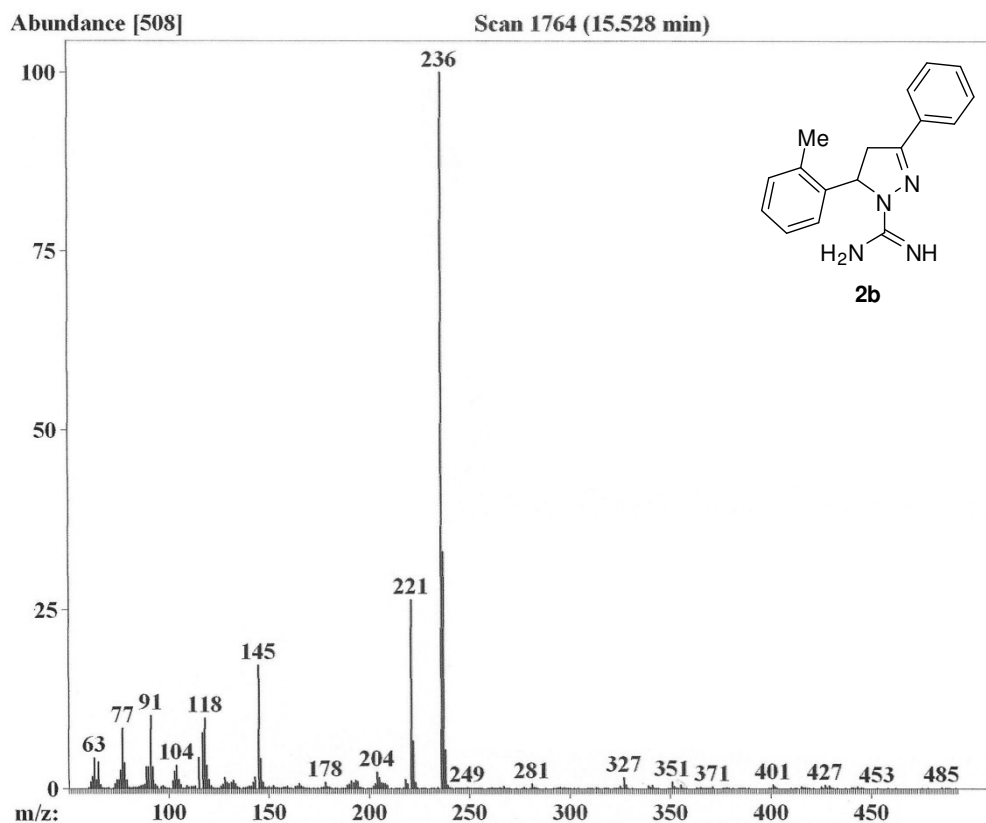


Figura 158: Espectro de massas do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2b**).

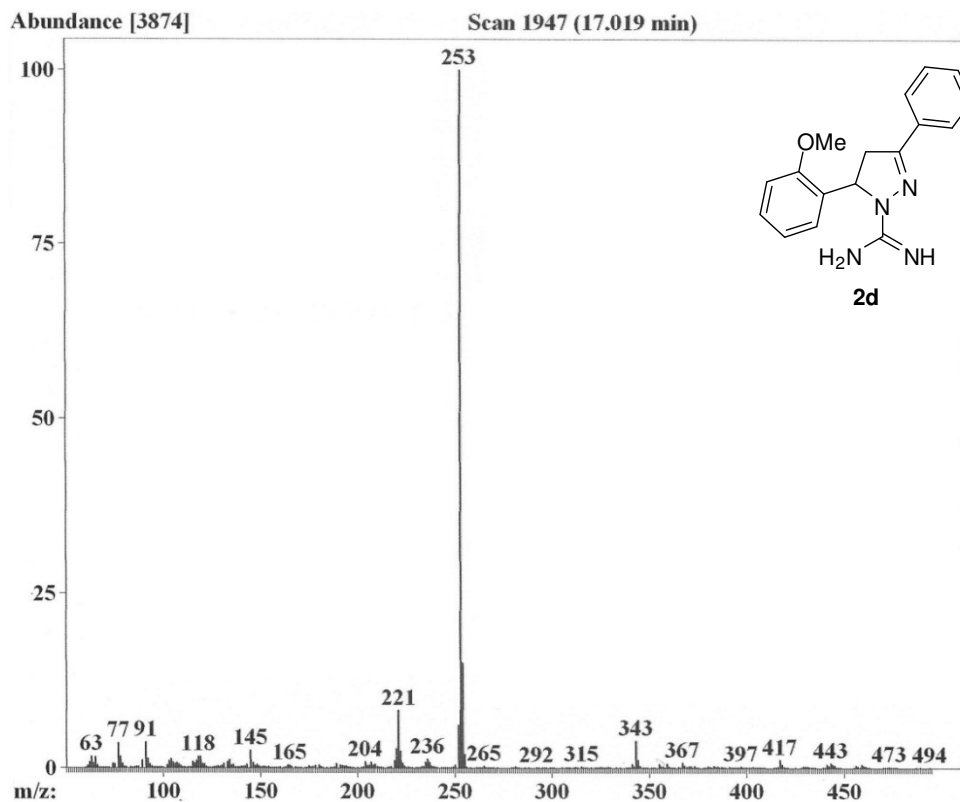


Figura 159: Espectro de massas do 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2d**).

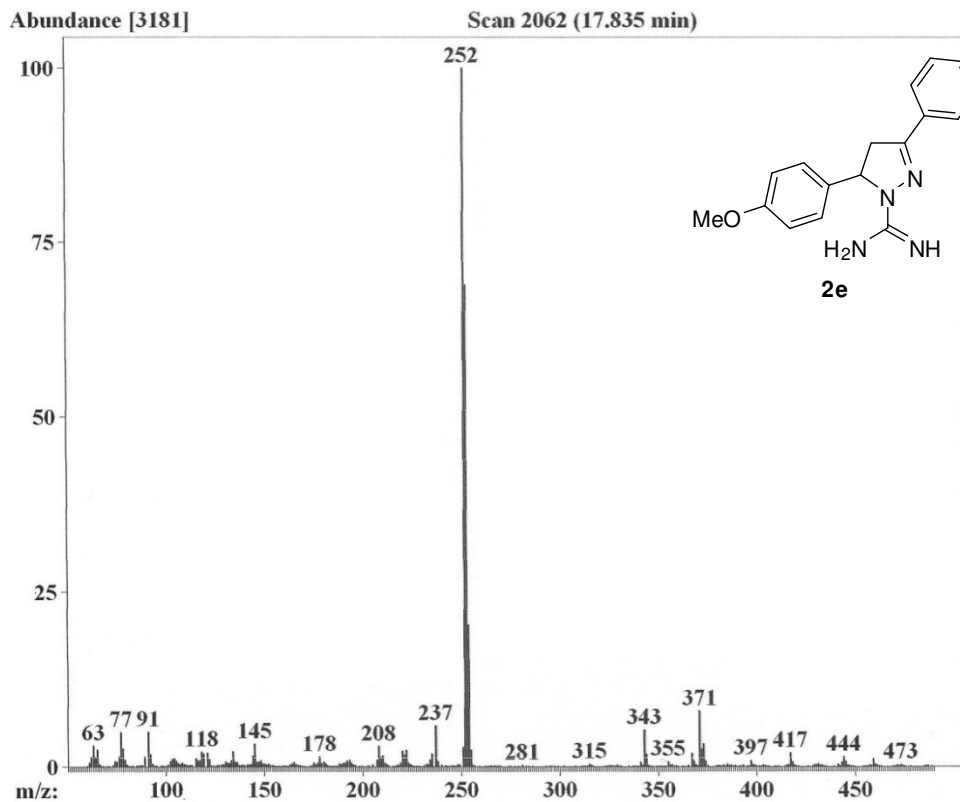


Figura 160: Espectro de massas do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2e**).

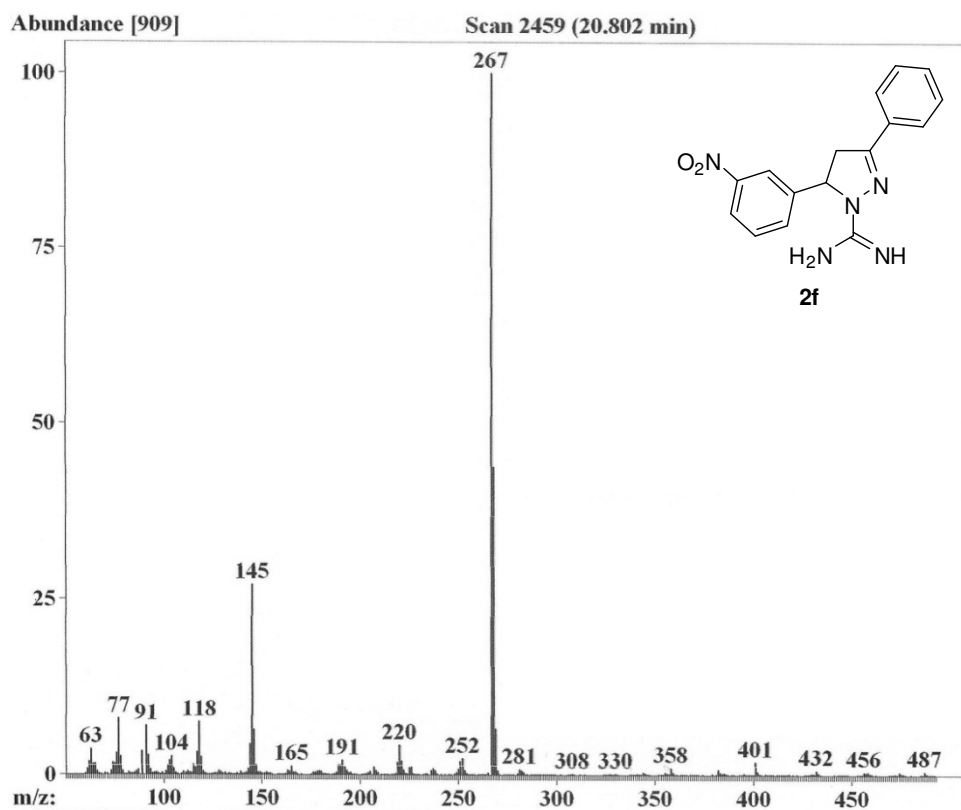


Figura 161: Espectro de massas do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2f**).

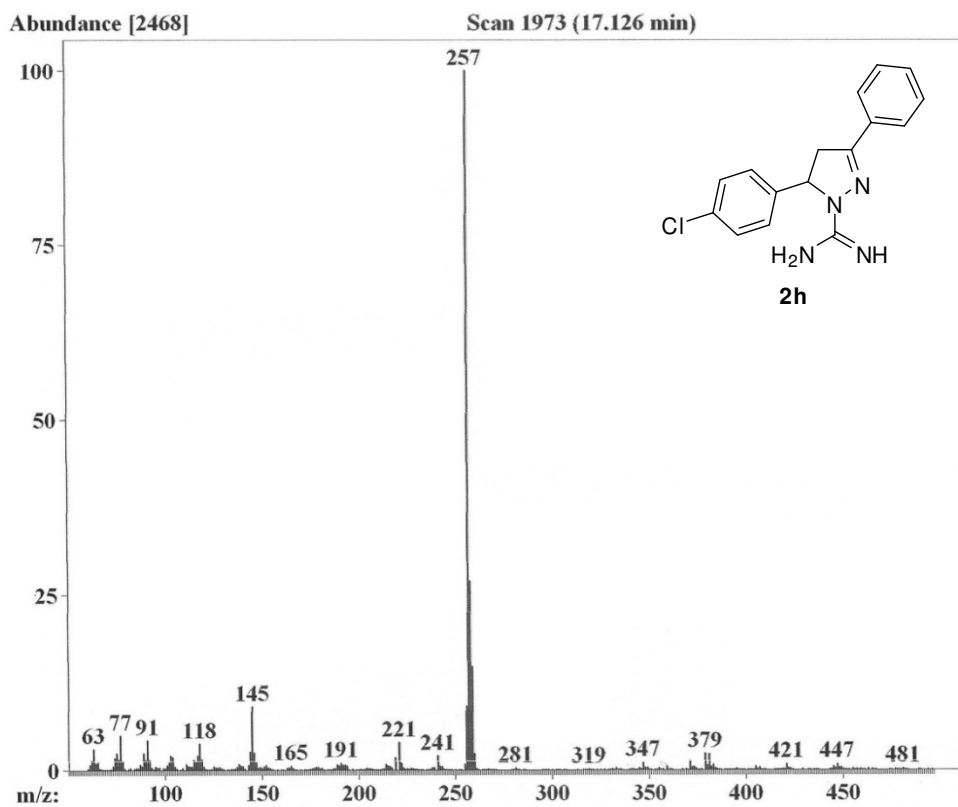


Figura 162: Espectro de massas do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-amidinopirazol (**2h**).

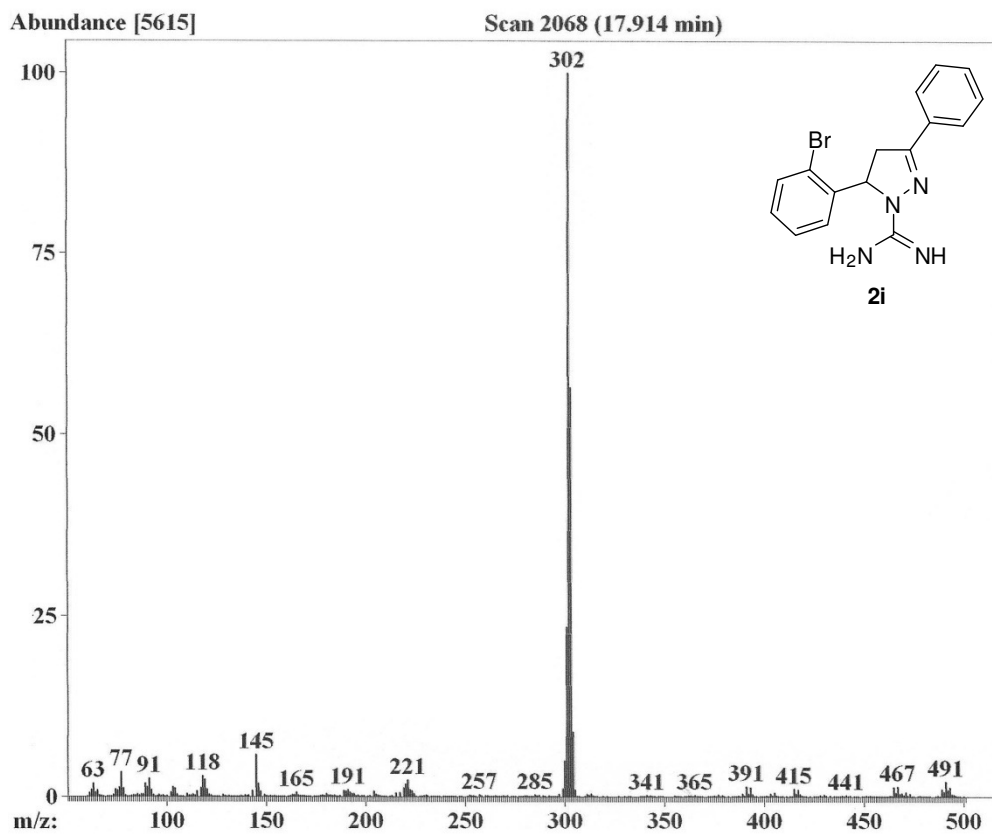


Figura 163: Espectro de massas do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2i**).

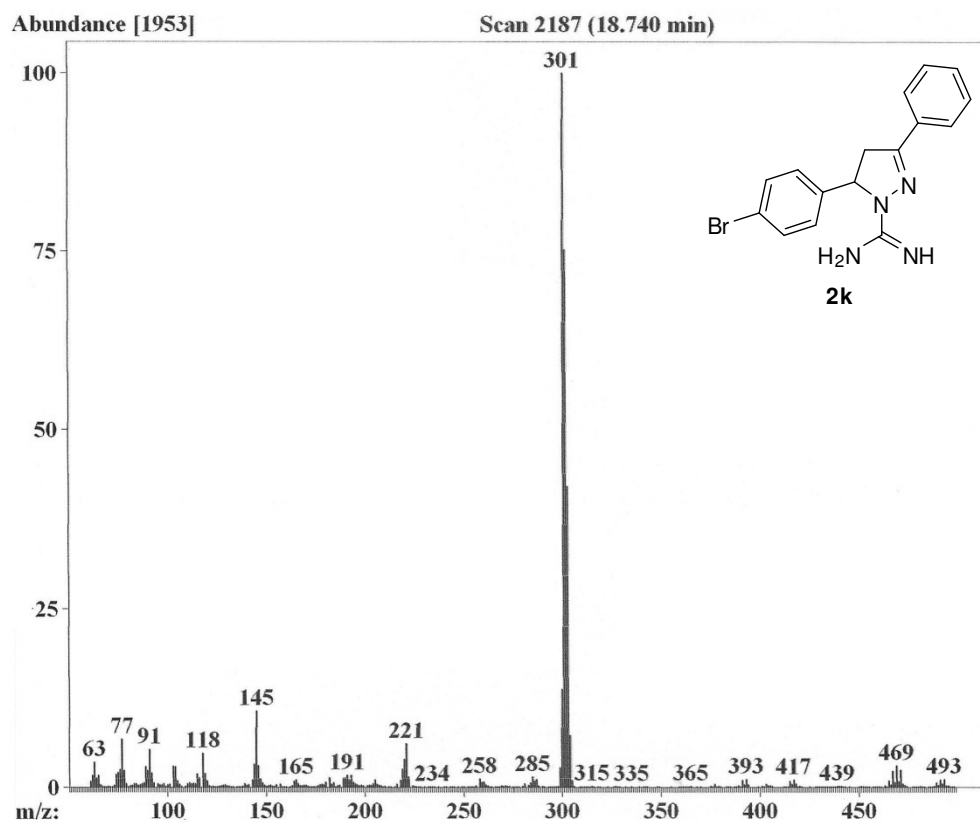


Figura 164: Espectro de massas do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2k**).

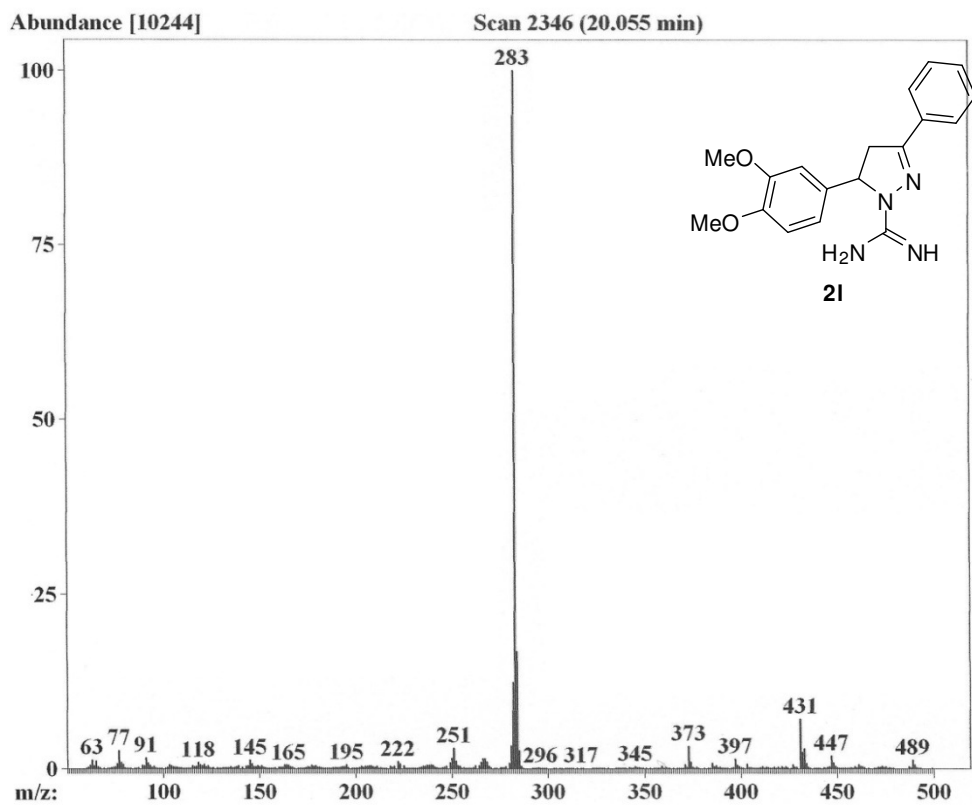


Figura 165: Espectro de massas do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**21**).

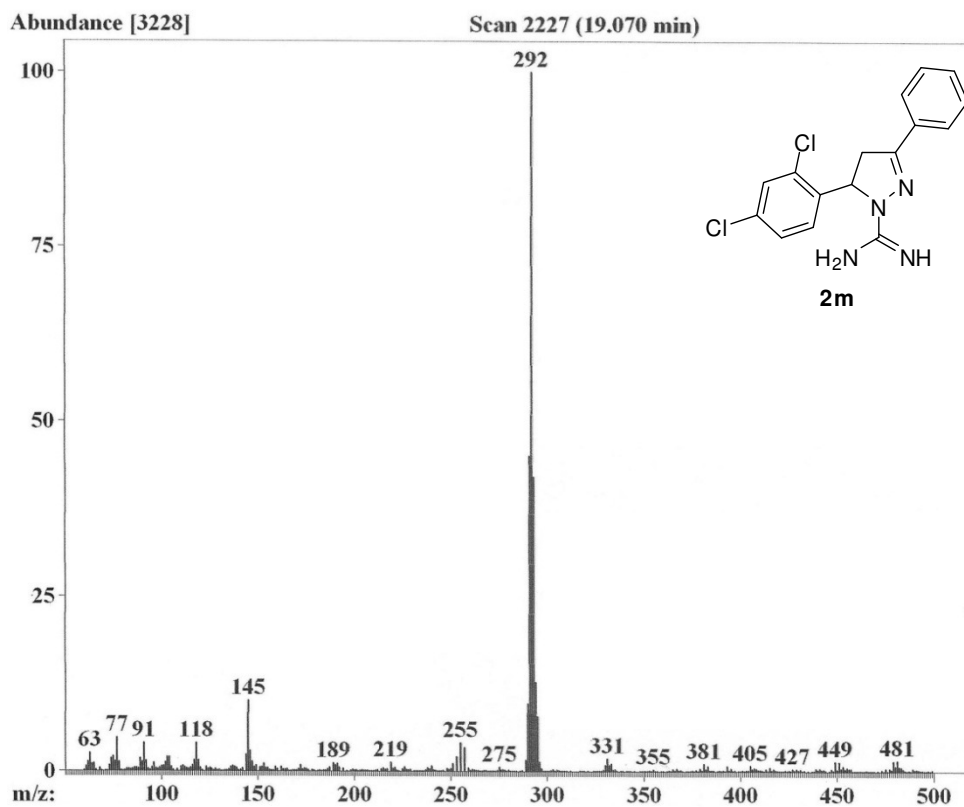


Figura 166: Espectro de massas do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-amidinopirazol (**2m**).

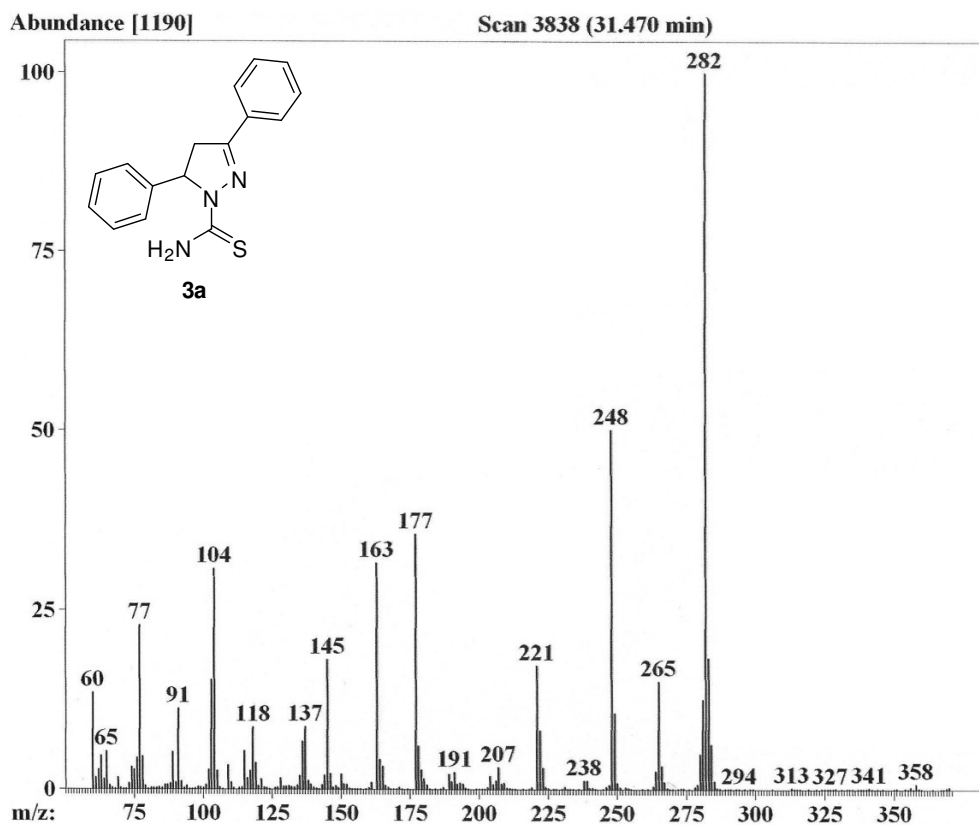


Figura 167: Espectro de massas do composto 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3a**).

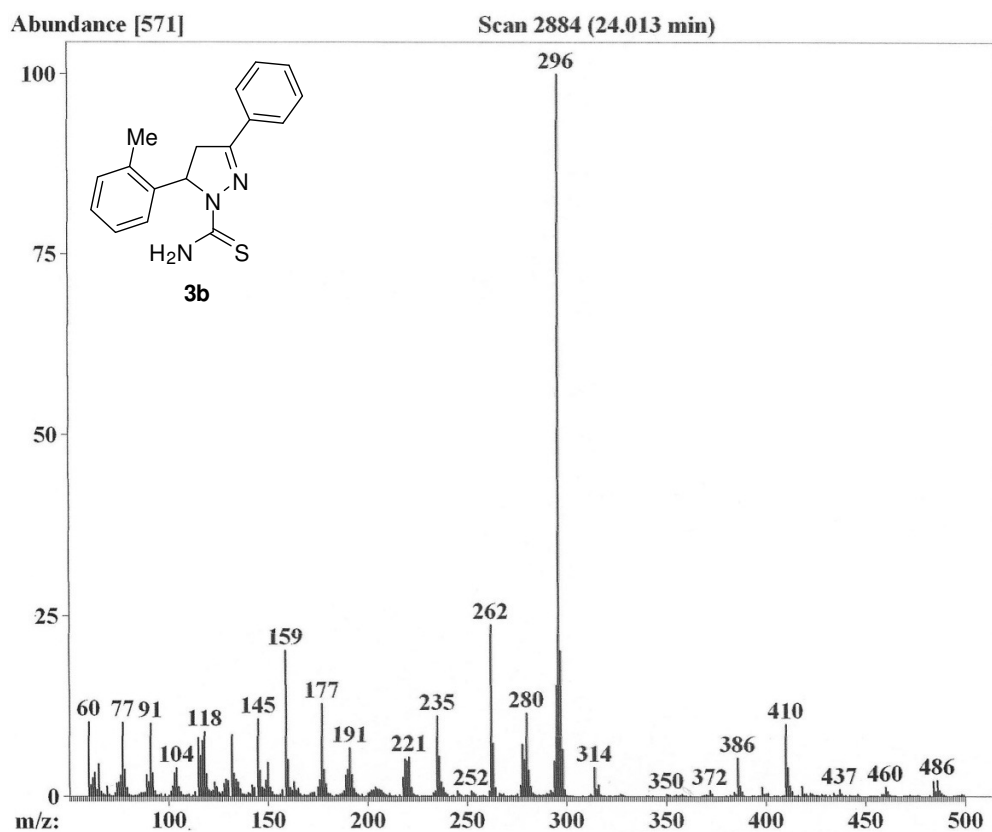


Figura 168: Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(2-tolil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3b**).

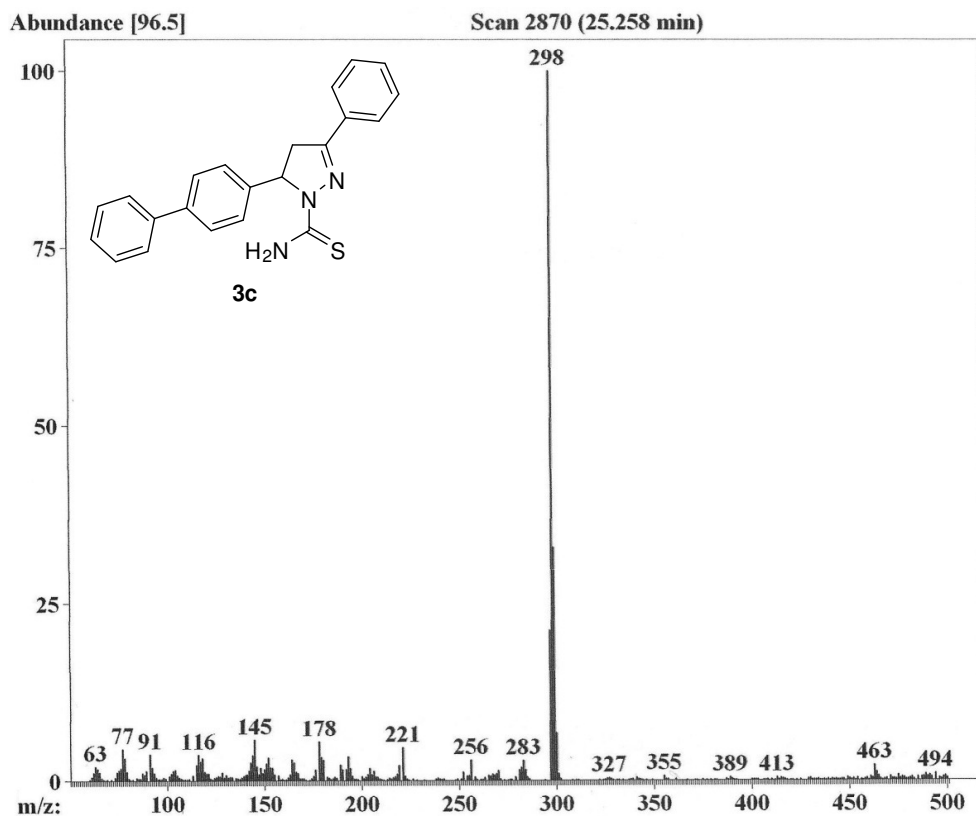


Figura 169: Espectro de massas do composto 5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3c**).

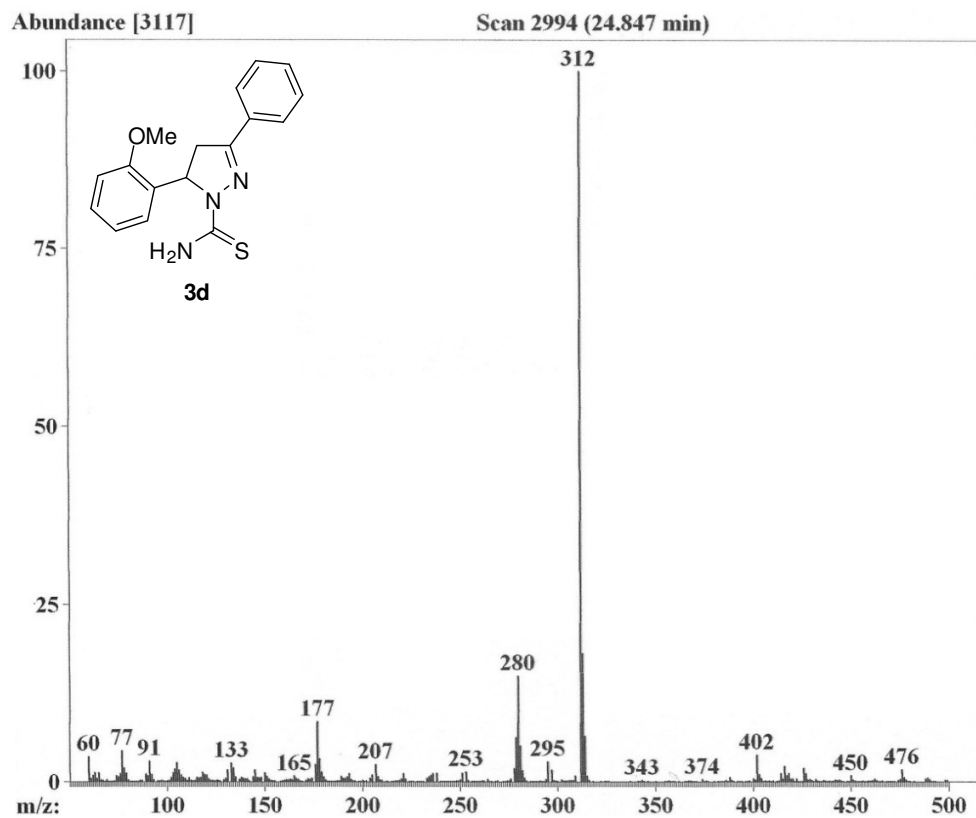


Figura 170: Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(2-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3d**).

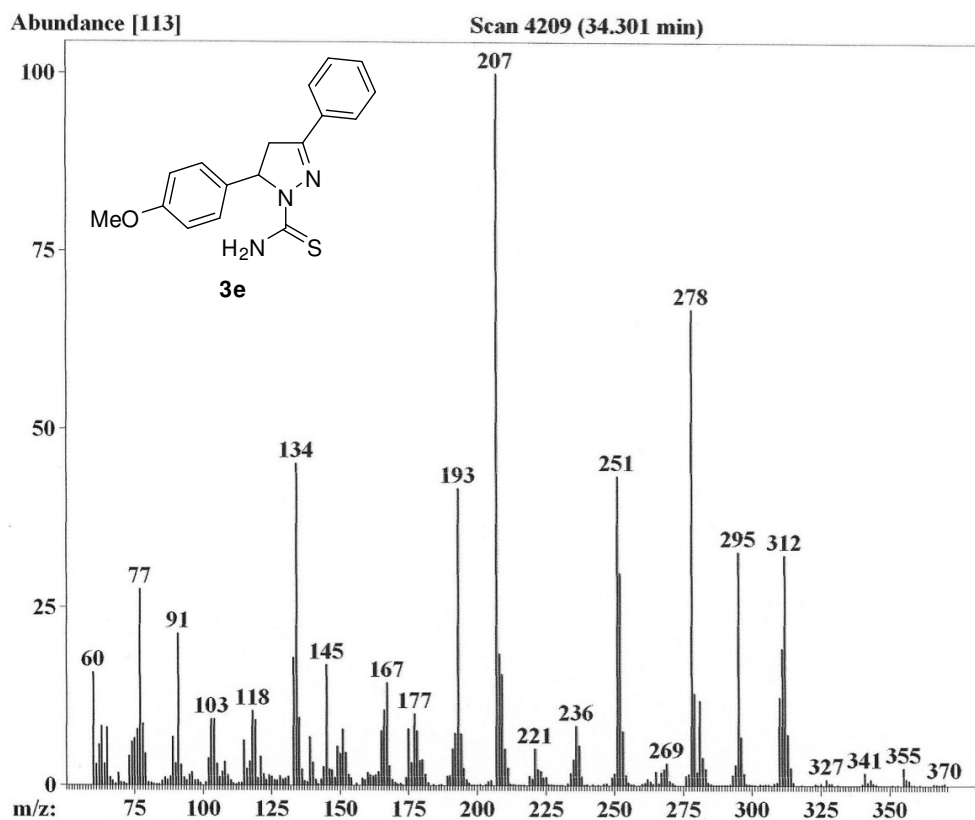


Figura 171: Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3e**).

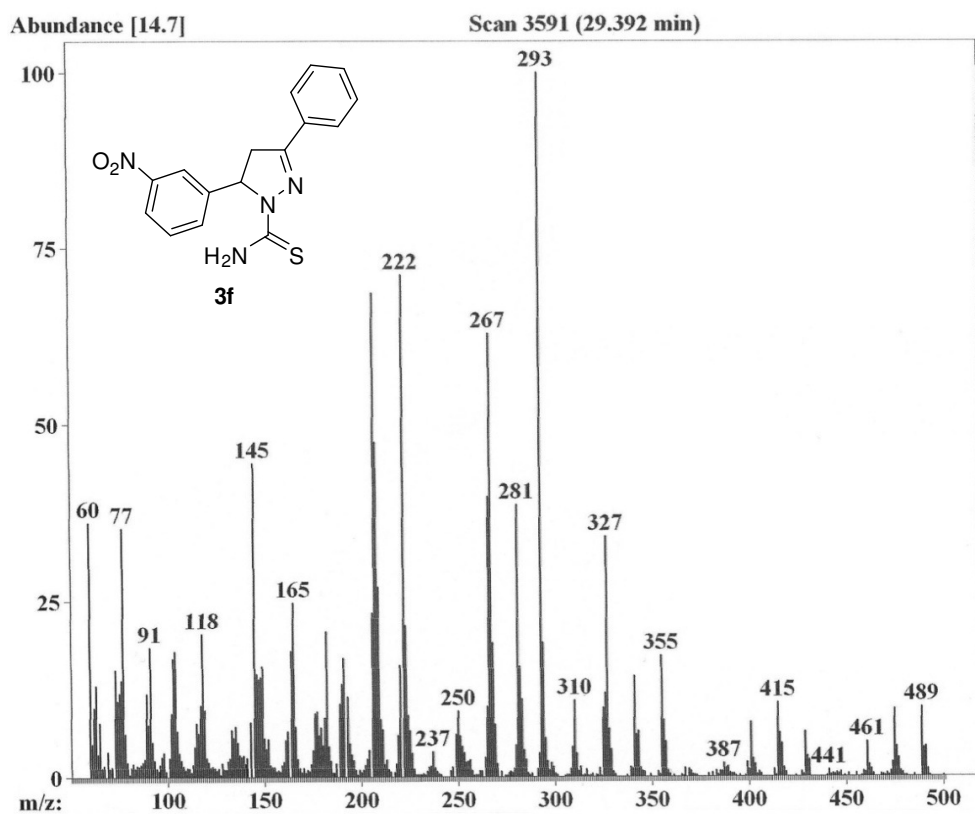


Figura 172: Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3f**).

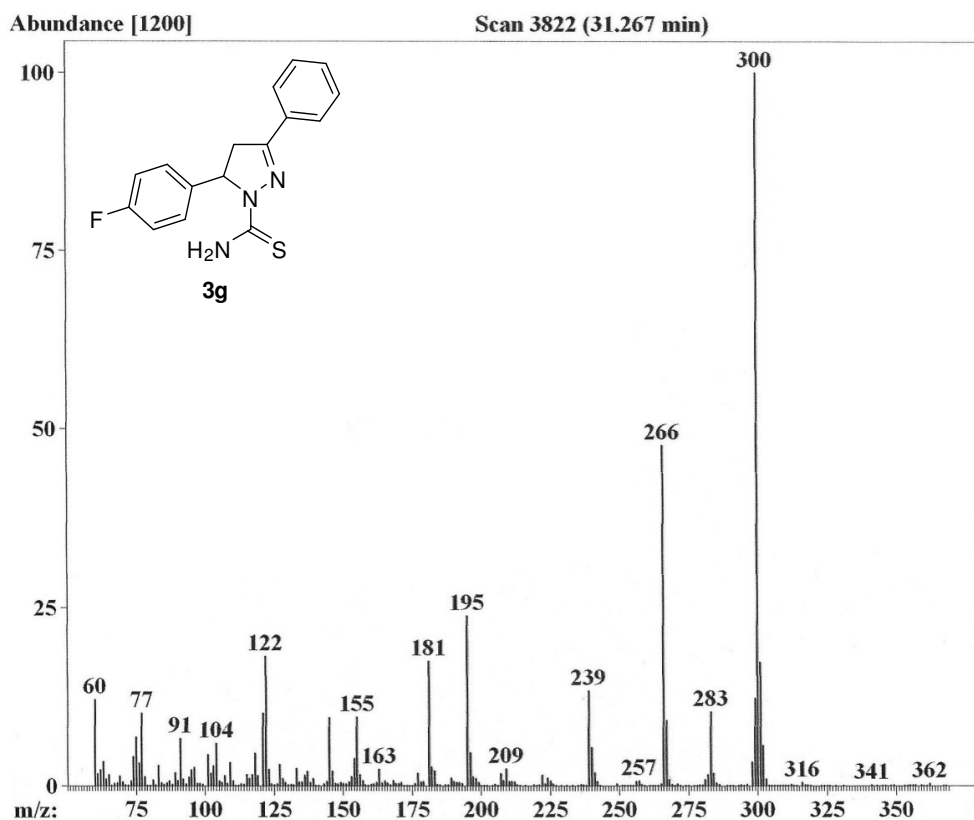


Figura 173: Espectro de massas do composto 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3g**).

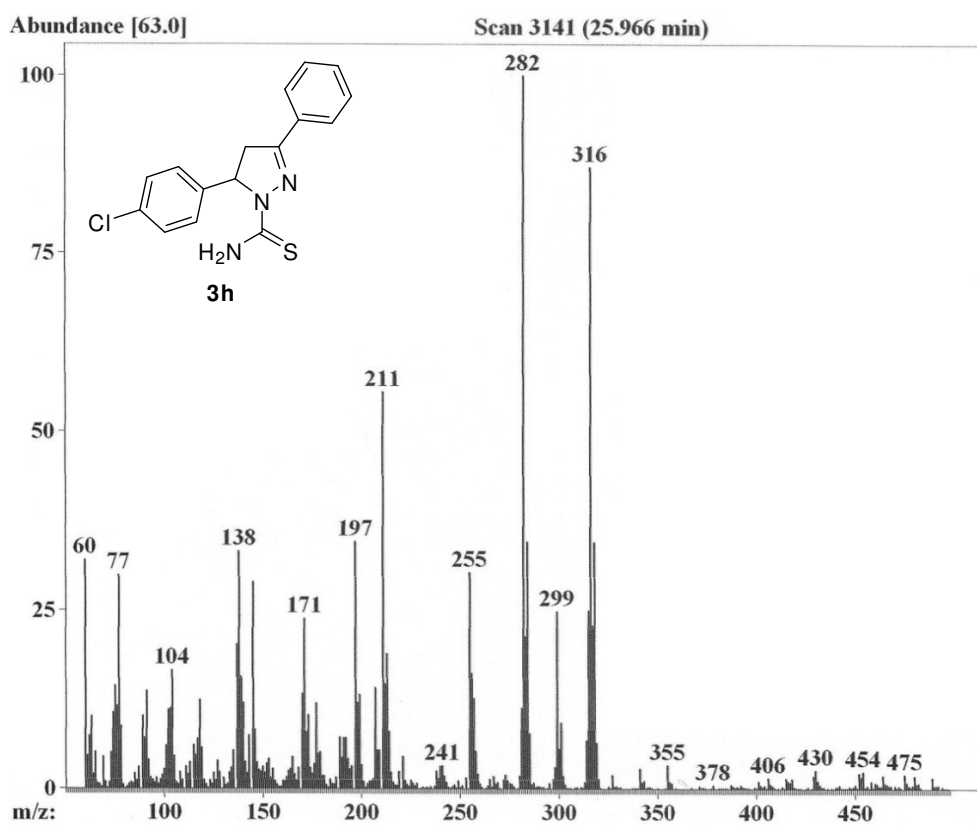


Figura 174: Espectro de massas do composto 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3h**).

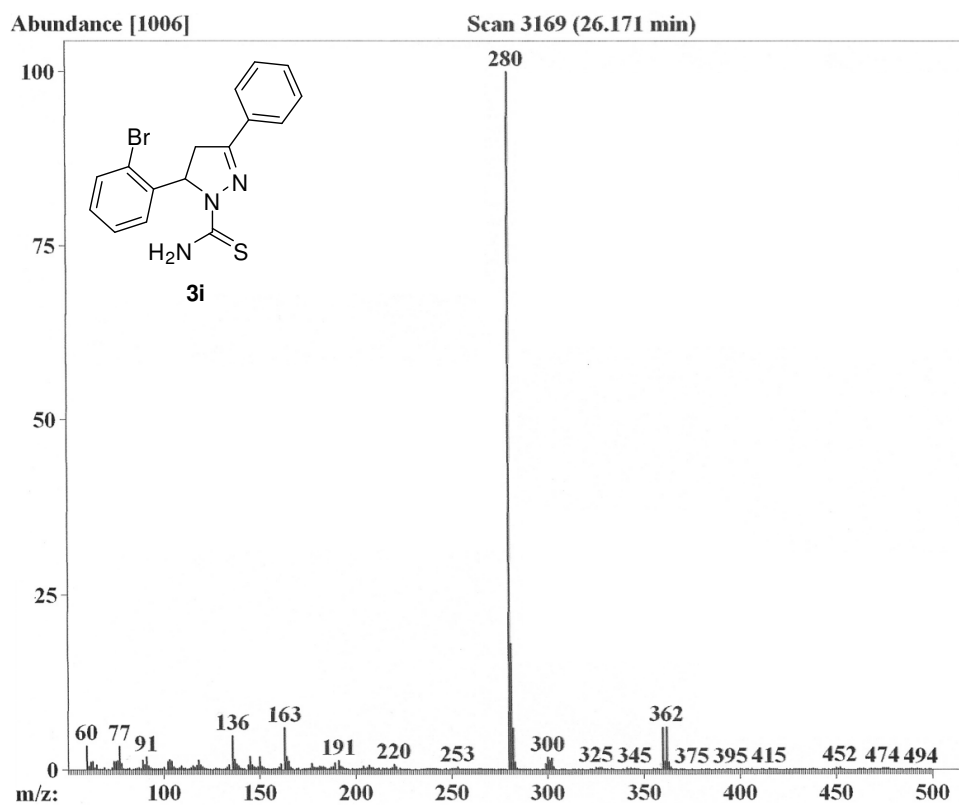


Figura 175: Espectro de massas do composto 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3i**).

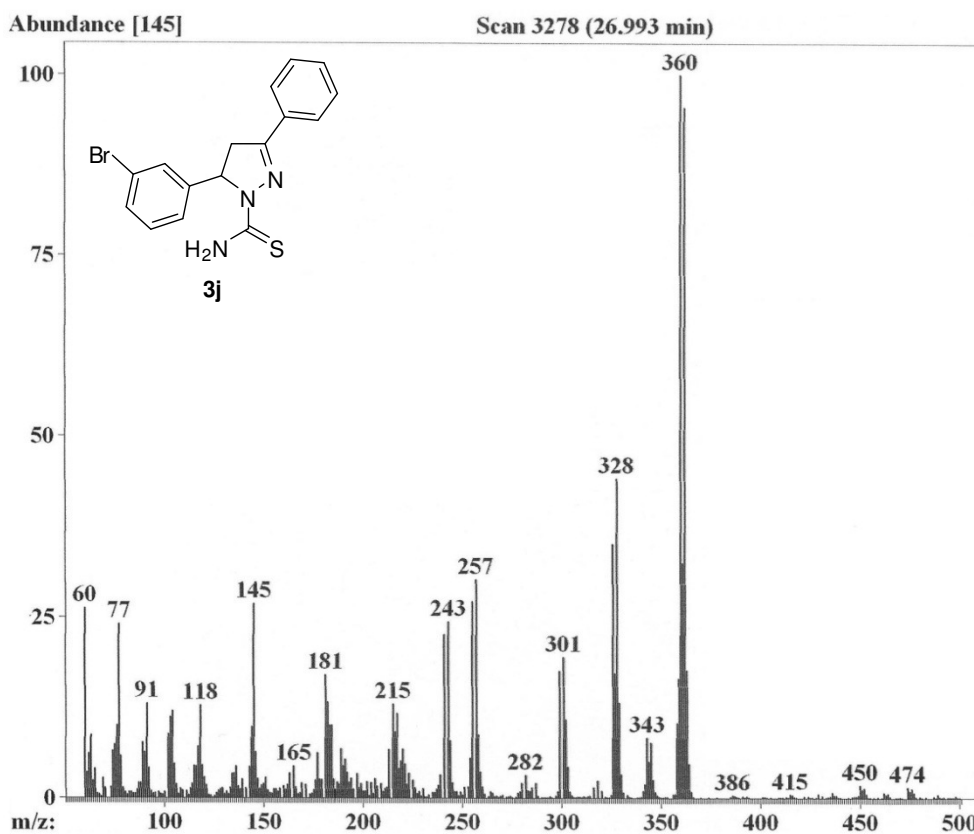


Figura 176: Espectro de massas do composto 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3j**).

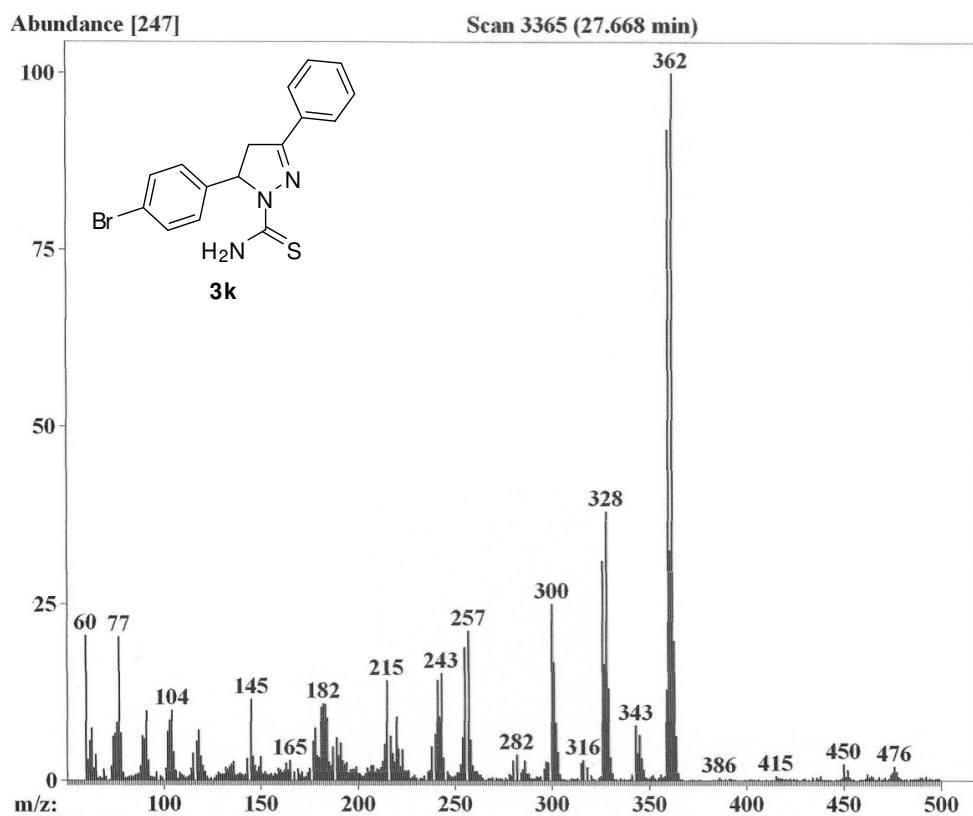


Figura 177: Espectro de massas do composto 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3k**).

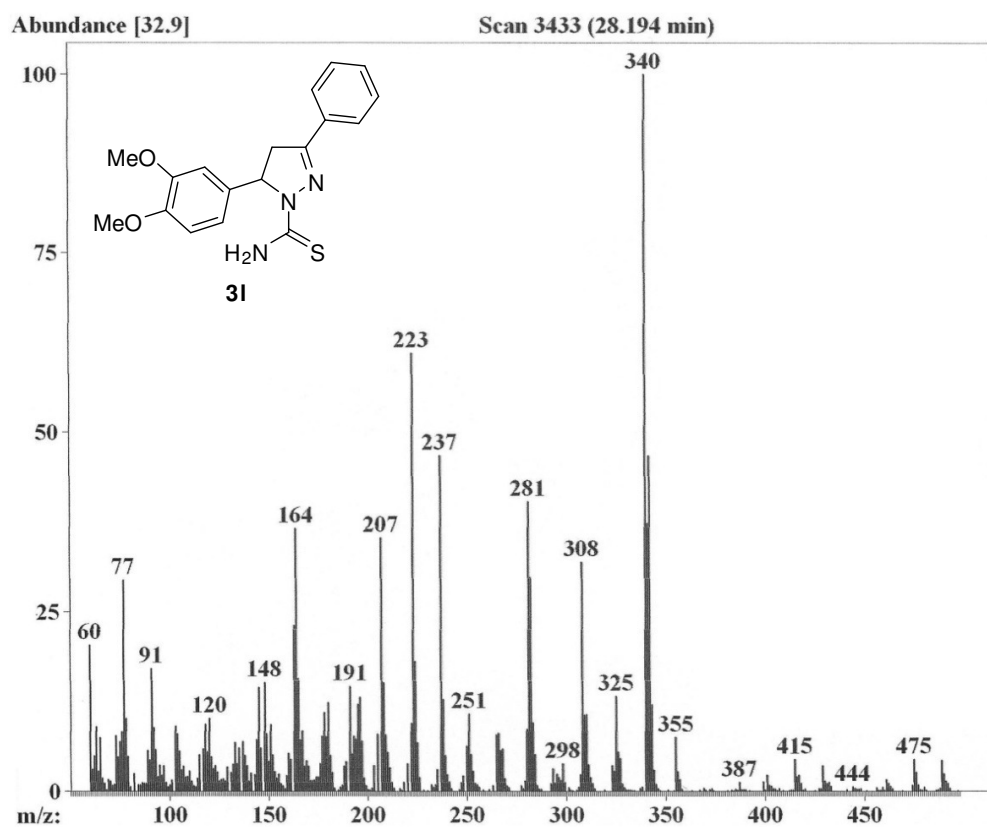


Figura 178: Espectro de massas do composto 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3l**).

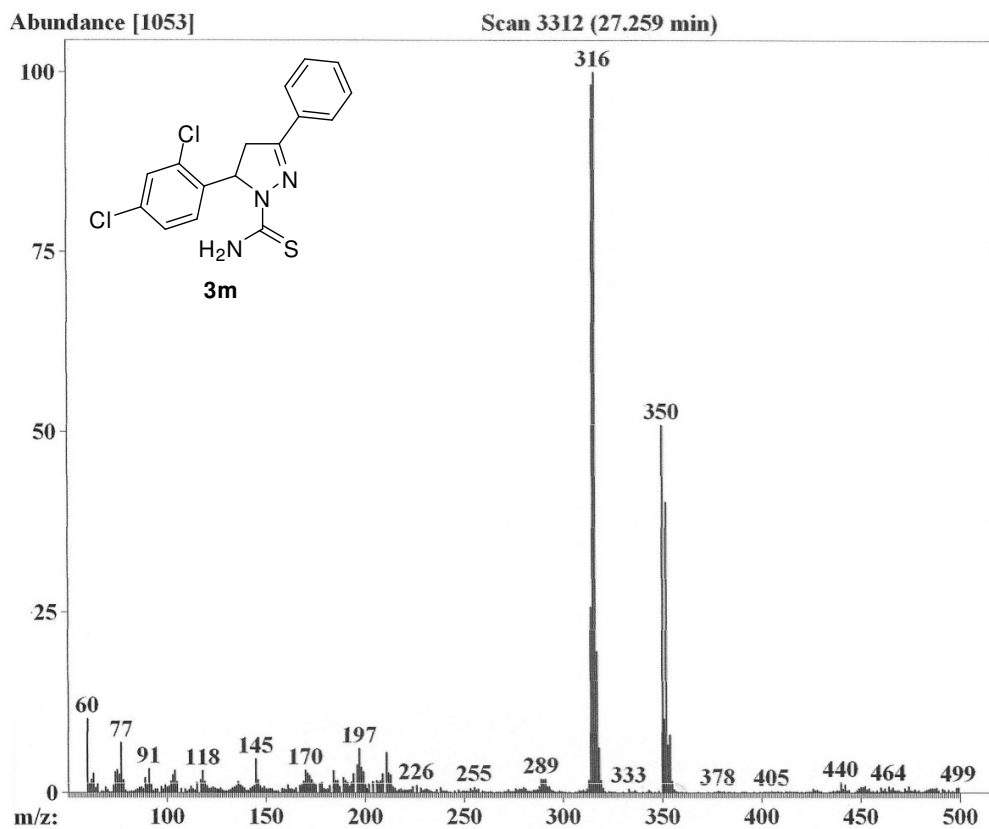


Figura 179: Espectro de massas do composto 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3m**).

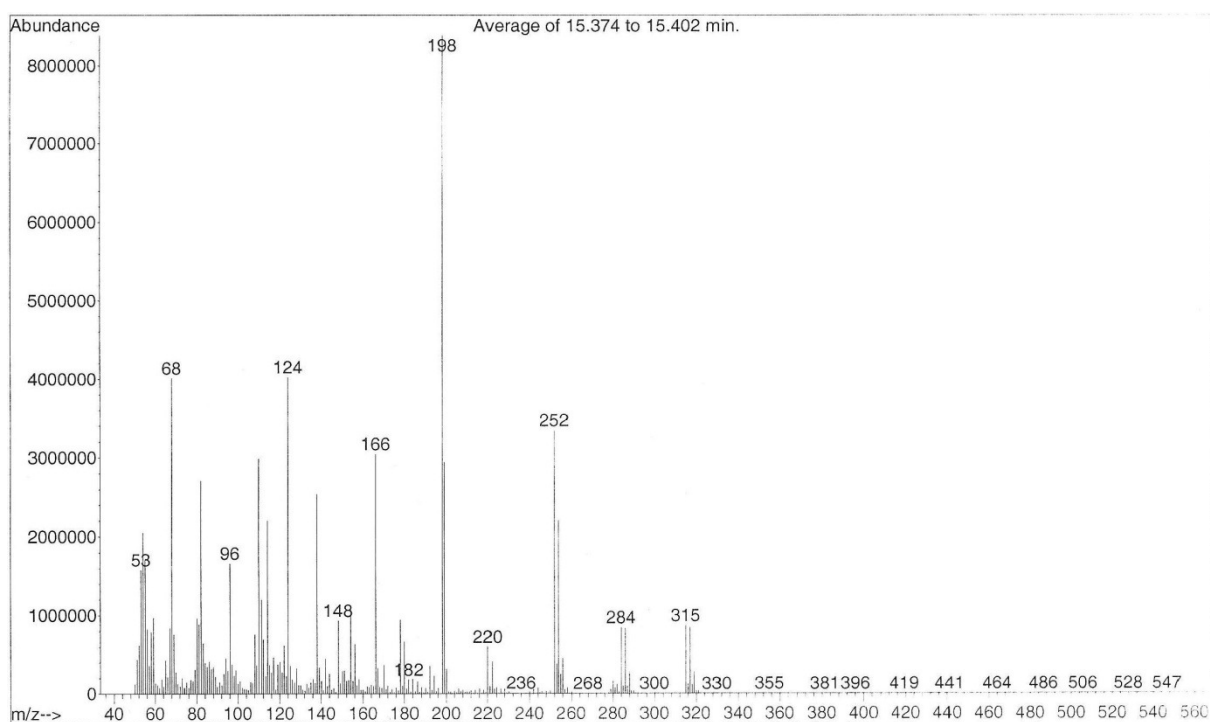


Figura 180: Espectro de massas do 4-propilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6a**).

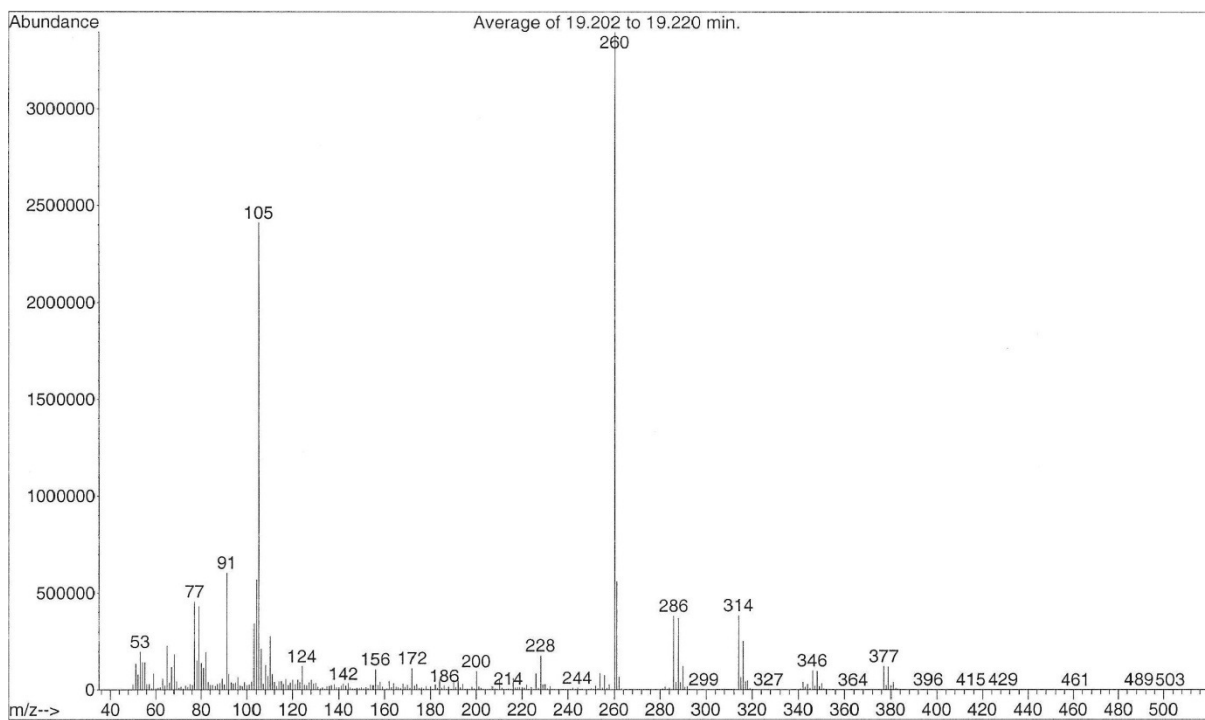


Figura 181: Espectro de massas do 4-fenetilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (**6c**).

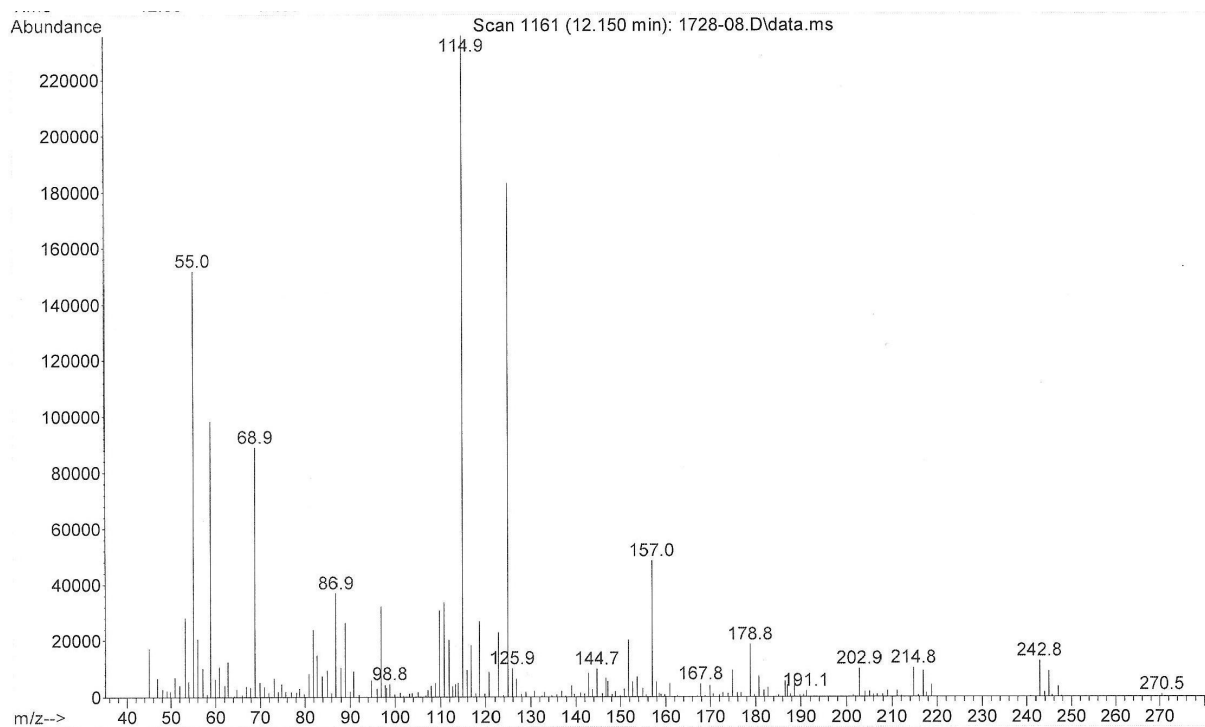


Figura 182: Espectro de massas do ácido (*S*)-3-fenil-2-(1,1,1-tricloro-7-metóxi-2,7-dioxo-3-hepten-4-ilamino)propanóico (**6d**).

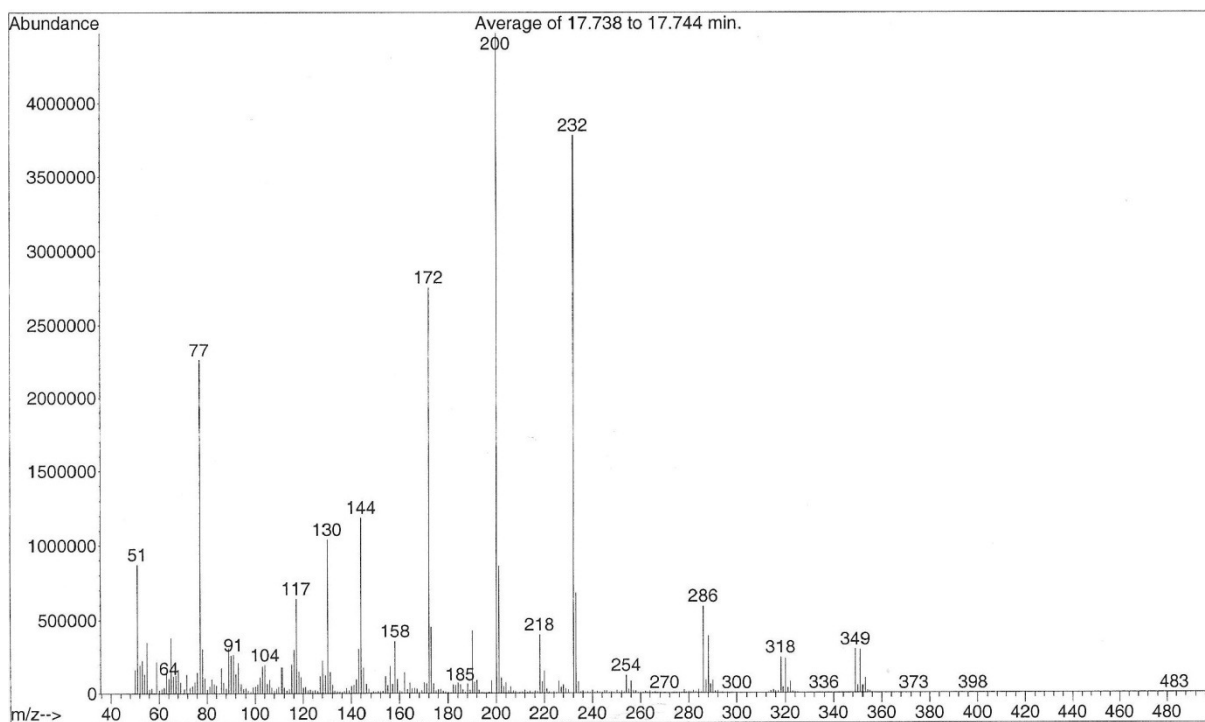


Figura 183: Espectro de massas do 4-fenilamino-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6e).

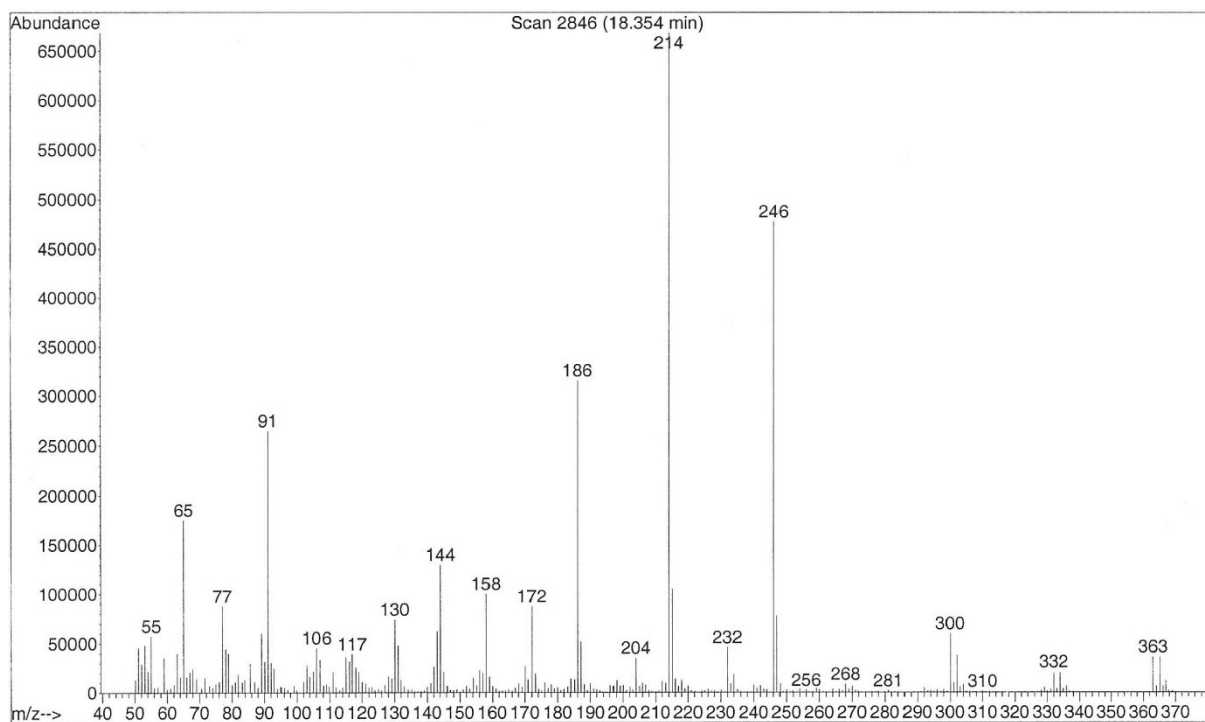


Figura 184: Espectro de massas do 4-(4-toluidamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6f).

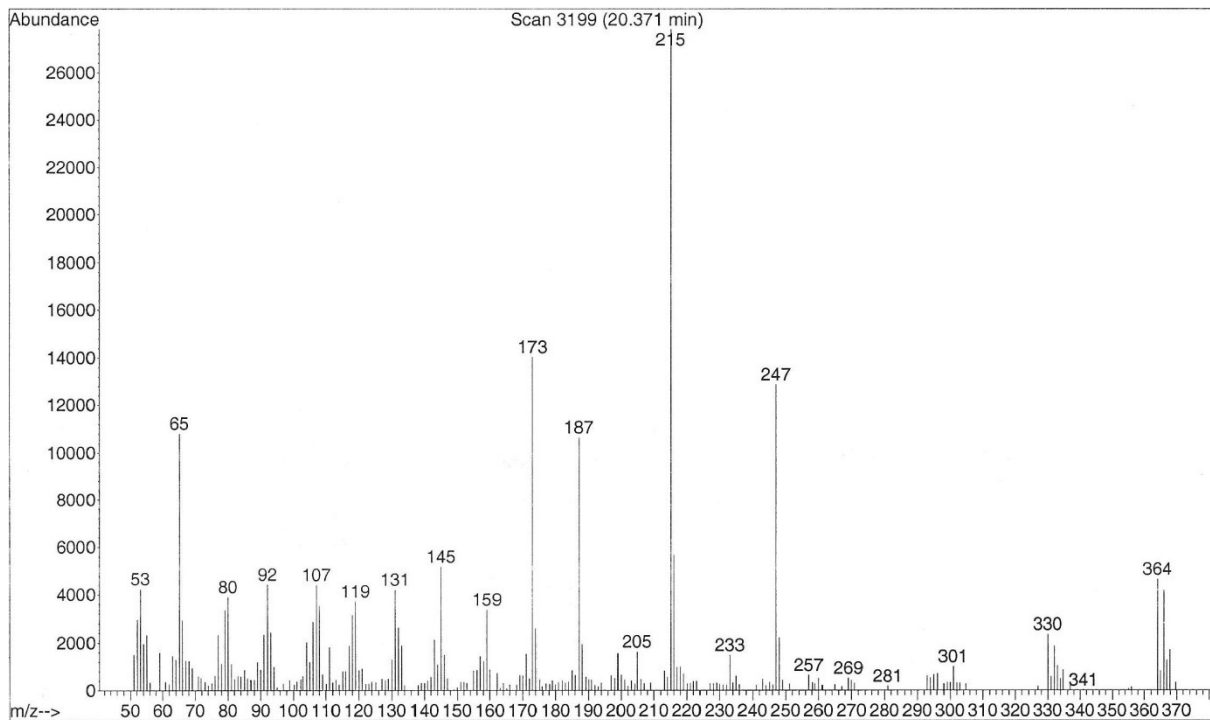


Figura 185: Espectro de massas do 4-(4-aminofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6g).

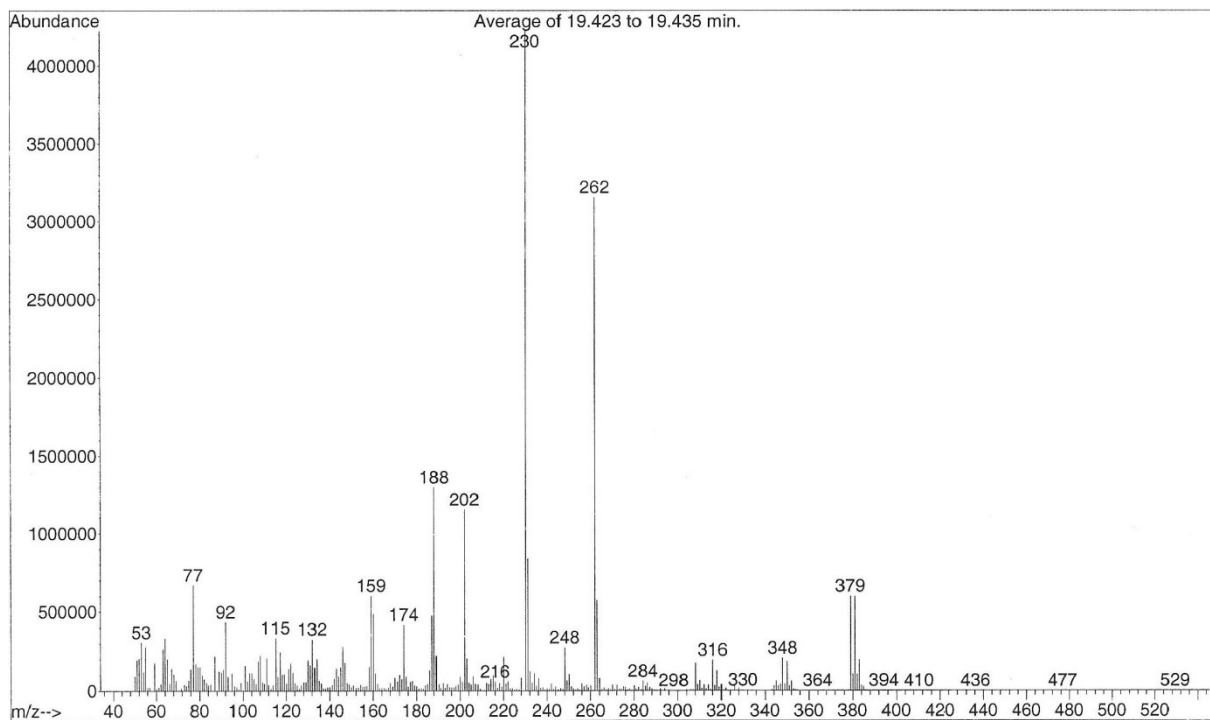


Figura 186: Espectro de massas do 4-(4-metoxifenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6h).

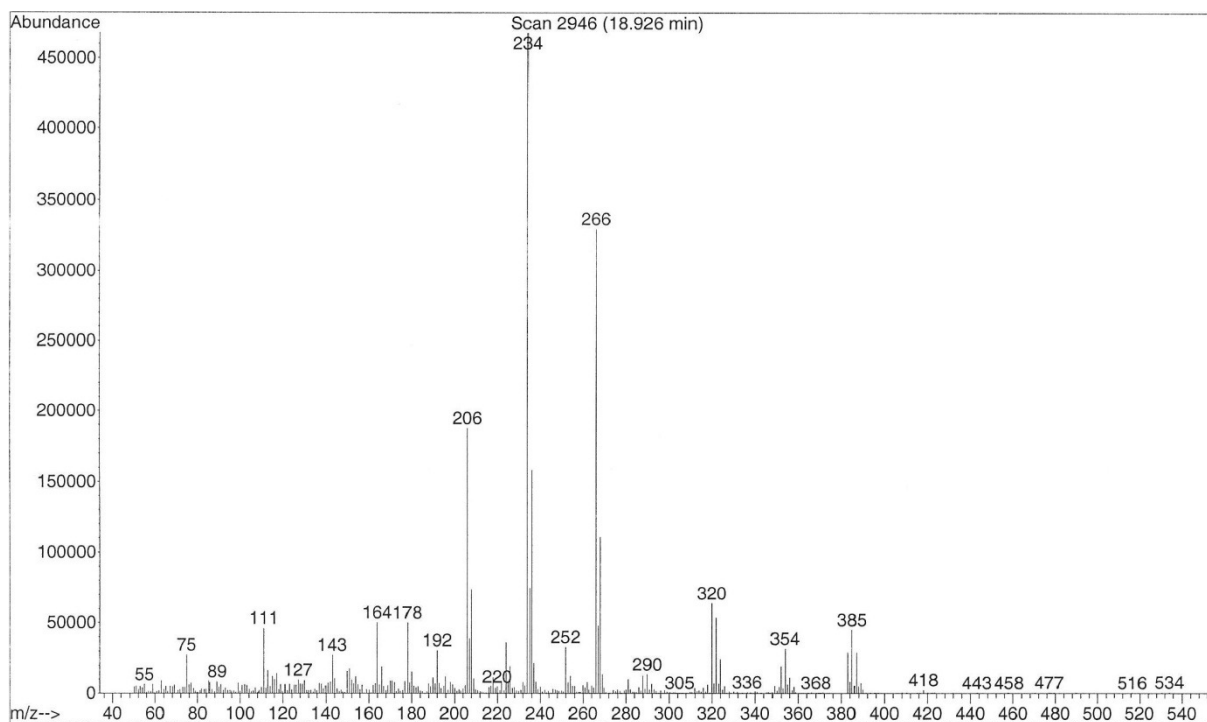


Figura 187: Espectro de massas do 4-(4-clorofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6i).

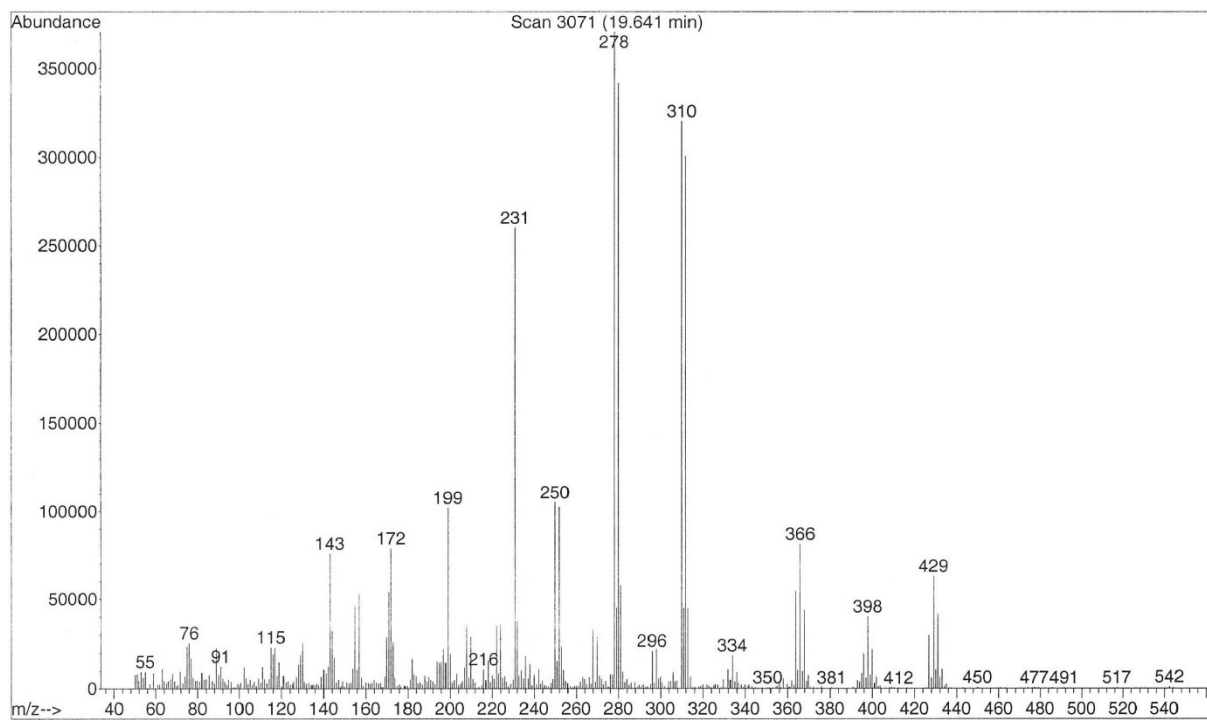


Figura 188: Espectro de massas do 4-(4-bromofenilamino)-7,7,7-tricloro-6-oxo-4-heptenoato de metila (6j).

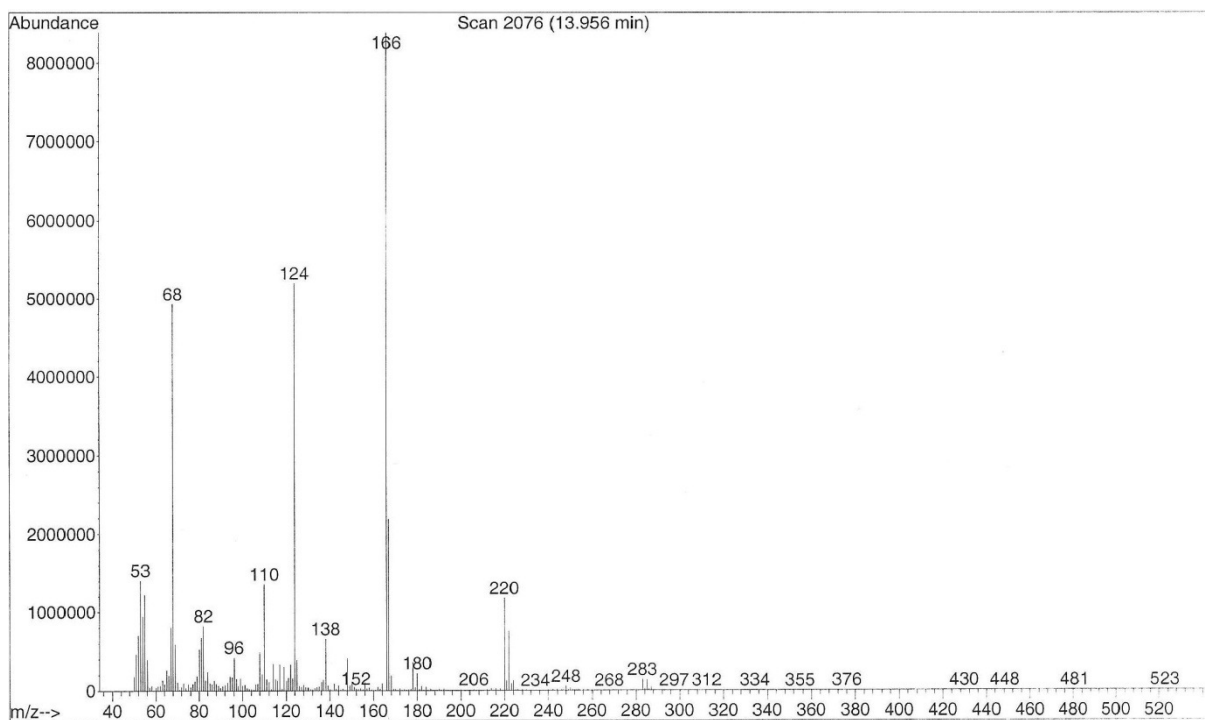


Figura 189: Espectro de massas da 1-propil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (**9a**).

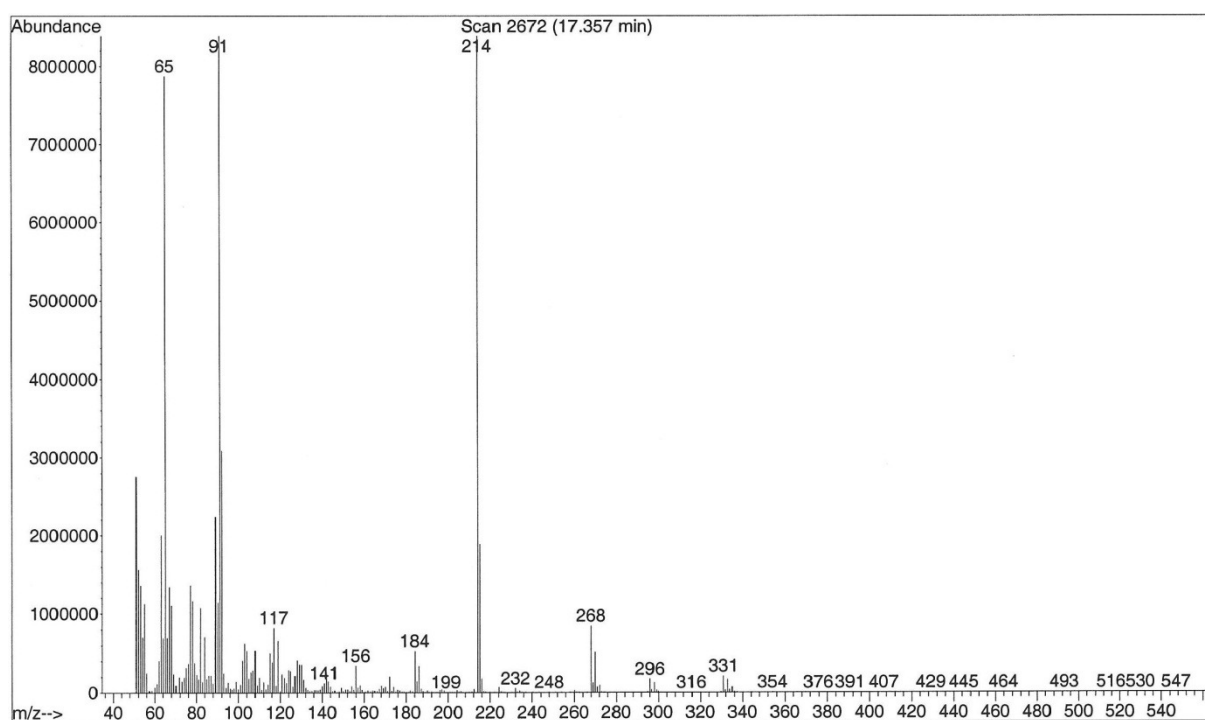


Figura 190: Espectro de massas da 1-benzil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (**9b**).

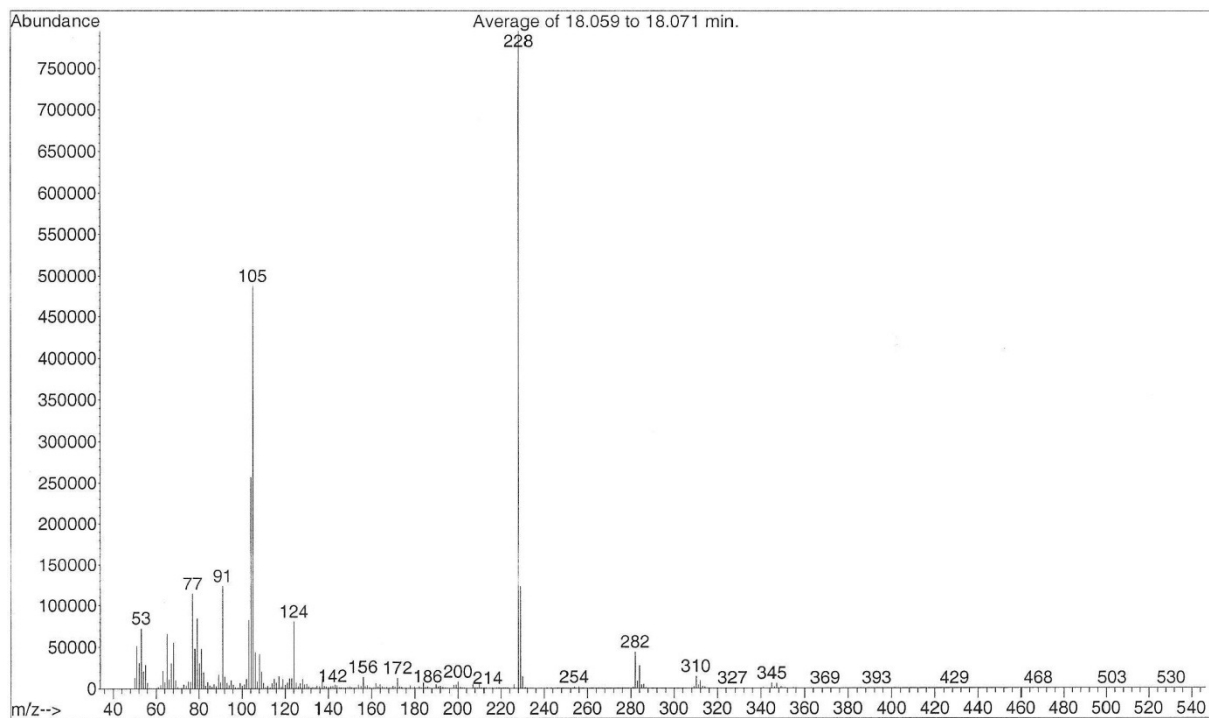


Figura 191: Espectro de massas da 1-fenil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (**9c**).

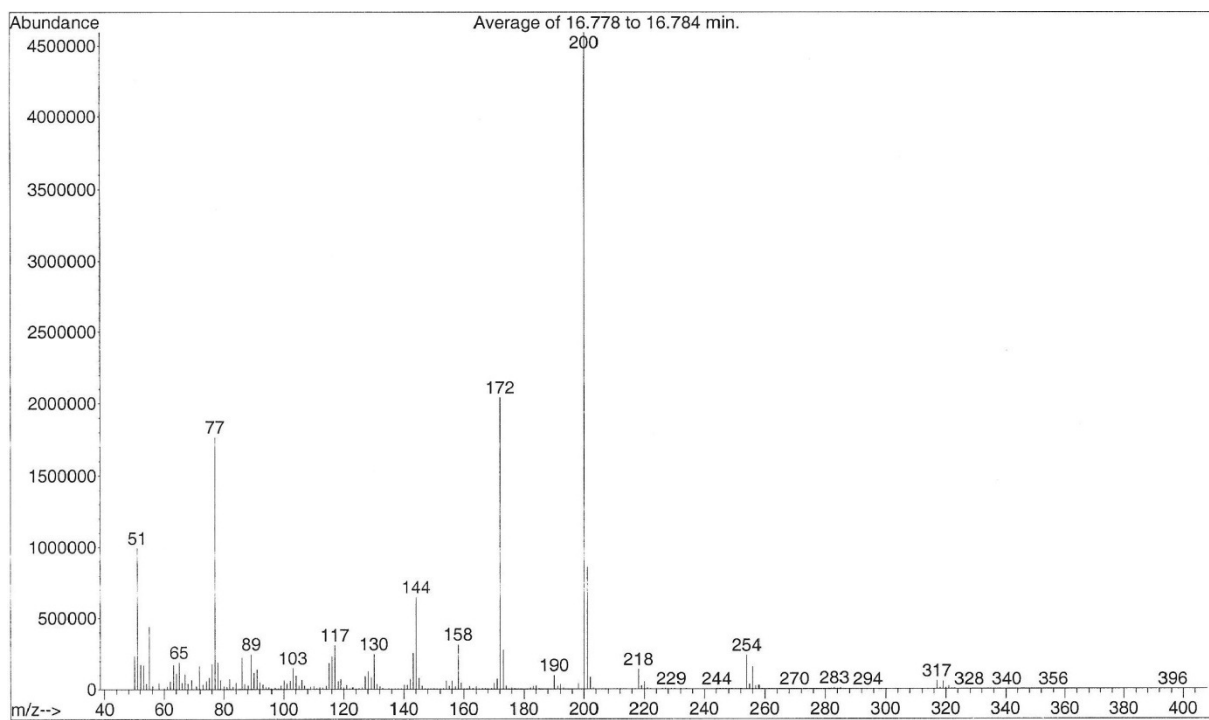


Figura 192: Espectro de massas da 1-fenil-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (**9e**).

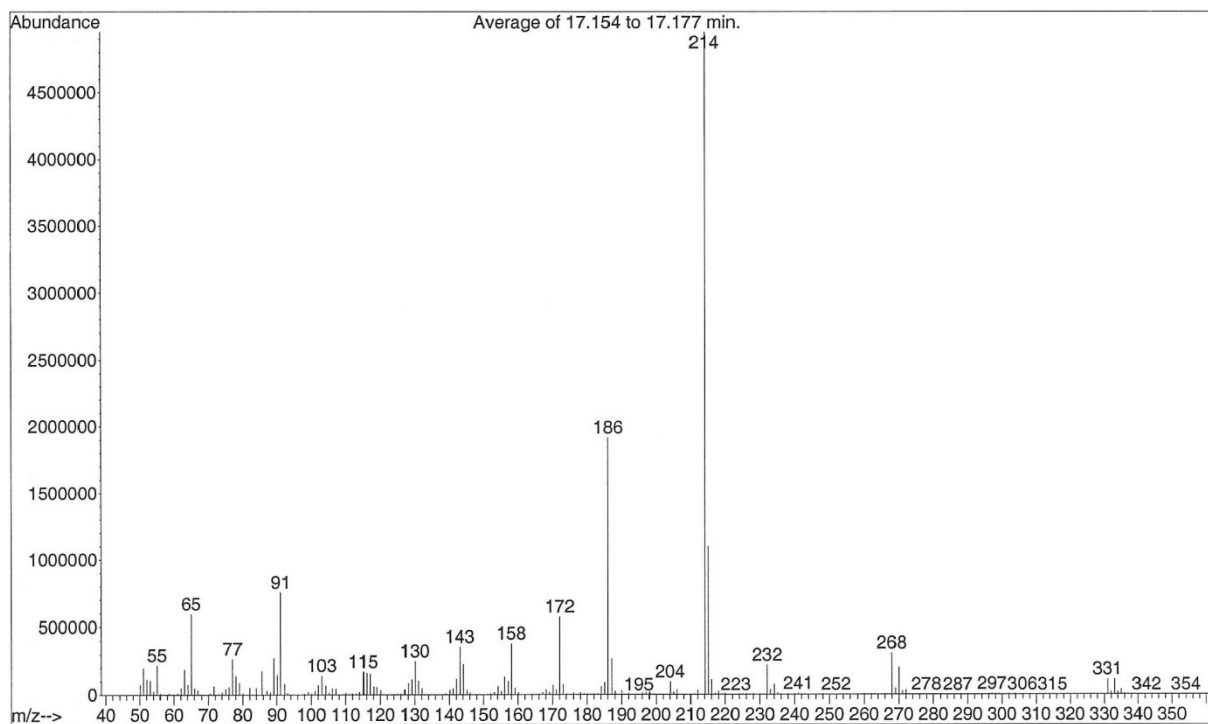


Figura 193: Espectro de massas da 1-(4-toluidl)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (**9f**).

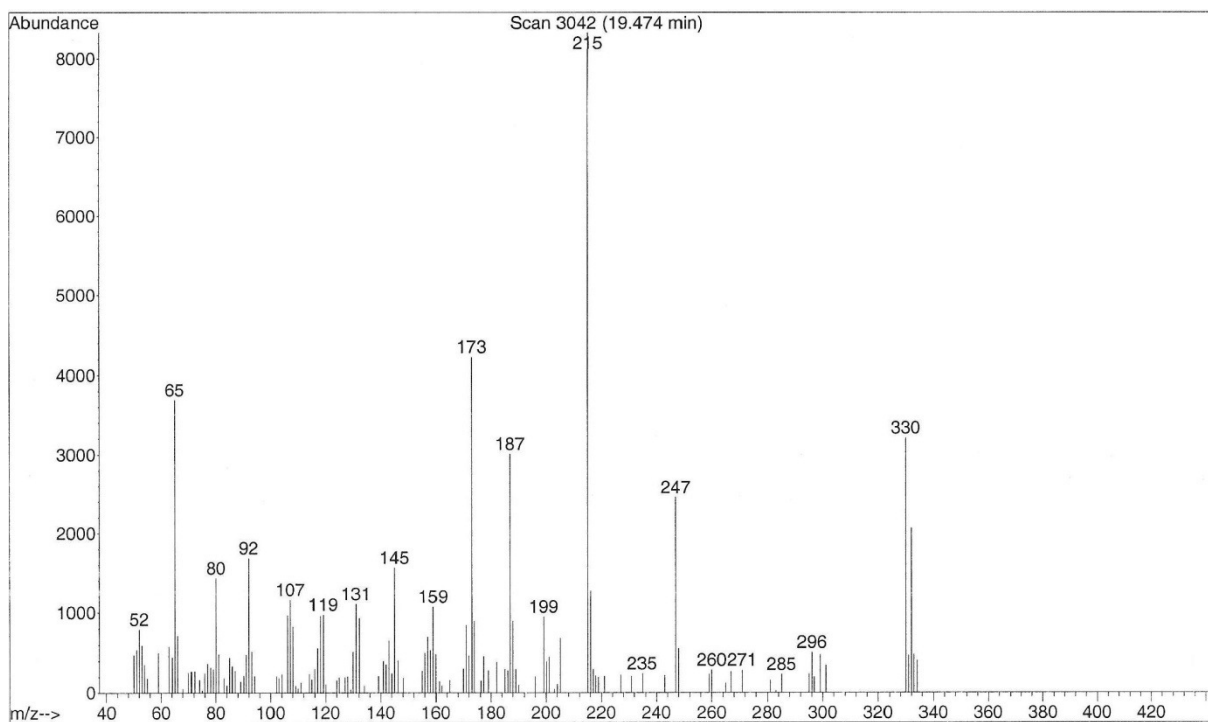


Figura 194: Espectro de massas da 1-(4-aminofenil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (**9g**).

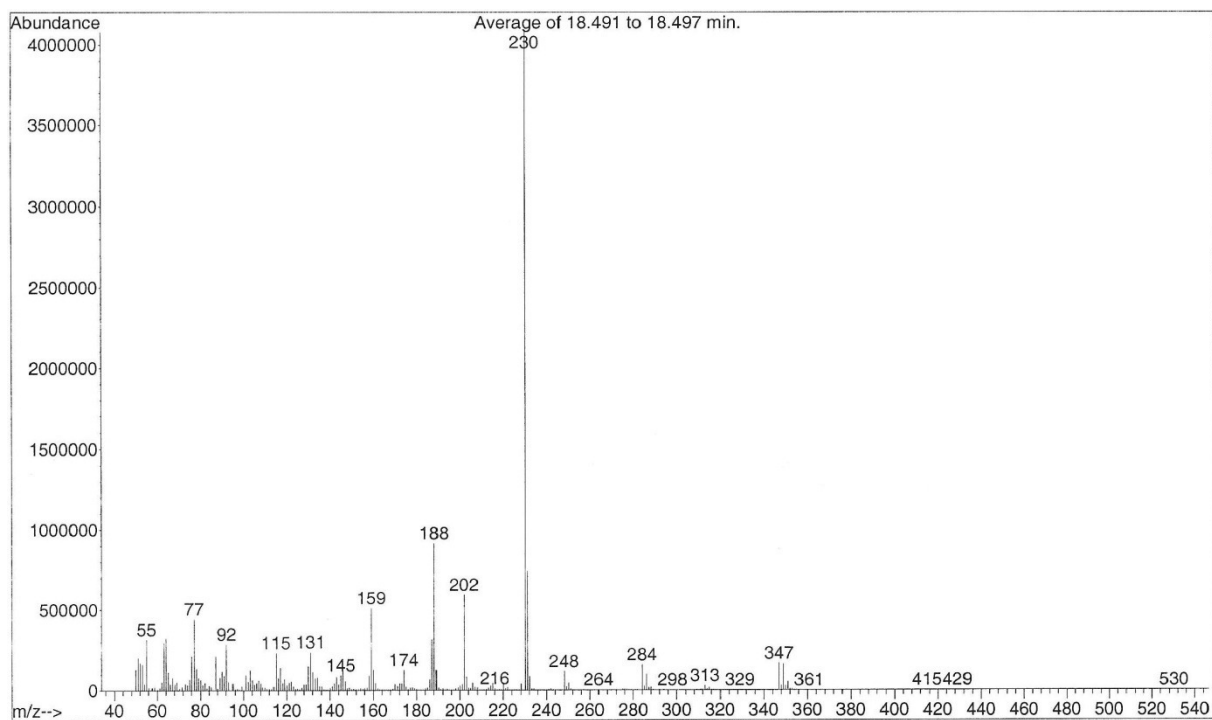


Figura 195: Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9h).

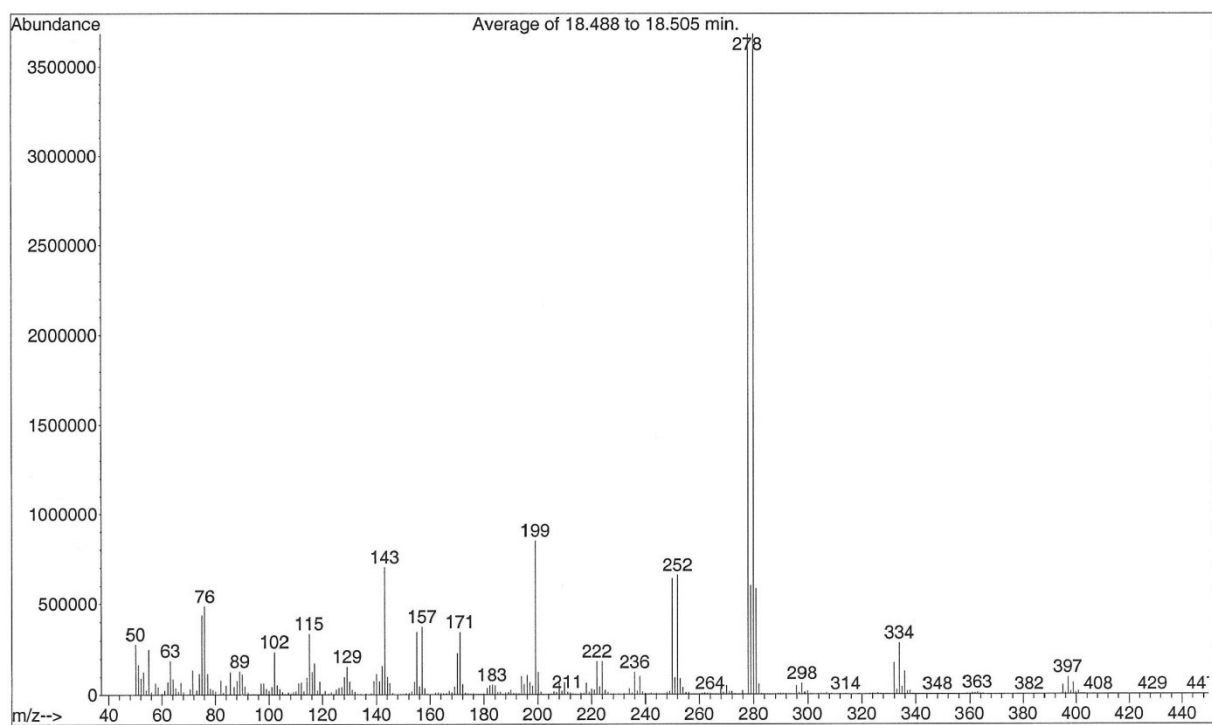


Figura 196: Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (9j).

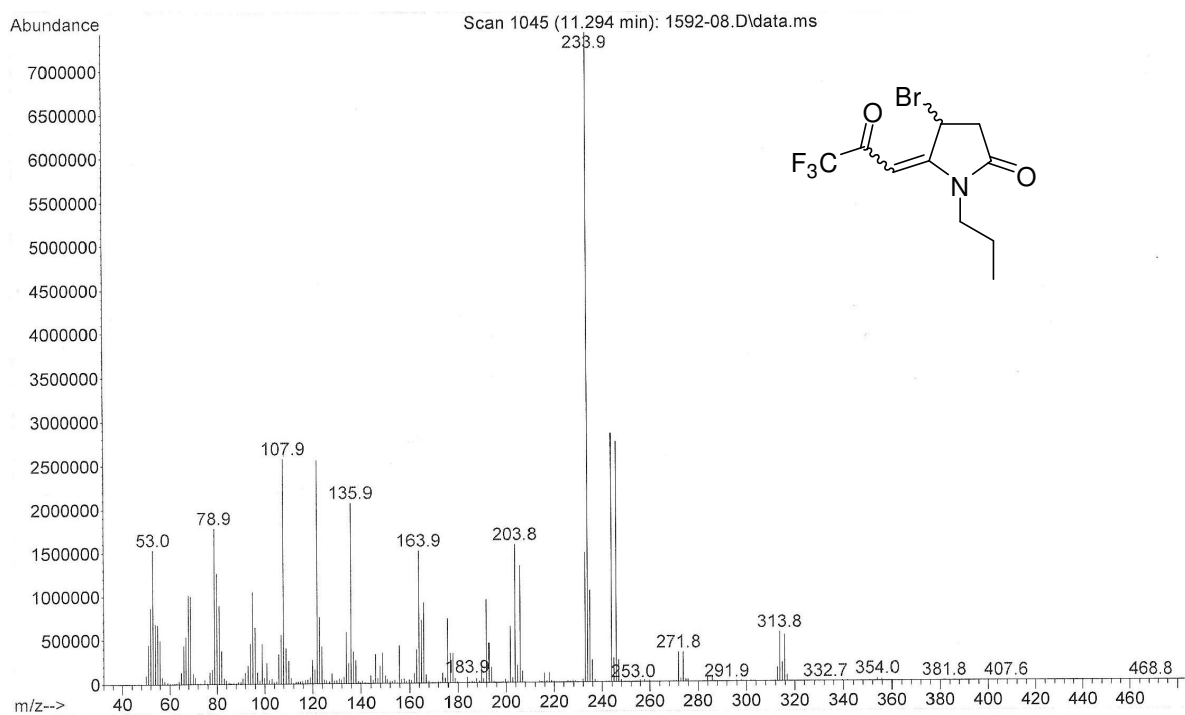


Figura 197: Espectro de massas da 1-propil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-trifluorpropilideno)pirrolidin-2-ona (10a).

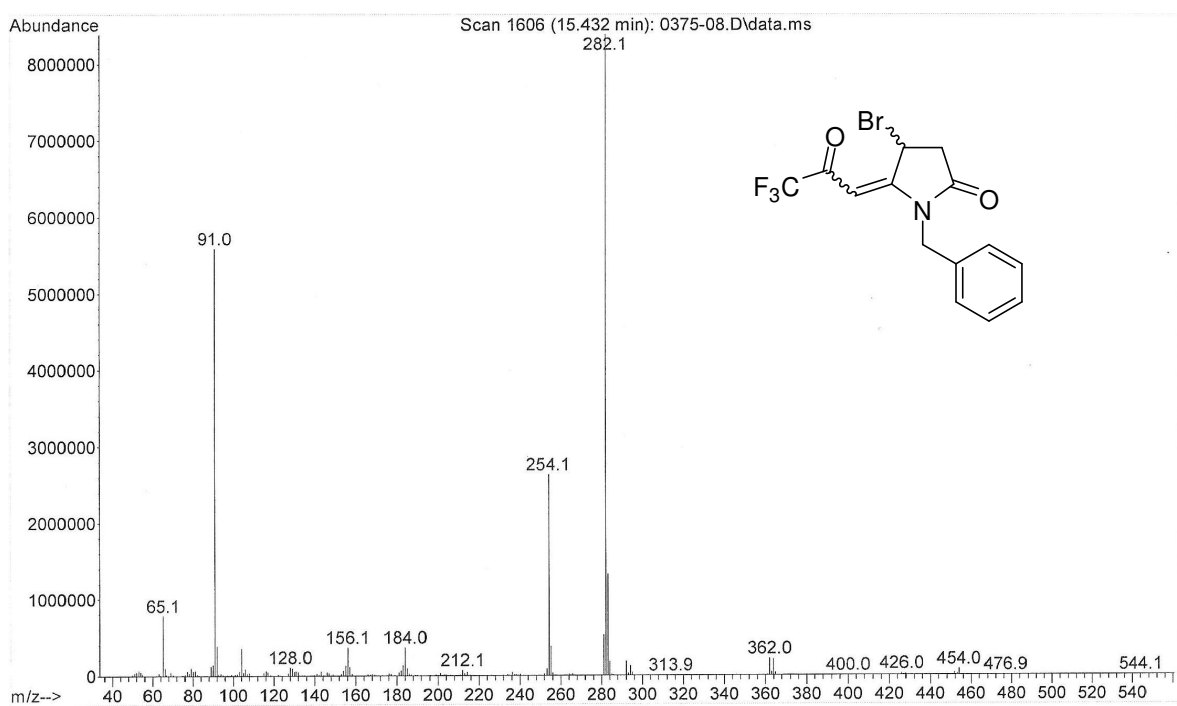


Figura 198: Espectro de massas da 1-benzil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-trifluorpropilideno)pirrolidin-2-ona (10b).

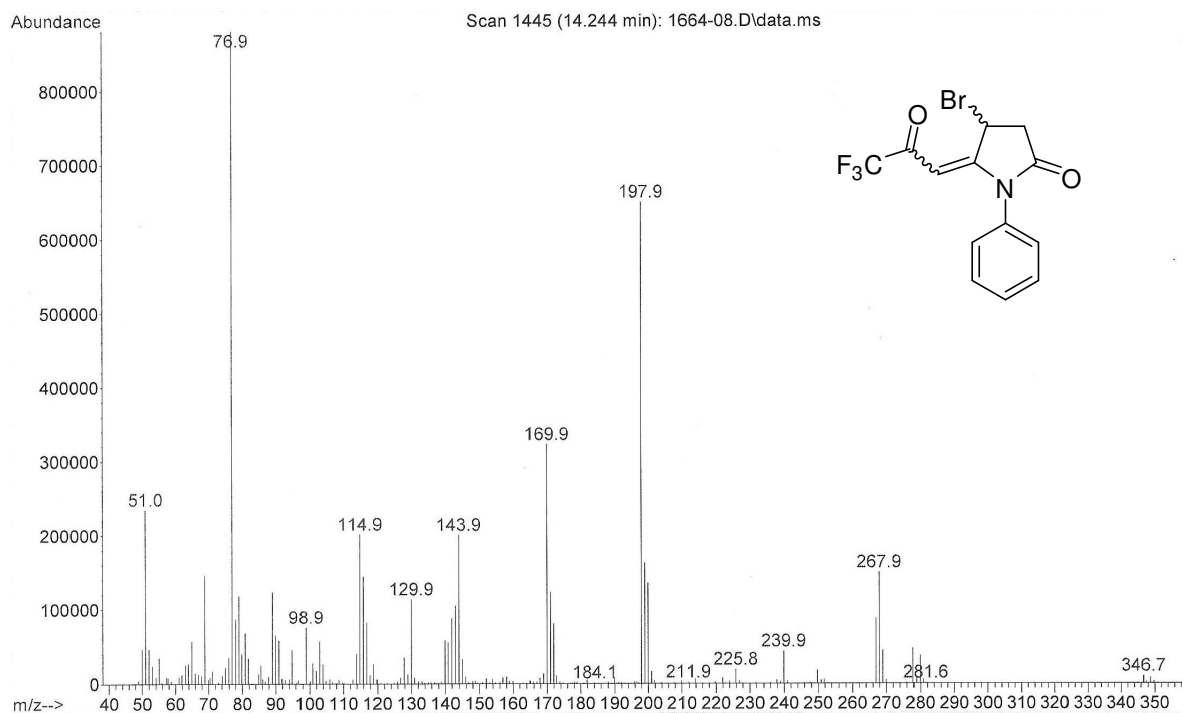


Figura 199: Espectro de massas da 1-fenil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-trifluoropropilideno)pirrolidin-2-ona (10e).

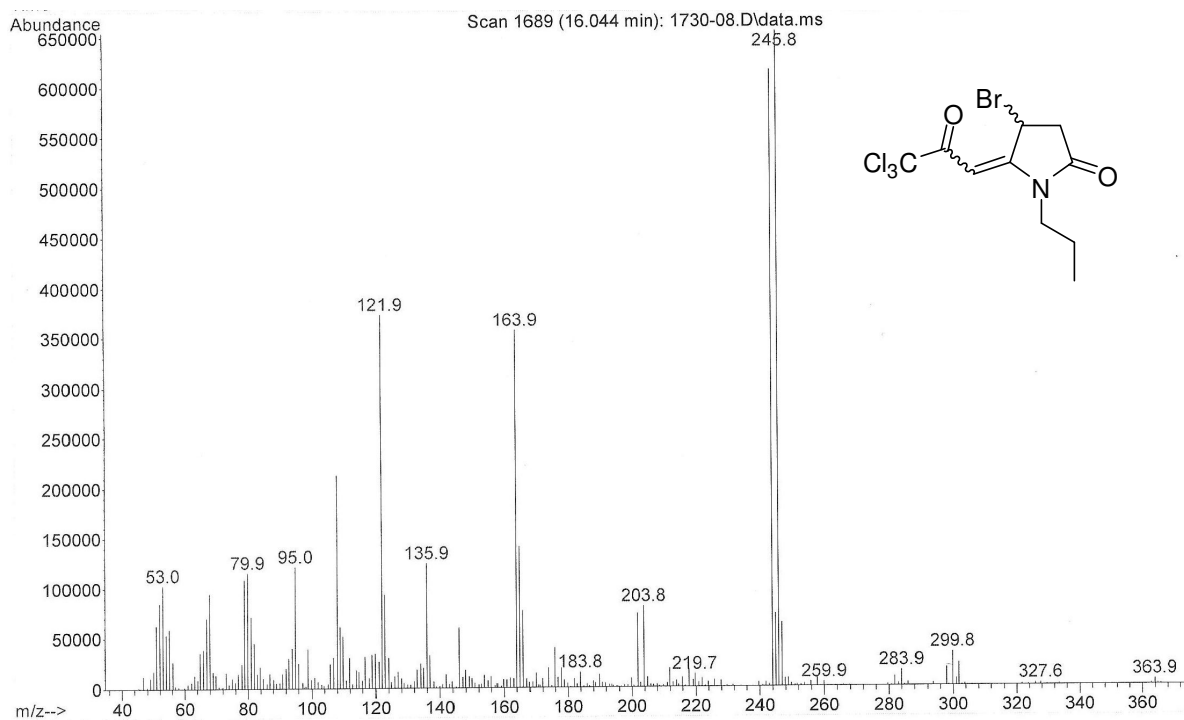


Figura 200: Espectro de massas da 1-propil-4-bromo-5-(2-oxo-3,3,3-tricloropropilideno)pirrolidin-2-ona (11a).

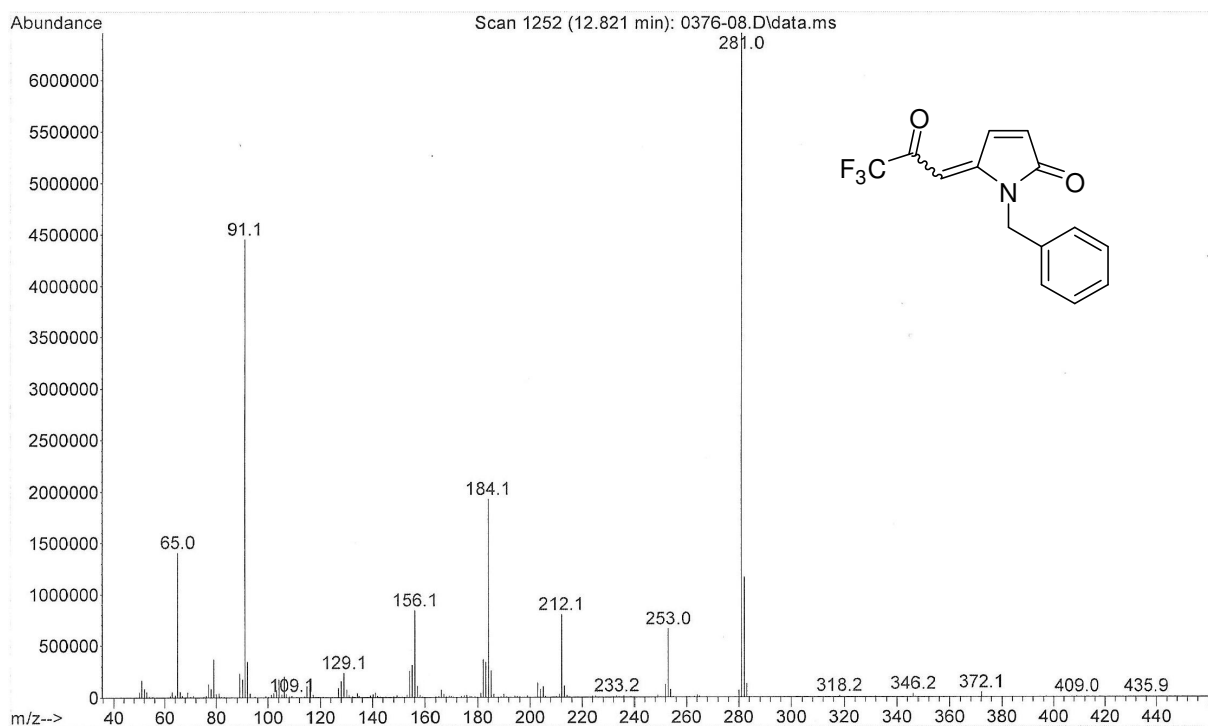


Figura 201: Espectro de massas da 1-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (12b).

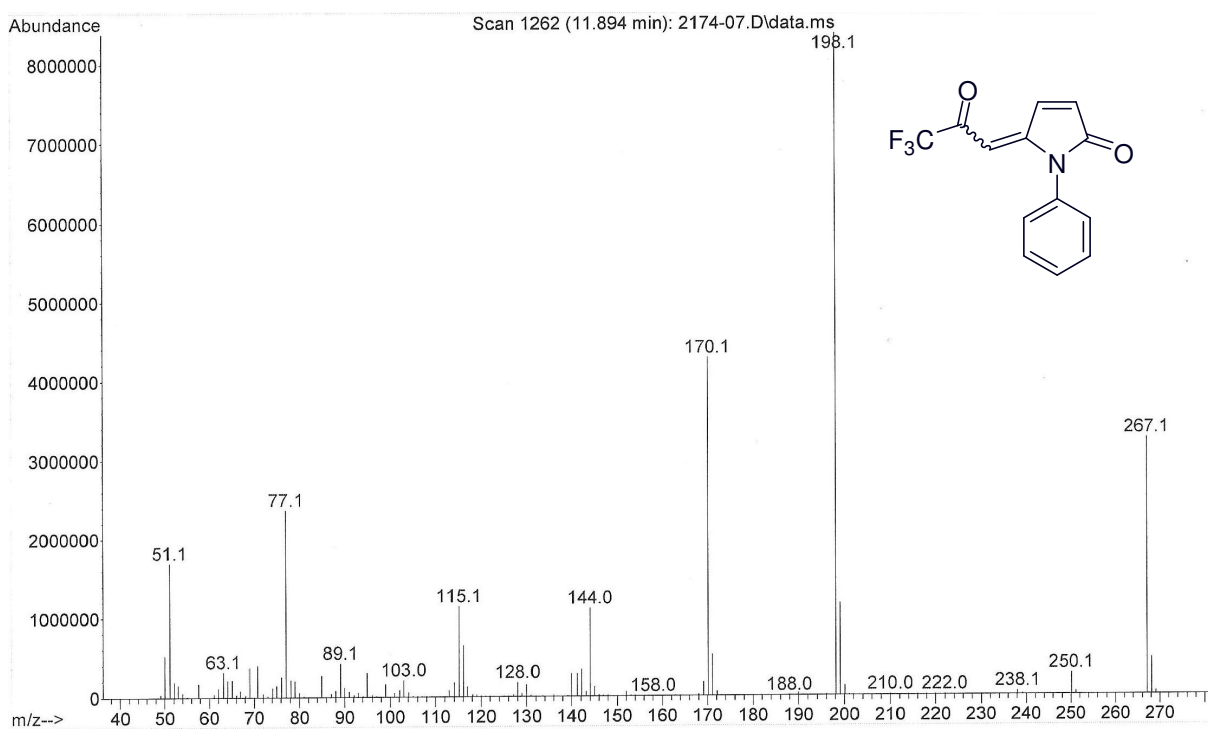


Figura 202: Espectro de massas da 1-fenil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (12e).

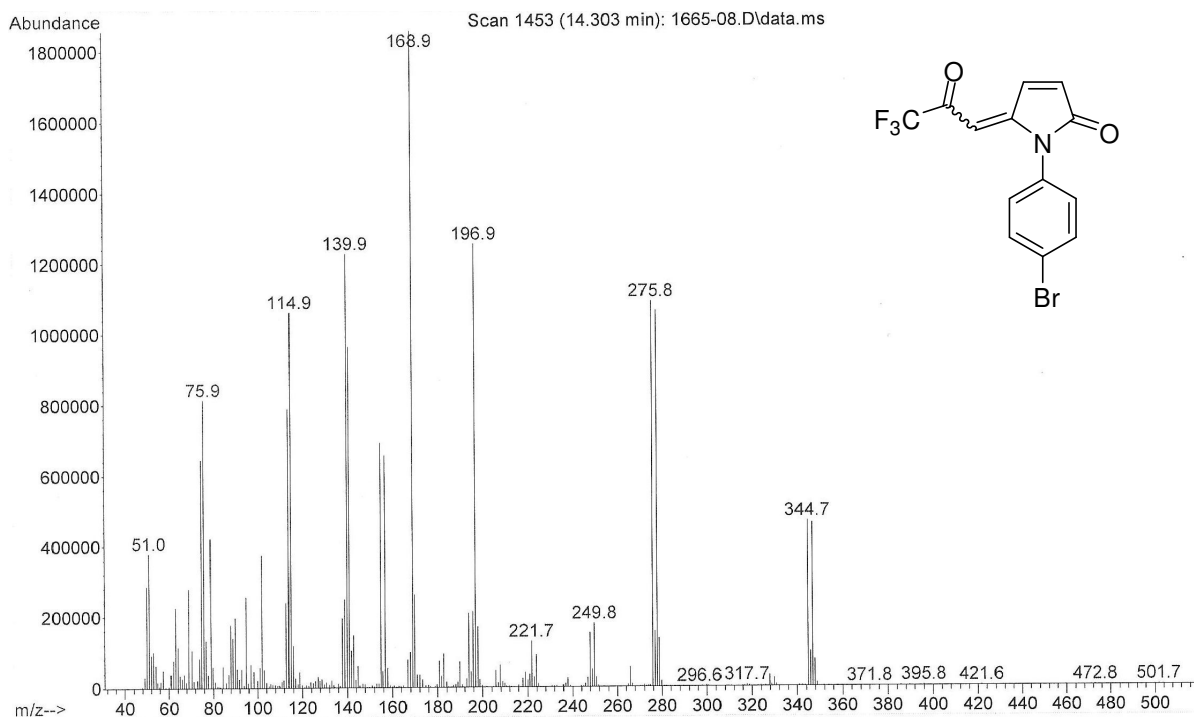


Figura 203: Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (12j).

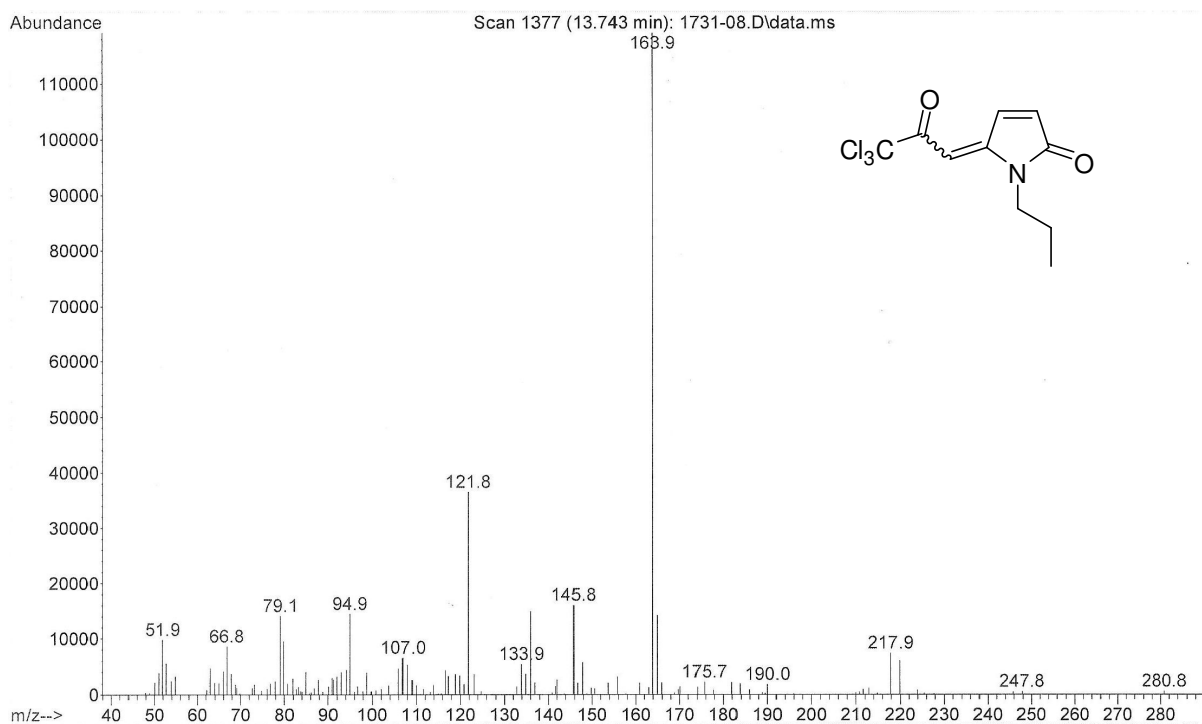


Figura 204: Espectro de massas da 1-propil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona (13a).

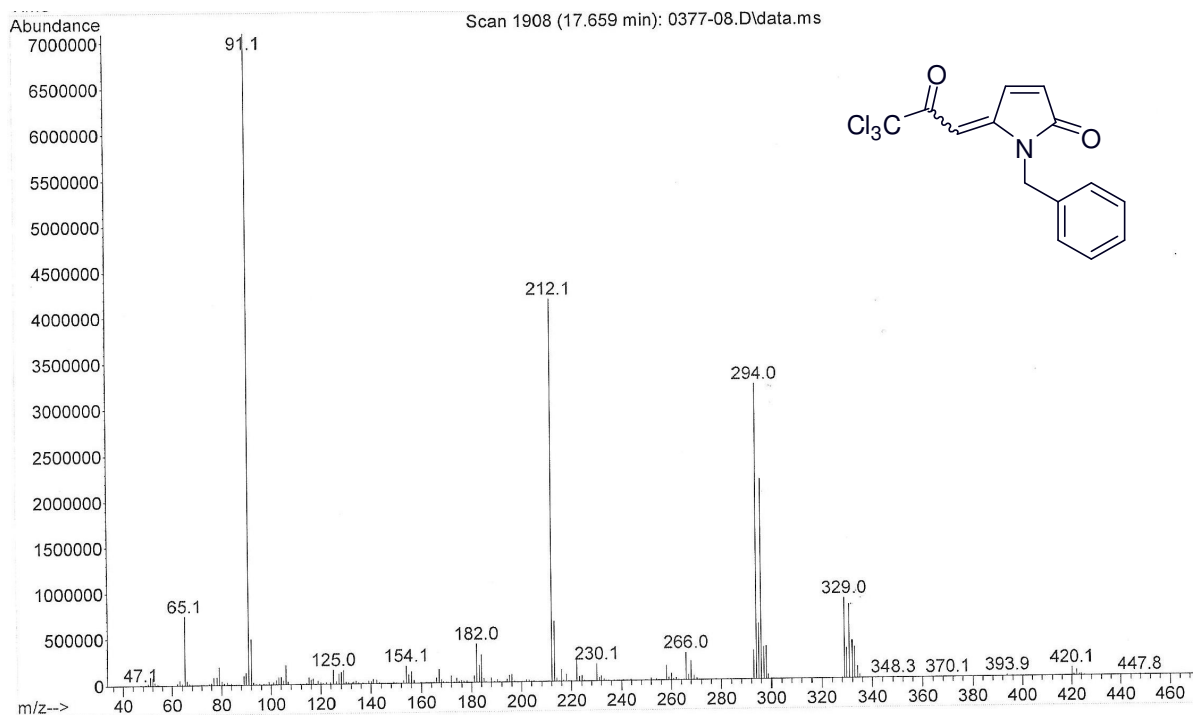


Figura 205: Espectro de massas da 1-benzil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (13b).

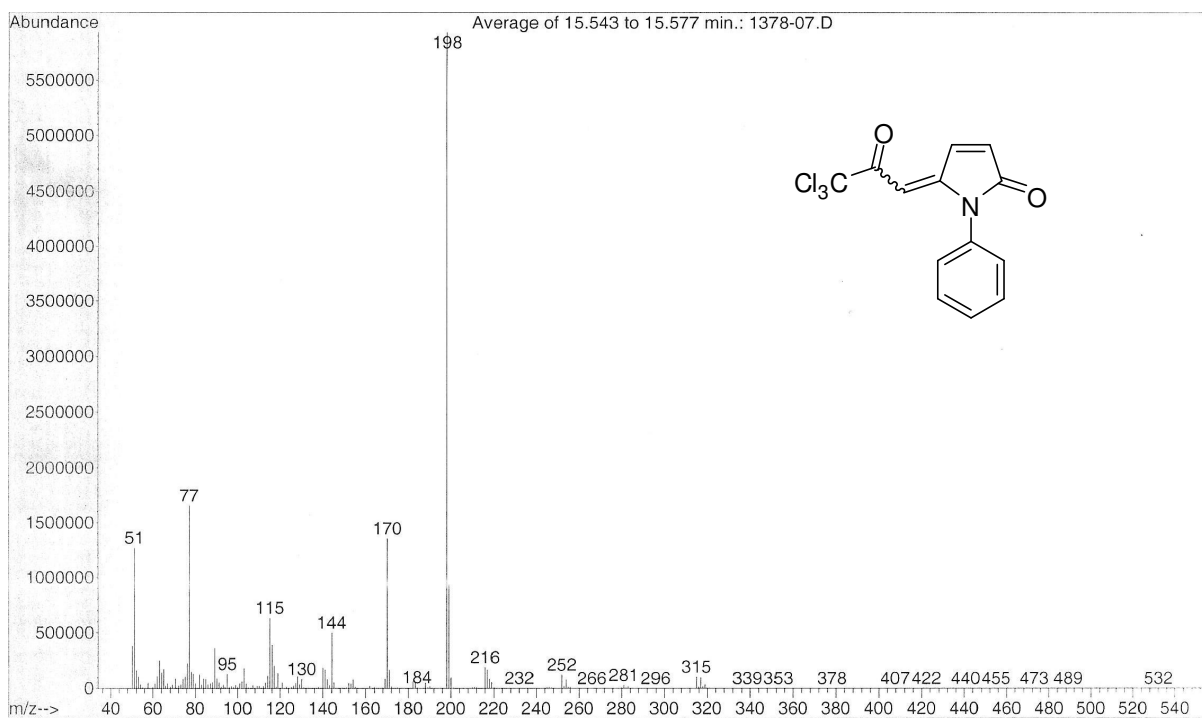


Figura 206: Espectro de massas da 1-fenil-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (13e).

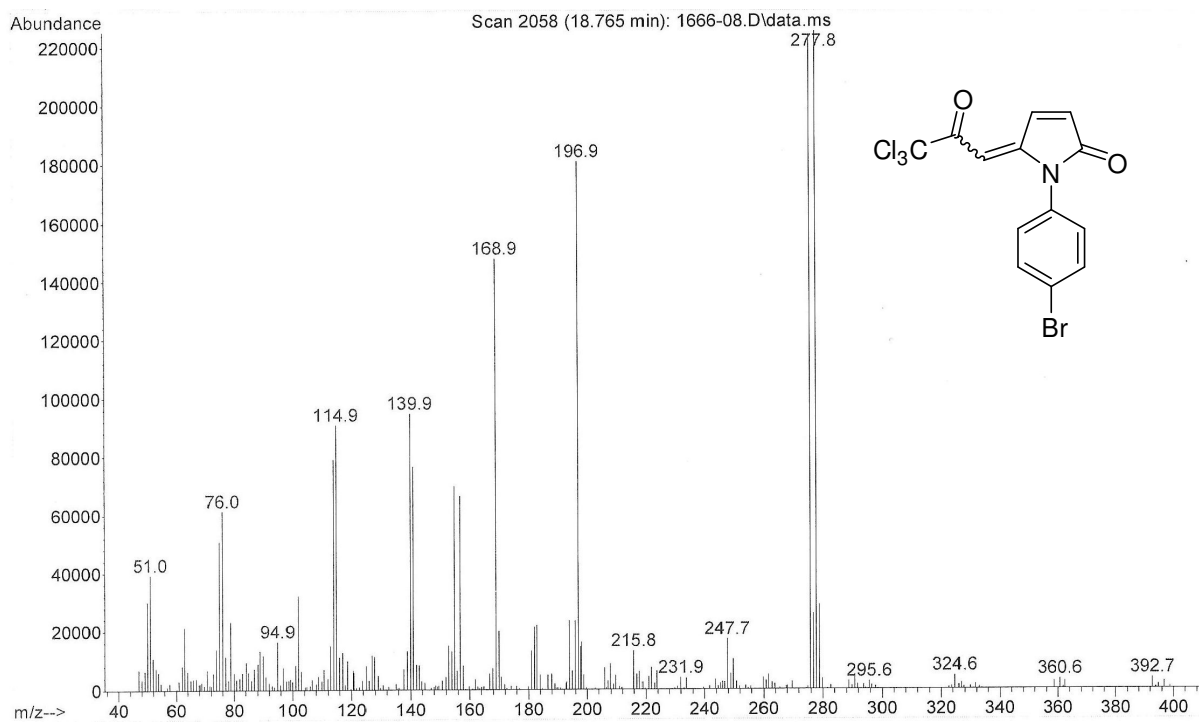


Figura 207: Espectro de massas da 1-(4-bromofenil)-5-(3,3,3-tricloro-2-oxopropilideno)-1H-pirrol-2(5H)-ona (13j).

ANEXO IV
ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

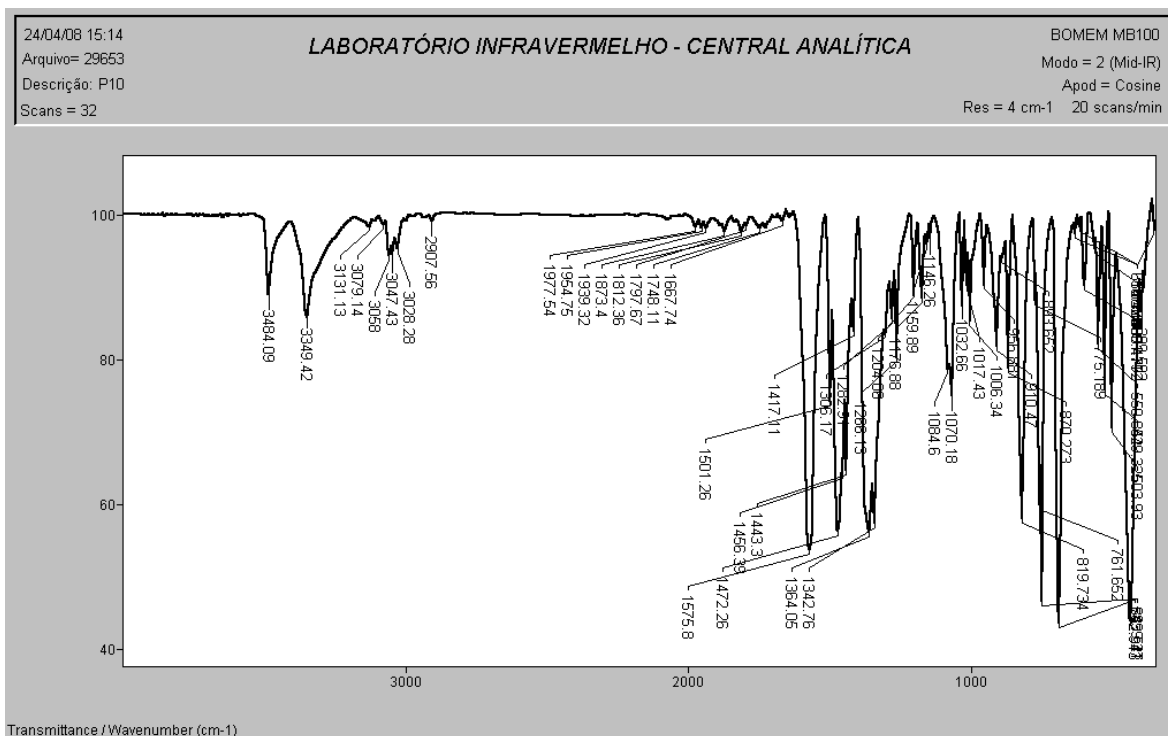


Figura 208: Espectro de infravermelho do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3a**).

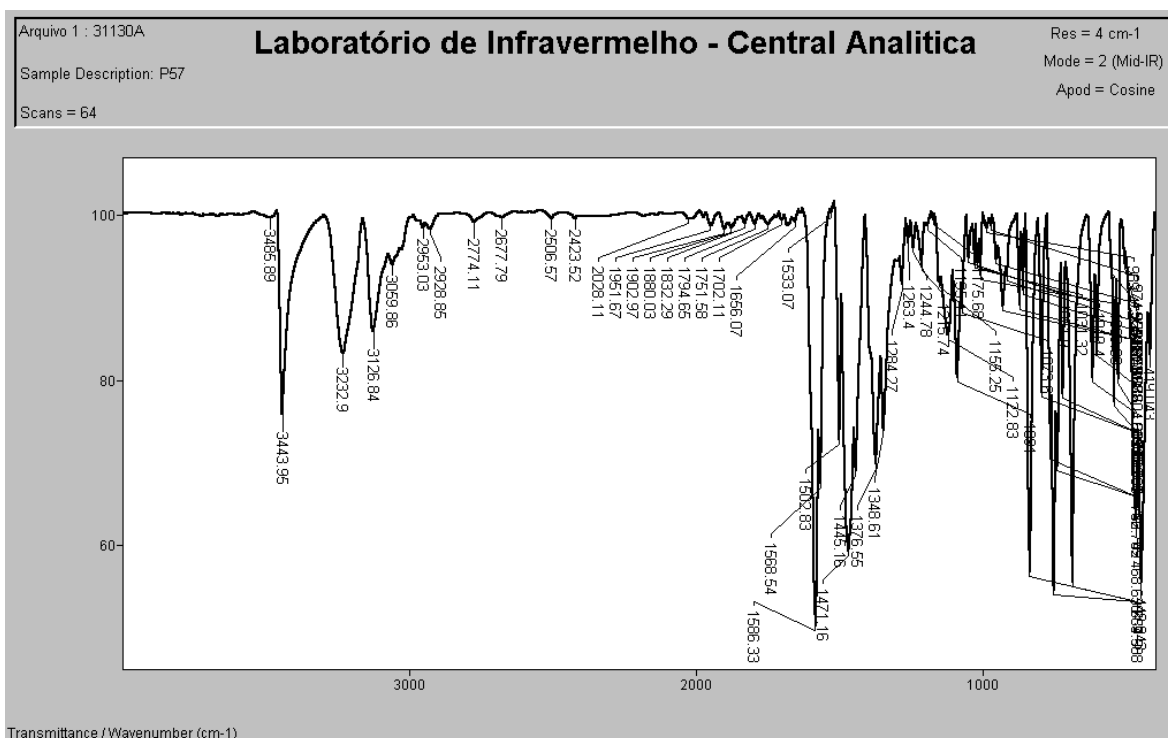


Figura 209: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(2-metilfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3b**).

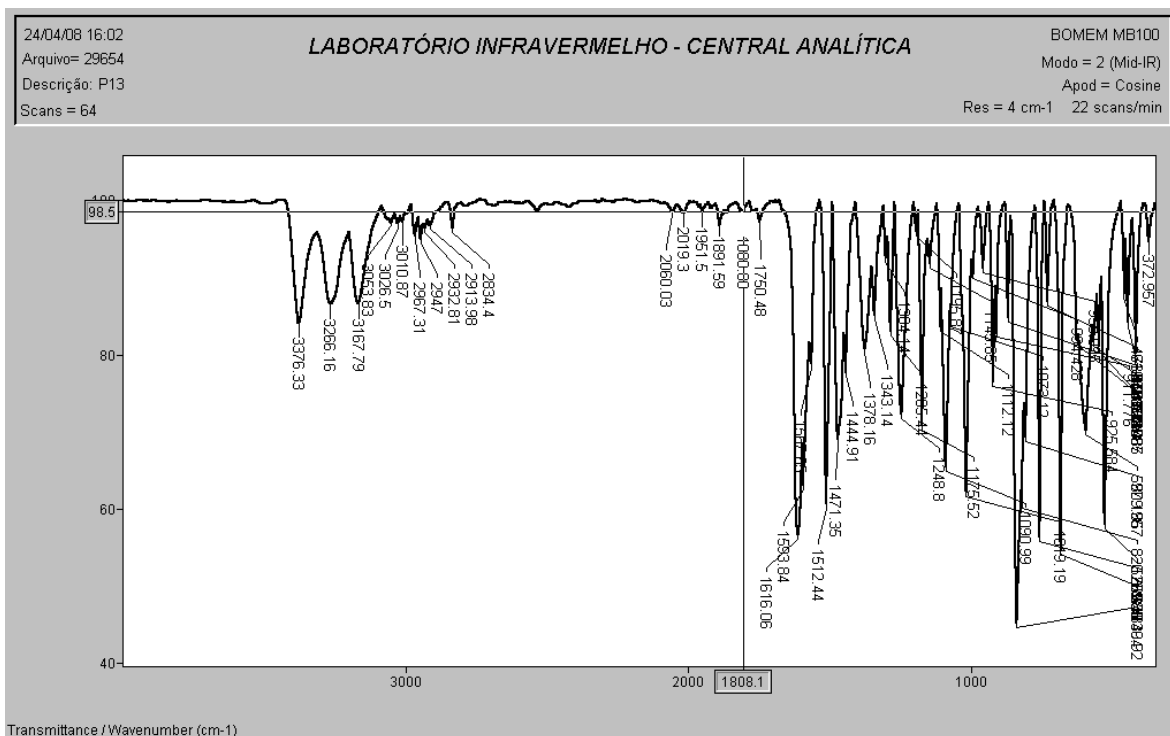


Figura 212: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3e).

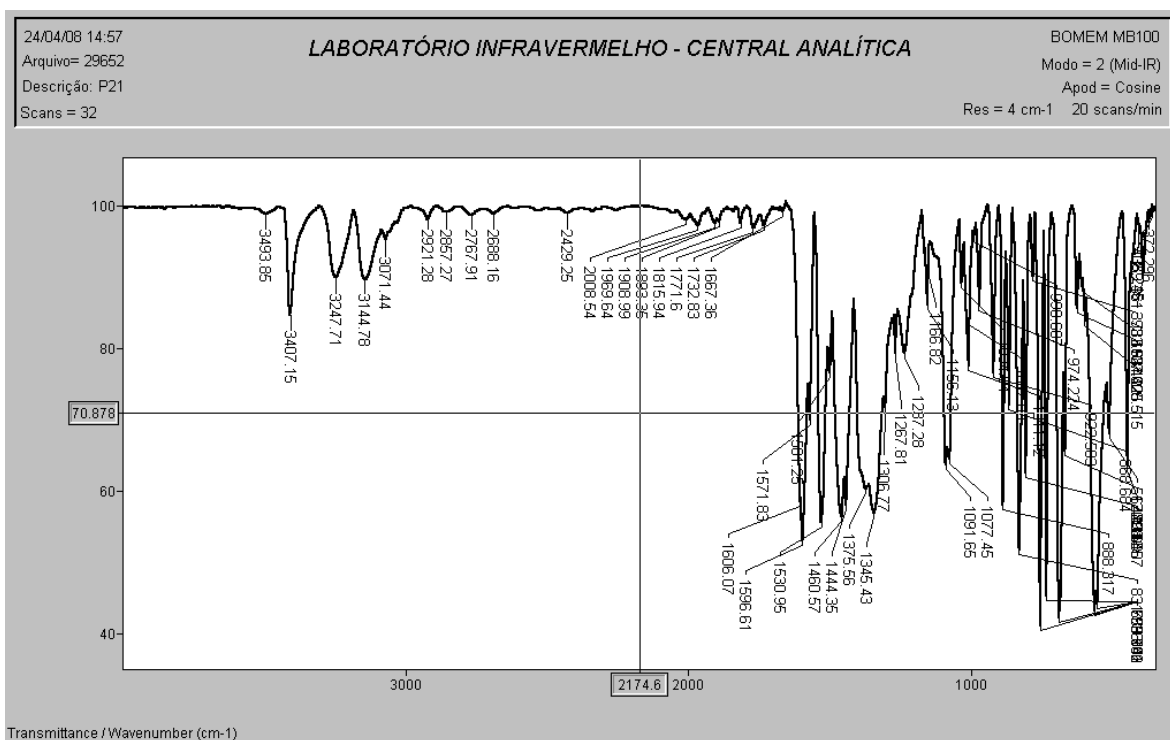


Figura 213: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3f).

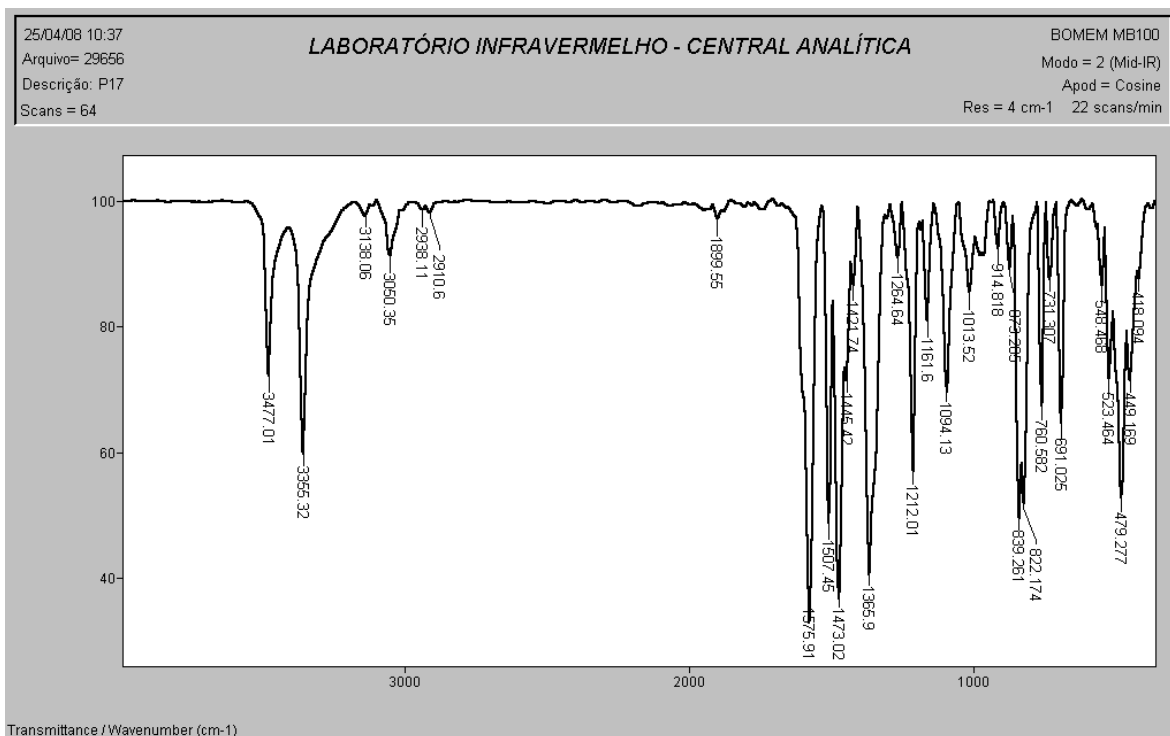


Figura 214: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3g).

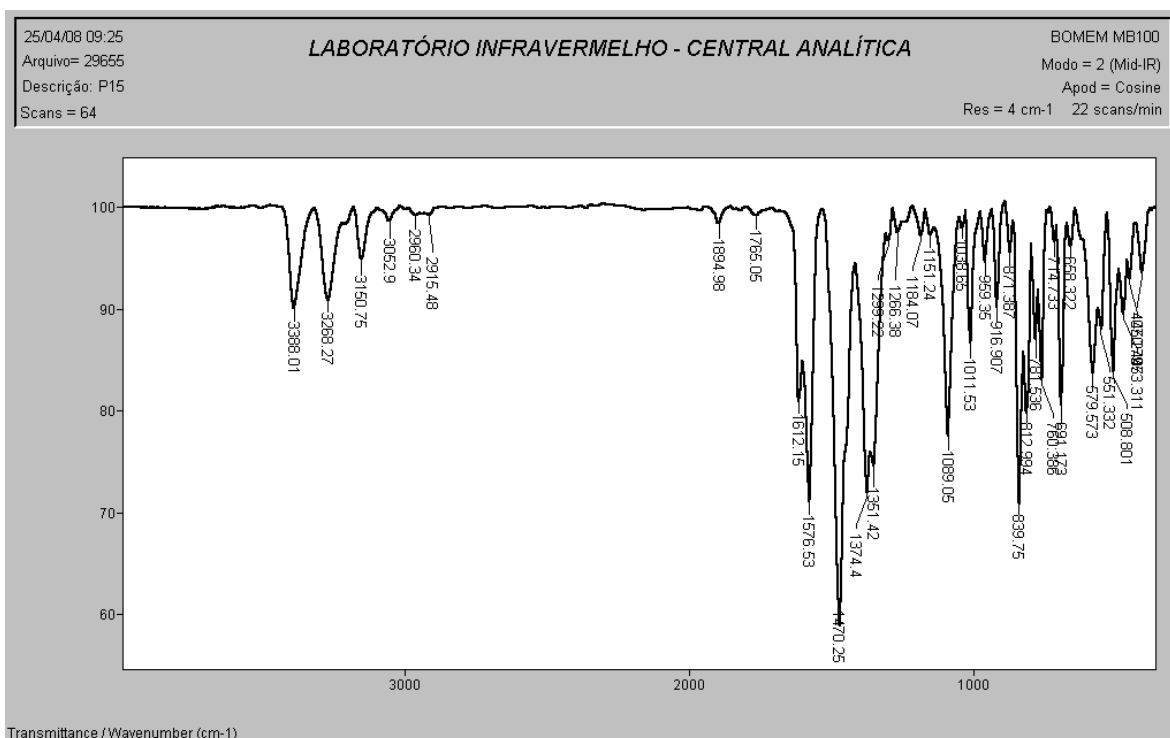


Figura 215: Espectro de infravermelho do 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3h).

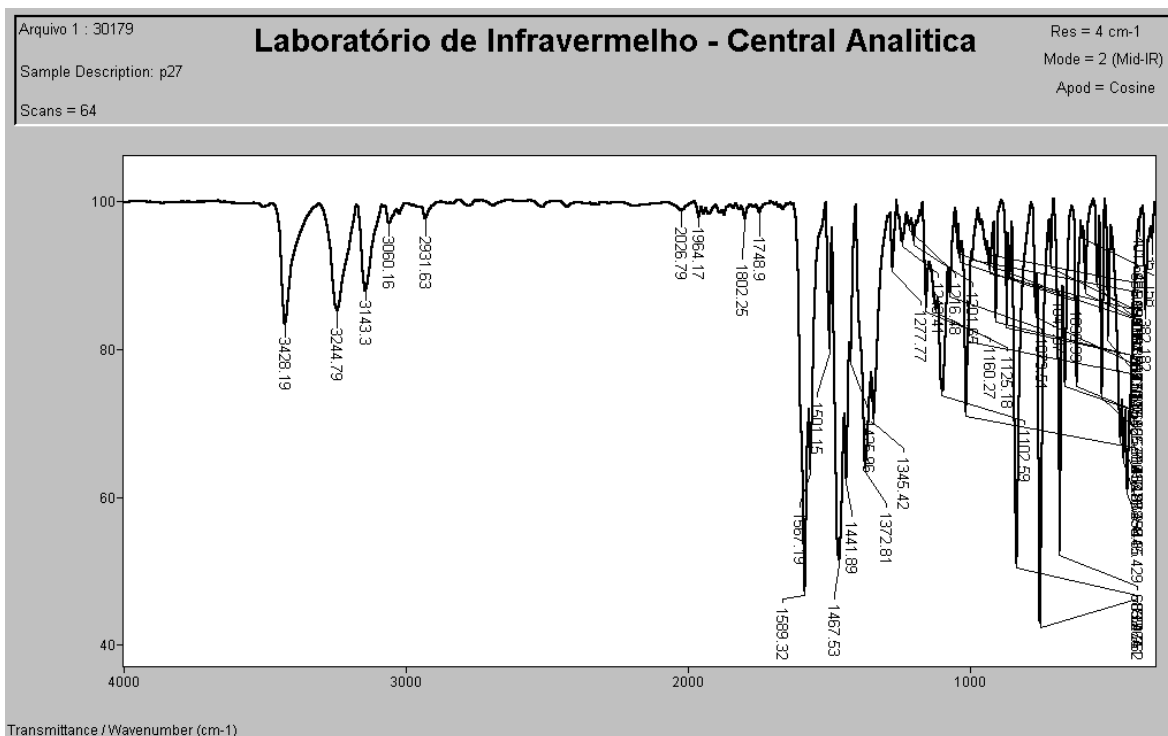


Figura 216: Espectro de infravermelho do 5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3i).

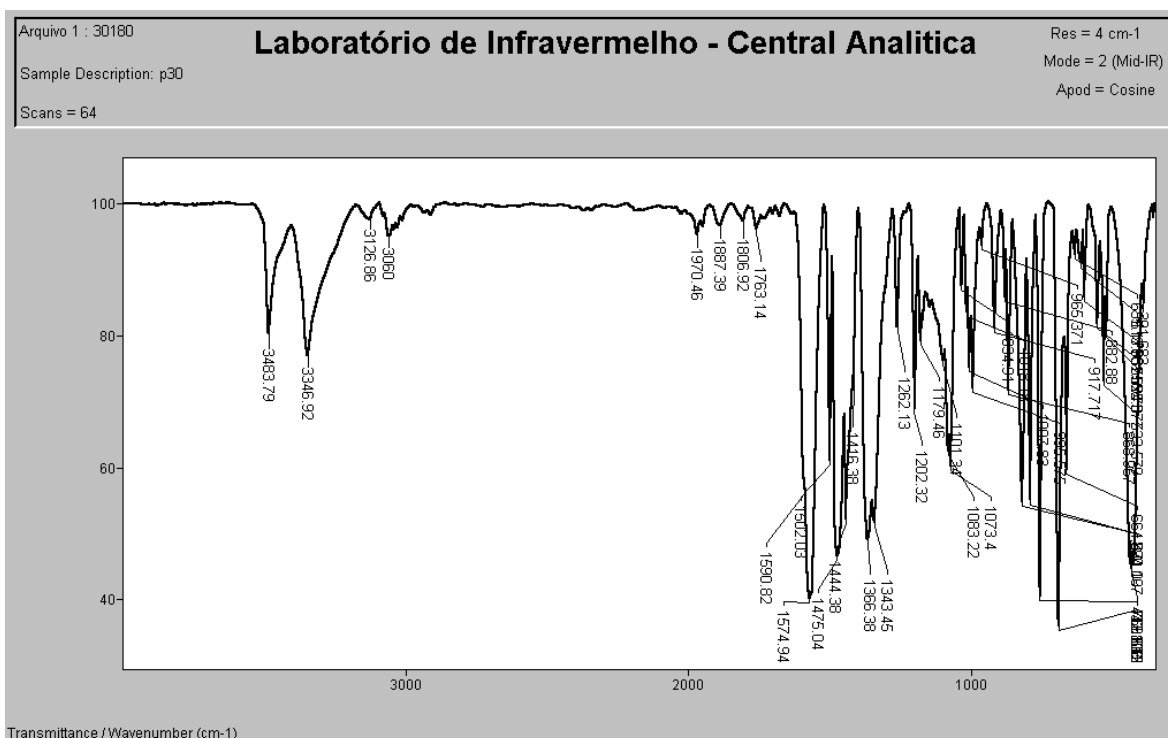


Figura 217: Espectro de infravermelho do 5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3j).

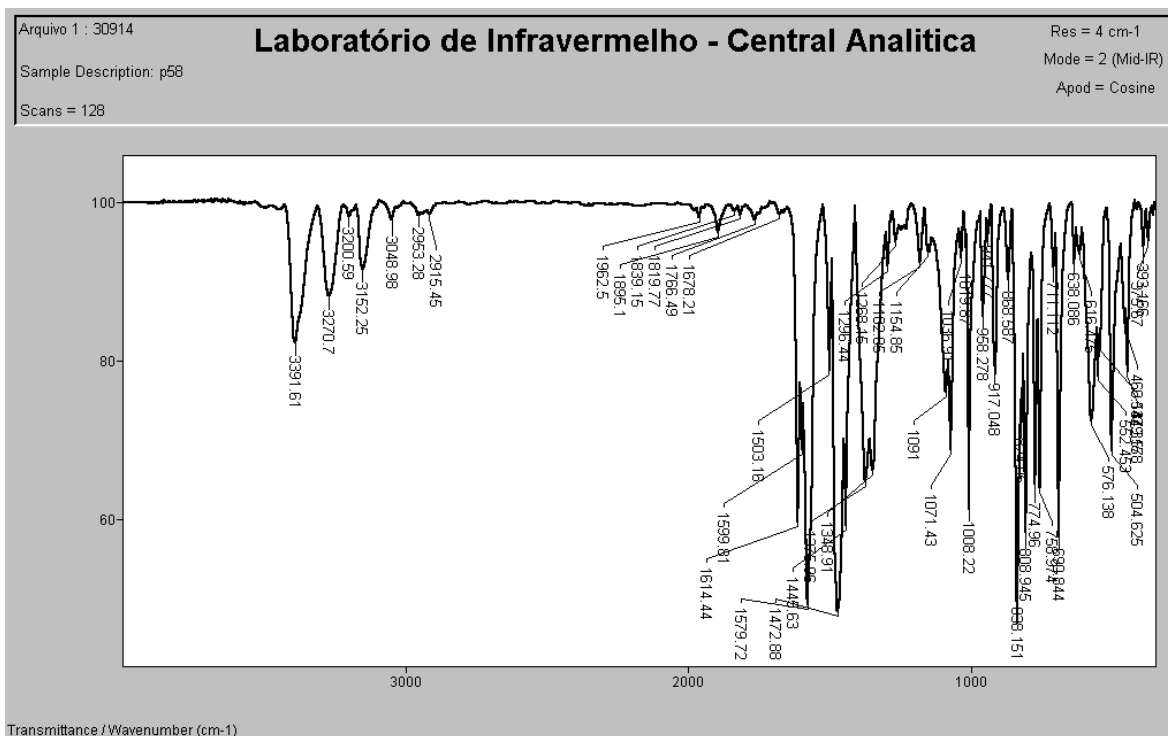


Figura 218: Espectro de infravermelho do 5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3k).

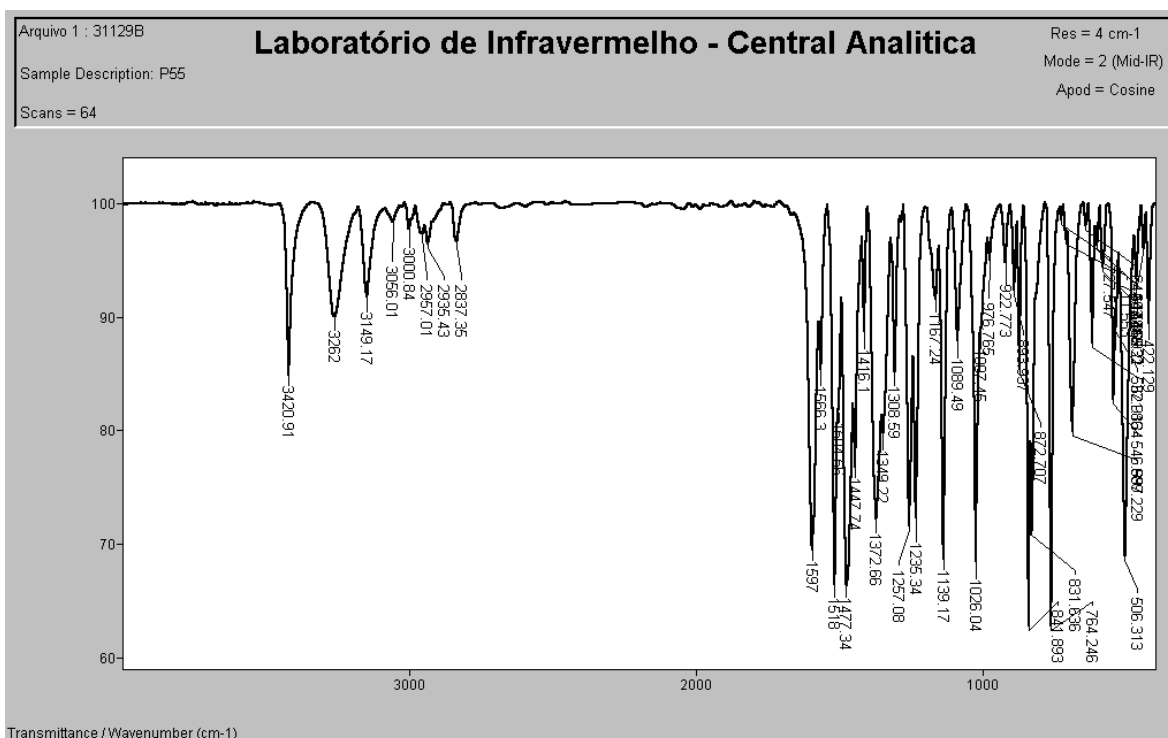


Figura 219: Espectro de infravermelho do 3-fenil-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (3l).

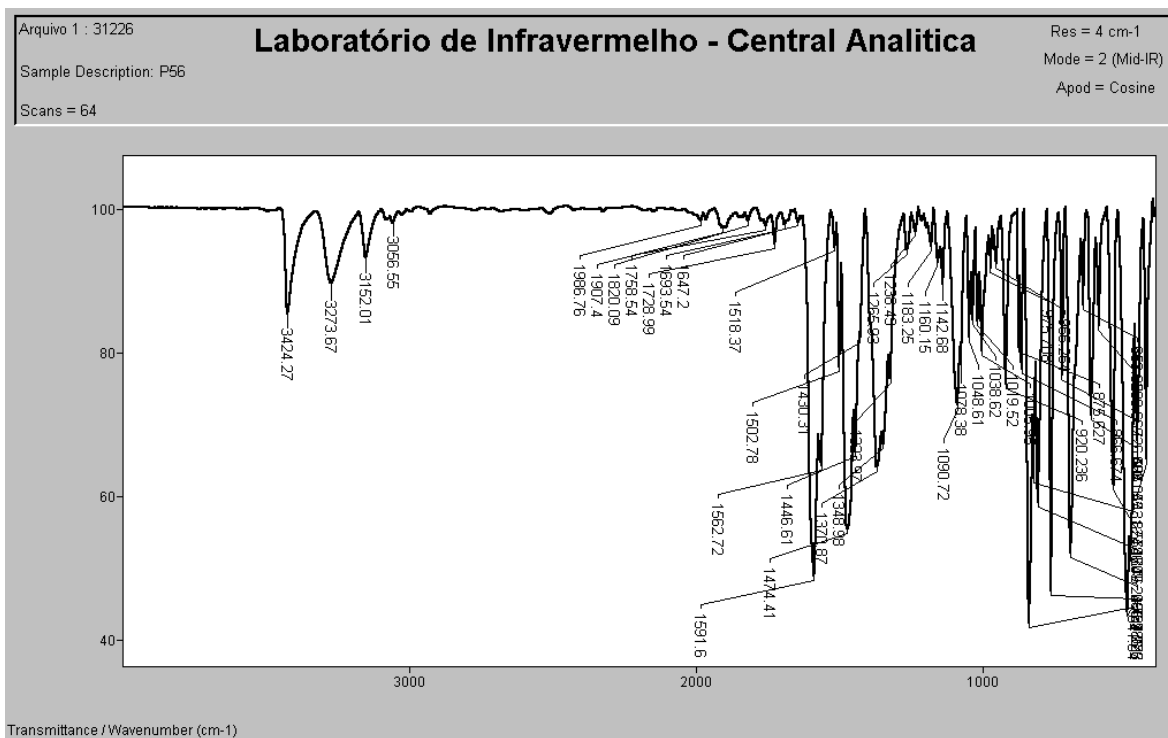


Figura 220: Espectro de infravermelho do 5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3m**).