

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

**HIDRAZIDA 6-HIDRAZINONICOTÍNICA: SÍNTESE QUÍMICA E
REGIOSSELETIVA DE PIRIDINOHIDRAZONAS, ÁCIDOS
PIRAZOLIL-NICOTÍNICOS E HETEROCICLOS DERIVADOS**

TESE DE DOUTORADO

GISELE ROCHA PAIM

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2012

HIDRAZIDA 6-HIDRAZINONICOTÍNICA: SÍNTESE QUÍMICA E
REGIOSSELETIVA DE PIRIDINOHIDRAZONAS, ÁCIDOS
PIRAZOLIL-NICOTÍNICOS E HETEROCICLOS DERIVADOS

ELABORADA POR

GISELE ROCHA PAIM

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

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

HIDRAZIDA 6-HIDRAZINONICOTÍNICA: SÍNTESE QUÍMICA E
REGIOSSELETIVA DE PIRIDINOHIDRAZONAS, ÁCIDOS
PIRAZOLIL-NICOTÍNICOS E HETEROCICLOS DERIVADOS

ELABORADA POR:

GISELE ROCHA PAIM

Como requisito parcial para obtenção do Grau de **DOUTOR** em **QUÍMICA**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade - USP

Prof. Dr. Cleber André Cechinel – FTC

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Santa Maria-RS, 2012.

“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim, esquenta e esfria, aperta e depois afrouxa, aquieta e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre e amar, no meio da alegria. E ainda mais no meio da tristeza. Todo o caminho da gente é resvaloso, mas cair não prejudica demais, a gente levanta, a gente sobe, a gente volta”.

(João Guimarães Rosa em “Grande Sertão Veredas”, 1956).

Agradeço a Deus...

pela vida,
pela saúde,
pela força que me fornece,
pela oportunidade de chegar até aqui!
Obrigada também,
por colocar em meu caminho
pessoas maravilhosas
que também ajudaram nesta vitória.

“Ausência física, ausência da voz e do cheiro, das risadas e do piscar de olhos, saudade da amizade que ficará na lembrança e em algumas fotos.”

Martha Medeiros

Ao meu PAI (*in memoriam*)

Sabe, sempre penso em você...
Queria que estivesse sempre aqui...
...mas você se foi...
E também ficou aqui dentro de mim.
E hoje queria tanto te abraçar,
Pois imagino o quanto você deve
Estar feliz.
E pode ter certeza, que não vou parar por aqui...
Saudades...

Dedico esta tese a minha pequena, mas valiosa família...

Em especial...

A minha mãe Maria Lúcia...

A você que esteve ao meu lado nas horas que chorei e nas horas que sorri,

Nas horas que me lamentei e nas horas de total alegria.

Agradeço pelo sorriso diário, e também porque você fez, faz e fará sempre parte da
minha história.

Obrigada pela vida!

Ao meu namorado Márcio...

Obrigada pelo amor, paciência, carinho...

Por compreender a importância dessa conquista e aceitar minha ausência quando se fez
necessária.

A minha afilhada Helena...

Por alegrar meus dias com aquele sorriso lindo e sincero.

AMO VOCÊS!

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

AGRADECIMENTOS

Aos amigos Liliane Porte, Susiane Cavinatto e Everton Pittaluga pelo convívio diário nos cafés, almoços, jantás e claro no laboratório. Obrigada pela história de amizade que construímos ao longo desses anos, e que estão registradas em nossa memórias e também em nossas inúmeras fotos. A propósito, qual será o próximo congresso?

A Michele Stach e ao Everton Pittaluga, pela contribuição neste trabalho durante o período de iniciação científica, boa vontade, dedicação na parte experimental e parceria nos momentos de descontração.

A Jussara Navarini pela colaboração na organização do laboratório e por preparar o chimarrão.

Aos colegas do “Lab 2113 e 2114”, pelo chimarrão, pelas divagações, pelos seminários.

Aos professores Marcos A. P. Martins, Luciano Dornelles pela colaboração e participação no exame de qualificação desta tese.

Aos professores Leandro H. Andrade e Cleber A. Cechinel, que mesmo de longe enviaram suas sugestões para esta tese e aceitaram o convite para participar da defesa.

Aos professores Oscar Rodrigues e Nilo Zanatta pela participação na defesa, contribuindo com melhorias para este trabalho.

Aos operadores do RMN pelo esforço, boa vontade e paciência no desenvolvimento de os meus espectros.

Aos operadores da Cromatografia, Liliane Porte e Tiago Schwanz, pela disponibilidade na realização dos espectros e na discussão dos mesmos.

Ao colega Alexandre R. Meyer pela realização dos cálculos teóricos, complementando este trabalho.

Aos colegas dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

A coordenação do curso, pelo apoio disponibilizado, e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

As minhas amigas Cristine, Daliane e Larissa, que se fazem sempre presente e de alguma forma contribuíram para esta conquista.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xv
LISTA DE TABELAS	xxvi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	Xxviii
RESUMO	xxix
ABSTRACT	Xxxi
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1. Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas	12
2.2. Síntese de Ácido Nicotínico e Ésteres Derivados.....	14
2.3. Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis via Hidrazida.....	19
2.4. Síntese de 5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis Trifluormetil Substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular.....	20
2.5. Síntese de Hidrazonas e a Inserção do Grupo Ferrocenil em Compostos Orgânicos.....	24
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	29
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	30
3.2. Síntese de Ácidos Pirazolil-Nicotínicos e Ésteres Derivados.....	38
3.2.1. Síntese de Ácidos 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínicos (3a-e).....	39
3.2.1.1. Purificação dos Compostos 3a-e	40
3.2.1.2. Identificação Espectroscópica dos Ácidos 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínicos(3a-e).....	41
3.2.1.2.1. RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	41
3.2.1.2.2. Espectrometria de Massas.....	43
3.2.2. Reação de Esterificação dos Ácidos Pirazolil-nicotínicos.....	46
3.2.2.1. Purificação dos Compostos 4a-e	46
3.2.2.2. Identificação Espectroscópica dos Cloridratos de Nicotinato de 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila.....	45
3.2.2.2.1. RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	48
3.2.2.2.2. Espectrometria de Massas.....	49
3.2.2.2.3. Difração de Raios-X do composto 4b	53

3.3.	Estudo da Reatividade de Hidrazida 6-hidrazinonicotínica (1).....	54
3.3.1.	Síntese de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridina.....	55
3.3.2.	Purificação do Composto 5	56
3.3.3.	Identificação Espectroscópica de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridina.....	56
3.3.3.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	57
3.3.3.2.	Espectrometria de Massas.....	58
3.3.4.	Mecanismo proposto para a obtenção de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridina (5).....	60
3.3.5.	Síntese de 6-[2-aryl/heteroarylmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g).....	62
3.3.6.	Purificação dos Compostos (7a-g).....	63
3.3.7.	Identificação Espectroscópica de 6-[2-aryl/ heteroarylmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g).....	65
3.3.7.1.	RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e HMQC.....	65
3.3.7.2.	Espectrometria de Massas.....	68
3.3.8.	Mecanismo proposto para obtenção de 6-[2-aryl/heteroarylmetilideno hidrazinil] nicotinohidrazida (7a-g).....	71
3.4.	Reações de ciclocondensação da função hidrazida nos compostos 7a-g	72
3.4.1.	Síntese de Acetais.....	72
3.4.2.	Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas.	73
3.4.3.	Síntese de 5-[(3-alkil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aryl/heteroarylideno hidrazonas (9aa-cc).....	73
3.4.4.	Purificação dos Compostos 9aa-cc	74
3.4.5.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 9aa-cc	75
3.4.5.1.	RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e HMQC.....	76
3.4.5.2.	Espectrometria de Massas.....	79
3.4.6.	Mecanismo proposto para a síntese de 5-[(3-alkil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aryl/heteroarylideno hidrazonas (9aa-cc).....	85

3.4.7.	Cálculos Teóricos dos compostos 6-[2-aril/heteroarilmetilideno hidrazinil] nicotinohidrazida (7a-g) e de 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aril/heteroarilideno hidrazonas (9aa-cc).....	87
3.4.8.	Síntese de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona (10e).....	91
3.4.9.	Purificação do Composto 10e	91
3.4.10.	Identificação Espectroscópica de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona (10e).....	92
3.4.10.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	92
3.4.10.2.	Espectrometria de Massas do Composto 10e	94
3.5.	Inserção do grupo Ferroceno em Compostos.....	95
3.5.1.	Síntese de 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazida (12a-b).....	95
3.5.2.	Purificação dos Compostos 12a-b	96
3.5.3.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 12a-b	97
3.5.3.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	97
3.5.3.2.	Espectrometria de Massas.....	99
3.5.4.	Síntese de 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno hidrazona (13aa-bc).....	100
3.5.5.	Purificação dos Compostos 13aa-bc	101
3.5.6.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 13aa-bc	102
3.5.6.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	103
3.5.6.2.	Espectrometria de Massas.....	104
4.	MATERIAL E MÉTODOS	109
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados.....	109
4.1.1.	Reagentes.....	109
4.1.2.	Solventes.....	109
4.2.	Aparelhos Utilizados.....	110
4.2.1.	Espectroscopia de RMN.....	110
4.2.2.	Ponto de Fusão.....	111
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG-EM).....	111

4.2.4.	Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (LC/MS/MS).....	111
4.2.5.	Análise Elementar.....	112
4.2.6.	Difração de Raios-X.....	112
4.2.7.	Cálculos Teóricos.....	112
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	113
4.3.1.	Síntese de Ácidos 6-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínicos(3a-e).....	113
4.3.2.	Síntese de Cloridratos de Nicotinato de 6-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila.....	113
4.3.3.	Síntese de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridina (5).....	113
4.3.4.	Síntese de 6-[2-aril/ heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g).....	114
4.3.5.	Síntese de Acetais – Procedimento Geral.....	114
4.3.6.	Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas.	114
4.3.7.	Síntese de 5-[(3-alkuil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aril/heteroarilideno hidrazonas (9aa-cc).....	115
4.3.8.	Síntese de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona (10e).....	115
4.3.9.	Síntese de 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazida (12a-b).....	116
4.3.10.	Síntese de 5-[(3-alkuil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno hidrazona (13aa-bc).....	116
5.	CONCLUSÃO	117
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
7.	ANEXO I	126
8.	ANEXO II	199
9.	ANEXO III	215
10.	ANEXO IV	218

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Drogas mais comercializadas nos Estados Unidos.....	2
FIGURA 2	Produtos Naturais derivados da Piridina.....	2
FIGURA 3	Estrutura do ácido Nicotínico.....	3
FIGURA 4	Estruturas de 1,2,3; 1,2,4; 1,2,5 e 1,3,4-oxadiazóis.....	4
FIGURA 5	Compostos Pirazólicos Destacados.....	5
FIGURA 6	Estrutura do Ferroceno.....	5
FIGURA 7	Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.....	12
FIGURA 8	Estrutura genérica de uma hidrazona.....	25
FIGURA 9	Numeração e Nomenclatura do Composto 1	30
FIGURA 10	Numeração e Nomenclatura do Composto 5	33
FIGURA 11	Numeração e Nomenclatura do Composto 10e	36
FIGURA 12	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico.....	42
FIGURA 13	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico.....	43
FIGURA 14	Espectro de LC-ESI-MS/MS de de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico.....	43
FIGURA 15	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b).....	48
FIGURA 16	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b).....	49
FIGURA 17	Espectro de Massas (CG-EM) de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b).....	50
FIGURA 18	ORTEP de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b).....	54
FIGURA 19	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>] piridina (5).....	57
FIGURA 20	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>] piridina (5).....	58
FIGURA 21	Espectro de Massas (CG-EM) de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>] piridina (5).....	59

FIGURA 22	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>] piridina (5).....	59
FIGURA 23	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil]nicotinohidrazida (7e).....	65
FIGURA 24	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil]nicotinohidrazida (7e).....	66
FIGURA 25	Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil]nicotinohidrazida (7e).....	67
FIGURA 26	Expansão do Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil]nicotinohidrazida (7e).....	67
FIGURA 27	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil] nicotinohidrazida (7e).....	68
FIGURA 28	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb).....	76
FIGURA 29	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb).....	77
FIGURA 30	Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb).....	78
FIGURA 31	Expansão do Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb).....	79
FIGURA 32	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb).....	80
FIGURA 33	Estruturas otimizadas do isômero E (a) e do isômero Z (b) do compostos 6-(2-benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida (7a).....	90
FIGURA 34	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona (10e).....	93
FIGURA 35	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona (10e).....	94

FIGURA 36	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona (10e).....	94
FIGURA 37	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 6-[2-ferrocenilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazida (12a).....	98
FIGURA 38	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 6-[2-ferrocenilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazida (12a).....	99
FIGURA 39	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-ferrocenilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazida (12a).....	99
FIGURA 40	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro1 <i>H</i> -pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] acetilferroceno hidrazona (13bb).....	103
FIGURA 41	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro1 <i>H</i> -pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] acetilferroceno hidrazona (13bb).....	104
FIGURA 42	Espectro de LC-ESI-MS/MS de de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro1 <i>H</i> -pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] acetilferroceno hidrazona (13bb).....	105
FIGURA 43	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Ácido 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico(3a) em acetona- <i>d</i> ₆	127
FIGURA 44	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Ácido 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico(3a) acetona- <i>d</i> ₆	128
FIGURA 45	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico (3b) em DMSO- <i>d</i> ₆	129
FIGURA 46	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico (3b) em DMSO- <i>d</i> ₆	130
FIGURA 47	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico (3c) em DMSO- <i>d</i> ₆	131
FIGURA 48	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico (3c) em DMSO- <i>d</i> ₆	132
FIGURA 49	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Ácido 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) nicotínico (3d) em DMSO- <i>d</i> ₆	133
FIGURA 50	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Ácido 6-[3-(4,4'-	

	Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il] nicotínico (3d) em DMSO- <i>d</i> ₆ .	134
FIGURA 51	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico (3e) em DMSO- <i>d</i> ₆	135
FIGURA 52	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico (3e) em DMSO- <i>d</i> ₆	136
FIGURA 53	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz Cloridrato de Nicotinato de 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4a) em CDCl ₃	137
FIGURA 54	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4a) em CDCl ₃	138
FIGURA 55	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b) em CDCl ₃	139
FIGURA 56	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b) em CDCl ₃	140
FIGURA 57	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila (4c) em DMSO- <i>d</i> ₆	141
FIGURA 58	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila (4c) em DMSO- <i>d</i> ₆	142
FIGURA 59	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4d) em CDCl ₃	143
FIGURA 60	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4d) em CDCl ₃	144
FIGURA 61	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila (4e) em CDCl ₃	145
FIGURA 62	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila (4e) em CDCl ₃	146

FIGURA 63	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina 5 em DMSO- d_6	147
FIGURA 64	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina 5 em DMSO- d_6	148
FIGURA 65	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-(2-Benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida (7a) em DMSO- d_6	149
FIGURA 66	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-(2-Benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida (7a) em DMSO- d_6	150
FIGURA 67	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7b) em DMSO- d_6	151
FIGURA 68	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7b) em DMSO- d_6	152
FIGURA 69	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7c) em DMSO- d_6	153
FIGURA 70	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7c) em DMSO- d_6	154
FIGURA 71	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(4-Metilbenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7d) em DMSO- d_6 ...	155
FIGURA 72	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4-Metilbenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7d) em DMSO- d_6	156
FIGURA 73	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(4-Clorobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7e) em DMSO- d_6	157
FIGURA 74	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4-Clorobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7e) em DMSO- d_6	158
FIGURA 75	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(1-Naftil)metilenohidrazinil]nicotinohidrazida (7f) em DMSO- d_6	159
FIGURA 76	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(1-Naftil)metilenohidrazinil]nicotinohidrazida (7f) em DMSO- d_6	160
FIGURA 77	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(Fur-2-il)metilenohidrazinil]nicotinohidrazida (7g) em DMSO- d_6	161
FIGURA 78	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(Fur-2-il)metilenohidrazinil]nicotinohidrazida (7g) em DMSO- d_6	162
FIGURA 79	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-	

	3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	163
FIGURA 80	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	164
FIGURA 81	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9ab) em DMSO- <i>d</i> ₆	165
FIGURA 82	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5- hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9ab) em DMSO- <i>d</i> ₆	166
FIGURA 83	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9ac) em DMSO- <i>d</i> ₆	167
FIGURA 84	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9ac) em DMSO- <i>d</i> ₆	168
FIGURA 85	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-3-nitrobenzilideno hidrazona (9ba) em DMSO- <i>d</i> ₆	169
FIGURA 86	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-3-nitrobenzilideno hidrazona (9ba) em DMSO- <i>d</i> ₆	170
FIGURA 87	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (9bb) em DMSO- <i>d</i> ₆	171
FIGURA 88	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-3-nitrobenzilideno hidrazona (9bb) em DMSO- <i>d</i> ₆	172
FIGURA 89	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-3-nitrobenzilideno hidrazona (9bc) em DMSO- <i>d</i> ₆	173

FIGURA 90	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-3-nitrobenzilideno hidrazona (9bc) em DMSO- d_6	174
FIGURA 91	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9ca) em DMSO- d_6	175
FIGURA 92	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9ca) em DMSO- d_6	176
FIGURA 93	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb) em DMSO- d_6	177
FIGURA 94	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb) em DMSO- d_6	178
FIGURA 95	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cc) em DMSO- d_6	179
FIGURA 96	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxibenzilideno hidrazona (9cc) em DMSO- d_6	180
FIGURA 97	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (10e) DMSO- d_6	181
FIGURA 98	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (10e) DMSO- d_6	182
FIGURA 99	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-Ferrocenilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (12a) DMSO- d_6	183
FIGURA 100	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-Ferrocenilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazida (12a) DMSO- d_6	184

FIGURA 101	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-Ferroceniletildenohidrazinil]nicotinohidrazida (12b) DMSO- d_6	185
FIGURA 102	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-Ferroceniletildenohidrazinil]nicotinohidrazida (12b) DMSO- d_6	186
FIGURA 103	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13aa) DMSO- d_6	187
FIGURA 104	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13aa) DMSO- d_6	188
FIGURA 105	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13ab) DMSO- d_6	189
FIGURA 106	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13ab) DMSO- d_6	190
FIGURA 107	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13ac) DMSO- d_6	191
FIGURA 108	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13ac) DMSO- d_6	192
FIGURA 109	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13ba) DMSO- d_6	193
FIGURA 110	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13ba) DMSO- d_6	194
FIGURA 111	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13bb) DMSO- d_6	195
FIGURA 112	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]	

	acetilferroceno hidrazona (13bb) DMSO- <i>d</i> ₆	196
FIGURA 113	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] acetilferroceno hidrazona (13bc) DMSO- <i>d</i> ₆	197
FIGURA 114	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il] acetilferroceno hidrazona (13bc) DMSO- <i>d</i> ₆	198
FIGURA 115	Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico (3a).....	200
FIGURA 116	Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico (3b).....	200
FIGURA 117	Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico (3c).....	200
FIGURA 118	Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il) nicotínico (3d).....	201
FIGURA 119	Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico (3e).....	201
FIGURA 120	Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4a).....	202
FIGURA 121	Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4b).....	202
FIGURA 122	Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila (4c).....	203
FIGURA 123	Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metila (4d).....	203
FIGURA 124	Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila (4e).....	204
FIGURA 125	Espectro de massas (CG/EM) de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina 5	204
FIGURA 126	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina 5	205
FIGURA 127	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-(2-Benzilidenohidrazinil) nicotinohidrazida (7a).....	205

FIGURA 128	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7b).....	205
FIGURA 129	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinil] nicotinohidrazida (7c).....	206
FIGURA 130	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-Metilbenzilideno)hidrazinil] nicotinohidrazida (7d).....	206
FIGURA 131	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-Clorobenzilideno)hidrazinil] nicotinohidrazida (7e).....	206
FIGURA 132	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(1-Naftil)metileno)hidrazinil] nicotinohidrazida (7f).....	207
FIGURA 133	Espectro de LC-ESI-MS/MS 6-[2-(Fur-2-il)metileno)hidrazinil] nicotinohidrazida (7g).....	207
FIGURA 134	Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9aa).....	207
FIGURA 135	Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9ab).....	208
FIGURA 136	Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9ac).....	208
FIGURA 137	Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (9ba).....	208
FIGURA 138	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (9bb).....	209
FIGURA 139	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (9bc).....	209
FIGURA 140	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (9ca).....	209

FIGURA 141	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (9cb).....	210
FIGURA 142	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluorometil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (9cc).....	210
FIGURA 143	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (10e).....	210
FIGURA 144	Espectro de LC-ESI-MS/MS 6-[2-Ferrocenilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (12a).....	211
FIGURA 145	Espectro de LC-ESI-MS/MS 6-[2-Ferroceniletilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (12b).....	211
FIGURA 146	Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13aa).....	212
FIGURA 147	Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13ab).....	212
FIGURA 148	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluorometil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13ac).....	213
FIGURA 149	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13ba).....	213
FIGURA 150	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13bb).....	214
FIGURA 151	Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluorometil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13bc).....	214

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 2a-e	30
TABELA 2	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 3a-e	31
TABELA 3	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 4a-e	32
TABELA 4	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 6a-g	33
TABELA 5	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 7a-g	34
TABELA 6	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 8a-c	34
TABELA 7	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 9aa-cc	35
TABELA 8	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 11a-b	36
TABELA 9	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 12a-b	37
TABELA 10	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 13aa-bc	37
TABELA 11	Otimização de síntese do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico (3b).....	40
TABELA 12	Propriedades Físicas dos Compostos 3a-e	40
TABELA 13	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e ESI-MS/MS dos compostos 3a-e	44
TABELA 14	Propriedades Físicas dos Compostos 4a-e	47
TABELA 15	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e ESI-MS/MS dos compostos 4a-e	52
TABELA 16	Propriedades Físicas do Composto 5	56
TABELA 17	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H}, EM(CG) e LC(ESI) do composto 5	60
TABELA 18	Otimização de síntese de 6-[2-(3-nitrobenzilideno) hidrazinil] nicotinohidrazida	63
TABELA 19	Propriedades Físicas dos Compostos 7a-g	64
TABELA 20	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e ESI-MS/MS dos compostos 7a-g	68
TABELA 21	Correlações ¹³ C/ ¹ H observados no espectro 2D HMQC do composto 7e	70
TABELA 22	Propriedades Físicas dos Compostos 9aa-cc	74
TABELA 23	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e ESI-MS/MS dos compostos 9aa-cc	80
TABELA 24	Correlações ¹³ C/ ¹ H observados no espectro 2D HMQC do composto 9cb	85
TABELA 25	Energias absolutas e relativas dos compostos 7a-g e 9aa-cc	88
TABELA 26	Propriedades Físicas do Composto 10e	92
TABELA 27	Otimização de síntese de 6-[2-ferroceniletídenohidrazinil] nicotinohidrazida (12b).....	96

TABELA 28	Propriedades Físicas dos Compostos 12a-b	97
TABELA 29	Dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e ESI-MS/MS dos compostos 12a-b	100
TABELA 30	Propriedades Físicas dos Compostos 13aa-bc	102
TABELA 31	Dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e ESI-MS/MS dos compostos 13aa-bc ..	105

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/EM	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
LC-ESI/MS	Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
<i>J</i>	Constante de acoplamento
p.f.	Ponto de Fusão
Py	Piridina
Pz	Pirazol
RMN ¹³ C {H}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura Ambiente (25°C)
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
PGHS-2	Prostaglandina Endoperóxido Sintase-2
NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisa Orgânicas

RESUMO

HIDAZIDA 6-HIDRAZINONICOTÍNICA: SÍNTESE QUÍMICA E REGIOSSELETIVA DE PIRIDINOHIDRAZONAS, ÁCIDOS PIRAZOLIL-NICOTÍNICOS E HETEROCICLOS DERIVADOS

Autora: Msc. Gisele Rocha Paim

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve, inicialmente, o estudo de métodos de hidrólise para a ligação amídica [C(O)-N] em 2-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-carbonilpirazol-1-il]piridinas (**2**), sendo alquila = CH₃, arila = C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₄, 4,4'-BiPh e heteroarila = Fur-2-ila, sintetizados previamente, visando a síntese de uma série de cinco ácidos pirazolil-nicotínicos (**3**), empregando meio básico (NaOH, EtOH/H₂O, 100 °C, 20 h) e seus respectivos cinco ésteres derivados (**4**) a partir de reações de **3** com SOCl₂ e MeOH. Estes compostos foram obtidos com sucesso e de forma pura com rendimentos de 70 – 95% para os ácidos nicotínicos e entre 57 – 84% para os ésteres mencionados.

Dando prosseguimento, realizou-se o estudo da diferenciação da reatividade do reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**), o qual possui em sua estrutura química dois centros nucleofílicos distintos: uma hidrazina e uma hidrazida. Primeiramente, foi executada uma reação de ciclocondensação do tipo [4+1] entre **1** e ortoacetato de trietila. Este orto-éster atuando como reagente/solvente, sob refluxo por 16 horas, não apresentou distinção química entre os dois centros nucleofílicos em **1**, os quais reagiram simultaneamente dando origem ao sistema heterocíclico inédito 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (**5**) com 82% de rendimento.

A quimiodiferenciação de reatividade hidrazina-hidrazida favorecendo a função hidrazina foi observada quando **1** reagiu com aldeídos arílicos e heteroarílicos, em etanol, a 60 °C por 7 horas, resultando em uma série de sete novas 6-[2-aril/heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazidas (**7**) com rendimentos de 64 – 94%.

Subsequentemente reações de ciclocondensação do tipo [3+2] envolvendo a função hidrazida livre de **7** e 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**8**) resultou em uma nova série de nove 5-[(3-alquil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-

5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]carbonilpiridin-2-il]aril/heteroarilideno hidrazonas (**9**) com 45 – 74% de rendimento.

Exemplificando a possibilidade de obtenção de outros heterociclos utilizou-se como precursores a 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida, que apresenta a função hidrazida livre, e ortoacetato de trietila. Desta forma, a oxadiazolil-piridina (**10**) (2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina-2-il]-4-clorobenzilideno hidrazona) foi obtida com 64% de rendimento quando a reação foi realizada sob refluxo durante 16 horas.

Finalmente e com a intenção de demonstrar ainda a possibilidade de incorporação do metaloceno ferroceno no sistema heterocíclico em estudo, foram sintetizadas duas 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazidas (**12**) com rendimentos de 58 – 72% e uma série derivada de seis 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il](ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno)hidrazonas (**13**) com rendimentos de 58 – 72%.

Os compostos foram caracterizados por Espectroscopia de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-ESI-MS/MS) e sua pureza determinada via Análise Elementar CHN.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, MARÇO DE 2012.

ABSTRACT

6-HYDRAZINONICOTINIC ACID HYDRAZIDE: CHEMO AND REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF PYRIDINE-HYDRAZONES, PYRAZOLYL-NICOTINIC ACIDS AND HETEROCYCLIC DERIVATIVES

Author: Msc. Gisele Rocha Paim

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present research firstly describes the study of methods for the hydrolysis of amide bond [C(O)-N] in 2-(5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-(5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl-1-carbonyl)pyridines (**2**), where alkyl = CH₃, aryl = C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₄, 4,4'-BiPh and heteroaryl = fur-2-yl, previously synthesized, aiming at the synthesis of a series of five pyrazolyl-nicotinic acids (**3**), applying basic conditions (NaOH, EtOH/H₂O, 100 °C, 20 h) and their five esters derivatives (**4**) through reactions of **3** with thionyl chloride and methanol. These compounds were successfully obtained and in pure form with yields of 70 – 95% for nicotinic acids and between 57 – 84% for the aforementioned esters.

Secondly, the study of the reactivity of 6-hydrazinonicotinic acid hydrazide reagent was developed (**1**), which presents two different nucleophilic centers in its chemical structure: hydrazine and hydrazide. First, a cyclocondensation reaction of [4+1] type was conducted between **1** and the triethylorthoacetate. This ortho ester, acting as reagent / solvent under reflux for 16 hours, presented no chemical distinction between the two nucleophilic centers in **1**, which simultaneously reacted, originating the novel heterocyclic system 3-methyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridine in 82% yield.

The chemo-differentiation reactivity of the hydrazine-hydrazide moieties favoring hydrazine function was observed when **1** reacted with aryl and heteroaryl aldehydes in ethanol solvent at 60 °C for 7 hours, resulting in a series of seven new 6-[2-aryl/heteroarylmethylidenehydrazinyl]nicotinohydrazides (**7**) with 64 - 94% yields.

Subsequently, the cyclocondensation reactions of [3 + 2] type involving the hydrazide **7** free function and the 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones (**8**) resulted in a new series of nine 5-[(3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-

trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)carbonylpyridin-2-yl]aryl/heteroarylaldehyde hydrazones (**9**) with 45 – 74% yields.

Illustrating the possibility of obtaining other heterocycles, the 6-[2-aryl/heteroarylmethylidenehydrazinyl]nicotinohydrazides, which presents free hydrazide function, and triethylorthoacetate were used as predecessors. Therefore, the oxadiazolyl-pyridine (**10**) 2-[5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-2-yl]-4-chlorobenzaldehyde hydrazone was obtained in 64% yield when this reaction was developed under reflux for 16 hours.

Finally, with the intention of demonstrating the possibility of incorporating the metallocene ferrocene into the organic heterocyclic system under investigation, two 6-[2-ferrocenylmethyl(ethyl)idenehydrazino]nicotinic hydrazide (**12**) were synthesized with yields from 58 to 72% and a derived series from six 5-[(3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)carbonylpyridin-2-yl]acetylferrocene/ferrocenecarboxaldehyde hydrazones (**13**) with yields from 58 to 72%.

The compounds were characterized by ¹H and ¹³C {¹H} NMR Spectroscopy, Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (LC-ESI-MS/MS) and their purity determined by CHN Elemental Analysis.

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
DOCTORAL THESIS IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, MARCH – 2012.**

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Em meio a biodiversidade química existente na natureza, é incontestável que os compostos heterocíclicos compõem um grupo de absoluto destaque.¹ Em algumas áreas, os compostos heterocíclicos são indispensáveis tanto para o funcionamento como para a eficiência de vários processos como, por exemplo, a obtenção de novas moléculas com atividade farmacológica,² desenvolvimento de polímeros,³ além da produção de matérias primas industriais, como as ligas metálicas amorfas.⁴

A Química de compostos heterocíclicos é um dos ramos mais complexos da Química Orgânica e é igualmente interessante por suas implicações teóricas, pela diversidade de seus procedimentos sintéticos e pelas importâncias fisiológicas e industriais desses compostos. Particularmente, os compostos heterocíclicos têm sido extensivamente estudados, não somente por suas propriedades intrínsecas, mas também por causa de muitos produtos naturais, muitas drogas e medicamentos que compõem este grupo.

Grande parte dos medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos possui em sua estrutura núcleos heterocíclicos, os quais podem ser observados na Figura 1 que lista as seis drogas mais comercializadas nos Estados Unidos em 2010.⁵

O sucesso no uso desses compostos em muitos campos da Química Aplicada e em estudos fundamentais e teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural, o qual leva à obtenção de séries ilimitadas de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas, biológicas e a um vasto espectro de reatividade e estabilidade.^{6,7}

Dos inúmeros heterociclos conhecidos, pode-se destacar as piridinas, os oxadiazóis e os pirazóis. Embora a piridina não seja encontrada livremente na natureza, seus derivados são encontrados como produtos naturais (nicotinamida, vitamina B6 e a nicotina) (Figura 2). Os derivados da piridina possuem várias aplicações químicas, destacando-se os polímeros e os corantes, bem como a sua utilização na área farmacêutica como analgésicos, anestésicos e medicamentos psicofarmacológicos.⁸ Ainda na classe das piridinas, podemos destacar o ácido nicotínico, também conhecido como niacina ou vitamina B3,⁹ sua deficiência é causadora da pelagra.*

* Pelagra: é uma doença caracterizada por produzir alterações cutâneas, gastrointestinais e cerebrais.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

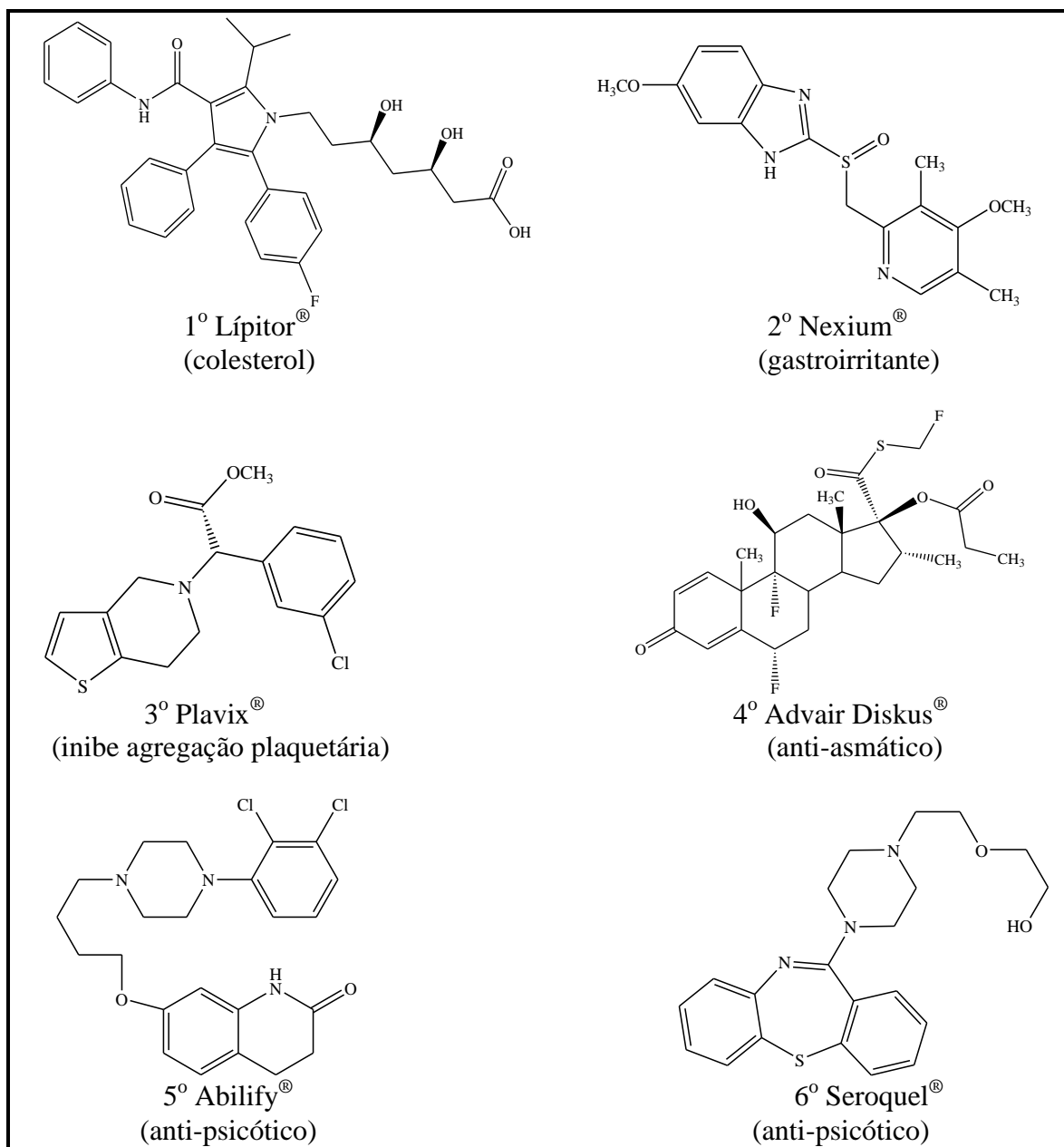


Figura 1. Drogas mais comercializadas nos Estados Unidos⁵ (na ordem de vendas em 2010).

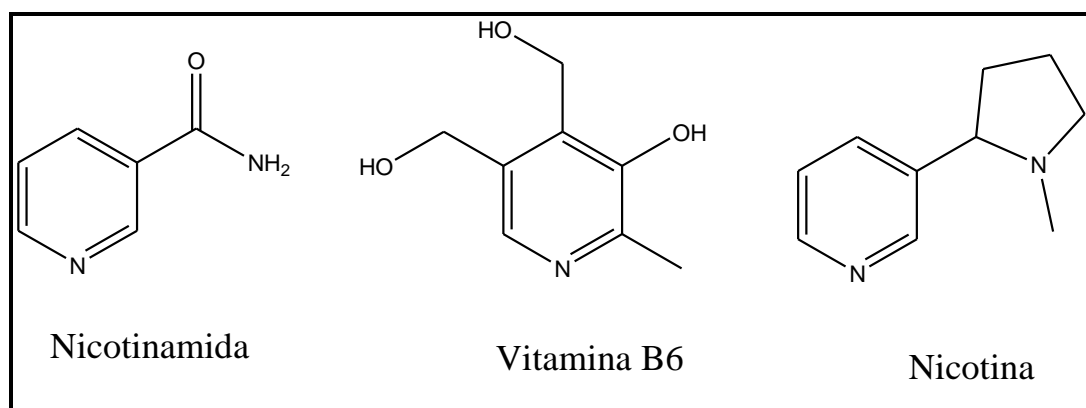


Figura 2. Produtos naturais derivados da piridina.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O ácido nicotínico (Figura 3), por sua vez, é a base para uma infinidade de compostos comerciais, como drogas antibacterianas e antitumorais.¹⁰ Além disso, é uma das drogas mais antigas utilizada no tratamento da dislipidemia^{*,11} e estudos de longo prazo demonstram que a terapia com ácido nicotínico reduz a mortalidade por doenças cardiovasculares.

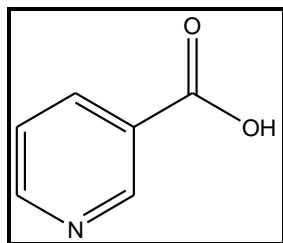


Figura 3. Estrutura do ácido nicotínico.

Em trabalho desenvolvido recentemente pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE)¹² foi descrita a síntese de um sistema heterocíclico contendo dois anéis pirazolínicos substituídos, ligados a um anel piridínico. Este sistema, até aquele momento, não era descrito na literatura, uma vez que o reagente utilizado, a hidrazida 6-hidrazinonicotínica, era relativamente novo no mercado e ainda pouco explorado sinteticamente. No referido trabalho¹², foi sintetizado uma série de 2-pirazolil-5-carbonilpirazolil-piridinas através da reação entre hidrazida 6-hidrazinonicotínica e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas 4-substituídas. Complementarmente foi constatado que a referida hidrazida ainda oferecia muitas possibilidades de estudos reacionais, uma vez que não foi possível realizar na época uma diferenciação na reatividade dos dois diferentes dinucleófilos presentes, devido aos reagentes e condições utilizadas.

Não menos importantes, os oxadiazóis pertencem a uma classe de heterociclos com amplo espectro de atividades biológicas. Eles são caracterizados por um anel de cinco membros, com uma átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, localizados, respectivamente, nas posições 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ou 1,3,4 do anel (Figura 4). Os 1,3,4-oxadiazóis substituídos tem revelado atividades anti-inflamatórias, analgésicas, anticonvulsivantes, hipoglicêmicas, antifúngicas, antibacteriais, além de propriedades inseticidas.¹³

* Dislipidemia: significa que altos níveis de gordura estão circulando no sangue. Normalmente, essas gorduras incluem o colesterol e triglicérides.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

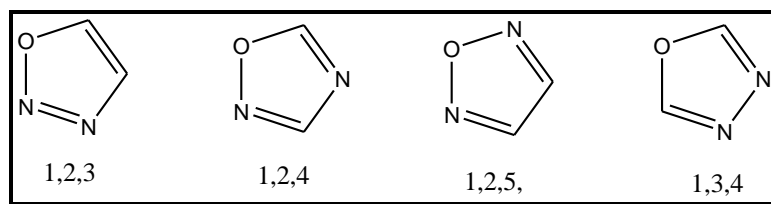


Figura 4. Estruturas de 1,2,3; 1,2,4; 1,2,5 e 1,3,4-oxadiazóis.

Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Esses compostos, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam sua síntese, reatividade química e bioatividade bastante exploradas.¹⁴ Entretanto, rotas sintéticas para obtenção de *1H*-pirazóis parcialmente saturadas (pirazolininas ou diidropirazóis) são bem menos pesquisadas.¹⁵ Por procedimento convencional, pirazóis têm sido obtidos por reação direta de β -dicetonas e derivados com hidrazinas. Porém, obtêm-se as pirazolininas quando o anel é substituído com grupos fortemente retiradores de elétrons tanto no nitrogênio-1 (N1) quanto no carbono-5 (C5), os quais dificultam a eliminação de água e a subsequente aromatização do anel pirazolínico.^{15,16} Estudos realizados com esses compostos demonstram que o grupo halometil confere uma regioquímica bem definida no fechamento do anel, enquanto seu análogo 1,3-dicarbonílico leva à formação de mistura de isômeros.¹⁴ Muitos derivados pirazolínicos são relatados e, entre eles, o já comercializado Celecoxib que inclui em sua estrutura o núcleo pirazolínico e ocupa uma posição única como um potente e não-gastroirritante agente anti-inflamatório e analgésico que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperoxídeo sintase-2 (PGHS-2).¹⁷ Esta enzima é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Além disso, muita atenção tem sido orientada para os pirazóis como agentes antimicrobianos, antivirais e anticancerígenos após a descoberta do pirazol natural C-glicosídeo, Pirazofurina. Este antibiótico foi descrito por possuir um amplo espectro de atividades antimicrobiana e antiviral, além de ser ativo contra várias linhagens de células tumorais (Figura 5).¹⁸

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

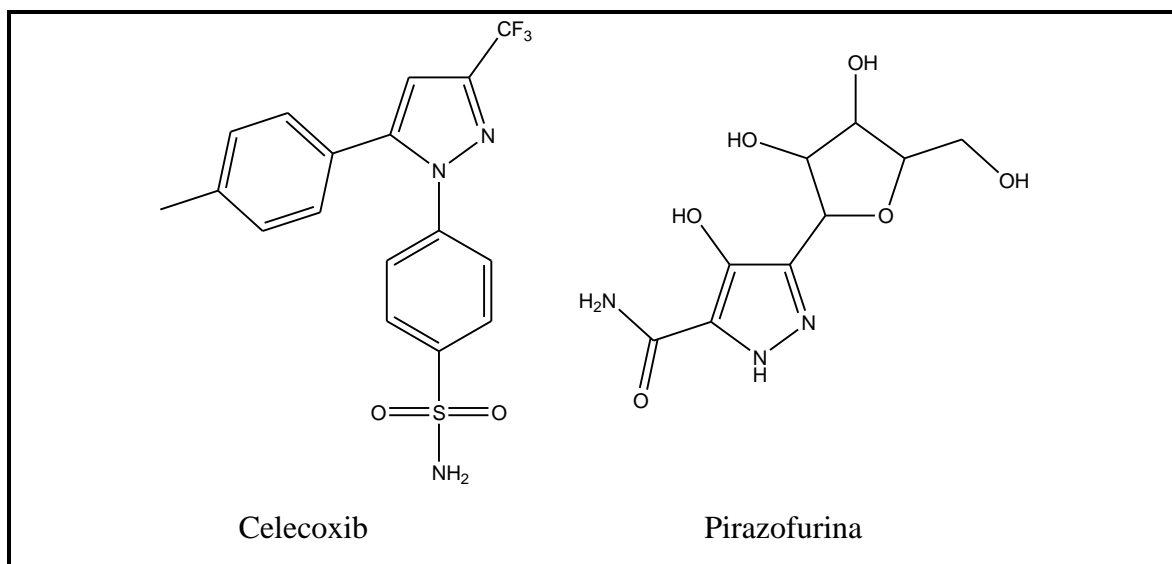


Figura 5. Compostos pirazólicos destacados.

Dentre os compostos organometálicos, o ferroceno, desde a sua descoberta em 1951, é merecedor de destaque.¹⁹ A literatura também tem mostrado que a inclusão desses organometálicos em moléculas orgânicas tem sido um desafio crescente.¹⁹⁻²³ O ferroceno é um protótipo de metalloceno consistindo de dois anéis de ciclopentadienila delimitados em lados opostos por um átomo de ferro central (Figura 6). Muitos derivados foram sintetizados e caracterizados por métodos clássicos da química orgânica.²⁰ Atualmente esta molécula organometálica vem atraindo grande atenção para a sua utilização em catálise, síntese orgânica e novos materiais, tais como cristais líquidos ou polímeros e na química supramolecular.²¹

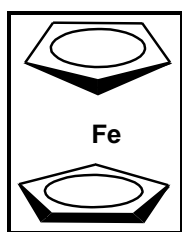


Figura 6. Estrutura do ferroceno.

Estudos demonstram que o grupo ferroceno quando introduzido em compostos orgânicos frequentemente causa um aumento da atividade biológica nessas moléculas, ou até mesmo originam novas propriedades medicinais.²²

Outra classe de compostos orgânicos versáteis na Química Orgânica são as hidrazonas e seus derivados, e caracterizam-se pela presença do grupo -NH-N=CH- em suas moléculas.²⁴ Estes compostos têm interessantes propriedades biológicas, tais como anti-inflamatórias, analgésicas, anticonvulsivantes, antitumorais, anti-HIV e

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

atividade antimicrobiana.²⁵ Hidrazonas são compostos importantes para a concepção de medicamentos, como possíveis ligantes em complexos metálicos, organocatalisadores e também como precursores nitrogenados na síntese de compostos heterocíclicos.²⁶ A facilidade de preparação, o aumento da estabilidade hidrolítica em relação às iminas, e a tendência à cristalinidade são características fundamentais das hidrazonas. Devido a essas propriedades, as hidrazonas, foram objetos de estudo por um longo tempo, mas grande parte de sua química básica permanece inexplorada.

Além das classes apresentadas até o momento, devemos salientar a inclusão de importantes substituintes nestes compostos orgânicos, uma vez que eles também influenciam nas propriedades destes compostos.

Um dos mais importantes substituintes na Química Orgânica é o grupo trifluormetila (CF_3). Que devido à sua propriedade estereoeletrônica única, confere mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos como polaridade, polarizabilidade e lipossolubilidade. Um composto contendo o substituinte trifluormetila é comparável com seu análogo metilado, desempenhando um importante papel na interação droga-receptor por ser estericamente indistinguível para o sítio ativo das moléculas. Além disso, a presença deste grupo como substituinte tem proporcionado mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e, principalmente, biológicas dos compostos em estudo.^{27,36} O substituinte CF_3 também afeta a reatividade e a estabilidade de grupos funcionais vicinais devido ao seu forte efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por um átomo de flúor leva a mudanças nas características químicas da molécula sem modificar a geometria da mesma.²⁷⁻³⁰

A influência do grupo trifluormetila na atividade fisiológica deve-se principalmente ao aumento da lipofilicidade que este substituinte confere às moléculas, ocasionando assim, um aumento na permeabilidade celular, ou seja, maior facilidade na absorção e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico melhorando as propriedades farmacocinéticas das drogas. Essas propriedades têm feito com que compostos organo-fluorados sejam muito utilizados na Química Medicinal.^{28,30}

Devido à importância das classes heterocíclicas citadas anteriormente, como também e não menos importante, a inserção da função hidrazona e estudos de inclusão do grupo CF_3 em moléculas orgânicas, vários grupos de pesquisa fora do Brasil vem devotando esforços no sentido de obter novas estruturas químicas possuidoras destas características para trabalhos principalmente na área biológica. No Brasil, o Núcleo de

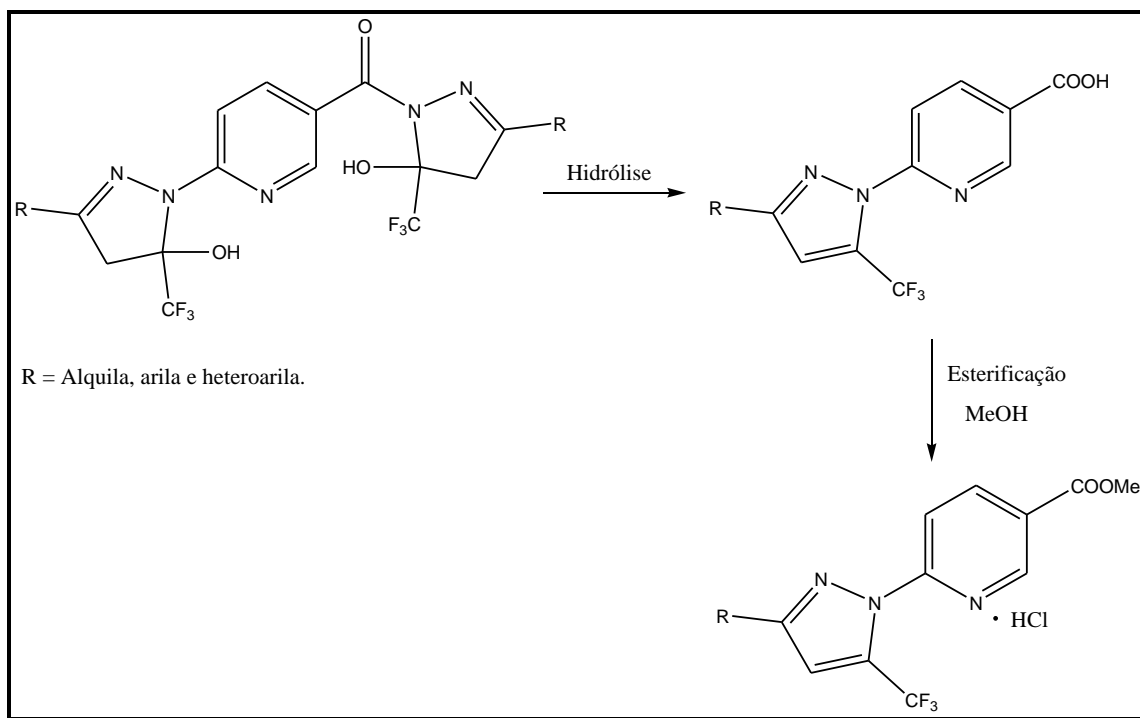
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), desde a década de 1980, vem desenvolvendo rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, que oferecem possibilidades de derivatizações químicas, conduzindo a substâncias, ou a seus análogos estruturais, com aplicações comprovadas.

Assim, considerando toda a pesquisa desenvolvida pelo NUQUIMHE na área de síntese de precursores de heterociclos e a crescente importância para o desenvolvimento de novas rotas sintéticas visando à obtenção de moléculas trifluorometiladas heterocíclicas inéditas que comportem em suas estruturas pirazóis, oxadiazóis, anéis piridínicos, ácido nicotínico derivados e hidrazonas, e também o interesse recente do NUQUIMHE no desenvolvimento de metodologias para a incorporação de metalocenos em compostos orgânicos, esta tese tem por objetivos:

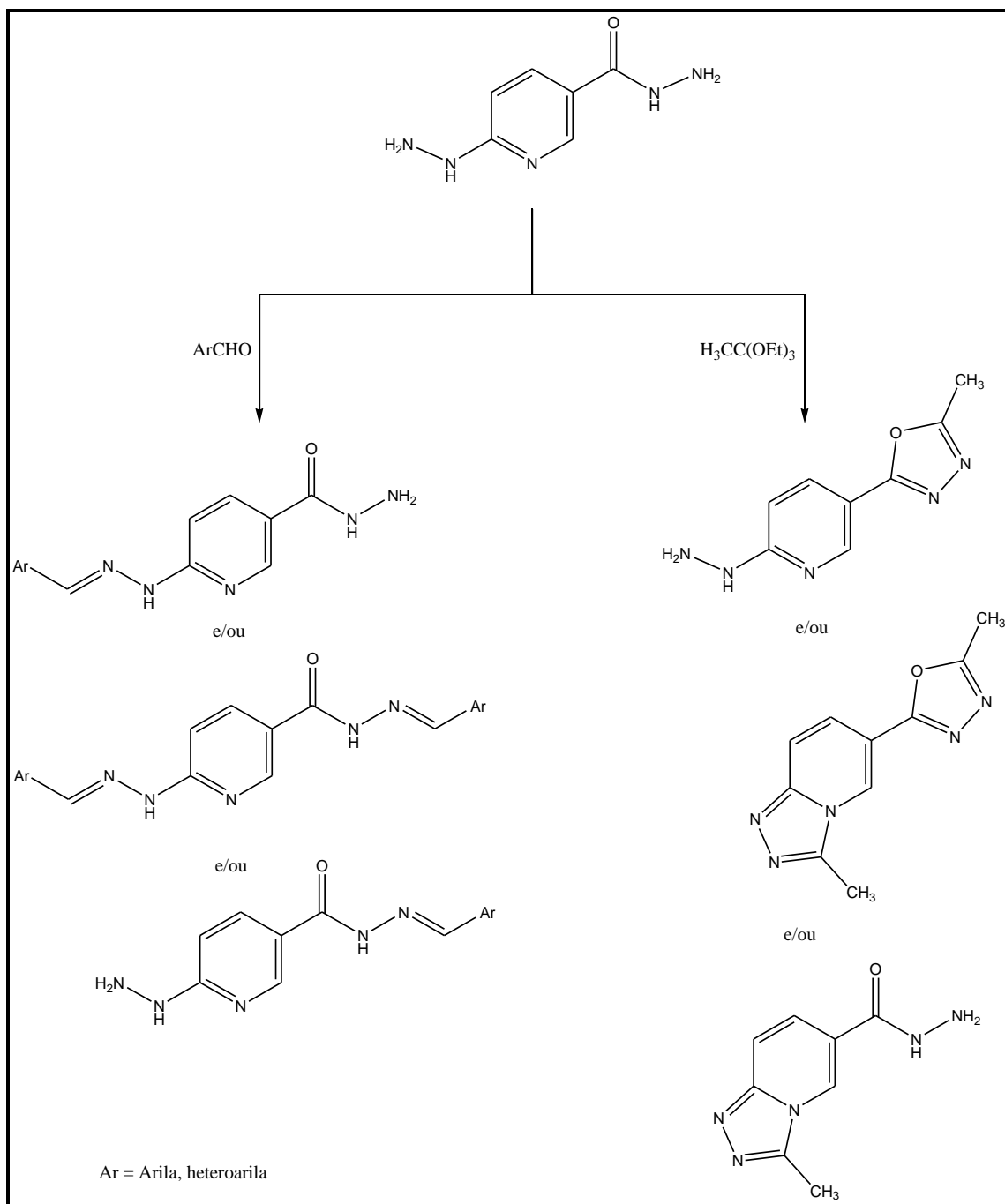
1. Estudar métodos de hidrólise para a ligação amídica [C(O)-N] nos compostos 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonil-1-il]piridinas, sintetizados previamente durante a realização do mestrado,¹² visando o desenvolvimento de um novo método para obtenção de ácidos nicotínicos e respectivos ésteres derivados (Esquema 1);
2. Estudar o comportamento químico do reagente Hidrazida 6-hidrazinonicotínica visando uma distinção de reatividade de seus dois centros nucleofílicos (3-hidrazido e 6-hidrazino) frente a diferentes eletrófilos (representados por aldeídos e ortoésteres) (Esquema 2);

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS



Esquema 1

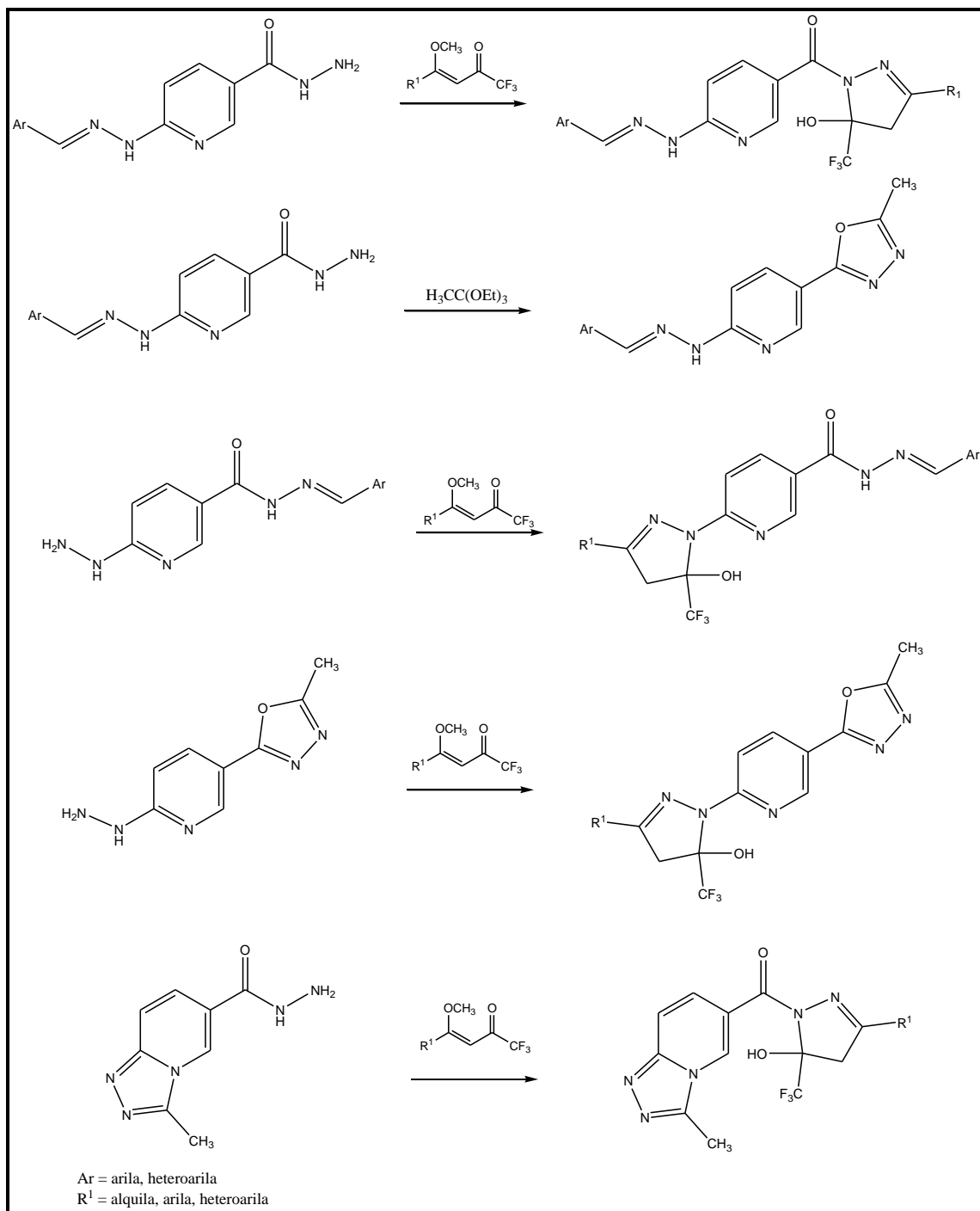
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS



Esquema 2

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

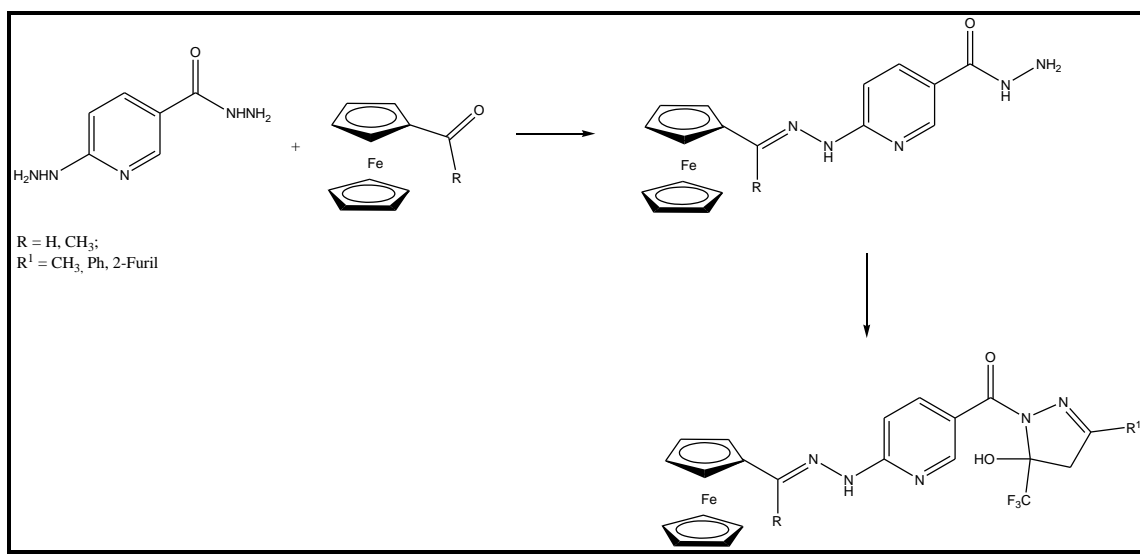
3. Com o objetivo de demonstrar a versatilidade do reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica após a diferenciação de reatividade dos dinucleófilos (objetivo 2), promover reações de ciclocondensação envolvendo a hidrazida livre com alguns dieletrófilos (ortoésteres e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas) (Esquema 3);



Esquema 3

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

4. Estudar o comportamento químico do reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica frente à ferrocenocarboxaldeído e acetilferroceno, promovendo reações de síntese de ferrocenil-hidrazinil-nicotinohidrazida e posterior ciclização originando novos compostos heterocíclicos do tipo pirazolil-piridinil-ferrocenil-hidrazonas, com a possibilidade de incorporação do metaloceno ferroceno em sistemas orgânicos (Esquema 4).



Esquema 4

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as principais referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas, a partir da acilação de acetais e enoléteres com anidrido trifluoracético. A seguir, serão descritas a síntese de ácidos nicotínico derivados, dos heterociclos oxadiazólicos e pirazólicos e, finalmente será abordada a síntese de hidrazonas, demonstrando também a introdução de grupos organometálicos (ferroceno) em compostos orgânicos.

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

Desde a década de 1970, inúmeros trabalhos vêm sendo publicados referentes à síntese de 4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos para a síntese desse sistema foi publicada inicialmente por Effenberger e col.³¹ e, a seguir, por Hojo e col.³²

O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono- β (Figura 7). Desta forma, as reações de ciclocondensação são conduzidas regioselectivamente com diferentes dinucleófilos.

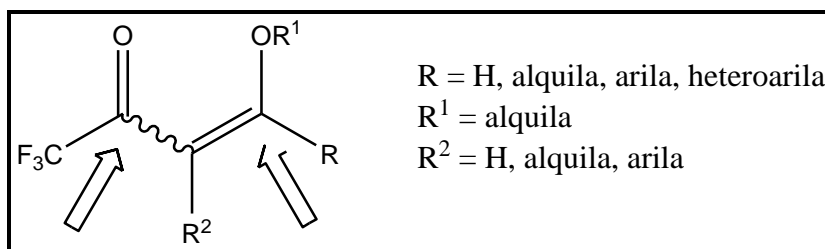


Figura 7. Estrutura genérica de 1,3-dielectrófilos trifluormetil substituídos.

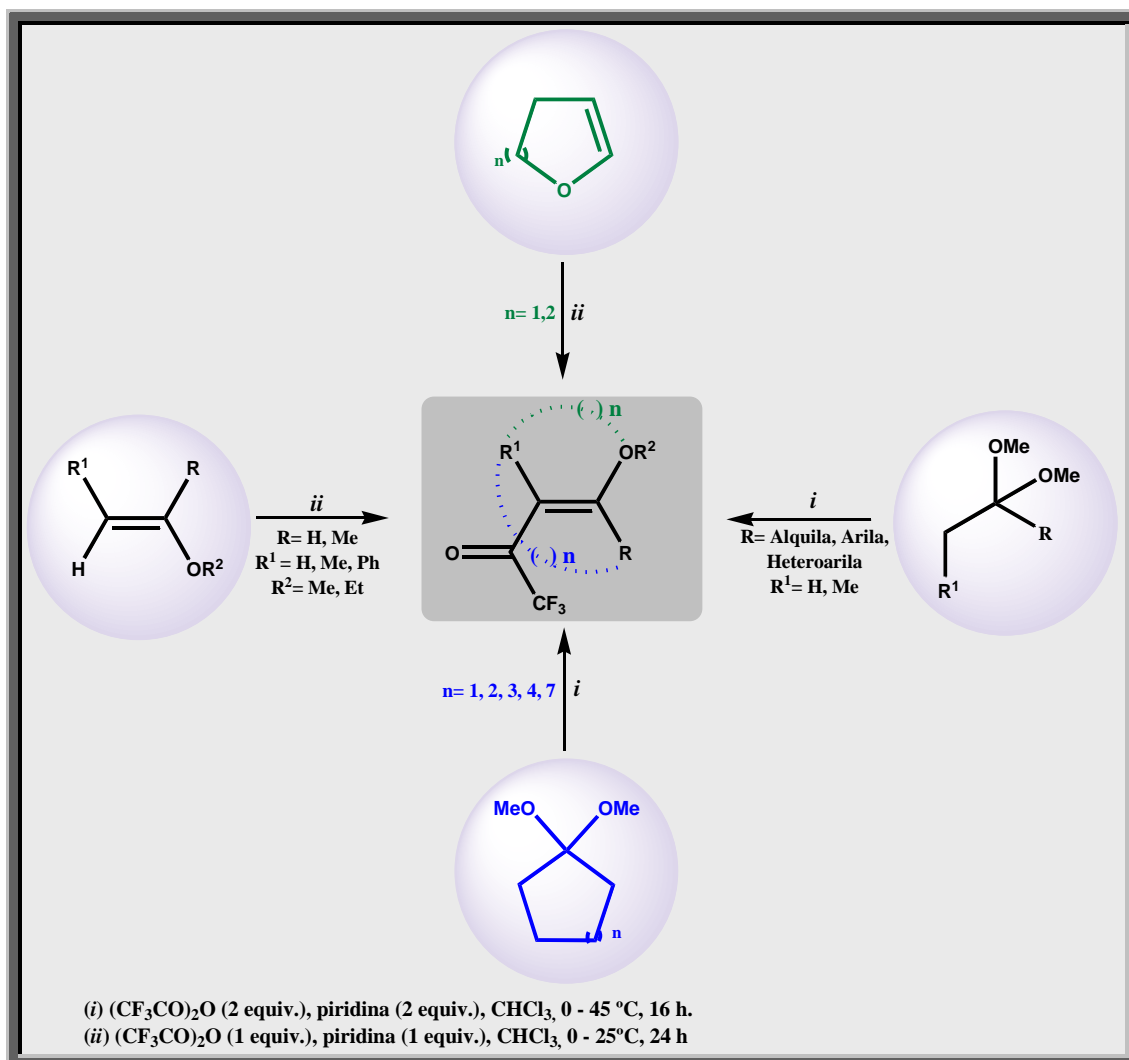
A partir da década de 1980, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, e outros grupos nacionais e

2. REVISÃO DA LITERATURA

internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes halogenados.

Ao longo dos anos, o NUQUIMHE sintetizou variantes estruturais para 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo séries de enoléteres ou acetais com anidrido trifluoracético (Esquema 5).³⁴ Dessa maneira, os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes blocos precursores na síntese de inúmeros compostos heterocíclicos.

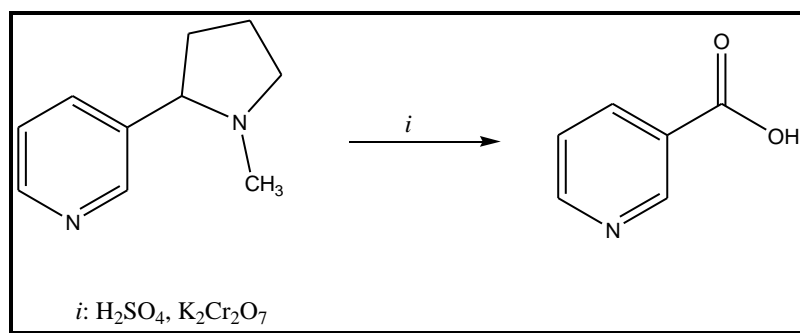
Os artigos publicados por Martins e col.³⁵ e por Balenkova e col.³⁶ trazem detalhes sobre as metodologias de síntese e reatividade das 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas.



Esquema 5

2.2. Síntese de Ácido Nicotínico e Ésteres Derivados

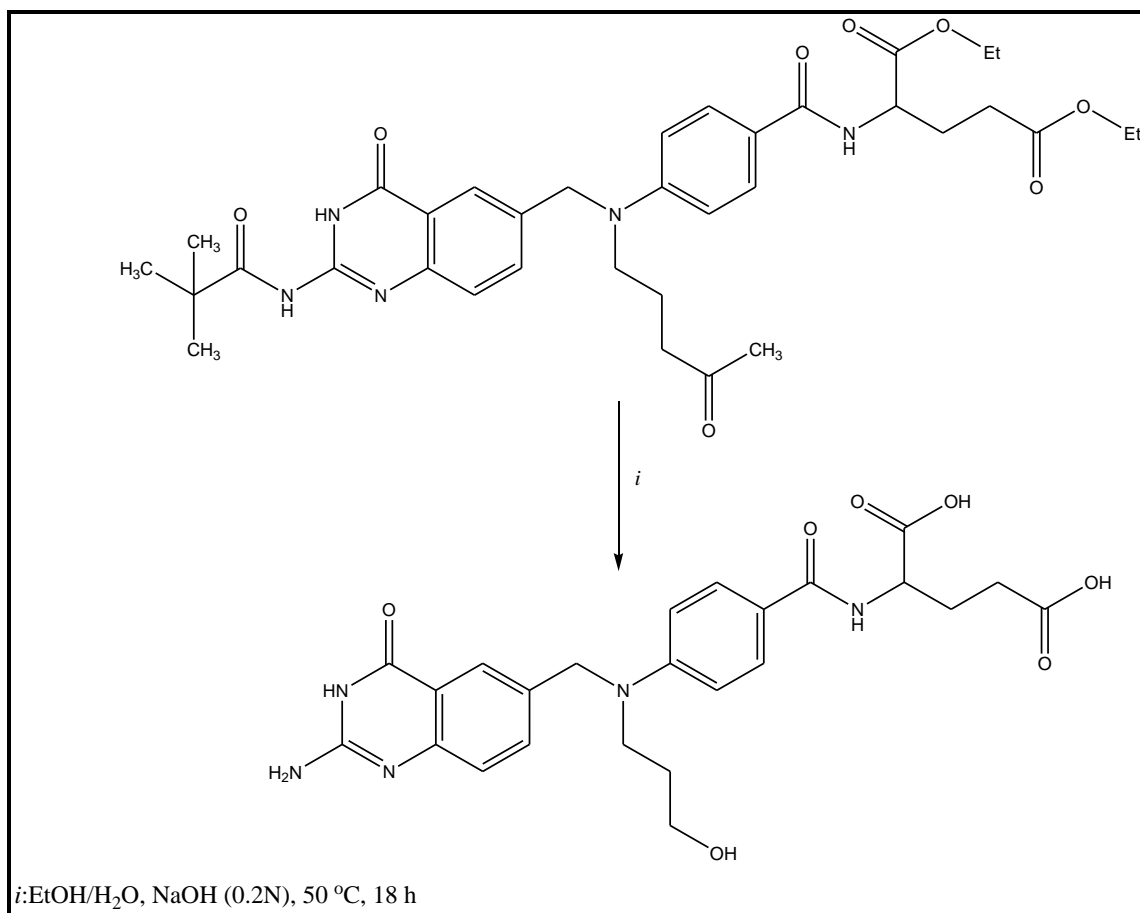
O Ácido nicotínico, também conhecido por niacina ou vitamina B3, foi sintetizado pela primeira vez em 1867, por Huber,^{37a} através da oxidação da nicotina com ácido sulfúrico e dicromato de potássio (Esquema 6), obtendo um composto com fórmula molecular $C_6H_5NO_2$. O termo “ácido nicotínico” foi utilizado primeiramente por Weidel,^{37b} que através da oxidação da nicotina com ácido nítrico produziu um composto que ele assumiu ter a composição $C_{10}H_8N_2O_3$. Mais tarde, Laiblin^{37c} mostrou que este composto era o ácido piridinocarboxílico e que era idêntico ao composto obtido por Huber.^{37a}



Esquema 6

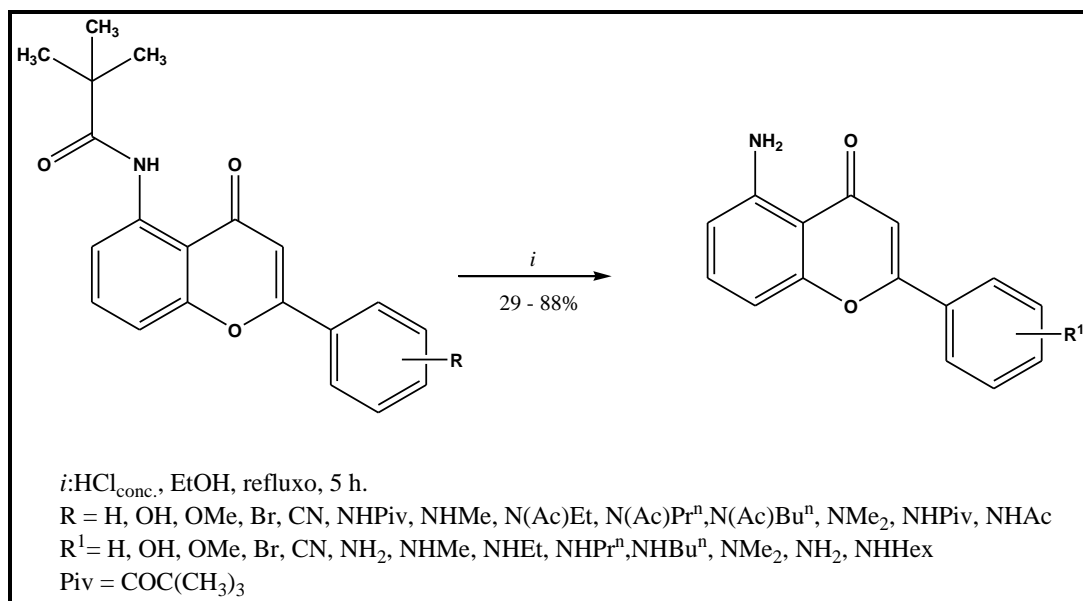
A partir da utilização de ácidos nicotínicos derivados na indústria biomédica como antibacterianos e drogas anticâncer e, na indústria agroquímica como pesticidas e herbicidas, e também como aditivos em toner de fotocopiadoras, observou-se a importância de ampliar o escopo destes compostos, a fim de desenvolver métodos sintéticos eficientes para a obtenção de novas moléculas com interesse biológico e comercial. Neste capítulo serão abordados os trabalhos relacionados à síntese de ácidos nicotínicos derivados e outros heterociclos, os quais normalmente adotam métodos de hidrólise³⁸⁻⁴⁰ que ocasionam a ruptura da ligação amídica $C(O)N$ ou $C(O)OR$.

Em 1985, Jones e col.³⁸ realizaram a desproteção da pivalamida – $NHCOC(CH_3)_3$ – através da quebra da ligação amídica, utilizando uma solução EtOH/H₂O tratada com NaOH aquoso (0,2 N), a 50 °C por 18 h, para preparar 2-aminoquinazolinas, com base na estrutura dos inibidores da timidilato sintase, que possui papel importante na síntese do DNA, constituindo-se de importante alvo para certas drogas quimioterápicas (Esquema 7).



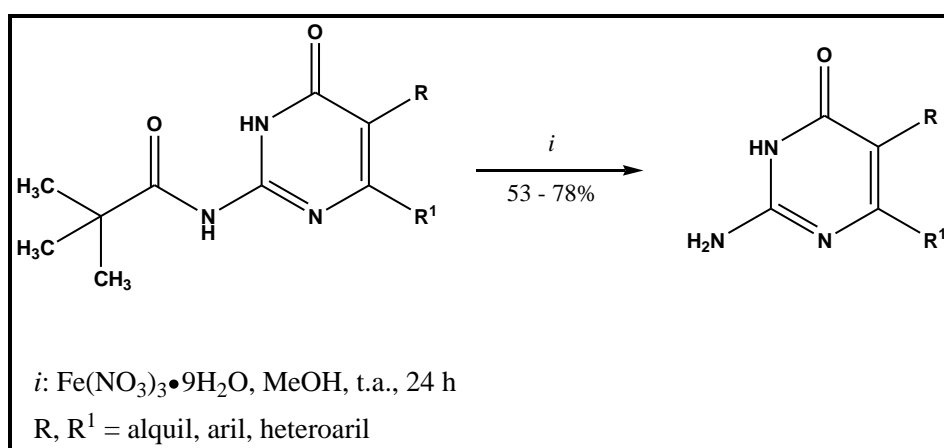
Esquema 7

Akama e col.³⁹, em 1996, realizaram a hidrólise ácida do grupo pivalamida – NHCOC(CH₃)₃ em meio HCl concentrado (37%) e etanol, sob refluxo durante 5 horas (Esquema 8). Os compostos obtidos – flavonas amino substituídas – foram avaliados quanto a sua atividade antitumoral, frente a células cancerígenas de humanos – específico para mamas – apresentando resultados satisfatórios contra a proliferação dessa linhagem de células cancerígenas.



Esquema 8

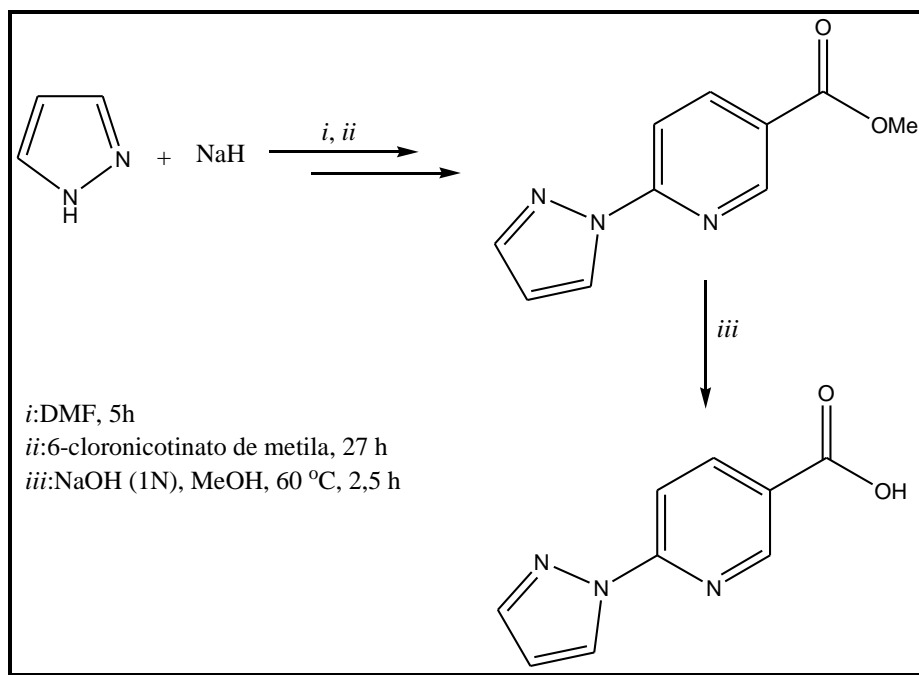
Bavtesias e col.⁴⁰, na busca por novos agentes anticancerígenos, realizaram a síntese de uma série de 2-amino-3*H*-quinazolin-4-onas, em bons rendimentos (53 – 78%). Esta série foi obtida através da desproteção do grupo pivalamida – NHCOC(CH₃)₃ – a partir de derivadas 2-pivalamido-3*H*-quinazolin-4-onas, estando estes compostos com o grupo amino protegido para que este não sofra com reações secundárias durante o processo de síntese e possa ser recuperado. Essa desproteção ocorreu através de uma hidrólise, a qual utilizou Fe(NO₃)₃, em metanol, a temperatura ambiente por um período de 24 horas (Esquema 9).



Esquema 9

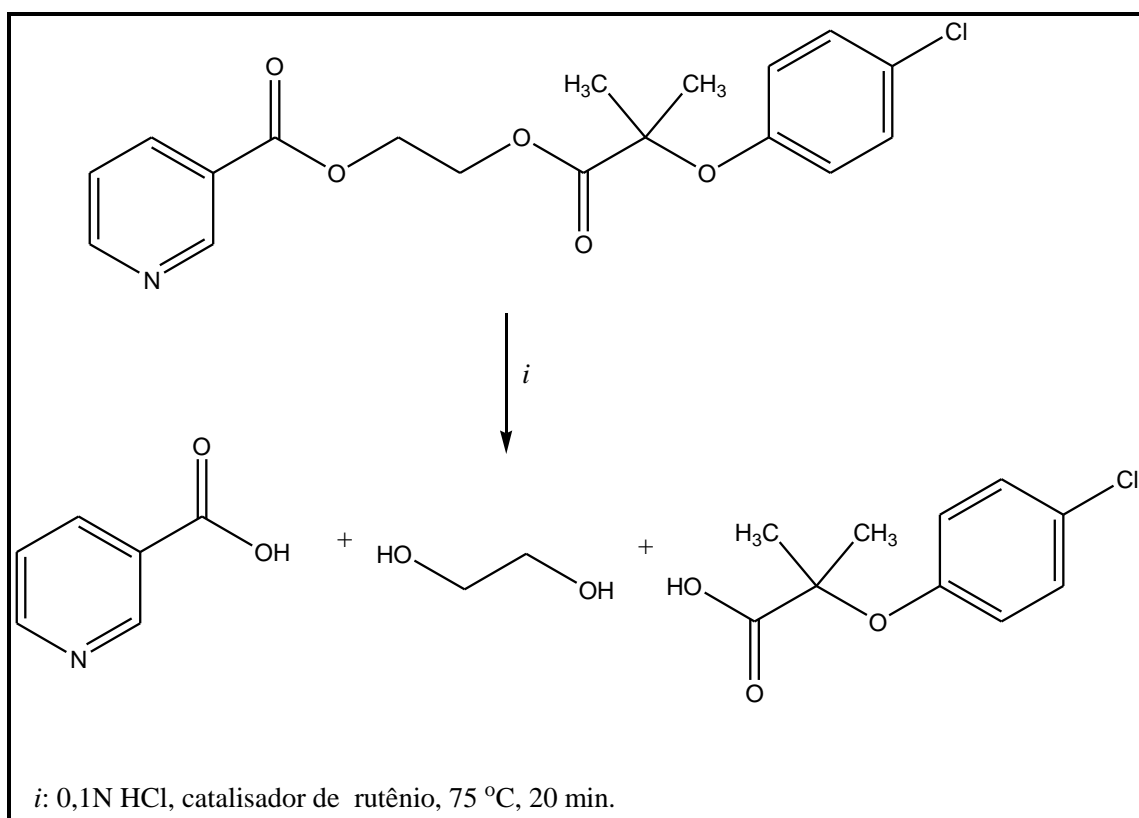
2. REVISÃO DA LITERATURA

Kajino e col.⁴¹ descreveram em uma patente, em 2005, a síntese do ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)nicotínico a partir de uma hidrólise básica do nicotinato de 6-(1*H*-pirazol-1-il)metila, o qual foi sintetizado a partir da reação de 1*H*-pirazol em NaH com 6-cloro nicotinato de etila (Esquema 10).



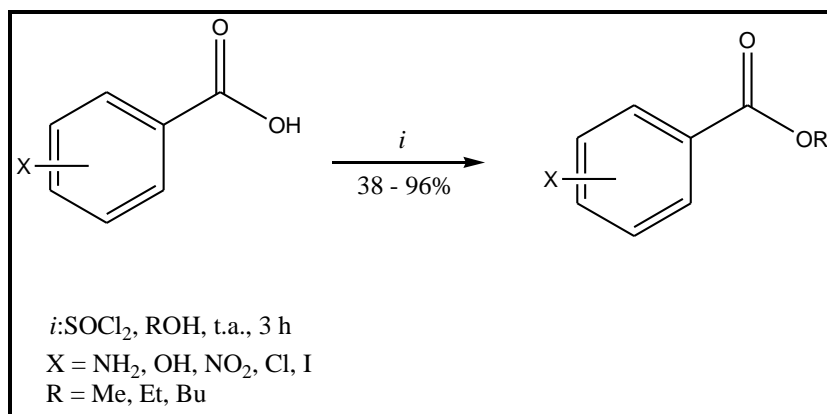
Esquema 10

Em 2008, Reddy e col.⁴² realizaram a hidrólise ácida do Etofibrato, utilizando catalisadores organometálico de rutênio – o qual é altamente eficaz em reações de hidrólise, sendo um método simples e que requer um tempo reacional curto – obtendo como produtos o ácido nicotínico com rendimentos entre 98 – 99%, além do ácido clofbrico e do etileno glicol (Esquema 11).

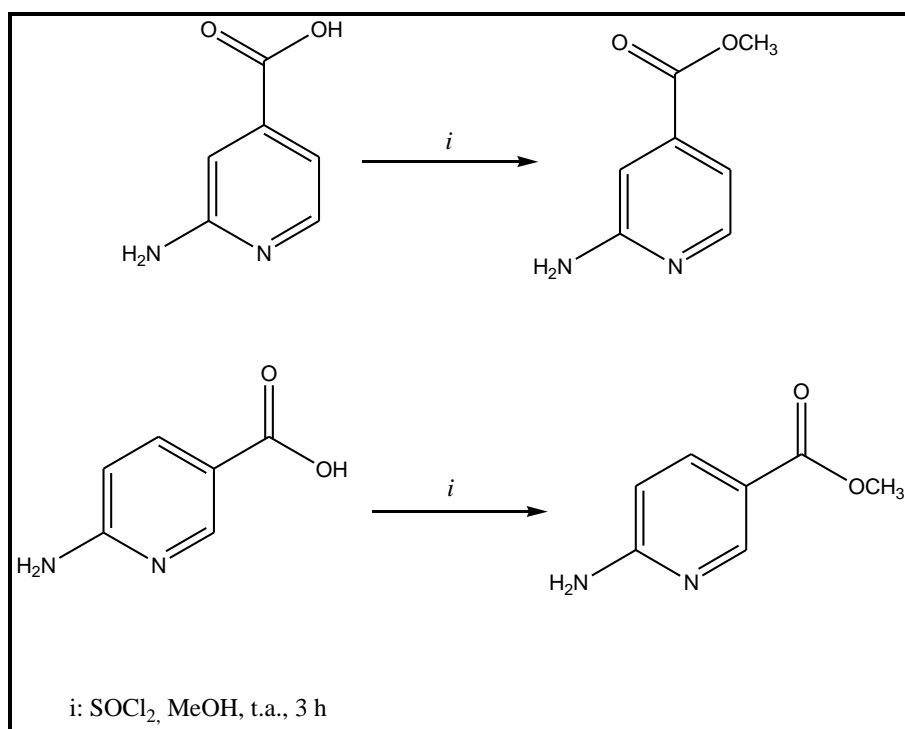


Esquema 11

Em 1996, Hosagandi e Dave^{43a} realizaram a esterificação de ácidos carboxílicos aromáticos, utilizando cloreto de tionila e álcoois como: metanol, etanol e butanol, demonstrando que estas condições reacionais não afetam grupos funcionais como hidroxila e amina, bem com as duplas ligações, sendo assim um método eficiente e atrativo para a síntese de ésteres (Esquema 12). Já em 2007, Boovanahalli e col. empregaram a mesma metodologia para ácidos isonicotínico e nicotínico (Esquema 13).^{43b}



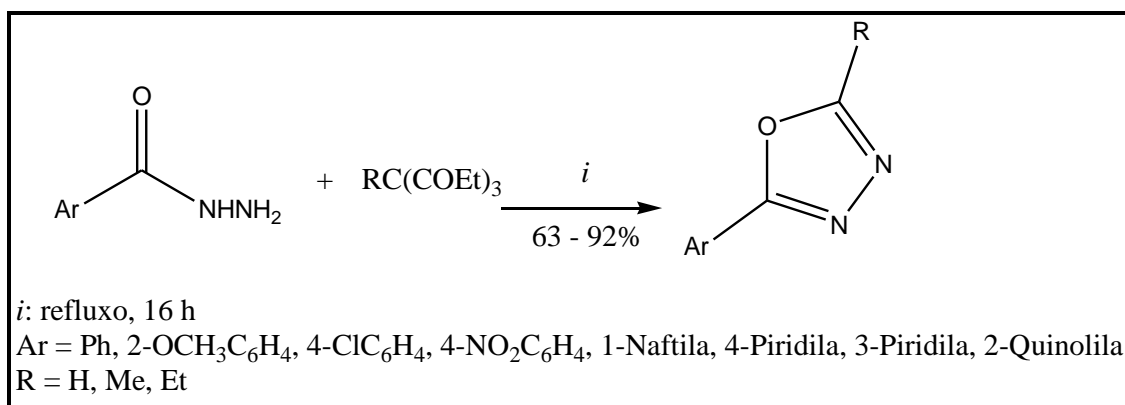
Esquema 12



Esquema 13

2.3 Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis via Hidrazida

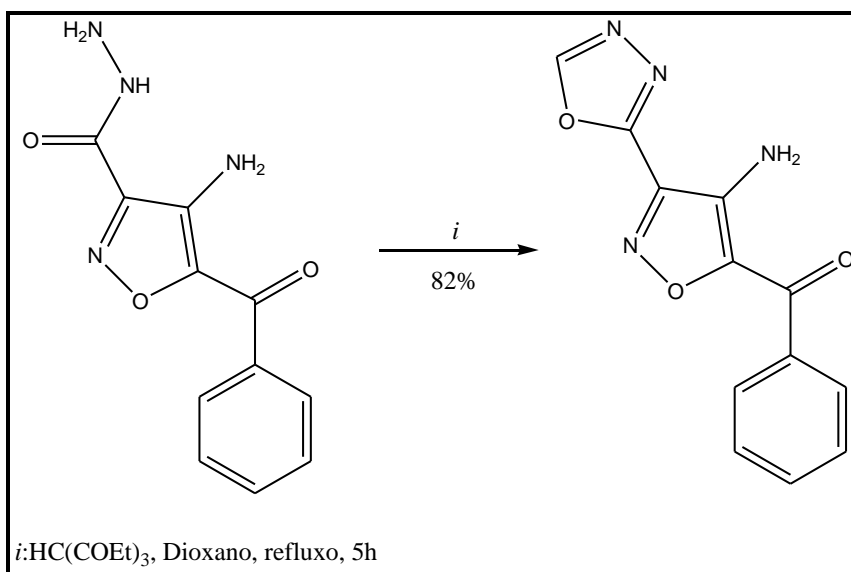
Ainsworth⁴⁴, em 1955, preparou 2-aryl-1,3,4-oxadiazóis, com bons rendimentos (63 – 92%), a partir da condensação de uma hidrazida aromática com excesso de ortoformiato de etila (Esquema 14). Posteriormente, estendeu-se esta reação a outros ortoésteres levando à formação de 2-alkil-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis.



Esquema 14

2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 2008, Wagner e col.⁴⁵ sintetizaram [4-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-5-il](fenil)metanona, com 82% de rendimento, de forma semelhante à metodologia apresentada por Ainsworth, com adição de dioxano como solvente, utilizando um excesso de trietil ortoformiato e reduzindo o tempo reacional (Esquema 15). O composto sintetizado foi avaliado quanto a atividade anticâncer, sendo que apresentou alguns resultados interessantes.



Esquema 15

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

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

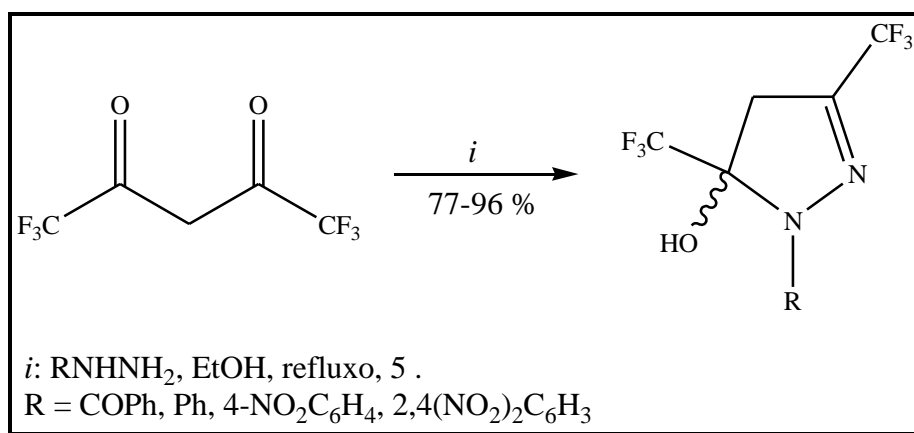
As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazolínicos tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos,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

2. REVISÃO DA LITERATURA

Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3+2], usando blocos [CCC] + [NN].

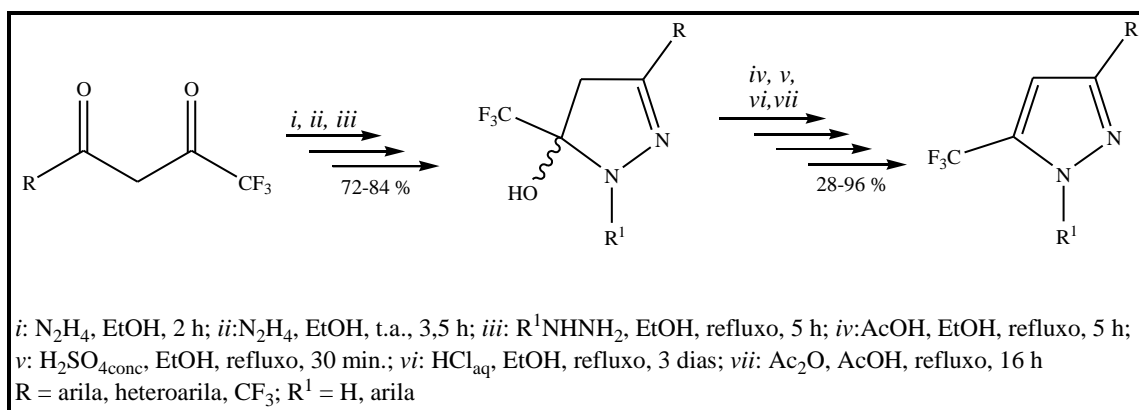
No presente trabalho, os métodos sintéticos envolvendo compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC) e hidrazidas [bloco (-CO)NN] serão enfatizados. Esses são os métodos mais estudados e relevantes do ponto de vista da aplicação sintética e mecanística.¹⁴

Em 1993, Threadgill e col.⁴⁶ estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (Esquema 16).



Esquema 16

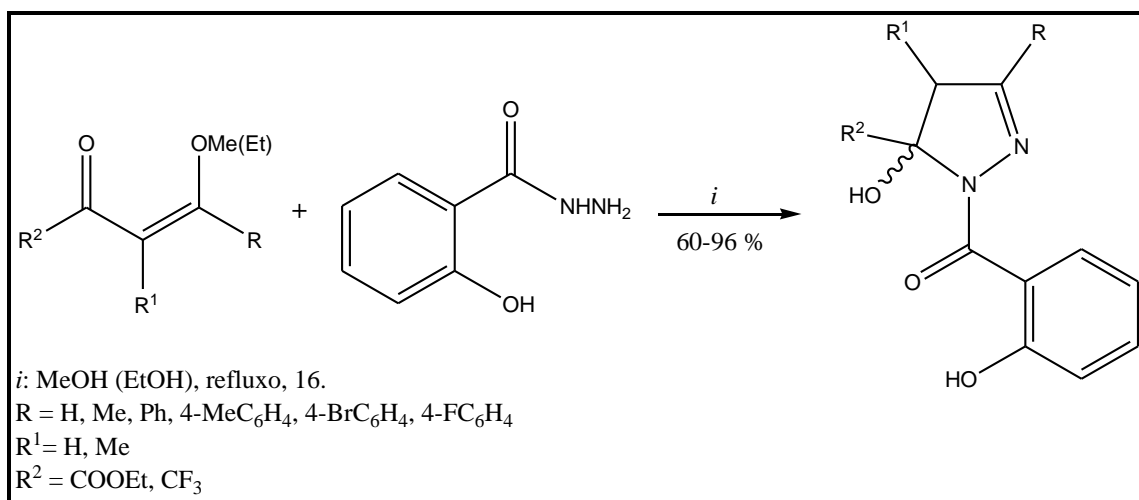
Em 1999, Singh e col.⁴⁷ sintetizaram uma série de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-pirazóis, utilizando hidrazinas substituídas, com posterior desidratação, ao utilizar meios ácidos, originando, dessa forma, pirazóis aromatzados (Esquema 17).



Esquema 17

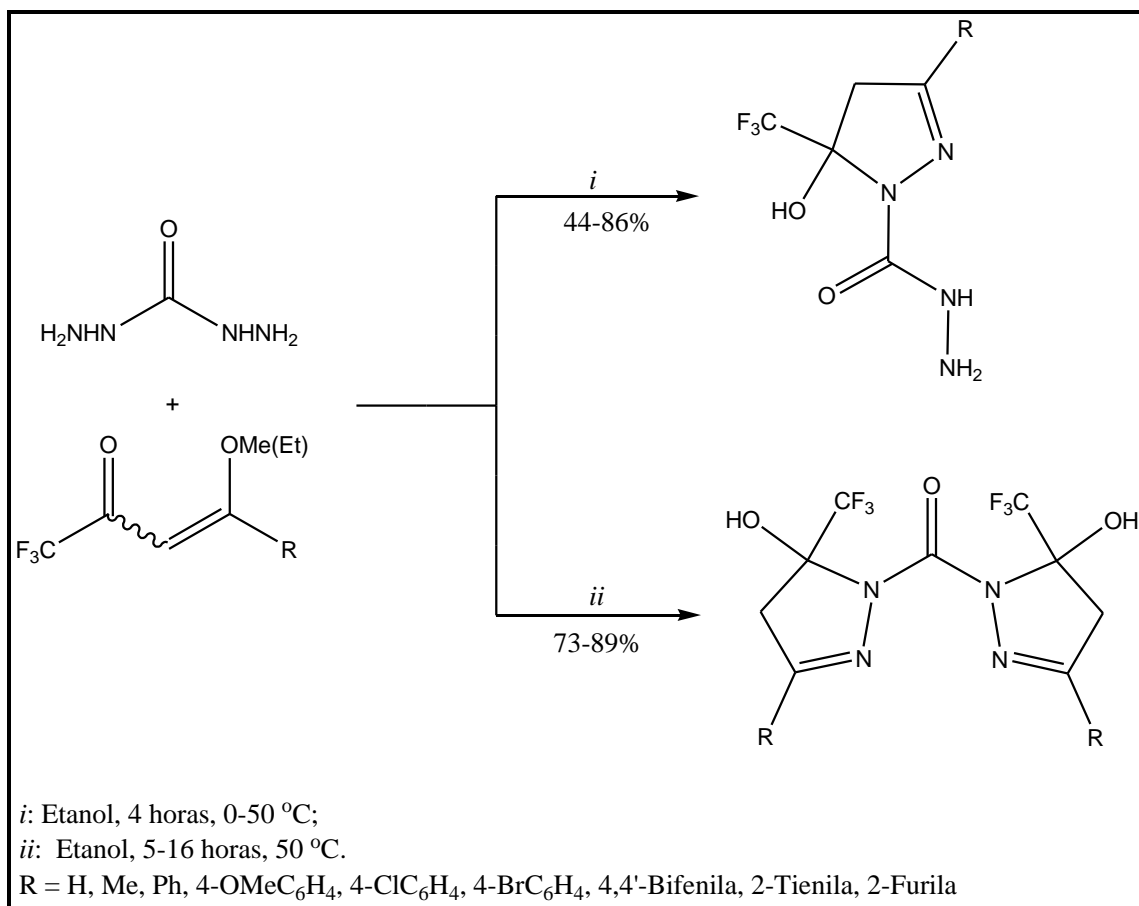
2. REVISÃO DA LITERATURA

Martins e col.⁴⁸ também sintetizaram, em 2007, uma série de 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamido pirazóis utilizando técnicas de micro-ondas induzidas a partir da reação entre 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas e salicil hidrazina. Oralmente administrados, alguns dos compostos mostraram efeitos analgésicos e antipiréticos significativos e comparáveis à atividade da aspirina (Esquema 18).



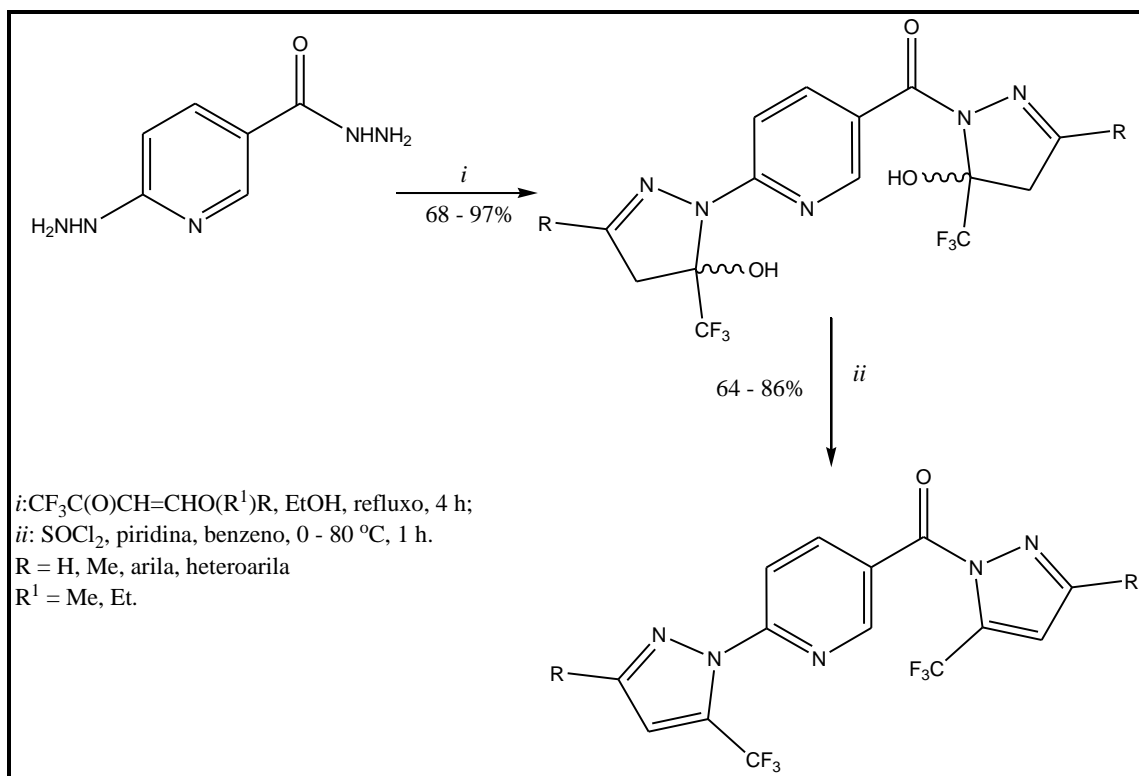
Esquema 18

Em 2009, Bonacorso e col.⁴⁹ sintetizaram uma série de 3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas, a partir da ciclocondensação de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-onas com carboidrazida, em etanol como solvente (Esquema 19). Os bis-heterociclos foram sintetizados com elevado grau de pureza e bons rendimentos. Além disso, os compostos possuem um grupo -NHNH₂ livre, que atualmente está sendo utilizado como precursor para novos compostos.



Esquema 19

Em 2009, Bonacorso e col.¹² descreveram reações de ciclização a partir de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-onas com hidrazida 6-hidrazinonicotínica, em etanol, sob refluxo por 4 horas dando origem aos compostos 2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(1*H*-1-il-1-carbonil) piridinas, que em um passo subsequente sofre reação de desidratação. Estas reações foram realizadas em meio piridina/benzeno, na presença de cloreto de tionila³² e levaram aos respectivos compostos desidratados, sem promover a quebra da ligação N¹-C(O), em bons rendimentos (Esquema 20).



Esquema 20

2.5. Síntese de Hidrazonas e a inserção do grupo ferrocenil em compostos orgânicos

As hidrazonas e seus derivados constituem uma classe versátil de compostos na Química Orgânica. Estes compostos apresentam propriedades biológicas interessantes, tais como anti-inflamatórias, analgésicas, anticonvulsivantes, entre outras.^{25,50} O método geral e clássico para a síntese de hidrazonas é a reação de uma hidrazina com compostos carbonílicos e sua estrutura genérica está apresentada na Figura 8. A inserção de um grupo ferroceno em compostos orgânicos, também pode ser realizada através da síntese de hidrazonas, onde utiliza-se acetilferroceno ou ferrocenilcarboxaldeído e compostos carbonílicos. Estruturas orgânicas que possuem um grupamento ferrocenil têm demonstrado um aumento da atividade biológica ou gerado novas propriedades medicinais nestes compostos.

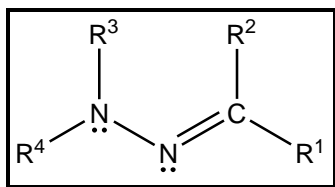
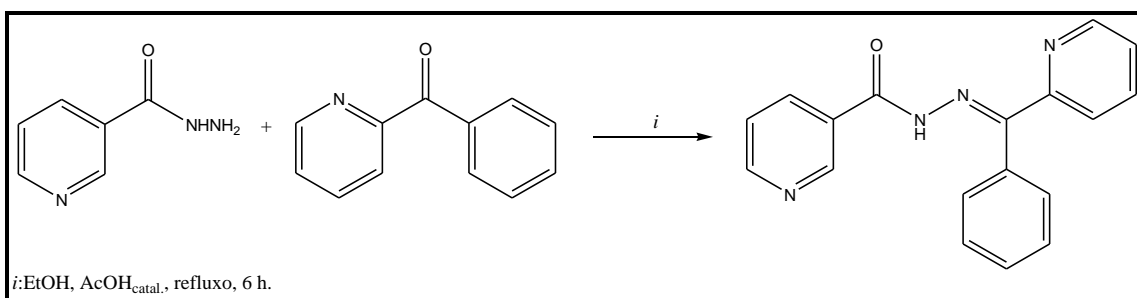


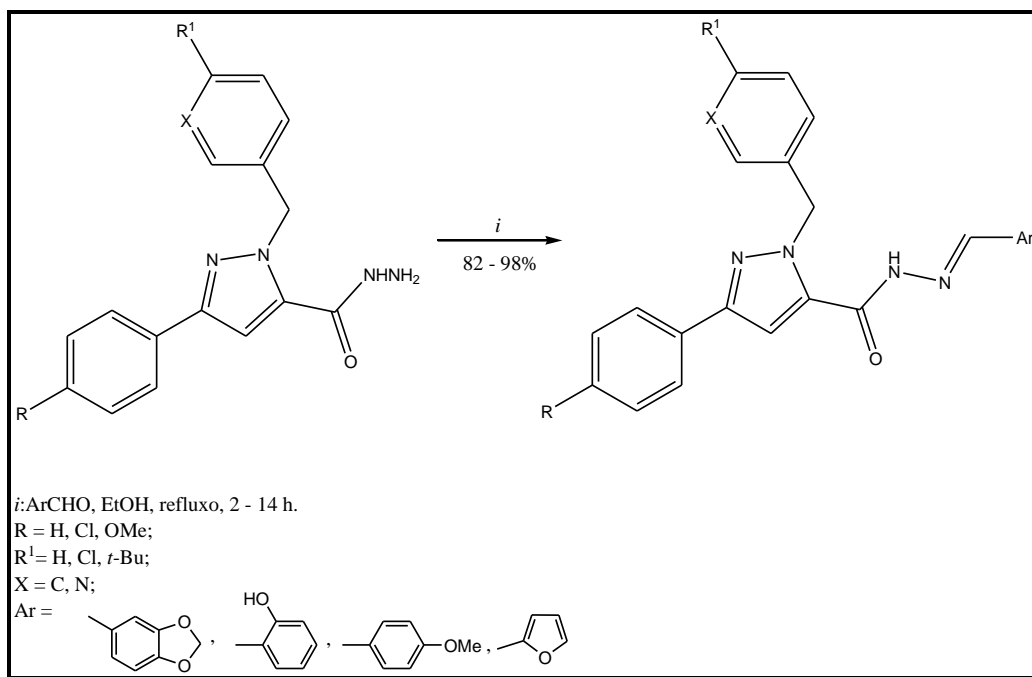
Figura 8. Estrutura genérica de uma hidrazona.

Kuriakose e col.^{26b} sintetizaram 2-benzoilpiridina nicotinoil hidrazona, a fim de realizar estudos estruturais e espectrais deste composto, como possível ligante na química de coordenação de complexos metálicos. A reação ocorre, em etanol, entre hidrazida nicotínica e benzoilpiridina, com três gotas de ácido acético glacial, sob refluxo por 6 horas (Esquema 21). A reação resultou em um composto sólido com 52% de rendimento.



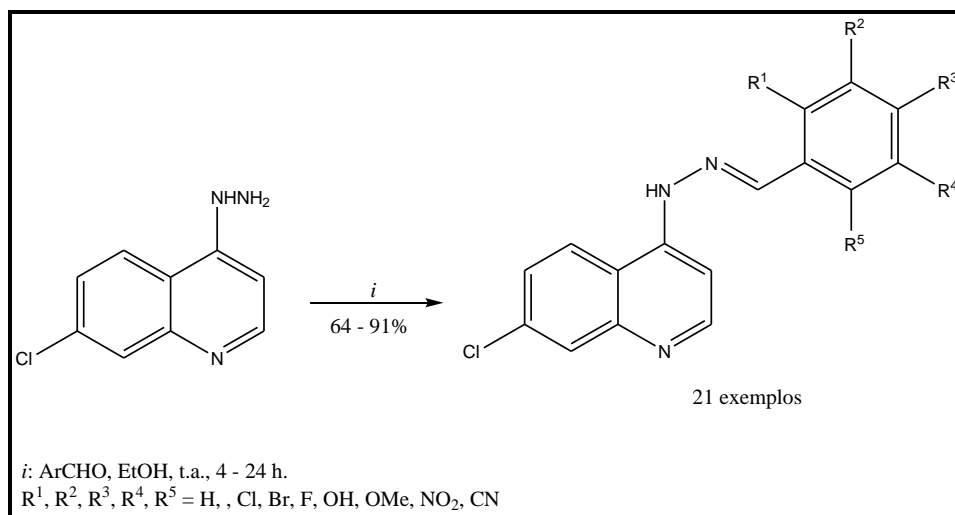
Esquema 21

Em 2008, Xia e col.⁵¹ realizaram a síntese de uma série de 1-arilmetil-3-aryl-1*H*-pirazol-5-carbohidrazida hidrazonas com a finalidade de avaliar seu potencial frente a células cancerígenas. Sua síntese ocorre a partir da reação entre 1-arilmetil-3-aryl-1*H*-pirazol-5-carbohidrazida e aril/heteroarilaldeídos, em etanol, sob refluxo por 2 – 14 h, quando a placa de CCD indicar sua finalização (Esquema 22). Os compostos sintetizados foram obtidos com rendimentos de 82 – 98%.



Esquema 22

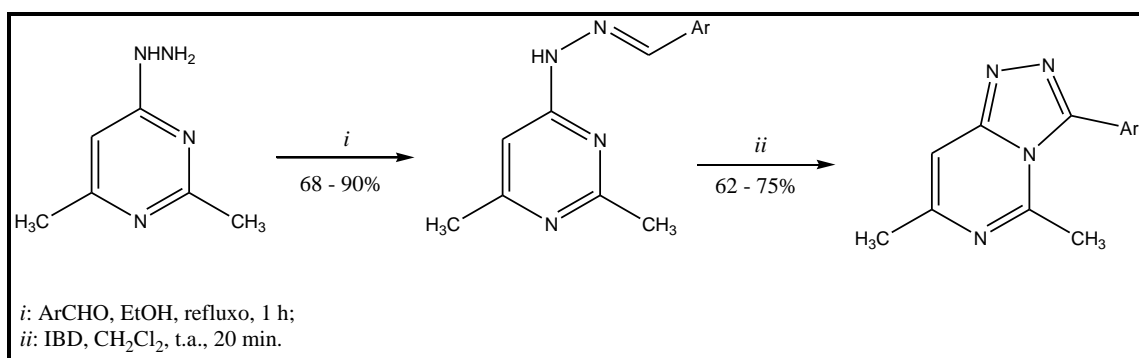
Candéa e col.^{25c} na busca de novos candidatos a agentes antituberculose, propuseram a síntese de 7-cloroquinolinilhidrazonas derivadas, explorando a introdução de benzaldeídos monossustituídos no núcleo da 7-cloroquinolina a fim de obter hidrazonas. As reações se processaram em etanol, a temperatura ambiente, por um período de 4 – 24 h, resultando em compostos com rendimentos entre 64 – 91% (Esquema 23).



Esquema 23

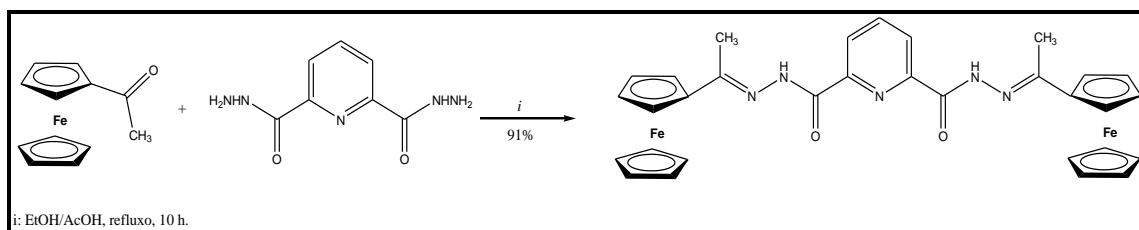
2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 2009, Kumar e col.⁵² realizaram a síntese de 3-aryl/heteroaryl-5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[4,3-c]pirimidinas, a partir de 4-hidrazinopirimidina e aril/heteroaryl aldeídos (Esquema 24), obtendo-se assim hidrazonas, que posteriormente sofrem uma reação de ciclização, chegando assim ao produto desejado. As hidrazonas, que são os compostos de nosso interesse, são obtidas utilizando etanol como solvente, sob refluxo por uma hora. As 12 novas estruturas de hidrazonas foram sintetizados com rendimentos de 68 – 90%.



Esquema 24

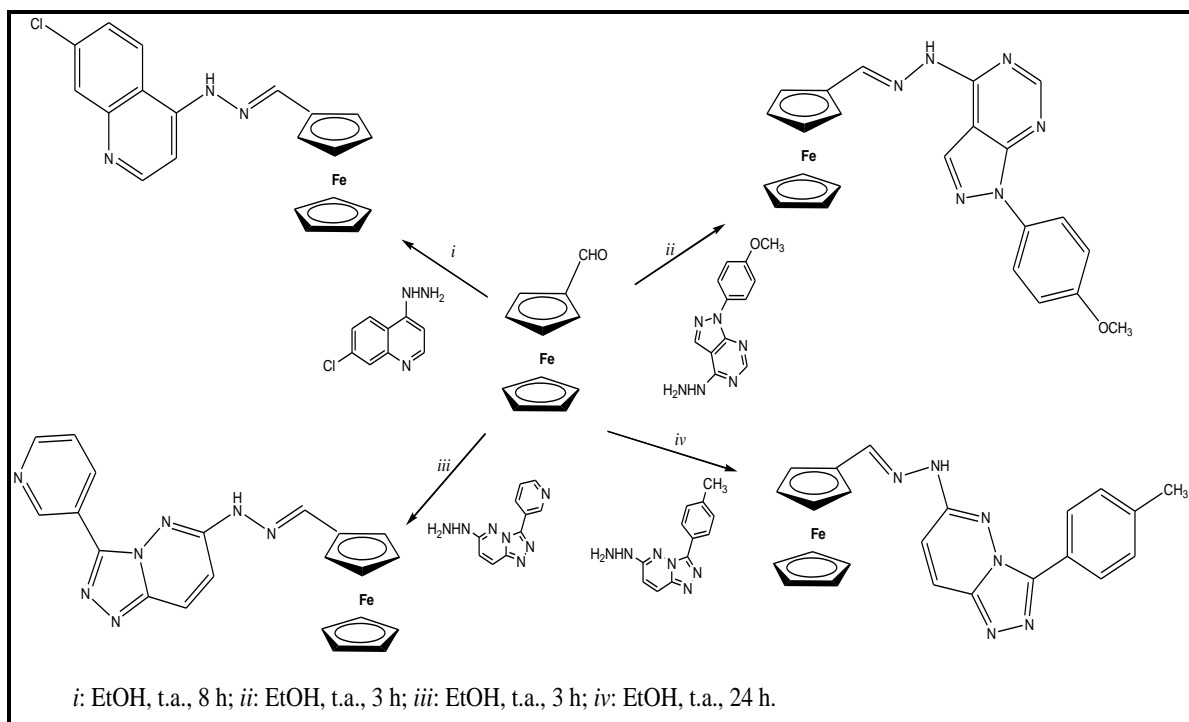
Em 1996, Ji e col.⁵³ realizaram a síntese e caracterização de acetilferroceno 2,6-diformilhidrazona-piridina para fins de complexação metálica, uma vez que estes sistemas estão sendo extensivamente estudados devido às suas atividades biológicas. O ligante foi obtido, com 91% de rendimento, a partir da reação do acetilferroceno e da 2,6-hidrazida-piridina, em uma mistura EtOH/AcOH (5:1, v/v), sob refluxo por um período de 10 horas (Esquema 25).



Esquema 25

Recentemente, em 2011, Mahajan e col.⁵⁴ realizaram a síntese de ferrocenilhidrazonas e uma avaliação *in vitro* de sua atividade antituberculose. A síntese se processou a partir de ferrocenocarboxaldeído e hidrazinas, em etanol com variação da temperatura (t.a. – refluxo) e do tempo reacional (2 – 24h) (Esquema 26).

2. REVISÃO DA LITERATURA



Esquema 26

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados e isolados, além dos adquiridos comercialmente, bem como a discussão da otimização das condições reacionais na síntese de compostos inéditos e sua elucidação estrutural por métodos espectrométricos convencionais.

A identificação destes compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C { ^1H }, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e suas purezas comprovadas por análise elementar CHN.

Primeiramente, será demonstrada a síntese de ácidos pirazolil-nicotínicos (**3a-e**), através da hidrólise básica de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridinas (**2a-e**) sintetizados previamente.¹² Em uma etapa subsequente uma série de ésteres (**4a-e**) foram sintetizados com a finalidade de caracterizar os ácidos pirazolil-nicotínicos e demonstrar sua capacidade de aplicação como intermediários sintéticos.

Após, será relatado o estudo da diferenciação da reatividade do reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) frente à ortoacetato de trietila e a aldeídos arílicos e heteroarílicos (**6a-g**), o qual deu origem aos compostos oxadiazolil-triazolo-piridina(**5**) e hidrazinil-nicotinohidrazidas (**7a-g**).

Em sequência, a síntese de uma série 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**8a-c**) será descrita, a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoracético. As vinil cetonas (**8a-c**) quando empregadas em reação com **7a-g** conduziu a síntese de pirazolil-piridinil-hidrazonas (**9aa-9cc**), através de reações de ciclocondensação. Subsequentemente a inserção do grupo ferroceno a partir de reações entre acetilferroceno/ferrocenocarboxaldeído (**11a-b**) e hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) obtendo Ferrocenil-hidrazinil-nicotinohidrazidas (**12a-b**), que posteriormente também sofreram reações de ciclocondensação na fração hidrazida livre, dando origem à pirazolil-piridinil-ferrocenil-hidrazonas (**13aa-bc**). Finalmente, é demonstrado mais um exemplo da versatilidade do reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**), ao se obter o composto oxadiazolil-piridinil-hidrazona(**10**) a

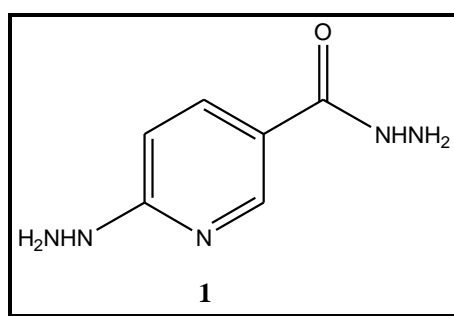
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

partir de reações de ciclocondensação [4 + 1] entre 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil] nicotinhidrazida e ortoacetato de trietila.

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo a IUPAC estão representadas nas Figuras 9 – 11 e nas Tabelas 1 – 10.

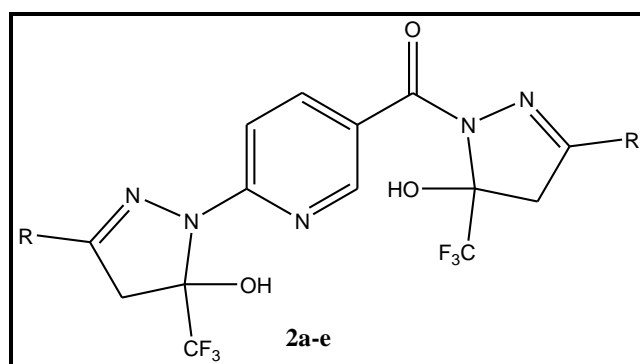
Figura 9 – Numeração e Nomenclatura do Composto 1.



Nomenclatura

Hidrazida 6 –Hidrazinonicotínica (**1**)

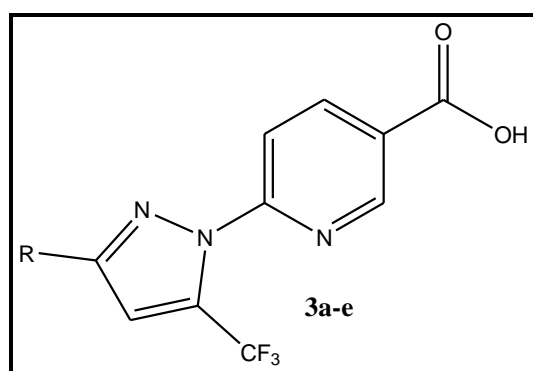
Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **2a-e**.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nº	R	NOMENCLATURA
2a	CH ₃	2-(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carbonilpirazol-1-il)piridina
2b	Ph	2-(3-Fenil-5-trifluormetil 5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carbonilpirazol-1-il)piridina
2c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-[5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(4-Metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(4-Metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carbonilpirazol-1-il]piridina
2d	4,4'-Bifenila	2-[3-(4,4'-Bifenil)- 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4,4'-bifenil)- 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carbonilpirazol-1-il]piridina
2e	Fur-2-ila	2-[5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carbonilpirazol-1-il]piridina

Tabela 2 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **3a-e**.



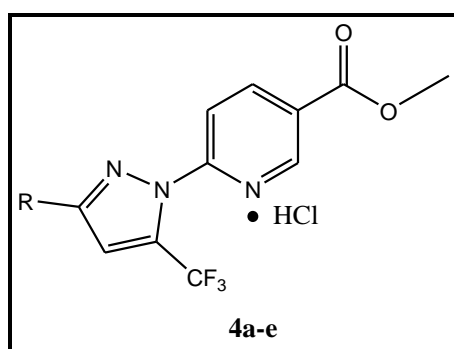
Nº	R	Nomenclatura
3a	CH ₃	Ácido 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico
3b	Ph	Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico
3c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 2 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **3a-e** (continuação).

Nº	R	Nomenclatura
3d	4,4'-Bifenila	Ácido 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)] nicotínico
3e	Fur-2-ila	Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico

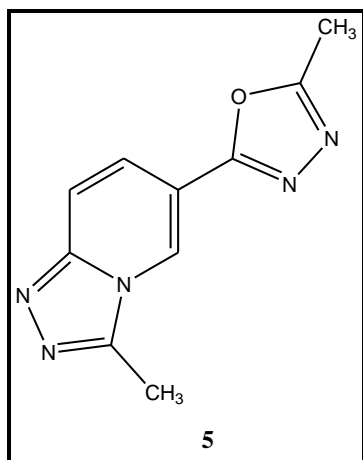
Tabela 3 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **4a-e**.



Nº	R	Nomenclatura
4a	CH ₃	Cloridrato de Nicotinato de 6-(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> - pirazol-1-il)metila
4b	Ph	Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol- 1-il)metila
4c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il]metila
4d	4,4'-Bifenila	Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> - pirazol-1-il)]metila
4e	Fur-2-ila	Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1 <i>H</i> - pirazol-1-il]metila

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

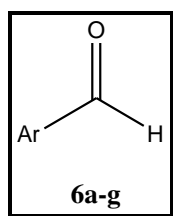
Figura 10 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **5**.



Nomenclatura

3-Metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4] triazolo [4,3-*a*]
piridina (**5**)

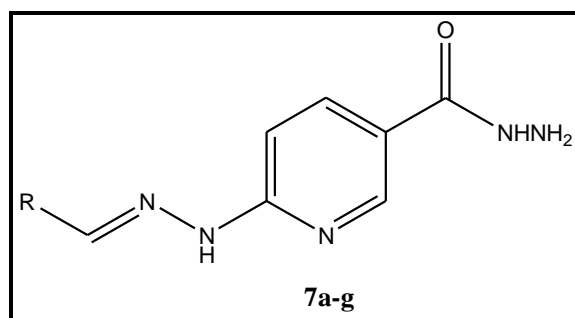
Tabela 4 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **6a-g**.



Nº	Ar	Nomenclatura
6a	Ph	Benzaldeído
6b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-Nitrobenzaldeído
6c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-Metoxibenzaldeído
6d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-Metilbenzaldeído
6e	4-ClC ₆ H ₄	4-Clorobenzaldeído
6f	Naft-1-ila	1-Naftaldeído
6g	Fur-2-ila	2-Furaldeído

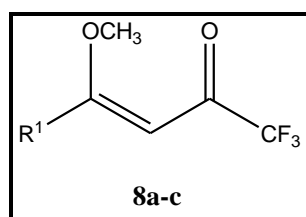
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 5 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **7a-g**.



Nº	R	Nomenclatura
7a	Ph	6-(2-Benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida
7b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida
7c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	6-[2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida
7d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	6-[2-(4-Metilbenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida
7e	4-ClC ₆ H ₄	6-[2-(4-Clorobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida
7f	Naf-1-tila	6-[2-(1-Naftil)metilenohidrazinil]nicotinohidrazida
7g	Fur-2-ila	6-[2-(Fur-2-il)metilenohidrazinil]nicotinohidrazida

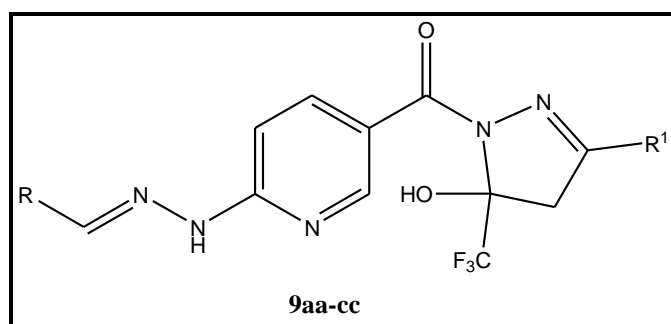
Tabela 6 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **8a-c**.



Nº	R ¹	Nomenclatura
8a	CH ₃	1,1,1-Triflúor-4-metóxi-3-penten-2-ona
8b	Ph	4-Fenil-1,1,1-Triflúor-4-metóxi-3-buten-2-ona
8c	Fur-2-ila	1,1,1-Triflúor-4-(fur-2-il)-4-metóxi-3-buten-2-ona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

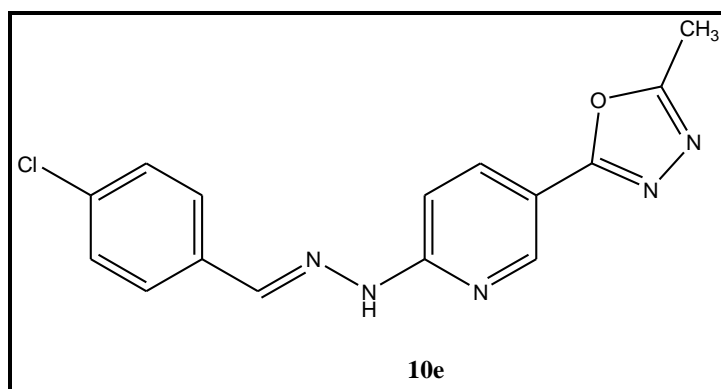
Tabela 7 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **9aa-cc**.



Nº	R	R ¹	Nomenclatura
9aa	Ph	CH ₃	5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona
9ab	Ph	Ph	5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona
9ac	Ph	Fur-2-ila	5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona
9ba	3-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona
9bb	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona
9bc	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Fur-2-ila	5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona
9ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona
9cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona
9cc	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Fur-2-ila	5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

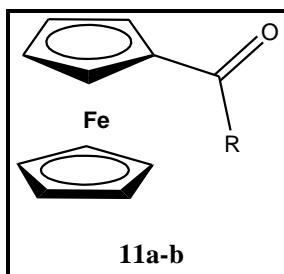
Figura 11 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **10e**.



Nomenclatura

2-[5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-
4-clorobenzaldeído hidrazona (**10e**)

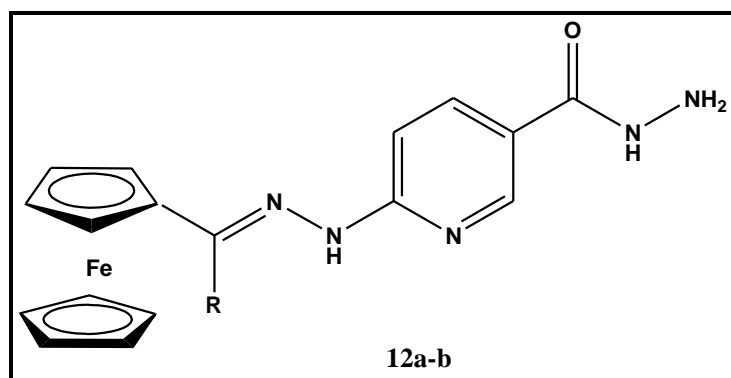
Tabela 8 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **11a-b**.



Nº	R	Nomenclatura
11a	H	Ferrocenocarboxaldeído
11b	CH ₃	Acetilferroceno

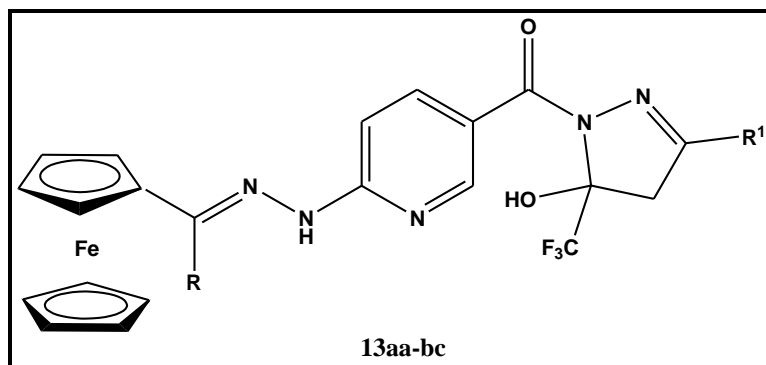
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 9 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **12a-b**.



Nº	R	Nomenclatura
12a	H	6-[2-Ferrocenilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida
12b	CH ₃	6-[2-Ferroceniletilidenohidrazinil]nicotinohidrazida

Tabela 10 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **13aa-bc**.



Nº	R	R ¹	Nomenclatura
13aa	H	CH ₃	5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona
13ab	H	Ph	5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10 – Numeração e Nomenclatura dos Compostos **13aa-bc** (continuação).

Nº	R	R ¹	NOMENCLATURA
13ac	H	Fur-2-ila	5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona
13ba	CH ₃	CH ₃	5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona
13bb	CH ₃	Ph	5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona
13bc	CH ₃	Fur-2-ila	5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona

3.2. Síntese de Ácidos Pirazolil-Nicotínicos e Ésteres Derivados

Neste capítulo será descrito a metodologia utilizada para a síntese de uma série inédita de ácidos pirazolil-nicotínicos (**3a-e**) a partir da reação de hidrólise básica de 2-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il] piridinas (**2a-e**), representado no Esquema 27, o qual apresenta as condições já otimizadas para síntese destes compostos. Reações de esterificação destes ácidos serão descritas na sequência deste capítulo.

Conjuntamente com a parte sintética, serão apresentadas as principais propriedades físicas desses novos compostos, assim como, sua identificação pelos métodos de ressonância magnética nuclear (RMN) ¹H, ¹³C {¹H}, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), Difração de Raios-X, além de suas purezas comprovadas por análise elementar CHN. Durante o ano de 2011, o conteúdo científico deste capítulo foi redigido e publicado como forma de uma Patente brasileira depositada no INPI.⁵⁵

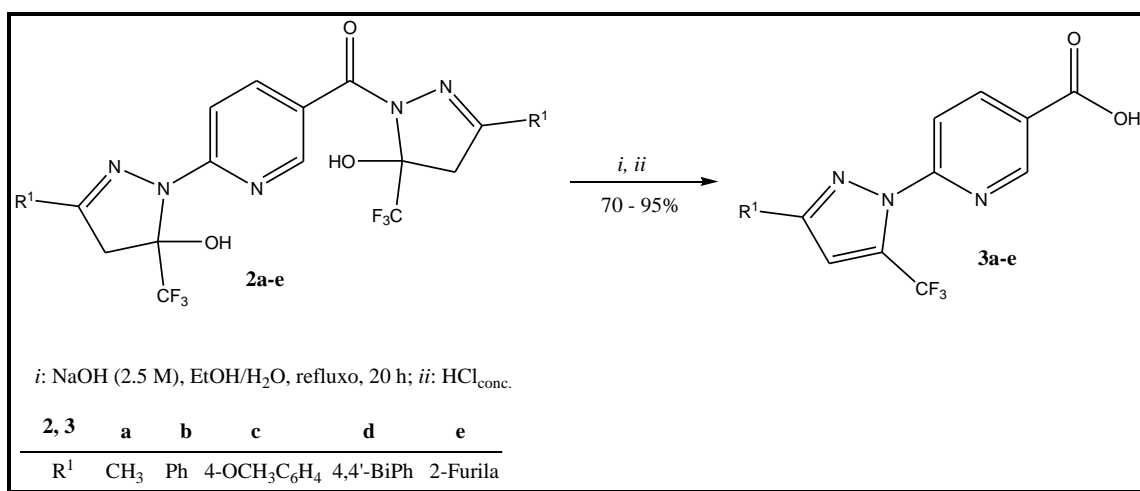
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.1. Síntese de Ácidos 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]nicotínicos (3a-e)

De acordo com trabalhos já descritos na literatura e citados na revisão bibliográfica,³⁷⁻⁴² propôs-se inicialmente, neste trabalho, promover a reação de hidrólise do sistema 2-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridinas (**2a-e**) visando a obtenção de ácidos pirazolil-nicotínicos (**3a-e**), uma vez que os compostos **2a-e** apresentam características estruturais químicas favoráveis a este tipo de reação, com a presença de uma ligação amídica, proveniente da hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) de partida.

Assim três metodologias de hidrólise foram testadas, utilizando como padrão o composto **2b**: ácida, básica e com catalisador metálico (Tabela 14). O melhor resultado observado após os testes foi quanto a hidrólise básica, descrita por Jones e col.³⁸ com algumas pequenas modificações na temperatura e na concentração do NaOH. A reação se processou com NaOH (2.5M), em uma mistura de EtOH/H₂O (7:3, v/v), na temperatura de 100 °C, por um período de 20 horas, produzindo o produto **3b** com 95 % de rendimento (Esquema 27).

É importante também mencionar que a condição alcalina promoveu não apenas a reação de hidrólise esperada na ligação amídica, mas também a desidratação na pirazolina ligada à posição 2 do anel da piridina, em apenas uma etapa reacional.



Esquema 27

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 11. Otimização de síntese do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico **3b**.

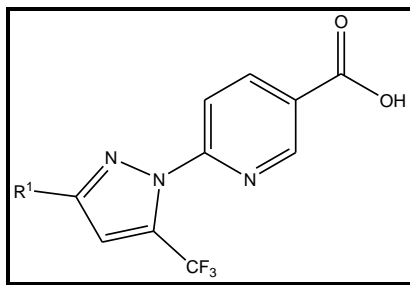
Nº	Tipo de Hidrólise [a]	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Ácida	EtOH	5	refluxo	[b]
2	Ácida	EtOH	24	refluxo	[c]
3	Básica	EtOH/H ₂ O	18	50	36
4	Básica	EtOH/H ₂ O	18	80	58
5	Básica	EtOH/H ₂ O	18	100	72
6	Básica	EtOH/H₂O	20	100	95
7	Básica	EtOH/H ₂ O	24	100	95
8	Metálica	MeOH	24	t.a.	[b]
9	Metálica	MeOH	24	refluxo	[b]

[a] Ácida: HCl; Básica: NaOH; Metálica: Fe(NO₃)₃. [b] Recuperação do material de partida. [c] Mistura complexa de produtos não identificados por RMN e ESI-MS/MS.

3.2.1.1. Purificação dos compostos **3a-e**.

Os compostos **3a-e** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através de filtração. Os compostos, todos sólidos, foram lavados com água destilada gelada. Os ácidos nicotínicos obtidos são estáveis ao ar e de coloração branca, amarela ou marrom. A pureza dos compostos **3a-e** foi comprovada por análise elementar. A Tabela 12 mostra algumas propriedades físicas dos compostos.

Tabela 12 – Propriedades Físicas dos compostos **3a-e**.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
3a	CH ₃	70	192 – 194	C ₁₁ H ₈ F ₃ N ₃ O ₂	48,72	2,97	15,49
				(271,19)	48,33	2,59	15,24
3b	Ph	95	215 – 217	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂	57,66	3,02	12,61
				(333,26)	57,43	3,37	12,22
3c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	83	226 – 228	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃	56,20	3,33	11,57
				(363,29)	55,87	3,14	11,28
3d	4,4'-Bifenila	87	244 – 246	C ₂₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂	64,55	3,45	10,26
				(409,36)	64,41	3,66	9,88
3e	Fur-2-ila	76	205 – 207	C ₁₄ H ₈ F ₃ N ₃ O ₃	52,02	2,49	13,00
				(323,22)	51,74	2,23	12,75

[a] Rendimentos dos compostos isolados.

3.2.1.2. Identificação Espectroscópica dos Ácidos 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]nicotínicos (3a-e)

A identificação dos compostos **3a-e** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em acetona-*d*₆, DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos substituintes.

3.2.1.2.1. RMN ¹H e ¹³C {¹H}

A atribuição de sinais para RMN ¹H e ¹³C {¹H} para os compostos **3a-e** foi baseada a partir da elucidação estrutural do composto **3b** realizada através de dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H} e baseando-se também nos dados espectroscópicos do composto precursor **2b**. O espectro foi registrado em acetona deuterada (Figura 12), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Pode-se observar os sinais do anel piridínico em 8,98 ppm um singlete alargado referente ao hidrogênio H-2(Py), em 8,52

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

ppm observa-se um dubleto de dubletos referente ao hidrogênio H-4(Py) com $J=2$ Hz em relação ao H-2(Py) e $J=8$ Hz em relação ao H-5(Py) e em 8,13 ppm observa-se o dubleto referente ao hidrogênio H5(Py) com $J=8$ Hz. O hidrogênio H-4(Pz), ou seja, o hidrogênio vínlico do anel pirazolínico atribui-se em 7,08 ppm como um singleto, e em 7,45 – 7,53 e 8,01 – 8,03 ppm estão os multipletos referentes aos hidrogênios da fenila ligada ao anel pirazolínico. A confirmação desta estrutura é possível pelo fato de observarmos a presença de apenas um hidrogênio no anel pirazolínico, ao invés de dois hidrogênios metilênicos, devido à ocorrência da desidratação intramolecular no anel pirazolínico. Outro indício é a presença de apenas uma fenila.

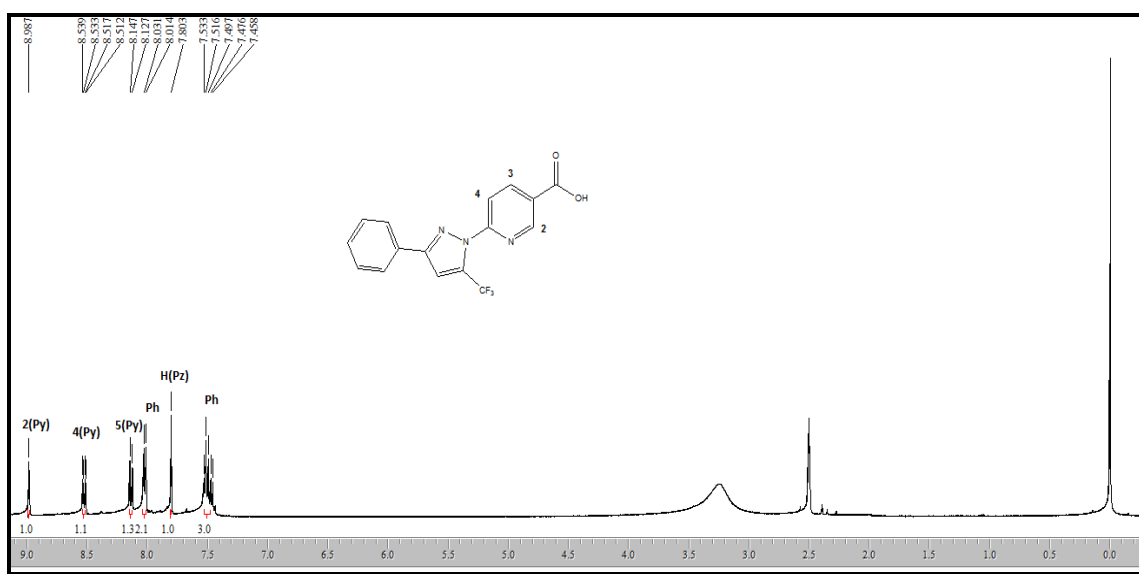


Figura 12. Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)nicotínico (**3b**) em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto **3b** (Figura 13), apresentou em 165,0 ppm o sinal referente a carbonila. Em 152,6 ppm observa-se o C-6(Py), em 148,8 ppm o C-2(Py) e em 140,1 ppm o C-4(Py). Já o carbono C-3(Pz) está 151,9 ppm e o C-4(Pz) está em 110,0 ppm. Em 125,6 ppm está o sinal referente ao carbono C-3(Py) e em 115,3 ppm observa-se o sinal do C-5(Py). Observa-se em 132,6 ppm o quarteto correspondente ao carbono C-5(Pz), com $^2J_{C-F} = 40$ Hz. E finalmente, em 119,4 ppm observa-se o outro quarteto referente ao CF₃(Pz), com $^1J_{C-F} = 268$ Hz.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

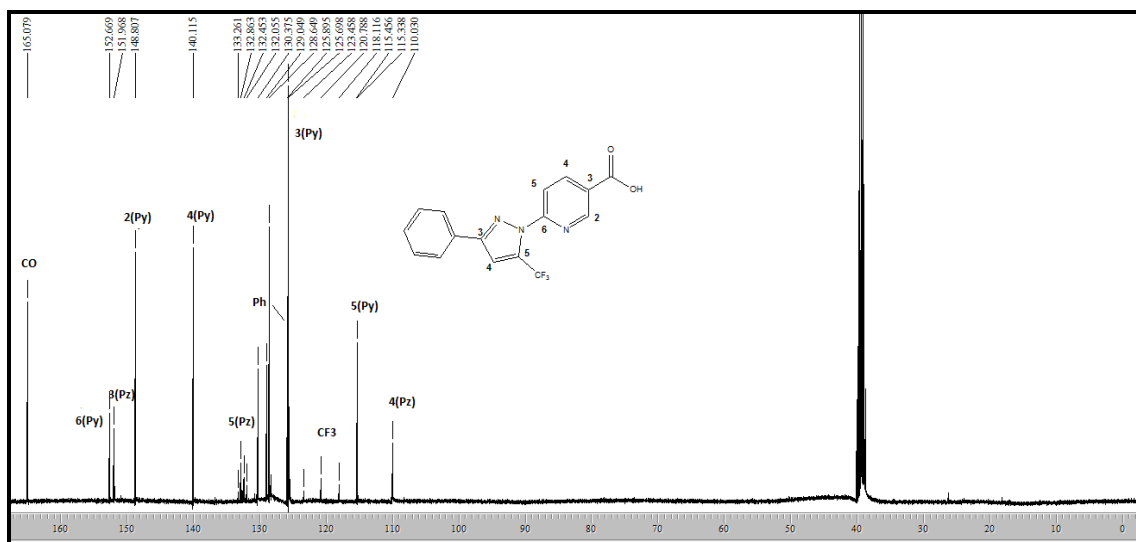


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (**3b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3.2.1.2.2. Espectrometria de massas

Os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados empregando a espectrometria de massas, através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou, para todos os compostos, a presença de $[\text{M}+\text{H}]^+$, característicos desta técnica. A seguir, o íon pai $[\text{M}+\text{H}]^+$ de cada composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS), estabelecendo desta forma um padrão de fragmentação característicos para estes compostos (Figura 14).

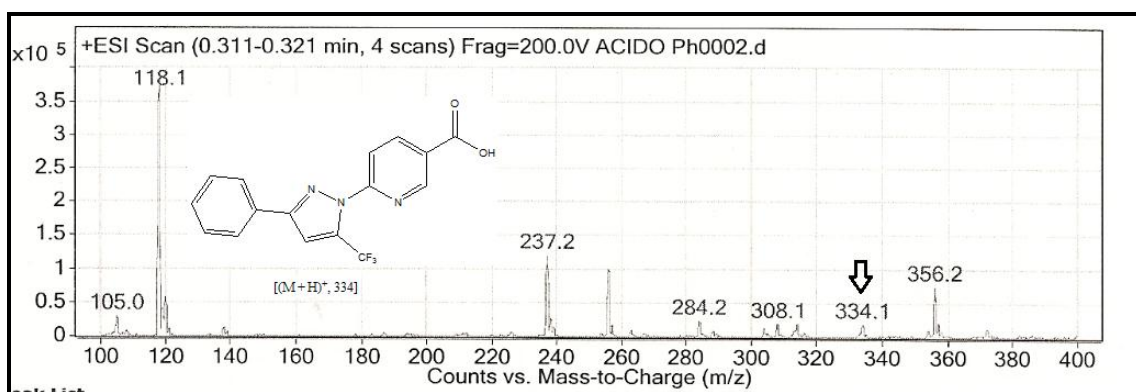


Figura 14. Espectro de LC-ESI-MS/MS do Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (**3b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **3a-e** estão descritos na Tabela 13. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (ESI-MS/MS) desta tese.

Tabela 13. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e ESI-MS/MS dos compostos **3a-e**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
3a	9,03 (s, 1H, H2-Py); (dd, $^1J = 8$, $^2J = 2$, 1H, H4- Py); 8,05 (d, 1H, H-5Py, $J =$ 9); 6,96 (s, 1H, H-4Pz); 2,37 (s, 3H, CH ₃ -Pz).	8,53	166,7 (CO); 155,4 (C-6Py); 152,6 (C-3Pz); 151,2 (C-2Py); 141,9 (C- 4Py); 134,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Py); 126,9 (C-3Py); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$ 267, CF ₃ -Pz); 116,5 (C-5Py); 114,5 (C-4Pz); 14,4 (CH ₃ -Pz).		[(M + H) ⁺ , 272].
3b	8,98 (s, 1H, H2- Py); (dd, $^1J = 8$, $^2J = 2$, 1H, H4- Py); 8,13 (d, 1H, H-5Py, $J =$ 9); 8,01 – 8,03 (m, 2H, Ph); 7,8 (s, 1H, H-4Pz); 7,45 – 7,53 (m, 3H, Ph).	8,52	165,0 (CO); 152,6 (C-6Py); 151,9 (C-3Pz); 148,8 (C-2Py); 140,1 (C- 4Py); 132,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Py); 130,3 (Ph); 129,0 (Ph); 128,6 (Ph); 125,8 (Ph); 125,6 (C-3Py); 119,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF ₃ -Pz); 115,3 (C- 5Py); 110,0 (C-4Pz).		[(M + H) ⁺ , 334].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **3a-e** (Continuação).

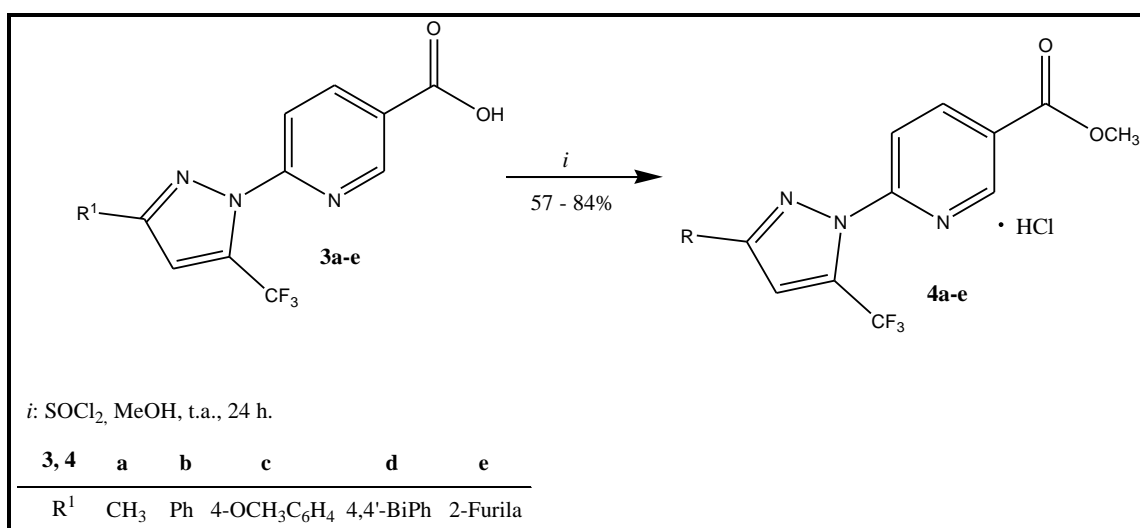
Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
3c	8,97 (s, 1H, H-2Py);		165,4 (CO); 160,1 (C-6Py); 152,8		[(M + H) ⁺ ,364].
	8,51(dd, $^1J = 8$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,12 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 7,96 (d, 2H, Ph, $J = 9$); 7,77 (s, 1H, H-4Pz); 7,06 (d, 2H, Ph, $J = 9$); 3,82 (s, 3H, OCH ₃).		140,3(C-4Py); 132,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Pz); 127,3 (Ph); 125,6 (C-3Py); 123,0 (Ph); 119,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267$, CF ₃ -Pz); 115,1 (C-5Py); 114,3 (Ph); 110,0 (C-4Pz); 55,2 (OCH ₃).		
3d	8,99 (s,1H, H-2Py);		164,9 (CO); 152,5 (C-6Py); 151,5		[(M + H) ⁺ ,410].
	(dd, $^1J = 8$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,17 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 8,13 (d, 2H, BiPh, $J = 8$); 7,92 (s, 1H, H-4Pz); 7,82 (d, 2H, BiPh, $J = 8$); 7,75-7,76 (m, 2H, BiPh); 7,48 – 7,52 (m, 2H, BiPh); 7,40 – 7,42 (m, 1H, BiPh).		148,7 (C-2Py); 140,7 (C-4Py); 140,0 (BiPh); 139,19 (BiPh), 132,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Pz); 129,3 (BiPh); 128,6 (BiPh); 127,3 (BiPh); 126,7 (BiPh); 126,2 (BiPh); 126,2 (BiPh); 125,8 (C-3Py); 119,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267$, CF ₃ -Pz); 115,2 (C-5Py); 110,0 (C-4Pz).		
3e	8,97 (s, 1H, H-2Py);		165,0 (CO); 152,5 (C-6Py); 148,8		[(M + H) ⁺ , 324].
	(dd, $^1J = 8$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,07 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 7,86 – 7,87 (m, 1H, furil); 7,64 (s, 1H, H-4Pz); 7,12 – 7,13 (m, 1H, furil); 6,68 – 6,69 (m, 1H, furil).		145,5 (C-2Py); 144,3 (fural); 143,9 (fural); 140,3 (C-4Py); 132,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 41$, C-5Pz); 126,0 (C-3Py); 119,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF ₃ -Pz); 115,4 (fural); 111,7 (C-5Py); 109,7 (fural); 109,3 (C-4Pz).		

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.2. Reação de Esterificação dos Ácidos Pirazolil-nicotínicos

Após a realização da síntese dos ácidos pirazolil-nicotínicos, buscou-se caracterizá-los, além dos métodos espectroscópicos já demonstrados anteriormente, também através de uma reação de esterificação.

A síntese dos cloridratos de nicotinato de 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)metila (**4a-e**), foi realizada de acordo com procedimento previamente descrito na literatura.⁴³ Os compostos **3a-e** foram então submetidos a reação de esterificação, utilizando cloreto de tionila e metanol como reagente e solvente. Durante o período reacional, observou-se que todos os ésteres começaram a precipitar após 2 ou 3 horas de reação. No entanto, para a obtenção de bons rendimentos (64 – 84%) foi necessário tempo reacional de 24 horas, a temperatura ambiente (Esquema 29). Os metil-ésteres obtidos foram todos isolados na forma de cloridratos.



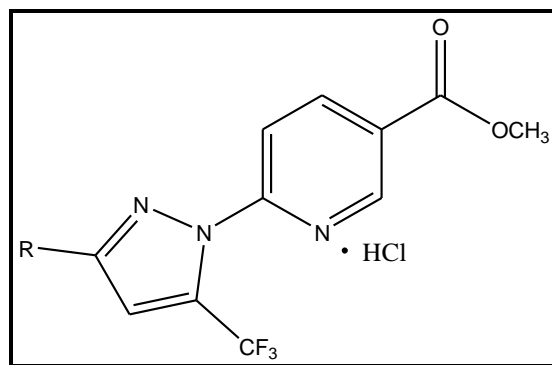
Esquema 29

3.2.2.1. Purificação dos Compostos 4a-e

Os compostos **4a-e** foram isolados do meio reacional através de uma filtração (ver parte experimental), e lavados com metanol gelado e o composto **4b** foi recristalizado em acetona. Os produtos obtidos são sólidos estáveis, e apresentam coloração branca, amarela e marrom. A pureza dos compostos **4a-e** foi comprovada por análise elementar. A Tabela 14 mostra algumas propriedades físicas dos compostos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 14. Propriedades Físicas dos Compostos **4a-e**



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
4a	CH ₃	61	110 – 112	C ₁₂ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ (321,68)	44,80	3,45	13,06
					45,19	3,07	13,44
4b	Ph	74	179 – 181	C ₁₇ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ (383,75)	53,21	3,41	10,95
					53,18	3,53	10,59
4c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	84	202 – 204	C ₁₈ H ₁₅ ClF ₃ N ₃ O ₃ (413,78)	52,25	3,65	10,16
					52,44	3,24	11,06
4d	4,4'-Bifenila	57	242 – 244	C ₂₃ H ₁₇ ClF ₃ N ₃ O ₂ (459,85)	60,07	3,73	9,14
					60,37	3,43	8,75
4e	Fur-2-ila	72	151 – 152	C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₃ (373,71)	48,21	2,97	11,24
					48,58	2,63	11,13

3.2.2.2. Identificação Espectroscópica dos Cloridratos de nicotinato de 6-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]metila (**4a-e**),

A identificação dos ésteres **4a-e** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ e DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos substituintes.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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

Os cloridratos de nicotinato de 6-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]metila (**4a-e**) mostram grande similaridade de sinais para RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, quando comparados com os dados de seus respectivos ácidos de origem. Demonstraremos a elucidação estrutural utilizando o composto **4b** como exemplo (Figura 15). Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Pode-se observar os sinais do anel piridínico como um singletto alargado em 9,09 ppm referente ao hidrogênio H-2(Py). Em 8,43 ppm observa-se um dubleto de dubletos referente ao hidrogênio H-4(Py) com $J=2$ Hz em relação ao H-2(Py) e $J=9$ Hz em relação ao H-5(Py) e em 8,07 ppm observa-se o dubleto referente ao hidrogênio H-5(Py) com $J=9$ Hz. O hidrogênio H4(Pz), ou seja, o hidrogênio vinílico está presente em 7,20 ppm como um singletto. Em 7,39 – 7,47 e 7,87 – 7,89 ppm observa-se os multipletos referentes aos hidrogênios da fenila ligada ao anel pirazolínico. A confirmação desta estrutura se dá pelo fato de possuímos a presença de uma metoxila característica do éster em 3,96 ppm como um singletto.

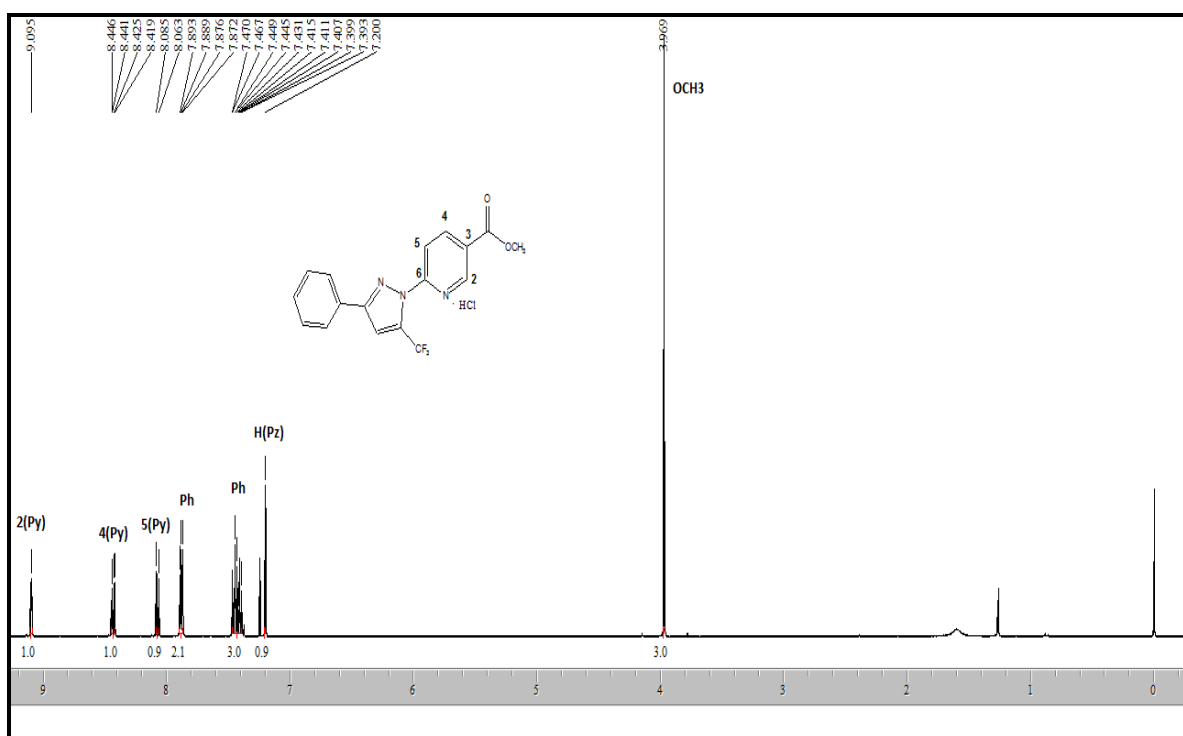


Figura 15. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)metila (**4b**) em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **4b** (Figura 16), apresentou em 165,0 ppm o sinal referente a carbonila. Em 153,9 ppm observa-se o C-6(Py), em 149,7 ppm o C-2(Py) e em 139,6 ppm o C-4(Py). Já o carbono C-3(Pz) observa-se em 152,6 ppm e o C-4(Pz) está em 109,7 ppm. Em 124,8 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C-3(Py) e em 114,9 está o sinal referente ao C-5(Py). Em 134,3 ppm atribui-se o quarteto correspondente ao carbono C-5(Pz), com $^2J_{\text{C-F}} = 42$ Hz e em 119,9 ppm observa-se o outro quarteto referente ao CF_3 (Pz), com $^1J_{\text{C-F}} = 267$ Hz. E finalmente em 52,3 ppm observa-se o carbono referente a metoxila característica do éster.

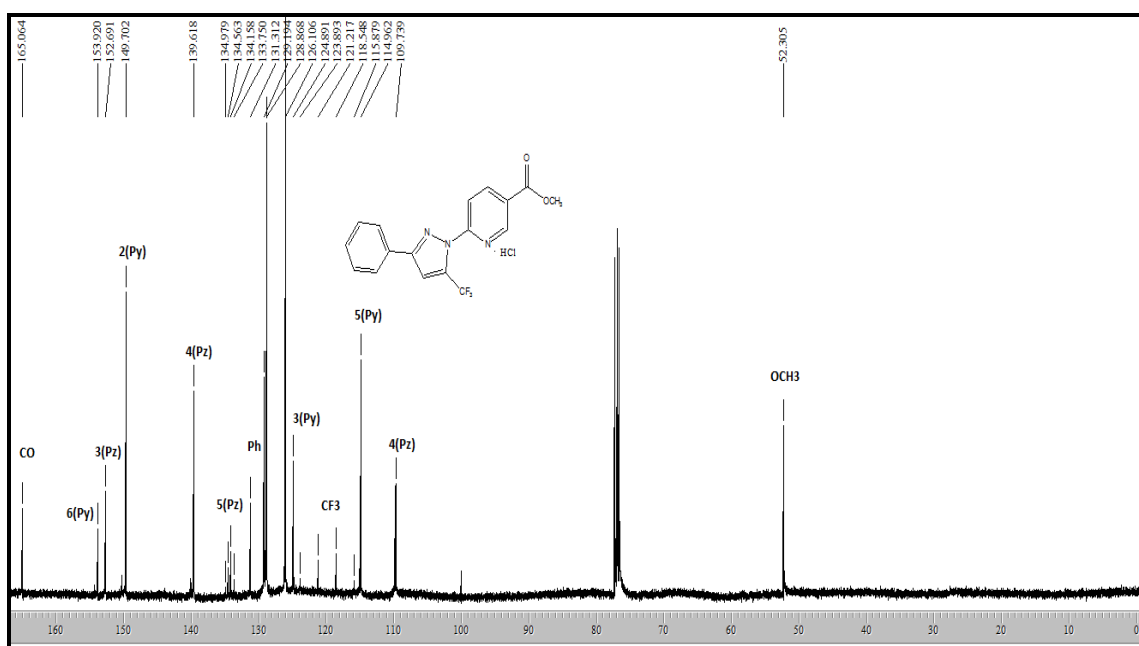


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazolo-1-il)metila (**4b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3.2.2.2.2. Espectrometria de Massas

Todos os compostos da série **4a-e** apresentaram um padrão de fragmentação, independentemente do substituinte presente nestas estruturas. Observando-se o padrão de fragmentação (Esquema 30) e tendo como exemplo o espectro de massas do composto **4a** (Figura 11), pode-se observar que os principais fragmentos, são: o íon molecular (m/z 347), o íon relativo à perda do grupo OCH_3 ($m/z=316$); o íon relativo à perda do nicotinato de metila ($m/z=213$), o íon relativo à perda do pirazolil-piridina ($m/z=59$) e o íon relativo a perda da piridina ($m/z=77$).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

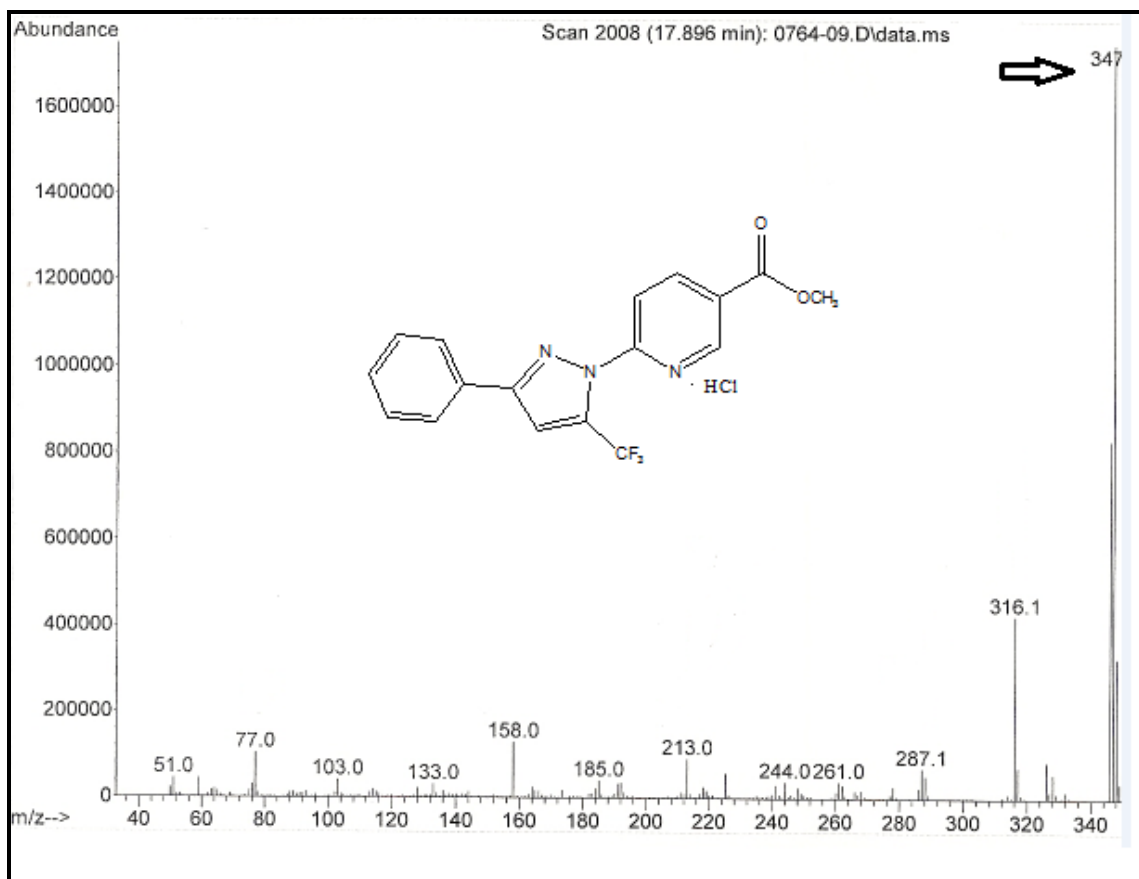
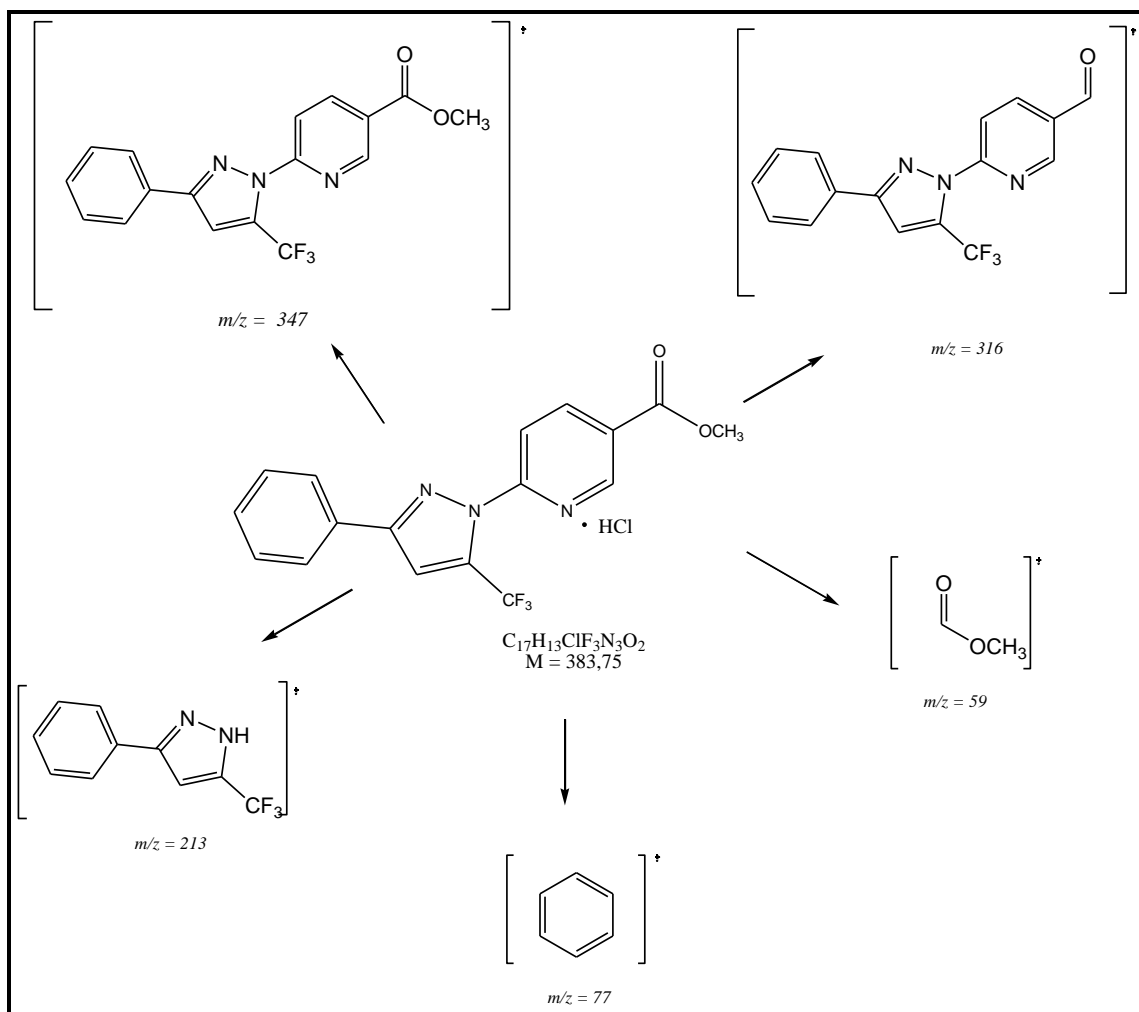


Figura 17. Espectro de massas (CG-EM) de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)metila (**4b**) (Íon molecular sem a molécula de HCl).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



Os dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e EM(CG) dos compostos **4a-e** estão descritos na Tabela 15. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (EM-CG) desta tese.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 15. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e EM(CG) dos compostos **4a-e**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(CG)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	(EI / 70eV) [a]
4a	9,07 (s, 1H, H-2Py); 8,39 (dd, $^1J = 9$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 7,92 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 6,69 (s, 1H, H-4Pz); 3,96 (s, 3H, OCH ₃); 2,37 (s, 3H, CH ₃ -Pz).		165,3 (CO); 152,7 (C-6Py); 150,5 (C-3Pz); 148,9 (C-2Py); 140,2 (C-4Py); 131,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Pz); 125,4 (C-3Py); 119,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267$, CF ₃); 114,9 (C-5Py); 112,9 (C-4Pz); 52,4 (OCH ₃ -ester); 13,0 (CH ₃ -Pz).		m/z (%) = 285 (M ⁺ , 100); 254 (90); 216 (23); 149 (14).
4b	9,09 (s, 1H, H-2Py); 8,43 (dd, $^1J = 9$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,07 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 7,87 – 7,89 (m, 2H, Ph); 7,39 – 7,47 (m, 3H, Ph); 7,2 (s, 1H, H-4Pz); 3,96 (s, 3H, OCH ₃).		165,0 (CO); 153,9 (C-6Py); 152,6 (C-3Pz); 149,7 (C-2Py); 139,6 (C-4Py); 134,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5Pz); 131,3 (Ph); 129,1 (Ph); 128,8 (Ph); 126,1 (Ph); 124,8 (C-3Py); 119,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267$, CF ₃); 114,9 (C-5Py); 109,7 (C-4Pz); 52,3 (OCH ₃ -éster).		m/z (%) 347 (M ⁺ , 100); 316 (23); 287 (5); 77 (5).
4c	8,97 (s, 1H, H-2Py); 8,50 (dd, $^1J = 9$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,11 (d, 1H, H-5Py, $J = 8$); 7,96 (d, 2H, Ph, $J = 9$); 7,76 (s, 1H, H-4Pz); 7,06 (d, 2H, Ph, $J = 8$); 3,92 (s, 3H, OCH ₃); 3,83 (s, 3H, OCH ₃ -Pz).		165,3 (CO); 160,1 (C-6Py); 152,7 (C-3Py); 151,9 (C-2Py); 148,9 (C-4Py); 140,3 (Ph); 132,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Pz); 127,3 (Ph); 125,6 (C-3Py); 122,9 (Ph); 119,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF ₃); 115,1 (C-5Py); 114,2 (Ph); 110,0 (C-4Pz); 55,1 (OCH ₃); 52,4 (OCH ₃ -éster).		m/z (%) 377 (M ⁺ , 100); 362 (14); 46 (5); 207 (33); 173 (11).

[a] Íon molecular sem a molécula de HCl.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 15. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e EM(CG) dos compostos **4a-e** (Continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(CG)		
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z	(%)	
4d	δ 9,11 (s, 1H, H-2Py); 8,46 (dd, $^1J = 9$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,12 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 7,97 (d, 2H, BiPh, $J = 8$); 7,70 (d, 2H, BiPh, $J = 8$); 7,64-7,65 (3H, BiPh + H-4Pz) 7,45 – 7,47 (m, 2H, BiPh); 7,37 – 7,39 (m, 1H, BiPh); 3,98 (s, 3H, OCH ₃).		165,2 (CO); 152,7 (C-6Py); 151,7 (C-3Pz); 148,9 (C-2Py); 140,9 (BiPh); 140,3 (C-4Py); 129,5 (C ₃ Py); 129,5 (BiPh); 128,8 (BiPh); 127,6 (BiPh); 127,0 (BiPh); 126,5 (BiPh); 126,4 (BiPh); 126,0 (BiPh); 119,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF ₃); 115,5 (C-5Py); 110,4 (C-4Pz); 52,4 (OCH ₃ -éster).		m/z (%) 423 (M ⁺ , 100); 392 (5); 317 (9); 196 (31); 153 (11).		
4e	9,10 (s, 1H, H-2Py); 8,44 (dd, $^1J = 9$, $^2J = 2$, 1H, H4-Py); 8,05 (d, 1H, H-5Py, $J = 9$); 7,54 (s, 1H, furil); 7,14 (s, 1H, H-4Pz); 6,85 – 6,87 (m, 1H, furil); 6,52-6,54 (m, 1H, furil); 3,97 (s, 3H, OCH ₃).		165,0 (CO); 153,5 (C-6Py); 149,6 (C-3Pz); 146,5 (C-2Py); 144,9 (furil); 143,2 (furil); 139,7 (C-4Py); 133,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$, C-5Pz); 124,8 (C-3Py); 119,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$, CF ₃); 115,0 (furil); 111,6 (C-5Py); 109,5 (furil); 108,3 (C-4Pz); 52,4 (OCH ₃ -éster).		m/z (%) 337 (M ⁺ , 100); 306 (19); 283 (17); 153 (31); 136 (11).		

[a] Íon molecular sem a molécula de HCl.

3.2.2.2.3. Difração de Raios-X do composto **4b**

Complementando a caracterização dos compostos **4a-e**, realizou-se a determinação estrutural por difração de raios-x em monocristal. Os dados cristalográficos para o composto **4b** mostram que devido a um possível efeito estérico entre os anéis da piridina e fenila, o grupo trifluormetil ocupa uma posição do mesmo lado que o nitrogênio da piridina.

O ORTEP relativo ao composto **4b** é mostrado na Figura 18, enquanto seus dados cristalográficos estão no Anexo 3 desta tese.

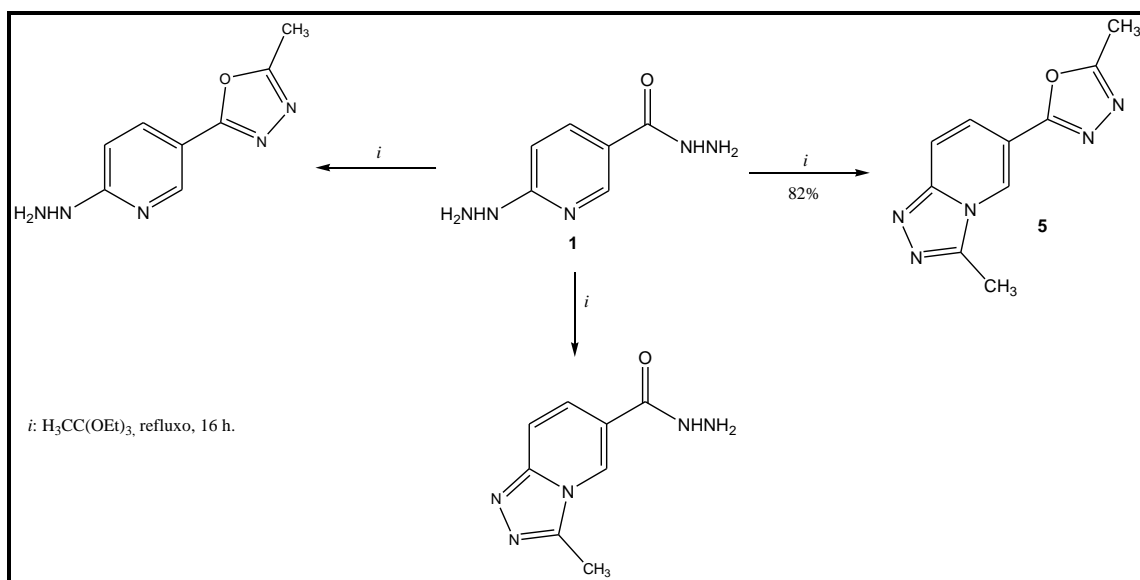
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

massas (LC-ESI-MS/MS), além de suas purezas comprovadas por análise elementar CHN.

3.3.1. Síntese de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Com o objetivo de demonstrar a reatividade diferenciada entre os dois centros nucleofílicos do composto **1**, realizamos primeiramente a reação com ortoacetato de trietila, com a finalidade de ciclizar a hidrazida, formando um 1,3,4-oxadiazol.

A reação foi realizada de acordo com a literatura,⁴⁴ utilizando o ortoacetato de trietila como reagente/solvente, sob refluxo por um período de 16 horas (Esquema 31). Entretanto, o objetivo da diferenciação de reatividade não foi alcançado, pois os dois centros reagiram, uma vez que o ortoacetato de trietila é altamente reativo, dando origem ao composto inédito 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (**5**), através de uma dupla reação de ciclocondensação do tipo [4+1]. Foi realizado um teste utilizando a proporção 1:1 dos reagentes, ou seja, sem utilizar um excesso do ortoacetato de trietila, porém ocorria uma mistura de produtos, na qual observava-se uma sobra do reagente **1**, juntamente com o produto **5**, ou seja, essa condição reacional também não favoreceu a diferenciação da reatividade de **1**.



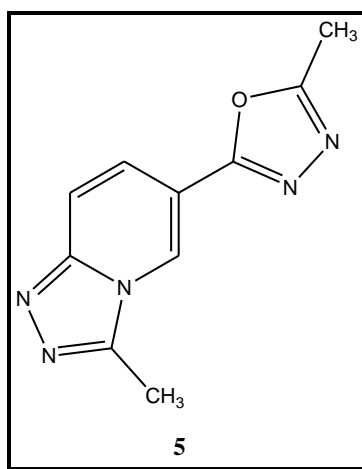
Esquema 31.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.3.2. Purificação do Composto 5

O composto **5** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) na forma de sólido, após o excesso do ortoacetato de trietila ser removido no rotaevaporador e não foi submetido a nenhum processo de purificação, sendo obtido de forma pura. Sua pureza foi comprovada por Análise Elementar. A Tabela 16 mostra algumas propriedades físicas do composto **5**.

Tabela 16. Propriedades Físicas do composto **5**.



Nº	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
5	82	145 – 147	C ₁₀ H ₉ N ₅ O (215,08)	55,81	4,22	32,52
				55,43	4,21	32,82

3.3.3. Identificação Espectroscópica do 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (5)

A identificação do composto **5** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.3.3.1. RMN ^1H e ^{13}C {H}

O espectro de RMN ^1H do composto **5** (Figura 19) apresentou um singlete em 8,93 referente ao hidrogênio H-2(Py) do anel piridínico. Em 7,86 ppm observa-se um dubleto de dubletos referente ao hidrogênio H-4(Py) com $J=2$ Hz em relação ao H-2(Py) e $J=9$ Hz em relação ao H-5(Py) e em 7,77 ppm outro dubleto de dubletos referente ao hidrogênio H-5(Py) com $J=2$ Hz em relação ao H-2(Py) e $J=9$ Hz em relação ao H-4(Py). E em 2,61 e 2,77 ppm observa-se os hidrogênios referente as duas metilas.

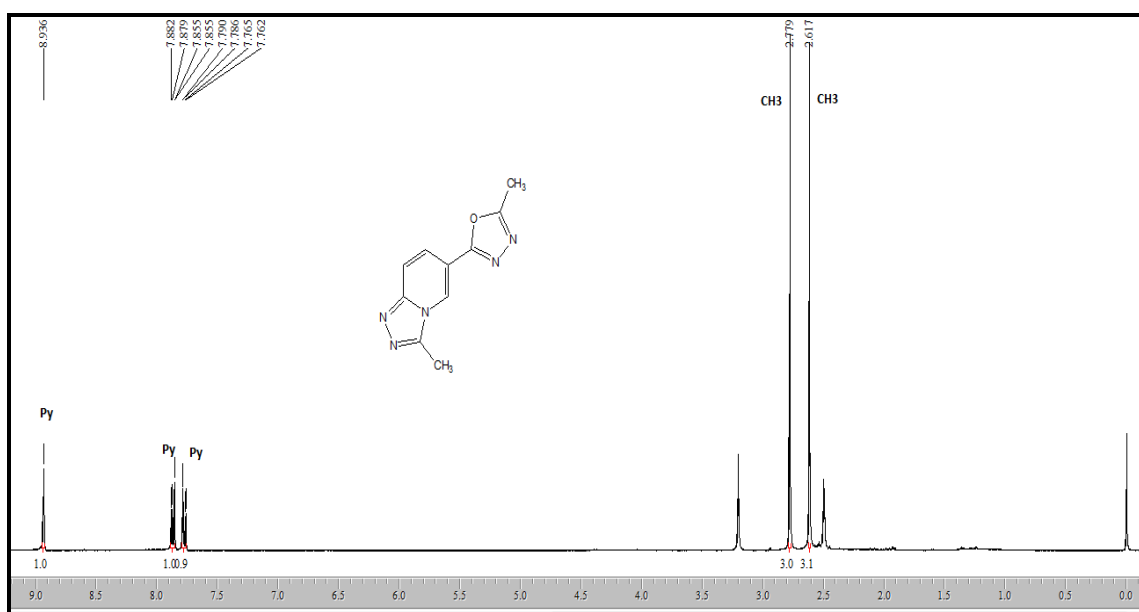


Figura 19. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5** em DMSO- d_6 .

O espectro de RMN ^{13}C {H} do composto **5** (Figura 20) apresentou um sinal em 163,9 e em 161,4 ppm referente aos carbonos do oxadiazol. Em 148,2, ppm observa-se o carbono C-6(Py). Atribui-se em 145,0 ppm o carbono do anel triazolínico. Em 144,9, 123,7, 115,9 e 110,3 ppm estão respectivamente os carbonos C-2, C-4, C-3 e C-5 do anel piridínico. E em 10,3 e 9,52 ppm observa-se os carbonos das duas metilas.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

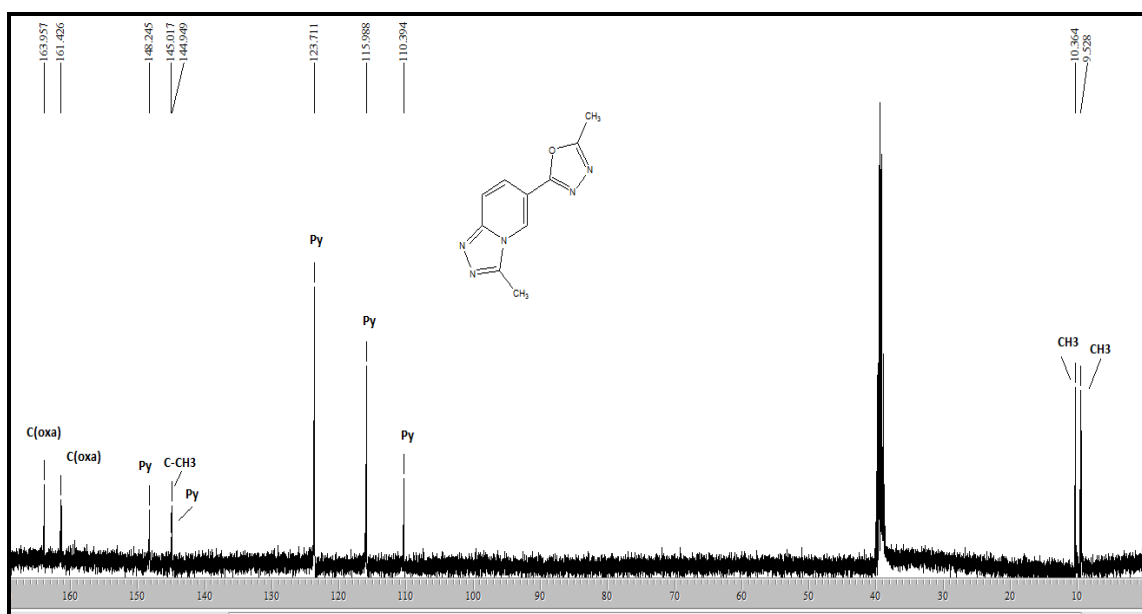


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5** em $\text{DMSO-}d_6$.

3.3.3.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **5** (Figura 21), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 20. Como característica do composto destaca-se a presença do íon molecular (m/z 215), o fragmento m/z 160 resultante da perda do grupo $-\text{NN}=\text{C}-\text{CH}_3$ e o fragmento m/z 132 referente a perda do oxadiazol.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

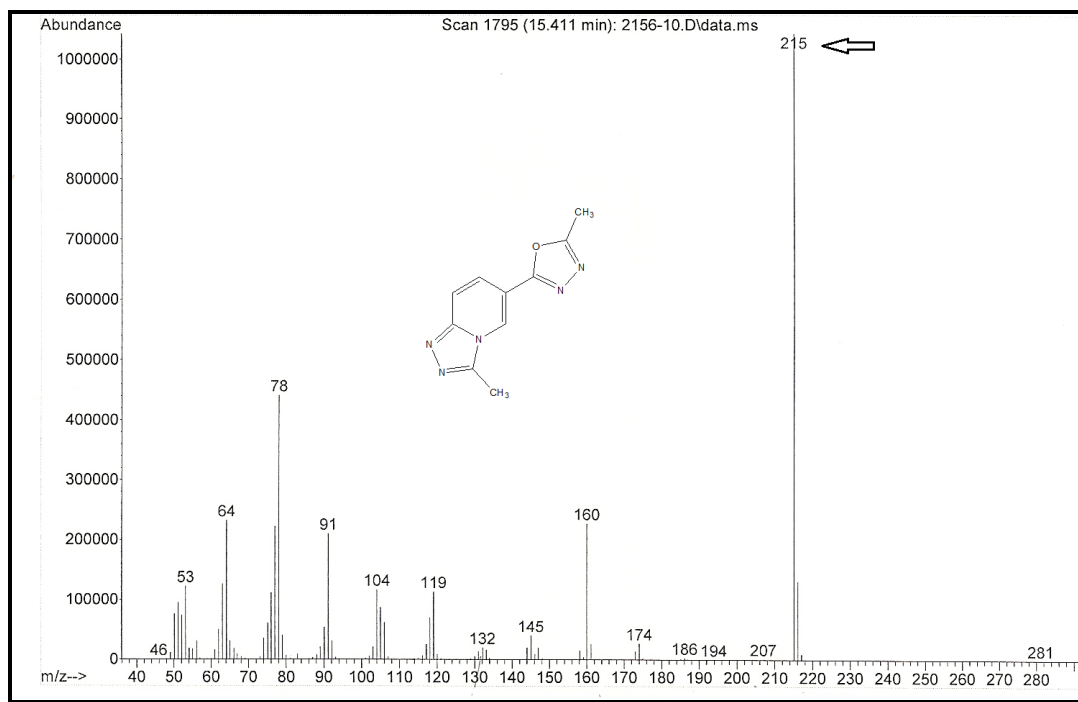


Figura 21. Espectro CG/EM de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5**.

O composto sintetizado foi inicialmente caracterizado por espectrometria de massas através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[M+H]^+$, característico desta técnica. A seguir, o íon pai $[M+H]^+$ do composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS) (Figura 22).

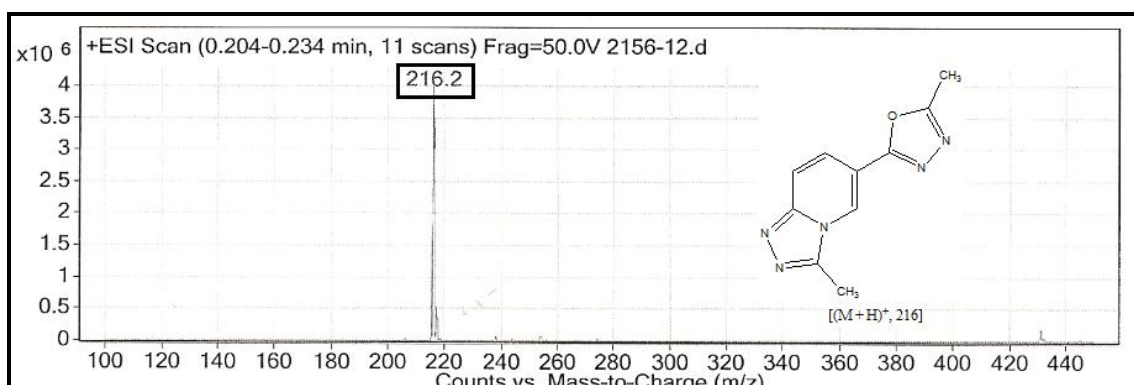


Figura 22. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5**.

Os dados de RMN ^1H , ^{13}C {H}, CG-EM e ESI-MS/MS do composto **5** estão descritos na Tabela 17.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 17. Dados de RMN ^1H , $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, EM (CG) e LC(ESI).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(CG)	EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	(EI / 70eV)	m/z
5	8,93 (s, 1H, H-2Py); 7,86 (dd, $J = 9$ e 2, 1H, H-4Py); 7,77 (dd, $J = 9$ e 2, 1H, H-5Py); 2,77 (s, 3H, CH_3); 2,61 (s, 3H, CH_3).		163,9 ($\text{C}_{\text{oxa}}-\text{CH}_3$); 161,4 ($\text{C}_{\text{oxa}}-\text{Py}$); 148,2 (Py); 145,0 (C- CH_3); 144,9 (C-2Py); 123,7 (C-4Py); 115,9 (C-3Py); 110,3 (C-5Py); 10,3 (CH_3); 9,5 (CH_3).		m/z (%) = 215 (M^+ , 100); 160 (23); 132(3).	$[(\text{M}+\text{H})^+, 216, 2]$.

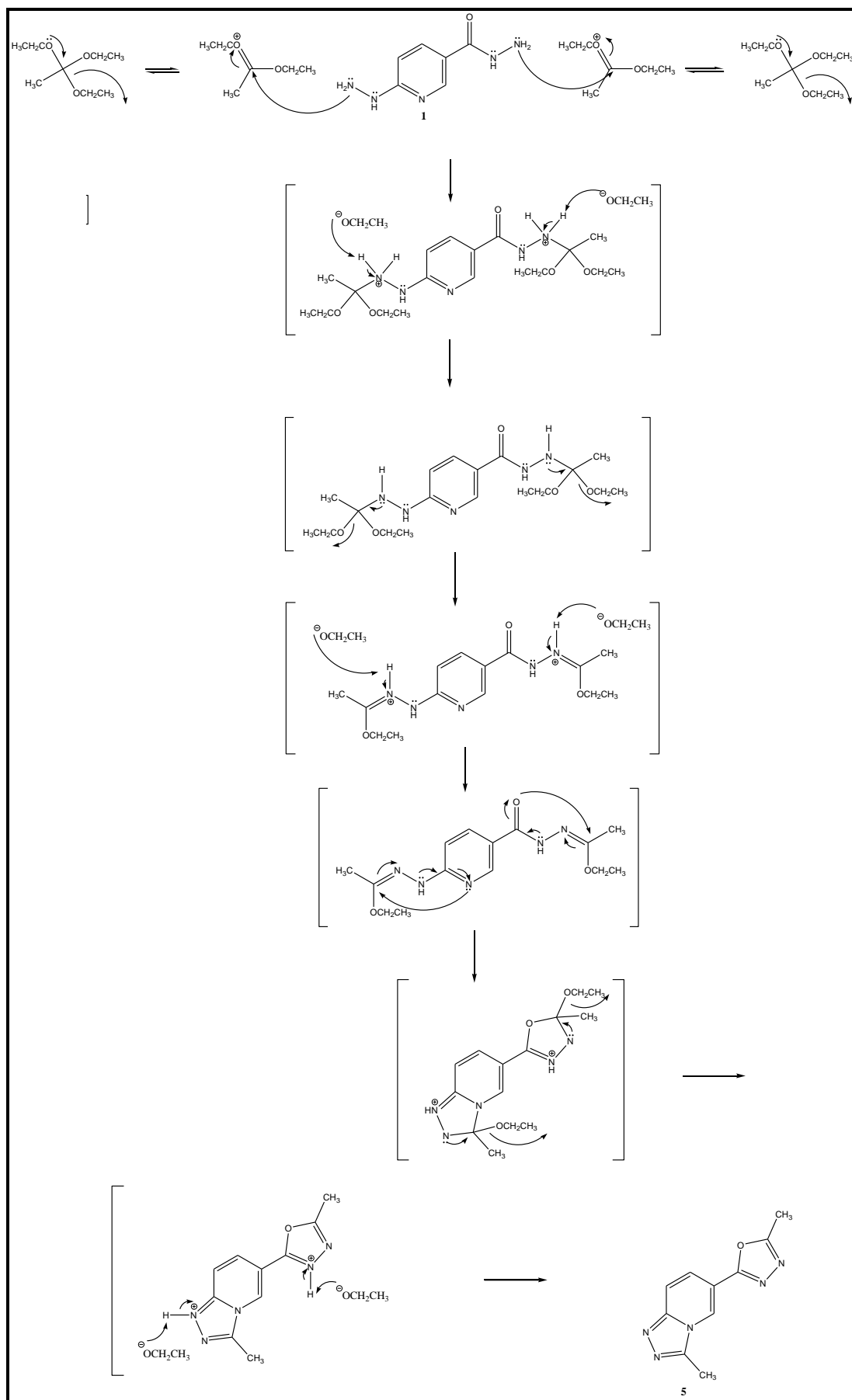
3.3.4. Mecanismo proposto para a obtenção de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (**5**)

Considerando que a hidrazida 6-hidrazinonicotínica possui dois centros nucleofílicos diferenciados devido aos N-substituídos, e que esta reatividade diferenciada das hidrazinas e hidrazidas é explicada através do efeito α , o qual ocorre quando o centro nucleofílico (nitrogênio) possui um átomo adjacente (outro nitrogênio) com par de elétrons não ligantes que ao entrosarem com o sítio nucleofílico levam a um aumento considerável de nucleofilicidade do centro nucleofílico. Considerando, também que a hidrazina e a hidrazida apresentam alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, podemos dizer que o primeiro passo reacional é o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono eletrofílico do ortoacetato de trietila, com saída do grupamento $^-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (etóxi). A seguir ocorrem reações de transferências de elétrons, com posterior ataque do oxigênio/nitrogênio com par de elétrons livres, formando um anel de cinco membros, que sofre posterior ataque de outro ânion etóxido, ocorrendo a aromatização do anel, através da eliminação de EtOH.

A partir das considerações anteriores, e do produto isolado pode-se propor o mecanismo para a obtenção de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (**5**), através de uma ciclocondensação do tipo [4 + 1] (Esquema 32).^{58,59}

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



Esquema 32

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.3.5. Síntese de 6-[2-aryl/heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g)

Após a tentativa frustrada de diferenciar a reatividade da hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) utilizando ortoacetato de trietila, decidiu-se testar este precursor frente a aldeídos arílicos e heteroarílicos, uma vez que a literatura descreve este procedimento como um método clássico de caracterização de compostos carbonílicos a partir de reações entre hidrazinas e compostos carbonílicos.

De acordo com a literatura^{51-52,56} a síntese de hidrazonas pode ser realizada em solventes como metanol ou etanol, em temperatura ambiente, 60 °C ou de refluxo, além de variar o tempo (2 – 14 h). Essas variáveis dependem da reatividade do composto carbonílico. Com base nesses dados da literatura, realizamos vários testes com o propósito de obter as hidrazinil-nicotinohidrazida (**7**) (Tabela 18). Os resultados mais satisfatórios foram obtidos quando a hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) e aldeídos arílicos/heteroarílicos, em proporção molar 1:1, e uma temperatura de 60 °C, por um período de 7 horas, utilizando etanol como solvente. Para os testes de otimização reacional foi utilizado o 3-nitrobenzaldeído (**6b**) (Esquema 33). Todas as condições reacionais testadas foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), que confirmou este resultado.

Estas condições reacionais permitiram, pela primeira vez, a quimiodiferenciação dos dois centros nucleofílicos de **1**, obtendo os compostos **7a-g**, como sólidos estáveis e em bons rendimentos (64 – 94%).

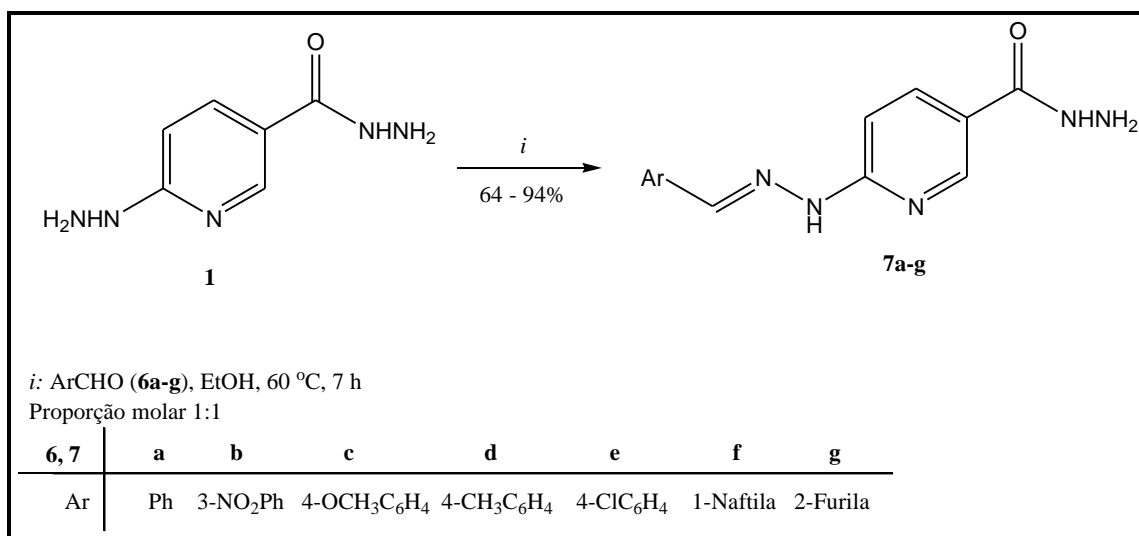
As estruturas obtidas são inéditas, e possuem na posição 6 do anel da piridina uma função hidrazona, e na posição 3 uma hidrazida livre, que pode sofrer outras modificações químicas subsequentes.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 18. Otimização de síntese de 6-[2-(3-nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotino hidrazida (**7a-g**).

Nº	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	MeOH	2	t.a	[a]
2	MeOH	2	60	[a]
3	MeOH	14	Refluxo	[b]
4	EtOH	2	t.a.	12
5	EtOH	2	60	35
6	EtOH	7	t.a.	29
7	EtOH	7	60	94
8	EtOH	14	60	93

[a] Recuperação de material de partida. [b] Mistura complexa de produtos não identificados por RMN e ESI-MS/MS.



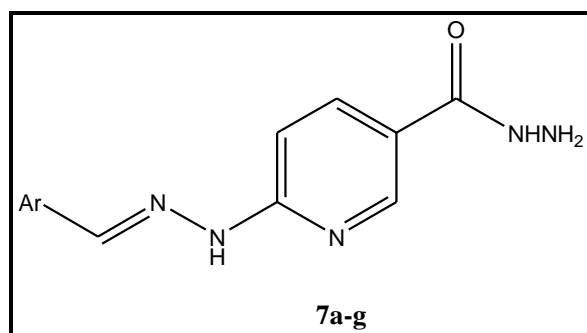
Esquema 33

3.3.6. Purificação dos Compostos **7a-g**.

Os compostos **7a-g** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) através de uma filtração, sob a forma de sólidos estáveis, com alto teor de pureza. A pureza dos compostos foi comprovada por Análise Elementar. A Tabela 19 mostra os dados de rendimentos, pontos de fusão e a análise elementar dos compostos **7a-g**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 19. Propriedades Físicas dos Compostos **7a-g**



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
7a	Ph	92	259 – 261	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O (255,11)	61,17	5,13	27,43
					61,56	5,16	27,72
7b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	94	256 – 258	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₃ (300,10)	52,00	4,03	27,99
					52,35	4,07	27,72
7c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	88	244 – 246	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O (285,12)	58,94	5,36	24,55
					58,88	5,21	24,43
7d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	80	274 – 276	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O (269,13)	62,44	5,61	26,01
					62,82	5,53	25,73
7e	4-ClC ₆ H ₄	90	280 – 282	C ₁₃ H ₁₂ N ₅ O (289,07)	53,89	4,17	24,17
					54,27	4,15	24,31
7f	Naf-1-tila	85	250 – 252	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O (305,13)	66,87	4,95	22,54
					66,59	4,93	23,14
7g	Fur-2-ila	64	226 – 228	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₂ (245,09)	53,87	4,52	28,56
					54,22	4,70	28,84

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.3.7. Identificação Espectroscópica de 6-[2-*aril*/hetero*aril*metilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g)

A identificação dos compostos **7a-g** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HMQC e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando TMS como referência interna.

3.3.7.1. RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HMQC

O espectro de RMN ^1H do composto 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil] nicotinohidrazida (**7e**) (Figura 23) mostra um singlete em 11,30 ppm referente ao hidrogênio ligado a um nitrogênio (NH-hidrazina), em 9,62 ppm um singlete referente ao hidrogênio ligado ao outro nitrogênio (NH-hidrazida) e em 4,43 ppm um singlete referente aos dois hidrogênios correspondentes ao grupo NH_2 . Em 8,59 ppm observa-se um singlete referente ao hidrogênio H-2(Py) e em 8,04 – 8,06 ppm observa-se um multiplete com dois hidrogênios, um referente ao H-4(Py) e outro ao único hidrogênio vinílico. Dois dubletos com constantes de acoplamento $J=8$ Hz em 7,72 e 7,47 ppm referentes aos quatro hidrogênios da fenila e em 7,27 ppm um dubleto, referente ao hidrogênio H-5(Py), com constante de acoplamento $J=8$ Hz.

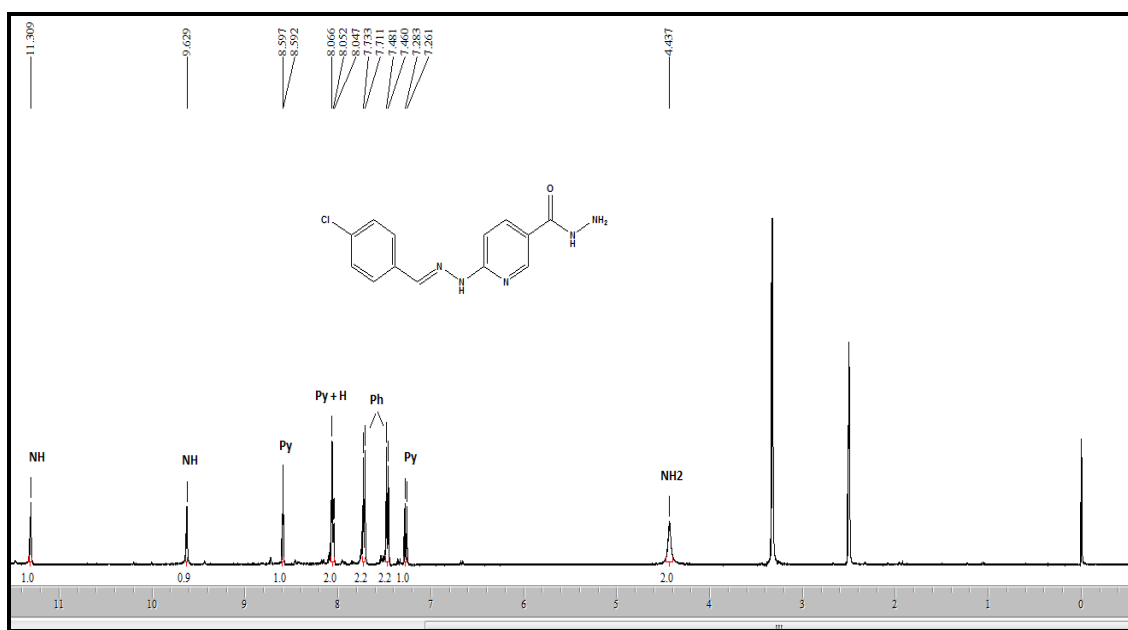


Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil] nicotinohidrazida (**7e**) em DMSO- d_6 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil] nicotino-hidrazida (**7e**) (Figura 24), apresenta sinal em 164,6 ppm, referente ao carbono carbonílico. Sinais em 158,1, 147,5 e 139,2 ppm, designam respectivamente os carbonos C-6, C-2 e C-4 da piridina. O carbono metínico observa-se em 136,5 ppm. Os carbonos referente à fenila estão em 133,7, 133,0, 128,5 e 127,5 ppm. Finalmente em 119,7 ppm observa-se o carbono C-3 da piridina e em 105,2 ppm o carbono C-5 da piridina.

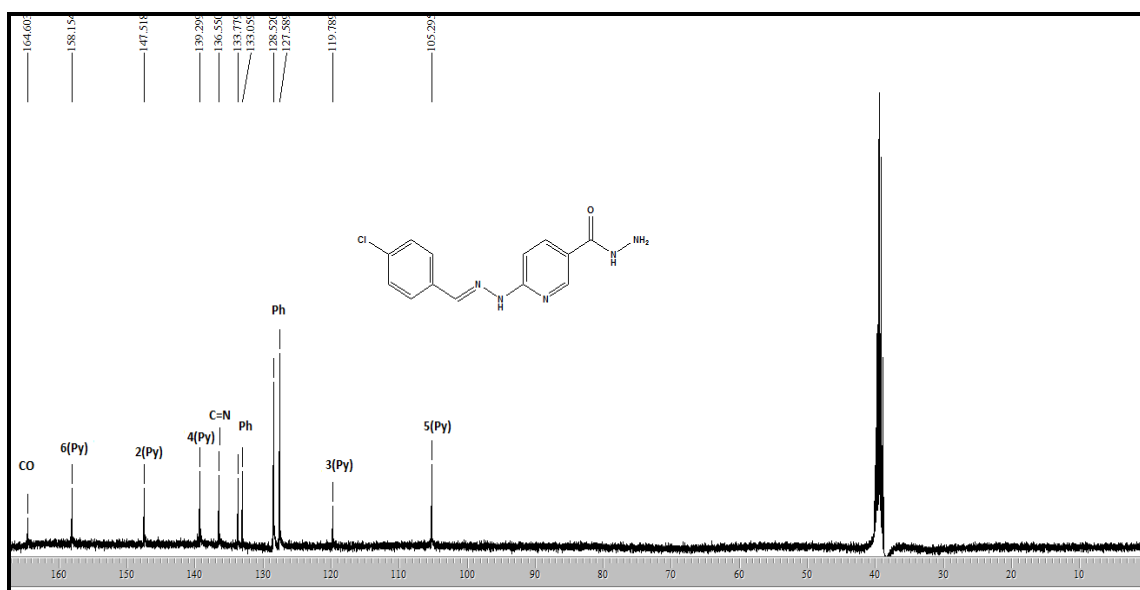


Figura 24. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil] nicotino-hidrazida (**7e**) em $\text{DMSO-}d_6$.

A atribuição dos deslocamentos químicos para o compostos **7e** foi realizada com auxílio de RMN 2D HMQC (Figura 25 e 26), onde observa-se o acoplamento entre carbonos e hidrogênios que participam da mesma ligação química, favorecendo, desta forma, a identificação do carbono e hidrogênio que fazem parte da ligação dupla com o nitrogênio da função hidrazona (HC=N-NH).

O espectro de 2D HMQC mostra a correlação entre o carbono C-2(Py) (147,54 ppm) e o hidrogênio H-2(Py) (8,59 ppm). O carbono C-4(Py) (139,2 ppm) acopla com o hidrogênio H-4(Py) (8,04 – 8,06 ppm). Já o carbono vinílico (136,5 ppm) acopla com o hidrogênio vinílico (8,04 – 8,06). Observa-se também o acoplamento dos carbonos da fenilas (128,5 e 127,5 ppm) com seus respectivos hidrogênios (7,72 e 7,47 ppm), e finalmente o acoplamento do carbono C-5(Py) (105,2 ppm) com o hidrogênio H-5(Py) (7,27 ppm).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

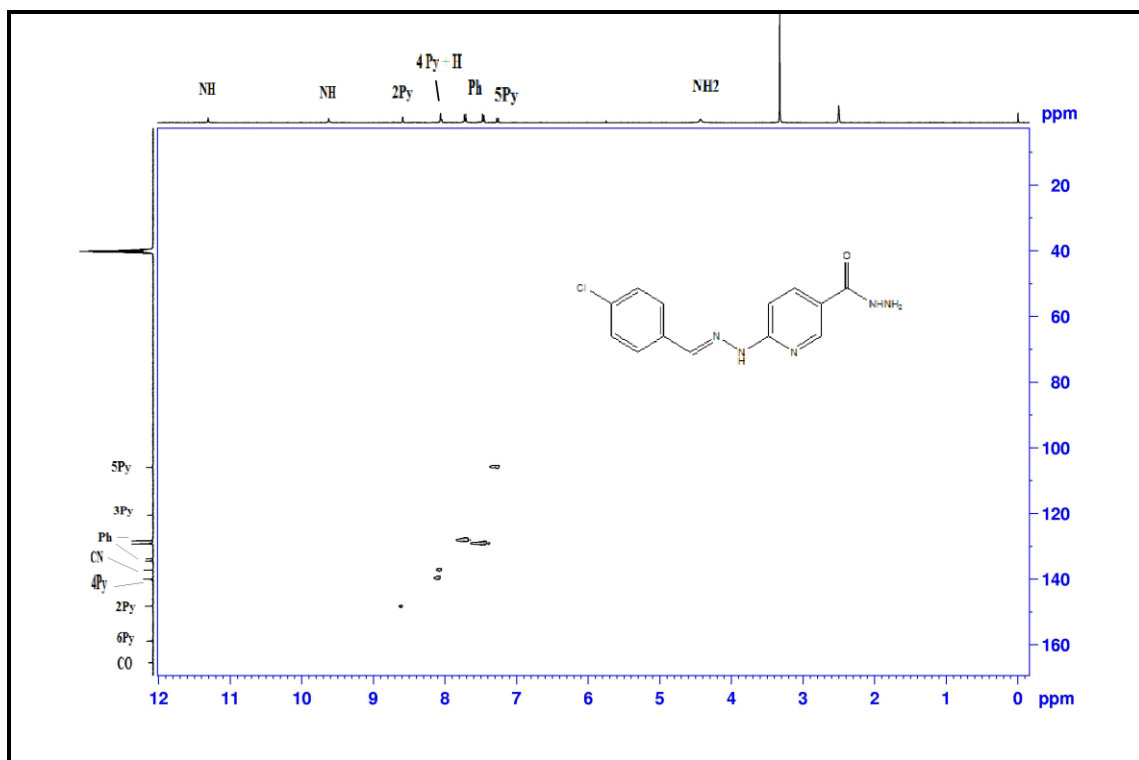


Figura 25. Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil] nicotino-hidrazida (**7e**).

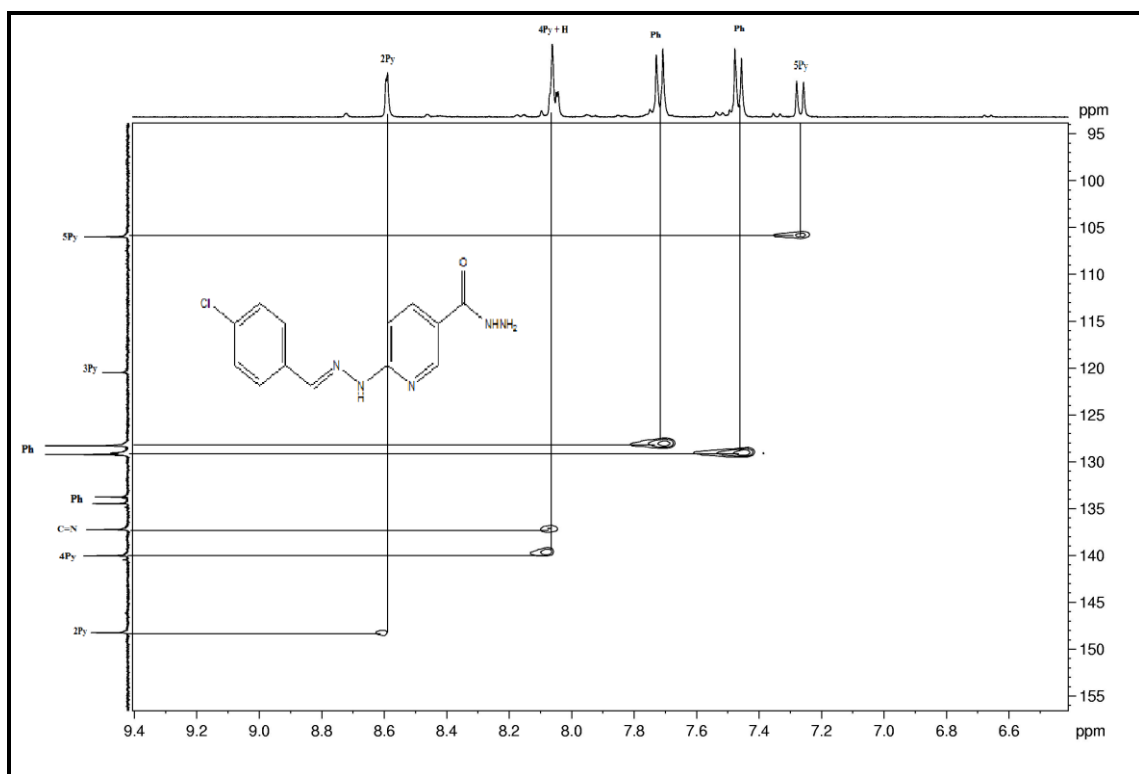


Figura 20. Expansão do espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil] nicotino-hidrazida (**7e**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.3.7.1. Espectrometria de Massas

Os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados por espectrometria de massas através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[M+H]^+$, característico desta técnica. A seguir, o íon pai $[M+H]^+$ do composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS) (Figura 27).

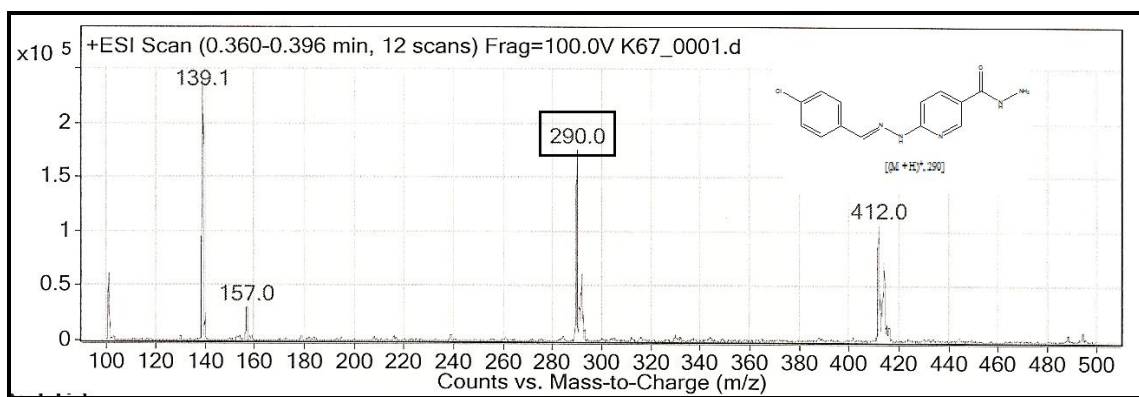


Figura 27. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-clorobenzilideno) hidrazinil] nicotinohidrazida (**7e**).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **7a-g**, estão descritos na Tabela 20. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (ESI-MS/MS) desta tese. As correlações diretas carbono-hidrogênio para este composto e observada no espectro 2D HMQC estão descritas na tabela 21.

Tabela 20. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **7a-e**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
7a	11,27 (s, 1H, NH); 9,64 (s, 1H, NH); 8,60 (s, 1H, Py); 8,08 (s, 1H, H); 7,67 – 7,72 (m, 3H, 2H-Ph + 1H-Py); 7,37 – 7,45 (m, 3H, Ph); 7,24 – 7,29 (m, 1H, Py); 4,44 (s, 2H, NH ₂).	9,64 (s, 1H, NH); 8,60 (s, 1H, Py); 8,08 (s, 1H, H); 7,67 – 7,72 (m, 3H, 2H-Ph + 1H-Py); 7,37 – 7,45 (m, 3H, Ph); 7,24 – 7,29 (m, 1H, Py); 4,44 (s, 2H, NH ₂).	164,7 (CO); 158,3 (C-6Py); 147,6 (C-2Py); 140,5 (C-4Py); 136,6 (C=N); 134,9 (Ph); 128,8 (Ph); 128,6 (Ph); 126,1 (Ph); 119,8 (C-3Py); 105,2 (C-5Py).	164,7 (CO); 158,3 (C-6Py); 147,6 (C-2Py); 140,5 (C-4Py); 136,6 (C=N); 134,9 (Ph); 128,8 (Ph); 128,6 (Ph); 126,1 (Ph); 119,8 (C-3Py); 105,2 (C-5Py).	$[(M + H)^+]$, 256].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 20. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **7a-e** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
7b	11,54 (s, 1H, NH); 9,69 (s, 1H, NH); 8,63 (s, 1H, Py); 8,47 (s, 1H, H); 8,07 – 8,20 (m, 4H, 1H-Py + 3H-Ph); 7,66 – 7,74 (m, 1H, Ph); 7,30 – 7,35 (m, 1H, Py); 4,45 (s, 2H, NH ₂).		164,6 (CO); 158,0 (C-6Py); 148,2 (C-2Py); 147,6 (Ph); 138,0 (C-4Py); 136,8 (Ph); 136,8 (C=N); 132,1 (Ph); 130,1 (Ph); 122,9 (Ph); 120,5 (Ph); 120,0 (C-3Py); 105,5 (C-5Py).		[(M + H) ⁺ , 301].
7c	10,92 (s, 1H, NH); 9,50 (s, 1H, NH); 8,57 (s, 1H, Py); 8,04 (s, 2H, 1H-Py + 1H-H); 7,61 – 7,63 (m, 2H, Ph); 7,19 – 7,22 (m, 1H, Py); 6,96 – 6,98 (m, 2H, Ph); 4,37 (s, 2H, NH ₂); 3,79 (s, 3H, OCH ₃).		164,6 (CO); 159,8 (Ph); 158,2 (C-6Py); 147,4 (C-2Py); 140,5 (C-4Py); 136,3 (C=N); 127,5 (Ph); 127,4 (Ph); 119,4 (C-3Py); 114,0 (Ph); 104,9 (C-5Py); 55,0 (OCH ₃).		[(M + H) ⁺ , 286].
7d	11,14 (s, 1H, NH); 9,59 (s, 1H, NH); 8,57 (s, 1H, Py); 8,02 – 8,04 (m, 2H, Py + H); 7,57 – 7,59 (m, 2H, Ph); 7,21 – 7,24 (m, 3H, Ph + Py); 4,41 (s, 2H, NH ₂); 2,32 (s, 3H, CH ₃).		164,6 (CO); 158,2 (C-6Py); 147,4 (C-2Py); 140,6 (C-4Py); 138,3 (C=N); 136,4 (Ph); 132,1 (Ph); 129,0 (Ph); 125,9 (Ph); 119,6 (C-3Py); 105,0 (C-5Py); 20,6 (CH ₃).		[(M + H) ⁺ , 270].
7e	11,30 (s, 1H, NH); 9,62 (s, 1H, NH); 8,59 (s, 1H, Py); 8,04 – 8,06 (m, 2H, Py + H); 7,72 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 7,47 (d, $J = 8$, 2H, Ph); 7,27 (d, $J = 8$, 1H, Py); 4,43 (s, 2H, NH ₂).		164,6 (CO); 158,1 (C-6Py); 147,5 (C-2Py); 139,2 (C-4Py); 136,5 (C=N); 133,7 (Ph); 133,0 (Ph); 128,5 (Ph); 127,5 (Ph); 119,7 (C-3Py); 105,2 (C-5Py).		[(M + H) ⁺ , 290].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 20. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **7a-e** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
7f	11,36 (s, 1H, NH); 9,68 (s, 1H, NH); 8,82 (s, 1H, Py); 8,65 (s, 1H, H); 8,14 – 8,15 (m, 1H, Py); 7,95 – 8,09 (m, 4H, Naftila); 7,55 – 7,65 (m, 3H, Naftila); 7,30 – 7,34 (m, 1H, Py); 4,48 (s, 2H, NH ₂).		164,8 (CO); 158,4 (C-6Py); 147,9 (C-2Py); 140,3 (C-4Py); 137,0 (C=N); 133,6 (Naftila); 130,1 (Naftila); 129,9 (Naftil); 129,4 (Naftila); 128,8 (Naftila); 127,1 (Naftila); 126,1 (Naftila); 125,9 (Naftila); 125,7 (Naftila); 123,6 (Naftila); 119,6 (C-3Py); 105,4 (C-5Py).		[(M + H) ⁺ , 306].
7g	11,20 (s, 1H, NH); 9,57 (s, 1H, NH); 8,60 (s, 1H, Py); 8,01 – 8,07 (m, 2H, Py + H); 7,74 (s, 1H, Furila); 7,15 – 7,17 (m, 1H, Furila); 6,76 – 6,77 (m, 1H, Py); 6,58 – 6,59 (m, 1H, Furila); 4,42 (s, 2H, NH ₂).		164,6 (CO); 158,0 (C-6Py); 149,9 (Furila); 147,4 (C-2Py); 143,7 (C-4Py); 136,5 (C=N); 130,9 (Furila); 119,8 (C-5Py); 111,7 (Furila); 110,6 (Furila); 105,0 (C-3Py).		[(M+H) ⁺ , 246].

Tabela 21. Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro 2D HMQC do composto **7e**.

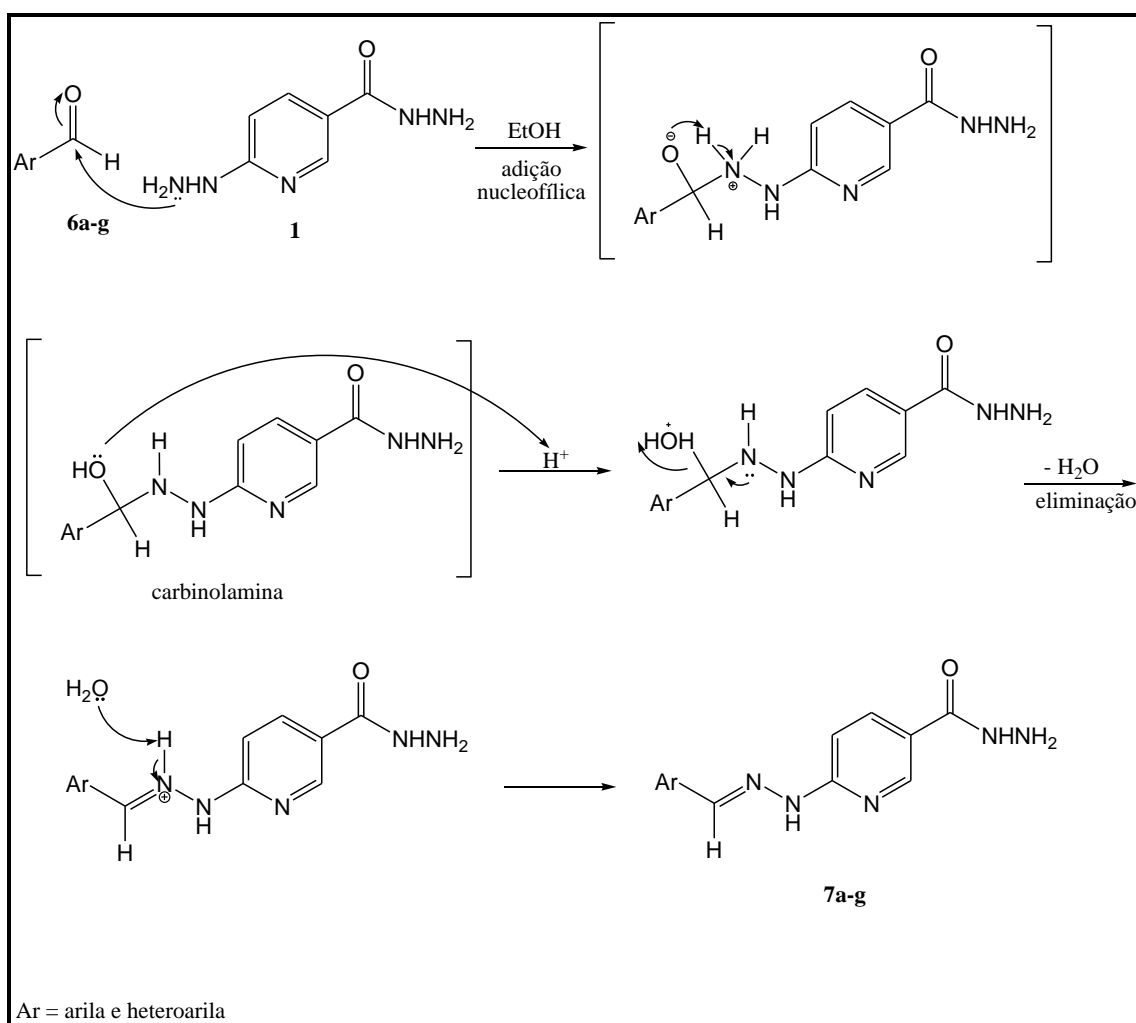
δ RMN ^{13}C {H} (ppm)	δ RMN ^1H (ppm)
147,5 – C-2(Py)	8,59 – H-2(Py)
139,2 – C-4(Py)	8,04 – 8,06 – H-4(Py)
136,5 – C=N	8,04 – 8,06 – HC=N
128,5 – Ph	7,47 – Ph
127,5 – Ph	7,72 – Ph
105,2 – C-5(Py)	7,27 – H-5(Py)

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.3.8. Mecanismo proposto para obtenção de 6-[2-aryl/heteroarilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g)

Considerando que o composto hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) possui dois centros nucleofílicos (hidrazina e hidrazida), mas que apenas um demonstra uma alta reatividade em presença de carbonos carbonílicos, sabe-se que o primeiro passo reacional é o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono carbonílico do aldeído, com posterior perda de uma molécula de água, formando a hidrazona respectiva.

A partir das condições anteriores, pode-se propor o mecanismo para a reação de adição da hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) à aril(heteroaril)aldeídos (**6a-g**), o que levou a obtenção de 6-[2-aryl/heteroarilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazidas (**7a-g**) (Esquema 34).



Esquema 34.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

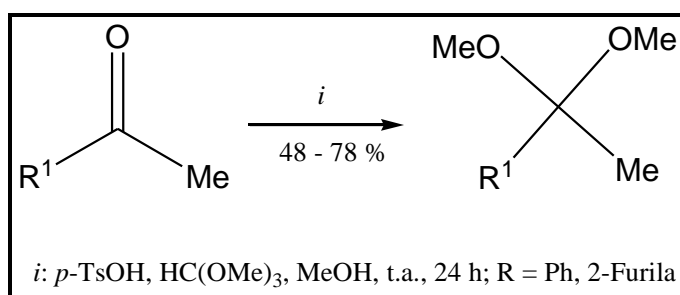
3.4. Reações de ciclocondensação da função hidrazida nos compostos 7a-g.

Após a realização com sucesso da quimiodiferenciação dos dois centros nucleofílicos da hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**), a função hidrazida permanece livre para novas reações químicas. Na tentativa de sintetizar novos compostos heterocíclicos, testou-se reações de ciclocondensação na hidrazida livre do tipo [3 + 2] e [4 + 1], com o propósito de demonstrar a versatilidade do intermediário **7**.

Considerando nossos conhecimentos na obtenção do sistema heterocíclico **2a-e**, procedeu-se inicialmente um estudo visando obter uma série de pirazolil-carbonil-piridino-hidrazonas (**9**). Este estudo tem como reagente 1,3-dieletrófilo as vinil cetonas (**8a-c**). A metodologia de síntese dos compostos **8a-c** foi sucedida a partir da síntese de acetais ou enol éteres com posterior acilação usando anidrido trifluoracético, de acordo com a literatura.³⁴

3.4.1. Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 35) foi realizada de acordo com a metodologia descrita,³¹⁻³³ a partir de metilcetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação foi de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação, à pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos, estão de acordo com dados da literatura.



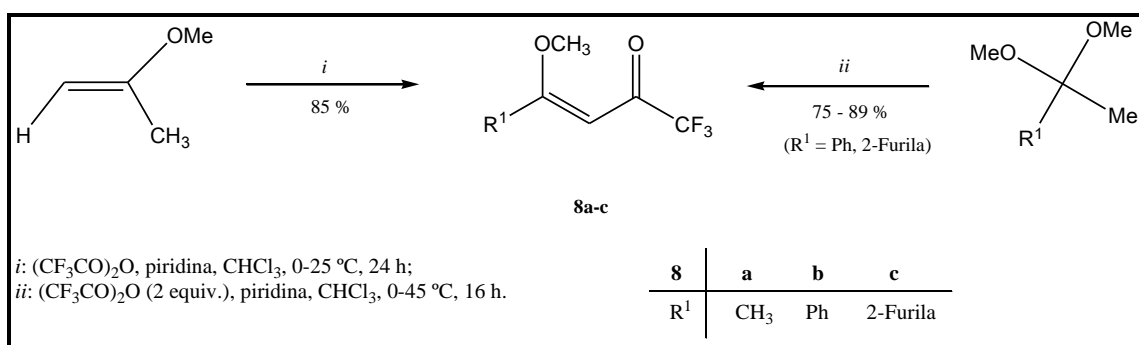
Esquema 35

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.4.2. Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**8a-c**)

A síntese dos compostos **8a-c** está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE.³⁵

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura, de enoléter, para a síntese de **8a**, ou de acetal, para a síntese dos compostos **8b-c**, e à piridina em clorofórmio anidro, em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura permaneceu durante 24 horas, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, para os enoléteres adquiridos comercialmente, e 16 horas, a 45 °C e sob agitação magnética, para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados previamente. Lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e, a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido no rota-evaporador. Os produtos (**8a-c**) foram purificados por destilação à pressão reduzida. Acerca dos rendimentos, a literatura os apresenta na faixa de 80-94 %. Este trabalho, por sua vez, levou a rendimentos similares aos descritos (75-89 %) (Esquema 36).



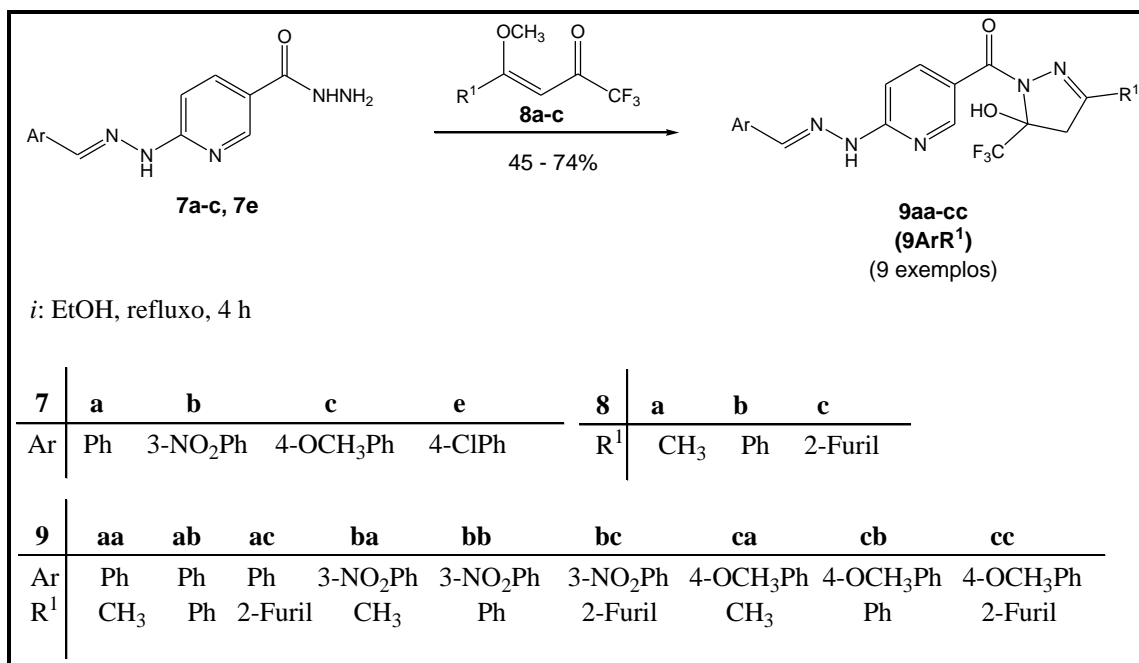
Esquema 36

3.4.3. Síntese de 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aril/heteroarilideno hidrazonas (**9aa-cc**)

Inicialmente utilizamos as 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**8a-c**) e 6-[2-aril/heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**7a-c**) para promover a síntese de uma nova série de 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aril/heteroarilideno hidrazonas

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

(**9aa-cc**), através de uma reação de ciclocondensação do tipo [3 + 2]. As reações foram baseadas na metodologia descrita por Bonacorso e col.,¹² e realizadas em EtOH como solvente, sob refluxo por um período de 4 h (Esquema 37).

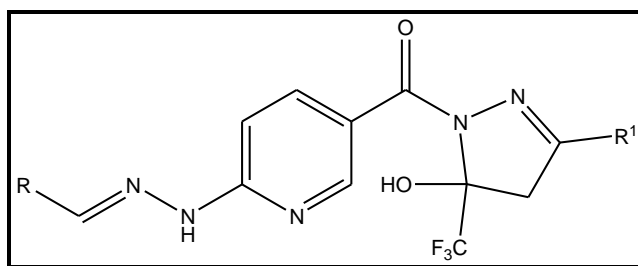


Esquema 37

3.4.4. Purificação dos Compostos 9aa-cc.

Os compostos **9aa-cc** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através de uma simples filtração sob pressão reduzida. Os compostos, todos sólidos, foram lavados com etanol gelado e apresentaram-se sólidos estáveis ao ar e de coloração branca ou amarelada. A pureza dos compostos foi comprovada por análise elementar. A Tabela 22 mostra os dados de rendimentos, pontos de fusão e a análise elementar dos **9aa-cc**.

Tabela 22. Propriedades Físicas dos Compostos **9aa-cc**.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

N°	R	R ¹	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
						C	H	N
9aa	Ph	CH ₃	79	102 – 104	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₂	55,24	4,12	17,90
					(391,13)	55,46	4,43	17,58
9ab	Ph	Ph	58	219 – 221	C ₂₃ H ₁₈ F ₃ N ₅ O	60,93	4,00	15,45
					(453,14)	61,31	4,21	15,71
9ac	Ph	Fur-2-ila	45	212 – 214	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃	56,89	3,64	15,80
					(443,12)	57,07	3,88	16,03
9ba	3-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	73	246 – 248	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₄	49,55	3,46	19,26
					(436,11)	49,90	3,21	19,42
9bb	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	76	263 – 265	C ₂₃ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₄	52,68	3,45	17,98
					(498,13)	52,34	3,44	17,65
9bc	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Fur-2-ila	83	252 – 254	C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₅	52,33	3,33	17,72
					(488,11)	52,37	3,16	17,63
9ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	77	194 – 196	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃	54,16	4,31	16,62
					(421,14)	54,35	4,29	16,58
9cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	79	217 – 219	C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃	59,63	4,17	14,49
					(483,15)	59,94	4,21	14,64
9cc	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Fur-2-ila	76	226 – 228	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₄	55,82	3,83	14,79
					473,13	56,17	4,21	14,46

3.4.5. Identificação Espectroscópica dos Compostos 9aa-cc

A identificação dos compostos **9aa-cc** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e HMQC e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.4.5.1. RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HMQC

O espectro de RMN ^1H do composto 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**) (Figura 28) apresenta um singlete em 11,09 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH-hidrazona). Em 8,68 ppm observa-se um singlete referente ao hidrogênio H-2(Py). Em 8,14 – 8,17 ppm observa-se um multipeto com um hidrogênio referente ao H-4(Py). Atribui-se, como um singlete, o hidrogênio vinílico em 8,10 ppm. Em 7,75 – 7,77 ppm observa-se um multipeto com dois hidrogênios da fenila. Os hidrogênios da fenila substituída apresentam-se como dubletos, com dois hidrogênios cada, de constantes de acoplamento $J=8$ Hz em 7,66 e 6,99 ppm. E em 7,48 – 7,49 ppm observa-se um multipeto com três hidrogênios da fenila. E em 7,28 – 7,30 ppm observa-se um multipeto, referente ao hidrogênio H-5(Py).

Dois dubletos em 3,92 e 3,61 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento $J_{\text{H-4}, \text{H-4}'} = 19$ Hz; e, por fim, um singlete em 3,80 ppm referente a metoxila ligada a fenila.

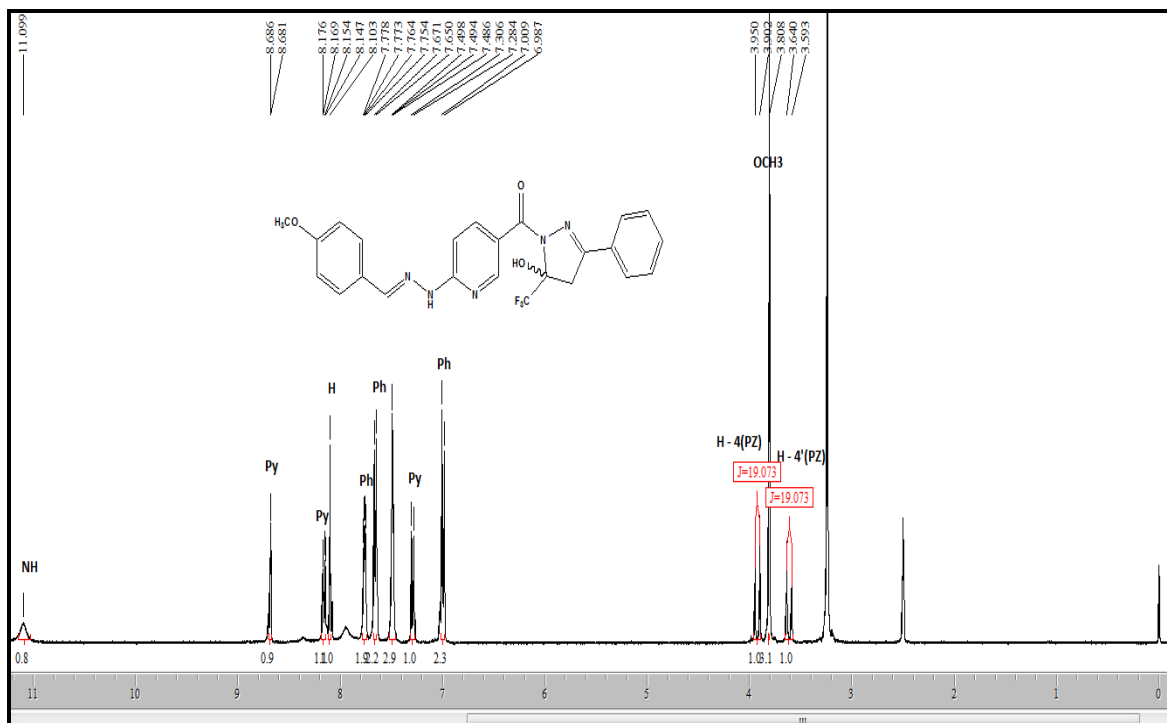


Figura 28. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**) (Figura 29), apresenta sinal em 165,0 ppm, referente ao carbono carbonílico. Em 160,0, 150,6 e 139,4 ppm, observa-se respectivamente os carbonos C6, C2 e C4 da piridina. O carbono da função hidrazona atribui-se em 141,3 ppm. Os carbonos referentes à fenila estão em 151,7; 130,4; 130,0; 128,6; 127,7; 127,4; 126,4 e 114,1 ppm. E em 120,3 ppm observa-se o carbono C-3(Py) e em 104,5 ppm o carbono C-5(Py).

O carbono C-3(Pz) apresenta sinal em 158,2 ppm. O carbono do CF_3 , apresenta um sinal em forma de quarteto em 123,2 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 286$ Hz, e, o carbono C-5(Pz) apresenta outro quarteto em 92,2 ppm com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 33$ Hz. O grupo OCH_3 exibe sinal em 55,0 ppm e o carbono C-4(Pz) aparece em 43,7 ppm.

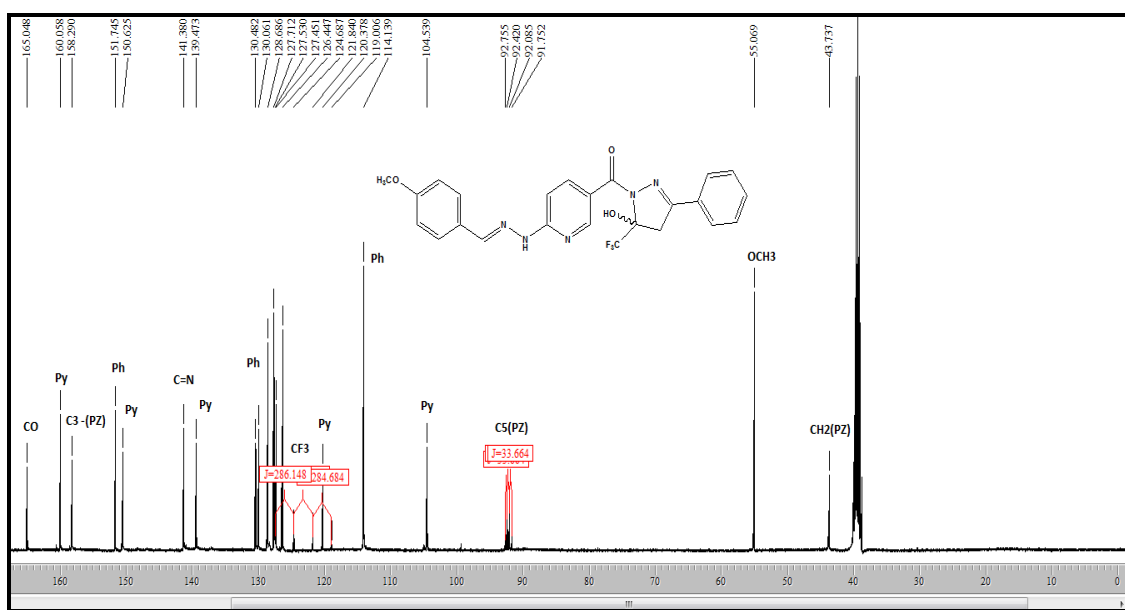


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

A atribuição dos deslocamentos químicos para o compostos **9cb** foi realizada com auxílio de RMN 2D HMQC (Figura 30 e 31), onde observa-se o acoplamento entre carbono e hidrogênio que participam da mesma ligação química, favorecendo, desta forma, a identificação do carbono e hidrogênio que fazem parte da ligação dupla com o nitrogênio da função hidrazona (HC=N-NH).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de 2D HMQC mostra a correlação entre o carbono C-2(Py) (150,6 ppm) e o hidrogênio H-2(Py) (8,68 ppm). O carbono C-4(Py) (139,4 ppm) acopla com o hidrogênio H-(4Py) (8,14 – 8,17 ppm). Já o carbono vinílico (141,3 ppm) acopla com o hidrogênio vinílico (8,10 ppm). Observa-se também o acoplamento dos carbonos da fenilas (130,4; 128,6; 127,7; 126,4 e 114,1 ppm) com seus respectivos hidrogênios (4,48 – 4,49; 4,48 – 4,49; 7,66; 7,75 – 7,77 e 6,99 ppm). Observa-se o acoplamento do carbono C-5(Py) (104,5 ppm) com o hidrogênio H-5(Py) (7,28 – 7,30 ppm). Observa-se o acoplamento da metoxila (55,0 ppm) com seus respectivos hidrogênios (3,80 ppm) e finalmente o carbono C-4(Pz) (43,7 ppm) que acopla com os hidrogênios diastereotópicos (3,92 e 3,61 ppm).

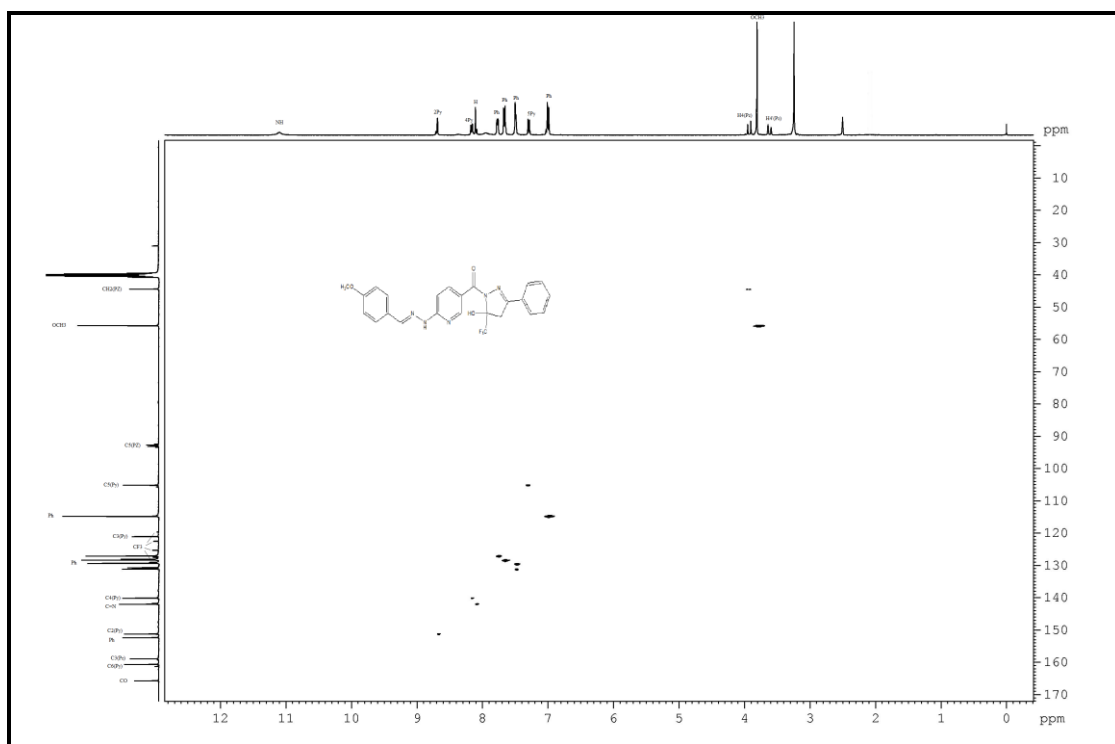


Figura 30. Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzaldeído hidrazona (**9cb**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

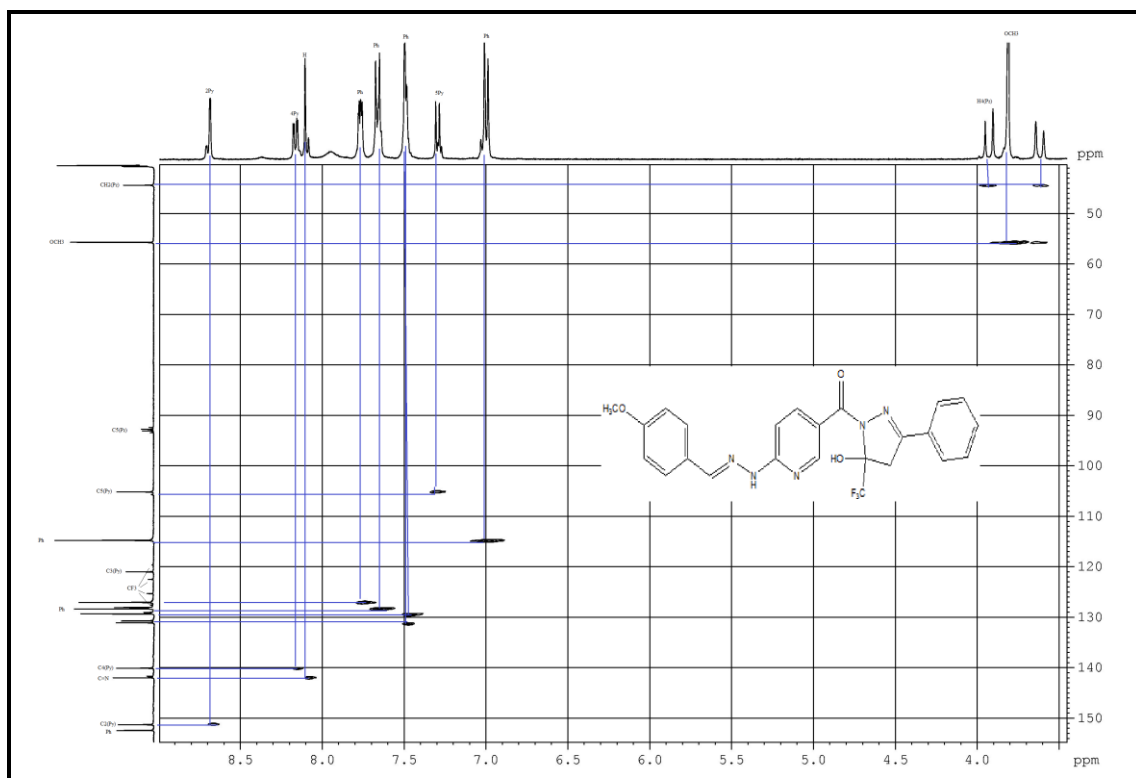


Figura 31. Expansão do espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]-4-metoxi benzilideno hidrazona (**9cb**).

3.4.5.2. Espectrometria de Massas

Os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[M+H]^+$, característico desta técnica. A seguir, o íon pai $[M+H]^+$ do composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS) (Figura 32).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

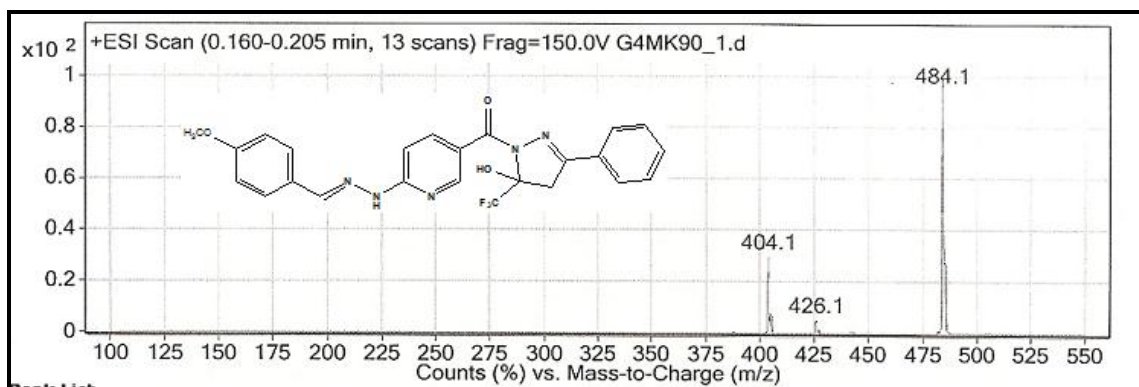


Figura 32. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **9aa-cc**, estão descritos na Tabela 23. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (ESI-MS/MS) desta tese. As correlações diretas carbono-hidrogênio para este composto e observada no espectro 2D HMQC estão descritas na tabela 24.

Tabela 23. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **9aa-cc**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI) m/z
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	
9aa	11,35 (s, 1H, NH), (s, 1H, Py), 8,11 (s, 1H, H), 8,01 – 8,06 (m, 1H, Py), 7,68 – 7,79 (m, 3H, Ph), 7,39 – 7,43 (m, 2H, Ph), 7,25 – 7,30 (m, 1H, Py), 3,49 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} =$ 19 Hz, 1H, H4), 3,09 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} =$ 19 Hz, 1H, H4'), 2,02 (s, 3H, CH ₃).	8,57	165,1 (CO), 157,9 (C-6Py), 154,2 (C3-PZ), 150,2 (C- 2Py), 149,9 (C=N), 143,9 (C-4Py), 139,9 (Ph), 131,5 (Ph), 123,2 (q, $^1J = 286$ Hz, CF ₃), 120,9 (C-3Py), 111,8 (Ph), 110,9 (Ph), 104,5 (C- 5Py), 91,5 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 47,2 (CH ₂ – PZ), 15,0 (CH ₃).		[(M + H) ⁺ , 392].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 23. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **9aa-cc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
9ab	11,38 (s, 1H, NH), 8,69 (s, 1H, Py), 8,09 – 8,21 (m, 2H, Py + H), 7,72 – 7,79 (m, 5H, Ph), 7,33 – 7,51 (m, 6H, 5H Ph + 1H Py), 3,96 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4), 3,62 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4').	8,69	164,9 (CO), 158,1 (C-6Py), 151,7 (C3-PZ), 141,2 (C=N), 139,3 (C-4Py), 134,7 (Ph), 130,3 (Ph), 129,9 (Ph), 128,7 (Ph), 128,5 (Ph), 128,4 (Ph), 126,3 (Ph), 126,0 (Ph), 123,1 (q, $^1J = 286$ Hz, CF_3), 120,7 (C-3Py), 104,6 (C-5Py), 92,1 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 43,6 (CH ₂ – PZ).		[(M + H) ⁺ , 454].
9ac	11,18 (s, 1H, NH), 8,66 (s, 1H, Py), 8,10 – 8,14 (m, 2H, Py + H), 7,86 (s, 1H, Furila), 7,70 – 7,71 (m, 2H, Ph), 7,33 – 7,44 (m, 3H, Ph), 7,29 – 7,31 (m, 1H, Furila), 7,06 (s, 1H, Furila), 6,65 – 6,67 (m, 1H, Py), 3,82 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4), 3,49 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4').	8,66	164,8 (CO), 158,2 (C-6Py), 150,5 (C3-PZ), 145,7 (C-2Py), 145,1 (C=N), 143,1 (C-4Py), 141,2 (Furila), 139,5 (Furila), 134,8 (Ph), 128,9 (Ph), 128,6 (Ph), 126,2 (Ph), 125,9 (q, $^1J = 286$ Hz, CF_3), 120,7 C-3(Py), 114,6 (Furila), 112,1 (Furila), 104,7 (C-5Py), 91,7 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 43,5 (CH ₂ – PZ).		[(M + H) ⁺ , 444].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 23. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **9aa-cc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
9ba	11,59 (s, 1H, NH), 8,60 (s, 1H, Py), 8,49 (s, 1H, H), 8,07 – 8,22 (m, 2H, Ph), 8,07 (s, 1H, Py), 7,80 (s, 1H, Ph), 7,73 (m, 1H, Ph), 7,35 (m, 1H, Py), (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, H4), 3,11 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4'), 2,03 (s, 3H, CH ₃).	8,60	164,9 (CO), 157,7 (C-6Py), 154,1 (C3-PZ), 150,1 (C-2Py), 148,1 (C=N), 139,3 (C-4Py), 138,4 (Ph), 136,7 (Ph), 132,0 (Ph), 129,9 (Ph), 123,2 (q, $^1J = 286$ Hz, CF ₃), 122,7 (Ph), 121,5 (Ph), 119,9 (C-3Py), 104,9 (C-5Py), 91,4 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 47,1 (CH ₂ – PZ), 15,0 (CH ₃).		[(M + H) ⁺ , 437].
9bb	11,67 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, Py), 8,51 (s, 1H, H), 8,15 – 8,24 (m, 5H, Ph), 7,76 – 7,80 (m, 2H, Ph), 7,68 – 7,72 (m, 1H, Py), 7,49 – 7,52 (m, 2H, Ph), 7,39 – 7,43 (m, 1H, Py), 3,97 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4), 3,63 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4').	8,70	164,7 (CO), 157,7 (C-6Py), 151,7 (C3-PZ), 150,2 (C-2Py), 148,1 (C=N), 139,4 (C-4Py), 138,5 (Ph), 136,6 (Ph), 132,0 (Ph), 130,3 (Ph), 129,9 (Ph), 128,5 (Ph), 126,3 (Ph), 123,6 (Ph), 123,0 (q, $^1J = 285$ Hz, CF ₃), 122,7 (Ph), 121,4 (Ph), 119,9 (C-3Py), 104,9 (C-5Py), 92,1 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 43,6 (CH ₂ – PZ).		[(M + H) ⁺ , 499].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 23. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **9aa-cc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
9bc	11,48 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, Py), 8,48 (s, 1H, H), 8,24 (s, 1H, Py), 8,13 – 8,16 (m, 3H, Ph), 7,87 (s, 1H, Furila), 7,68 – 7,72 (m, 1H, Ph), 7,35 – 7,37 (m, 1H, Furila), 7,07 – 7,08 (m, 1H, Py), 6,66 – 6,67 (m, 1H, Furila), 3,83 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4), 3,50 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4')	8,68 (s, 1H, NH), 8,48 (s, 1H, Py), 8,24 (s, 1H, Py), 8,13 – 8,16 (m, 3H, Ph), 7,87 (s, 1H, Furila), 7,68 – 7,72 (m, 1H, Ph), 7,35 – 7,37 (m, 1H, Furila), 7,07 – 7,08 (m, 1H, Py), 6,66 – 6,67 (m, 1H, Furila), 3,83 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4), 3,50 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4')	164,6 (CO), 157,8 (C-6Py), 150,2 (C3-PZ), 148,1 (C-2Py), 145,5 (C=N), 145,0 (C-4Py), 143,1 (Furila), 139,4 (Furila), 138,6 (Ph), 136,6 (Ph), 132,0 (Ph), 129,9 (Ph), 122,7 (Ph), 122,9 (q, $^1J = 286$ Hz, CF_3), 121,6 (Ph), 119,9 (C-3Py), 114,2 (Furila), 111,9 (Furila) 104,9 (C-5Py), 91,6 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 43,4 (CH_2 – PZ).	157,8 (C-6Py), 150,2 (C3-PZ), 148,1 (C-2Py), 145,5 (C=N), 145,0 (C-4Py), 143,1 (Furila), 139,4 (Furila), 138,6 (Ph), 136,6 (Ph), 132,0 (Ph), 129,9 (Ph), 122,7 (Ph), 122,9 (q, $^1J = 286$ Hz, CF_3), 121,6 (Ph), 119,9 (C-3Py), 114,2 (Furila), 111,9 (Furila) 104,9 (C-5Py), 91,6 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 43,4 (CH_2 – PZ).	[(M + H) ⁺ , 489].
9ca	11,10 (s, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, Py), 7,99 – 8,06 (m, 2H, Py + H), 7,63 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 7,19 – 7,24 (m, 1H, Py), 6,98 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,47 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4), 3,10 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4'), 2,02 (s, 3H, CH_3).	8,56 (s, 1H, NH), 8,56 (s, 1H, Py), 7,99 – 8,06 (m, 2H, Py + H), 7,63 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 7,19 – 7,24 (m, 1H, Py), 6,98 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,47 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4), 3,10 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4'), 2,02 (s, 3H, CH_3).	165,0 (CO), 160,0 (C-6Py), 158,2 (C3-PZ), 154,2 (Ph), 150,4 (C-2Py), 141,1 (C=N), 139,3 (C-4Py), 127,7 (Ph), 123,2 (q, $^1J = 286$ Hz, CF_3), 120,4 (C-3Py), 114,1 (Ph), 104,4 (C-5Py), 91,4 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 55,1 (OCH_3), 47,2 (CH_2 – PZ), 15,1 (CH_3).	160,0 (C-6Py), 158,2 (C3-PZ), 154,2 (Ph), 150,4 (C-2Py), 141,1 (C=N), 139,3 (C-4Py), 127,7 (Ph), 123,2 (q, $^1J = 286$ Hz, CF_3), 120,4 (C-3Py), 114,1 (Ph), 104,4 (C-5Py), 91,4 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 55,1 (OCH_3), 47,2 (CH_2 – PZ), 15,1 (CH_3).	[(M + H) ⁺ , 422].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 23. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **9aa-cc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
9cb	11,09 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, Py), 8,14 – 8,17 (m, 1H, Py), 8,10 (s, 1H, H), 7,75 – 7,77 (m, 2H, Ph), 7,66 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 7,48 – 7,49 (m, 3H, Ph), 7,28 – 7,30 (m, 1H, Py), 6,99 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 3,92 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4), 3,80 (s, 3H, OCH ₃), 3,61 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4').	8,68	165,0 (CO), 160,0 (C-6Py), 158,2 (C3-PZ), 151,7 (Ph), 150,6 (C-2Py), 141,3 (C=N), 139,4 (C-4Py), 130,4 (Ph), 130,0 (Ph), 128,6 (Ph), 127,7 (Ph), 127,4 (Ph), 126,4 (Ph), 123,2 (q, $^1J = 286$ Hz, CF ₃), 120,3 (C-3Py), 114,1 (Ph), 104,5 (C-5Py), 92,2 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 55,0 (OCH ₃), 43,7 (CH ₂ – PZ).		[(M + H) ⁺ , 484].
9cc	11,10 (s, 1H, NH), 8,65 (s, 1H, Py), 8,07 – 8,10 (m, 2H, Py + H), 7,72 – 7,73 (m, 1H, Furila), 7,65 (d, $J = 8$, 2H, Ph), 7,55 – 7,56 (m, 1H, Furila), 7,24 – 7,28 (m, 1H, Furila), 7,16 – 7,18 (m, 1H, Py), 6,99 (d, $J = 286$ Hz, CF ₃), 120,1 (C-8, 2H, Ph), 3,93 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4), 3,80 (s, 3H, OCH ₃), 3,59 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4').	8,65	164,4 (CO), 159,9 (C-6Py), 158,1 (C3-PZ), 150,5 (Ph), 147,5 (C-2Py), 141,2 (C=N), 139,3 (C-4Py), 133,0 (Furila), 130,6 (Furila), 129,7 (Furila), 128,3 (Furila), 127,9 (Ph), 127,6 (Ph), 123,0 (q, $^1J = 286$ Hz, CF ₃), 120,1 (C-8, 2H, Ph), 114,0 (Ph), 104,3 (C-5Py), 92,1 (q, $^1J = 33$ Hz, C5 – PZ), 55,0 (OCH ₃), 44,2 (CH ₂ – PZ).		[(M + H) ⁺ , 474].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 24. Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro 2D HMQC do composto **9cb**.

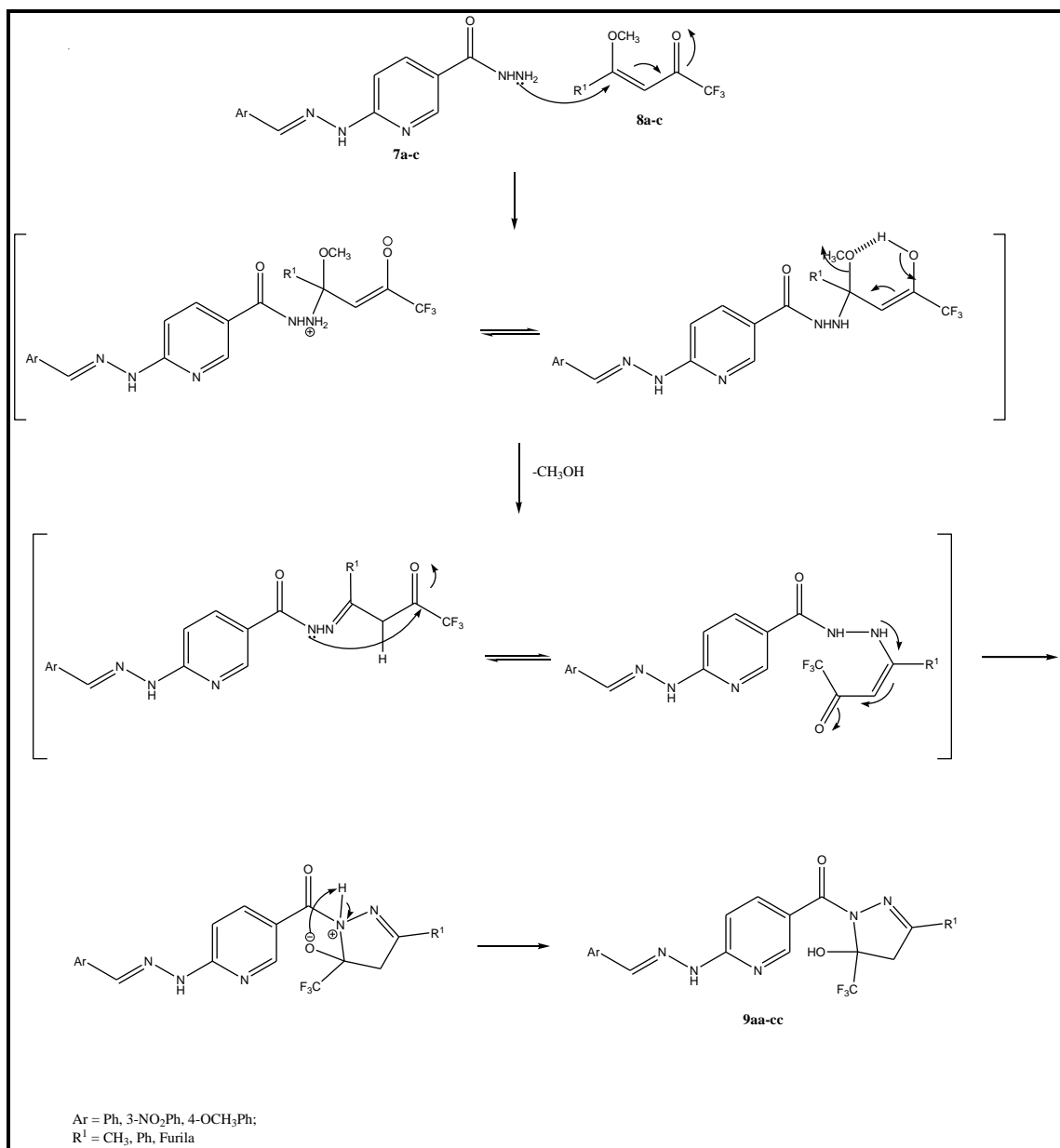
δ RMN ^{13}C {H} (ppm)	δ RMN ^1H (ppm)
150,6 – C-2(Py)	8,68 – H-2(Py)
141,3 – C=N	8,10 – HC=N
139,4 – C-4(Py)	8,14 – 8,17– H-4(Py)
130,4 – Ph	4,48 – 4,49 – Ph
128,6 – Ph	4,48 – 4,49 – Ph
127,7 – Ph	7,66 – Ph
126,4 – Ph	7,75 – 7,77 – Ph
114,1 – Ph	6,99 – Ph
104,5 – C-5(Py)	7,28 – 7,30 – H-5(Py)
55,0 – OCH ₃	3,80 – OCH ₃
43,7 – C-4(Pz)	3,92 e 3,61 – H-4(Pz) e H-4'(Pz)

3.4.6. Mecanismo proposto para a síntese de 5-[(3-alkuil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il] aril/heteroarylideno hidrazonas (**9aa-cc**)

Considerando que as vinil cetonas trifluormetiladas (**8**) possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e que o carbono olefínico C-4 é um centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico devido a sua estrutura de ressonância, e que, por sua vez, as hidrazidas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados, que demonstram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, concluiu-se que o primeiro passo da reação foi o ataque nucleofílico do nitrogênio do grupo NH₂ ao carbono olefínico (C-4) com posterior saída do grupamento metoxila. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros.

A partir dessas considerações, podemos propor o mecanismo para as ciclocondensações que levam a obtenção de 5-[(3-alkuil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aryl/heteroarylideno hidrazonas (**9aa-cc**) (Esquema 38).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



Esquema 38

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.4.7. Cálculos teóricos dos compostos 6-[2-aril/heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (7a-g) e 5-[(3-alquil/aril/heteroaril -5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il] aril/ heteroarilideno hidrazonas (9aa-cc)

Após promover a síntese das hidrazonas **7a-e** e **9aa-cc**, e realizar sua identificação estrutural através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) e Espectrometria de Massas (ESI-MS-MS), observou-se que tais técnicas não permitiam determinar a configuração espacial destes compostos (*E* ou *Z*). Além disso, cabe destacar que estes compostos não foram isolados sob a forma de sólidos cristalinos, mas sim sob a forma de pó, impedindo desta maneira um estudo mais aprofundado através de difração de Raios-X. Assim, com o objetivo de determinar a configuração da função hidrazona presente nestas moléculas, fez-se uso de cálculos teóricos denominados DFT (Density Functional Theory), os quais foram realizados no pacote de programas Gaussian 09⁶⁰, sendo o método DFT B3LYP associado com a base cc-pVDZ o nível de teoria empregado.

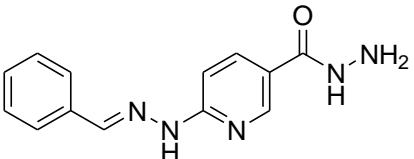
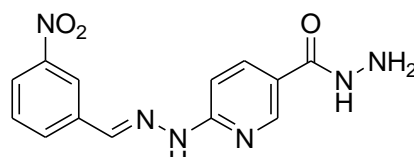
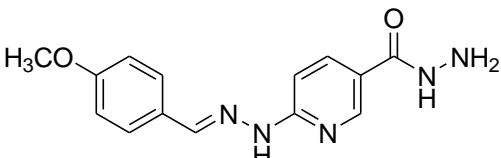
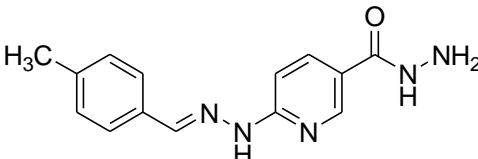
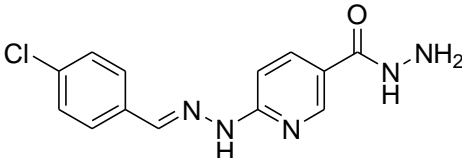
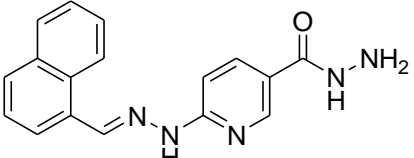
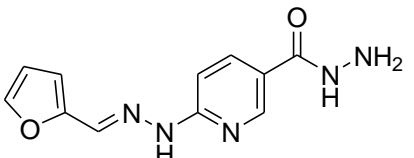
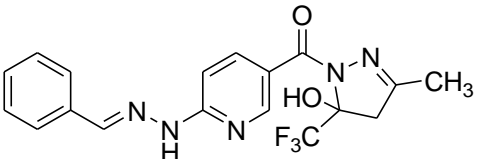
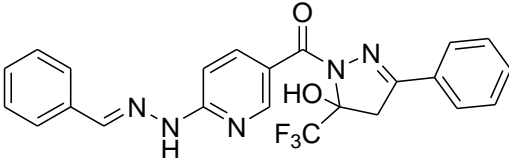
As estruturas dos isômeros foram otimizadas, e cálculos de frequência foram realizados para comprovar que as estruturas se encontram em mínimos de energia. A energia de estabilização do isômero *E* em relação ao isômero *Z* foi obtida através da seguinte fórmula:

$$\Delta E = (E_{\text{isômeroE}} - E_{\text{isômeroZ}}) \times 627.5095$$

Os valores de energia absoluta e relativa dos compostos em estudo estão demonstrados na Tabela 25.

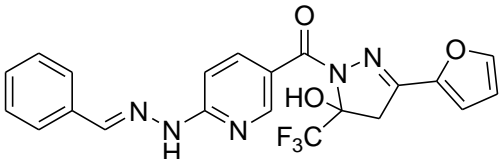
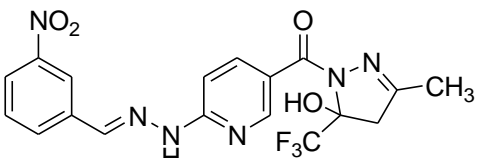
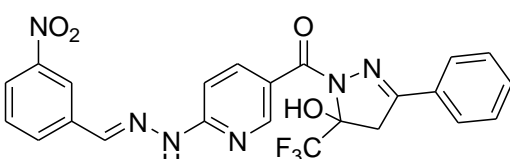
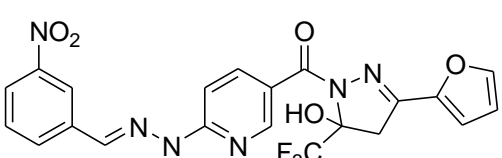
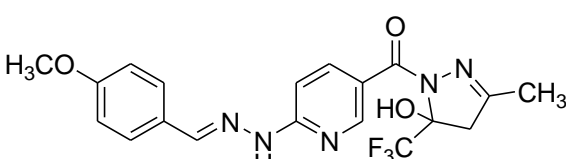
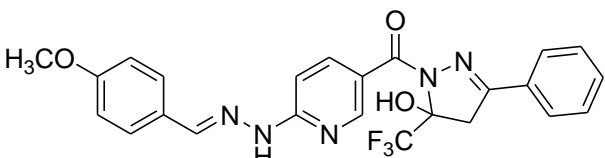
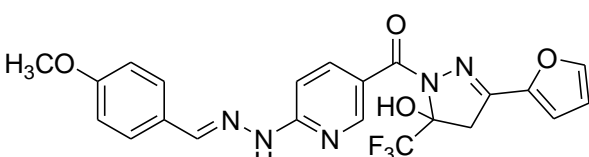
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 25. Energias absolutas e relativas dos compostos **7a-g** e **9aa-cc**.

Composto		E absoluta(au)	ΔE (kcal/mol)
	<i>E</i>	-852.19557524	0.00
	<i>Z</i>	-852.18041692	9.51
7a			
	<i>E</i>	-1056.71650929	0.00
	<i>Z</i>	-1056.70035224	10.14
7b			
	<i>E</i>	-966.72419569	0.00
	<i>Z</i>	-966.70985825	9.00
7c			
	<i>E</i>	-891.51341144	0.00
	<i>Z</i>	-891.49855490	9.32
7d			
	<i>E</i>	-1311.81384386	0.00
	<i>Z</i>	-1311.79859553	9.57
7e			
	<i>E</i>	-1005.84448023	0.00
	<i>Z</i>	-1005.83030773	8.89
7f			
	<i>E</i>	-849.97276502	0.00
	<i>Z</i>	-849.96163513	6.65
7g			
	<i>E</i>	-1419.33727681	0.00
	<i>Z</i>	-1419.32258913	9.22
9aa			
	<i>E</i>	-1611.09127026	0.00
	<i>Z</i>	-1611.07664992	9.18
9ab			

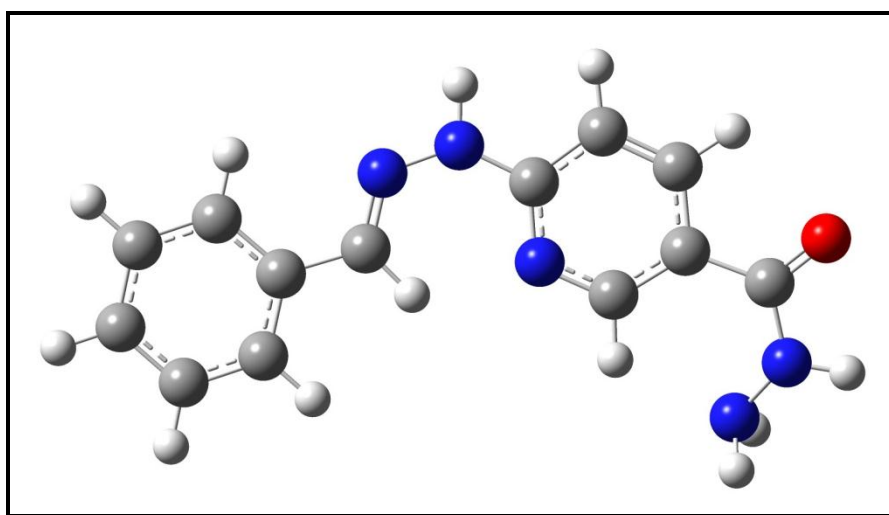
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 25. Energias absolutas e relativas dos compostos **7a-g** e **9aa-cc** (continuação).

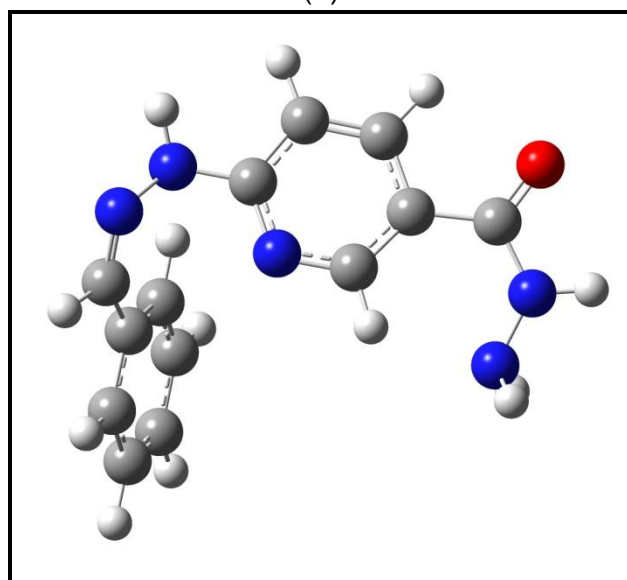
Composto	E absoluta(au)	ΔE (kcal/mol)
	<i>E</i> -1813.38939042	0.00
	<i>Z</i> -1813.37370344	9.84
	<i>E</i> -1623.85733421	0.00
	<i>Z</i> -1623.84158443	9.88
	<i>E</i> -1815.61124868	0.00
	<i>Z</i> -1815.59560797	9.82
	<i>E</i> -1813.38939042	0.00
	<i>Z</i> -1813.37370344	9.84
	<i>E</i> -1533.86588940	0.00
	<i>Z</i> -1533.85225636	8.56
	<i>E</i> -1725.61990084	0.00
	<i>Z</i> -1725.60641703	8.46
	<i>E</i> -1723.39803370	0.00
	<i>Z</i> -1723.38444956	8.53

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Analisando os dados de energia obtidos através dos cálculos teóricos (Tabela 1) conclui-se que, para todos os compostos em estudo, o isômero *E* é de 8 a 10 kcal/mol mais estável que o isômero *Z*. Na Figura 33 estão representadas as estruturas otimizadas dos isômeros *E* (Figura 33a) e *Z* (Figura 33b) do composto **7a**. Estruturas otimizadas do isômero *E* (a) e do isômero *Z* (b) do composto 6-(2-benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida (**7a**).



(a)



(b)

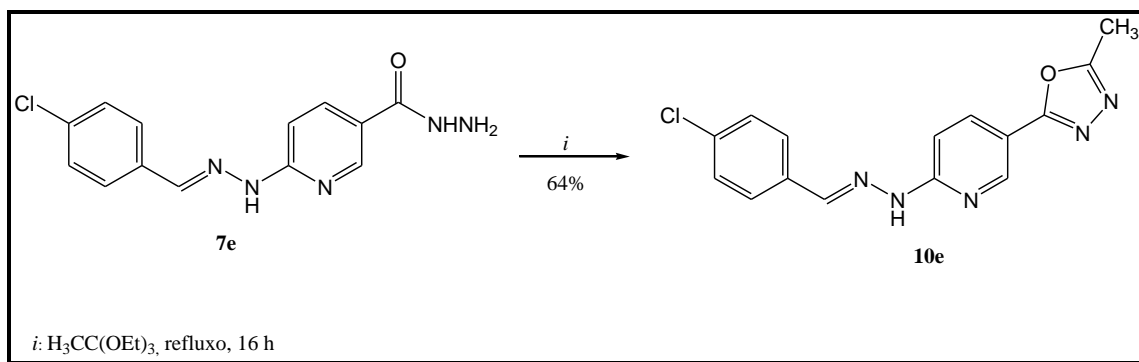
Figura 33. Estruturas otimizadas do isômero *E* (a) e do isômero *Z* (b) do composto 6-(2-benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida (**7a**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.4.8. Síntese de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (10e)

Finalmente, com base na primeira reação realizada com o intuito de diferenciar a reatividade dos grupos hidrazina e hidrazida, onde utilizou-se ortoacetato de trietila como reagente, empregou-se esta mesma condição para obter um derivado 1,3,4-oxadiazol, porém agora utilizando o composto **7e**, que possui apenas a hidrazida livre, pois a hidrazina está protegida na forma de hidrazona. Assim, visando apenas uma reação de ciclocondensação do tipo [4 + 1].

Esta condição reacional – ortoacetato de trietila, sob refluxo durante 16 h – permitiu a obtenção de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**), com 64% de rendimento (Esquema 39).



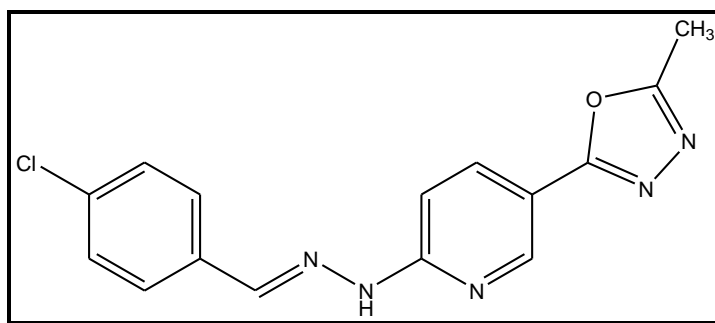
Esquema 39

3.4.9. Purificação do Composto 10e

O composto **10** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) na forma de sólido, após o excesso do ortoacetato de trietila ser removido no rotaevaporador, e não foi submetido a nenhum processo de purificação, sendo obtido de forma pura. Sua pureza foi comprovada por análise elementar. A Tabela 26 mostra as propriedades físicas do composto **10e**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 26. Propriedades Físicas do Composto **10e**.



Nº	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
10e	64	161 – 163	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₅ O (313,07)	57,42	3,86	22,32
				57,39	4,01	22,65

3.4.10. Identificação Espectroscópica de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**)

A identificação do composto **10e** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3.4.10.1. RMN ¹H e ¹³C {¹H}

O espectro de RMN ¹H do composto **10e** (Figura 34) apresentou um singlete em 11,35 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH). Em 8,68 ppm observa-se um singlete referente ao hidrogênio H-2(Py) do anel piridínico. Em 8,11 – 8,14 ppm observa-se um multipletto com dois hidrogênios, um referente ao hidrogênio H-4(Py) e o outro referente ao hidrogênio vinílico. Os sinais da fenila, apresentam-se como dubletos em 7,72 e 7,46 ppm, com dois hidrogênios cada e com constante de acoplamento *J* = 8 Hz. O hidrogênio H-5(Py) apresenta-se como um multipletto em 7,37 – 7,40 ppm. E, finalmente em 2,55 ppm observa-se um singlete referente aos hidrogênios da metila.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

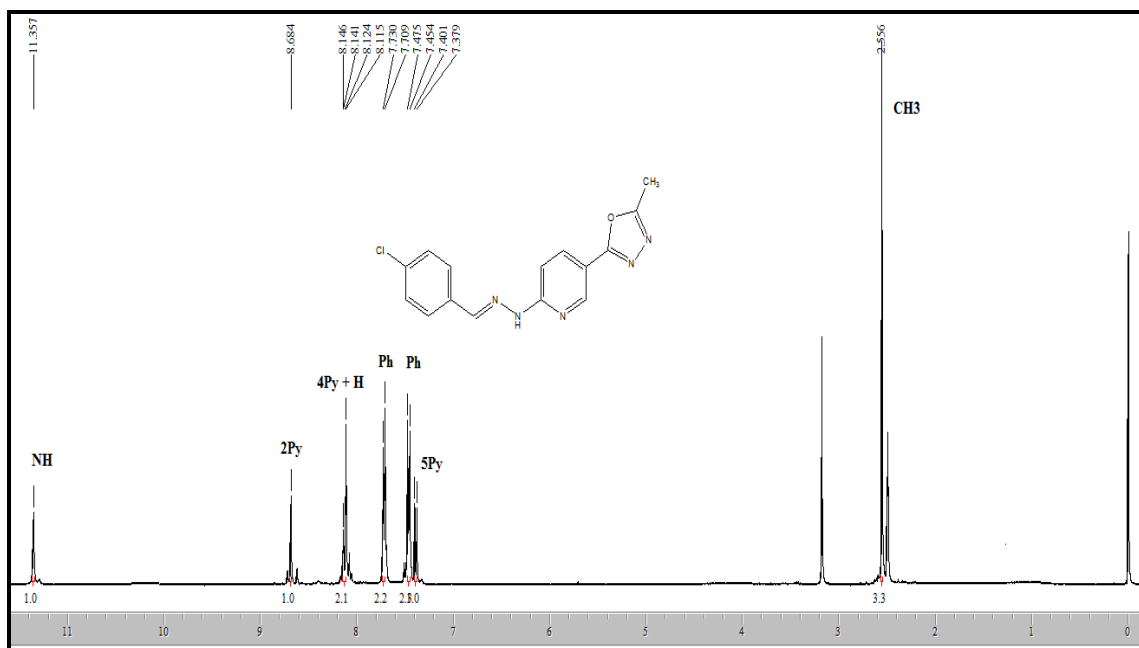


Figura 34. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**) em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {H} para o composto **10e** (Figura 35), apresenta sinal em 162,8 ppm referente ao carbono do oxadiazol ligado a metila e em 162,5 ppm o carbono do oxadiazol ligado ao anel da piridina. Em 158,2; 146,4 e 139,9 ppm estão, respectivamente os carbonos C-6, C-2 e C-4 da piridina. O carbono metínico apresenta sinal em 135,5 ppm. Os carbonos referentes a fenila estão em 128,6; 128,5; 127,7 e 127,5 ppm. Em 119,8 ppm observa-se o carbono C-3(Py) e em 106,3 ppm observa-se o carbono C-5(Py). Finalmente, em 10,3 ppm observa-se o carbono da metila.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

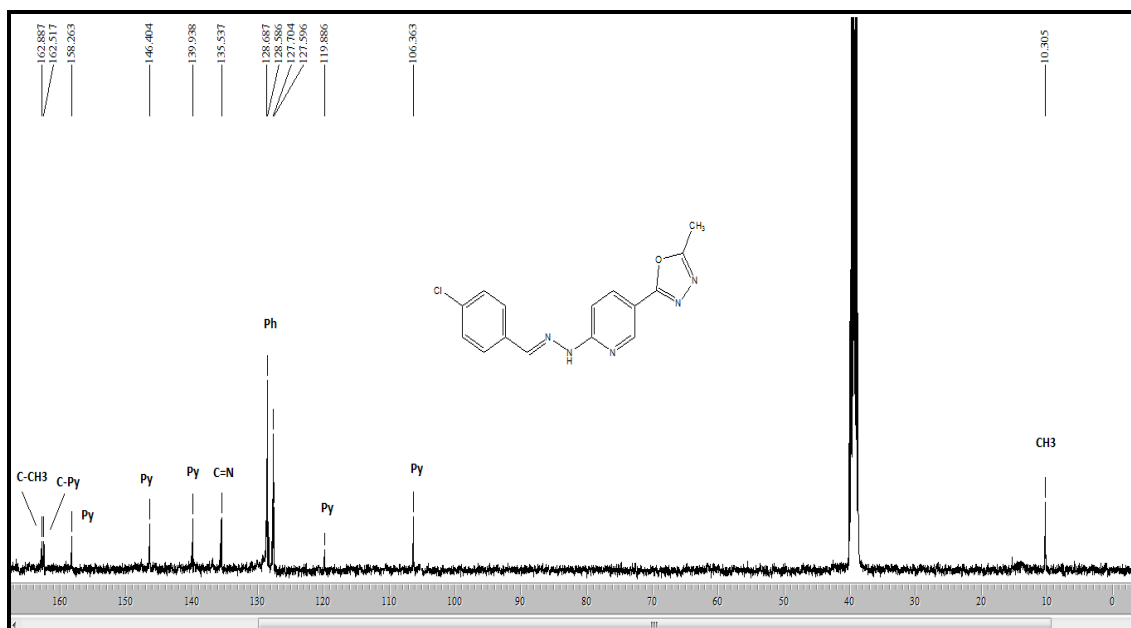


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**) DMSO- d_6 .

3.4.10.2. Espectroscopia de Massas do composto **10e**

Os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados por espectrometria de massas através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[\text{M}+\text{H}]^+$, característico desta técnica. A seguir, o íon pai $[\text{M}+\text{H}]^+$ do composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS) (Figura 36).

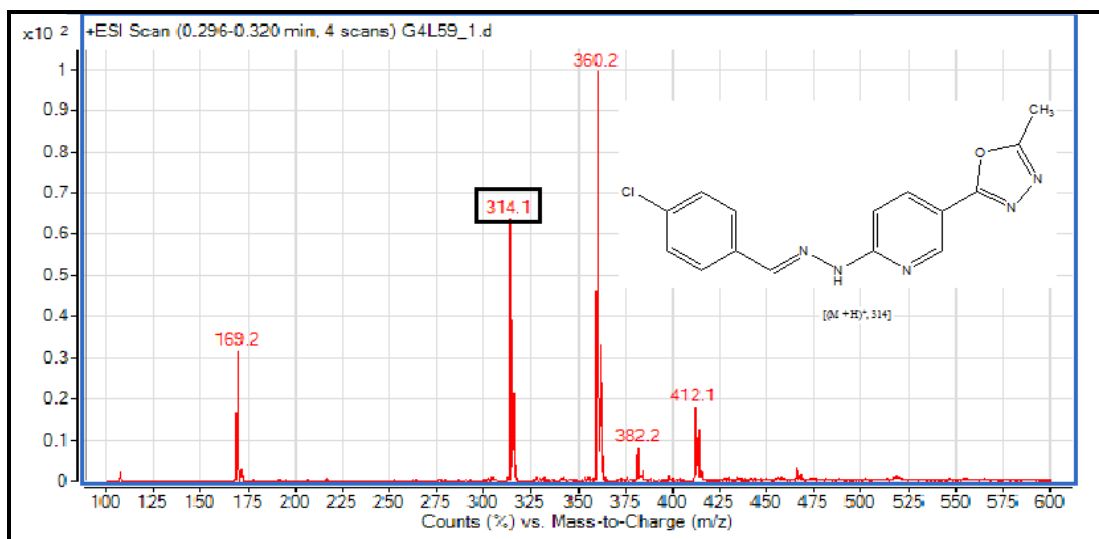


Figura 36. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5. Inserção do grupo Ferroceno em compostos orgânicos

Este capítulo aborda a inserção do grupo Ferroceno em compostos orgânicos, uma vez que vários compostos heterocíclicos, contendo em sua estrutura uma unidade do grupo ferroceno, apresentam melhores ou novas atividades biológicas, sendo assim de grande interesse para comunidade sintética.

A estratégia para unir um grupo ferroceno a compostos heterocíclicos utilizada, foi através da síntese de ferrocenil-hidrazinil-nicotinohidrazida (**12a-b**), utilizando acetilferroceno ou ferrocenocarboxaldeído e hidrazida 6-hidrazinonicotínica. Em um passo subsequente, ocorre a reação de ciclocondensação na hidrazida livre, dando origem aos compostos pirazolil-piridinil-ferrocenil-hidrazonas (**13aa-bc**).

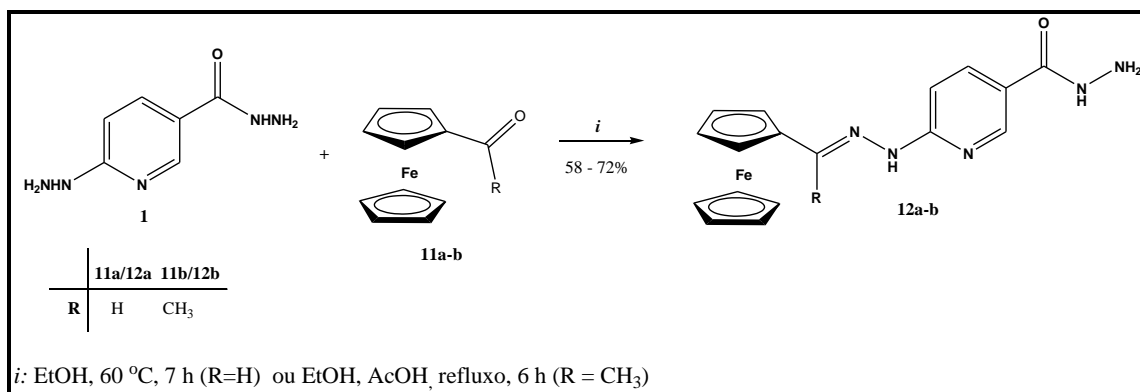
Também, serão apresentadas as principais propriedades físicas desses novos compostos, assim como, sua identificação pelos métodos de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C { ^1H }, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS), além de suas purezas comprovadas por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

3.5.1. Síntese de 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12a-b**)

Baseada na metodologia descrita neste trabalho no capítulo 3.3.5., a síntese de 6-[2-ferrocenilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12a**) foi conduzida pela reação entre hidrazida 6-hidrazinonicotínica e ferrocenocarboxaldeído(**11a**) em etanol, a 60 °C, por 7 horas (Esquema 40). Essas mesmas condições reacionais não favoreceram a reação quando utilizou-se acetilferroceno (**11b**), logo voltamos à revisão bibliográfica^{26b,56} e verificou-se que ao utilizar uma cetona neste tipo de síntese, necessita-se utilizar um ácido como catalisador. Desta forma, partiu-se então para a otimização deste meio reacional, onde o resultado que mostrou-se satisfatório foram obtidos quando a hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) e acetilferroceno (**11b**), em proporção molar 1:1, foram submetidos a temperatura de refluxo, por um período de 6 horas, utilizando etanol como solvente e o ácido acético em quantidades catalíticas (Tabela 27).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Estas condições reacionais permitiram a inserção do grupo ferroceno em compostos orgânicos, obtendo os compostos **12a-b**, como sólidos estáveis e em bons rendimentos (53 – 72%).



Esquema 40

Tabela 27. Otimização de síntese de 6-[2-ferroceniletilidenohidrazinil] nicotino-hidrazida (**12b**).

Nº	Solvente	Catalisador ácido	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	EtOH	Não	6	60	[a]
2	EtOH	Não	6	Refluxo	[a]
3	EtOH	Não	12	Refluxo	[a]
4	EtOH	AcOH	2	t.a	[a]
5	EtOH	AcOH	2	60	[a]
6	EtOH	AcOH	2	Refluxo	[a]
7	EtOH	AcOH	6	t.a.	23
8	EtOH	AcOH	6	60	34
9	EtOH	AcOH	6	Refluxo	58
10	EtOH	AcOH	12	Refluxo	60

[a] Recuperação de material de partida.

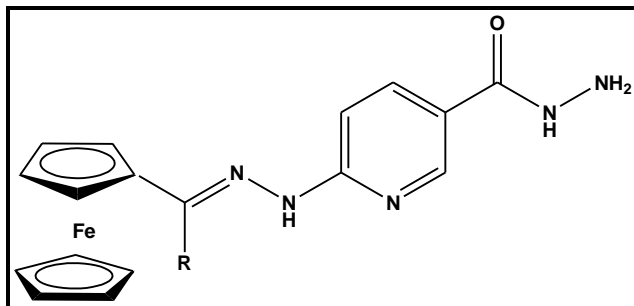
3.5.2. Purificação dos Compostos 12a-b

Os compostos **12a-b** foram obtidos na forma de sólidos (ver parte experimental), lavados com etanol gelado e isolados como produtos estáveis ao ar. Sua pureza foi

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

comprovada por análise elementar. A Tabela 28 mostra as propriedades físicas dos compostos **12a-b**.

Tabela 28. Propriedades Físicas dos Compostos **12a-b**.



Nº	R	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
12a	H	72	181 – 183	C ₁₇ H ₁₇ FeN ₅ O (363,19)	56,22	4,72	19,28
					56,52	5,07	19,16
12b	CH ₃	58	146 – 148	C ₁₈ H ₁₉ FeN ₅ O (377,22)	57,31	5,08	18,57
					57,09	4,72	18,21

3.5.3. Identificação Espectroscópica dos Compostos **12a-b**.

A identificação dos compostos **12a-b** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3.5.3.1. RMN ¹H e ¹³C {¹H}

O espectro de RMN ¹H do composto 6-[2-ferrocenilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12a**) (Figura 37) apresenta um singleto em 10,75 e outro em 9,48 ppm cada um referente a um hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH). Os sinais referentes aos hidrogênios da piridina aparecem em 8,55 – 8,67 ppm referente a um multipletto do H-2(Py), em 7,90 – 8,11 ppm outro multipletto, referente ao H-4(Py) e o hidrogênio vinílico. Em 7,07 – 7,15 ppm observa-se o H-5(Py). Os sinais característicos do

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

ferroceno se encontram na região de 4 – 5 ppm. Em 4,62 – 4,64 ppm observa-se a presença de dois hidrogênios do ferroceno na forma de multiplete, em 4,37 – 4,43 ppm observa-se outro multiplete com quatro hidrogênios, sendo dois hidrogênios referentes ao ferroceno e os outros dois hidrogênios referentes ao NH₂, finalizando com um multiplete em 4,19 – 4,23 ppm, referente aos cinco hidrogênios do ferroceno.

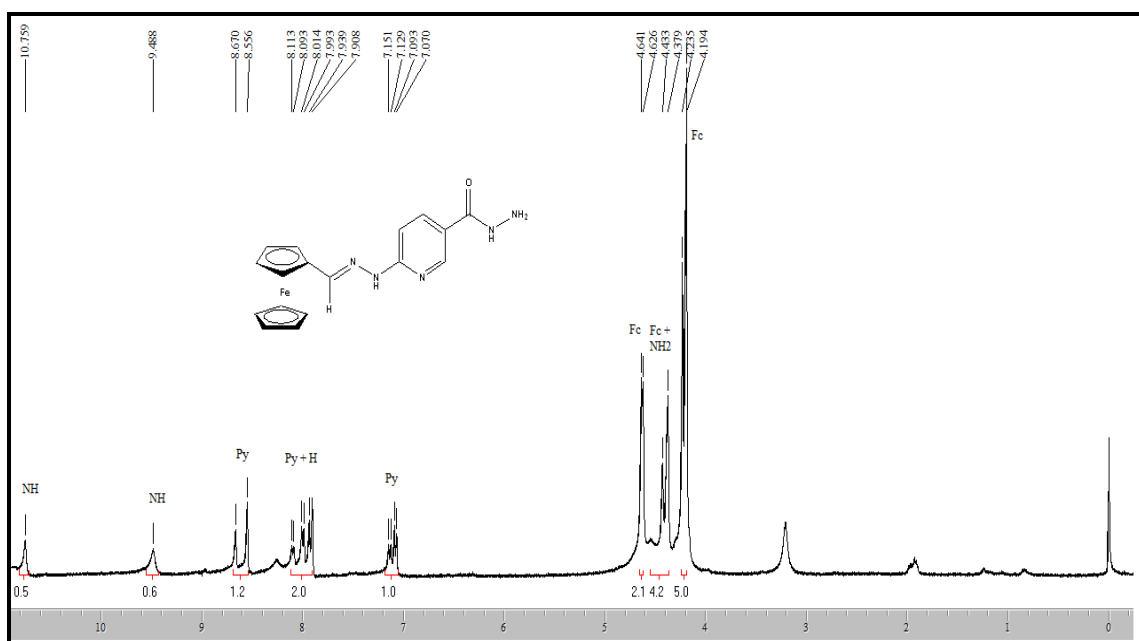


Figura 37. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 6-[2-ferrocenilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12a**) em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H}, para o composto 6-[2-ferrocenilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12a**) (Figura 38) apresenta sinal em 164,7 ppm, referente ao carbono carbonílico. Os carbonos da piridina apresentam sinal em 158,1 (C-6); 147,5 (C-2); 141,2 (C-4); 119,1 (C-3) e 104,7 (C-5) ppm. O carbono metínico apresenta sinal em 136,2 ppm. E finalizando, os sinais referentes aos carbonos do ferroceno estão em 80,0; 78,8; 69,8; 69,3; 69,2; 68,7; 68,5; 67,2 e 66,6 ppm.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

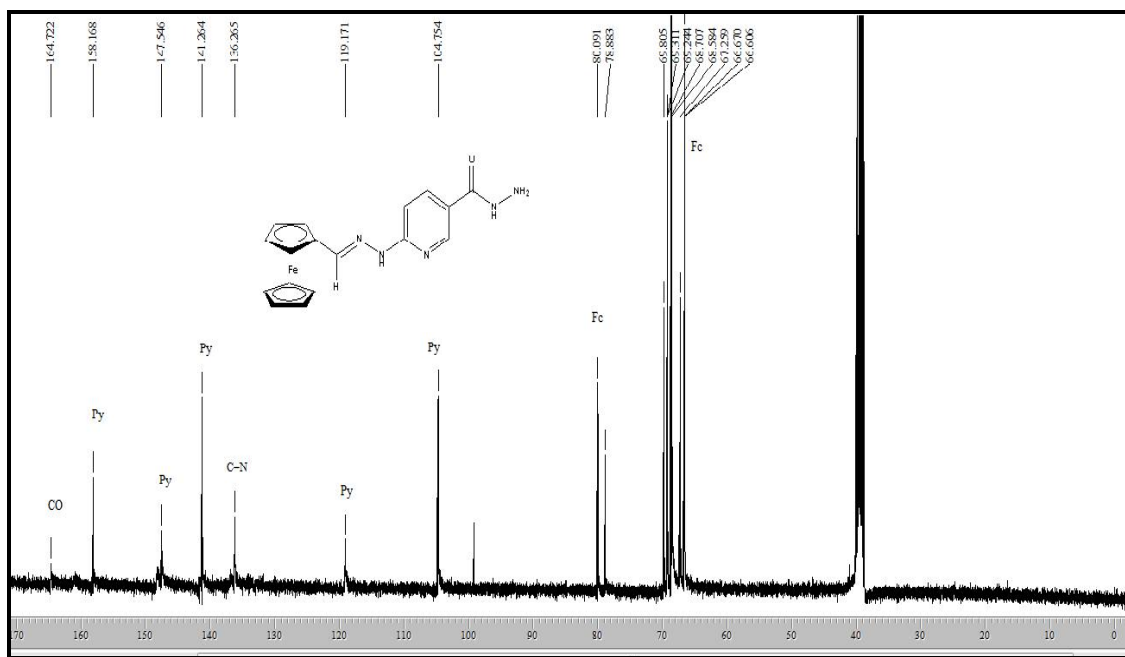


Figura 38. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-ferrocenilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12a**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3.5.3.2. Espectrometria de Massas

Os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados por espectrometria de massas através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[\text{M}+\text{H}]^+$, característico desta técnica. A seguir, o íon pai $[\text{M}+\text{H}]^+$ do composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS) (Figura 39).

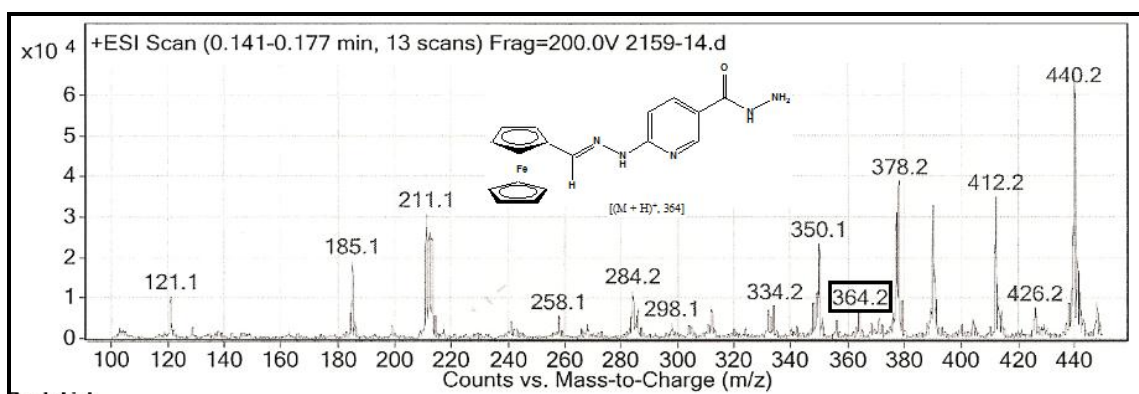


Figura 39. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-ferrocenilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12a**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **12a-b**, estão descritos na Tabela 29. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (ESI-MS/MS) desta tese.

Tabela 29. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **12a-b**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
12a	10,75 (s, 1H, NH); 9,48 (s, 1H, NH); 8,55 – 8,67 (m, 1H, Py); 7,90 – 8,11 (m, 2H, Py + H_{vin}); 7,07 – 7,15 (m, 1H, Py); 4,62 – 4,64 (m, 2H, Fc); 4,37 – 4,43 (m, 4H, Fc + NH_2); 4,19 – 4,23 (m, 5H, Fc).	9,48	164,7 (CO); 147,5 (Py); 136,2 (C=N); 104,7 (Py); 80,0 (Fc); 78,8 (Fc); 69,8 (Fc); 69,3 (Fc); 68,7 (Fc); 68,5 (Fc); 67,2 (Fc); 66,6 (Fc).	158,1 (Py); 141,2 (Py); 119,1 (Py); 105,1 (Py); 84,3 (Fc); 82,8(Fc); 69,3(Fc); 68,8 (Fc); 68,4 (Fc); 66,7 (Fc); 66,0 (Fc); 14,1(CH ₃).	$[(\text{M} + \text{H})^+, 364]$.
12b	9,77 (s, 1H, NH); 9,56 (s, 1H, NH); 8,59 (s, 1H, Py); 8,01 – 8,03 (m, 1H, Py); 7,14 – 7,16 (m, 1H, Py); 4,66 (s, 2H, Fc); 4,34 – 4,45 (m, 4H, 2Fc + NH_2); 4,17 (s, 5H, Fc); 2,22 (s, 3H, CH ₃).	9,56	165,0 (CO); 147,4 (Py); 136,0 (C=N); 105,1 (Py); 84,3 (Fc); 82,8(Fc); 69,3(Fc); 68,8 (Fc); 68,4 (Fc); 66,7 (Fc); 66,0 (Fc); 14,1(CH ₃).	158,7 (Py); 140,4 (Py); 120,1 (Py); 105,1 (Py); 84,3 (Fc); 82,8(Fc); 69,3(Fc); 68,8 (Fc); 68,4 (Fc); 66,7 (Fc); 66,0 (Fc); 14,1(CH ₃).	$[(\text{M} + \text{H})^+, 378]$.

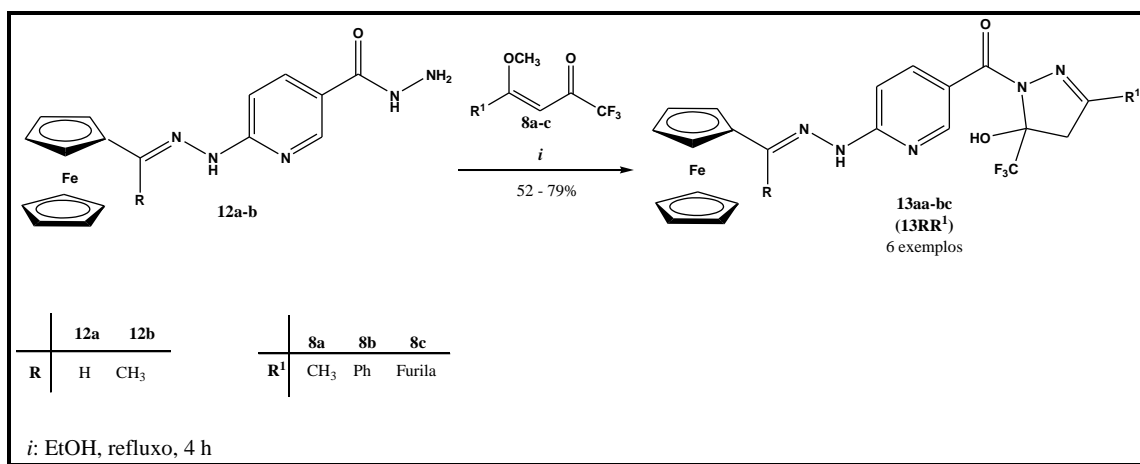
3.5.4. Síntese de 5-[(3-alkil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno hidrazona (**13aa-bc**)

Após a obtenção dos compostos 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12a-b**), os quais são semelhantes aos compostos **7a-g**, ou seja, também possuem a hidrazida livre, pois a reação entre o composto **1** e ferrocenocarboxaldeído ou acetilferroceno, demonstrou a diferenciação de reatividade da hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**). Com a finalidade de complementarmos o escopo

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

reacional desta tese, realizou-se reações de ciclocondensação do tipo [3+ 2], a mesma já descrita no capítulo 3.6., para os compostos **7a-g**.

Promoveu-se a síntese de 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno hidrazona (**13aa-bc**), com rendimentos variando de 58 – 63 %, utilizando as 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**8a-c**) e 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil] nicotinhidrazida (**12a-b**). As reações foram realizadas em EtOH como solvente, sob refluxo por 4 h (Esquema 41), de acordo com a metodologia descrita por Bonacorso e col.¹²



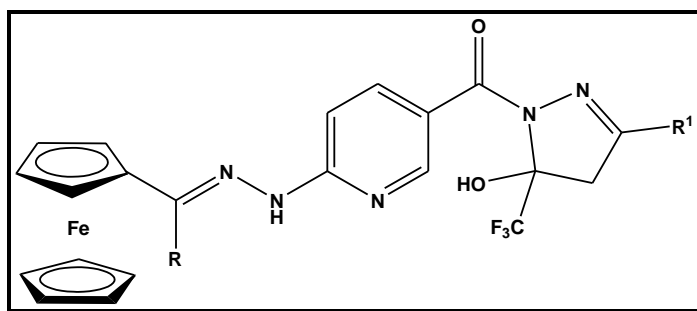
Esquema 41

3.5.5. Purificação dos Compostos 13aa-bc

Os compostos **13aa-bc** foram obtidos na forma de sólidos (ver parte experimental), lavados com etanol gelado e isolados como produtos estáveis ao ar. Sua pureza foi comprovada por análise elementar. A Tabela 30 mostra algumas propriedades físicas dos compostos **13aa-bc**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 30. Propriedades Físicas dos compostos **13aa-bc**.



Nº	R	R ¹	Rend. (%) ^[a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
						C	H	N
13aa	H	CH ₃	52	203 – 205	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ FeN ₅ O ₂ (499,27)	52,92 52,73	4,04 4,28	14,03 14,16
13ab	H	Ph	79	157 – 159	C ₂₇ H ₂₂ F ₃ FeN ₅ O ₂ (561,34)	57,77 57,94	3,95 4,09	12,48 12,39
13ac	H	Fur-2-ila	56	105 – 107	C ₂₅ H ₂₀ F ₃ FeN ₅ O ₂ (551,30)	54,47 54,45	3,66 4,01	12,70 12,92
13ba	CH ₃	CH ₃	64	182 – 184	C ₂₃ H ₂₂ F ₃ FeN ₅ O ₂ (513,29)	53,82 53,72	4,32 4,48	13,64 13,44
13bb	CH ₃	Ph	60	245 – 247	C ₂₈ H ₂₄ F ₃ FeN ₅ O ₂ (575,36)	58,45 58,13	4,20 4,37	12,17 12,16
13bc	CH ₃	Fur-2-ila	63	204 - 206	C ₂₆ H ₂₂ F ₃ FeN ₅ O ₃ (565,32)	55,24 54,87	3,92 3,95	12,39 12,21

3.5.6. Identificação Espectroscópica dos Compostos 13aa-bc

A identificação dos compostos **13aa-bc** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-ESI-MS/MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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

O espectro de RMN ^1H do composto 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bb**) (Figura 40) apresenta um singlete em 9,92 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH). Em 8,68 ppm observa-se um singlete referente ao H-2(Py). Observa-se um dubleto referente ao hidrogênio H-4(Py) em 8,13 ppm, com $J=8$ Hz. Em 7,95 ppm observa-se o sinal do hidrogênio da hidroxila. Os hidrogênios da fenila aparecem como singletos em 7,75 e 7,49 ppm, com 2 e 3 hidrogênios, respectivamente. Observa-se um dubleto referente ao hidrogênio H-5(Py) em 7,23 ppm, com $J=8$ Hz. Os hidrogênios característicos do ferroceno apresentam-se como singletos em 4,69; 4,36 e 4,18 ppm, com 2, 2 e 5 hidrogênios respectivamente. Dois dubletos em 3,92 e 3,60 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento $J_{\text{H}_4, \text{H}_4'} = 18$ Hz; e, por fim, um singlete em 2,25 ppm da metila ligada ao carbono da dupla ligação com o nitrogênio.

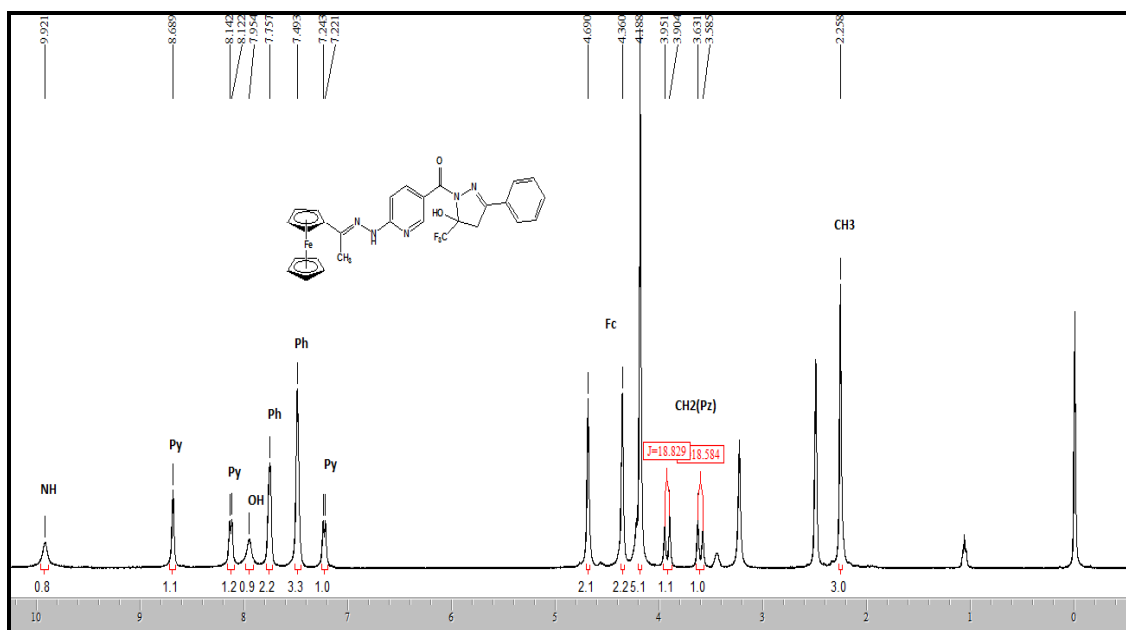


Figura 40. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bb**) (Figura 41) apresenta sinal em 164,8 ppm referente ao carbono carbonílico. Os carbonos C-6, C-2 e C-4 da piridina apresentam sinal em 158,6; 151,5 e 150,2 ppm, respectivamente. Em 148,1 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C-3(Pz). O carbono metínico apresenta sinal em 139,1 ppm. Os sinais que aparecem em 130,3; 129,9; 128,5 e 126,2 ppm são referentes aos carbonos da fenila. O carbono do CF_3 , apresenta um sinal em forma de quarteto em 123,0 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 286$ Hz, e o carbono C-5(Pz) apresenta outro quarteto em 92,0 ppm com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 34$ Hz. Em 120,1 ppm observa-se o sinal do carbono C-3(Py) e em 104,8 ppm do carbono C-5(Py). O ferroceno apresenta seus carbonos em 84,2; 69,0; 68,6 e 66,2 ppm. O carbono C-4(Pz) apresenta seu sinal em 43,6 ppm e a metila em 14,2 ppm.

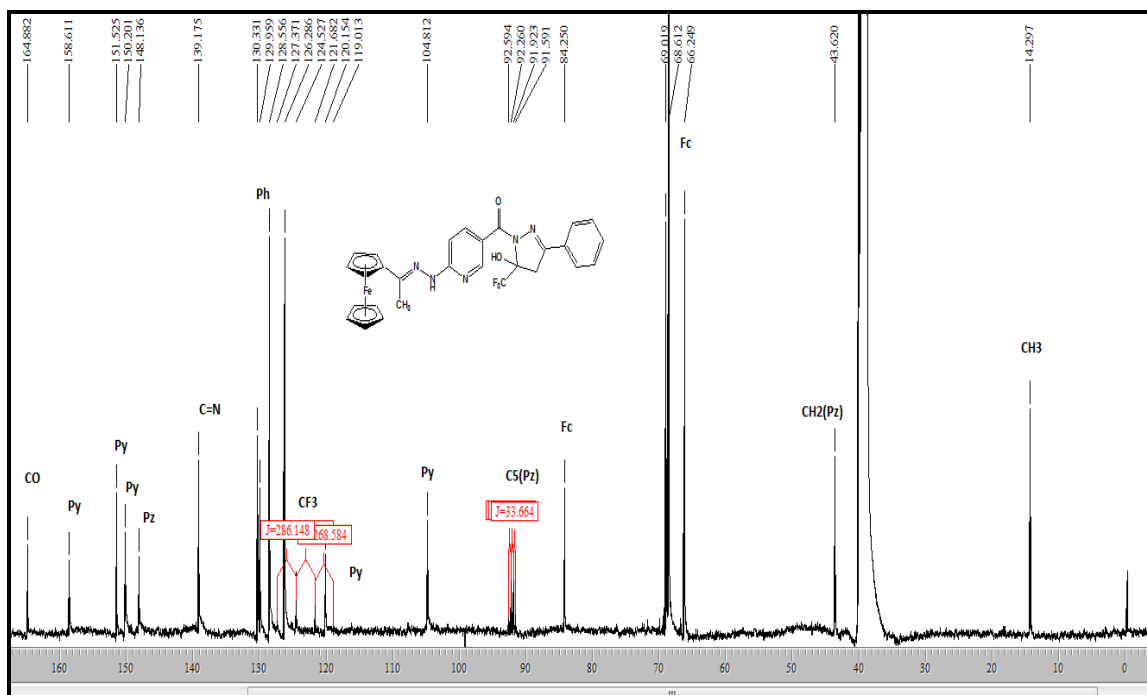


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bb**).

3.5.6.2. Espectrometria de Massas

Os compostos sintetizados foram inicialmente caracterizados através da inserção direta ESI-MS no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

a presença de $[M+H]^+$, característico desta técnica. A seguir, o íon pai $[M+H]^+$ do composto foi utilizado para análise no modo *íon produto* (MS/MS) (Figura 42).

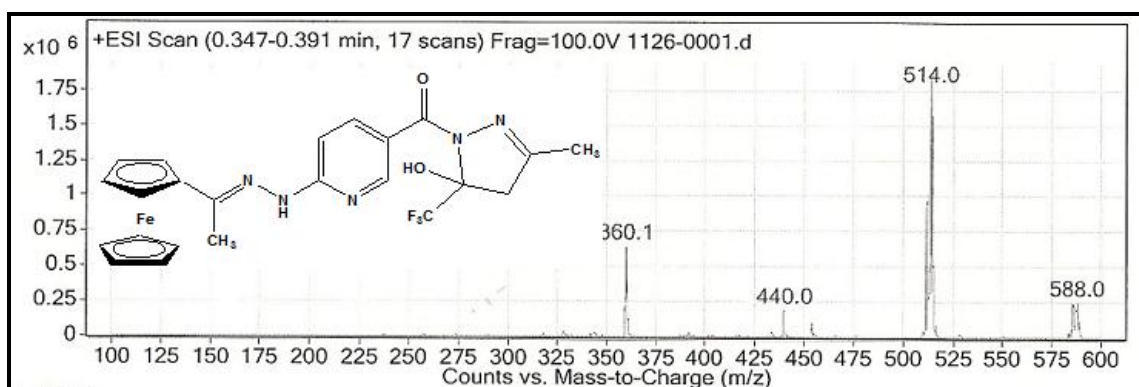


Figura 42. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13ba**).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **13aa-bc**, estão descritos na Tabela 31. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (ESI-MS/MS) desta tese.

Tabela 31. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ESI-MS/MS dos compostos **13aa-bc**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI) m/z
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	
13aa	11,04 (s, 1H, NH); (s, 1H, Py); 7,93 – 8,02 (m, 2H, Py + H _{vin}); 7,76 (s, 1H, OH); 7,08 – 7,12 (m, 1H, Py); 4,64 (s, 2H, Fc); 4,40 (s, 2H, Fc); 4,20 – 4,30 (m, 5H, Fc); 3,48 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4'); 3,09 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4).	8,55 153,7 (Py); 150,0 (C3 – PZ); 141,8 (Py); 138,9 (C=N); 123,0 (q, $^1J = 285$ Hz, CF ₃); 119,7 (Py); 104,1 (Py); 91,2 (q, $^2J = 32$ Hz, C5 – PZ); 79,7 (Fc); 79,1 (Fc); 69,6 (Fc); 69,2 (Fc); 68,9 (Fc); 68,4 (Fc); 67,0 (Fc); 66,5 (Fc); 46,9 (CH ₂ – PZ); 14,8 (CH ₃ – PZ).	164,9 (CO); 157,6 (Py); 153,7 (Py); 150,0 (C3 – PZ); 141,8 (Py); 138,9 (C=N); 123,0 (q, $^1J = 285$ Hz, CF ₃); 119,7 (Py); 104,1 (Py); 91,2 (q, $^2J = 32$ Hz, C5 – PZ); 79,7 (Fc); 79,1 (Fc); 69,6 (Fc); 69,2 (Fc); 68,9 (Fc); 68,4 (Fc); 67,0 (Fc); 66,5 (Fc); 46,9 (CH ₂ – PZ); 14,8 (CH ₃ – PZ).		[(M + H) ⁺ , 500].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 31. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **13aa-bc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
13ab	9,90 (s, 1H, NH); 8,67 (s, 1H, Py); 8,26 (s, 1H, OH); 8,09 – 8,13 (m, 1H, Ph); 7,94 – 7,96 (m, 1H, Py); 7,49 – 7,75 (m, 3H, Ph); 7,49 (s, 1H, H _{vin}); 4,64 (s, 2H, Fc); 4,39 – 4,43 (m, 2H, Fc); 4,21 – 4,23 (m, 5H, Fc); 3,90 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4'); 3,60 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4).	164,6 (CO); 157,5 (Py); 151,2 (Py); 141,8 (Py); 141,4 (PZ); 138,9 (C=N); 130,0 (Ph); 129,6 (Ph); 128,2 (Ph); 127,0 (Ph); 122,5 (q, $^1J = 285$ Hz, CF ₃); 119,6 (Py); 104,6 (Py); 91,8 (q, $^2J = 33$ Hz, C5 – PZ); 79,6 (Fc); 78,6 (Fc); 69,4 (Fc); 68,9 (Fc); 68,3 (Fc); 68,2 (Fc); 66,8 (Fc); 66,3 (Fc); 43,3 (CH ₂ – PZ).	164,4 (CO); 157,3 (Py); 147,5 (Py); 145,2 (Furila); 144,7 (Furila); 142,6 (Furila); 141,9 (Py); 141,6 (Furila); 139,0 (C=N); 120,7 (q, $^1J = 284$ Hz, CF ₃); 114,0 (Py); 111,6 (Furila); 91,3 (q, $^2J = 34$ Hz, C5 – PZ); 79,5 (Fc); 78,9 (Fc); 78,9 (Fc); 69,4 (Fc); 69,0 (Fc); 68,8 (Fc); 68,3 (Fc); 66,9 (Fc); 66,4 (Fc); 46,3 (CH ₂ – PZ).	[(M + H) ⁺ , 562].	
13ac	9,90 (s, 1H, NH); 8,62 – 8,66 (m, 1H, Py); 8,05 – 8,10 (m, 1H, Py); 7,94 – 7,95 (m, 1H, Furila); 7,87 (s, 1H, H _{vin}); 7,12 – 7,14 (m, 1H, Py); 7,06 (s, 1H, Furila); 6,67 (s, 1H, Furila); 4,64 – 4,66 (m, 2H, Fc); 4,40 – 4,43 (m, 2H, Fc); 4,21 – 4,23 (m, 5H, Fc); 3,82 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4'); 3,48 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 19$ Hz, 1H, H4).	164,4 (CO); 157,3 (Py); 147,5 (Py); 145,2 (Furila); 144,7 (Furila); 142,6 (Furila); 141,9 (Py); 141,6 (Furila); 139,0 (C=N); 120,7 (q, $^1J = 284$ Hz, CF ₃); 114,0 (Py); 111,6 (Furila); 91,3 (q, $^2J = 34$ Hz, C5 – PZ); 79,5 (Fc); 78,9 (Fc); 78,9 (Fc); 69,4 (Fc); 69,0 (Fc); 68,8 (Fc); 68,3 (Fc); 66,9 (Fc); 66,4 (Fc); 46,3 (CH ₂ – PZ).	164,4 (CO); 157,3 (Py); 147,5 (Py); 145,2 (Furila); 144,7 (Furila); 142,6 (Furila); 141,9 (Py); 141,6 (Furila); 139,0 (C=N); 120,7 (q, $^1J = 284$ Hz, CF ₃); 114,0 (Py); 111,6 (Furila); 91,3 (q, $^2J = 34$ Hz, C5 – PZ); 79,5 (Fc); 78,9 (Fc); 78,9 (Fc); 69,4 (Fc); 69,0 (Fc); 68,8 (Fc); 68,3 (Fc); 66,9 (Fc); 66,4 (Fc); 46,3 (CH ₂ – PZ).	[(M + H) ⁺ , 552].	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 31. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **13aa-bc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
13ba	9,86 (s, 1H, NH); 8,57 (s, 1H, Py); 8,00 – 8,03 (m, 1H, Py); 7,64 (s, 1H, OH); 7,15 – 7,18 (m, 1H, Py); 4,67 (s, 2H, Fc); 4,35 (s, 2H, Fc); 4,17 (s, 5H, Fc); 3,46 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4'); 3,10 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4); 2,24 (CH ₃), 2,01 (CH ₃ – PZ).	164,4 (CO); 157,3 (Py); 153,6 (Py); 148,5 (PZ); 140,2 (Py); 138,9 (C=N); 122,6 (q, $^1J = 289$ Hz, CF ₃); 119,9 (Py); 105,1 (Py); 90,9 (q, $^2J = 30$ Hz, C5 – PZ); 78,7 (Fc); 68,8 (Fc); 68,2 (Fc); 65,9 (Fc); 46,5 (CH ₂ – PZ); 14,4(CH ₃); 13,9 (CH ₃).	[(M + H) ⁺ , 514].		
13bb	9,92 (s, 1H, NH); 8,68 (s, 1H, Py); 8,12 – 8,14 (m, 1H, Py); 7,95 (s, 1H, OH); 7,75 (s, 2H, Ph); 7,49 (s, 3H, Ph); 7,22 – 7,24 (m, 1H, Py); 4,69 (s, 2H, Fc); 4,36 (s, 2H, Fc); 4,18 (s, 5H, Fc); 3,92 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4'); 3,60 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4); 2,25 (s, 3H, CH ₃).	164,8 (CO); 158,6 (Py); 151,5 (Py); 150,2 (Py); 148,1 (PZ); 139,1 (C=N); 130,3 (Ph); 129,9 (Ph); 128,5 (Ph); 126,2 (Ph); 123,1 (q, $^1J = 286$ Hz, CF ₃); 120,1 (Py); 104,8 (Py); 92,0 (q, $^2J = 34$ Hz, C5 – PZ); 84,2 (Fc); 69,0 (Fc); 68,6 (Fc); 66,2 (Fc); 43,6 (CH ₂ – PZ); 14,2 (CH ₃).	[(M + H) ⁺ , 576].		

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 31. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {H} e ESI-MS/MS dos compostos **13aa-bc** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(ESI)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
13bc	9,87 (s, 1H, NH); 8,65 (s, 1H, Py); 8,07 – 8,09 (m, 1H, Py); 7,97 (s, 1H, OH); 7,87 (s, 1H, Furila); 7,19 – 7,21 (m, 1H, Py); 7,05 (s, 1H, Furila); (s, 1H, Furila); 4,68 (s, 2H, Fc); 4,35 (s, 2H, Fc); 4,18 (s, 5H, Fc); 3,82 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4'); 3,48 (d, 1H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18$ Hz, 1H, H4); 2,25 (s, 3H, CH ₃).	164,9 (CO); 158,5 (Py); 150,1 (Py); 148,4 (Furila); 145,6 (Furila); 145,0 (Py); 143,0 (PZ); 139,2 (C=N); 123,0 (q, $^1J = 286$ Hz, CF ₃); 120,1 (Py); 114,3 (Furila); 112,0 (Furila); 105,0 (Py); 91,6 (q, $^2J = 33$ Hz, C5 – PZ); 84,2 (Fc); 69,1 (Fc); 68,7 (Fc); 66,3 (Fc); 43,5 (CH ₂ – PZ); 14,4 (CH ₃).	[(M + H) ⁺ , 566].		

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁵⁷ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1. Reagentes

- 1-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**8**);
- Acetais sintetizados e purificados, conforme técnicas descritas;
- Ácido 4-toluenossulfônico diidratado (Sigma-Aldrich);
- Ácido clorídrico P.A. (Synth, Merck);
- Aldeídos em geral;
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Carbonato de potássio anidro;
- Carbonato de Sódio Anidro;
- Cetonas em geral;
- Cloreto de tionila (Synth);
- Hidrazida 6-Hidrazinonicotínica;
- Hidróxido de sódio;
- Piridina (Merck);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma-Aldrich);
- Ortoacetato de trietila (Sigma-Aldrich);

4.1.2. Solventes

- Acetona (Vetec);
- Água destilada;
- Álcool Etílico (Vetec);
- Álcool Metílico (Vetec);

- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Diclorometano (Vetec);
- Piridina.

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

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

Os dados de ¹H, ¹³C {¹H} e HMQC, verificados no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou acetona deuterada, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D; largura de pulso 9,9 μs para (¹H) e 19,5 μs para (¹³C), tempo de aquisição 3,9 s para (¹H) e 2,8 s para (¹³C); janela espectral 2400 Hz para (¹H) e 11500 Hz para (¹³C); número de varreduras de 8 a 32 para (¹H) e 2000 a 20000 para (¹³C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,03662 para (¹H) e 0,17994 para (¹³C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de ¹H, ¹³C {¹H} e HMQC, registrados no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou acetona deuterada, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D; largura de pulso 8,0 μs para (¹H) e 13,7 μs para (¹³C); tempo de aquisição 6,5 s para (¹H) e 7,6 s para (¹³C); janela espectral 4800 Hz para (¹H) e 23000 Hz para (¹³C); número de varreduras de 8 a 32 para (¹H) e 2000 a 20000 para (¹³C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto

4. MATERIAL E MÉTODOS

igual a 0,14648 para (^1H) e 0,74252 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

4.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFER REICHERT THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

4.2.3. Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (GC/MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de Ph, Me Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C-(30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250°C; seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C, realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

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

4.2.4. Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (LC/MS/MS)

As análises por cromatografia líquida foram realizadas através de Cromatografia Líquida acoplada a detector de massas em série (LC-MS/MS), modelo Agilent Triplo Quadrupolo, com ionização por eletrospray (ESI), foram realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria. O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (*jetstream*) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar foi mantida em + 3500V. A temperatura da fonte foi de 300 °C com um fluxo de 5 L/min. A temperatura do *jetstream* foi de 250°C com um fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram injetadas com amostrador automático, em volume de 1 μL . Os dados foram adquiridos no modo *scan*, na faixa *m/z* 50-500 e no modo íon produto (*product ion*) MS/MS.

4.2.5. Análise elementar

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

4.2.6. Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97. 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 restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.

4.2.7. Cálculos Teóricos

Todos os cálculos DFT (Density Functional Theory) foram realizados no pacote de programas Gaussian 09, sendo o método DFT B3LYP associado com a base cc-pVDZ o nível de teoria empregado. As estruturas dos isômeros foram otimizadas e cálculos de frequência foram realizados para comprovar que as estruturas se encontram em mínimos de energia.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese dos Ácidos 6-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]nicotínicos (3a-e)

À uma solução de 2-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridinas (**2a-e**) (1 mmol) em uma mistura de etanol:água (7:3 v/v) (10 mL), sob agitação magnética, a temperatura ambiente (20 – 25°C), foi adicionado, gota-a-gota de uma solução de NaOH 2,5M (5 mL). A mistura foi refluxada por 20h. Após o tempo reacional, a mistura foi resfriada (< 5°C), e neutralizada com HCl 37%. Os sólidos **3a-e** foram filtrados em funil de Buchner, lavados com água destilada gelada (20 mL) e secos sob pressão reduzida em dessecador contendo P₂O₅.

4.3.2. Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]metila (4a-e)

Os ácidos pirazolil-nicotínicos **3a-e** (1 mmol) foram adicionados à uma solução de metanol (10 mL) e SOCl₂ (1,1 mL, 15 mmol) a 0°C e sob agitação magnética. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24h. Os sólidos **4a-e** foram isolados por filtração em funil de Büchner, lavados com metanol gelado, secos sob pressão reduzida em dessecador contendo P₂O₅. Para o caso específico de **4b** uma recristalização em acetona foi ainda necessária. Os metil-ésteres obtidos foram todos isolados na forma de cloridratos.

4.3.3. Síntese de 3-Metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (5)

Uma mistura de hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) (0,167g, 1 mmol) e ortoacetato de trietila (6 mmol) foi mantida sob agitação, em refluxo por 16 h. Após o período reacional, o excesso de ortoacetato de trietila foi removido em rotaevaporador a pressão reduzida. O produto **5** foi obtido como sólido, e seco sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅.

4.3.4. Síntese de 6-(2-aril/heteroarilmetilidenohidrazinil)nicotinohidrazidas (7a-g)

4. MATERIAL E MÉTODOS

Uma mistura de hidrazida 6-hidrazidanicotínica (0,167g, 1 mmol) e aril/heteroarilaldeídos (1 mmol), em relação molar de 1:1, diluídos em etanol (15 mL), foi mantida sob agitação por 7 h, a temperatura de 60 °C. Os produtos **7a-g** precipitaram durante o período reacional. Logo após foram filtrados em funil de Büchner, lavados com etanol gelado e secos sob vácuo em dessecador contendo P₂O₅. Os produtos **7a-g** foram isolados na forma de sólidos estáveis ao ar, nas colorações branca, amarela e marrom.

4.3.5. Síntese de Acetais – procedimento geral

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

4.3.6. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**8a-c**)

Método A: A partir do enoléter (**8a**)

À uma solução do enol éter (metoxipropeno) (2,8 mL, 30 mmol) e piridina (2,4 mL, 30 mmol) em clorofórmio (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (4,15 mL, 30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e após com água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador à pressão reduzida e o produto **8a** foi purificado através de destilação, sob pressão reduzida.

Método B: A partir de acetais (8b-c)

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (4,8 mL, 60 mmol) em clorofórmio (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (8,3 mL, 60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e após com água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido em rotaevaporador à pressão reduzida. Os produtos **8b-c** foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.7. Síntese de 5-[(3-Alquil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aryl/heteroarylaldeído hidrazonas (9aa-cc)

À uma solução da respectiva 4-alkil[aryl(heteroaryl)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-ona (**8a-c**) (1 mmol) em 15 mL de metanol, adicionou-se a respectiva 6-[2-aryl/heteroarylmethylidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**7a-c**) (1 mmol), na relação molar de 1:1. A mistura reacional foi agitada por 4 h à temperatura de refluxo. Após esse período, os produtos **9aa-cc** foram filtrados em funil de Buchner, lavados com etanol gelado e secos em dessecador contendo P₂O₅ sob vácuo. Os produtos foram isolados na forma de sólidos puros e estáveis ao ar, nas colorações branca e amarelada.

4.3.8. Síntese de 2-[5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzaldeído hidrazona (10e)

Uma mistura de 6-[2-(4-clorobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (**7e**) (0,289g, 1 mmol) e ortoacetato de trietila (1,1mL, 6 mmol) foi mantida sob agitação magnética, sob refluxo por 16 h. Após o período reacional, o excesso de ortoacetato de trietila foi removido por rota-evaporação à pressão reduzida. O produto **10e** foi obtido como sólido de coloração marrom, e seco sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅.

4.3.9. Síntese de 6-[2-Ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazidas (12a-b)

Método para composto **12a**:

À uma solução de hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) (0,167g, 1mmol) e carboxaldeídoferroceno (**11a**) (0,214g, 1 mmol) em 15 mL de etanol, foi agitada por 7 h a temperatura de 60 °C. O produto **12a** foi obtido como sólido marrom, retirado do meio reacional através de filtração em funil de Büchner, lavado com etanol gelado e seco sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅.

Método para o compostos **12b**:

À uma solução de hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) (0,167g, 1 mmol) e acetilferroceno (**11b**) (0,228g, 1 mmol) em 15 mL de etanol gelado, adicionou-se 4 gotas de ácido acético glacial, e a mistura foi então agitada magneticamente por 6 h sob refluxo. O produto **12b** foi filtrado em funil de Büchner, lavado com etanol gelado e seco sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅. O produto **12b** foi obtido como sólido marrom.

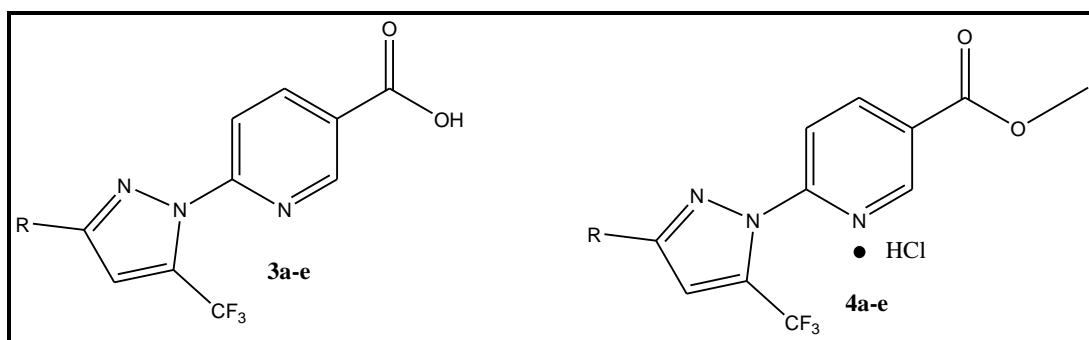
4.3.10. Síntese de 5-[(3-alkil/aril/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno hidrazona (**13aa-bc**)

Uma solução da respectiva 4-alkil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-ona (**8a-c**) (1 mmol) e 6-[2-ferrocenilmetil(etil)idenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12a-b**) (1 mmol) em 15 mL de etanol foi refluxada por 4 h. Após o período reacional, os produtos (**13aa-bc**) foram filtrados em funil de Buchner, lavados com etanol gelado e secos sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅. Os produtos apresentaram-se como sólidos de coloração marrom.

5. CONCLUSÃO

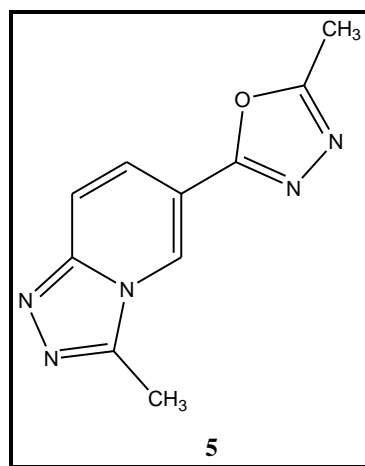
Considerando-se os objetivos propostos para a realização deste trabalho, analisando-se os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- Após um estudo sobre as reações de hidrólise para ligações amídicas [C(O)-N] nos compostos 2-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridinas (**2a-e**), obteve-se ácidos pirazolil-nicotínicos (**3a-e**) com rendimentos entre 70 – 95%. Em um passo subsequente, estes ácidos sofrem esterificação, resultando nos respectivos metil ésteres derivados (**4a-e**), com rendimentos de 57 – 84%.



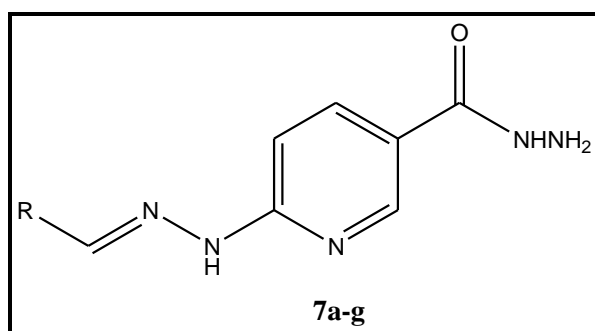
Estruturas genéricas dos ácidos pirazolil-nicotínicos (**3a-e**) e dos respectivos metil ésteres (**4a-e**).

- Na tentativa de realizar reações quimiosseletivas no reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica foram realizadas reações com ortoacetato de trietila e aril/heteroarilaldeídos. Ao utilizar o ortoacetato de trietila obteve-se exclusivamente o heterociclo 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (**5**) com 82% de rendimento e sem a diferenciação almejada, uma vez que o ortoacetato de trietila é altamente reativo não permitindo a ciclização apenas em um dos centros nucleofílicos.



Estrutura do composto 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4] triazolo [4,3-a] piridina (**5**)

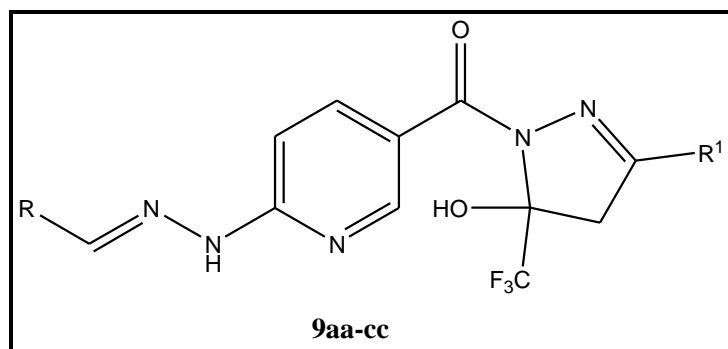
- As reações, nas quais foram utilizados os aril/heteroarilaldeídos, proporcionaram o desenvolvimento de uma rota simples e eficiente na qual a quimiosseletividade do reagente hidrazida 6-hidrazinonicotínica (**1**) pode ser observada, pois favoreceu a diferenciação da reatividade dos dois centros nucleofílicos conduzindo a obtenção de 6-[2-aryl/heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazidas (**7a-g**), com rendimentos entre 64 – 94%. As estruturas obtidas são inéditas e possuem na posição 6 do anel piridínico uma função hidrazona, e na posição 3 uma hidrazida livre, favorecendo a possibilidade para outras modificações químicas.



Estrutura genérica dos compostos 6-[2-aryl/heteroarilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazidas (**7a-g**).

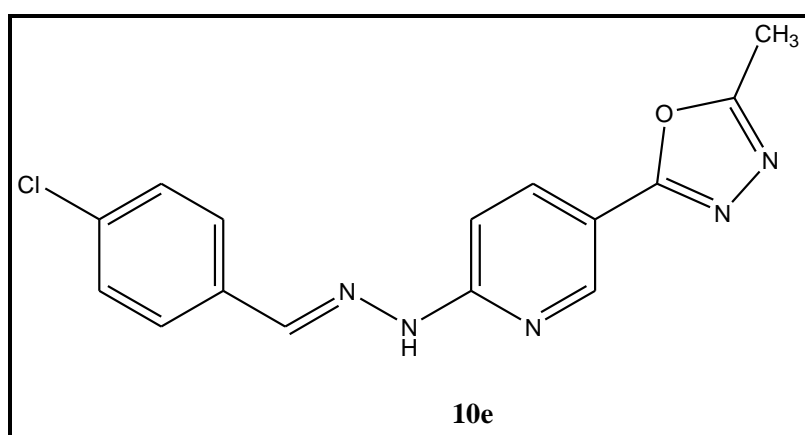
5. CONCLUSÃO

- Os compostos 6-[2-aryl/heteroarilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazidas (**7a-c**) foram passíveis de uma reação de ciclocondensação pois apresentam uma função hidrazida livre. Esta função frente a 4-alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**8a-c**), conduziu com sucesso à 5-[(3-alkil/aryl/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aryl/heteroarilaldeído hidrazonas (**9aa-cc**) com rendimentos entre 45 – 83%.



Estrutura genérica dos compostos 5-[(3-alkil/aryl/heteroaril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]aryl/heteroarilaldeído hidrazonas (**9aa-cc**).

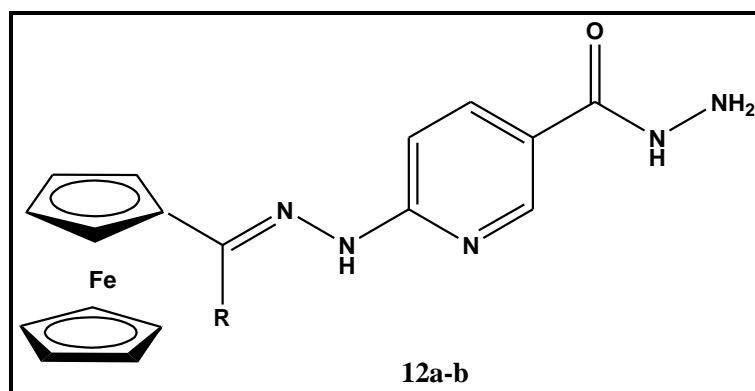
- A síntese de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzaldeído (**10e**) demonstrou a versatilidade do composto 6-[2-clorobenzilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**7e**) frente ao ortoacetato de trietila; produto de uma reação de ciclocondensação do tipo [4 + 1].



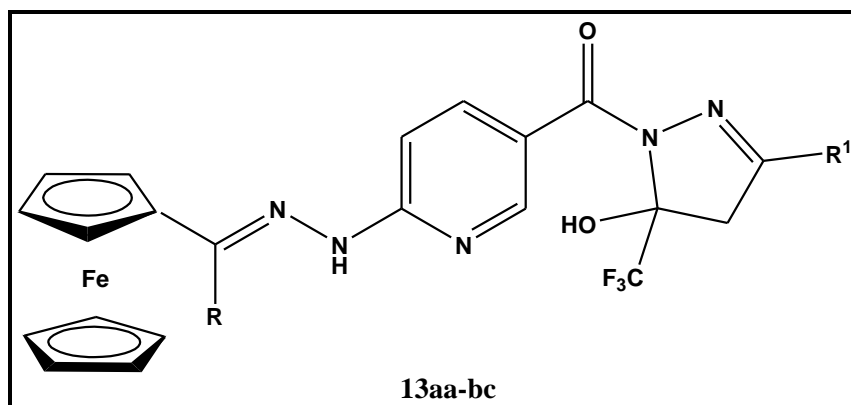
Estrutura do composto 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzaldeído (**10e**).

5. CONCLUSÃO

- A inserção do grupo ferroceno em alguns compostos orgânicos descritos nesta tese ocorreu de forma efetiva através da síntese de 6-[2-ferrocenilmetil (etil) idenohidrazinil] nicotino-hidrazidas (**12a-b**) e 5-[(3-alkil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] ferrocenocarboxaldeído/acetilferroceno hidrazonas (**13aa-bc**), com rendimentos entre 58 – 72% e 52 – 79%, respectivamente.



Estrutura genérica dos compostos 6-[2-ferrocenilmetil (etil) idenohidrazinil] nicotino-hidrazidas (**12a-b**).



Estrutura genérica dos compostos 5-[(3-alkil/aryl/heteroaryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il] ferrocenocarboxaldeído/ acetilferroceno hidrazonas (**13aa-bc**).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Padwa, A.; Murphree, S. S.; Gribble, G. W.; Gilchrist, T. L. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **2002**.
2. Hayen, A.; Schmitt, M. A.; Ngassa, F. N.; Thomasson, K. A.; Gellman, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 505.
3. Staude, V. E. *Angew Makromolekulare Chemie* **1970**, *13*, 163.
4. Awazu, K.; Roorda, S.; Brebner, J. L.; Ishii, S.; Kunihiro, K. S. *Jpn J. Appl. Phys.* **2002**, *42*, 3950.
5. <http://www.imshealth.com>, acessado em 25.10.2011.
6. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
7. (a) Lednecer, D.; Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-4. (b) Arriba, A.F.; Gómez-Casajús, L.A.; Cavalcante, F.; Almansa, C; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
8. Park, P. Y.; Lee, M. J.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8799.
9. (a) Carlson, L. A. *J. Interm. Med.* **2005**, *258*, 94. (b) Hudson, M. R.; Allis, D. G.; Hudson, B. S. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *473*, 81.
10. Everts, S. *Chem. Eng. News* **2008**, *86*, 15.
11. (a) Altschul, R.; Hoffer, A. *Arch. Biochem.* **1955**, *54*, 558. (b) Schimdt, D.; Smenton, A.; Raghavan, S.; Carballo-Jane, E.; Lubell, S.; Cieccko, T.; Holt, T. G.; Wolff, M.; Taggart, A.; Wilsie, L.; Krsmanovic, M.; Ren, N.; Blom, D.; Cheng, K.; McCann, P. E.; Waters, M. G.; Tata, J.; Colletti, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4768. (c) Elvehjem, C. A.; Teply, L. J. *Chem. Rev.* **1943**, *33*, 185. (d) Boatman, P. D.; Richman, J. G.; Semple, G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7653.
12. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.
13. (a) Gaonkar, S. L.; Rai, K. M. L.; Prabhuswamy, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 841. (b) Sahin, G.; Palaska, E.; Ekizoglu, M.; Özalp, M. *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 539.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14. (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984**. (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
15. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed, Porto Alegre; **2001**. (b) Zelenin, K. N. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 519.
16. Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 3,5.
17. Penning, T. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
18. Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1935.
19. Kealy, T.J.; Pauson, P.L. *Nature* **1951**, *168*, 1039.
20. Damljanovic, I.; Vukicevic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Rartkovic, Z.; Joksovic, M. D.; Vukicevic, R.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 1093.
21. Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1.
22. Hanzlik, R. P.; Soine, P.; Soine, W. N. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 424; Zora, M.; Gormen, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5026.
23. Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143.
24. (a) Angelusiu, M.V.; Barbuceanu, S.F., Draghici, C.; Almajan, G. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2055. (b) Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Bakulev, V.A.; *ARKIVOC* **2010**, *i*, 275.
25. (a) Rollas, S. Kucukguzel, S.G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910. (b) Ozkay, Y.; Tunah, Y.; Karaca, H.; Isikdag, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3293. (c) Candéa, A.L.P.; Ferreira, M.L., Pais, K.C.; Cardoso, L.N.F.; Kaiser, C.R.; Hneriques, M.G.M.O.; Lourenço, M.C.S.; Bezerra, F.A.F.M.; Souza, M.V.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6272. (d) Joshi, S.D.; Vagdevi, H.M.; Vaidya, V.P.; Gadaginamath, G.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1989.
26. (a) Sreeja, P.B.; Sreekanth, A.; Nayar, C.R.; Kurup, M.R.P.; Usman, A.; Rasaz, I.A.; Chantrapomma, S.; Fun, H.K. *J. Mol. Struct.* **2003**, *645*, 221. (b) Kuriakose, M.; Kurup, M.R.P.; Suresh, E. *Spectrochim. Acta Part A* **2007**, *66*, 353.
27. (a) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246. (b) Zhao, Y.; Bacher, A.; Illarionov, B.; Fischer, M.; Georg, G.; Ye, Q.; Fanwick, P. E.; Franzblau, S. G.; Wan, B.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5297. (c) Martins

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
28. Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 1109.
- Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications* Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
29. Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
30. Lin, P., Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
31. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270. (c) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226.
32. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016. (d) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340. (e) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1013.
33. (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 24. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; *Química Nova* **1994**, *17*, 298. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (d) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
34. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483. (b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Martins, M. A. P.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (c) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055. (d) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (e) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (f) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira,

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- M. R.; Drekener, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Florres, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055.
35. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2004**, *1*, 391; (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *266*, 100 e referências citadas.
36. Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
37. (a) Huber, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1867**, *141*, 271. (b) Weidel, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1873**, *165*, 328. (c) Laiblin, R. *Ber.* **1877**, 2136.
38. Jones, T. R.; Calvert, A. H.; Jackman, A. L.; Eakin, M. A.; Smithers, M. J.; Betteridge, R. F.; Newell, D. R.; Hayter, A. J.; Stocker, A.; Harland, S. J.; Davies, L. C.; Harrap, K. R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1468.
39. Akama, T.; Shida, Y.; Sugaya, T.; Ishida, H.; Gomi, K.; Kasai, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3461.
40. Bavtesias, V.; Henderson, E. A.; McDonald, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5643.
41. Kajino, M.; Hird, N.; Tarui, N.; Banno, H.; Kawano, Y.; Inatomi, N. *Takeda Pharmaceutical Company Limited*, Int. C07D471/04, JP pat. 008558, 2005.
42. Reddy, P. M.; Shanker, K.; Rohini, R.; Sarangapani, M.; Ravinder, V. *Spectrochim. Acta Part A* **2008**, *70*, 1231.
43. (a) Hosangadi, B. D.; Dave, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6375. (b) Boovanahalli, S. K.; Jin, X.; Jin, Y.; Kim, J.; Dat, N.; Hong, Y.; Lee, J.; Jung, S.; Lee, K.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6305.
44. Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1148.
45. Wagner, E.; Al-Kadasi, K.; Zimecki, M.; Sawka-Dobrowolska, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2498.
46. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
47. Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.
48. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossato, M.; Sant`anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
49. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2009**, *ii*, 174.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

50. Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *ARKIVOC* **2010**, *i*, 275.
51. Xia, Y.; Fan, C.D.; Zhao, B.X.; Zhao, J.; Shin, D.S.; Miao, J.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2347.
52. Kumar, R.; Nair, R.R.; Dhiman, S.S.; Prakash, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2260.
53. Ji, B.; Du, Q.; Ding, K.; Li, Y.; Zhou, Z. *Polyhedron* **1996**, *15*, 403.
54. Mahajan, A.; Kremer, L.; Louw, S.; Guéradel, Y.; Chibale, K.; Biot, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2866.
55. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. Processo de Síntese de ácidos Pirazoli-nicotínicos e Metil Ésteres Derivados, depositada no INPI com número de protocolo: 016110005976, 2011.
56. Du, X.; Guo, C.; Hansell, E.; Doyle, P.S.; Caffrey, C.R.; Holler, T.P.; McKerrow, J.H.; Cohen, F.E. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2695.
57. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
58. Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
59. Kudelko, A.; Zielinki, W. *ARKIVOC* **2009**, *xiv*, 1.
60. Montazeri, N.; Rad-Moghadan, K. *Chin. Chem. Letters* **2008**, *19*, 1143.

ANEXO I

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos obtidos e citados na Tese

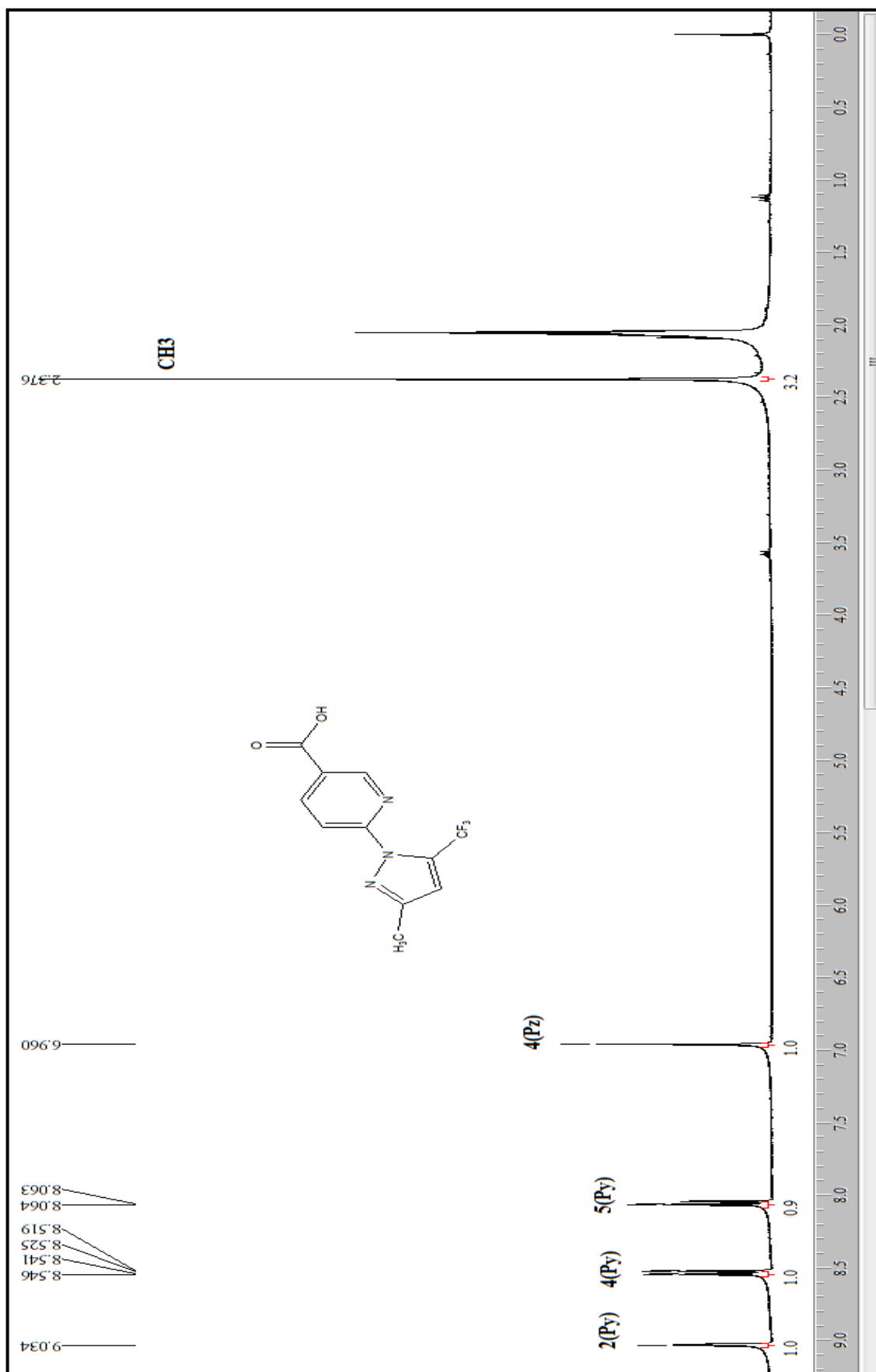


Figura 43 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Ácido 6-(5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-1-il)nicotínico(**3a**) em acetona- d_6 .

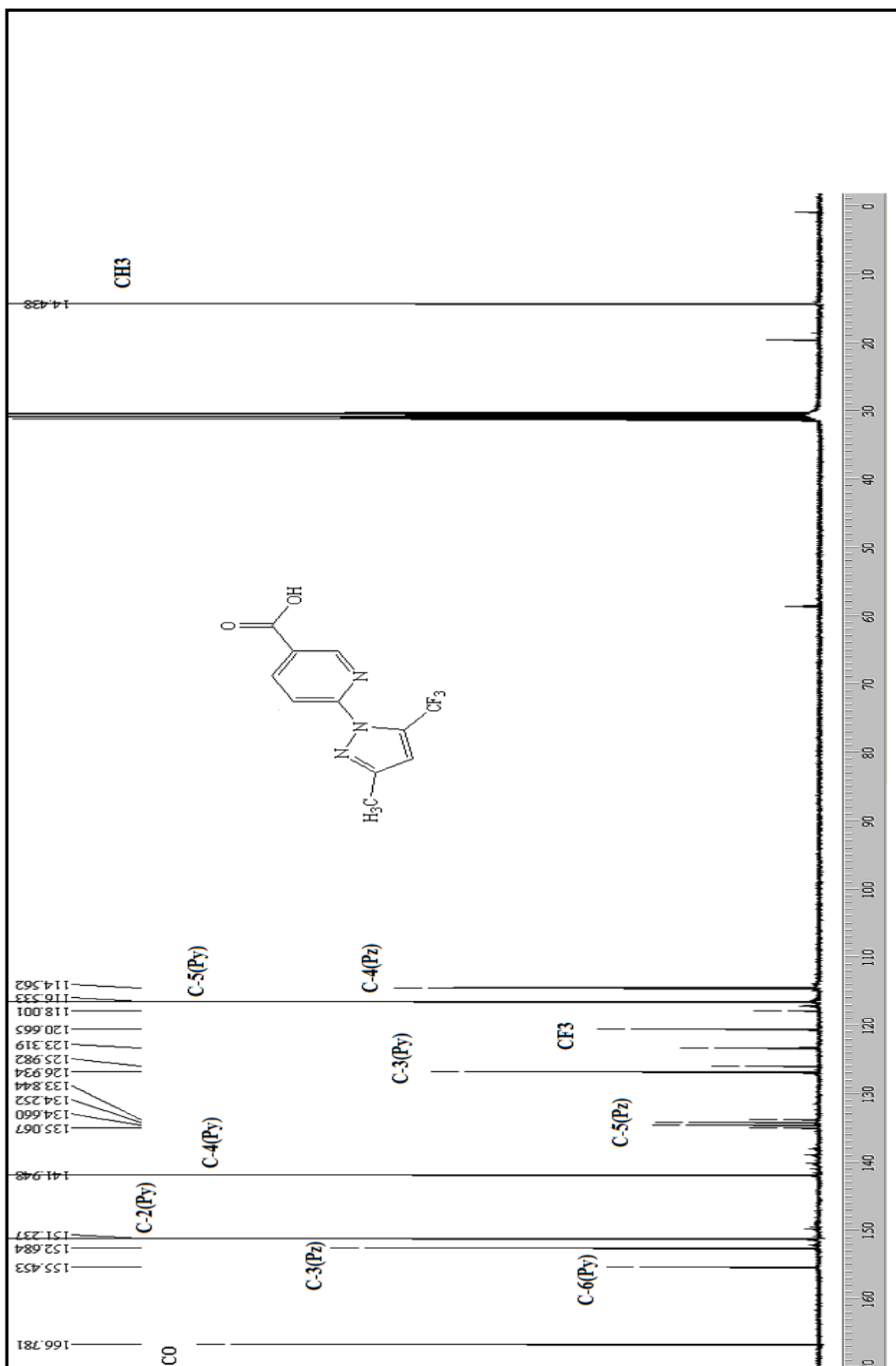


Figura 44 – Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Ácido 6-(5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-1-il)nicotínico(3a) acetona- d_6 .

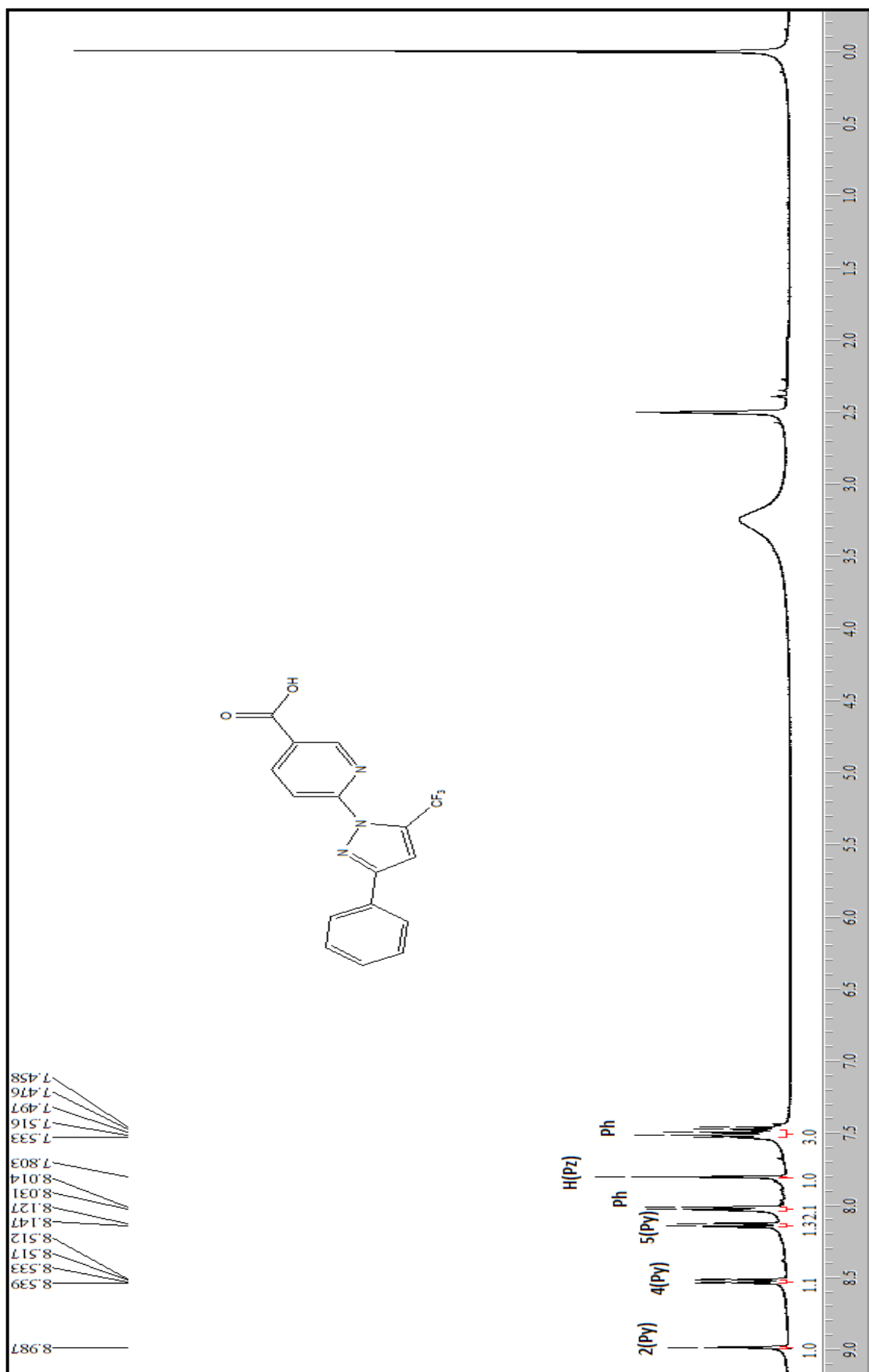


Figura 45 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)nicotínico (**3b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

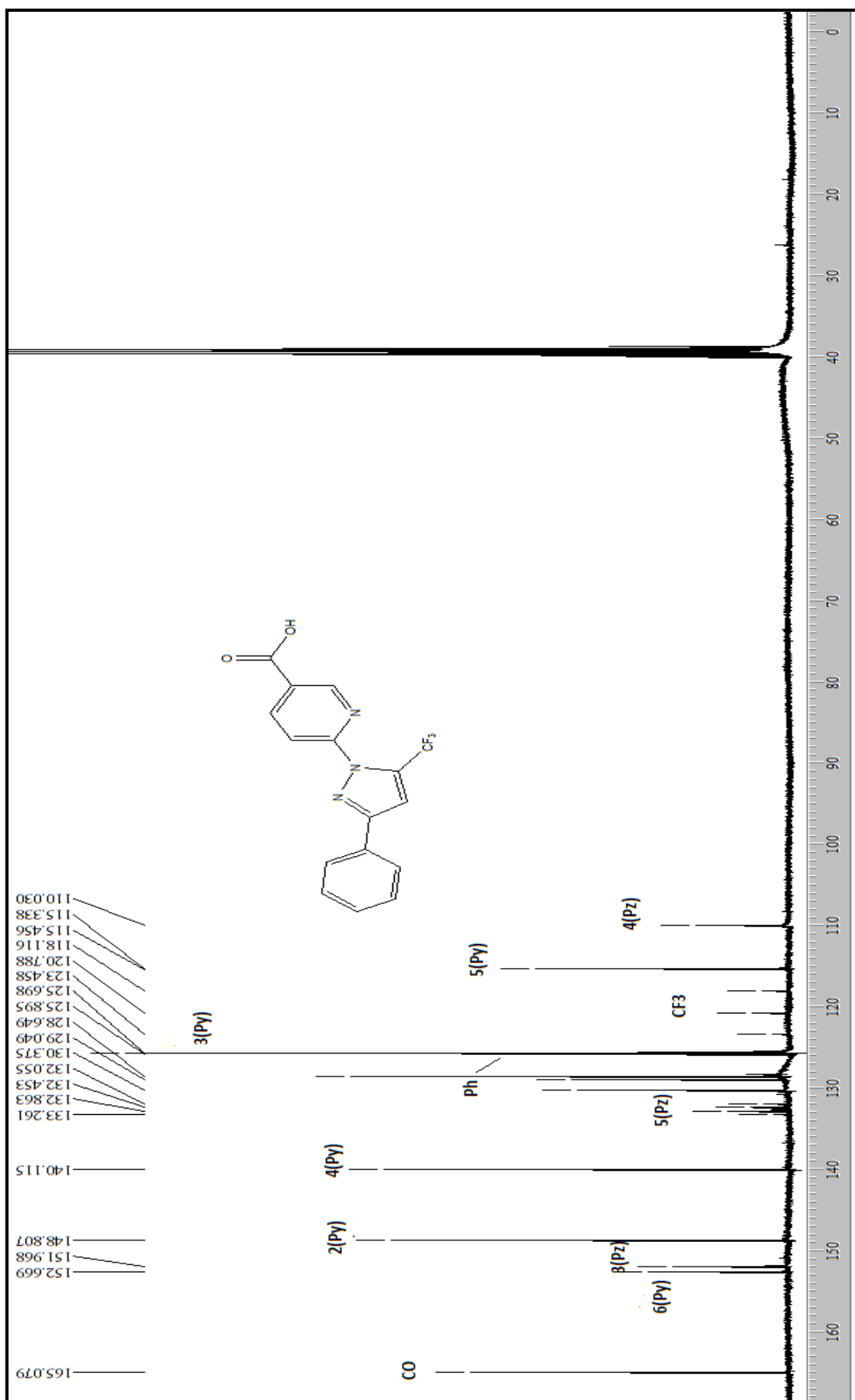


Figura 46 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Ácido 6-(3-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)nicotínico (**3b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

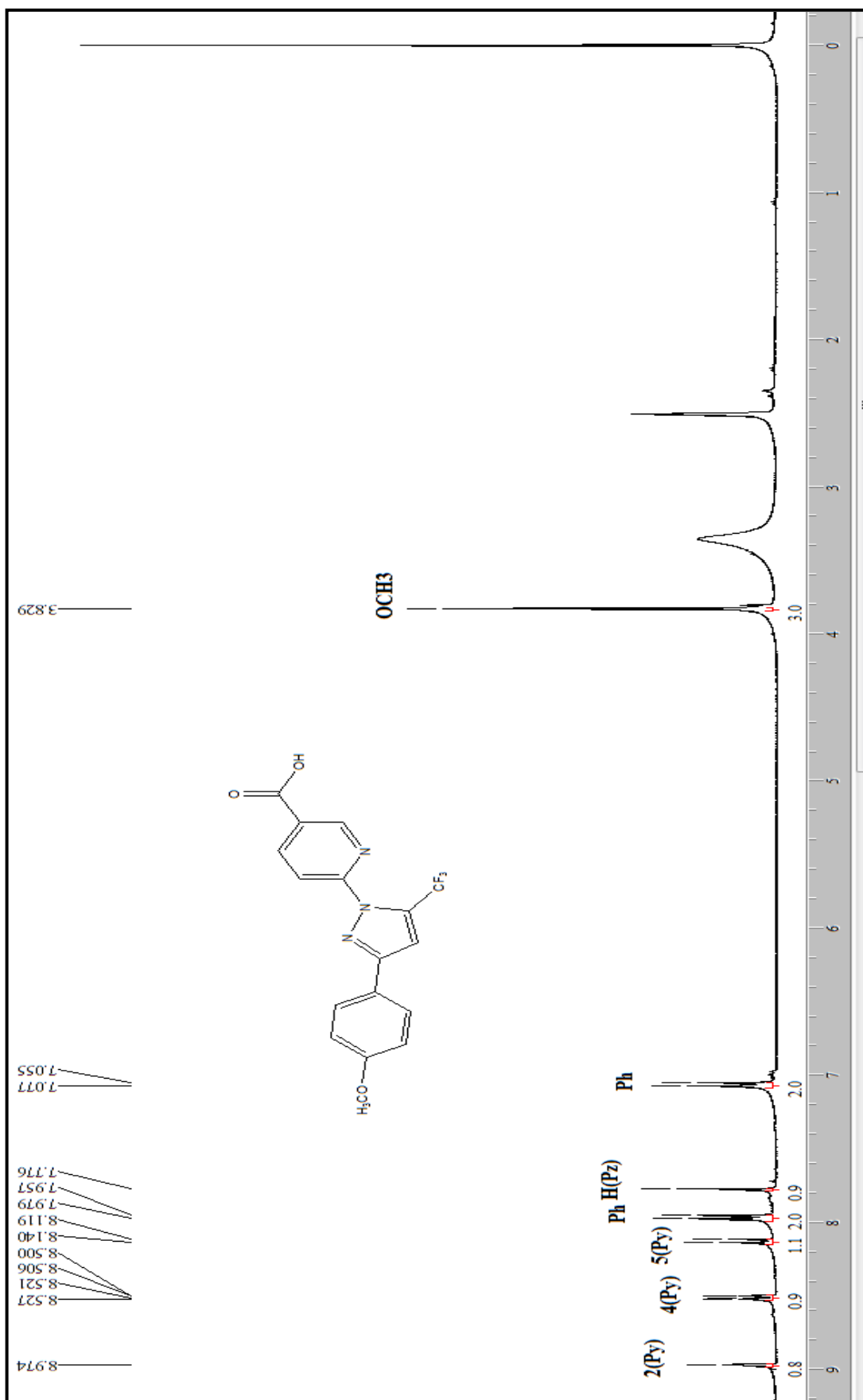


Figura 47 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-1-il]nicotínico (**3c**) em $\text{DMSO-}d_6$.



Figura 48 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Ácido 6-[5-trifluorometil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-1-il]nicotínico (**3c**) em $\text{DMSO-}d_6$.

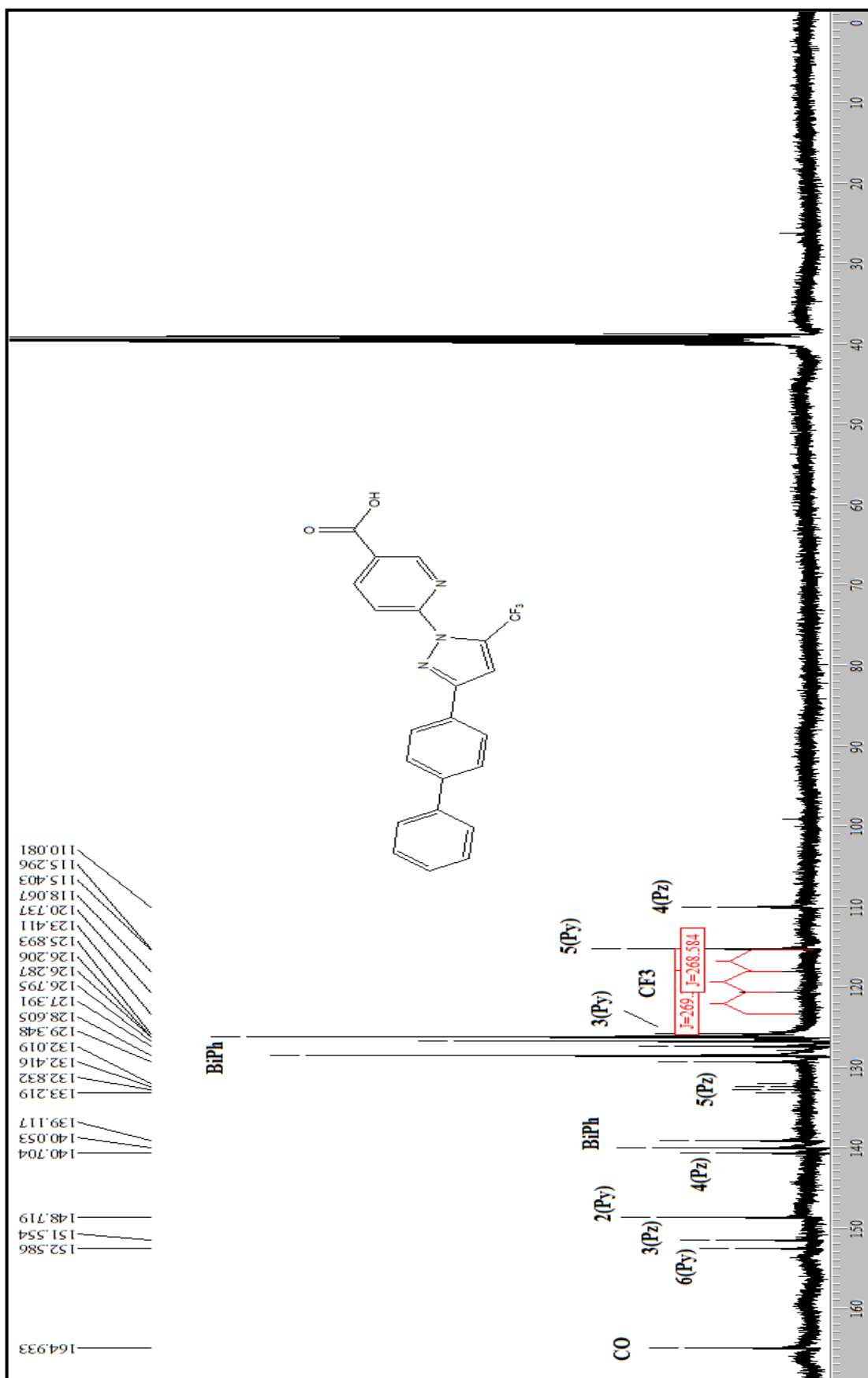


Figura 50 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Ácido 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-1-il) nicotínico (**3d**) em DMSO- d_6 .

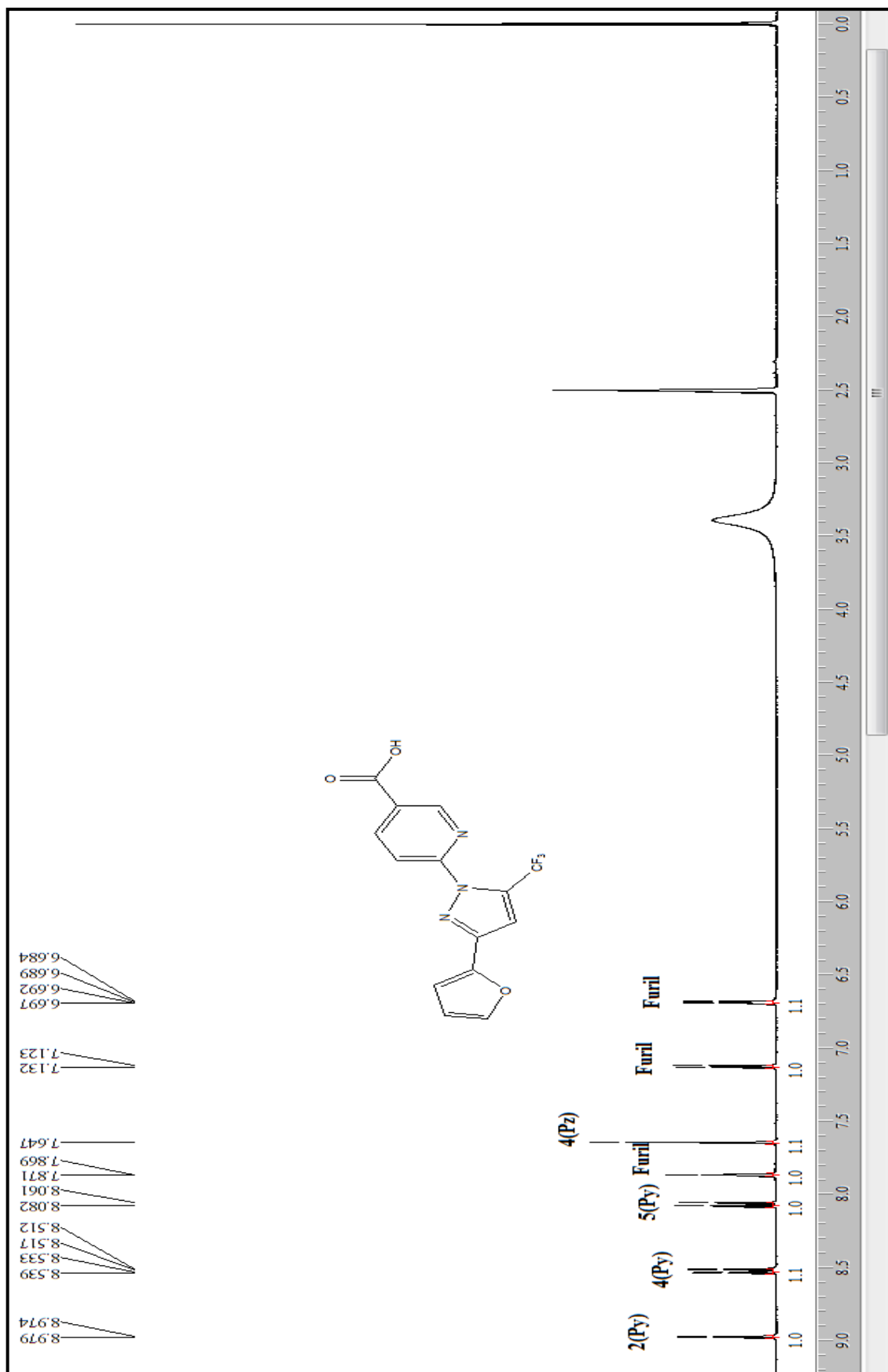


Figura 51 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1H-pirazol-1-il]nicotínico (**3e**) em DMSO-*d*₆.

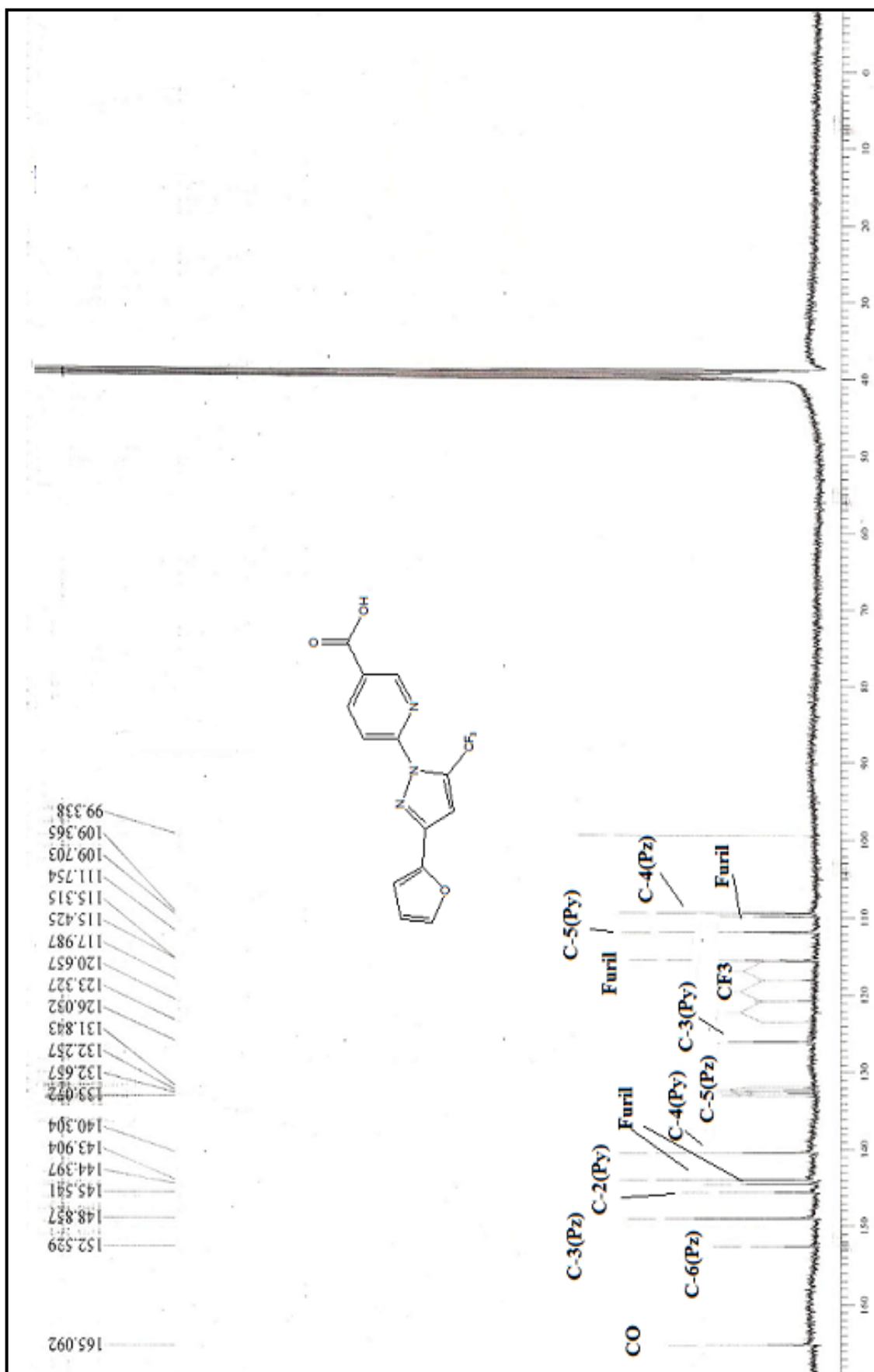


Figura 52 – Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de Ácido 6-[5-trifluorometil-3-(fur-2-il)-1H-pirazol-1-il]nicotínico (3e) em DMSO-d₆.

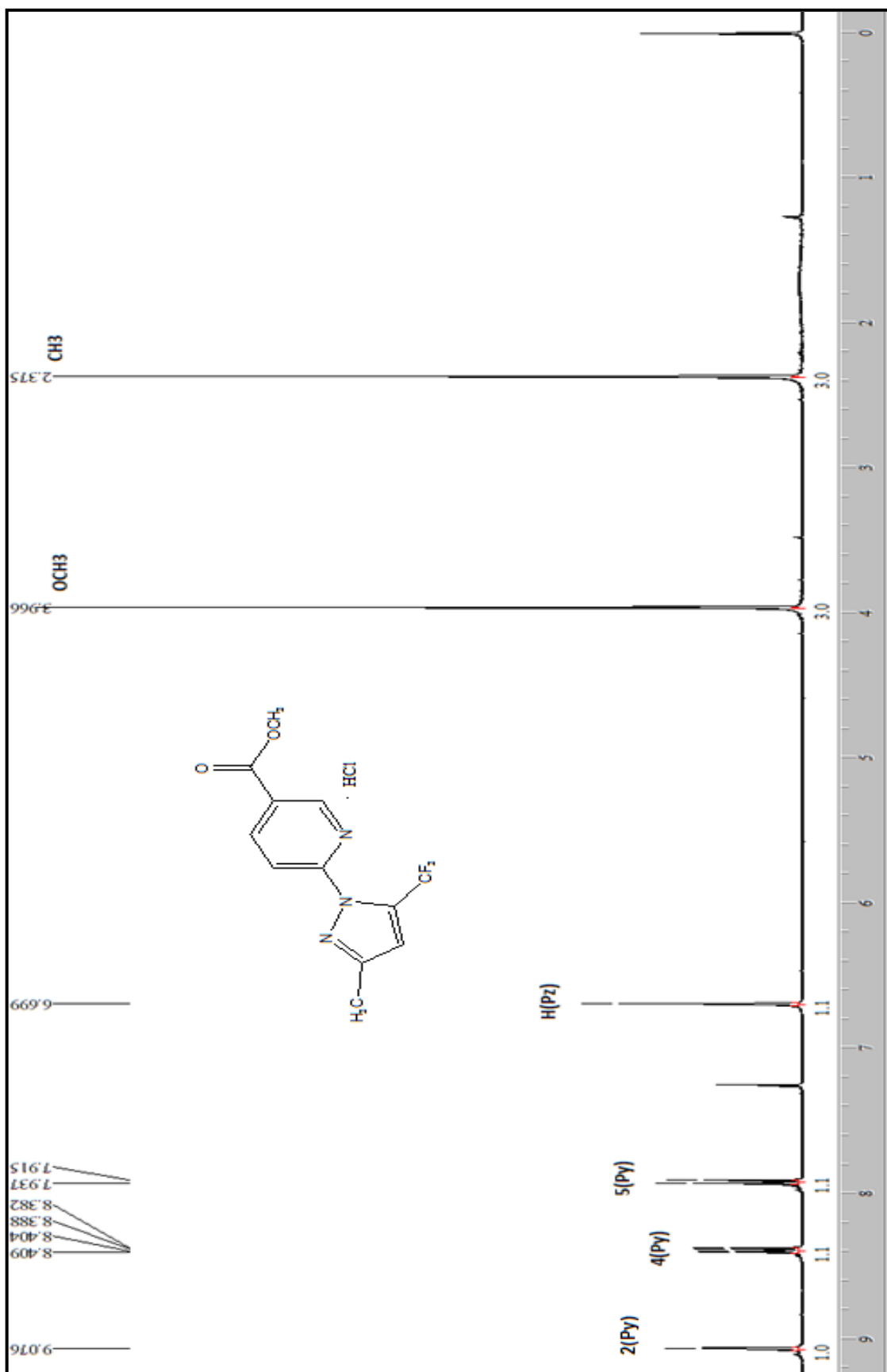


Figura 53 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz Cloridrato de Nicotinato de 6-(5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metila (**4a**) em CDCl_3 .

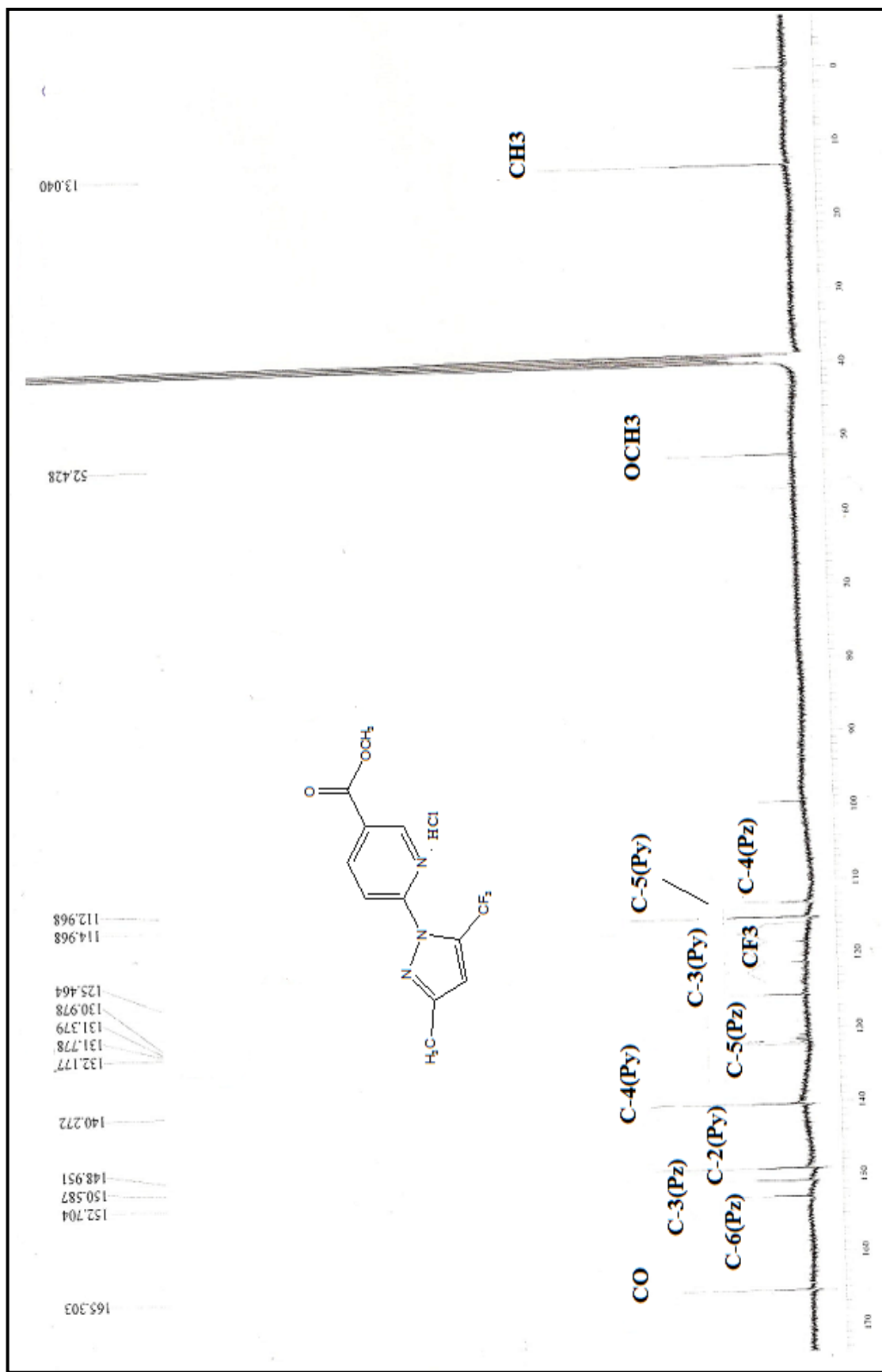


Figura 54 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-1-il)metila (**4a**) em CDCl_3 .

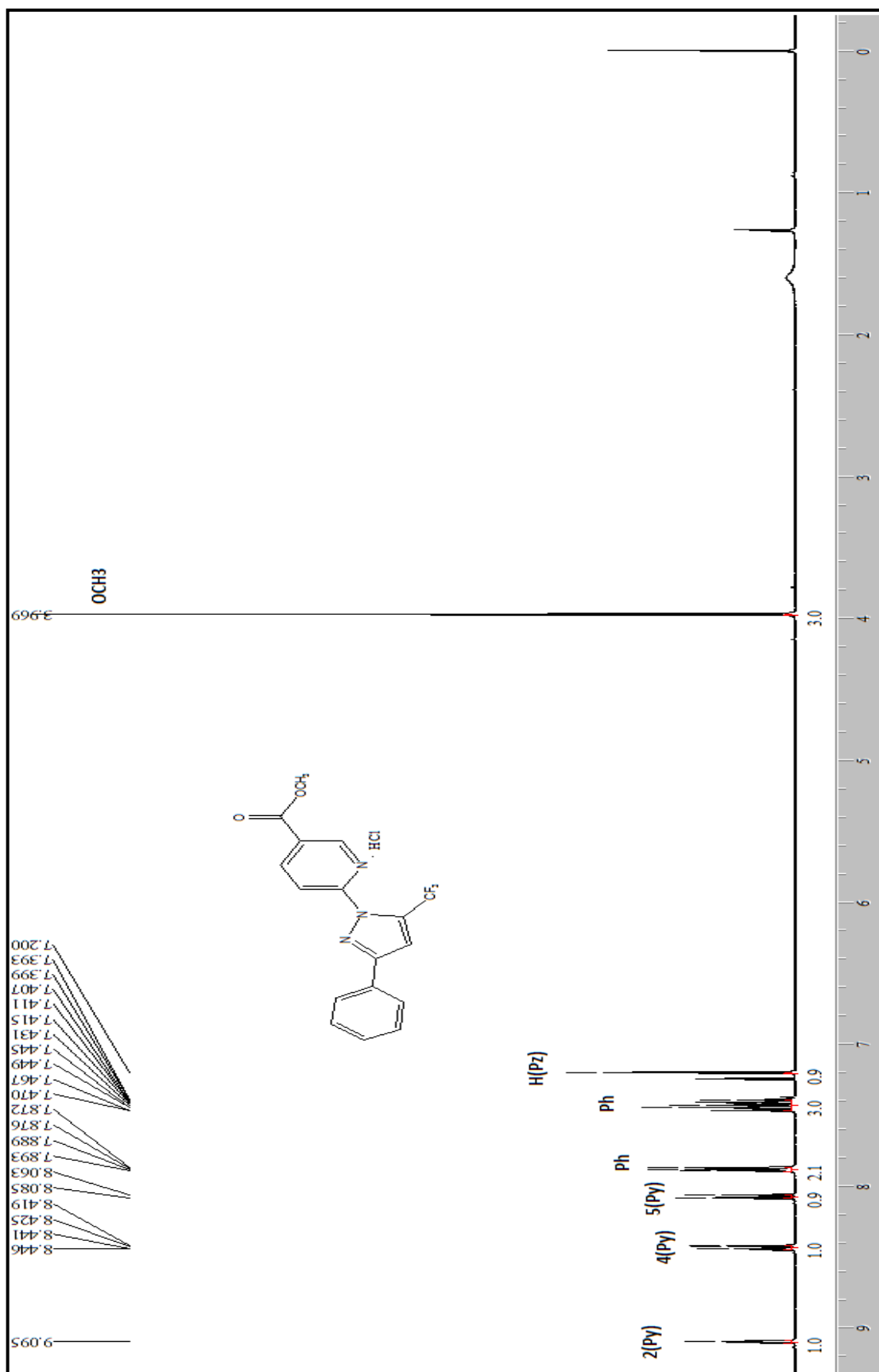


Figura 55 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)metila (**4b**) em CDCl_3 .



Figura 56 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)metila (**4b**) em CDCl_3 .

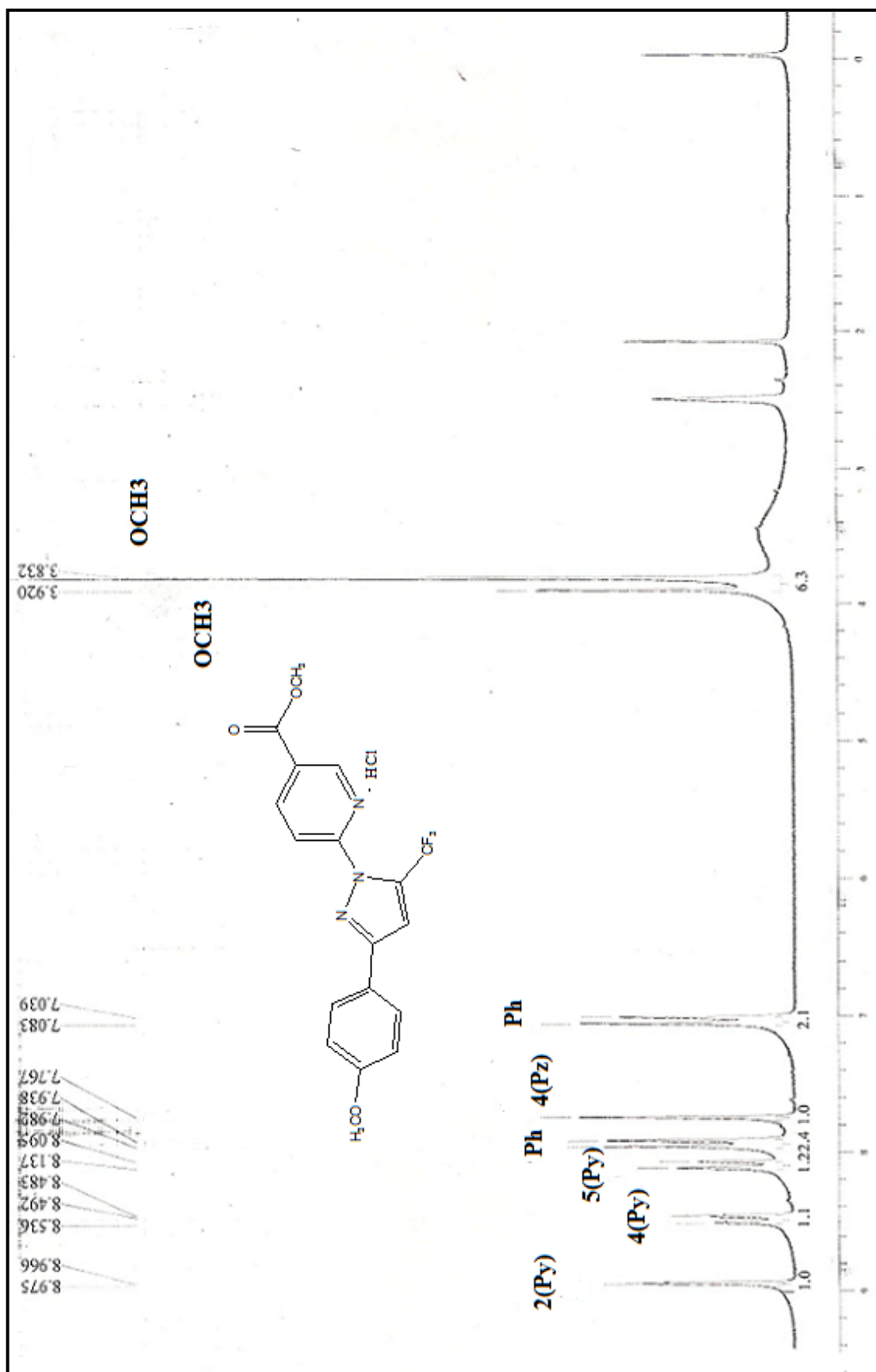


Figura 57 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-1-il]metila (**4c**) em $\text{DMSO-}d_6$.

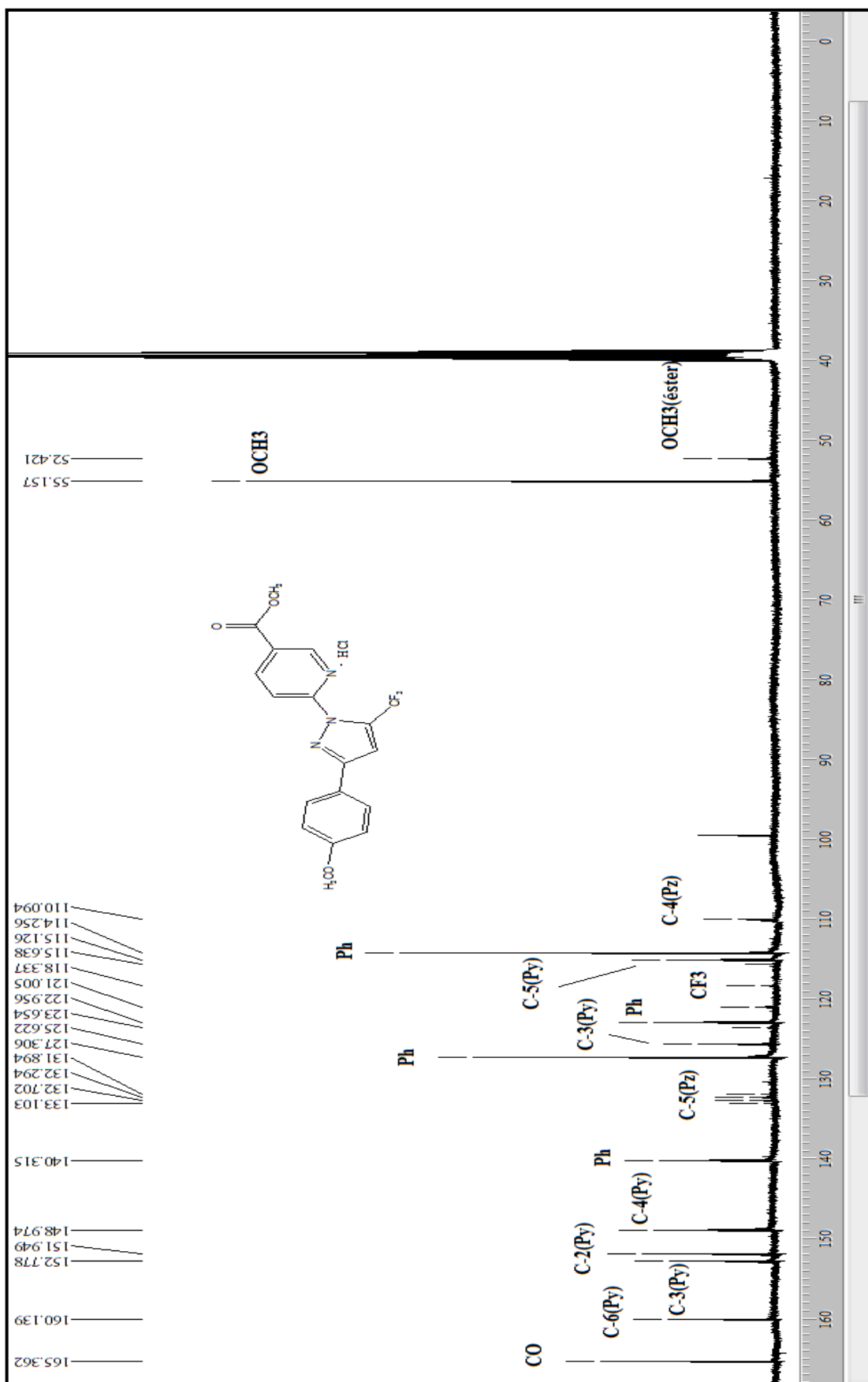


Figura 58 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]metila (**4c**) em $\text{DMSO-}d_6$.

Figura 60 – Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)]metila (**4d**) em CDCl_3 .

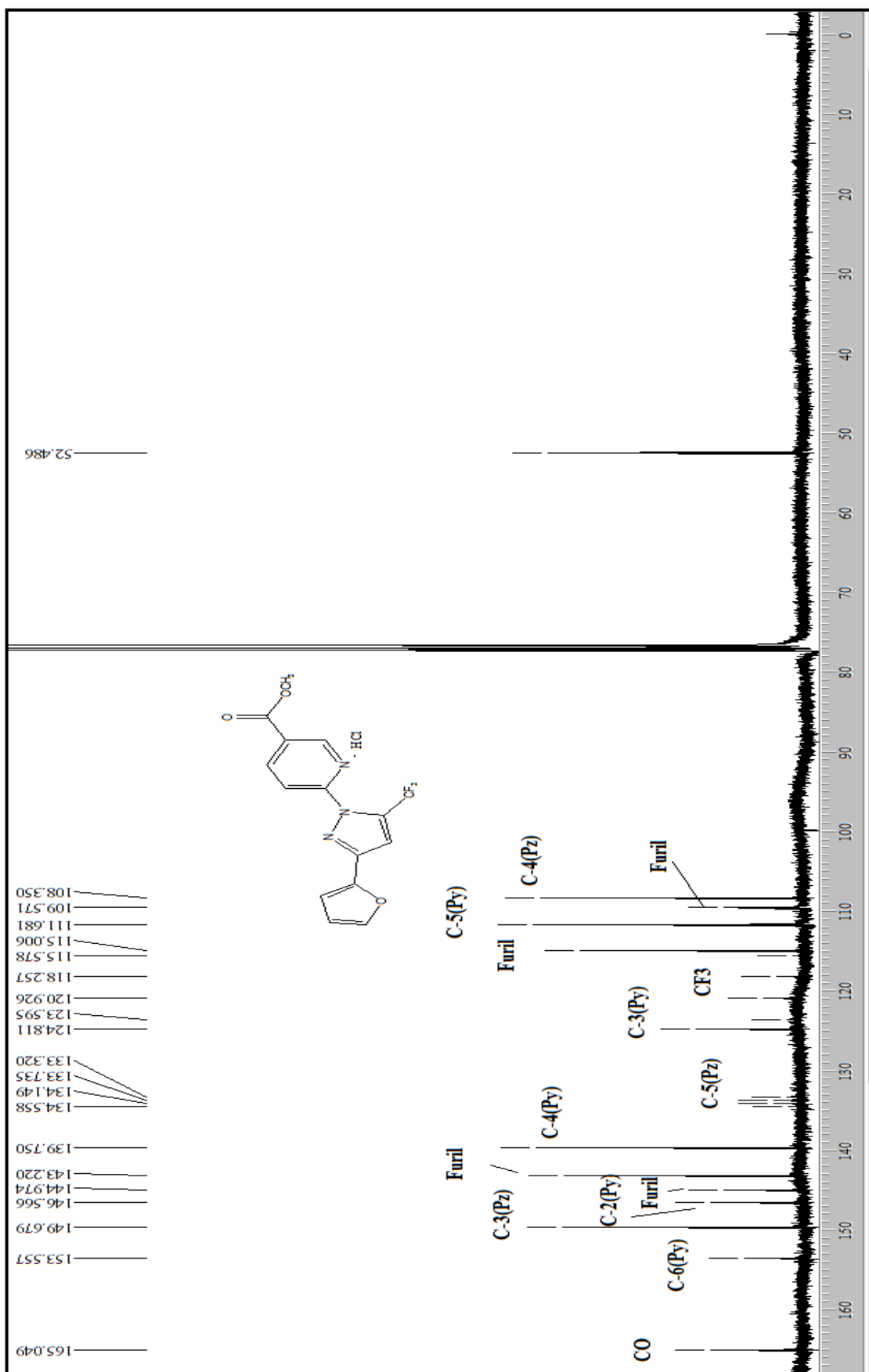


Figura 62 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Cloridrato de Nicotinato de 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1H-pirazol-1-il]metila (**4e**) em CDCl_3 .

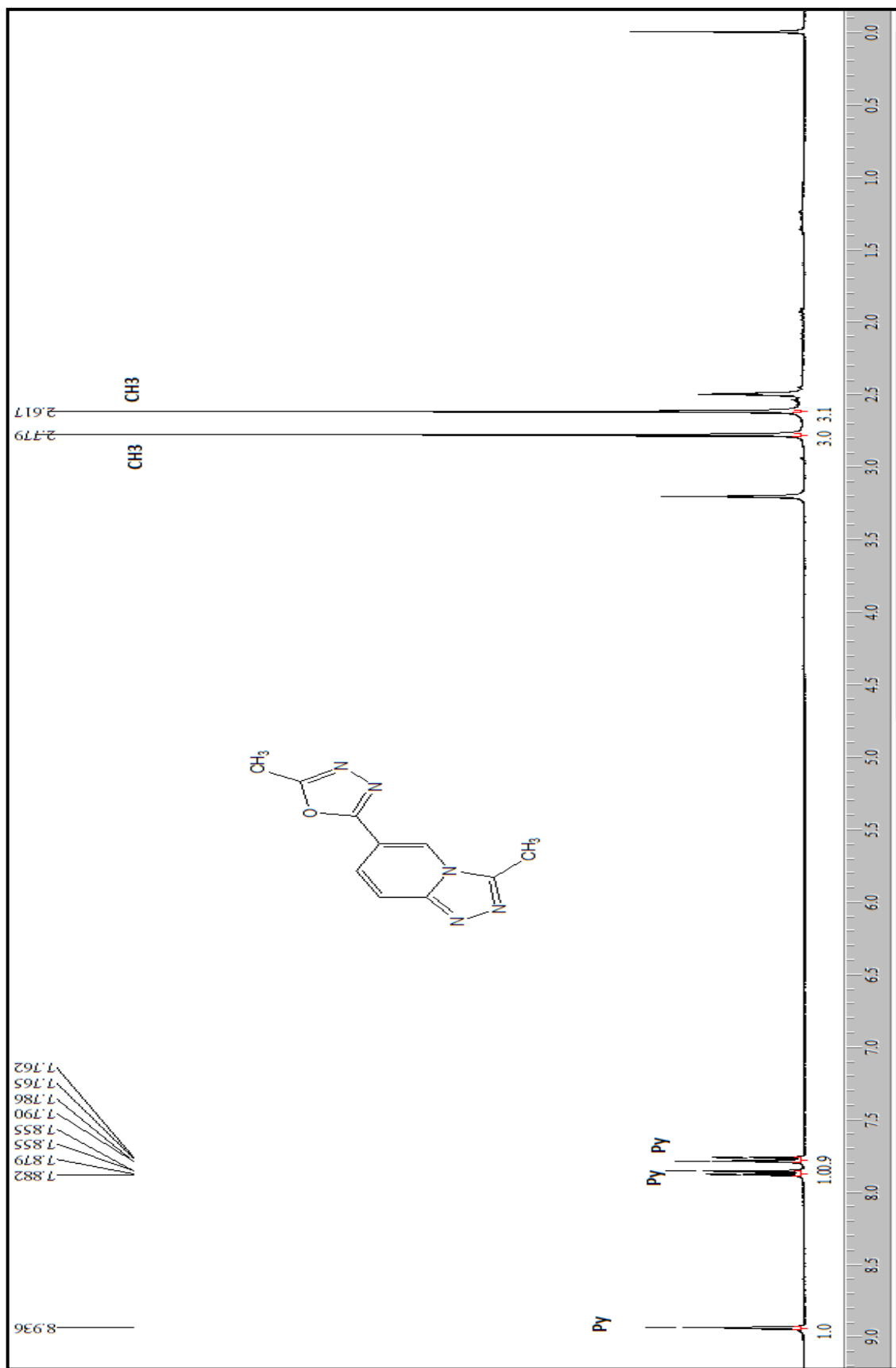


Figura 63 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5** em $\text{DMSO-}d_6$.

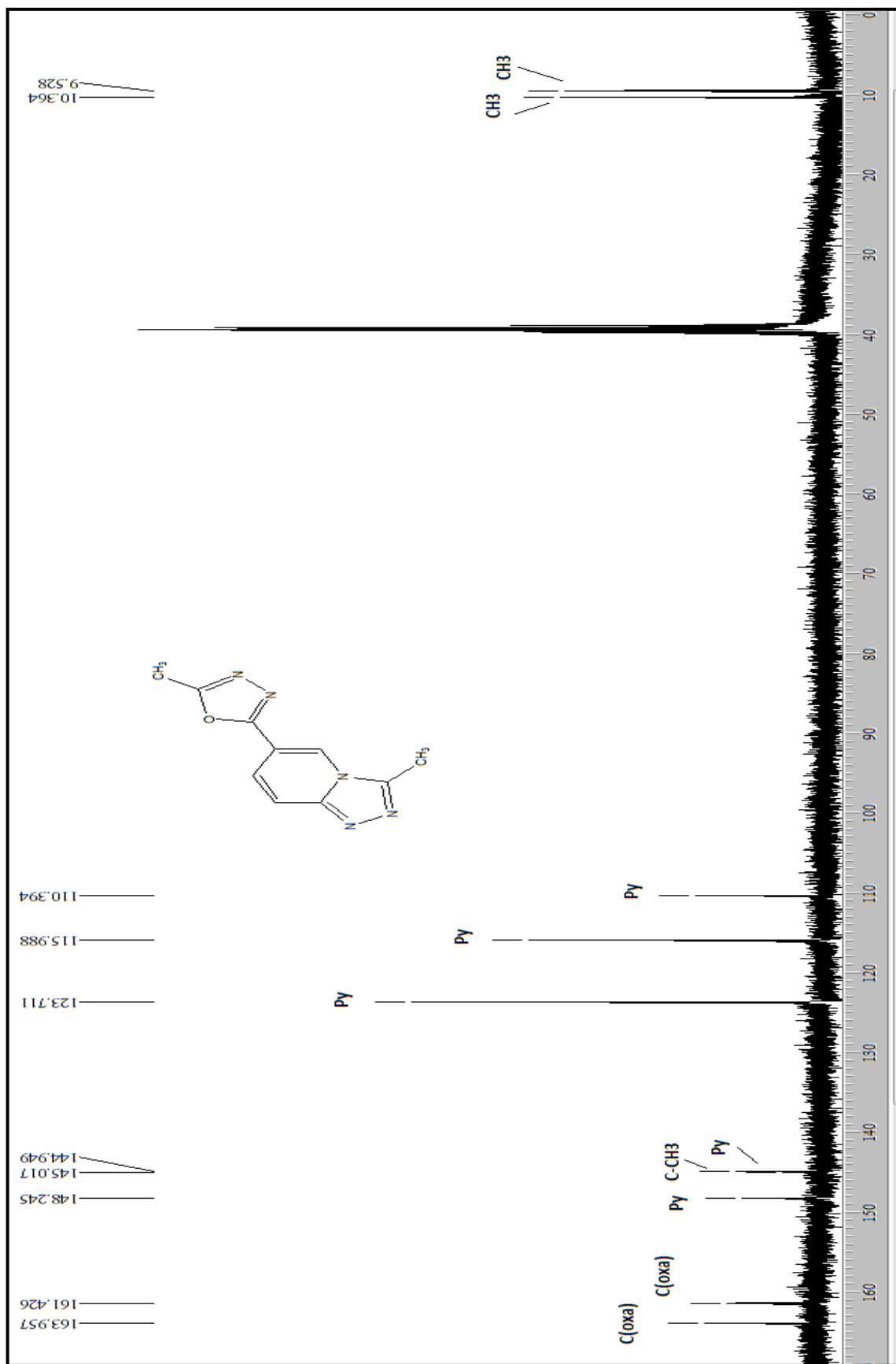


Figura 64 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5** em DMSO- d_6 .

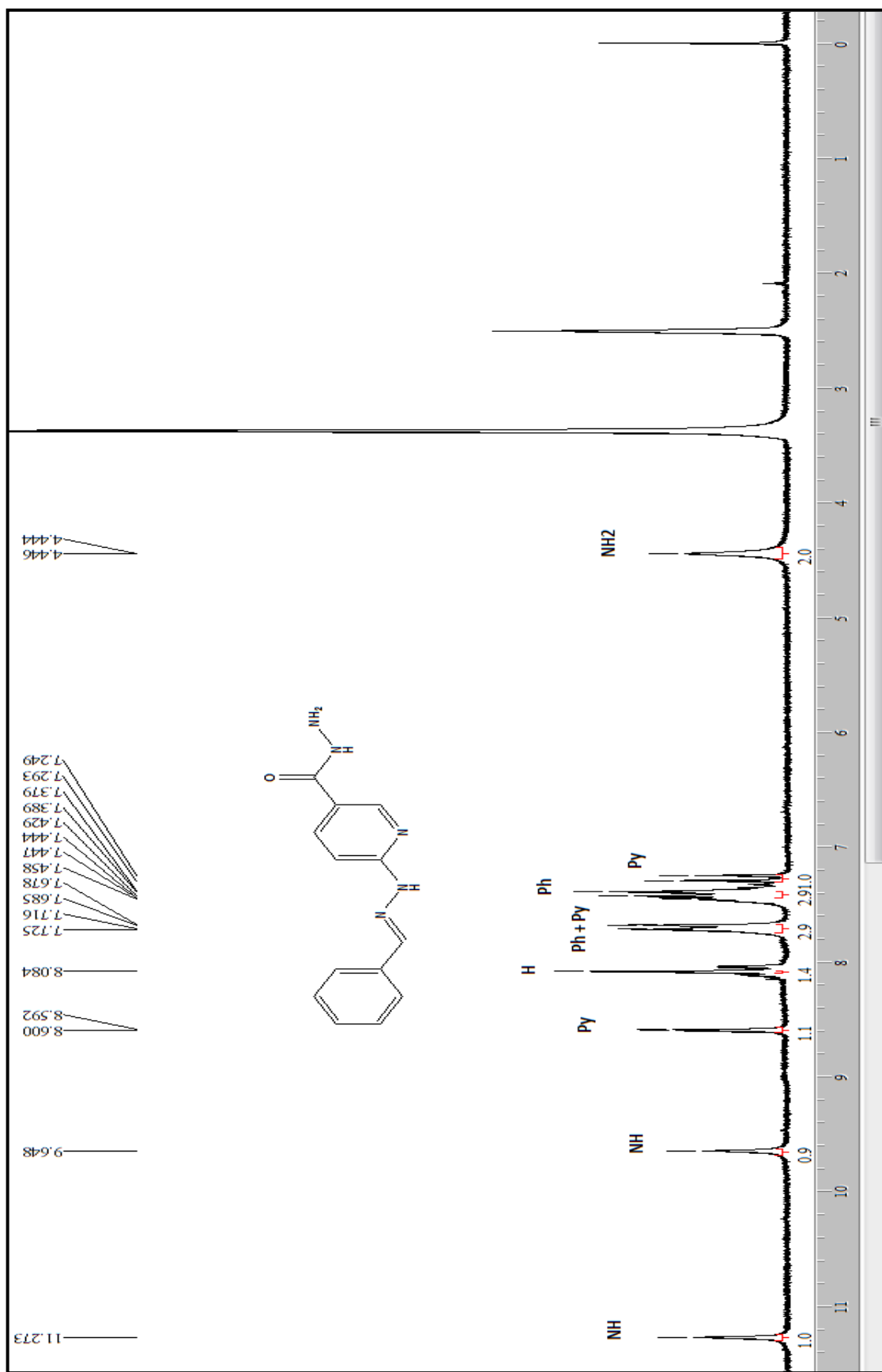


Figura 65 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-(2-Benzilidenhidrazinil)nicotinohidrazida (**7a**) em $\text{DMSO-}d_6$.

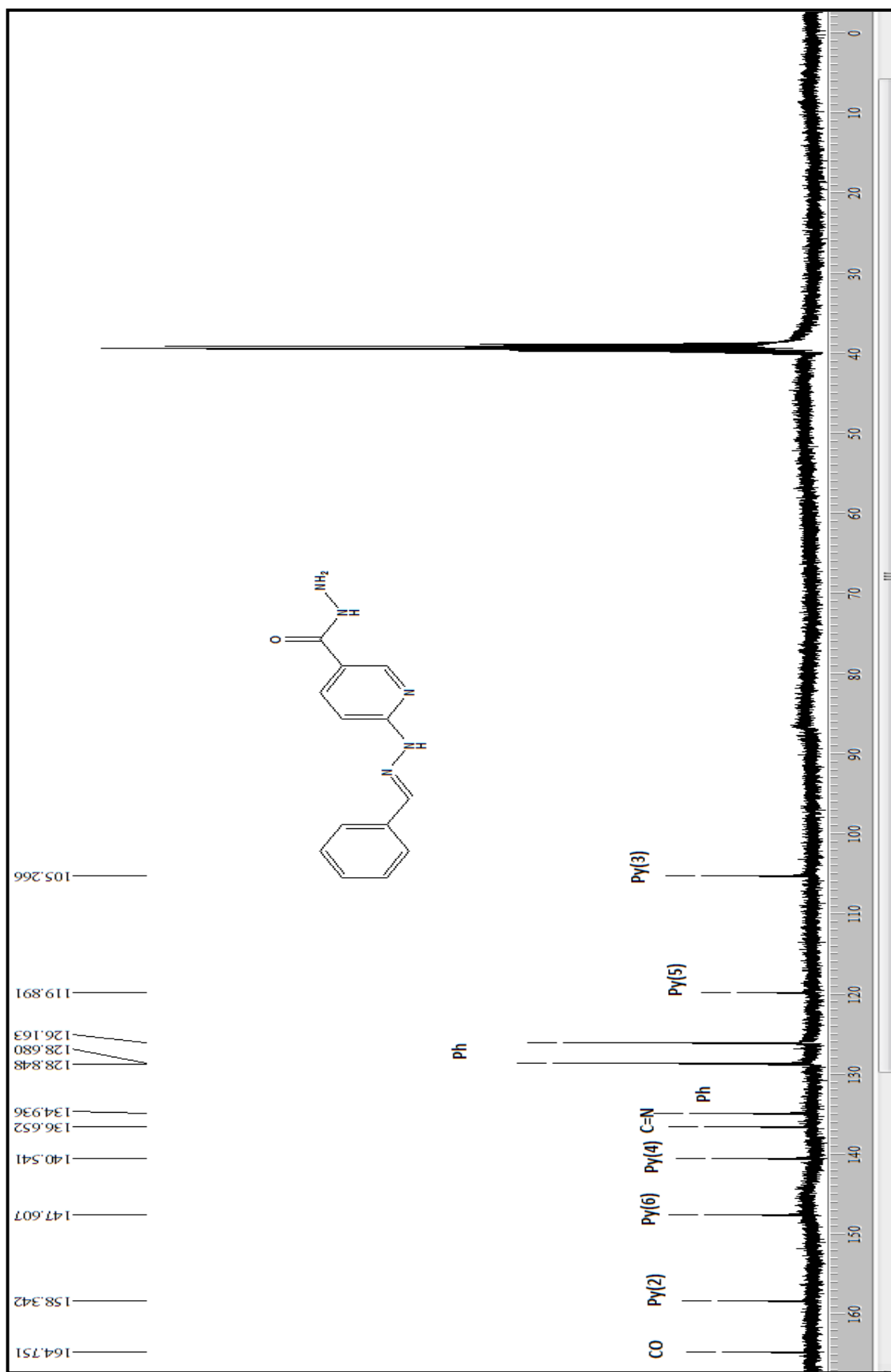


Figura 66 – Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz de 6-(2-Benzilidenhidrazinil)nicotinohidrazida (**7a**) em $\text{DMSO-}d_6$.

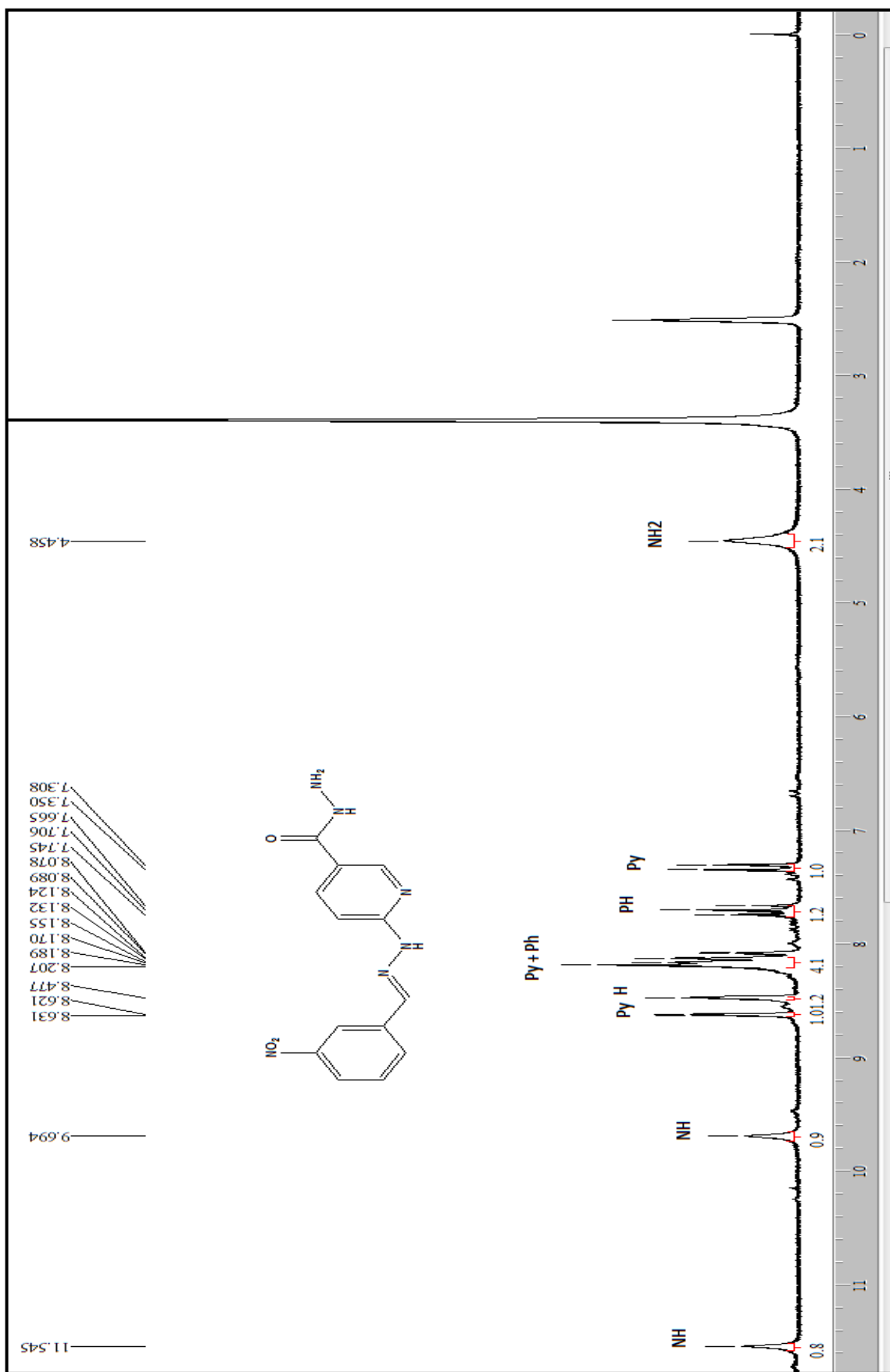


Figura 67 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotino-hidrazida (**7b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

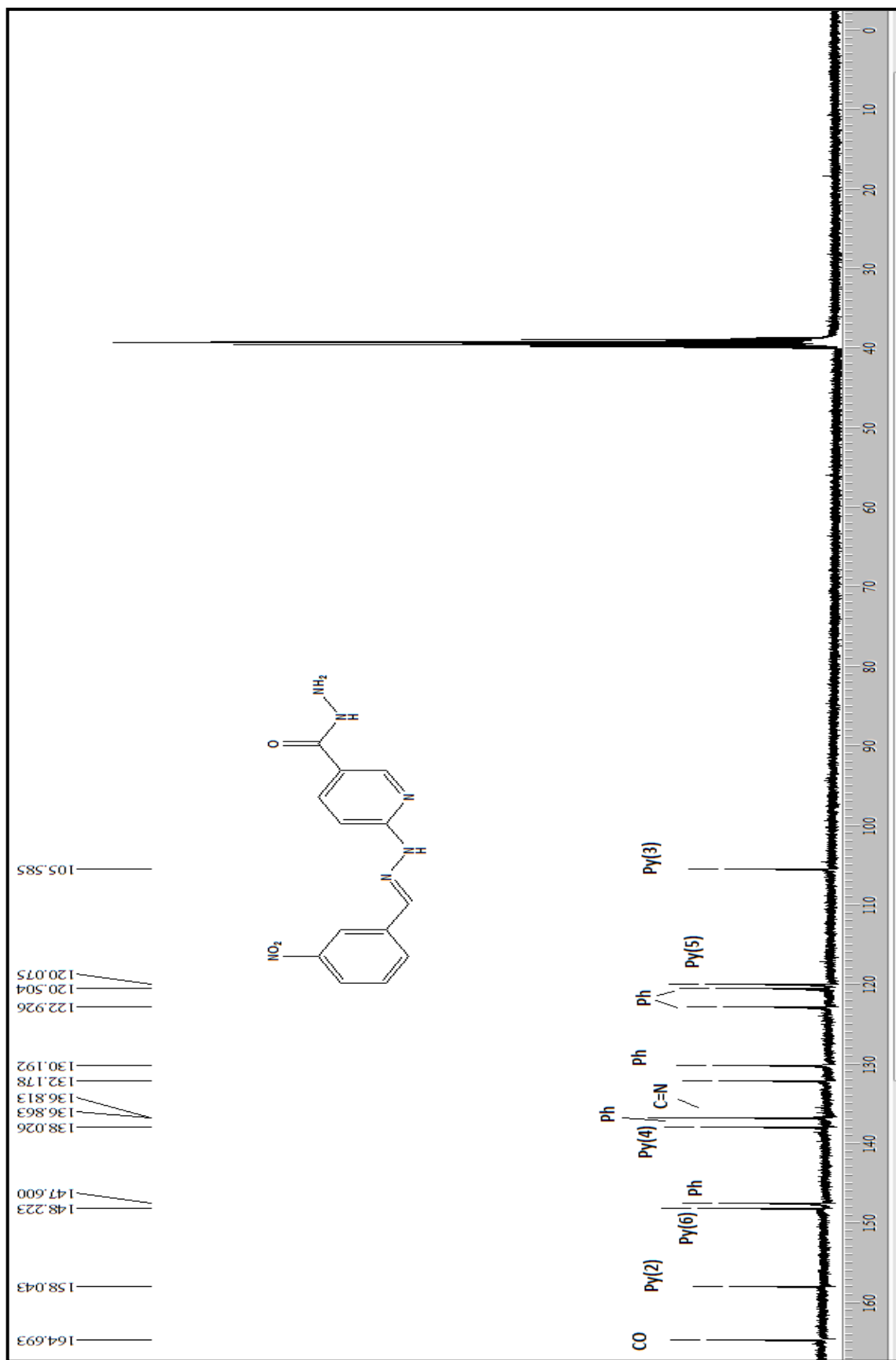


Figura 68 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotino-hidrazida (**7b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

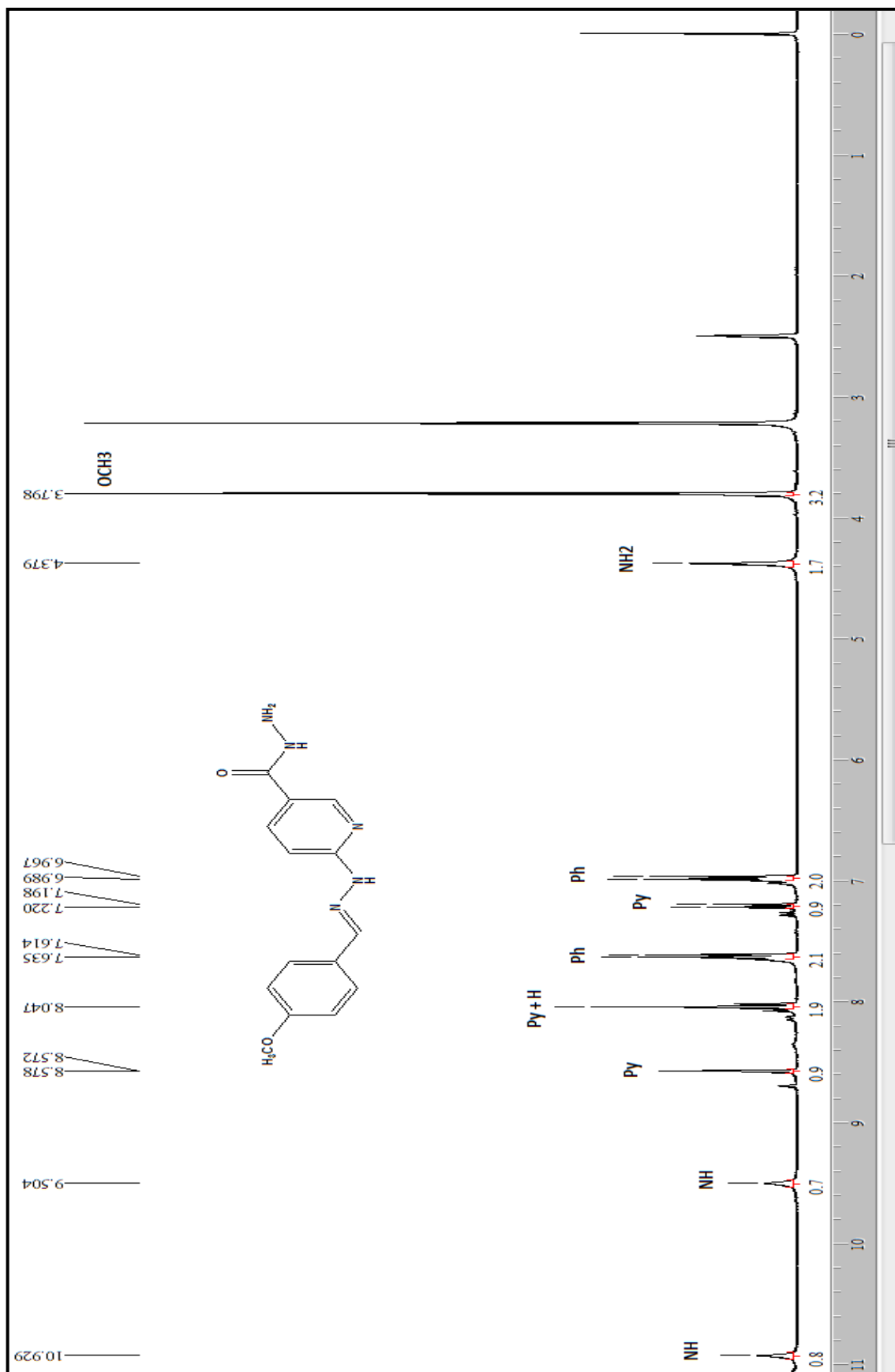


Figura 69 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (**7c**) em $\text{DMSO-}d_6$.

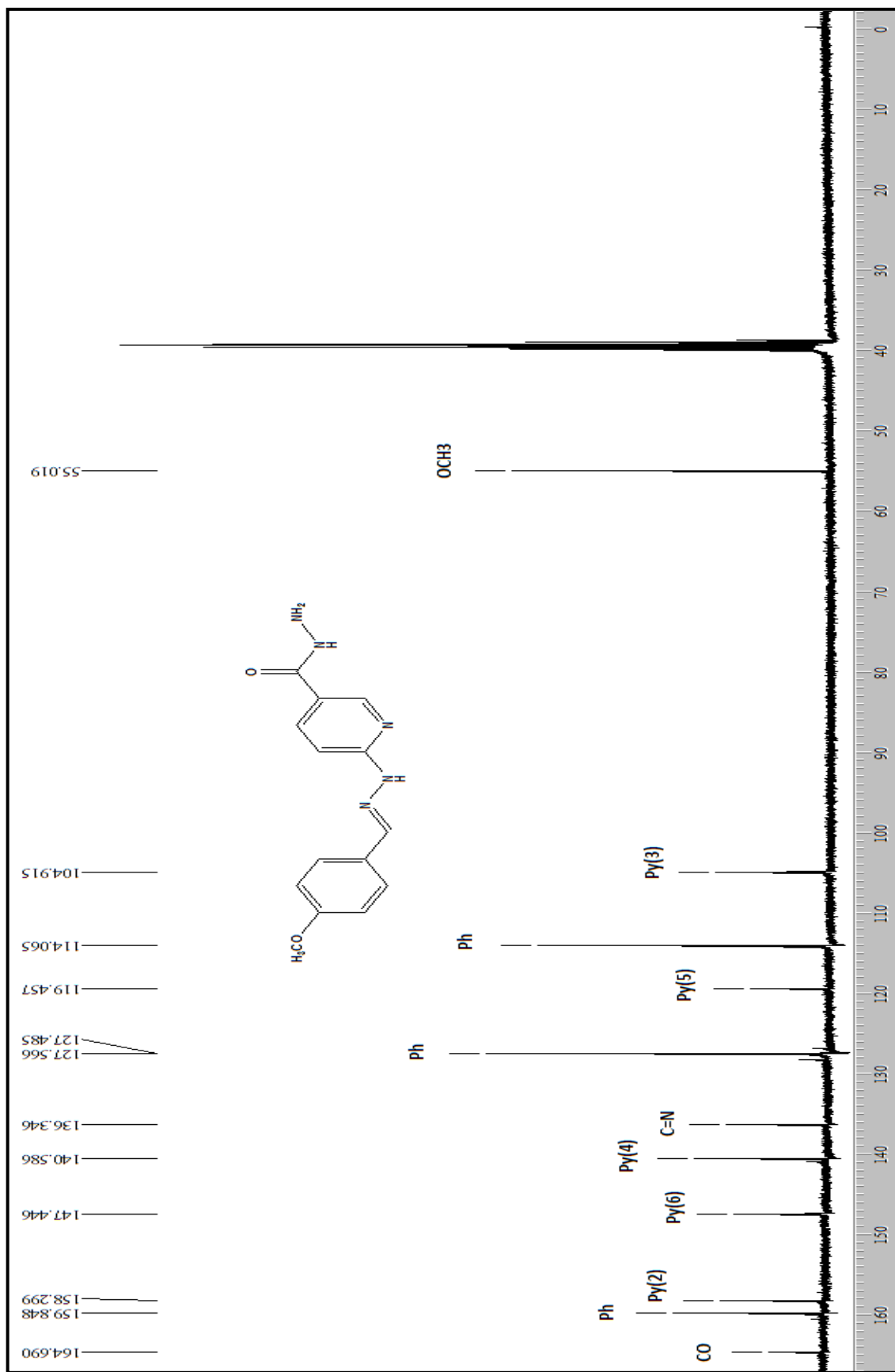


Figura 70 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinil]nicotino-hidrazida (7c) em $\text{DMSO-}d_6$.



Figura 71 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(4-Metilbenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (**7d**) em $\text{DMSO-}d_6$.



Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4-Metilbenzilideno) hidrazinil]nicotinohidrazida (**7d**) em $\text{DMSO}-d_6$.

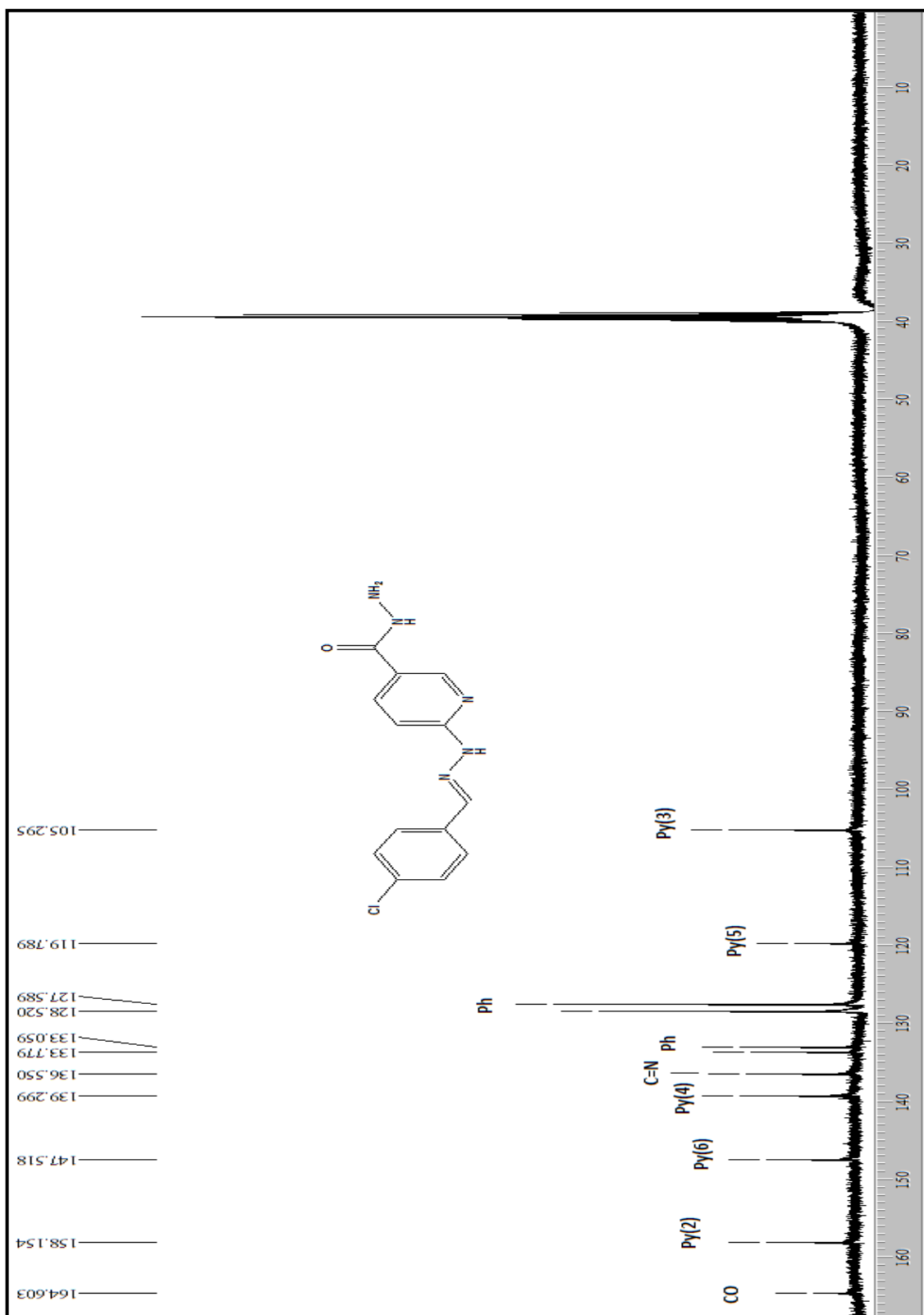


Figura 74 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(4- Clorobenzilideno) hidrazinil]nicotinohidrazida (**7e**) em $\text{DMSO-}d_6$.

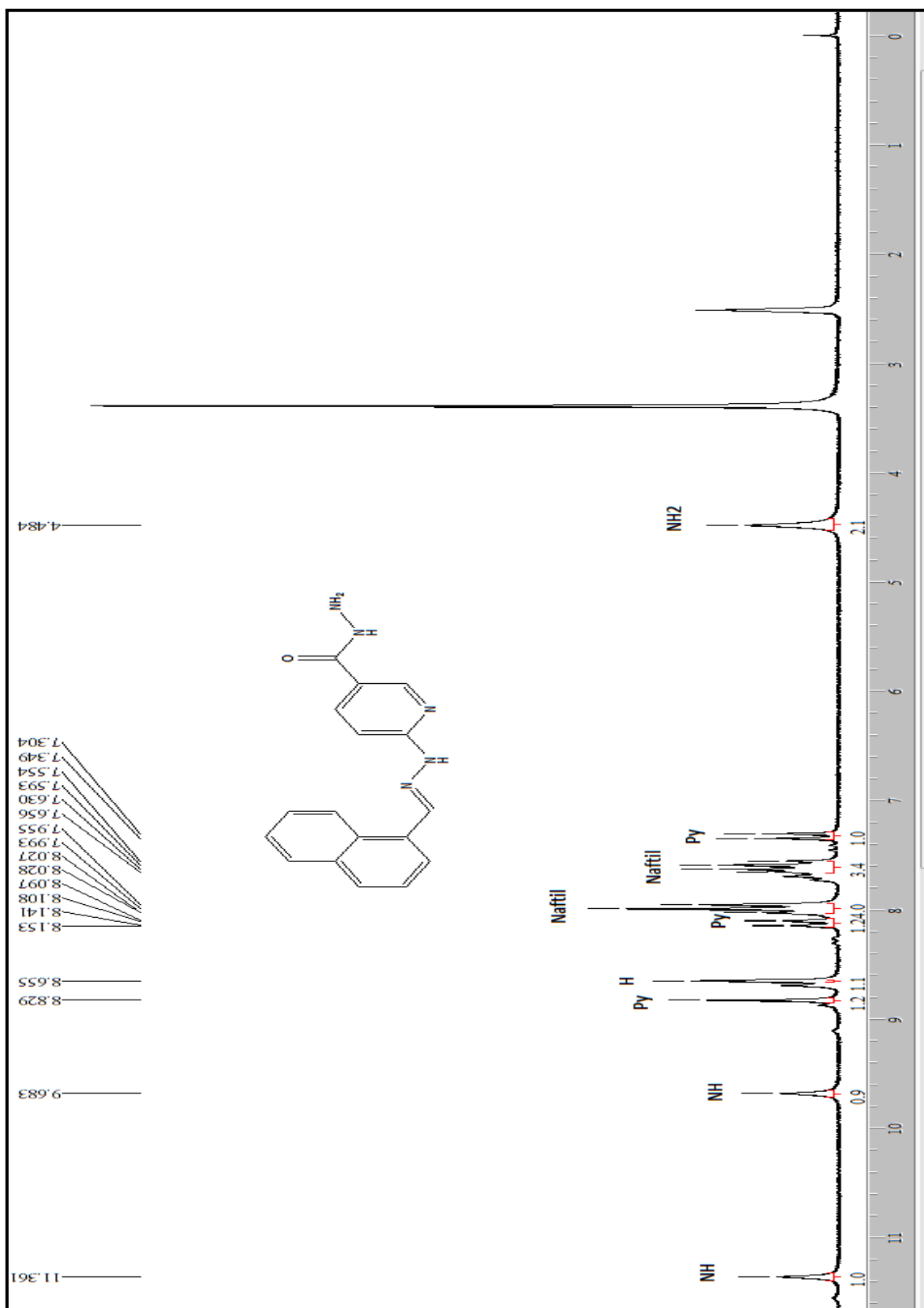


Figura 75 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-(1-Naftil) metileno-hidrazinil] nicotino-hidrazida (**7f**) em $\text{DMSO-}d_6$.

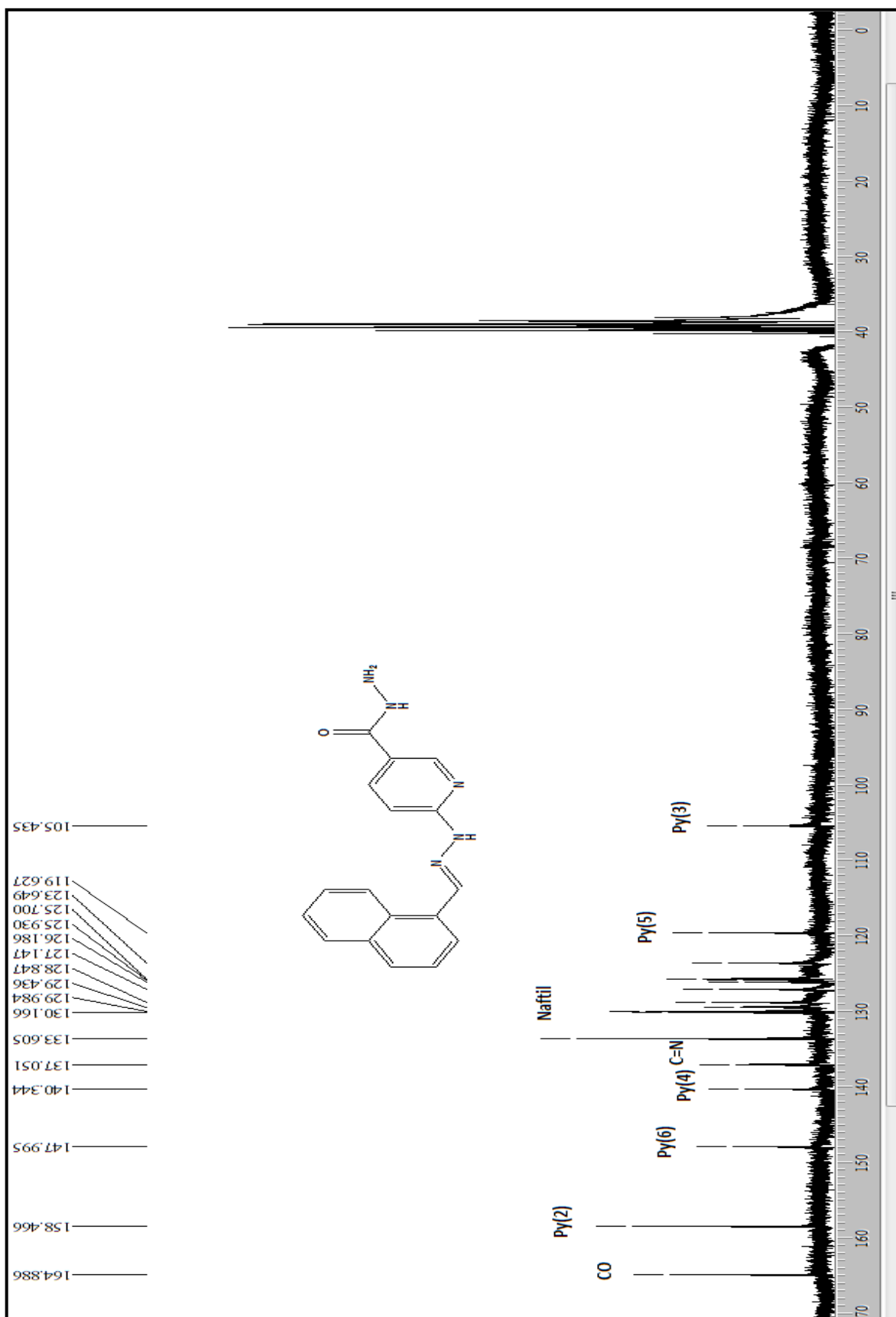


Figura 76 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(1-Naftil)metileno-hidrazinil]nicotinohidrazida (7f) em $\text{DMSO-}d_6$.

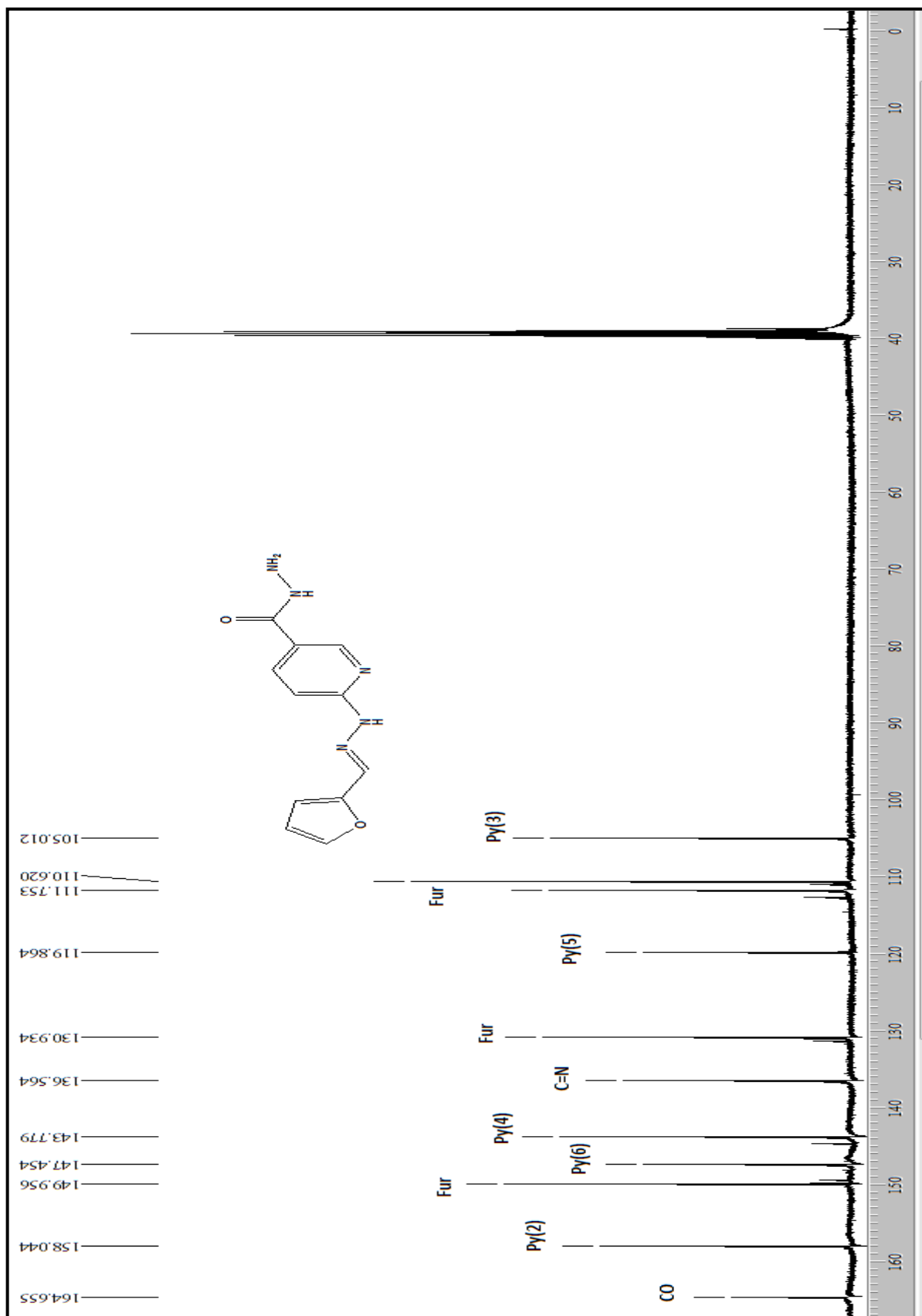


Figura 78 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-(Fur-2-il) metileno-hidrazinil]nicotinohidrazida (**7g**) em $\text{DMSO-}d_6$.

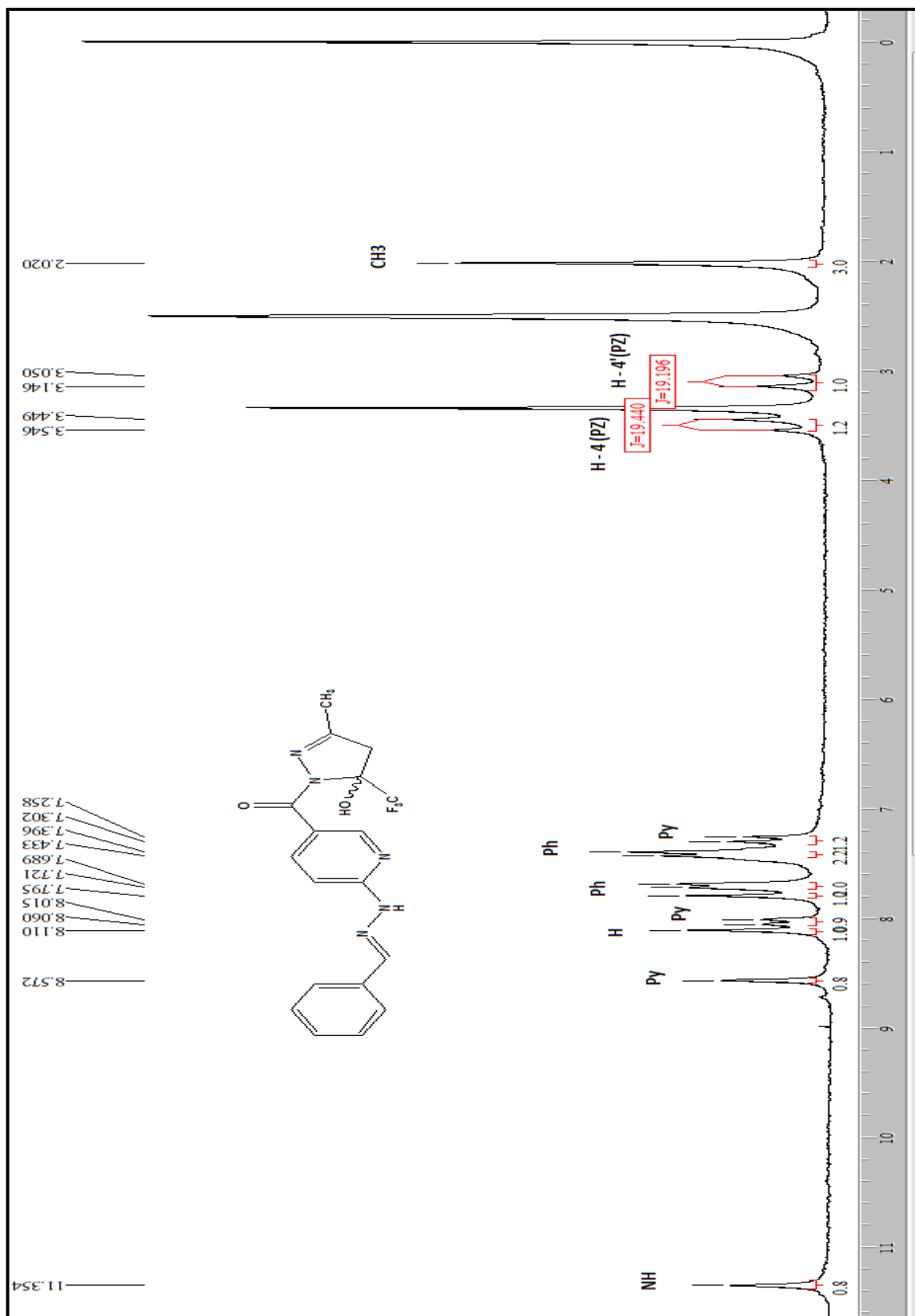


Figura 79 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9aa**) em $\text{DMSO-}d_6$.

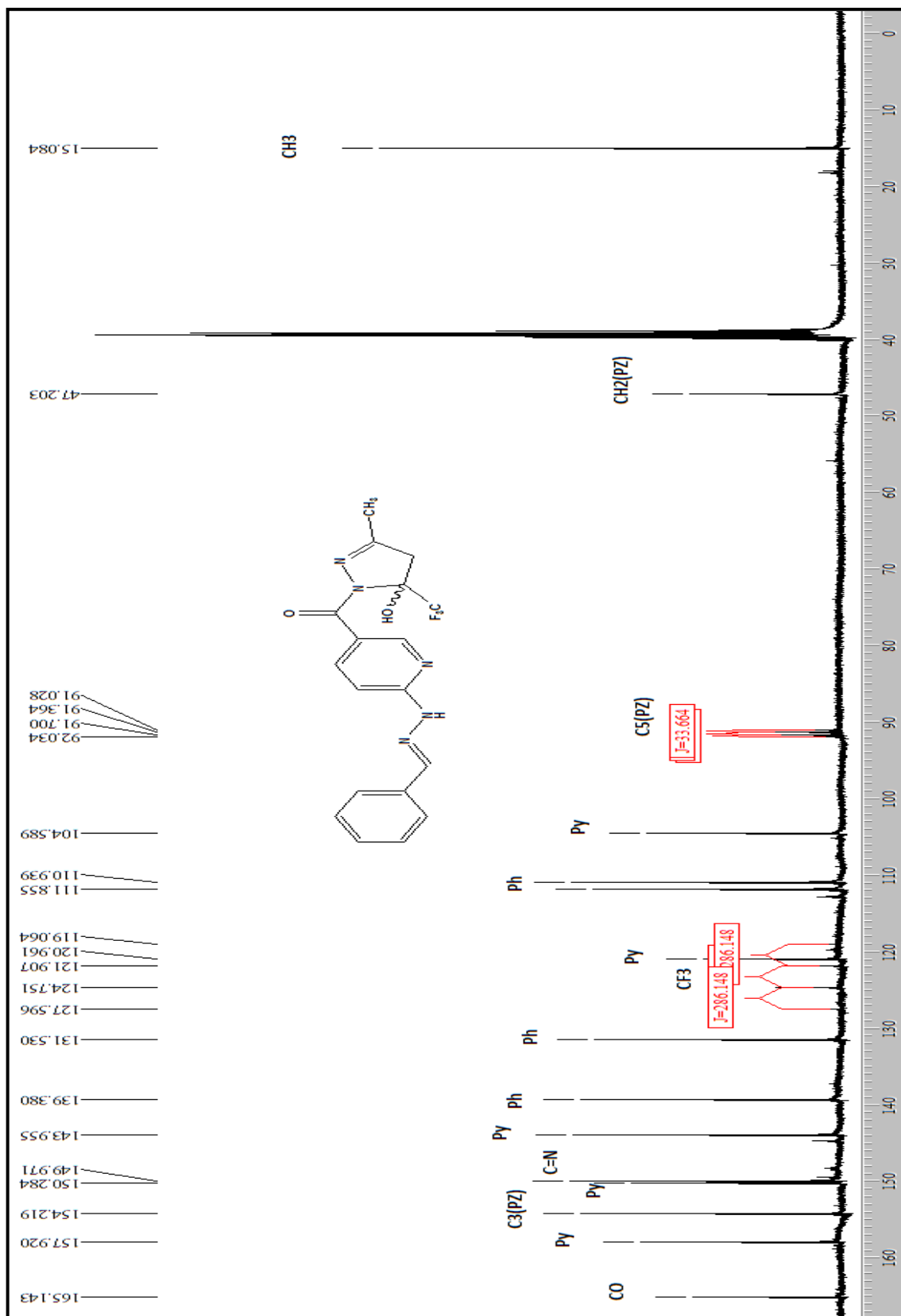


Figura 80 – Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (9aa) em DMSO-*d*₆.

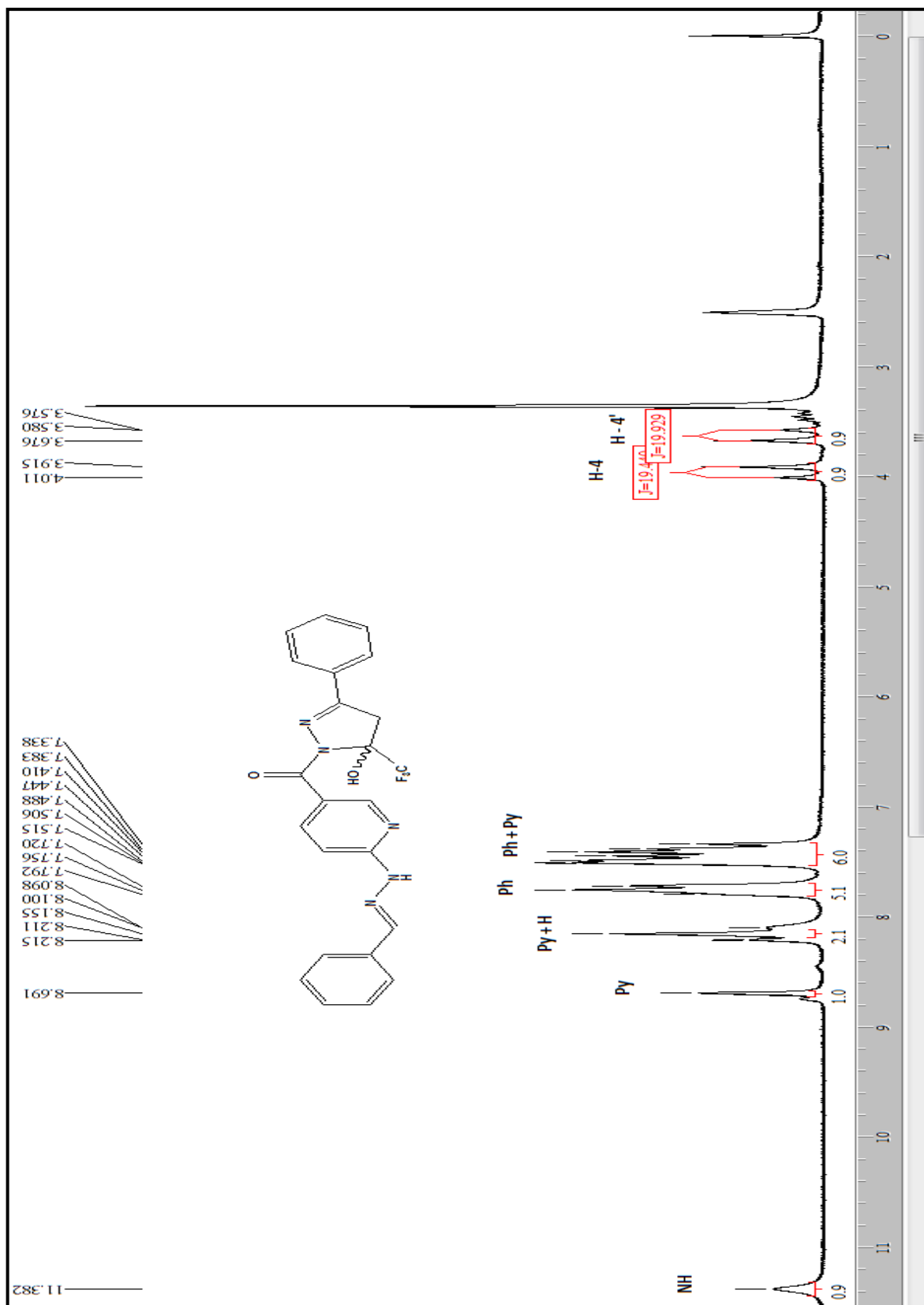


Figura 81 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

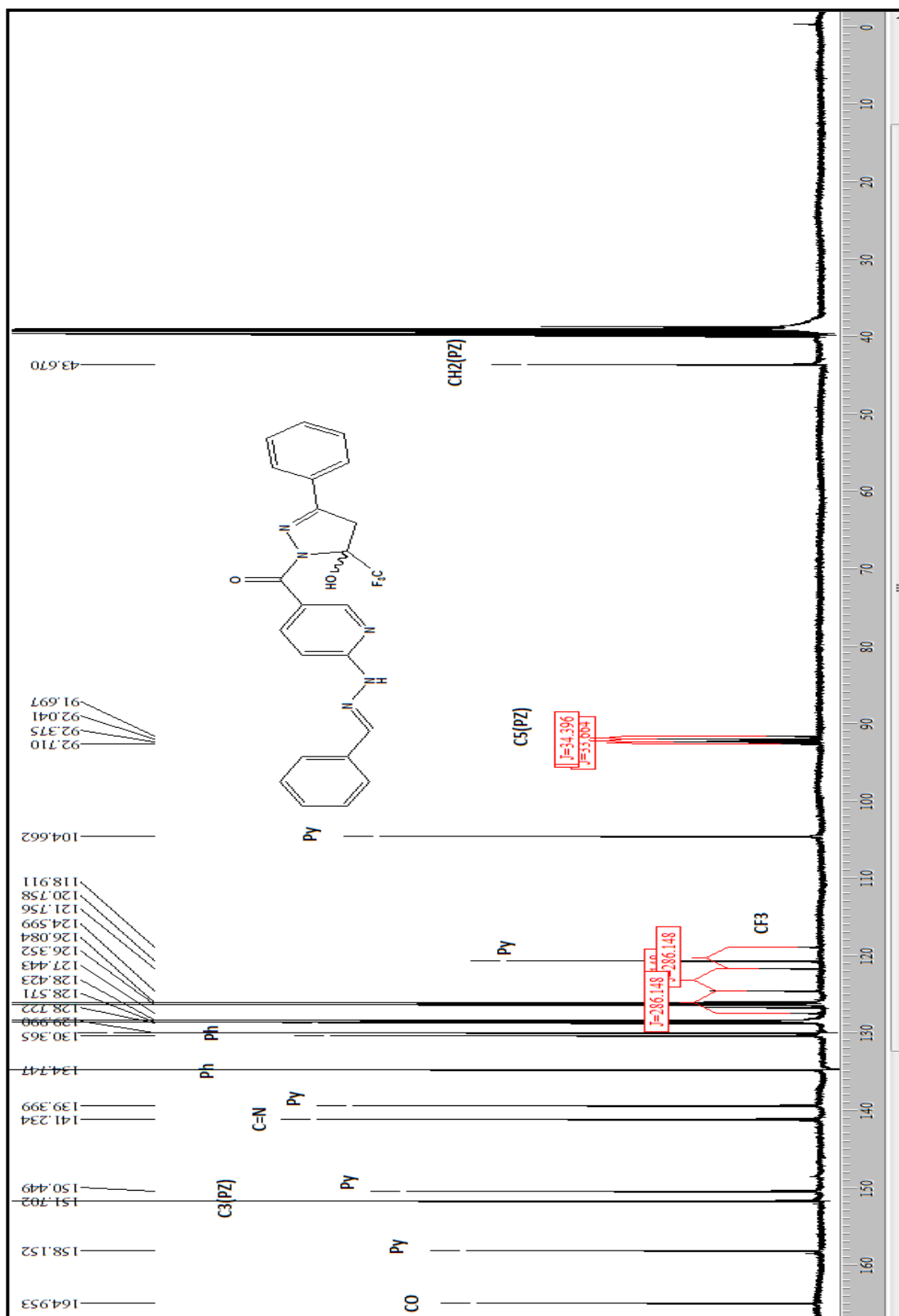


Figura 82 – Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9ab**) em DMSO-*d*₆.

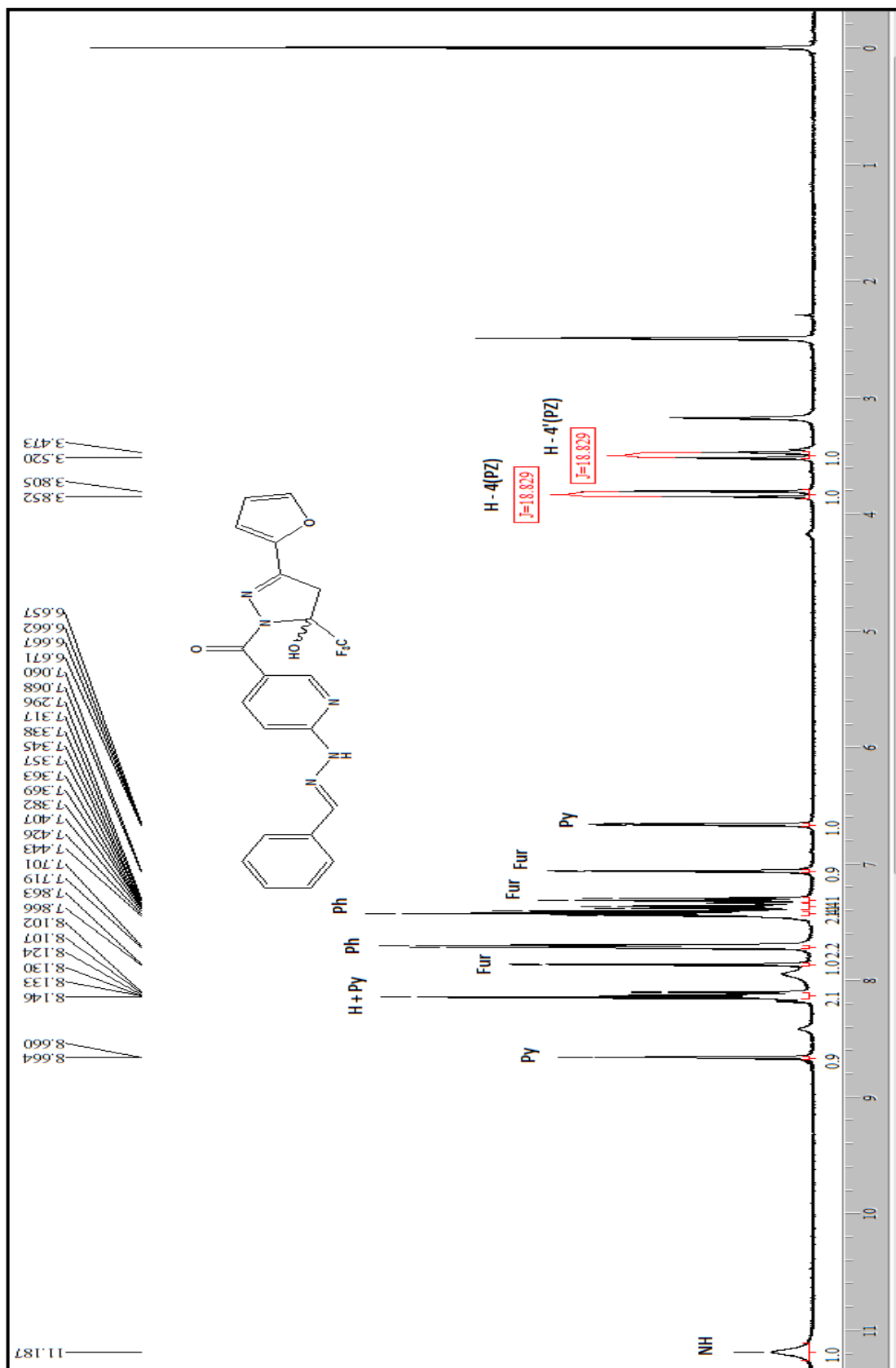


Figura 83 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9ac**) em $\text{DMSO-}d_6$.

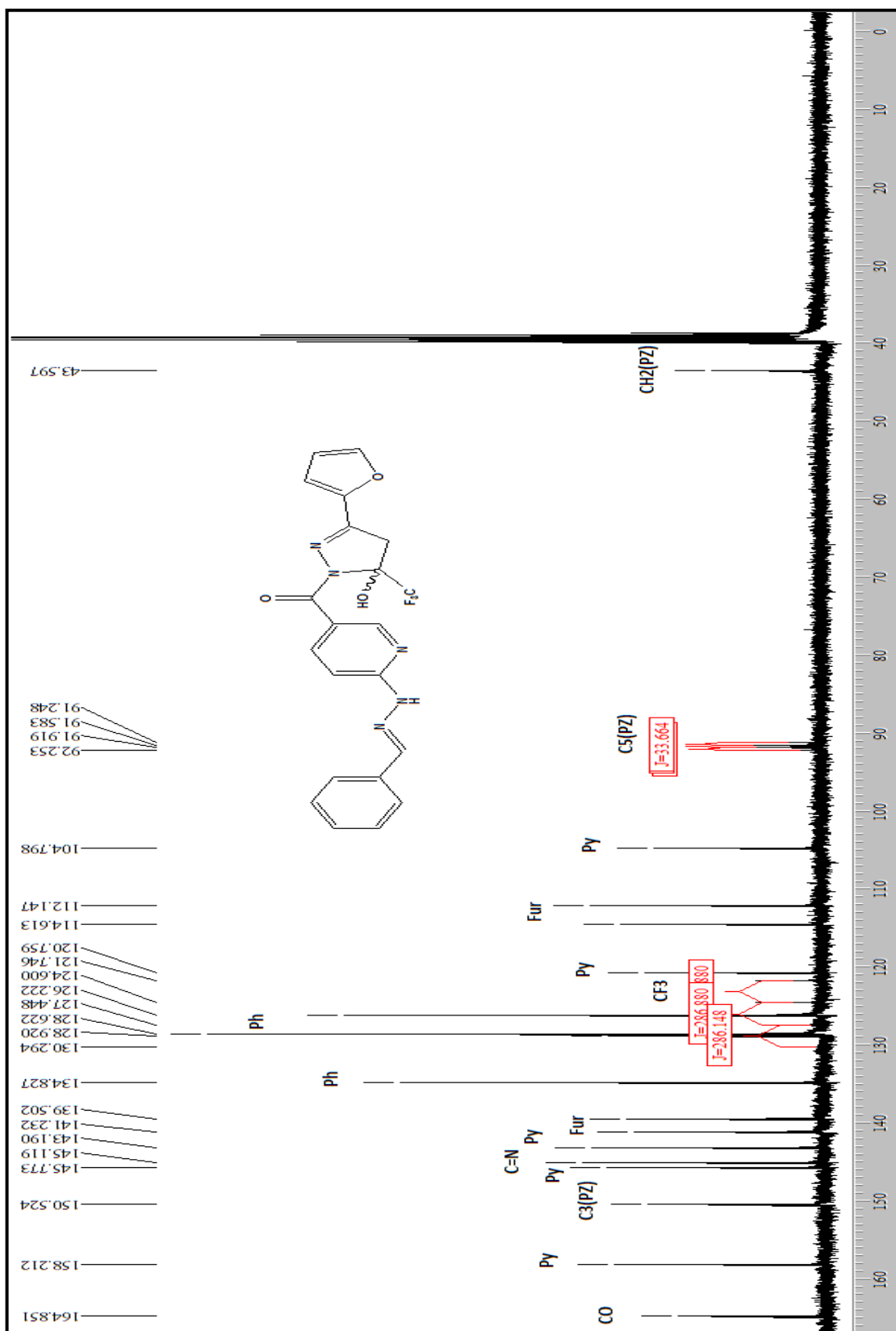


Figura 84 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluorometil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9ac**) em $\text{DMSO-}d_6$.

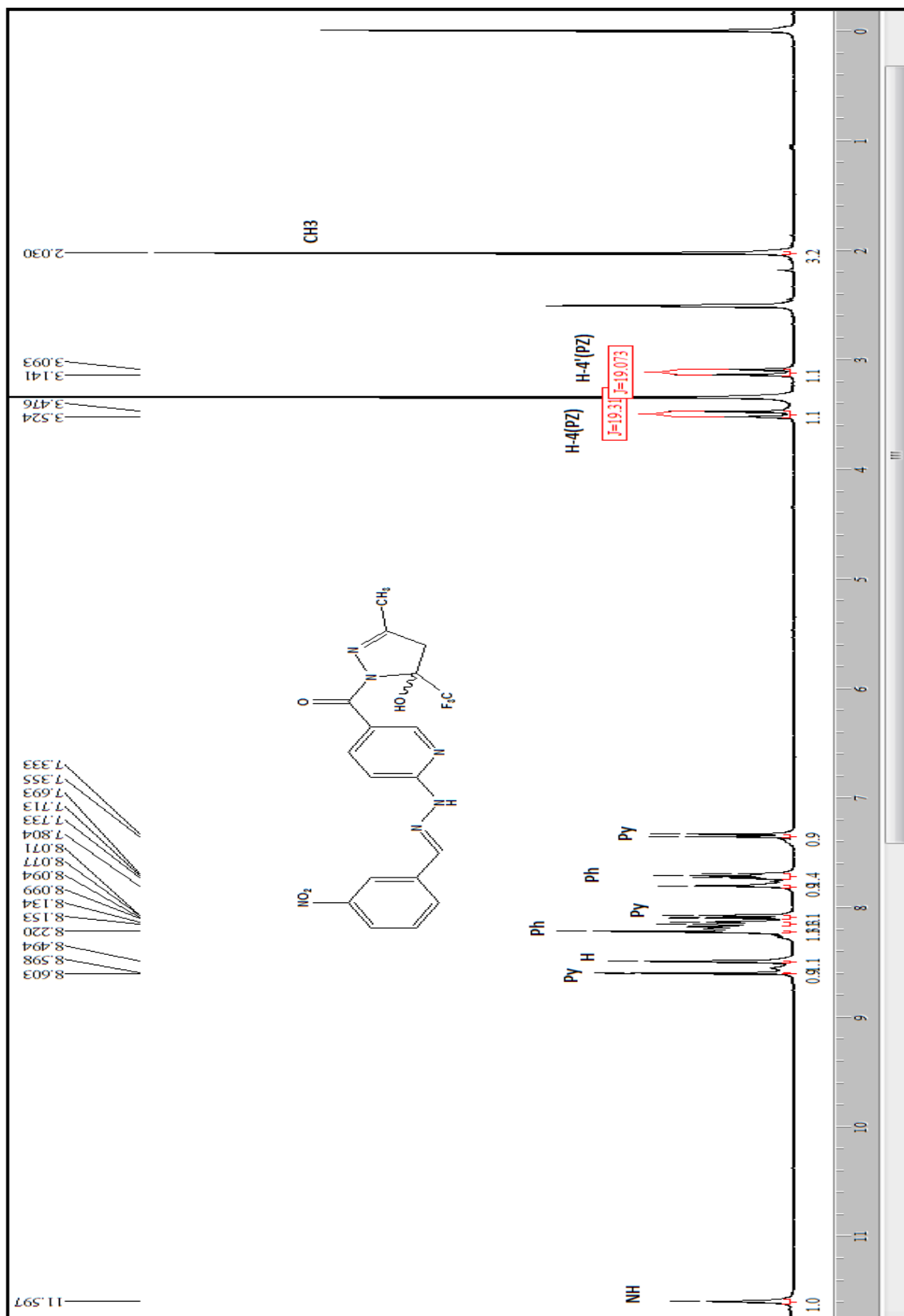


Figura 85 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (**9ba**) em $\text{DMSO-}d_6$.

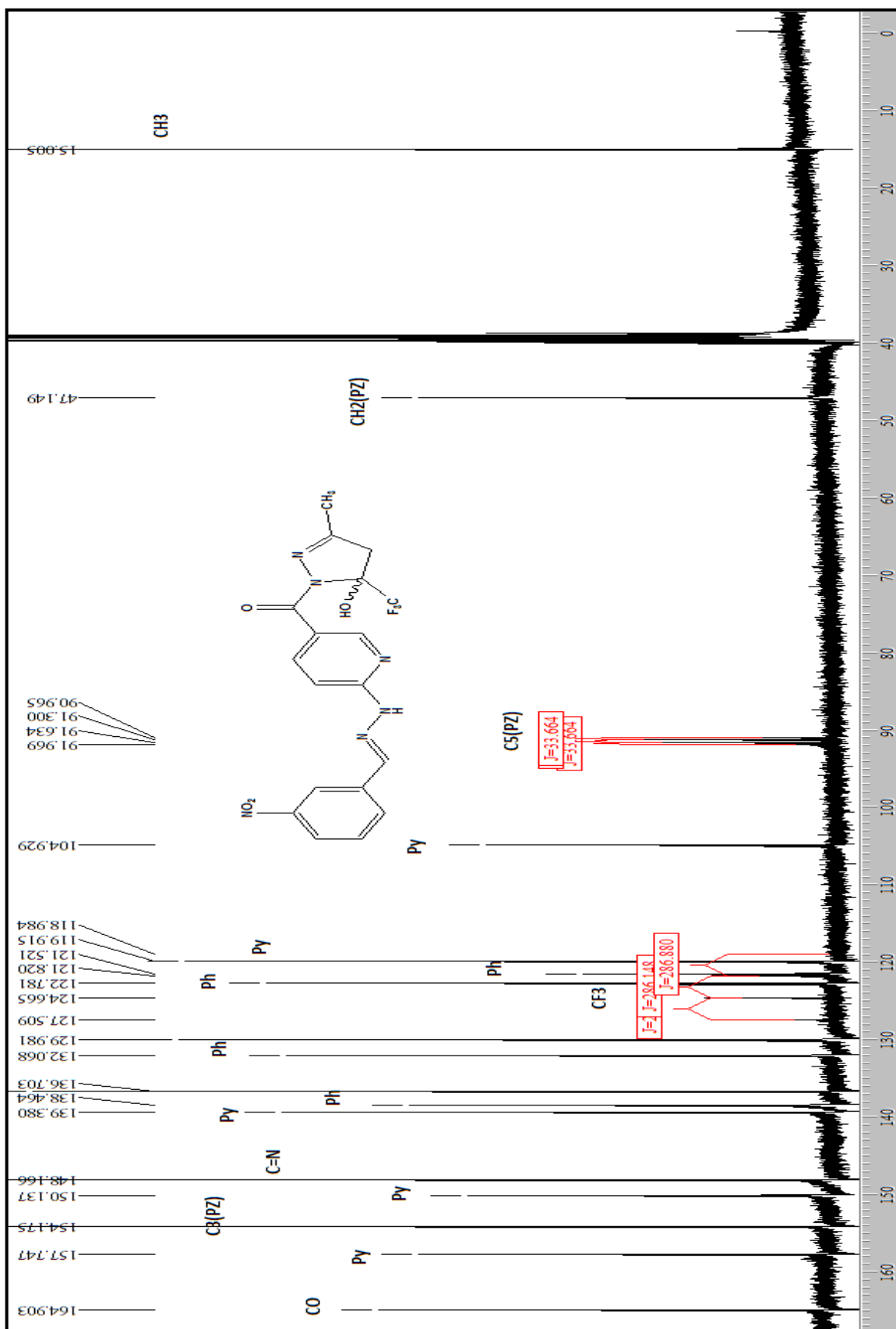


Figura 86 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (9ba) em DMSO- d_6 .

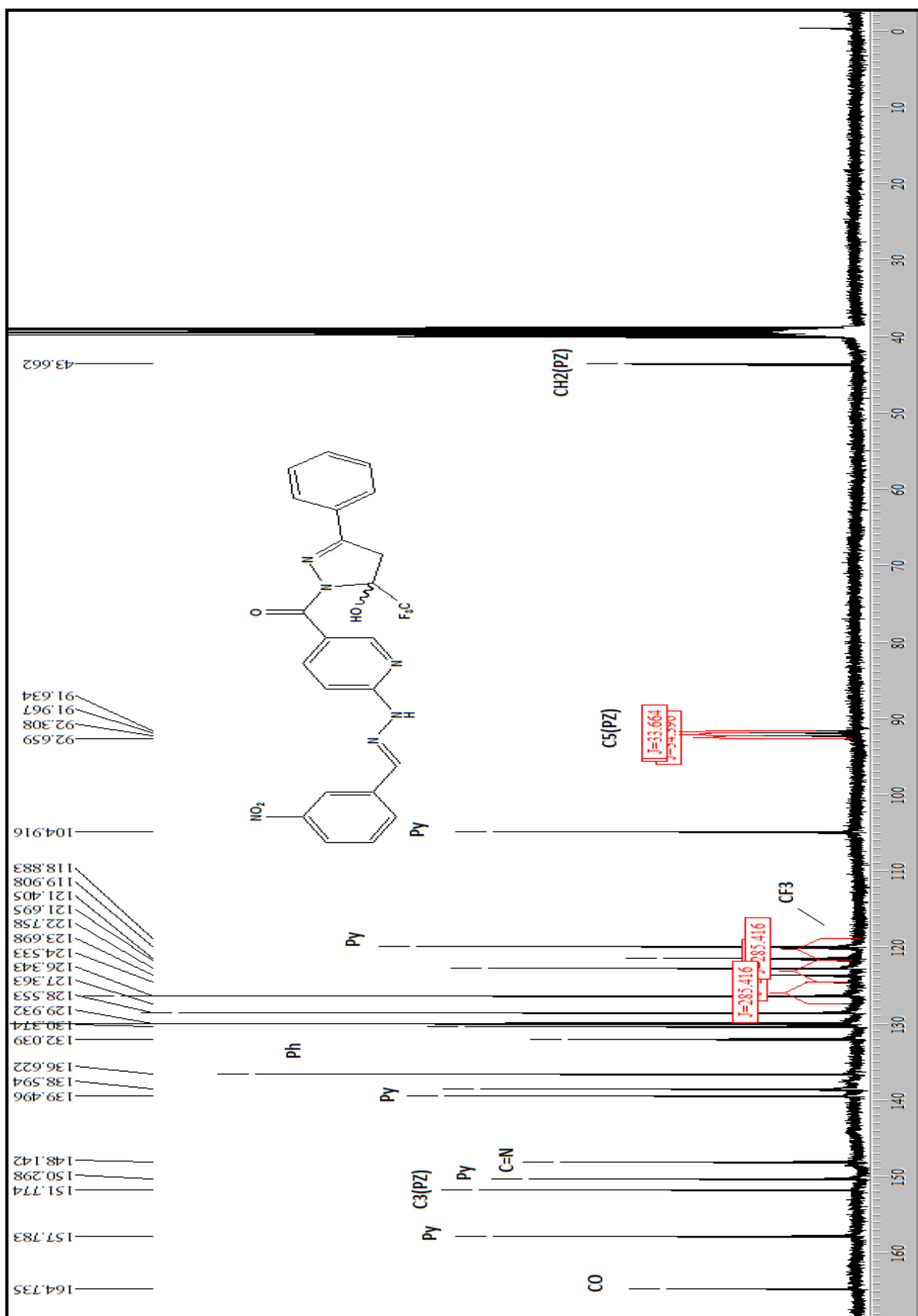


Figura 88 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (9bb) em DMSO- d_6 .

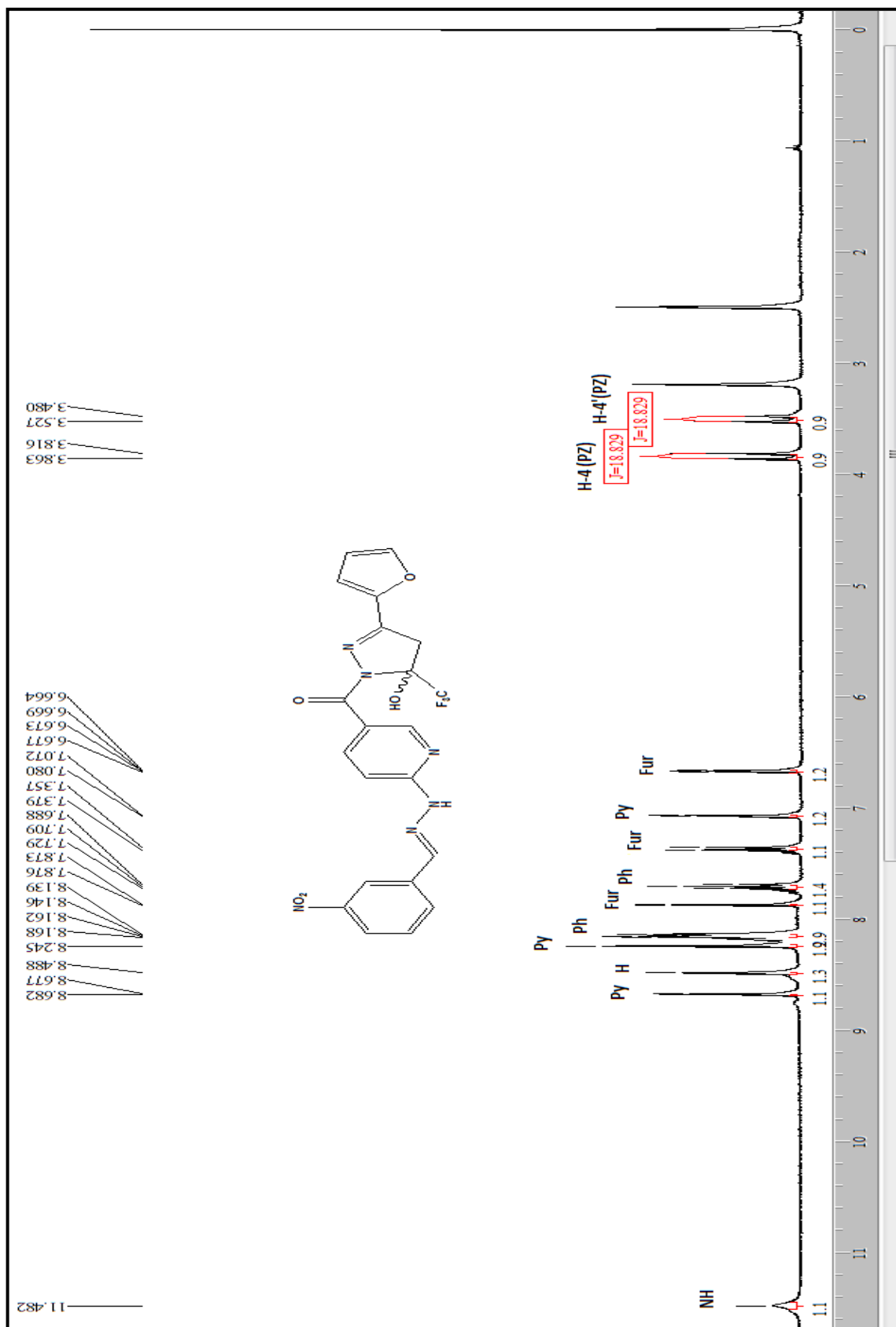


Figura 89 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (**9bc**) em $\text{DMSO-}d_6$.

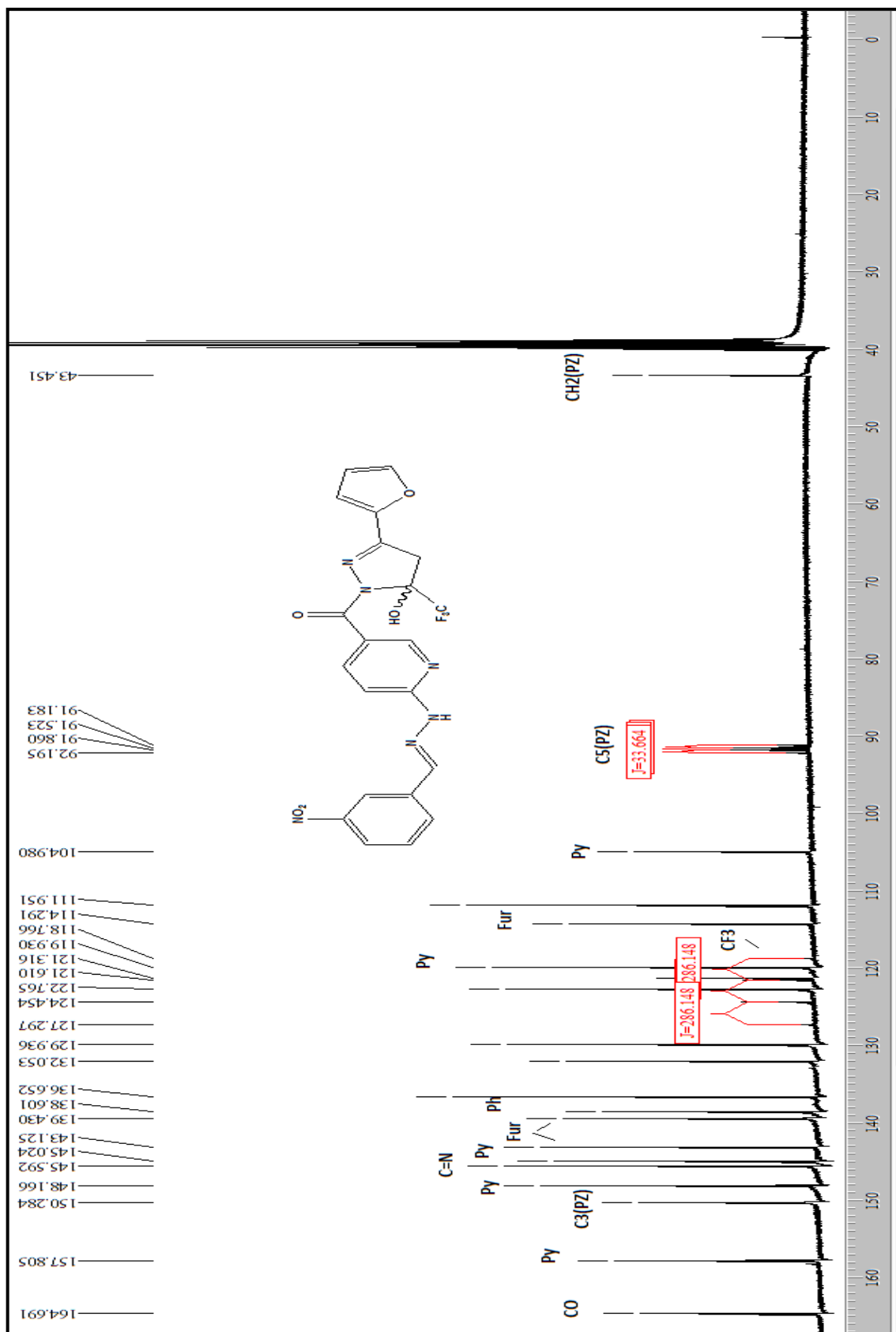


Figura 90 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (**9bc**) em $\text{DMSO-}d_6$.

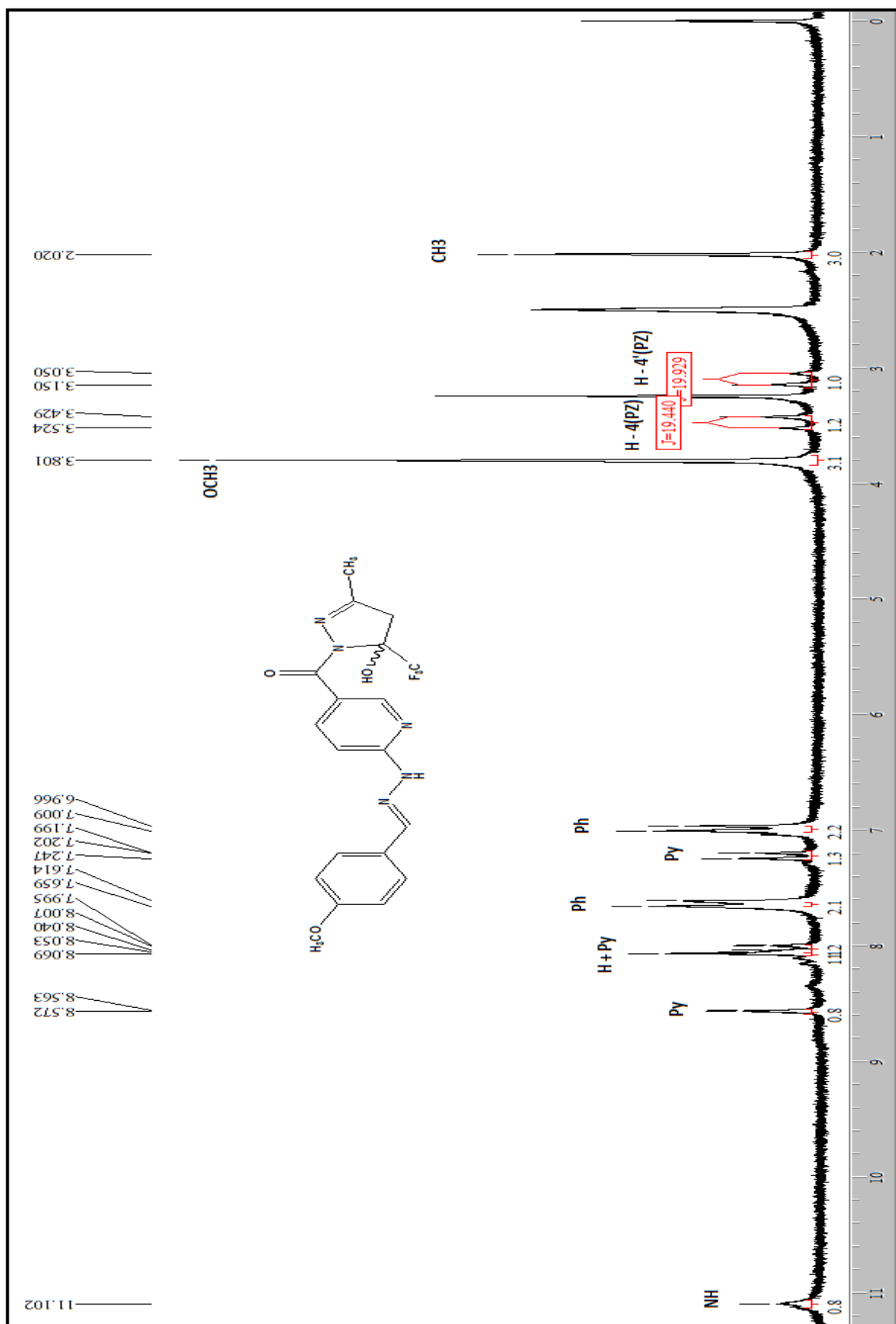


Figura 91 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (9ca) em DMSO-d₆.

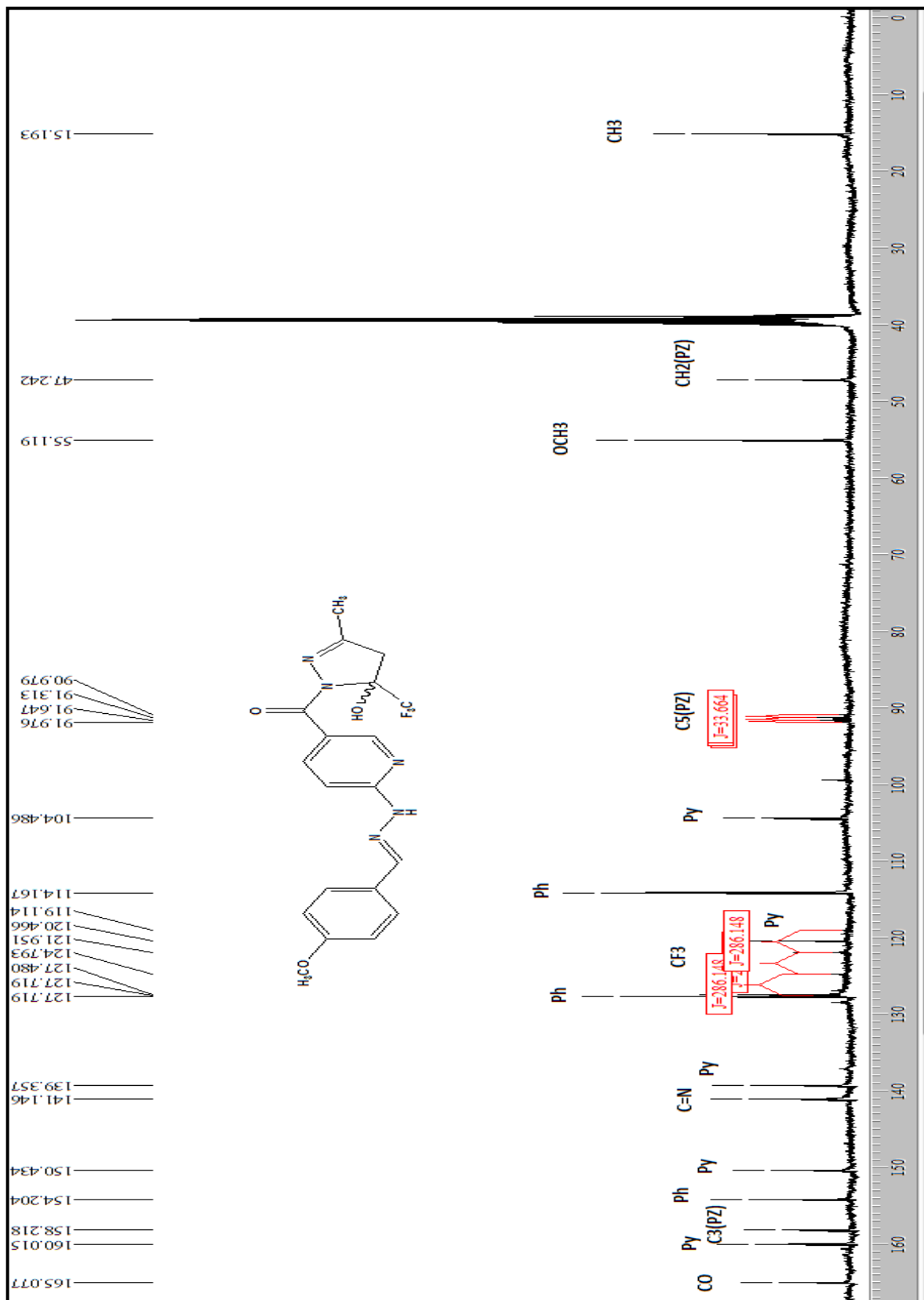


Figura 92 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9ca**) em DMSO-*d*₆.

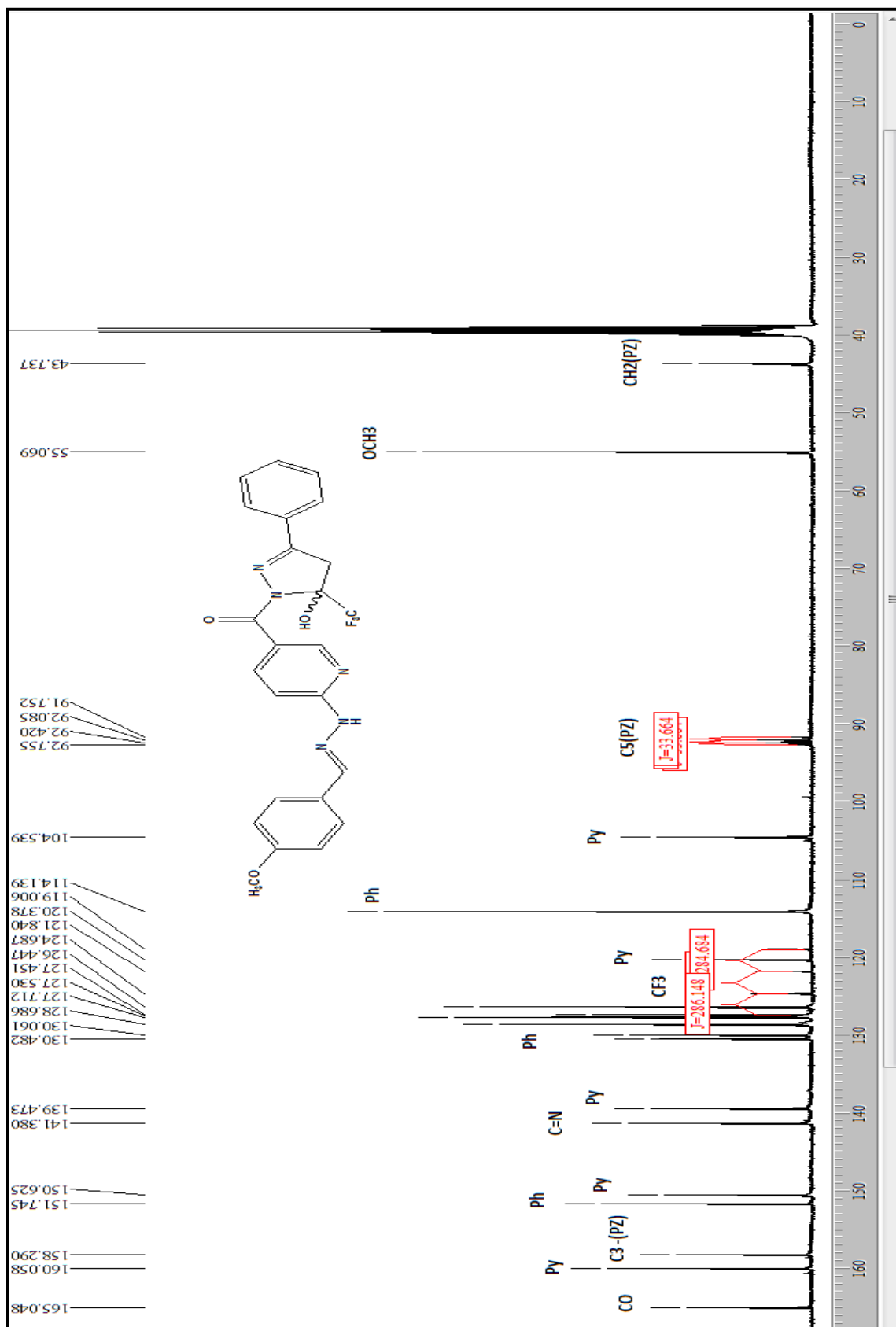


Figura 94 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

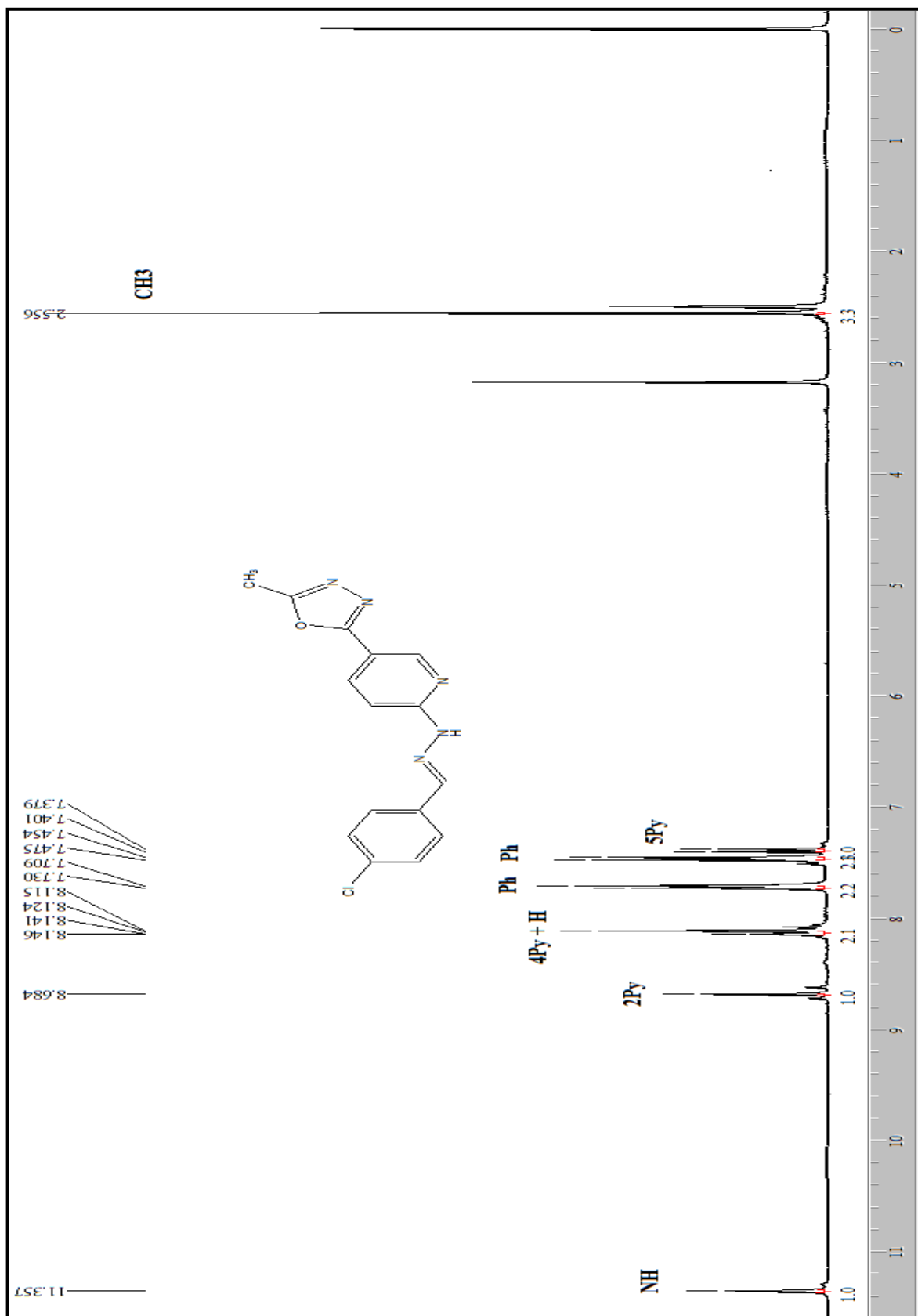


Figura 97 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**) $\text{DMSO-}d_6$.

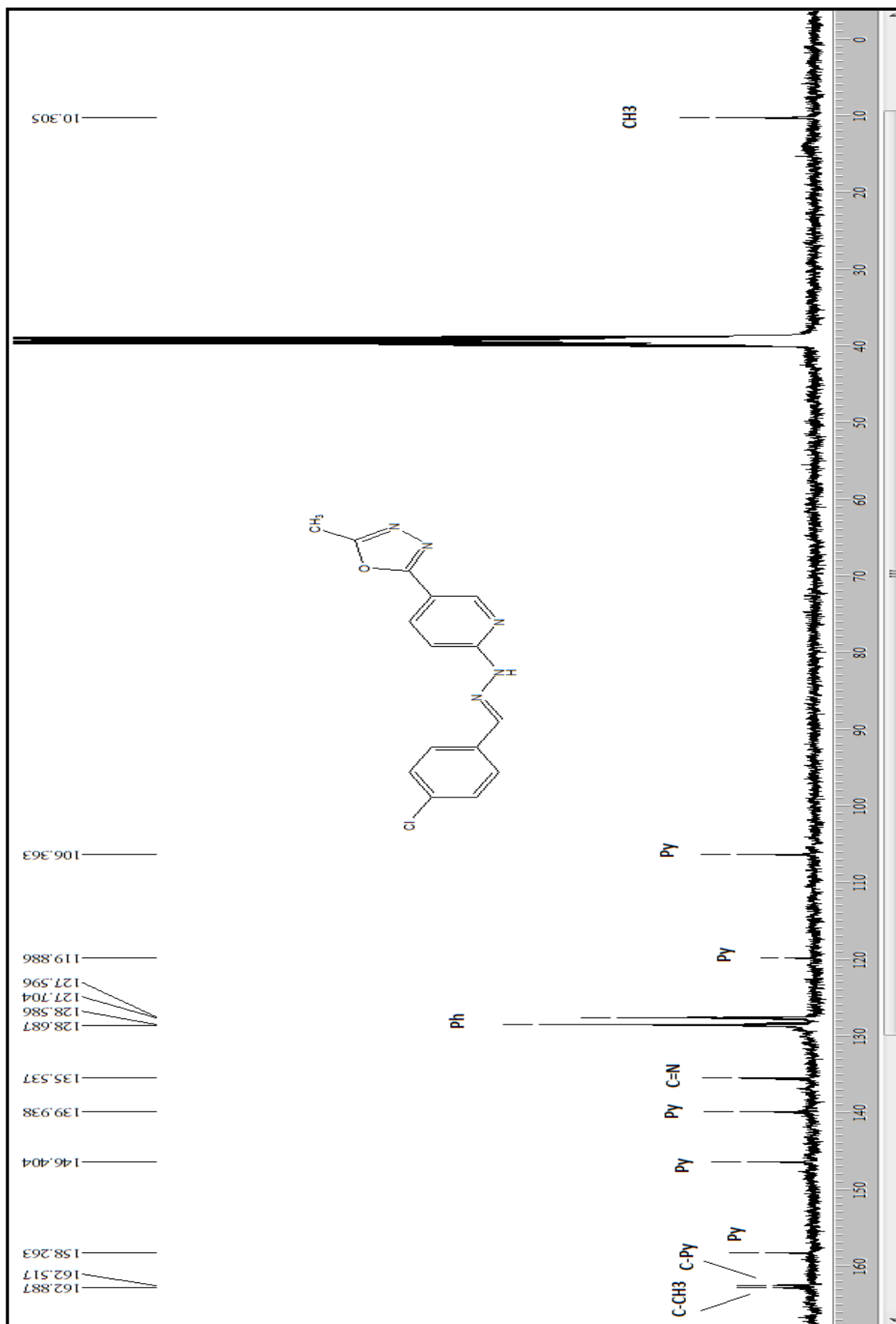


Figura 98 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**) $\text{DMSO-}d_6$.

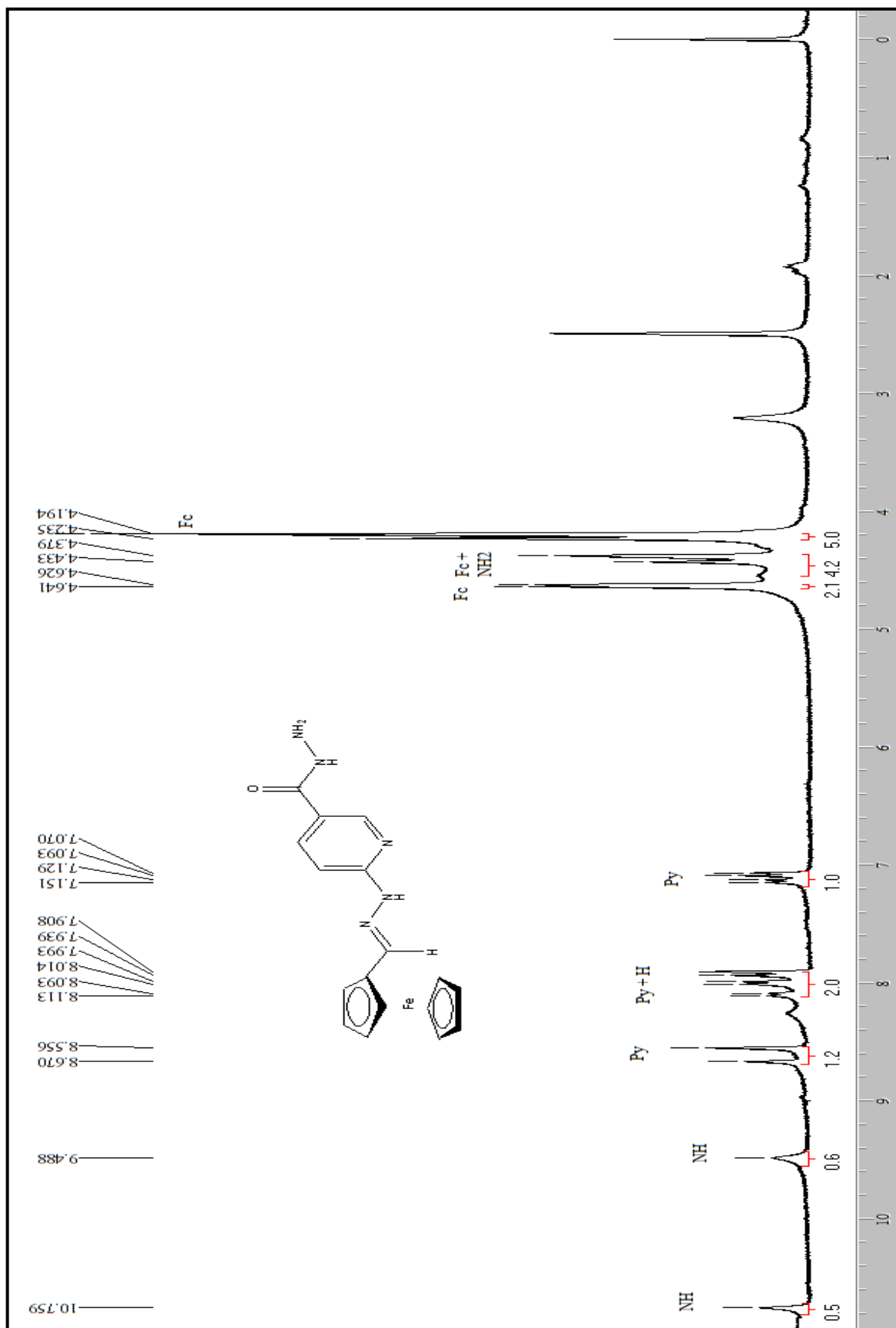


Figura 99 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de 6-[2-Ferrocenilmetilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12a**) DMSO-*d*₆.

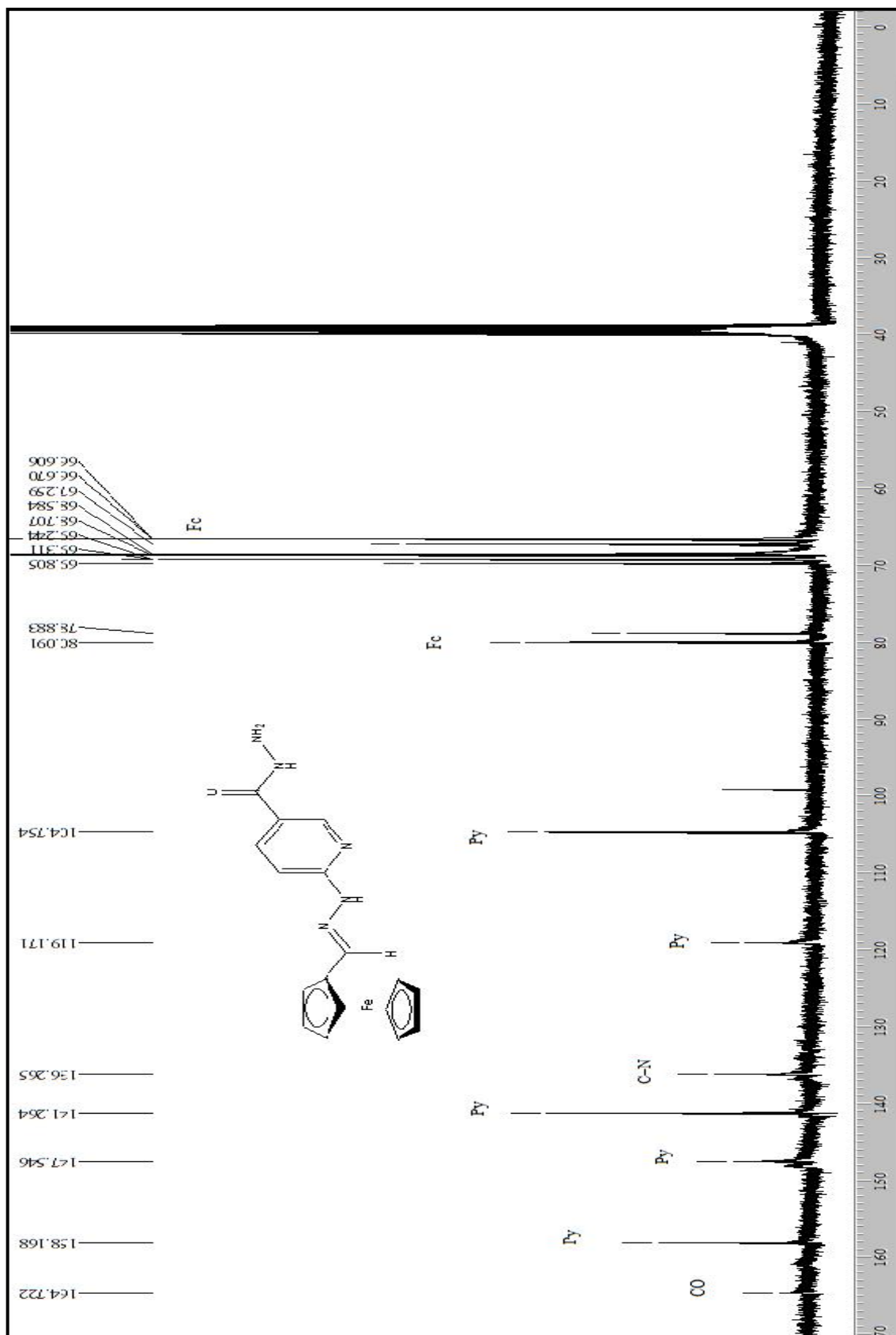


Figura 100 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-Ferrocenilmetilideno hidrazinil]nicotinohidrazida (**12a**) $\text{DMSO-}d_6$.

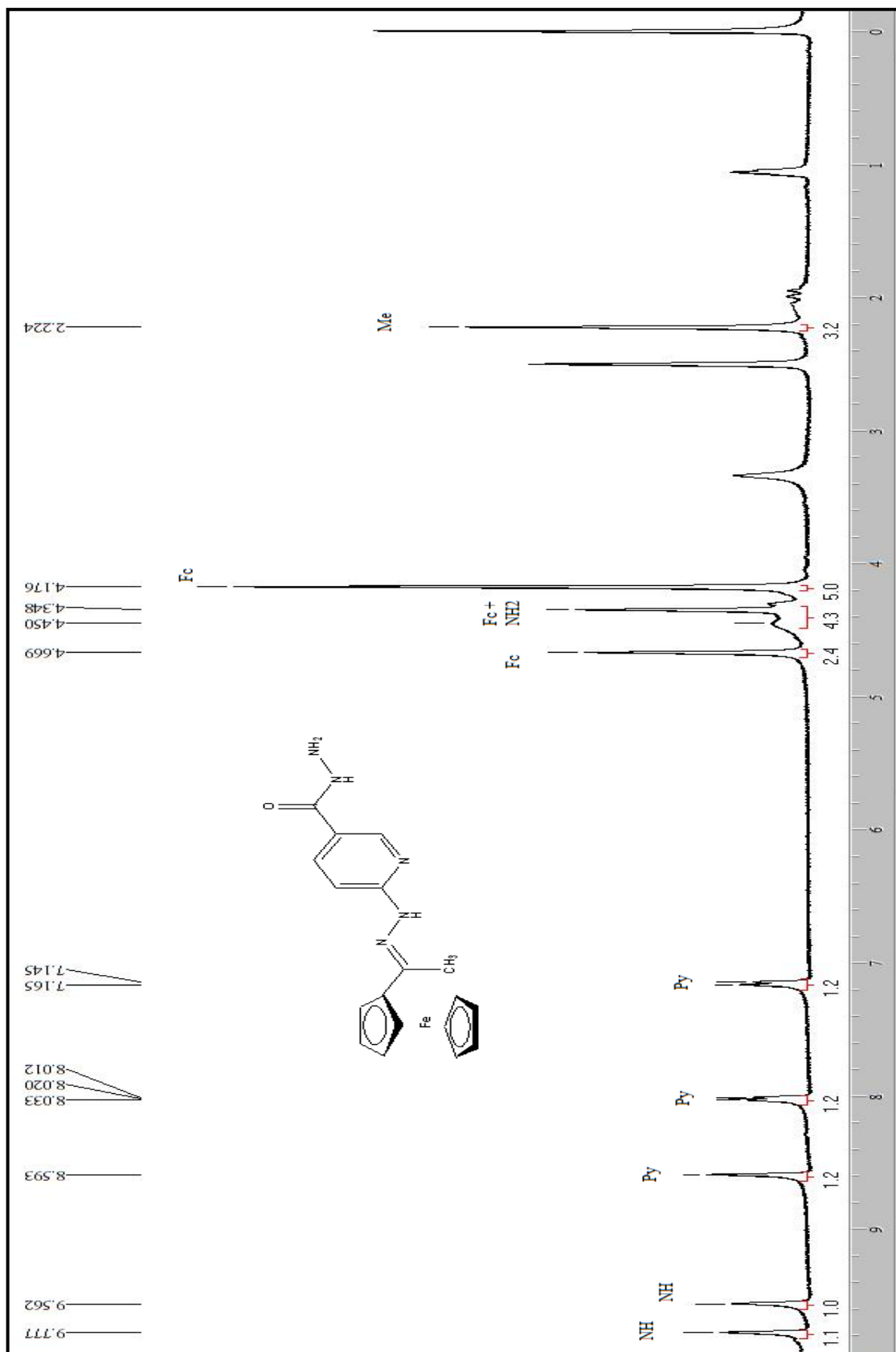


Figura 101 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 6-[2-Ferroceniletilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12b**) DMSO- d_6 .

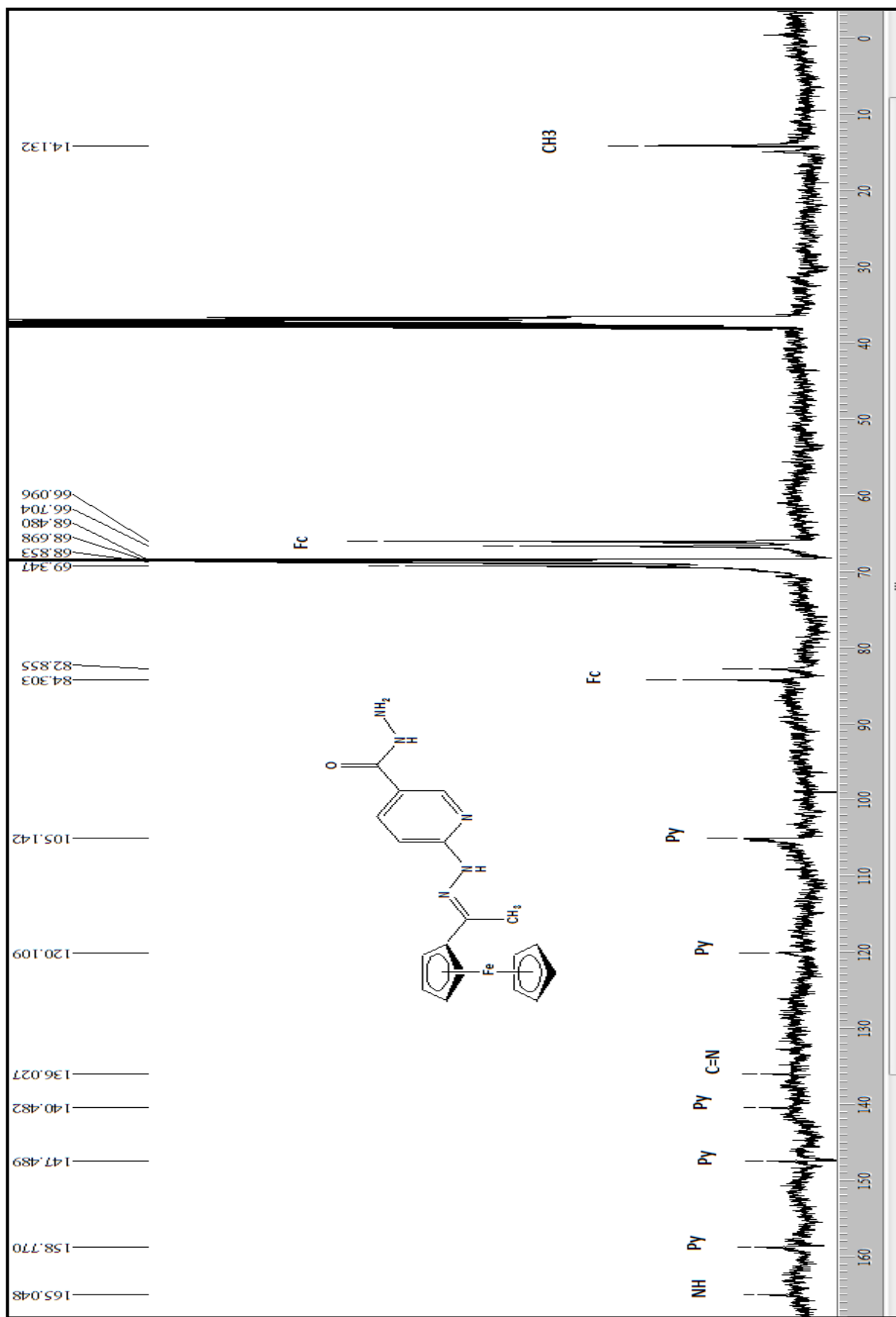


Figura 102 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 6-[2-Ferroceniletilidenohidrazinil]nicotinohidrazida (**12b**) $\text{DMSO-}d_6$.

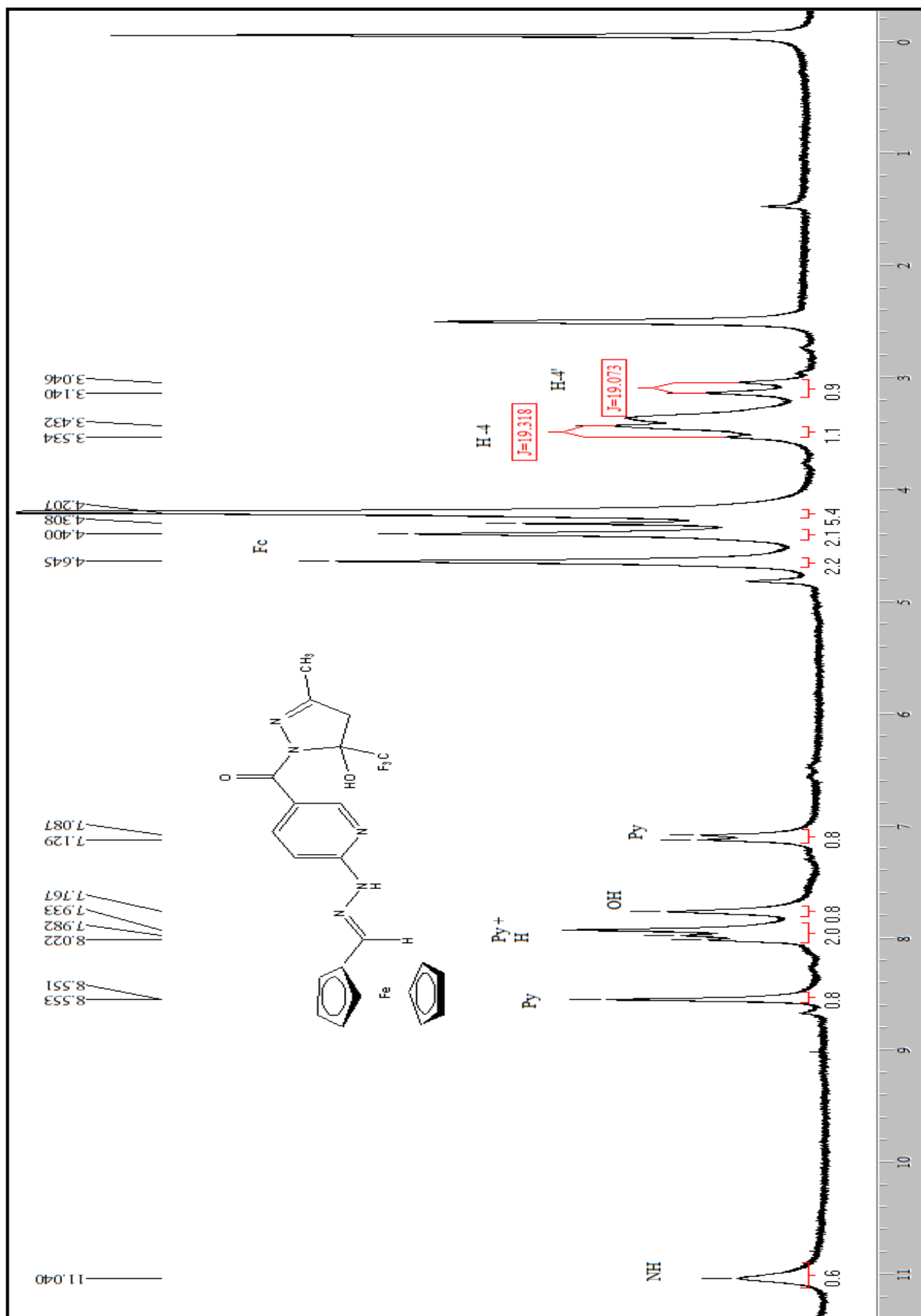


Figura 103 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il] ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13aa) DMSO- d_6 .

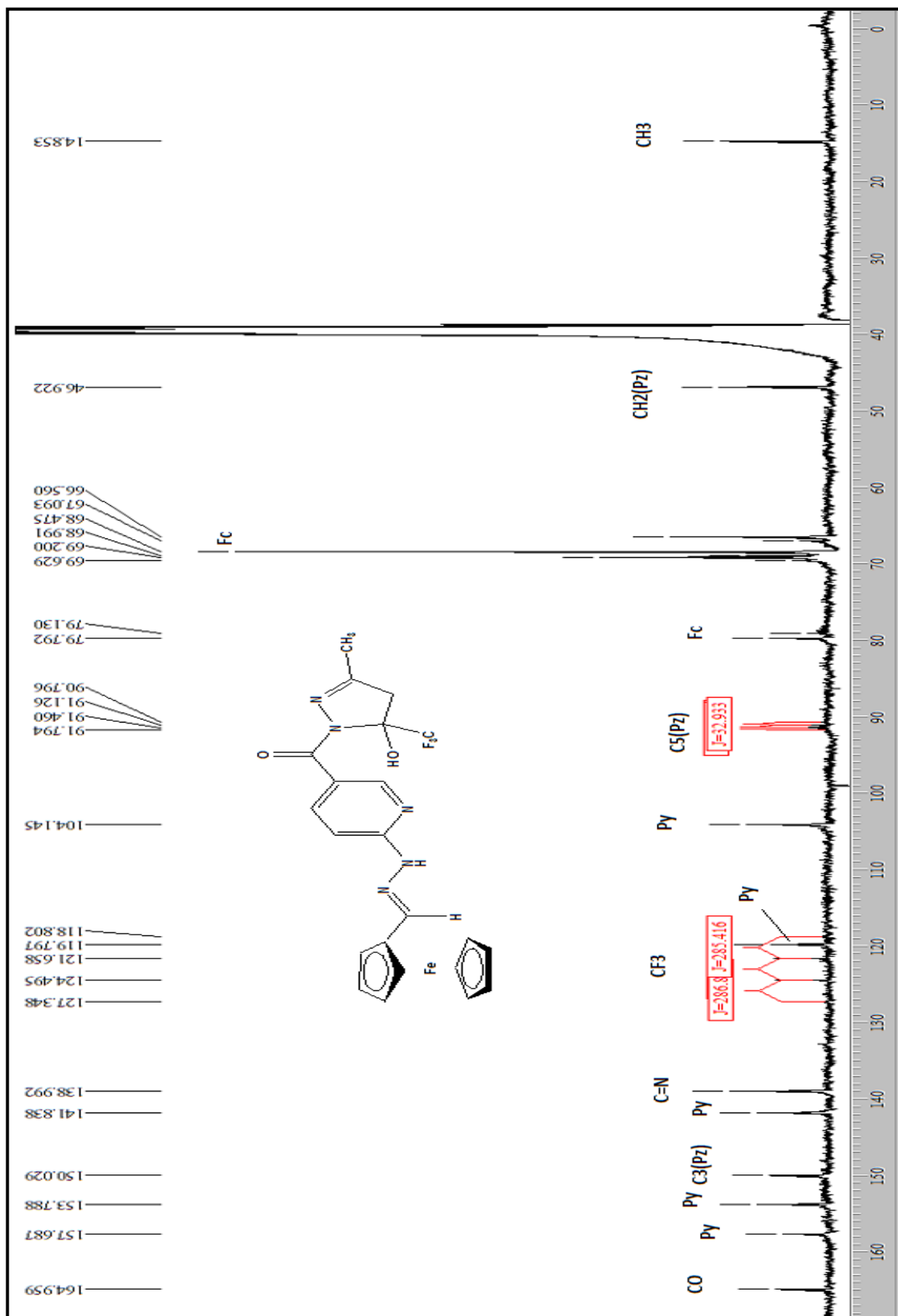


Figura 104 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (13aa) DMSO- d_6 .

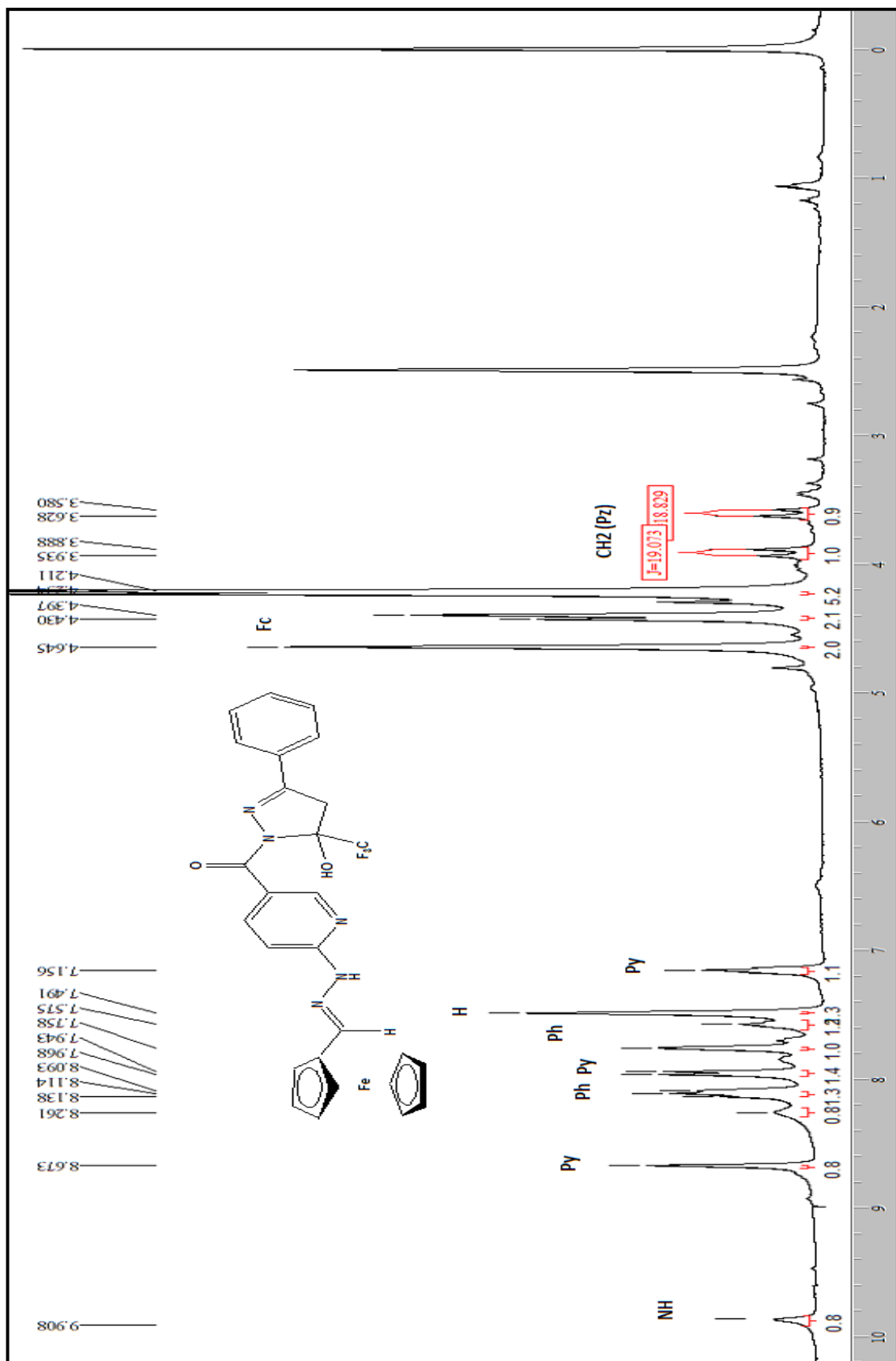


Figura 105 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13ab**) $\text{DMSO-}d_6$.

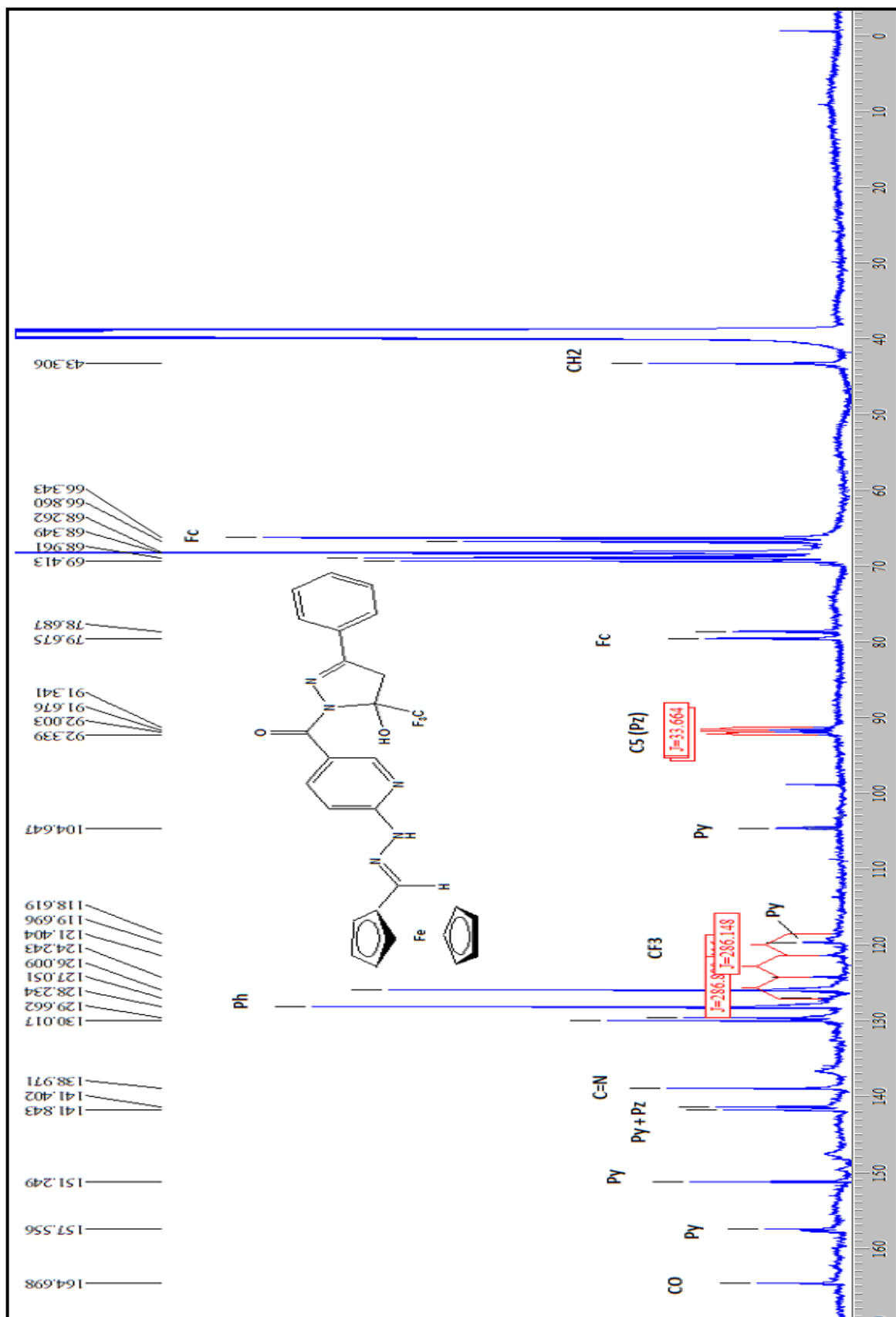


Figura 106 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13ab**) DMSO- d_6 .

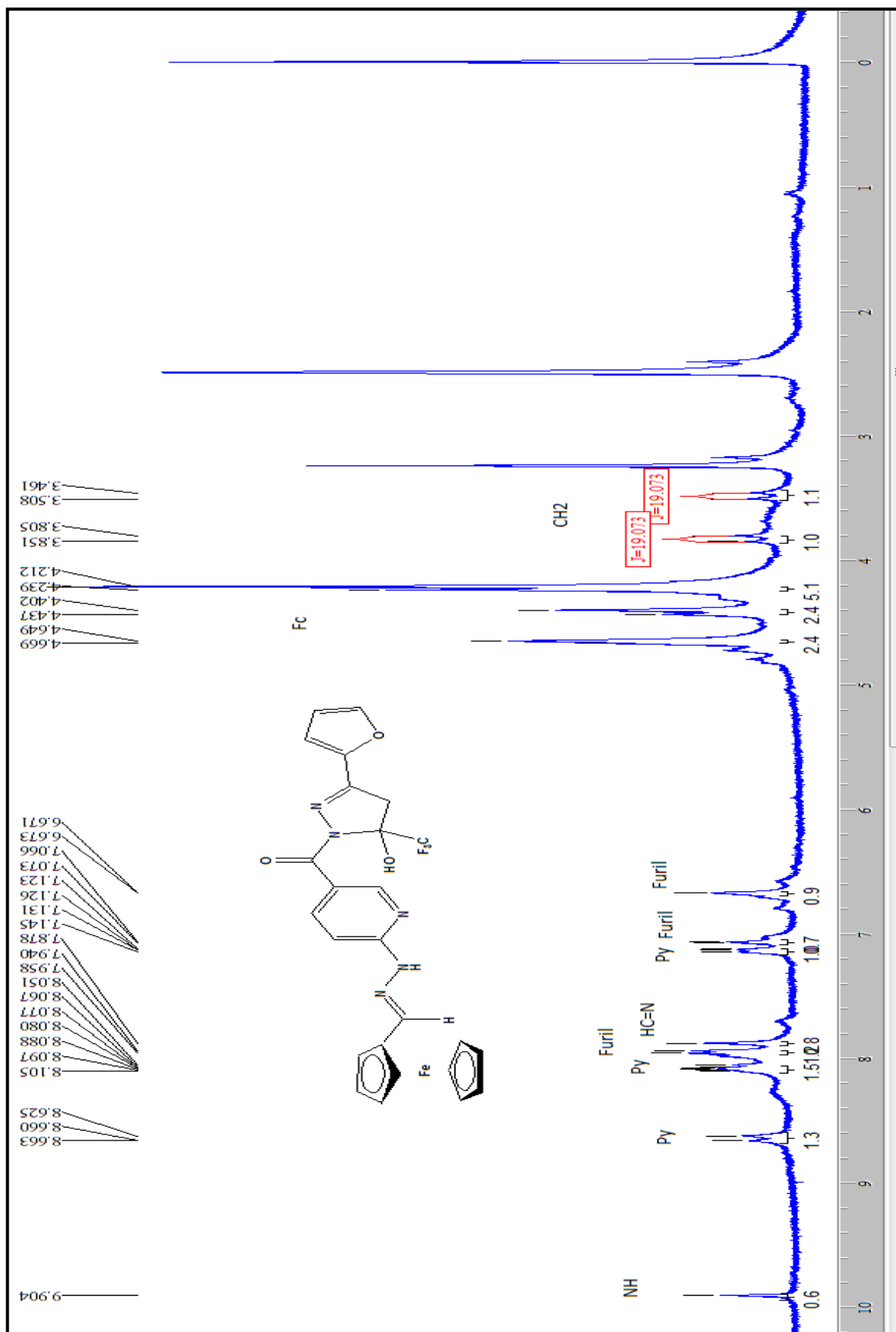


Figura 107 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13ac**) $\text{DMSO-}d_6$.

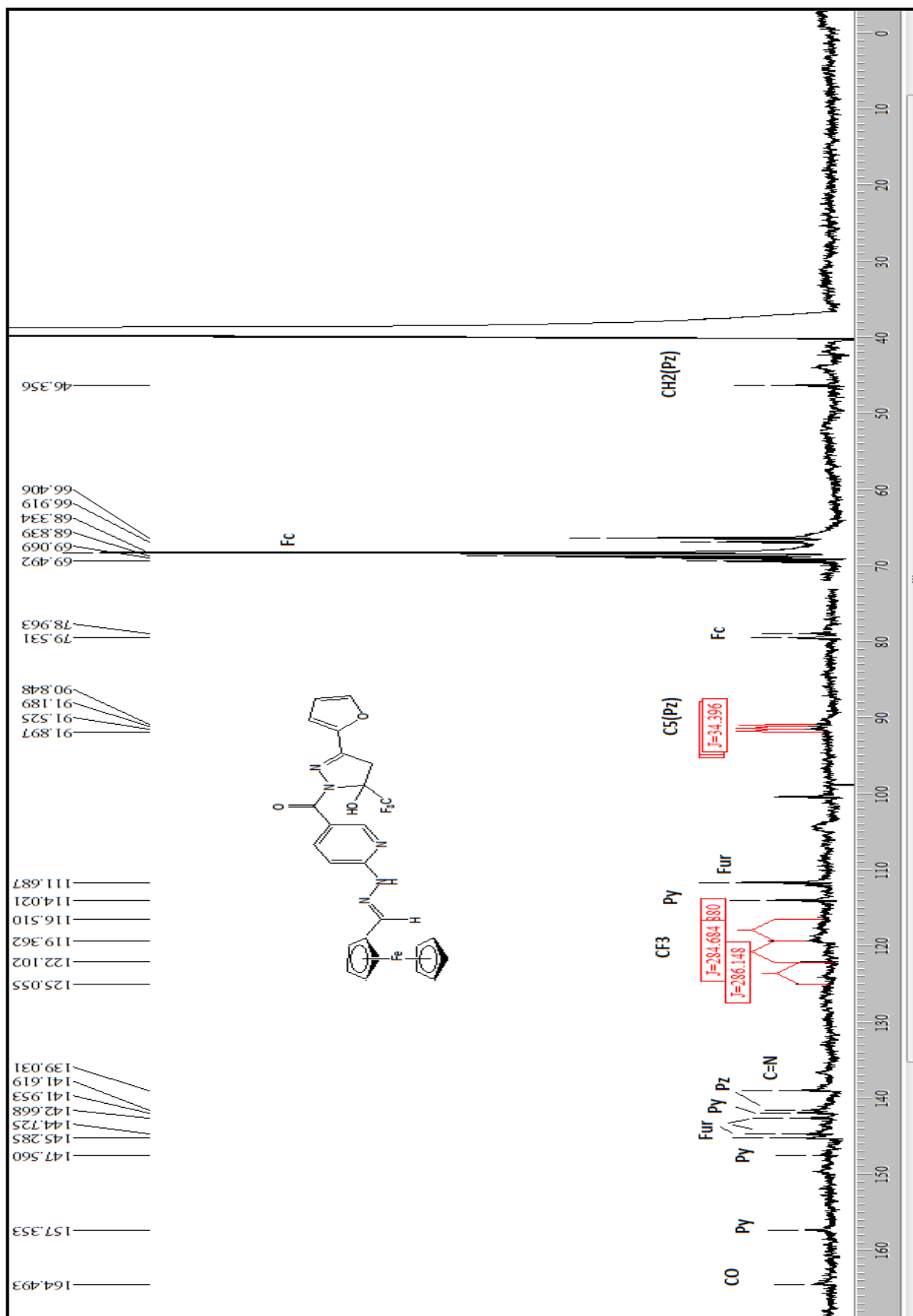


Figura 108 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluorometil-3-(fur-2-il)-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13ac**) DMSO- d_6 .

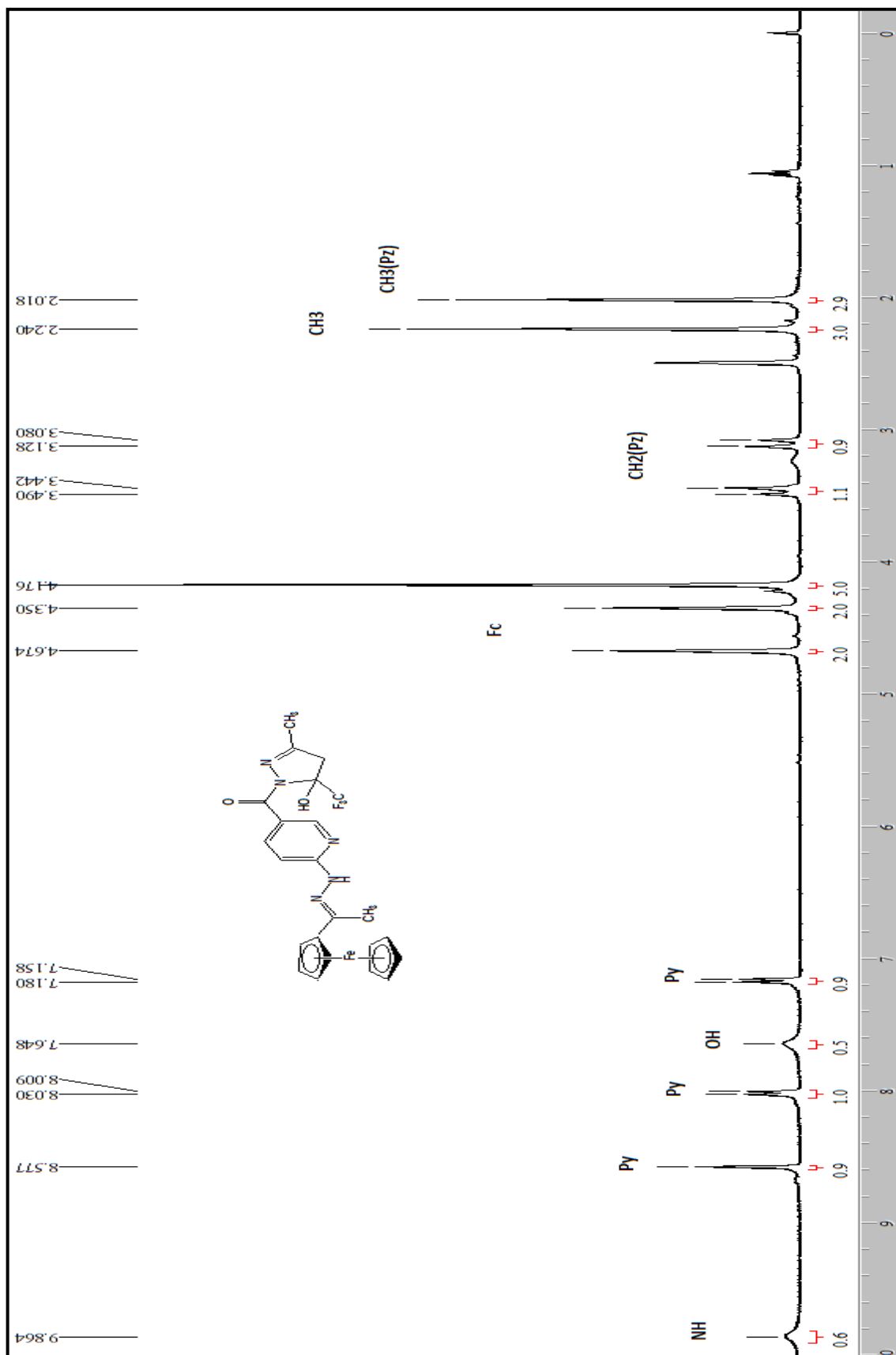


Figura 109 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13ba**) $\text{DMSO-}d_6$.

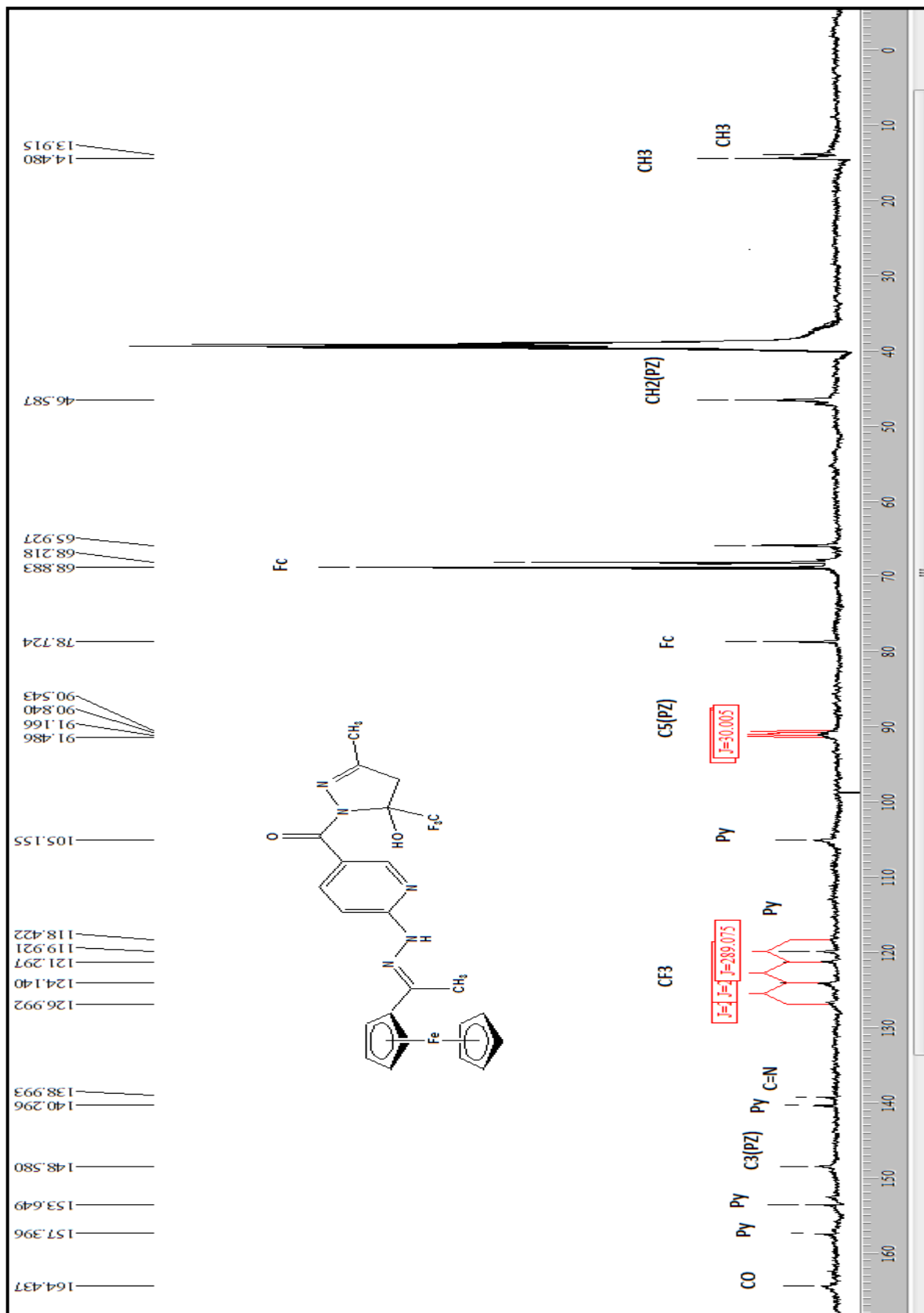


Figura 110 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidr3xi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13ba) DMSO- d_6 .

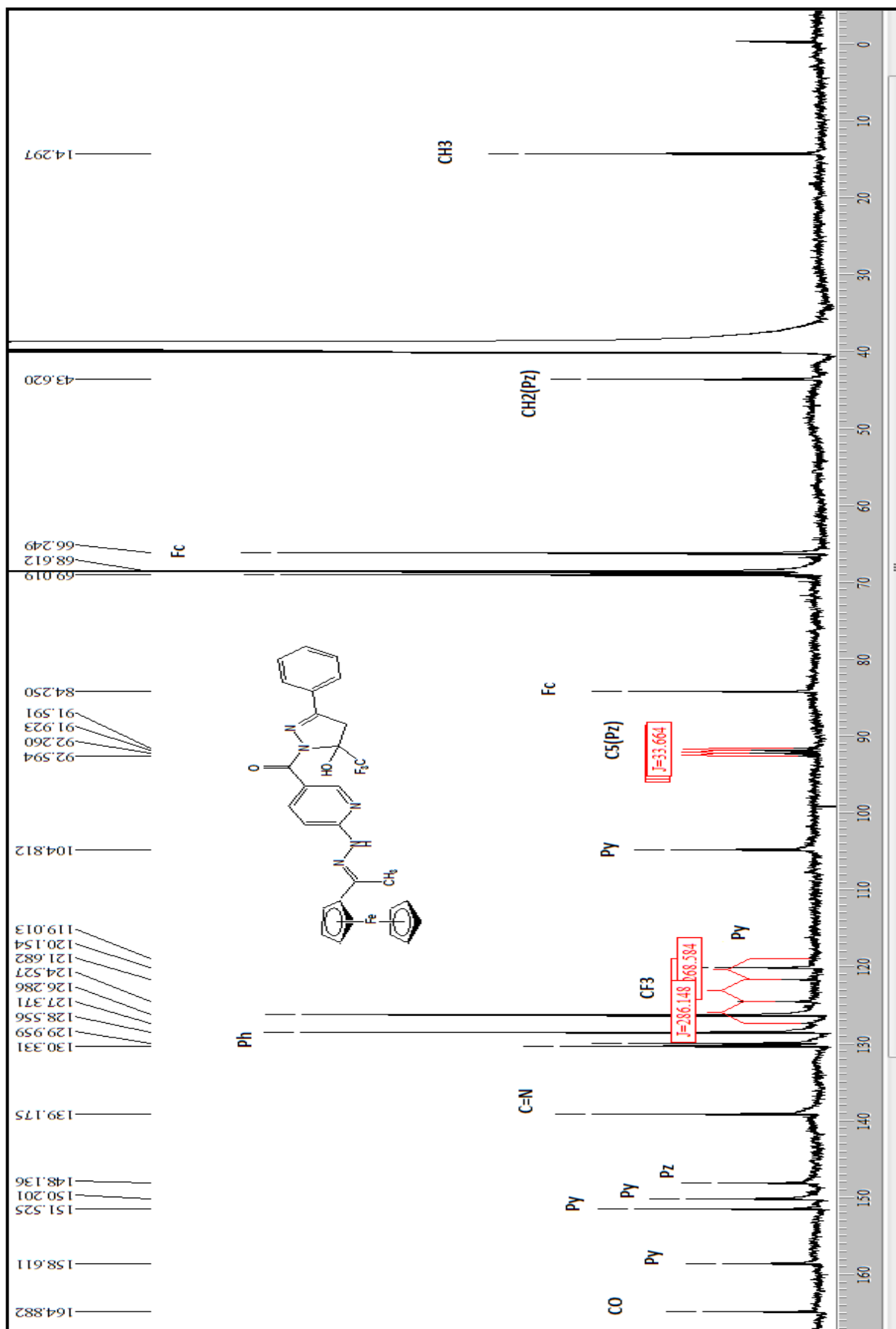


Figura 112 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-dróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bb**) $\text{DMSO-}d_6$.

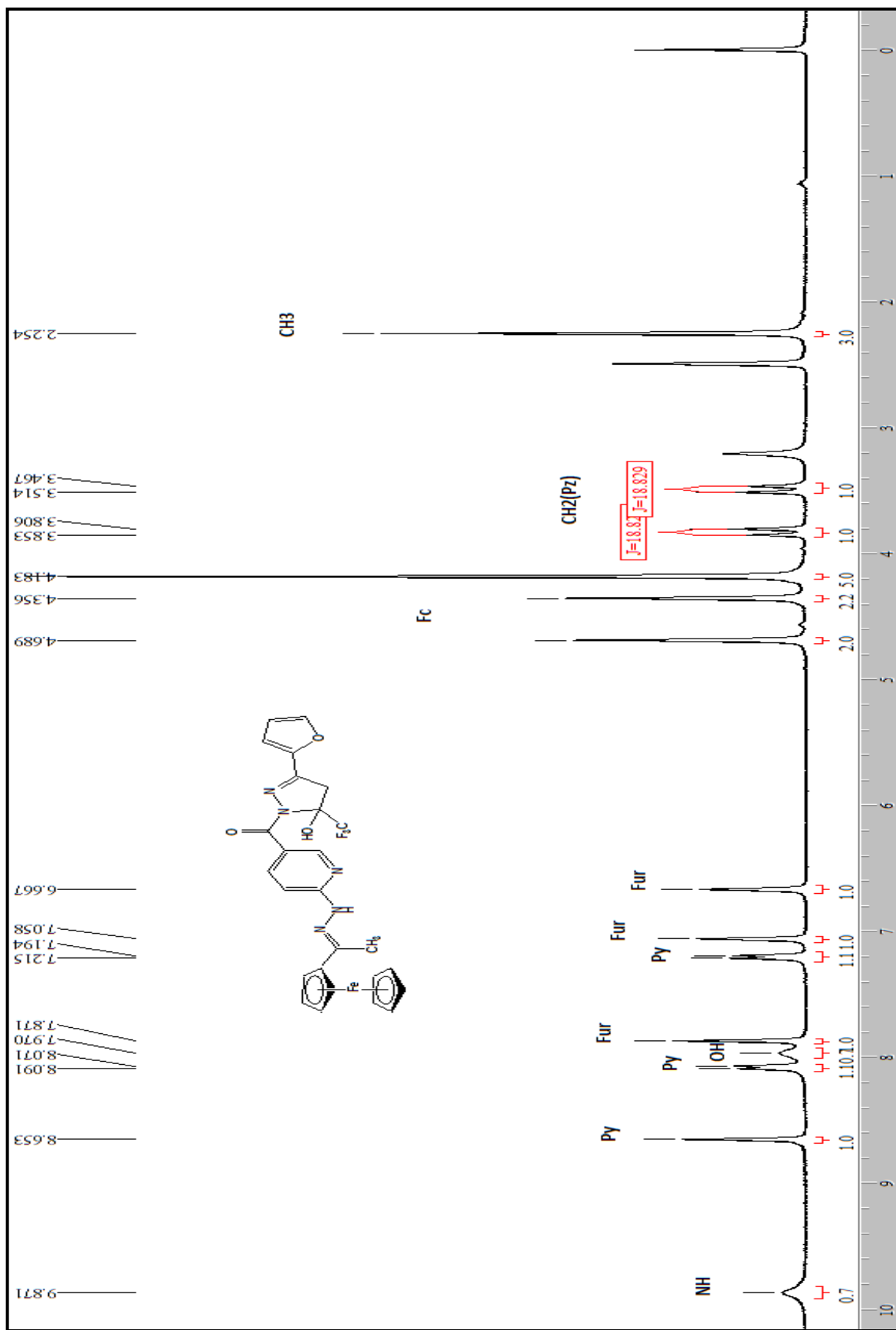


Figura 113 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il) carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bc**) DMSO-d₆.

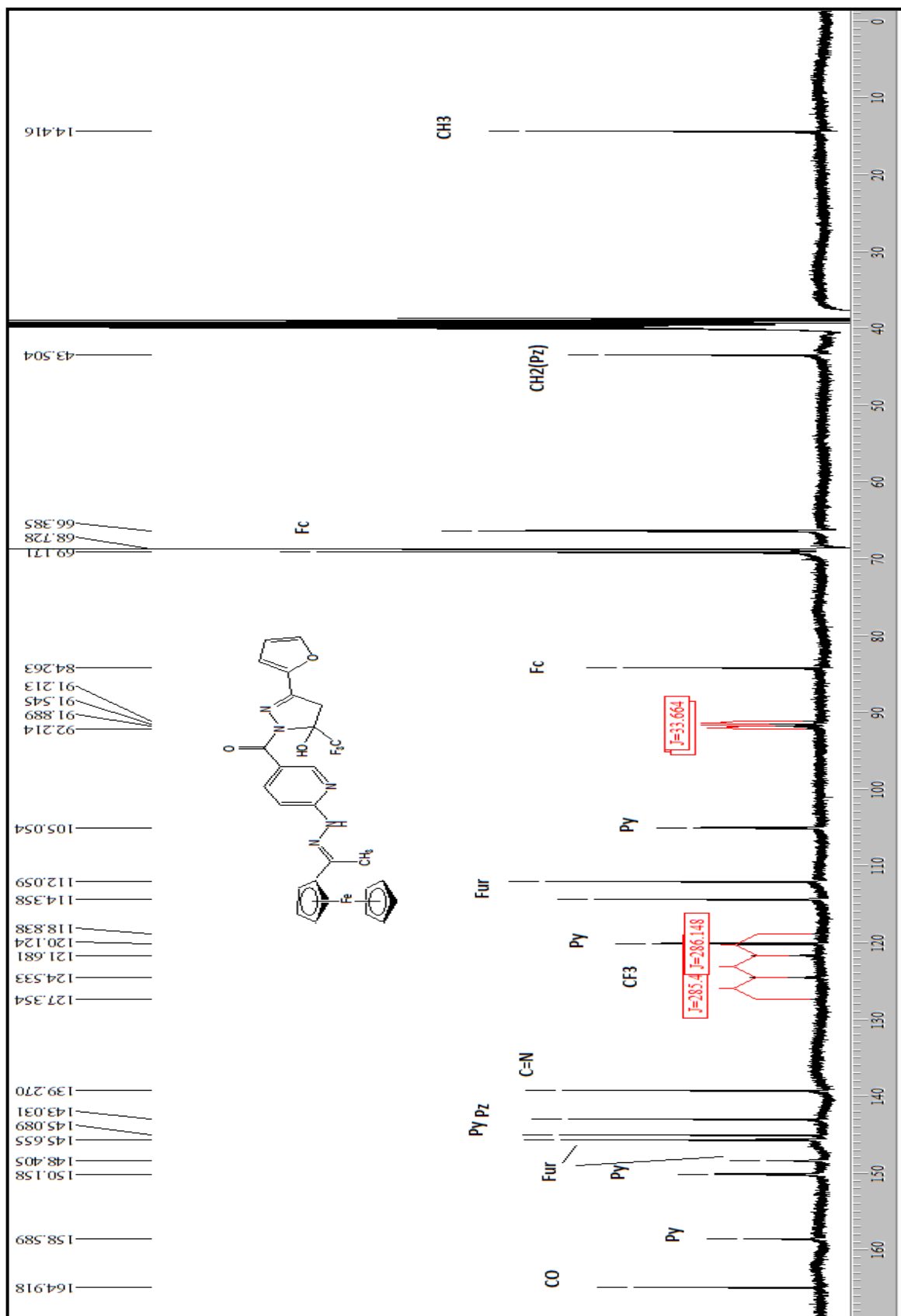


Figura 114 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (13bc) DMSO- d_6 .

ANEXO II

Espectros de MASSAS dos compostos obtidos e citados na Tese

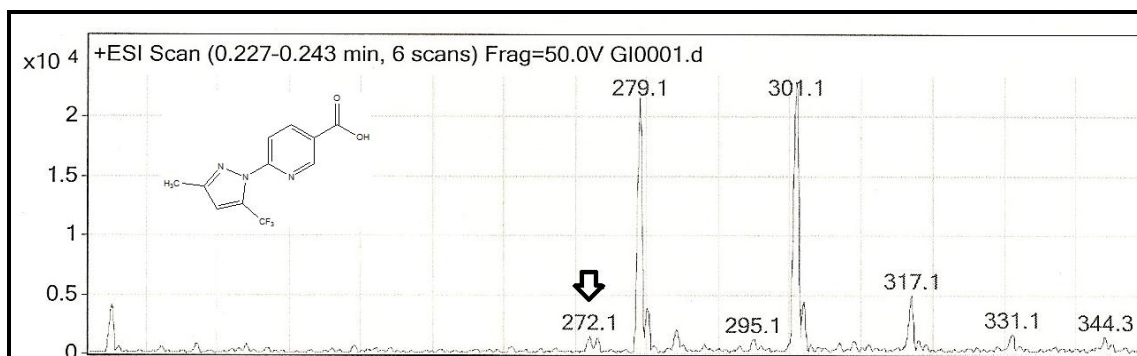


Figura 115. Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-(5-trifluorometil-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (**3a**)

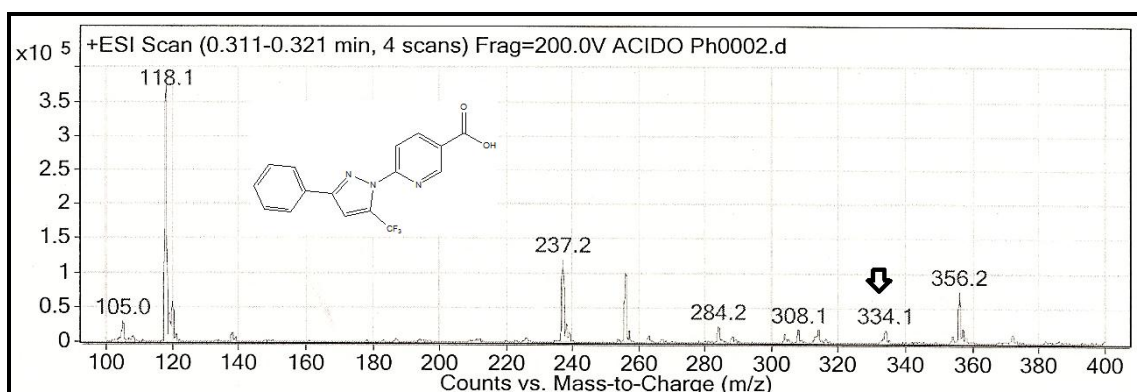


Figura 116. Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-(3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (**3b**)

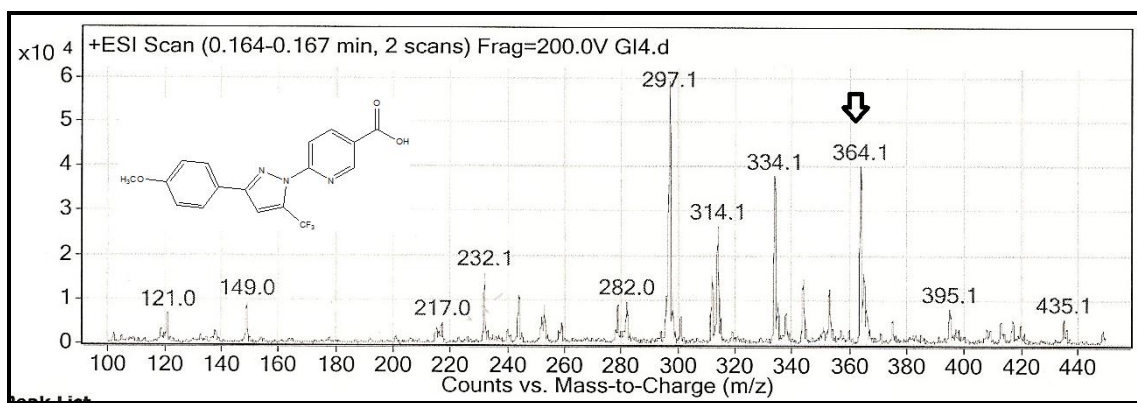


Figura 117. Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-[5-trifluorometil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-1-il]nicotínico (**3c**)

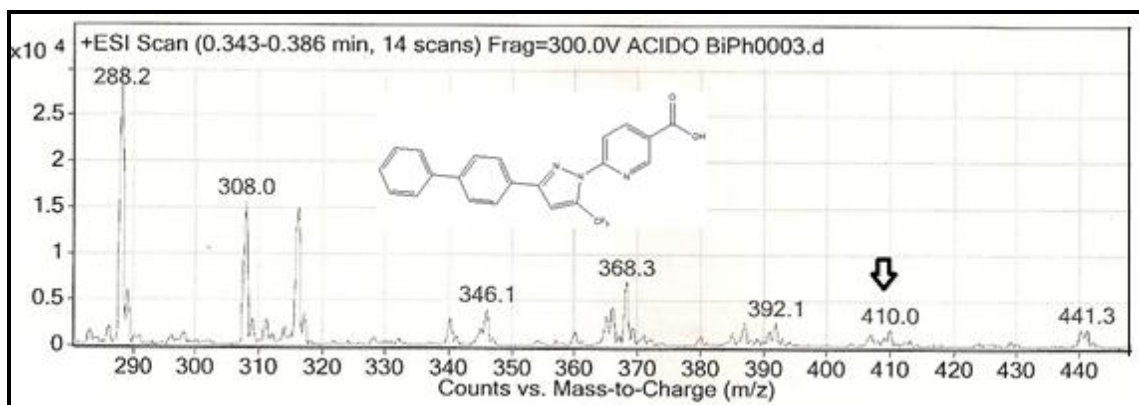


Figura 118. Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)] nicotínico (**3d**)

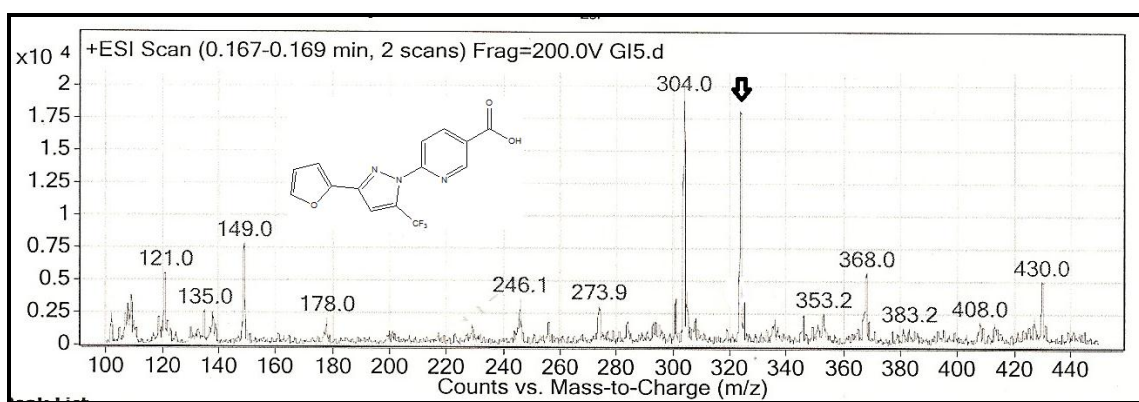


Figura 119. Espectro de ESI-MS/MS do Ácido 6-[5-trifluormetil-3-(fur-2-il)-1H-pirazol-1-il]nicotínico (**3e**)

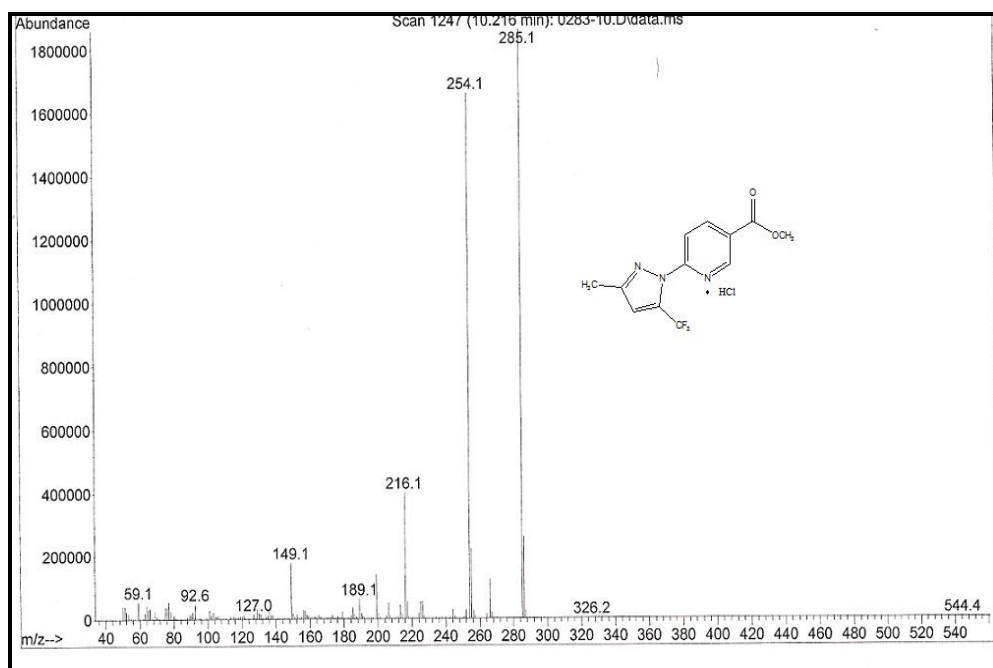


Figura 120. Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-(5-trifluorometil-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metila (**4a**)

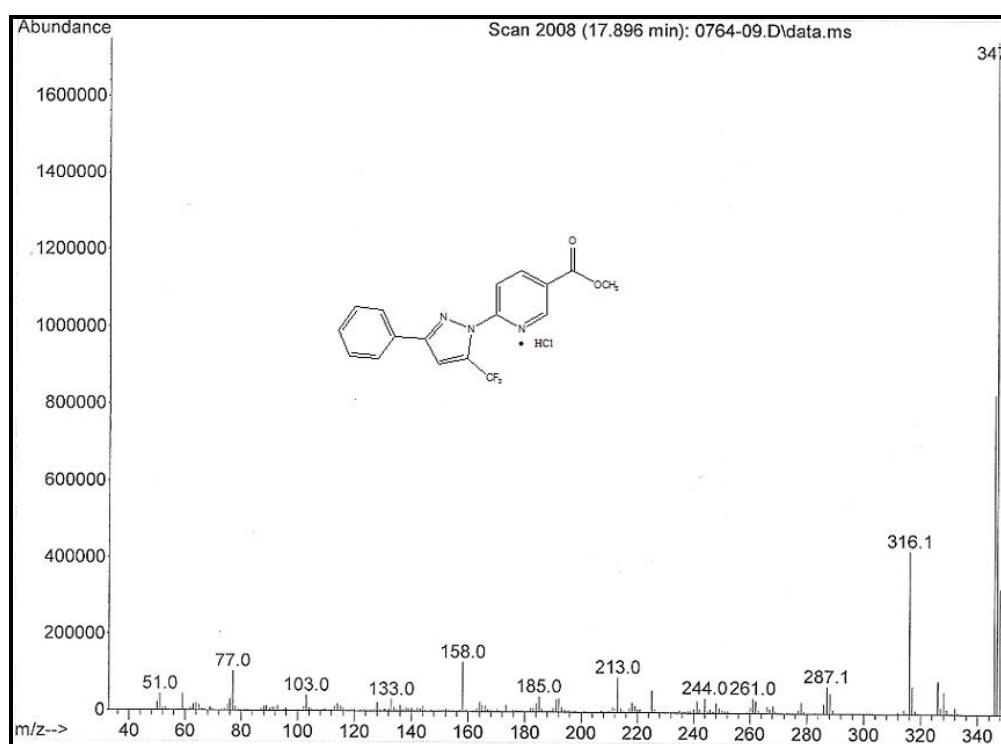


Figura 121. Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)metila (**4b**)

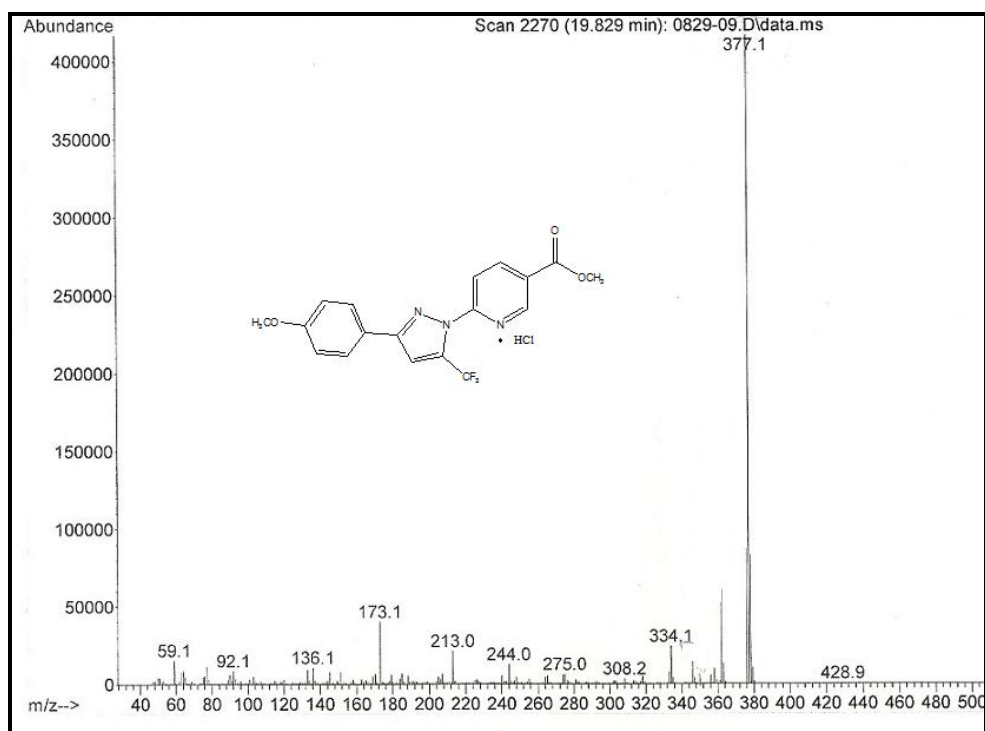


Figura 122. Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-[5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-1-il]metila (**4c**)

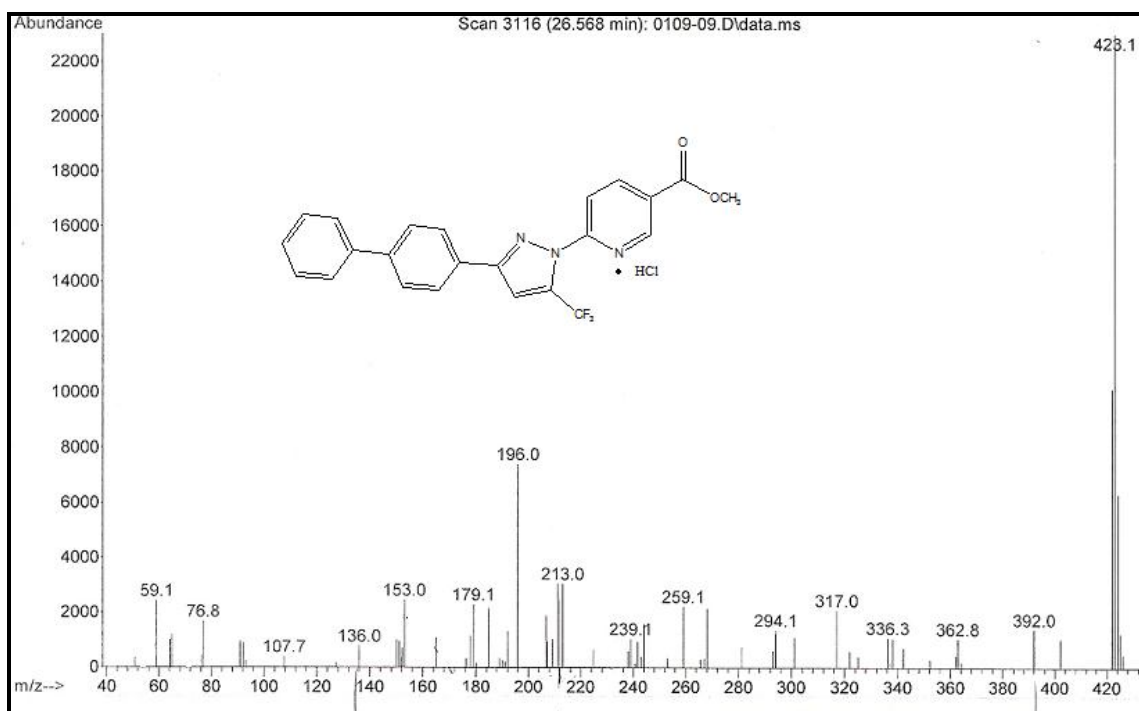


Figura 123. Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-[3-(4,4'-Bifenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il]metila (**4d**)

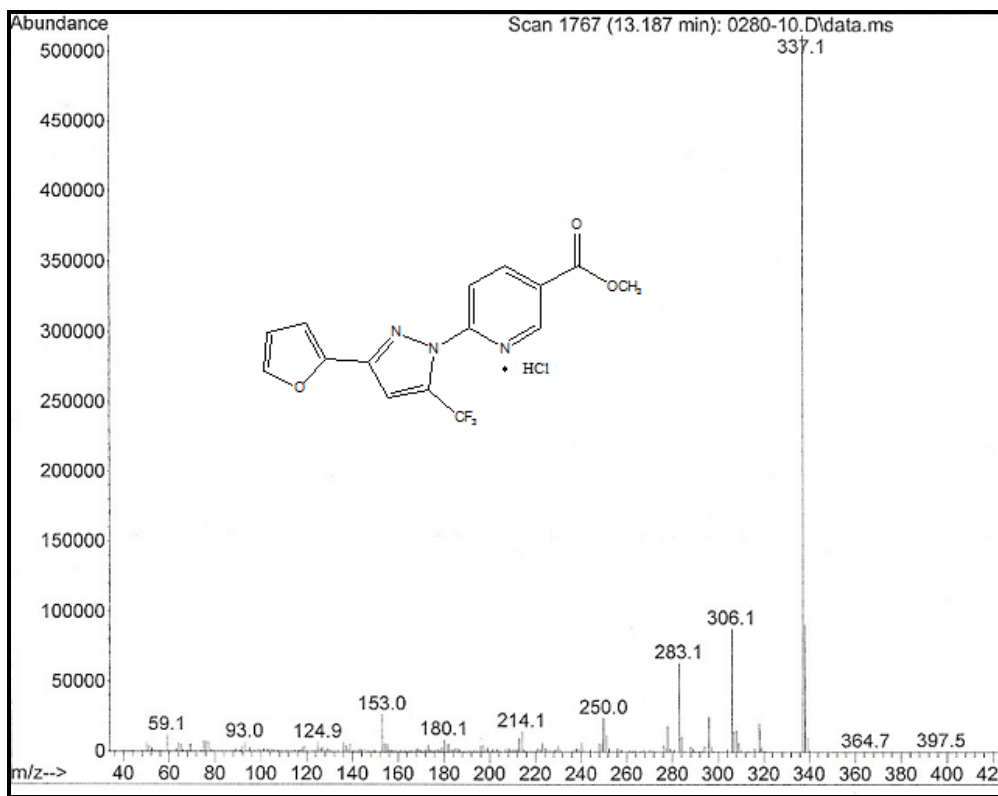


Figura 124. Espectro de massas (CG-EM) de Hidrocloreto de Nicotinato de 6-[5-trifluorometil-3-(fur-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metila (**4e**)

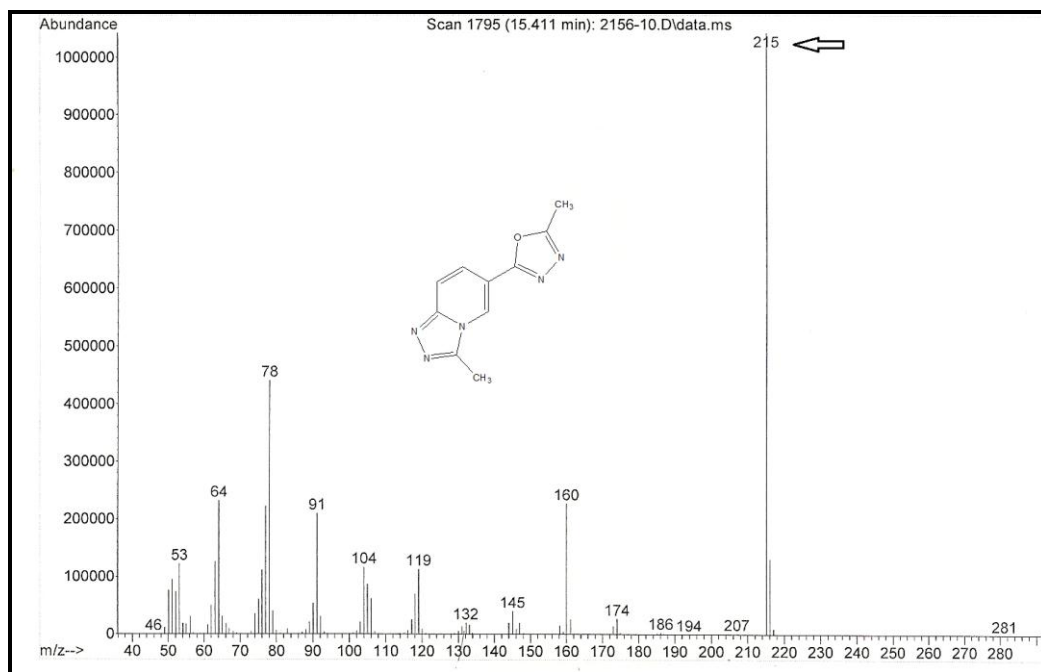


Figura 125. Espectro de massas (CG/EM) de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina **5**.

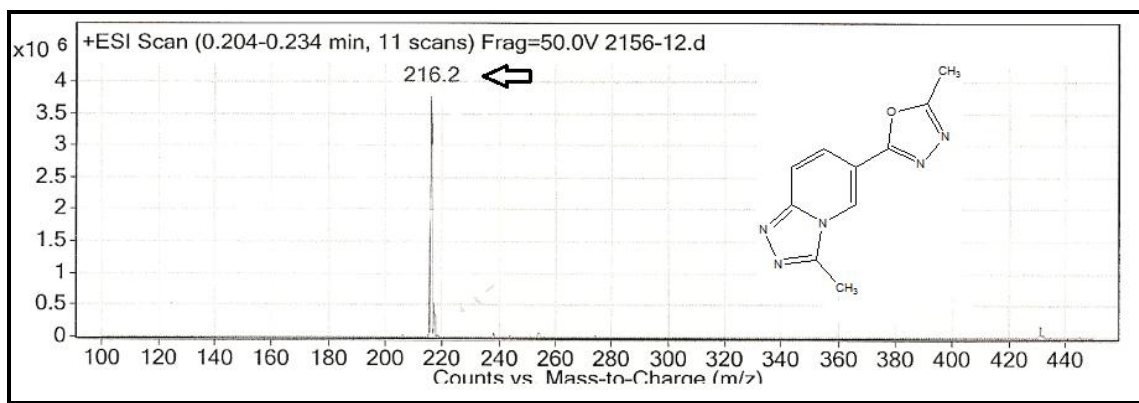


Figura 126. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 3-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridina 5.

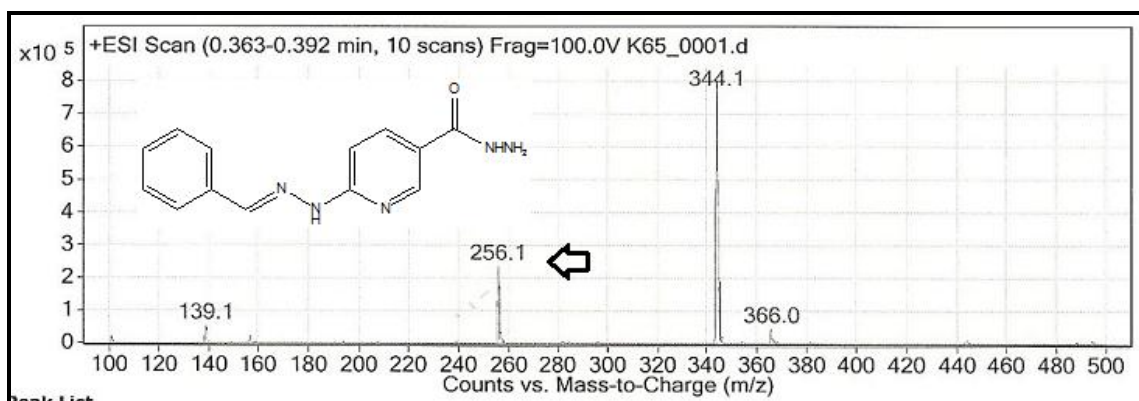


Figura 127. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-(2-Benzilidenohidrazinil)nicotinohidrazida (7a)

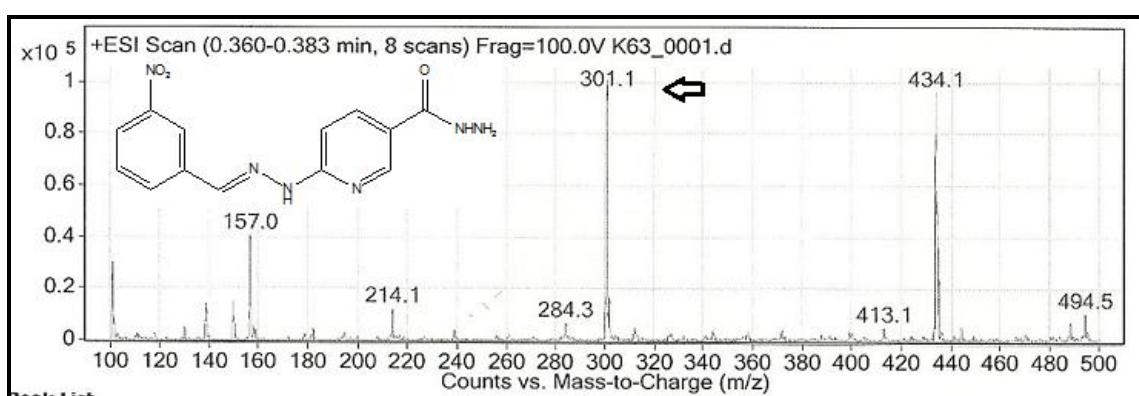


Figura 128. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(3-Nitrobenzilideno)hidrazinil]nicotinohidrazida (7b)

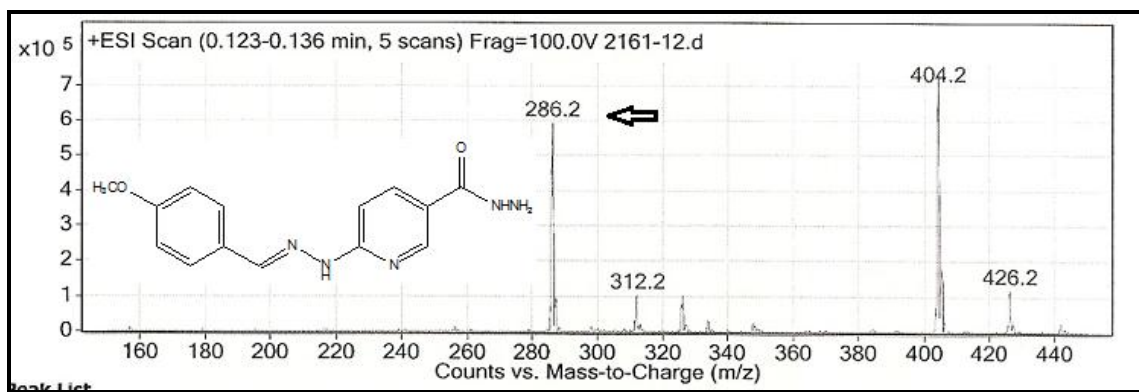


Figura 129. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-Metoxibenzilideno) hidrazinil] nicotinhidrazida (**7c**)

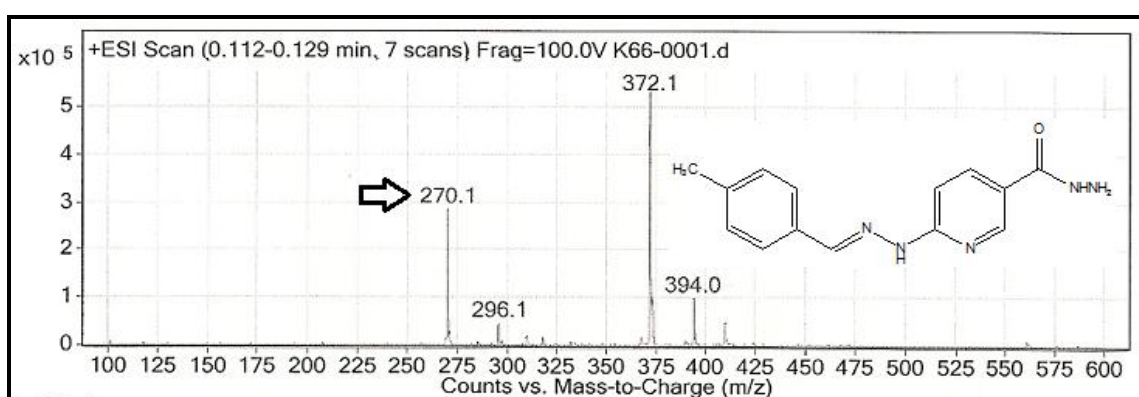


Figura 130. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-Metilbenzilideno)hidrazinil] nicotinhidrazida (**7d**)

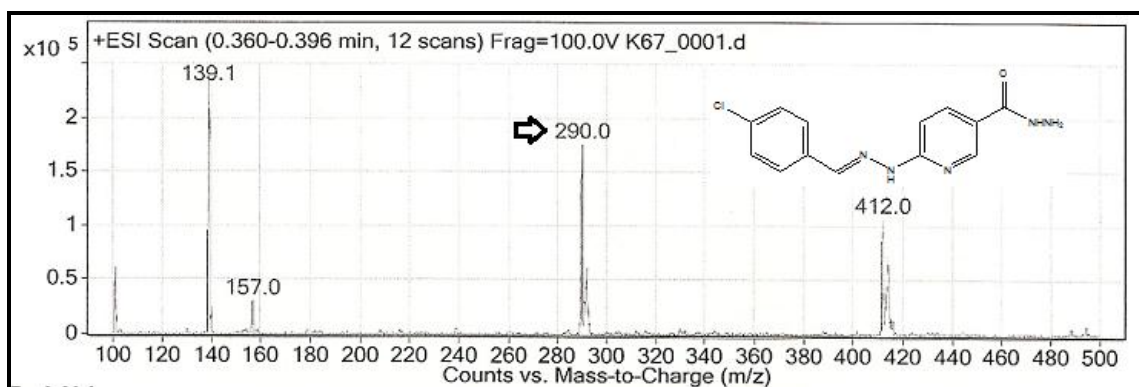


Figura 131. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(4-Clorobenzilideno)hidrazinil] nicotinhidrazida (**7e**)

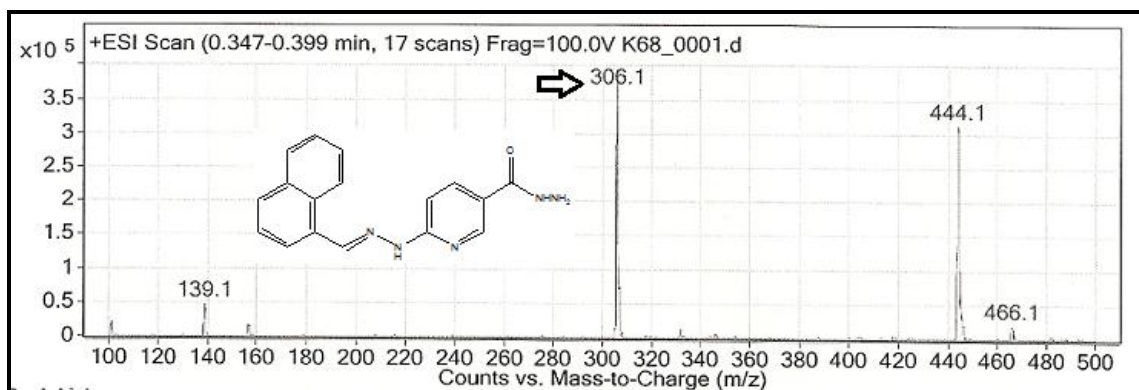


Figura 132. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 6-[2-(1-Naftil)metileno]hidrazinil]nicotinohidrazida (**7f**)

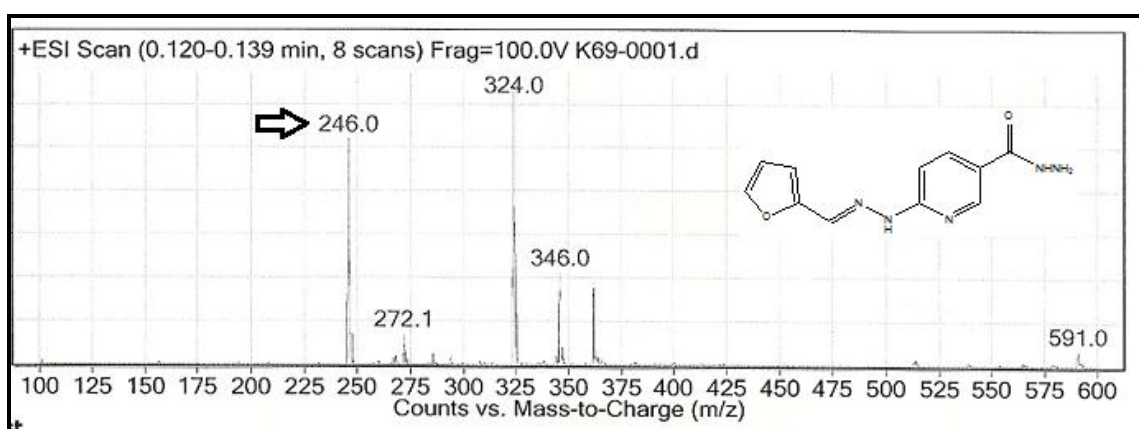


Figura 133. Espectro de LC-ESI-MS/MS 6-[2-(Fur-2-il)metileno]hidrazinil]nicotinohidrazida (**7g**)

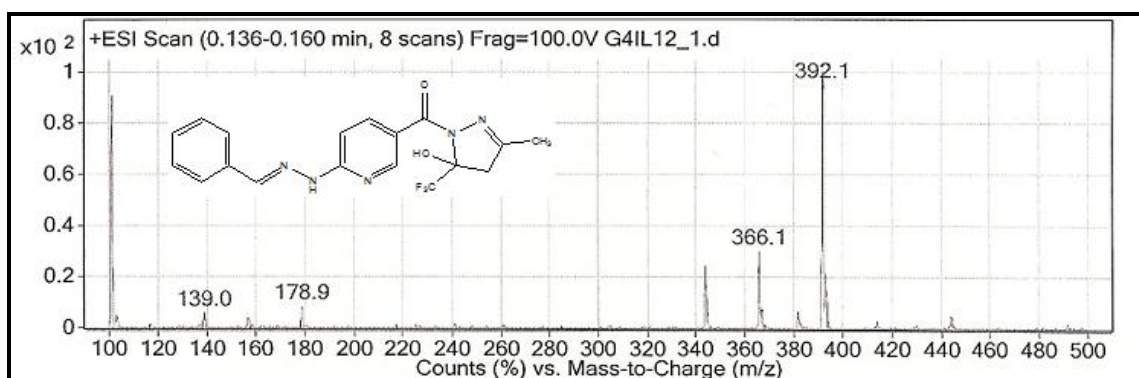


Figura 134. Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbonil]piridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9aa**)

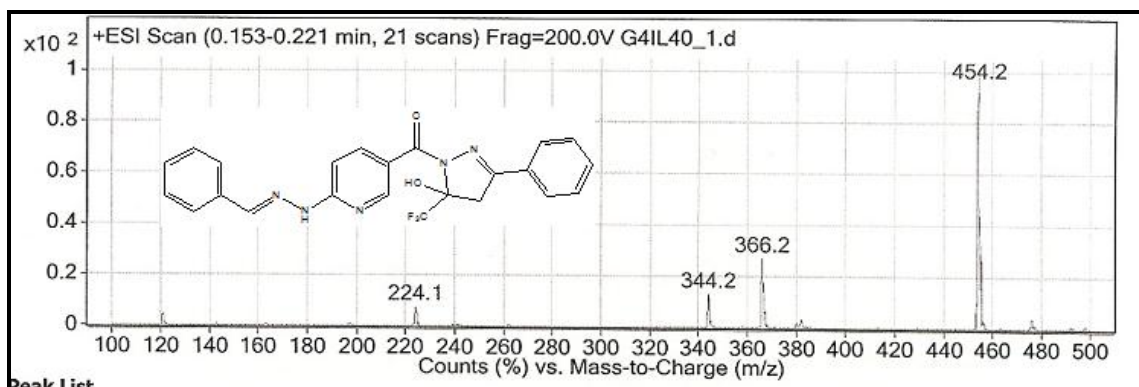


Figura 135. Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9ab**)

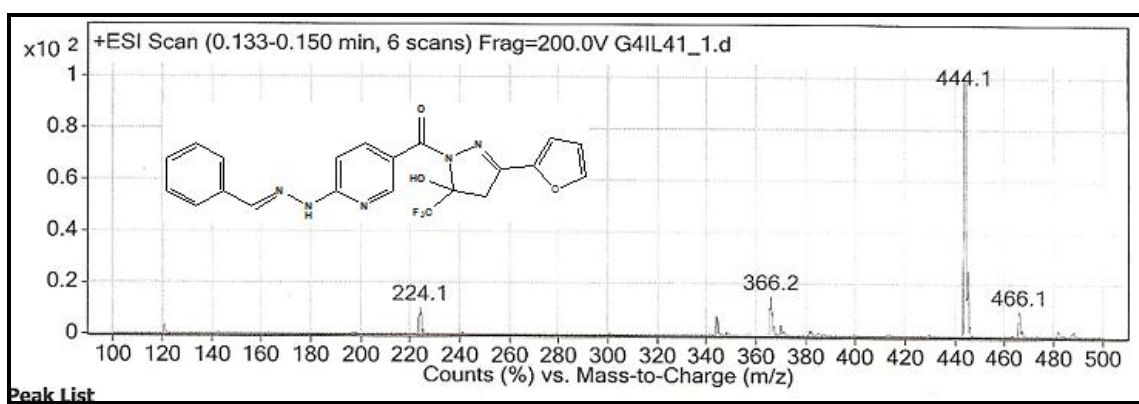


Figura 136. Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluorometil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]benzilideno hidrazona (**9ac**)

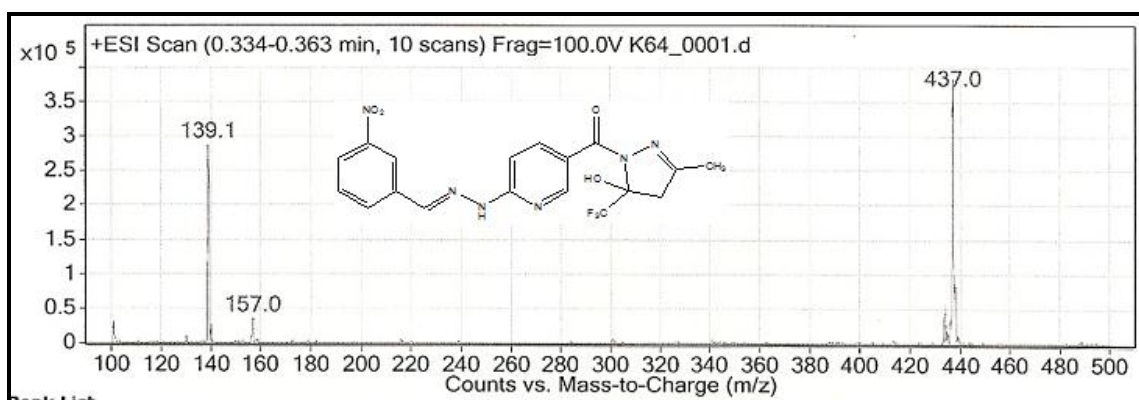


Figura 137. Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (**9ba**)

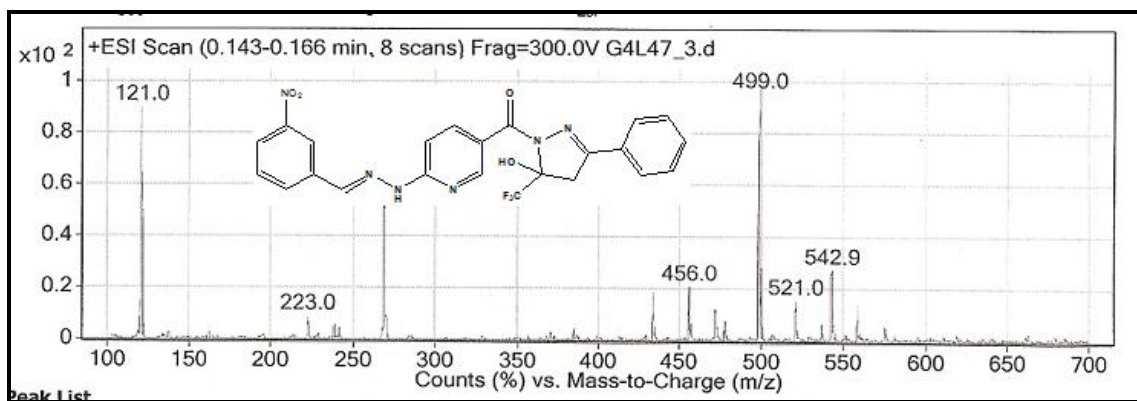


Figura 138. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (**9bb**)

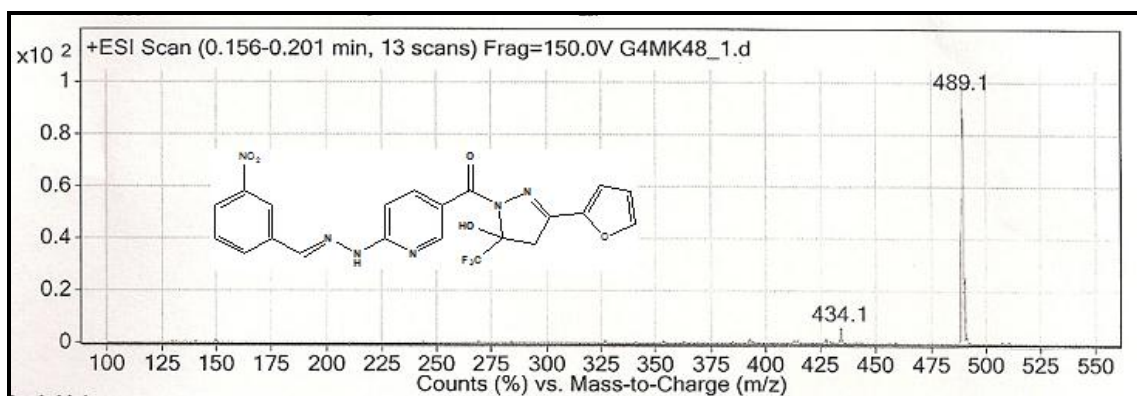


Figura 139. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]3-nitrobenzilideno hidrazona (**9bc**)

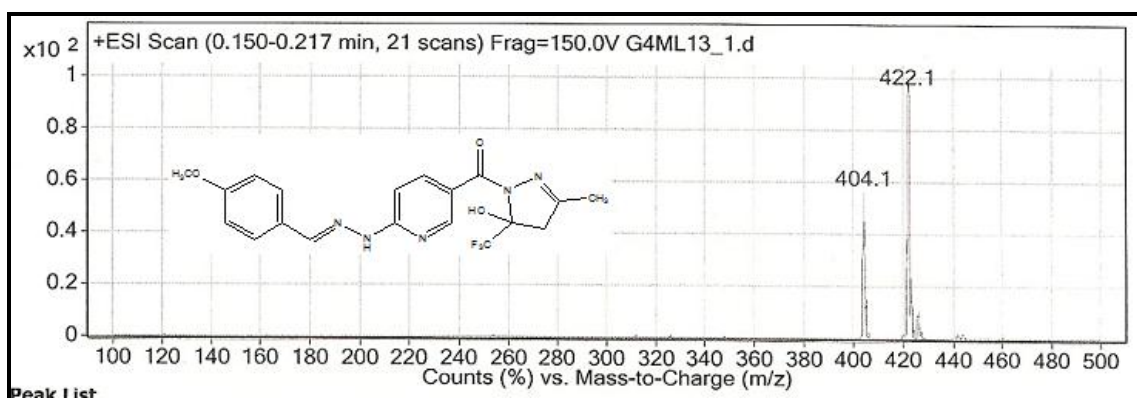


Figura 140. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9ca**)

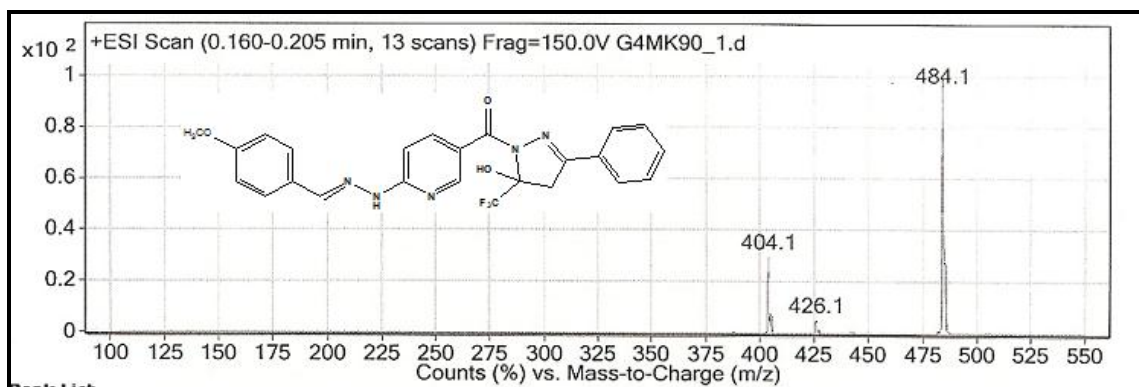


Figura 141. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cb**)

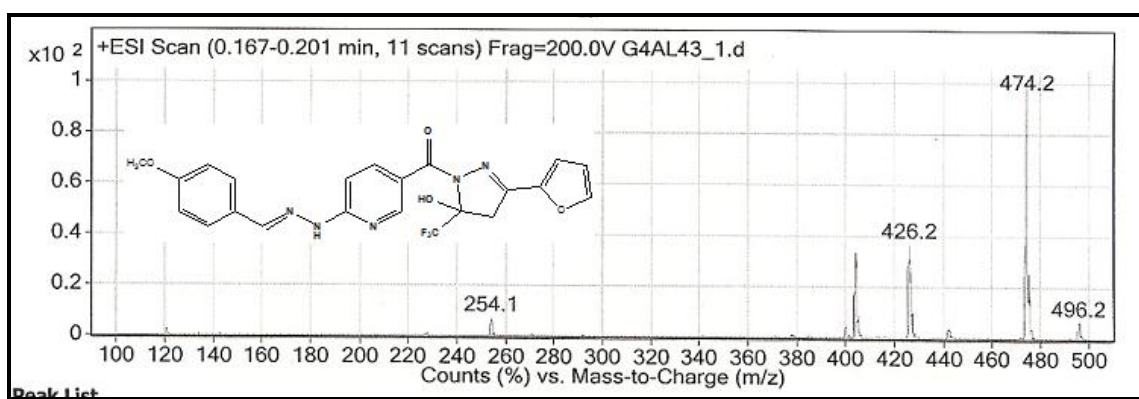


Figura 142. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-3(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]4-metoxibenzilideno hidrazona (**9cc**)

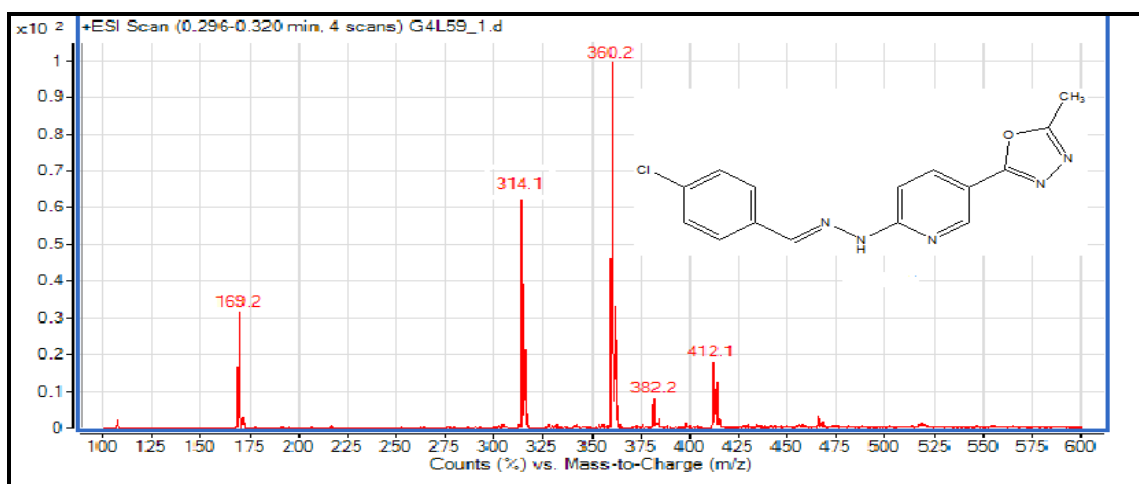


Figura 143. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 2-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-4-clorobenzalideno hidrazona (**10e**)

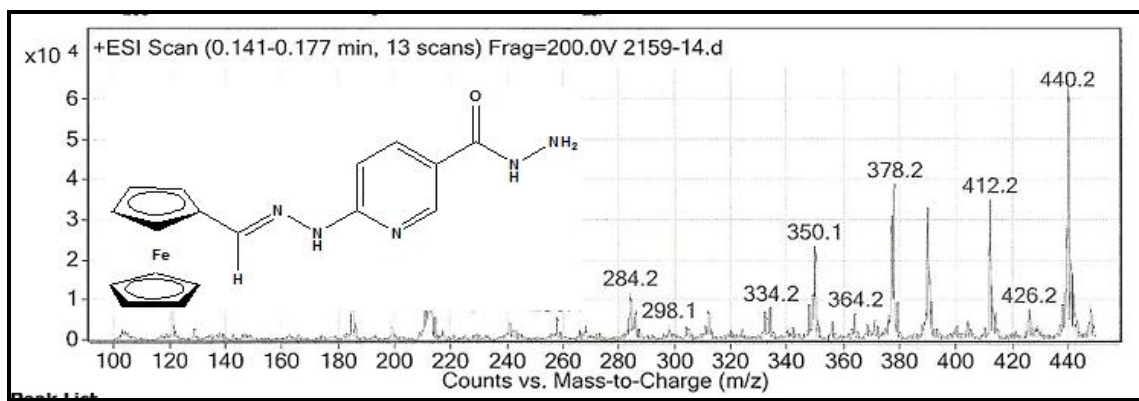


Figura 144. Espectro de LC-ESI-MS/MS 6-[2-Ferrocenilmetilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12a**)

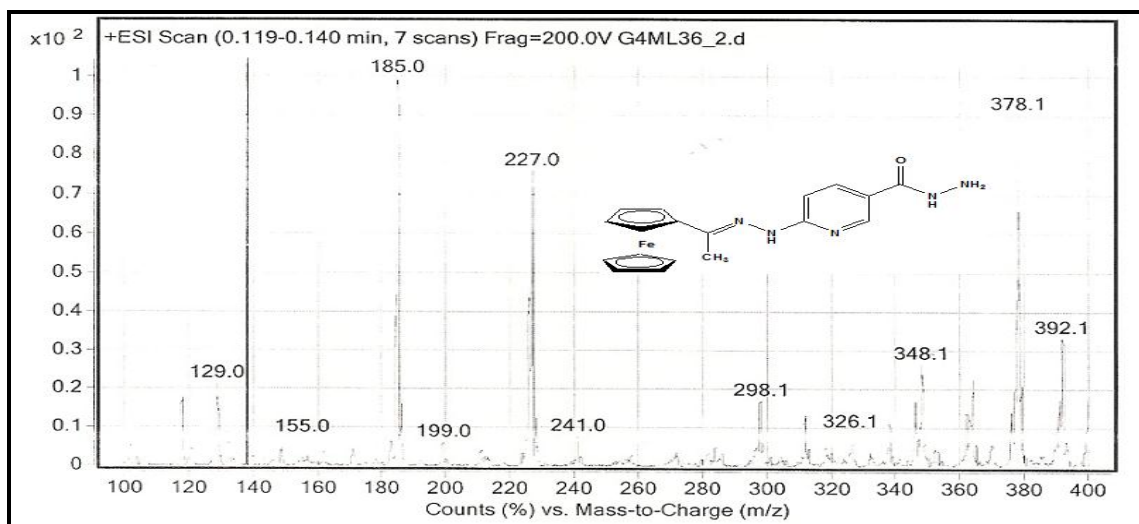


Figura 145. Espectro de LC-ESI-MS/MS 6-[2-Ferroceniletilidenohidrazinil] nicotinohidrazida (**12b**)

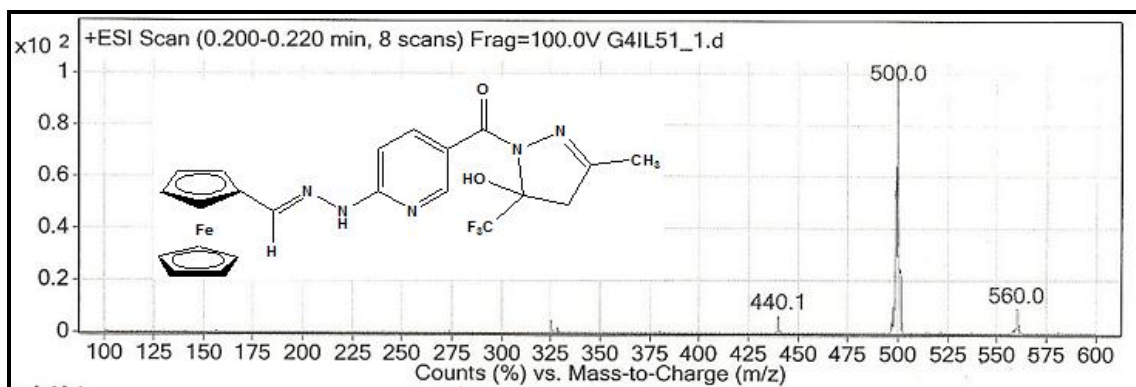


Figura 146. Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13aa**)

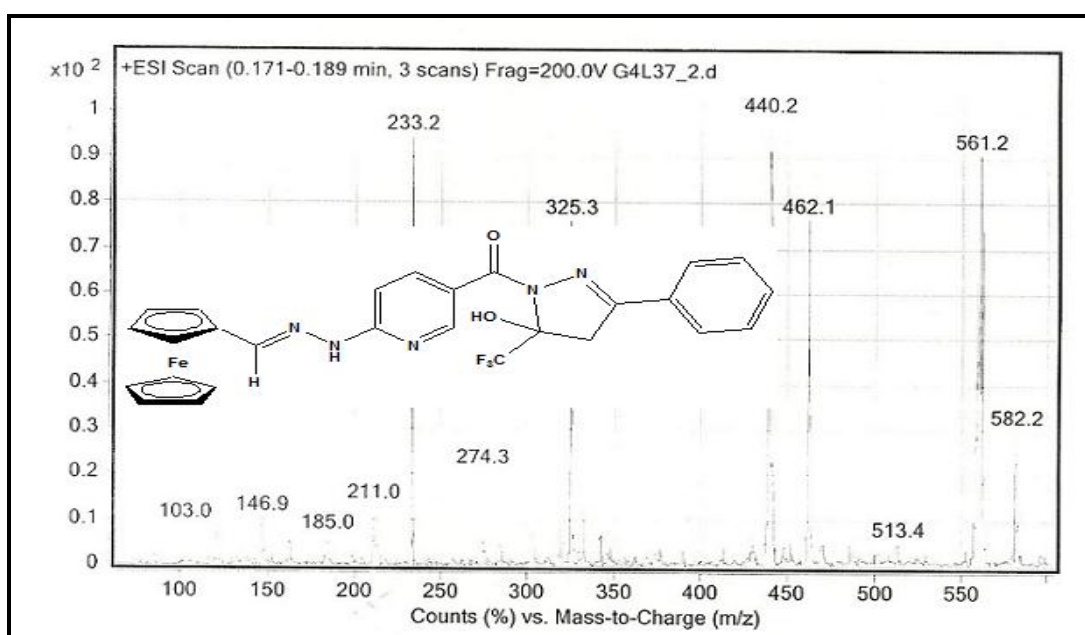


Figura 147. Espectro de LC-ESI-MS/MS 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13ab**)

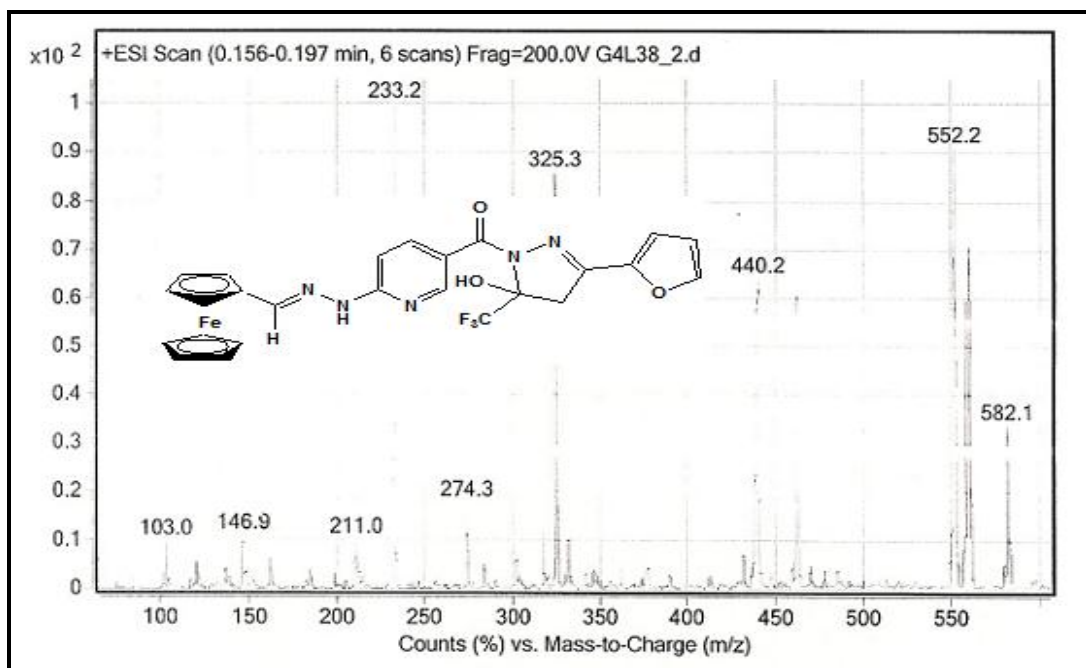


Figura 148. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]ferrocenocarboxaldeído hidrazona (**13ac**)

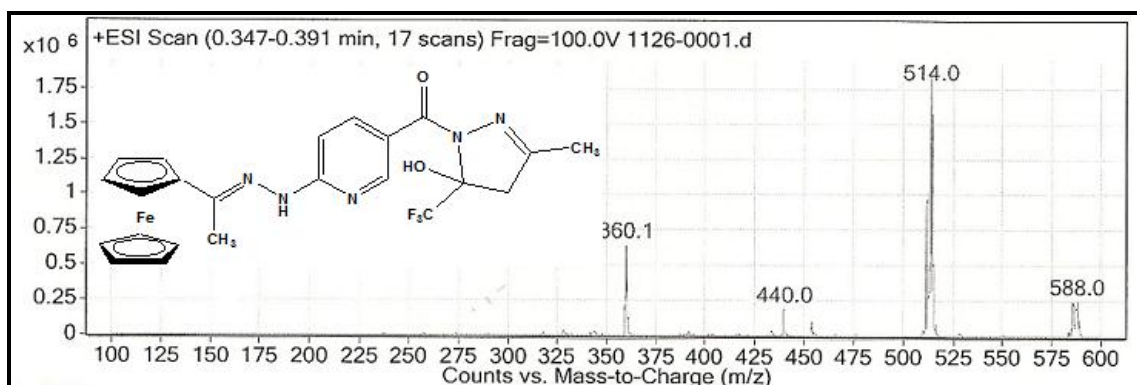


Figura 149. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13ba**)

Figura 150. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bb**)

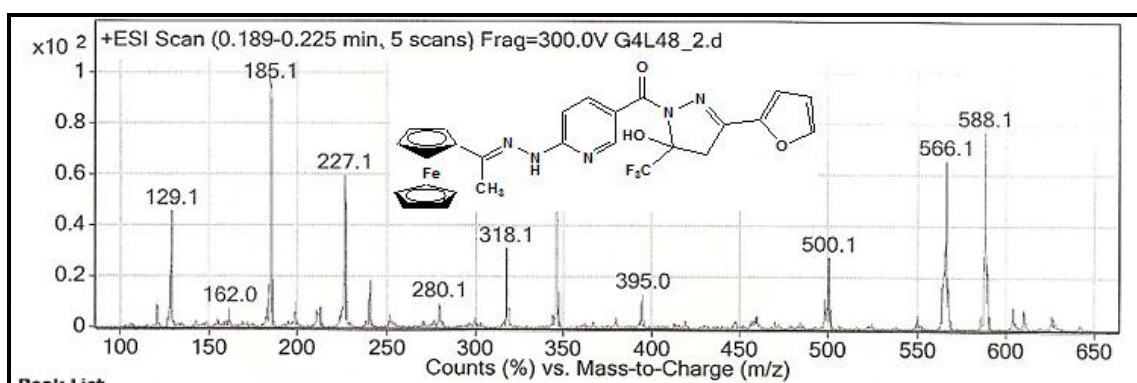


Figura 151. Espectro de LC-ESI-MS/MS de 5-[(5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)carbonilpiridin-2-il]acetilferroceno hidrazona (**13bc**)

Dados Cristalográficos do Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)metila

Tabela 34. Dados Cristalográficos do Cloridrato de Nicotinato de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)metila



Empirical formula	C ₁₄ H ₇ F ₆ N ₅ O
Formula weight	375.25
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 7.5340(2) Å alpha = 90 deg. b = 12.3519(3) Å beta = 97.181(2) deg. c = 15.8475(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1463.19(6) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.703 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.165 mm ⁻¹
F(000)	752
Crystal size	0.42 x 0.19 x 0.11 mm
Theta range for data collection	2.10 to 29.19 deg.

Limiting indices	-10<=h<=8, -16<=k<=16, -20<=l<=21
Reflections collected / unique	16541 / 3960 [R(int) = 0.0511]
Completeness to theta	= 29.19 99.9 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.98726 and 0.94946
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3960 / 0 / 236
Goodness-of-fit on F²	1.021
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0460, wR2 = 0.1019
R indices (all data)	R1 = 0.1016, wR2 = 0.1258
Extinction coefficient	0.0132(16)
Largest diff. peak and hole	0.227 and -0.192 e.A ⁻³

Publicações

Esta tese deu origem as seguintes publicações:

- 1) Uma Patente de Invenção intitulada “**Processo de Síntese de ácidos Pirazoli-nicotínicos e Metil Ésteres Derivados**”, depositada no INPI sob número de protocolo 016110005976 (Anexo 4).
- 2) Dois Artigos Científicos; um aguardando resposta do editore outro sendo formatado:
 - 2.1) “**Facile Synthesis and Structural Characterization by NMR and ESI-MS/MS of New 6-[2-Ferrocenylalkylidenehydrazino]nicotinic Hydrazides and their Ferrocenyl-Pyrazolyl-Pyridine Heterocyclic System**”, submetido ao periódico *Journal Heterocyclic Chemistry* e,
 - 2.2) “**6-Hidrazinonicotinic Acid Hydrazide: Useful Precursor for Chemo- and Regiosselective Synthesis of New Heteroaryl-linked Pyridinohydrazones**”, sendo formatado.
- Partes do conteúdo científico desta tese também foi apresentando na forma de pôsters nos seguintes eventos acadêmicos:
 - “**Synthesis of New 6-Pyrazolyl-Nicotinic Acids**”, em 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), 2009, São Pedro, SP.
 - “**Estudo da Reatividade de Hidrazida 6-hidrazino nicotínica hidratada na síntese de hidrazonas**”, em XVIII Encontro de Química da Região Sul, 2010, Curitiba, PR.
 - “**Hidrazida 6-hidrazino nicotínica: exploração da nucleofilicidade diferenciada na síntese de novas pirazolil-piridino hidrazonas**”, em 34^a Reunião Anual da SBQ, 2011, Florianópolis, SC.
 - “**Chemoselective Reactivity Study of 6-Hydrazinonicotinic Acid Hydrazide**”, em 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), 2011, Brasília, DF.

 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL < Uso exclusivo do INPI > 04/11/2011 016110005976 11 46 DERS  0000221106639850	
Espaço reservado ao protocolo	Espaço para etiqueta

DEPÓSITO DE PEDIDO DE PATENTE OU DE CERTIFICADO DE ADIÇÃO

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:
O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas

1. Depositante (71):

1.1 Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 1.2 Qualificação Instituição de Ensino Superior
 1.3 CNPJ/CPF: 95591764/0001-05
 1.4 Endereço Completo Av. Roraima, 1000-CIDADE UNIVERSITÁRIA Prof. Mariano da Rocha
 1.5 CEP: 97105-900 1.6 Telefone 5532208887 1.7 Fax: 5532208001
 1.8 E-mail: nit@mail.ufsm.br

continua em folha anexa

2. Natureza: Invenção Modelo de Utilidade Certificado de Adição
 Escreva, obrigatoriamente, e por extenso, a Natureza desejada: INVENÇÃO

3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição(54):
 PROCESSO DE SÍNTESE DE ÁCIDOS PIRAZOLIL - NICOTÍNICOS E METIL - ÉSTERES DERIVADOS

continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão: do pedido Nº _____ Data de Depósito: _____

5. Prioridade: interna unionista
 O depositante reivindica a(s) seguinte(s):

País ou organização de origem	Número de depósito	Data do depósito

6. Inventor (72):

Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)

6.1 Nome: Helio Gauze Bonacorso
 6.2 Qualificação Professor Universitário 6.3 CPF: 41382633068
 6.4 Endereço completo Rua Alameda Timbaúva, 380 - Cerrito Santa Maria/RS
 6.5 CEP: 97.095 610 6.6 Telefone: (55) 32208867 6.7 Fax: (55) 32208756
 6.8 E-Mail: heliogb@base.ufsm.br

continua em folha anexa

INPI Formulário 1.01 – Depósito de Pedido de Patente ou de Certificado de Adição (folha 1/2)