



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

**SÍNTESE DE NOVOS HETEROCICLOS A PARTIR DO
ÁCIDO LEVULÍNICO**

TESE DE DOUTORADO

Luciana Almeida Piovesan

**Santa Maria, RS, Brasil
2009**

SÍNTESE DE NOVOS HETEROCICLOS A PARTIR DO ÁCIDO LEVULÍNICO

por

Luciana Almeida Piovesan

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

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

**Santa Maria, RS, Brasil
2009**

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

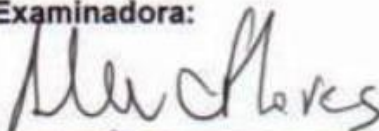
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SINTESE DE NOVOS HETEROCICLOS A PARTIR DO ACIDO
LEVULINICO**

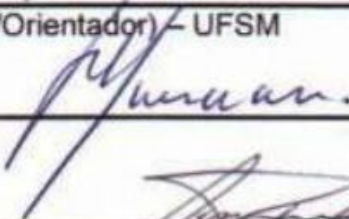
elaborada por
Luciana Almeida Piovesan

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutora em Química

Comissão Examinadora:



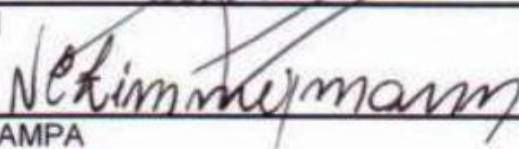
Prof. Dr. Alex F. C. Flores – (Presidente/Orientador) – UFSM



Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso – UFSM



Prof. Dr. Oscar E. D. Rodrigues – UFSM



Prof. Dr. Nilo E. K. Zimmermann – UNIPAMPA



Prof. Dr. Wilson J. Cunico Filho – UFPel

Santa Maria, 26 de janeiro de 2009.

*A Mãe Rainha,
pela **serenidade** concedida.
Por estar **sempre** comigo,
mesmo quando eu esqueço disso.*

Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores
pela orientação,
*por todo o **conhecimento** compartilhado,*
*pela **confiança** e **respeito**.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcos A. P. Martins**, pelo espaço a mim cedido em seu laboratório de pesquisa e pelo suporte constante, o que possibilitou a realização deste trabalho, o meu agradecimento sincero.

À **Prof. Dra. Ionara Dalcol** e os **Profs. Drs. Nilo Zimmermann** e **Wilson Cunico**, pela colaboração no exame de qualificação desta tese.

À **Dra. Darlene C. Flores**, o meu eterno agradecimento, por ter me ensinado a “dar os primeiros passos” dentro de um laboratório de Química Orgânica.

Aos **meus familiares**, por entenderem as minhas ausências. Principalmente a minha irmã **Daniela**, que junto aos nossos **Gabriel** e **Davi**, fazem minha vida mais leve.

Aos colegas do nosso “não mais tão pequeno” grupo, **Mauro Martins**, **Alyne Souto**, **Bruna Kuhn**, **Joana Sehnem**, **Luana Mota**, **Leandro Frigo**, **Rogério Blanco**, pela convivência (mesmo que pouca) e respeito. Em especial, a três colegas fundamentais para a realização deste trabalho: **Lucas Pizzuti**, pela amizade e trabalho em parceria; **Carolini Bacim**, dona da risada mais sincera que já conheci, que mesmo “atrapalhando”, ajudou muito; e **Juliana Malavolta**, fundamental dentro do laboratório, pela disposição constante e competência.

Aos queridos ex-ICs **Magale Rambo** e **Ronan Sehnem** e à **Daiane Bevilaqua**, que mesmo não trabalhando conosco, estava sempre por perto, na mesinha junto à janela. Ao **João Inácio** também, por suas estórias fantásticas.

À **Fernanda Rosa**, grande amiga, exemplo de dedicação e competência, pelo companheirismo e cumplicidade.

Ao amigo e colega de profissão **Pablo Machado**, exemplo de determinação.

Aos demais alunos e ex-alunos do Laboratório do Prof. Marcos, **Marcelo Rossato**, **Emerson Guarda**, **Paulo Beck**, **Patrick de Campos**, **Dayse Moreira**, **Clarissa Frizzo**, **Lílian Buriol**, **Mara Marzari**, **Kelvis Longhi**, **Aline Soares**, pela convivência e aceitação. Especialmente à **Pâmela de Vargas** e ao **Glauber Lima** (aquele que desfez o encantamento do acetal), pelas longas conversas e semelhanças de pensamento.

Aos **Profs. Drs. Hélio Bonacorso** e **Nilo Zanata** e **seus alunos**, pelos pequenos empréstimos, essenciais para a execução deste trabalho.

Aos **funcionários do NAPO**, pelas análises de CG/EM, em especial ao grande amigo **Thiago Schwanz**, pelas conversas intermináveis no café depois do almoço.

Ao **laboratório de RMN**, a todos os operadores e especialmente à **Maria Angélica Lima**, pelo auxílio na realização das análises.

À **Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química**, por todo o auxílio, principalmente aos funcionários **Ademir S. Sartori** e **Valéria Velasquez**.

A **Liliana Moraes**, pela convivência “embaixo do mesmo teto” nos últimos anos, por me agüentar todos os dias e, mesmo assim, não deixar de ser minha amiga.

Ao meu querido **Leandro dos Santos**, por ser meu “ouvinte constante” e pela força, essencial na minha vida nesse último ano.

Ao **CNPQ**, **CAPES** e **FAPERGS** pelo suporte financeiro à pesquisa.

*Mas na **profissão**,
além de **amar** tem de **saber**.
E o saber leva **tempo** pra **crescer**.*

Rubem Alves

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE NOVOS HETEROCICLOS A PARTIR DO ÁCIDO LEVULÍNICO

AUTORA: Luciana Almeida Piovesan
ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores
Defesa de Tese: Santa Maria, 26 de janeiro de 2009.

A síntese de novos compostos 3-azolil-propanoatos de alquila e 3-azolil-ácidos propanóicos, análogos estruturalmente ao ácido gama-aminobutírico (GABA) é relatada. Novamente aplicando o método de acilação de acetais, agora ao acetal derivado do ácido 4-oxopentanóico (ácido levulínico), o 4,4-dimetoxipentanoato de metila, foram obtidos os precursores 7,7,7-triflúor[cloro]-4-metoxi-6-oxo-heptenoatos de metila, precursores 1,3-dieletrofilicos com o substituinte alcanato.

São apresentadas rotas sintéticas eficientes e regioespecíficas a partir de reações de ciclocondensação [3+2] entre os precursores 1,3-dieletrofilicos, com hidroxilamina e hidrazinas diferentes, até a formação de isoxazóis e pirazóis, funcionalizados com a cadeia lateral propanoato de alquila ou ácido propanóico. Simultaneamente à formação dos heterociclos, foram estudadas as reações de hidrólise do grupamento triclorometila e hidrólise ou transesterificação do propanoato de metila, no mesmo meio de reação.

Todos os produtos obtidos são inéditos, apresentando rendimentos de bons a excelentes e pureza alta e suas estruturas foram atribuídas por RMN¹H e ¹³C e por espectrometria de massas.

Palavras-chave: ácido 4-oxopentanóico, ciclocondensação [3+2], análogo ao GABA, isoxazol, pirazol, propanoato de alquila, ácido propanóico.

ABSTRACT

Doctorate Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLES FROM LEVULINIC ACID

AUTHOR: Luciana Almeida Piovesan
ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, Jan 26, 2009.

The synthesis of new compounds alkyl 3-azolyl propanoate e alkyl 3-azolyl propanoic acid structurally analogues to gamma-aminobutyric acid (GABA) is reported. One more time using the acetal acylation method, now the acetal derivative of 4-oxopentanoic acid (levulinic acid), the methyl 4,4-dimethoxypentanoate, were obtained the precursors methyl 7,7,7-trifluoro[chloro]-4-methoxy-6-oxo-heptenoates, 1,3-dieletrophilic precursor with alcanate substituent.

Are presented efficient and regioespecific synthetic routes from reactions of cyclocondensation [3+2] among 1,3-dieletrofilic precursors with hydroxylamine and different hydrazines, until training isoxazoles and pyrazoles, functionalized with the side chain alkyl propanoate or propanoic acid. Simultaneously to the formation of heterocycles, were studied the hydrolysis reaction of trichloromethyl group and transesterification reaction of methyl propanoate, in the same reactional medium.

All products are novel, presenting a good to excellent yields, high purity and the structures were assigned by ^1H NMR, ^{13}C NMR and mass spectrometry.

Key-words: 4-oxopentanoic acid, cyclocondensation [3+2], GABA analogue, isoxazole, pyrazole, alkyl propanoate, propanoic acid.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Nomenclatura dos compostos 1 e 2	35
Tabela 2	Nomenclatura dos compostos das séries 3, 4, 5, 6 e 8	35
Tabela 3	Nomenclatura dos compostos da série 7	36
Tabela 4	Nomenclatura dos compostos da série 14	37
Tabela 5	Nomenclatura dos compostos da série 9	37
Tabela 6	Nomenclatura dos compostos da série 16	38
Tabela 7	Nomenclatura dos compostos das séries 11, 13, 18 e 20	38
Tabela 8	Nomenclatura dos compostos das séries 17 e 19	39
Tabela 9	Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos 3b, 4b, 5a, 6a e 8a	46
Tabela 10	Dados de RMN ¹ H dos compostos 3b e 4b	48
Tabela 11	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 3b e 4b	48
Tabela 12	Dados de espectrometria de massas dos compostos 3b e 4b a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	49
Tabela 13	Dados de RMN ¹ H dos compostos 5a e 6a	51
Tabela 14	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 5a e 6a	52
Tabela 15	Dados de espectrometria de massas dos compostos 5a e 6a a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	52
Tabela 16	Dados de RMN ¹ H do composto 8a	53
Tabela 17	Dados de RMN ¹³ C do composto 8a	53

Tabela 18	Condições reacionais testadas para obtenção dos produtos 7a-c a partir da reação do precursor 1 com hidrazina.....	58
Tabela 19	Condições reacionais testadas para obtenção dos compostos 10b,c	59
Tabela 20	Condições reacionais testadas para obtenção dos compostos 12b,c	60
Tabela 21	Otimização da reação para obtenção do produto 16c	60
Tabela 22	Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos das séries 7, 9, 14 e 16	61
Tabela 23	Dados de RMN ¹ H do composto 7a	63
Tabela 24	Dados de RMN ¹³ C do composto 7a	63
Tabela 25	Dados de espectrometria de massas do composto 7a a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	63
Tabela 26	Dados de RMN ¹ H dos compostos 7b,c	65
Tabela 27	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 7b,c	65
Tabela 28	Dados de espectrometria de massas dos compostos 7b,c a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	66
Tabela 29	Dados de RMN ¹ H dos compostos 9b,c	67
Tabela 30	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 9b,c	67
Tabela 31	Dados de espectrometria de massas dos compostos 9b,c a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	68
Tabela 32	Dados de RMN ¹ H do composto 14a	69
Tabela 33	Dados de RMN ¹³ C do composto 14a	69
Tabela 34	Dados de RMN ¹ H dos compostos 14b,c	70
Tabela 35	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 14b,c	70
Tabela 36	Dados de espectrometria de massas dos compostos 14b,c a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	71
Tabela 37	Dados de RMN ¹ H dos compostos 16b,c	72

Tabela 38	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 16b,c	72
Tabela 39	Dados de espectrometria de massas dos compostos 16b,c a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	73
Tabela 40	Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos 11, 13, 18 e 20	76
Tabela 41	Dados de RMN ¹ H dos compostos 11b e 18b	78
Tabela 42	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 11b e 18b	78
Tabela 43	Dados de espectrometria de massas do composto 11b a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	78
Tabela 44	Dados de RMN ¹ H dos compostos 13b e 20b	80
Tabela 45	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 13b e 20b	80
Tabela 46	Dados de espectrometria de massas dos compostos 13b a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	80
Tabela 47	Condições reacionais testadas para obtenção do composto 15b ...	83
Tabela 48	Condições reacionais testadas para obtenção do composto 17b ...	83
Tabela 49	Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos 17b e 19b	84
Tabela 50	Dados de RMN ¹ H do composto 17b	86
Tabela 51	Dados de RMN ¹³ C do composto 17b	86
Tabela 52	Dados de espectrometria de massas do composto 17b a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	86
Tabela 53	Dados de RMN ¹ H do composto 19b	87
Tabela 54	Dados de RMN ¹³ C do composto 19b	87
Tabela 55	Dados de espectrometria de massas do composto 19b a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas do GABA e de alguns de seus agonistas e antagonistas.....	1
Figura 2	Estruturas de alguns compostos análogos estruturais do GABA.....	2
Figura 3	Estrutura geral, configurações e conformações de β -alcoxivinil trialometil cetonas.....	4
Figura 4	Ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico.....	4
Figura 5	7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-heptenoatos de metila.....	5
Figura 6	1-[alqui(aril)]-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas sintetizadas a partir do ácido 4-oxopentanóico.....	5
Figura 7	Proposta sintética para síntese de compostos análogos estruturalmente ao GABA.....	6
Figura 8	Numeração dos compostos sintetizados.....	34
Figura 9	Estruturas possíveis do produto 23	84
Figura 10	Espectro de RMN ¹ H do 7,7,7-triflúor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 1 em CDCl ₃	112
Figura 11	Espectro de RMN ¹ H do 7,7,7-triflúor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 1 em CDCl ₃ , expansão entre 2,4 – 4 ppm.....	113
Figura 12	Espectro de RMN ¹³ C do 7,7,7-triflúor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 1 em CDCl ₃	114
Figura 13	Espectro de RMN ¹ H do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 2 em CDCl ₃	115
Figura 14	Espectro de RMN ¹ H do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 2 em CDCl ₃ , expansão entre 2,4 – 3,9 ppm.....	116

Figura 15	Espectro de RMN ¹³ C do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 2 em CDCl ₃	117
Figura 16	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-hidroxi-5-(trifluormetil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila 3b em CDCl ₃	118
Figura 17	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-hidroxi-5-(trifluormetil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila 3b em CDCl ₃	119
Figura 18	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-hidroxi-5-(triclorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila 4b em CDCl ₃	120
Figura 19	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-hidroxi-5-(triclorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila 4b em CDCl ₃	121
Figura 20	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)isoxazol-3-il) ácido propanóico 5a em CDCl ₃	122
Figura 21	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(trifluormetil)isoxazol-3-il) ácido propanóico 5a em CDCl ₃	123
Figura 22	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(triclorometil)isoxazol-3-il) ácido propanóico 6a em DMSO- <i>d</i> ₆	124
Figura 23	Espectro de RMN ¹ H do ácido 3-(5-(triclorometil)isoxazol-3-il) propanóico 6a em DMSO- <i>d</i> ₆ , expansão entre 2,48 e 3 ppm.....	125
Figura 24	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(triclorometil)isoxazol-3-il) ácido propanóico 6a em DMSO- <i>d</i> ₆	126
Figura 25	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) ácido propanóico 7a em DMSO- <i>d</i> ₆	127
Figura 26	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) ácido propanóico 7a em DMSO- <i>d</i> ₆ , expansão entre 2,46 – 2,98 ppm.....	128
Figura 27	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) ácido propanóico 7a em DMSO- <i>d</i> ₆	129
Figura 28	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) ácido propanóico 7a em DMSO- <i>d</i> ₆ , expansão entre 115 – 145 ppm.....	130
Figura 29	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 7b em CDCl ₃	131
Figura 30	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 7b em CDCl ₃ expansão entre 2,6 – 3,1 ppm.....	132

Figura 31	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 7b em CDCl ₃	133
Figura 32	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 7b em CDCl ₃ , expansão entre 100 – 145 ppm.....	134
Figura 33	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 7c em CDCl ₃	135
Figura 34	Espectro de RMN ¹ H do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 7c em CDCl ₃ , expansão entre 1 – 4,3 ppm	136
Figura 35	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 7c em CDCl ₃	137
Figura 36	Espectro de RMN ¹ H do 3-(2-carboxietil)isoxazol-5-ácido carboxílico 8a em DMSO- <i>d</i> ₆	138
Figura 37	Espectro de RMN ¹ H do 3-(2-carboxietil)isoxazol-5-ácido carboxílico 8a em DMSO- <i>d</i> ₆ , expansão entre 2,4 e 3 ppm.....	139
Figura 38	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(2-carboxietil)isoxazol-5-ácido carboxílico 8a em DMSO- <i>d</i> ₆	140
Figura 39	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 9b em CDCl ₃	141
Figura 40	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 9b em CDCl ₃	142
Figura 41	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 9c em CDCl ₃	143
Figura 42	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 9c em CDCl ₃	144
Figura 43	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 9c em CDCl ₃ , expansão entre 116 e 145 ppm.....	145
Figura 44	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 11b em CDCl ₃	146
Figura 45	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 11b em CDCl ₃	147

Figura 46	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 11b em CDCl ₃ , expansão entre 84 – 136 ppm.....	148
Figura 47	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 13b em CDCl ₃	149
Figura 48	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 13b em CDCl ₃ , expansão entre 2 – 4 ppm.....	150
Figura 49	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 13b em CDCl ₃	151
Figura 50	Espectro de RMN ¹ H do 3-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ácido carboxílico 14a em DMSO- <i>d</i> ₆	152
Figura 51	Espectro de RMN ¹ H do 3-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ácido carboxílico 14a em DMSO- <i>d</i> ₆ , expansão entre 2,4 e 3 ppm.....	153
Figura 52	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ácido carboxílico 14a em DMSO- <i>d</i> ₆	154
Figura 53	Espectro de RMN ¹ H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 14b em CDCl ₃	155
Figura 54	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 14b em CDCl ₃	156
Figura 55	Espectro de RMN ¹ H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 14c em CDCl ₃	157
Figura 56	Espectro de RMN ¹ H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 14c em CDCl ₃ , expansão entre 1 – 4,5 ppm	158
Figura 57	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 14c em CDCl ₃	159
Figura 58	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 14c em CDCl ₃ , expansão entre 12 e 62 ppm.....	160
Figura 59	Espectro de RMN ¹ H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 16b em CDCl ₃	161
Figura 60	Espectro de RMN ¹ H do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 16b em CDCl ₃ , expansão entre 2,5 – 3,9 ppm.....	162

Figura 61	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 16b em CDCl ₃	163
Figura 62	Espectro de RMN ¹ H do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 16c em CDCl ₃	164
Figura 63	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 16c em CDCl ₃	165
Figura 64	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 16c em CDCl ₃ , expansão entre 16 – 62 ppm.....	166
Figura 65	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 16c em CDCl ₃ , expansão entre 126 – 181 ppm.....	167
Figura 66	Espectro de RMN ¹ H do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 17b em CDCl ₃	168
Figura 67	Espectro de RMN ¹ H do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 17b em CDCl ₃ , expansão entre 2,5 – 3,8 ppm.....	169
Figura 68	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 17b em CDCl ₃	170
Figura 69	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 17b em CDCl ₃ , expansão entre 24,8 – 56 ppm.....	171
Figura 70	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 17b em CDCl ₃ , expansão entre 90 – 130 ppm.....	172
Figura 71	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 18b em CDCl ₃	173
Figura 72	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 18b em CDCl ₃ , expansão entre 2,5 – 3,8 ppm.....	174
Figura 73	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 18b em CDCl ₃	175

Figura 74	Espectro de RMN ¹ H do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃	176
Figura 75	Espectro de RMN ¹ H do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃ , expansão entre 2,7 e 3,8 ppm.....	177
Figura 76	Espectro de RMN ¹ H do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃ , expansão entre 6,8 – 7,6 ppm.....	178
Figura 77	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃	179
Figura 78	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃ , expansão entre 21 e 53 ppm.....	180
Figura 79	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃ , expansão entre 112 e 136 ppm.....	181
Figura 80	Espectro de RMN ¹³ C do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b em CDCl ₃ , expansão entre 152 e 176 ppm.....	182
Figura 81	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 20b em CDCl ₃	183
Figura 82	Espectro de RMN ¹ H do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 20b em CDCl ₃ , expansão entre 2,6 – 3,8 ppm.....	184
Figura 83	Espectro de RMN ¹³ C do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 20b em CDCl ₃	185
Figura 84	Espectro de massas do 3-(5-hidroxi-5-(trifluormetil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila 3b	187
Figura 85	Espectro de massas do 3-(5-hidroxi-5-(triclorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila 4b	187

Figura 86	Espectro de massas do 3-(5-(trifluormetil)isoxazol-3-il) ácido propanóico 5a	188
Figura 87	Espectro de massas do ácido 3-(5-(triclorometil)isoxazol-3-il) propanóico 6a	188
Figura 88	Espectro de massas do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) ácido propanóico 7a	189
Figura 89	Espectro de massas do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 7b	189
Figura 90	Espectro de massas do 3-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 7c	190
Figura 91	Espectro de massas do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 9b	190
Figura 92	Espectro de massas do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila 9c	191
Figura 93	Espectro de massas do 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 13b	191
Figura 94	Espectro de massas do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 14b	192
Figura 95	Espectro de massas do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 14c	192
Figura 96	Espectro de massas do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 16b	193
Figura 97	Espectro de massas do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila 16c	193
Figura 98	Espectro de massas do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 17b	194
Figura 99	Espectro de massas do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila 19b	194

SUMÁRIO

Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Figuras.....	xiii
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 Síntese de β-alcoxivinil trialometil cetonas a partir da reação de trialoacetilação de enoléteres e acetais.....	10
2.2 β-alcoxivinil trialometil cetonas na síntese de heterociclos.....	15
2.2.1 β -alcoxivinil trialometil cetonas na síntese de isoxazóis.....	16
2.2.2 β -alcoxivinil trialometil cetonas na síntese pirazóis.....	22
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	33
3.1 Numeração e nomenclatura dos compostos.....	33
3.2 Síntese dos precursores.....	40
3.3 Reações com cloridrato de hidroxilamina: síntese de isoxazóis.....	41
3.3.1 Identificação estrutural dos compostos isoxazolínicos.....	47
3.3.2 Mecanismos propostos para a síntese dos compostos isoxazolínicos.....	54
3.4 Reações com hidrazinas: síntese de pirazóis.....	57
3.4.1 Identificação estrutural dos compostos pirazolínicos.....	62
3.4.2 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos pirazolínicos.....	73

3.5 Reações com semicarbazidas: síntese de (tio)carbamoilpirazóis.....	75
3.5.1 Identificação estrutural dos compostos (tio)carbamoilpirazolínicos.....	76
3.6 Reações com aminoguanidina: síntese de pirazolil-pirimidinas.....	82
3.6.1 Identificação estrutural dos compostos pirazolil-pirimidínicos.....	85
4 CONCLUSÕES.....	89
5 PARTE EXPERIMENTAL.....	91
5.1 Equipamentos.....	91
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	91
5.1.2 Ponto de fusão.....	92
5.1.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	92
5.1.4 Análise Elementar.....	92
5.2. Reagentes e solventes utilizados.....	92
5.3 Técnicas de síntese.....	93
5.3.1 Procedimento para síntese do 5,5-dimetoxipentanoato de metila.....	93
5.3.2 Procedimento geral para síntese dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila 1 e 2	93
5.3.3 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(5-hidroxi-5-(trialometil)-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de alquila 3b e 4b	93
5.3.4 Procedimento para síntese do composto 3-(5-(fluormetil)-isoxazol-3-il) ácido propanóico 5a	94
5.3.5 Procedimento geral para síntese dos ácidos 3-(5-(triclorometil)-isoxazol-3-il) propanóicos 5a e 6a	94
5.3.6 Procedimento para síntese do composto 3-(2-carboxietil)-isoxazol-5-ácido carboxílico 8a	95
5.3.7 Procedimento para síntese do composto 3-(5-(trifluormetil)-1-H-pirazol-3-il) ácido propanóico 7a	95
5.3.8 Procedimento para síntese do 3-(5-(trifluormetil)-1- <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 7b	96
5.3.9 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(5-(trifluormetil)-1- <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de alquila 7b e 7c	96

5.3.10 Procedimento para síntese do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1- <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila 9b	97
5.3.11 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1- <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de alquila 9b e 9c	97
5.3.12. Procedimento para síntese do composto 3-(2-carboxietil)-1- <i>H</i> -pirazol-5-ácido carboxílico 14a	98
5.3.13 Procedimento para síntese do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila 14b	98
5.3.14 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de alquila 14b e 14c	99
5.3.15 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(3-metoxi-3-oxopropil-1-fenil-1- <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de alquila 16b e 16c	99
5.3.16 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trialometil)-4,5-diidro-1- <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de alquila 11b e 18b	100
5.3.17 Procedimento geral para síntese dos compostos 3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-(trialometil)-4,5-diidro-1- <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de alquila 13b e 20b	100
5.3.18 Procedimento para síntese do composto 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1- <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-trifluormetil} pirimidin -4-il} propanoato de metila 17b	101
5.3.19 Procedimento para síntese do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1- <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}propanoato de metila 19b	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
GLOSSÁRIO	109
ANEXO I	111
ANEXO II	186

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O ácido γ -aminobutírico ou ácido 4-aminobutanóico (*Gamma-Aminobutiric Acid*, GABA) (Figura 1) é o maior neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC). Estimativas apontam que o GABA esteja presente em 60 a 70% de todas as sinapses do SNC, exercendo seus efeitos através da ativação dos receptores ionotrópicos GABA_A e GABA_C e dos receptores metabotrópicos GABA_B.¹

O sistema GABAérgico, especialmente os receptores GABA_A, foram associados com certas desordens neurológicas - como ansiedade, dor e epilepsia - e psiquiátricas - como doença de Alzheimer e esquizofrenia - e são um alvo potencial para intervenção terapêutica em tais desordens. Para a caracterização farmacológica desta classe de receptores, vários ligantes bioisostericamente derivados do GABA, tais como o agonista seletivo muscimol e seus derivados, o 4,5,6,7-tetraidroxiisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (THIP) e seus derivados, entre outros, foram desenvolvidos (Figura 1).^{1,2}O gabazine, usado como antagonista padrão dos receptores GABA_A, representa outra classe estrutural de ligantes (Figura 1).¹

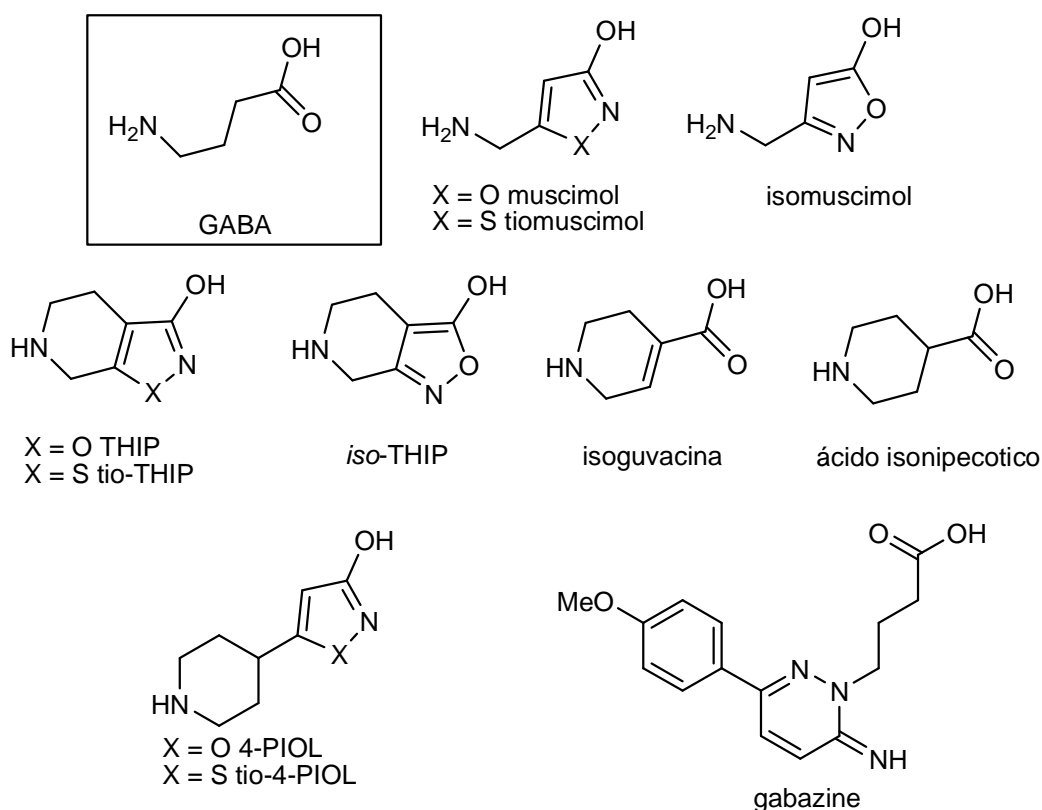


Figura 1. Estruturas do GABA e de alguns de seus agonistas e antagonistas

A natureza da disfunção do sistema GABAérgico na esquizofrenia ainda não é clara. Existem hipóteses de que a hiperatividade dos receptores GABA_A seja um componente dos mecanismos subjacentes dos sintomas da esquizofrenia. Na doença de Alzheimer, uma redução na neurotransmissão colinérgica central parece ser um fator importante. Uma vez que os neurônios que liberam acetilcolina estão sob controle inibitório GABAérgico, uma estimulação da transmissão colinérgica pode, em princípio, ser alcançada pelo bloqueamento dos receptores GABA_A. Abordagens terapêuticas GABAérgicas na doença de Alzheimer parecem ser apoiadas por estudos sobre ligantes diferentes para os receptores GABA_A em modelos animais relevantes para aprendizagem e memória.^{1a}

Estas observações sugerem que na doença de Alzheimer e na esquizofrenia, antagonistas GABA_A ou agonistas parciais de baixa eficácia podem ter interesse terapêutico. Alguns grupos de pesquisa relatam o planejamento e síntese de compostos, análogos estruturalmente ao GABA e o estudo de suas propriedades farmacológicas como ligantes do receptor GABA_A.³ A Figura 2 apresenta alguns destes compostos sintetizados.

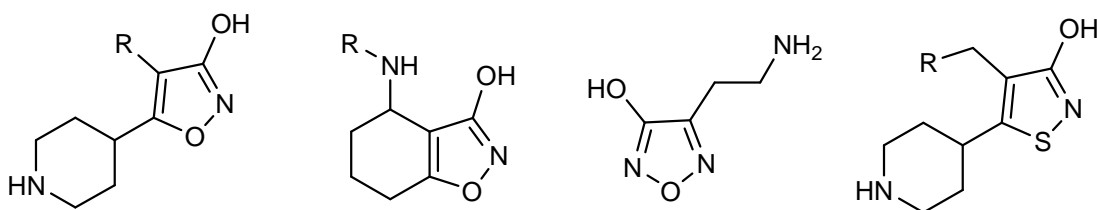


Figura 2. Estruturas de alguns compostos análogos estruturais do GABA.

De outro modo, a introdução de halogênios e grupos halogenados em moléculas orgânicas freqüentemente confere mudanças significativas e úteis nas suas propriedades químicas e físicas.^{4a} Atualmente, a importância das moléculas fluoradas na Química Medicinal é bem conhecida. O flúor tem desempenhado um papel importante e histórico no desenvolvimento, particularmente, de drogas antipsicóticas.⁴ Por outro lado, a presença do grupo triclorometila freqüentemente confere propriedades tóxicas aos compostos orgânicos, entretanto, esse grupo é importante do ponto de vista sintético, devendo ser ressaltada a sua versatilidade

como precursor na obtenção de ácidos carboxílicos, ésteres e amidas.⁵ Cabe ressaltar que o grupo carboxila é considerado um bioisómero do grupo CF_3 .⁶

Os métodos para a síntese de compostos halogenados têm atraído interesse considerável nos últimos anos, entre estes o método mais conveniente é o uso de materiais de partida contendo halogênios. Neste contexto, 1,3-dieletrófilos halogenados como trialometil- β -dicetonas e trialometil cetonas α,β -insaturadas - incluindo β -alcoxivinil trialometil cetonas - são compostos de valor agregado alto.⁷ Além disso, a relativa facilidade de obtenção dos modelos β -alcoxivinil trialometil cetonas e a generalidade do método de acilação de acetais tem atraído a atenção de vários grupos de pesquisa, pois amplia o arsenal de blocos precursores existentes.^{7,8}

As β -alcoxivinil trialometil cetonas têm sido especialmente aplicadas na obtenção de heterociclos, pois esses precursores têm demonstrado ser versáteis e regioseletivos.⁸ Isso viabilizou a introdução dos grupos trialometilados: trifluormetila e triclorometila, em compostos heterocíclicos de modo eficiente e elegante, por exemplo, isoxazóis, pirazóis, pirimidinas, piridinas, tiazinas, diazepinos, entre outros.^{5,9}

Na Figura 3 está representada a estrutura geral das β -alcoxivinil trialometil cetonas, onde X é flúor ou cloro, R é um grupo alquila ou arila ou, em alguns casos, hidrogênio, R^1 e R^2 são hidrogênio, alquila, arila ou heteroarila. A literatura possui trabalhos detalhando as características estruturais de modelos de moléculas de β -alcoxivinil trialometil cetonas.¹⁰

Até o momento as β -alcoxivinil trialometil cetonas podem ser de três tipos: 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, 1-metoxi-2-trialoacetilcicloalcenos e aquelas derivadas do furano (4-trialometil-2,3-diidrofurano) e do pirano (5-trialometil-2,3-diidro-4H-pirano) (Figura 3). Estes blocos precursores 1,3-dieletrófilos vêm sendo utilizados na obtenção de séries de heterociclos de 5, 6 e 7 membros, a partir de reações de condensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos, além de outros compostos alifáticos, os quais na sua maioria apresentam o grupo trialometila em sua estrutura.^{8,9}

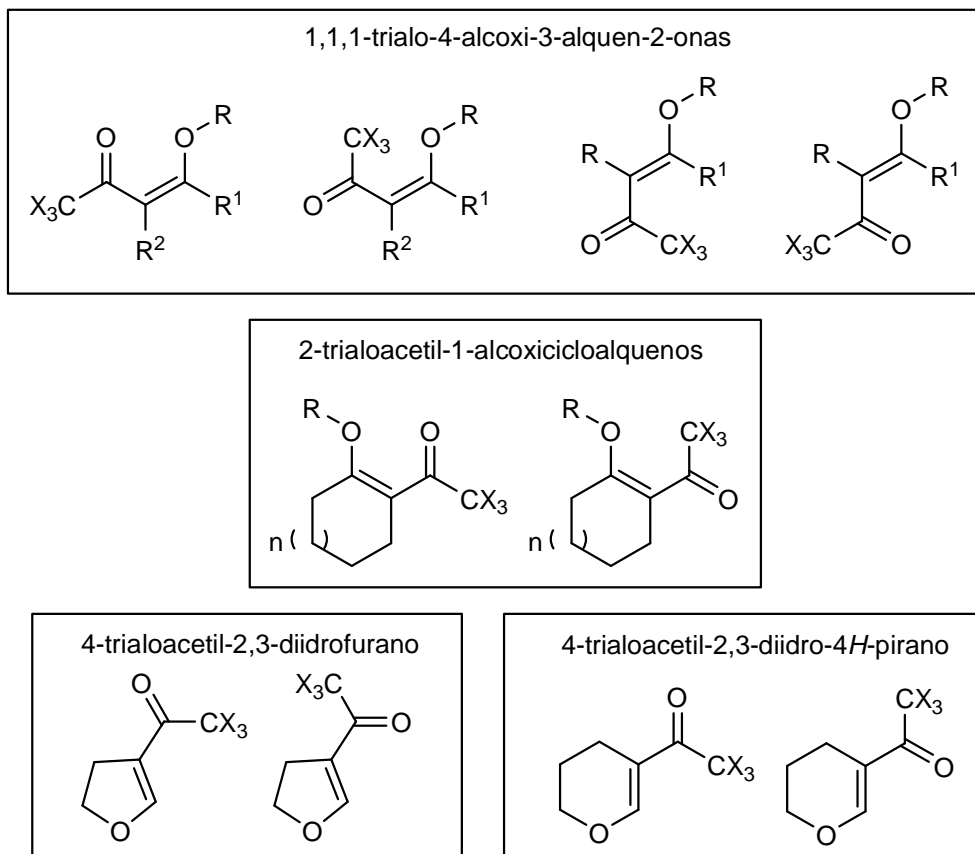


Figura 3. Estrutura geral, configurações e conformações de β -alcoxivinil trialometil cetonas.

Inserindo-se nesse contexto, o ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico (Figura 4) tem merecido atenção especial de nosso grupo de pesquisa, Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), do Departamento de Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), mostrando-se um intermediário importante na síntese orgânica. Além de ser um composto de fácil acesso, por ser um dos compostos resultantes da biodegradação da celulose,¹¹ a molécula do ácido levulínico apresenta um grande potencial sintético devido à presença de dois centros eletrofílicos de alta reatividade. Além da carboxila do ácido (C1), possui também uma carbonila cetônica (C4).¹²

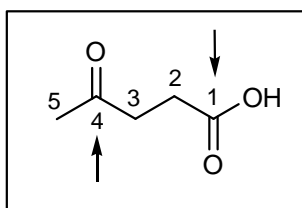


Figura 4. Ácido 4-oxopentanóico (ácido levulínico). A marcação corresponde aos sítios eletrofílicos da molécula.

Através das metodologias de acetalização e posterior trialoacetalização, já bem estabelecidas nos laboratórios do NUQUIMHE, foram sintetizados, a partir do ácido levulínico, os 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-heptenoatos de metila,¹³ os quais mostraram-se precursores versáteis na síntese de heterociclos. Por possuírem três sítios eletrofílicos, os carbonos C1, C4 e C6 (Figura 5), podem atuar como 1,3-dieletrófilos (C4 e C6) e 1,4-dieletrófilos (C1 e C4).

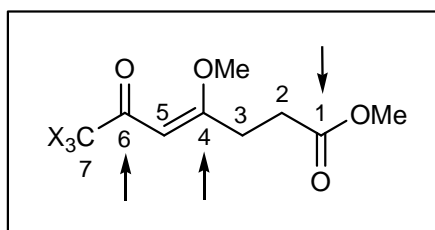
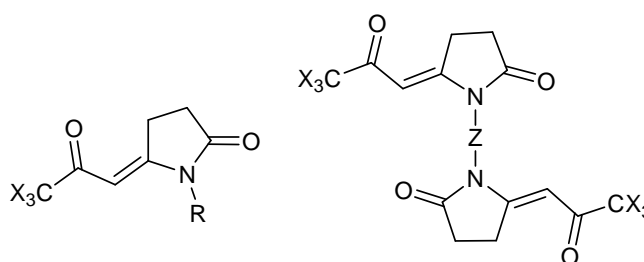


Figura 5. 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-heptenoatos de metila. A marcação corresponde aos sítios eletrofílicos da molécula.

O papel destes precursores como 1,4-dieletrófilos já foi explorada na síntese de pirrolidionas (Figura 6).^{13,14}



X= F, Cl
 R= *n*-Pr, Bn, (CH₂)₂Ph, Ph, 4-Me-Ph, 4-H₂N-Ph, 4-MeO-Ph,
 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 5-metil-3-isoxazolil, 2-piridil
 Z= 1,4-C₆H₄ (X= F), -CH₂CH₂- (X= Cl)

Figura 6. 1-[alqui(aril)]-5-(3,3,3-trialo-2-oxopropilideno)pirrolidin-2-onas sintetizadas a partir do ácido levulínico.

Uma proposta sintética para o estudo da reatividade dos heptenoatos de metila derivados do ácido levulínico como 1,3-dieletrófilos em reações de ciclocondensação [3+2] com 1,2-dinucleófilos, demonstrou que os compostos heterocíclicos trialometilados propostos seriam análogos estruturalmente ao GABA.

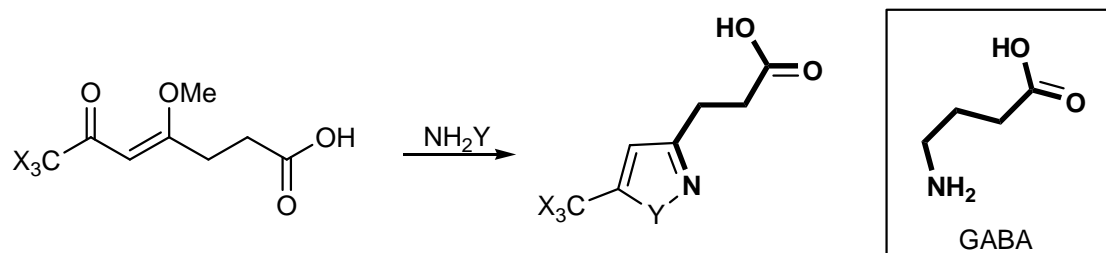
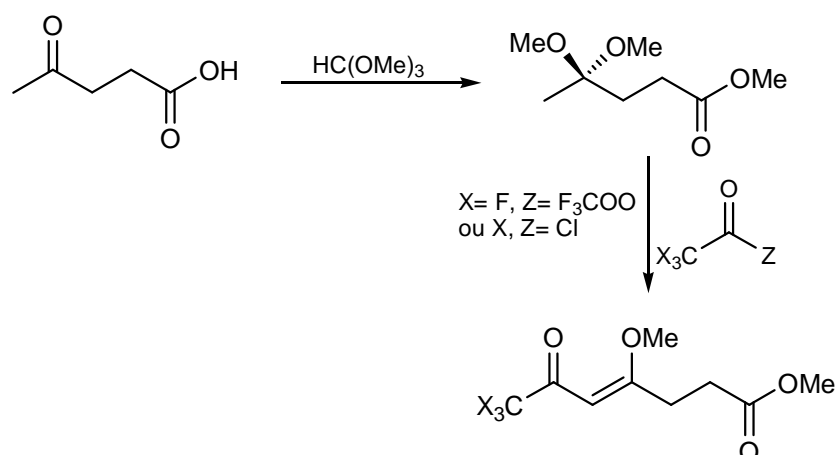


Figura 7. Proposta sintética para síntese de compostos análogos estruturalmente ao GABA.

Assim, visando explorar o potencial sintético do ácido levulínico na produção de heteroarilpropanoatos usando a metodologia desenvolvida no NUQUIMHE, desde a acetalização, a posterior funcionalização com acilantes halogenados e as ciclocondensações regioespecíficas, este trabalho tem por objetivos específicos:

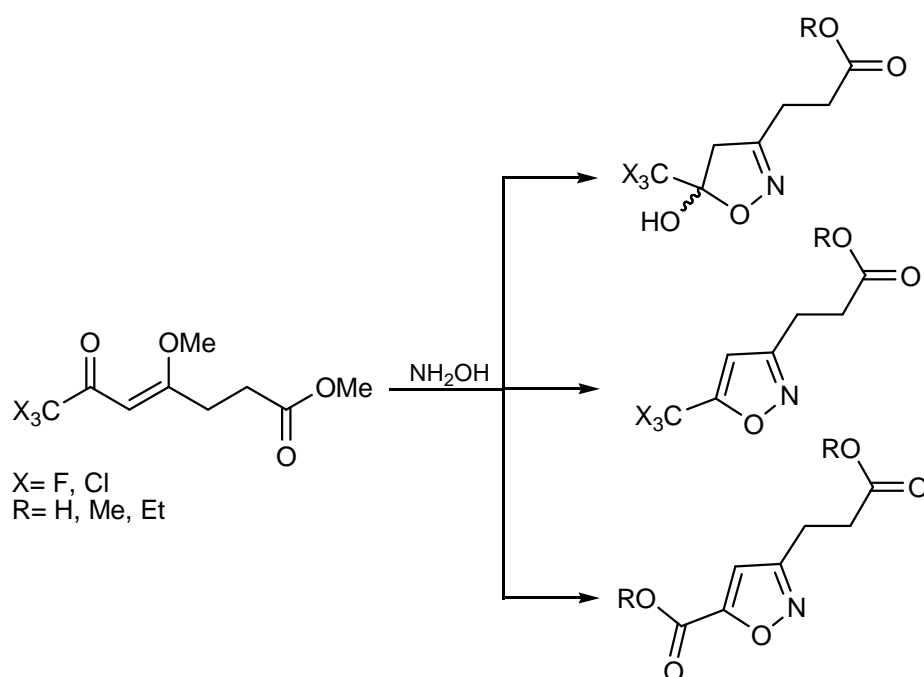
- (a) reações de acilação do acetal derivado do ácido levulínico com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila, visando a síntese de precursores trialometilados (Esquema 1);



Esquema 1.

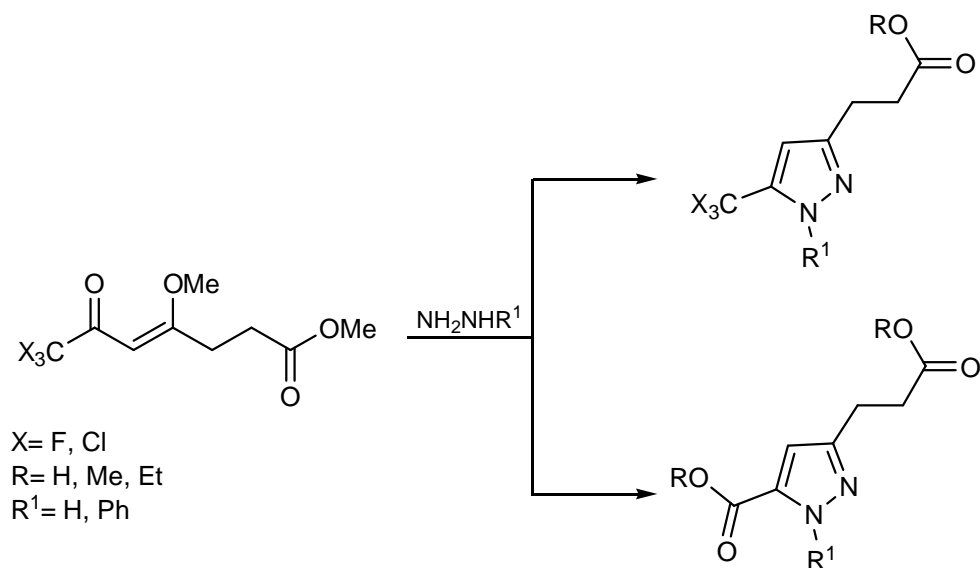
(b) reações de ciclocondensação [3+2] para a síntese regioespecífica de azol-3-il propanoatos de alquila a partir dos precursores 1,3-dieletrófilicos trialometilados, derivados do acetal do ácido levulínico com reagentes 1,2-dinucleofílicos, através de:

(b.1) reações com hidroxilamina, visando à possível obtenção regioespecífica de compostos isoxazolínicos com a cadeia lateral funcionalizada propanoato de alquila ou ácido propanóico (Esquema 2);

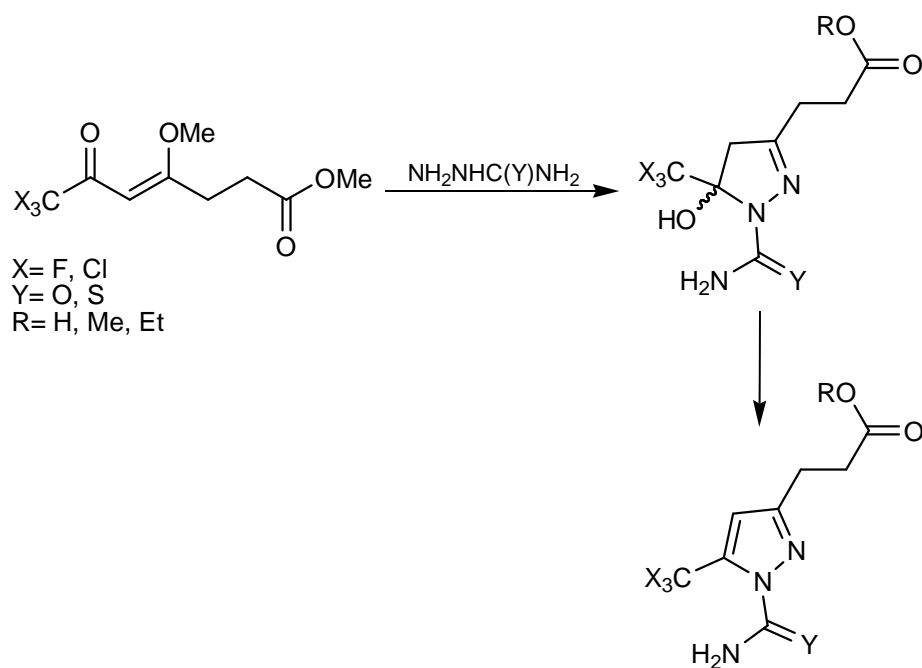


Esquema 2.

(b.2) reações com hidrazinas diferentes (Esquemas 3 e 4), visando à possível obtenção regioespecífica de compostos pirazolínicos com a cadeia lateral funcionalizada propanoato de alquila ou ácido propanóico;

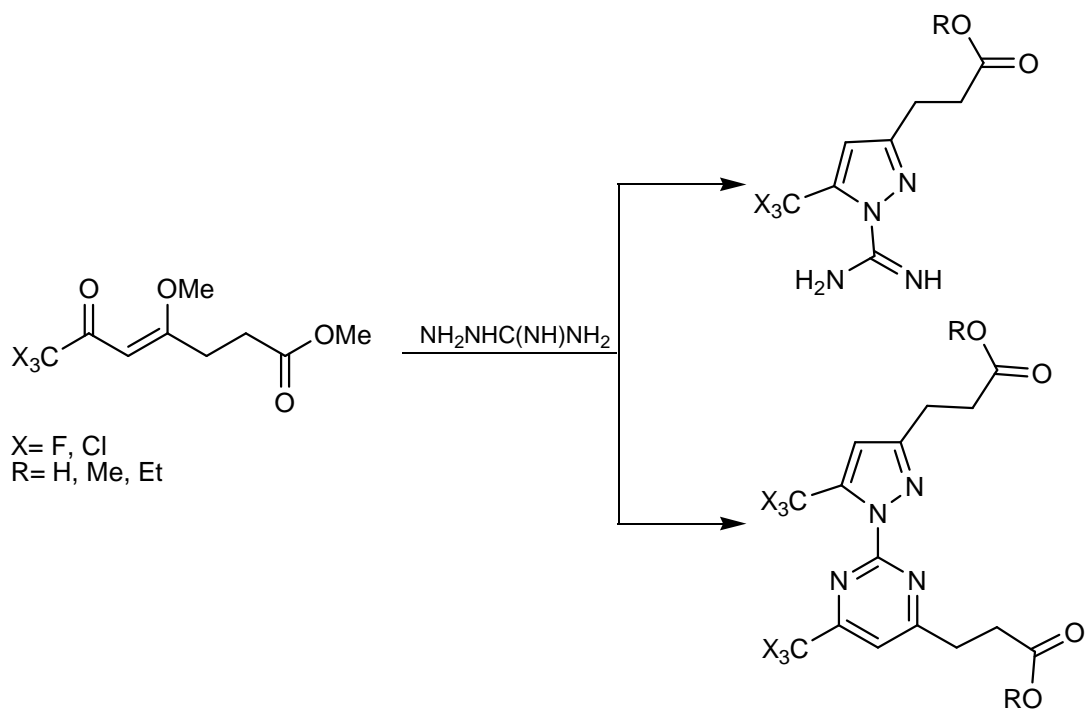


Esquema 3.



Esquema 4.

(b.3) reações com aminoguanidina, visando à possível obtenção regioespecífica de amidinopirazóis e pirazolil-pirimidinas com a cadeia lateral funcionalizada propanoato de alquila ou ácido propanóico (Esquema 5);



Esquema 5.

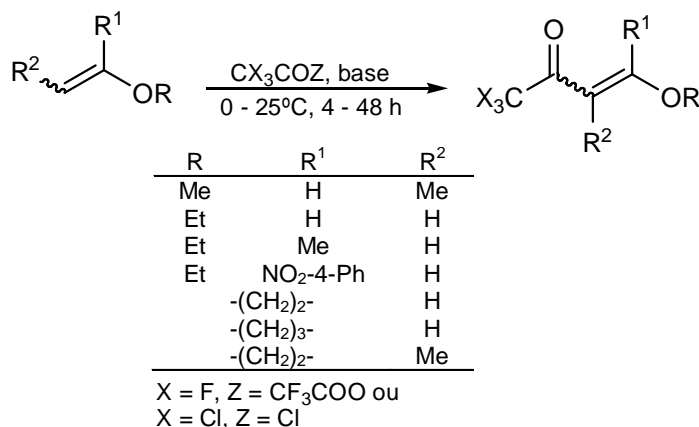
- (c) em todas as rotas sintéticas propostas acima, o estudo das reações de transesterificação do propanoato de metila, bem como do grupamento CCl_3 como um precursor de ácido carboxílico ou carboxilato de alquila.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura aqui apresentada mostrará artigos diretamente relacionados com os trabalhos desenvolvidos nesta tese. Inicialmente serão mostrados trabalhos relacionados à obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas a partir do método de acilação de enoléteres e acetais. A seguir serão mostrados trabalhos relacionados à aplicação desses precursores em reações de ciclocondensações [3+2] para a obtenção de heterociclos azólicos, especificamente isoxazóis e pirazóis. Esses assuntos têm sido de grande interesse da comunidade científica devido ao alto potencial de diversificação dessa rota sintética, o que possibilita a obtenção de diferentes substituições e funcionalizações nos heterociclos alvos.⁷

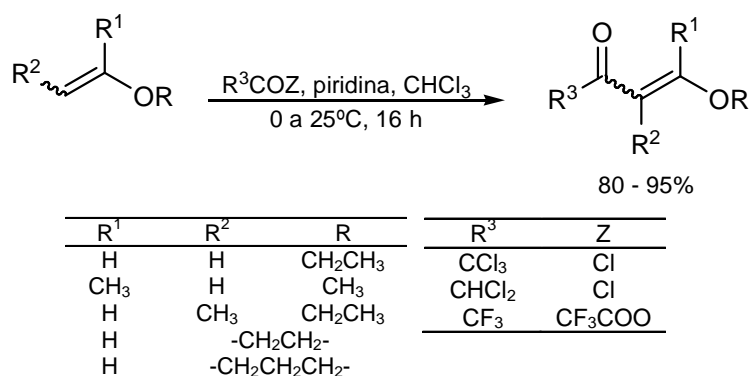
2.1 Síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas a partir da reação de trialoacetilação de enoléteres e acetais

A obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas pela trialoacetilação direta de enoléteres acíclicos foi descrita inicialmente por dois grupos de pesquisa, um alemão coordenado por Effenberger¹⁵ e outro japonês coordenado por Hojo¹⁶ (Esquema 6).



Esquema 6.

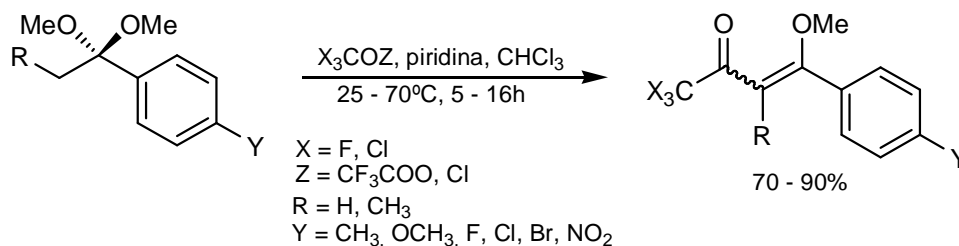
Pesquisadores do NUQUIMHE com interesse na produção sistemática de compostos heterocíclicos com valor agregado alto, devido ao potencial de utilização tecnológica, aplicaram a metodologia de acilação de enoléteres comerciais com anidrido trifluoroacético, cloreto de tricloroacetila e cloreto de dicloroacetila^{8a,d} (Esquema 7). Os acilantes trialogenados levaram a β -alcoxivinil trialometil cetonas puras em escala molar, com estabilidade suficiente para armazenamento. Os produtos da acilação de enoléteres com cloreto de dicloroacetila foram obtidos, porém o tratamento e a purificação foram mais difíceis, devido às reações paralelas no grupo diclorometila.



Esquema 7.

Nessa rota sintética, o enoléter é o precursor reativo (nucleofílico) o qual ataca o agente acilante derivado dos ácidos haloacéticos (eletrofílico), em presença de piridina. Assim para obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas, a partir de aldeídos e cetonas, é necessária a formação do *synthon* enoléter para ocorrer a reação de acilação. Devido às dificuldades para síntese e isolamento de enoléteres em escala molar, foi desenvolvido o método de acilação de enoléteres gerados *in situ* a partir de dimetoxi acetais. Esse método mostrou-se uma rota alternativa versátil e elegante para obtenção de compostos 1,3-dieletrofílicos. Estudando sistematicamente esse método de obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas, Martins e col.^{8b} descreveram a acilação de acetais derivados de acetofenonas e propiofenonas, usando técnica descrita por Hojo.¹⁶ Foram obtidas 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas (Esquema

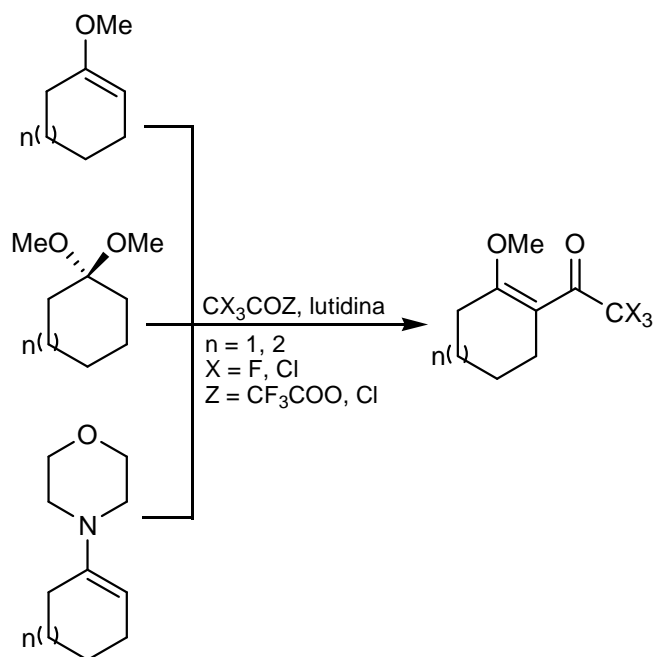
8). Nesse processo, o mecanismo deve envolver inicialmente a acilação do acetal, facilitando a formação do enoléter. Esse último, por sua vez, ataca uma segunda molécula de acilante, sendo necessário, portanto, a estequiometria molar 2:1 entre acilante e acetal nesse processo.



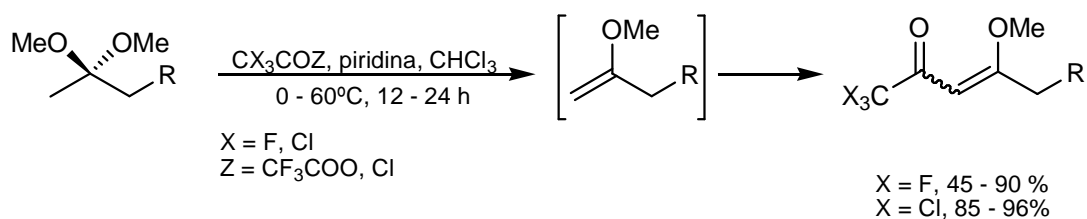
Esquema 8.

Em continuação aos estudos relacionados à obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas, em 1994, Martins e col.^{8c} apresentaram as reações de trialoacilação de 1,1-dimetoxicicloalcanos, derivados de cicloalcanonas. Foi feito um estudo comparativo entre os métodos de acilação de acetais, enoléteres e enaminas, derivados da cicloexanona e ciclopentanona, com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila (Esquema 9). Os resultados do estudo demonstraram que a acilação de acetais e enoléteres com acilantes trialogenados foi de execução mais fácil e mais eficiente do que a acilação das enaminas. É importante ressaltar que enoléteres não reagem com cloreto ou anidrido acético, assim como o fazem as enaminas. Entretanto, os acilantes trialogenados reagindo com enaminas, exigem condições reacionais para controle da alta reatividade dos dois substratos, aplicando mistura lenta dos reagentes sob temperaturas baixas (-10° a -40°C).

O estudo sistemático das reações de acilação de acetais prosseguiu com a aplicação de dimetoxi acetais obtidos a partir de alquil metil cetonas. Os resultados demonstraram que esse método *one-pot* de acilação em meio levemente ácido é regioespecífico, gerando os produtos da acilação somente no carbono da metila originador do enoléter cinético menos substituído^{8e,f,j} (Esquema 10).



Esquema 9.

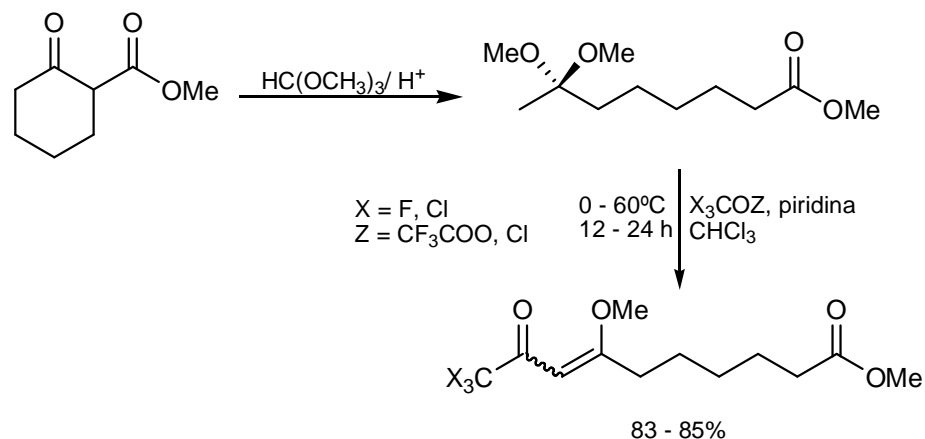


R= Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, *i*-Pentila, *n*-Hexila, vinila, $-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CHC}(\text{O})\text{CCl}_3$

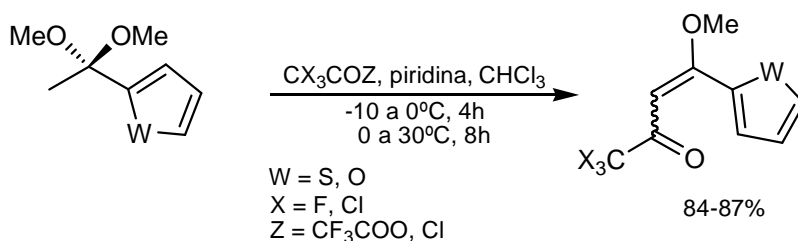
Esquema 10.

Martins e col.^{8f,g}, descreveram a acilação do acetal 7,7-dimetoxioctanoato de metila, derivado da 2-acetil ciclohexanona. A obtenção regioespecífica do 10,10,10-trialo-9-oxo-7-metoxi-7-decenoato de metila demonstrou a versatilidade do método para síntese de vinil cetonas com cadeia lateral funcionalizada (Esquema 11).

Flores e col.^{8j} relataram a síntese de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-buten-2-onas. Como materiais de partida foram utilizados os dimetoxi acetais¹⁷ derivados da cetona correspondente (2-acetilfurano e 2-acetiltiofeno) (Esquema 12). Os produtos foram obtidos como uma mistura de isômeros *E*- e *Z*- com predominância do isômero *E*-.

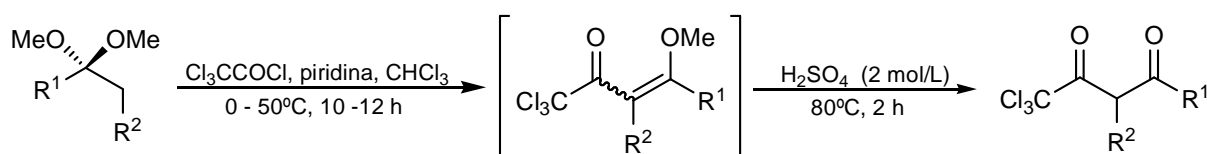


Esquema 11.



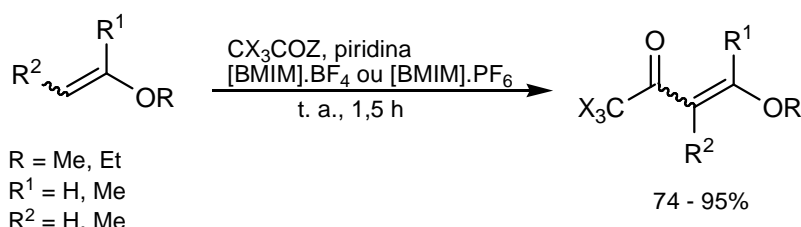
Esquema 12.

Continuando nesses estudos,⁸⁰ o método de acilação de acetais foi aplicado na obtenção de novas triclorometil- β -dicetonas. Em processo *one-pot* foi possível sintetizar β -alcoxivinil triclorometil cetonas e hidrolizá-las até as respectivas β -dicetonas. Após o tempo já bem estabelecido para a reação de acilação, foi adicionada solução aquosa de ácido sulfúrico 2 M à mistura reacional. O processo de acilação/hidrólise forneceu rendimentos (75 - 95%) semelhantes àqueles obtidos para o isolamento das β -alcoxivinil trialometil cetonas (85 - 96%) sem o passo da hidrólise (Esquema 13).



Esquema 13.

Os estudos do processo de acilação de acetais vêm sendo continuado e, recentemente, foi desenvolvido o método para a síntese de 1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas sob catálise de líquidos iônicos (Esquema 14).¹⁸ Os rendimentos das trialometil cetonas sintetizadas foram semelhantes aos obtidos pelo método tradicional. Entretanto, os resultados demonstraram que o uso de líquidos iônicos diminuiu consideravelmente o tempo de reação. Este estudo demonstrou que os líquidos iônicos aplicados puderam ser recuperados quantitativamente e reutilizados, sem perda da ação catalisadora.



Esquema 14.

A análise de publicações sobre *synthons* precursores de heterociclos demonstra que β -alcoxivinil trialometil cetonas e trialometil- β -dicetonas são equivalentes sintéticos. Por exemplo, os principais *synthons* na produção de trifluormetil-1*H*-pirazóis e trifluormetilisoxazóis são β -alcoxivinil trialometil cetonas^{5,7-9} e trifluormetil- β -dicetonas.^{7,19}

2.2 β -alcoxivinil trialometil cetonas na síntese de heterociclos

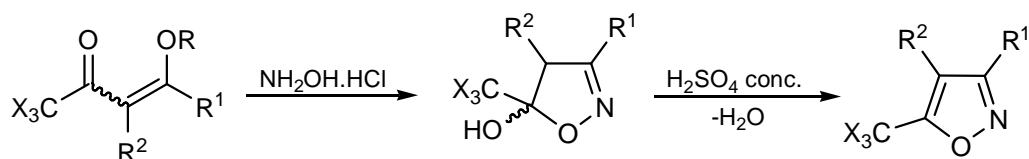
As β -alcoxivinil trialometil cetonas têm se mostrado precursores versáteis nas ciclocondensações com dinucleófilos nitrogenados, sendo excelentes *synthons* para produção diversificada de azóis e azinas.^{5,7-9} As reações [3+2] [CCC + NY] e [3+3] [CCC + NCY], geralmente são regioespecíficas, ocorrem sob condições brandas e produzem os heterociclos alvos em bons rendimentos. Entretanto, embora esses precursores sejam bem utilizados, não são os mais utilizados para síntese de azóis

via [CCC + NY] ou azinas via [CCC + NCY]. Os β -dicarbonílicos de modo geral, são os principais precursores na síntese de azóis e azinas.

Para revisão das ciclocondensações [CCC + NY] e [CCC + NCY] podem ser consultadas as referências 7a-d. Nosso interesse, nesta revisão da literatura, é abordar somente trabalhos relacionados à síntese de isoxazóis e pirazóis a partir de precursores β -alcoxivinil trialometil cetonas. Quando for necessário, para comparação, serão citadas referências cujo precursor utilizado é uma trifluor- ou triclorometil- β -dicetona.

2.2.1 β -alcoxivinil trialometil cetonas na síntese de isoxazóis

As β -alcoxivinil trialometil cetonas são precursores extremamente versáteis na formação de isoxazóis. As β -alcoxivinil trialometil cetonas juntamente com trialometil- β -dicetonas, são os blocos (CCC) mais usados para a síntese de 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis. A presença do grupamento trialometila no precursor é fator determinante para a regioespecificidade da reação e, também, para a alta estabilidade termodinâmica dos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis formados. O isolamento e identificação desses intermediários foi um passo importante para compreender o mecanismo de formação dos isoxazóis pelo processo [3+2] [CCC + NY]. O átomo de nitrogênio nucleofílico da hidroxilamina ataca exclusivamente o átomo de carbono vinílico (posição β) da enona, uma adição conjugada tipo Michael, formando um intermediário tipo oxima. A ciclização com o ataque do oxigênio nucleofílico ao carbono carbonílico vizinho ao carbono peralogenado é um passo termodinâmica e cineticamente favorável. Os produtos 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis obtidos regioespecificamente²⁰⁻²³ podem ser convertidos aos respectivos 5-trialometil-isoxazóis, por eliminação de água (Esquema 15). A estabilidade dos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis chega ao grau de dificultar o passo da eliminação de água para aromatização até o isoxazol.^{7c,9s} A aromatização acontece somente em meios reacionais com condições drásticas, sendo que o meio mais eficiente foi a desidratação catalisada por ácido sulfúrico.^{7c,8a,d,e,18,20,23}



X = F, Cl

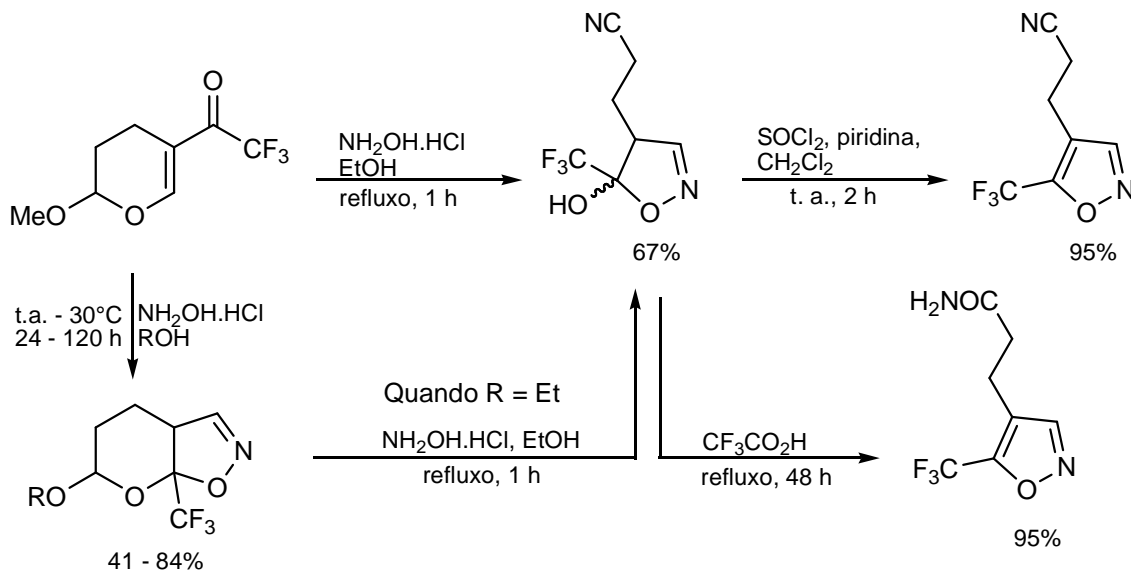
R = Me, Et

R¹ = H, Ne, Et, *i*-Bu, Ph, Me-4-Ph, OMe-4-Ph, F-4-Ph, Cl-4-Ph, Br-4-Ph, NO₂-4-Ph

R² = H, Me, Et

Esquema 15.

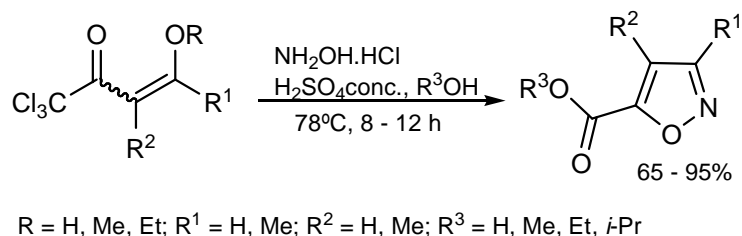
Okada e col.,²⁴ desenvolveram uma seqüência sintética para o preparo de isoxazóis e seus derivados diidroisoxazóis, contendo grupamentos substituintes funcionalizados, em bons rendimentos, a partir da ciclização de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas do diidrofurano e diidropirano com hidroxilamina (Esquema 16). A desidratação do intermediário 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol foi feita com cloreto de tionila em piridina.



Esquema 16.

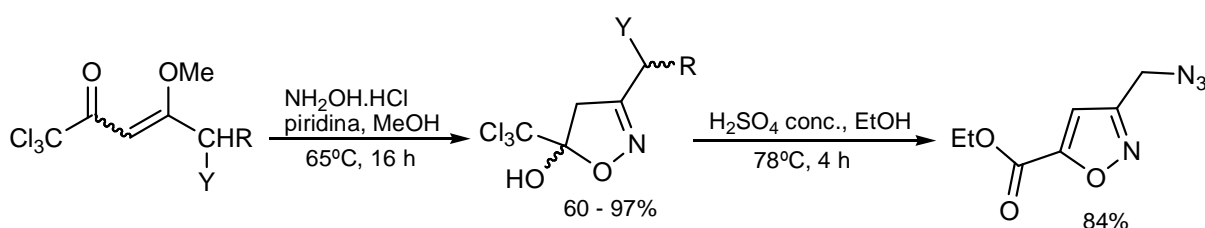
No estudo sistemático da utilização de β -alcoxivinil trialometil cetonas para síntese de heterociclos, nosso grupo de pesquisa demonstrou a possibilidade de sintetizar regioespecificamente 5-carboxi-isoxazóis pela reação de ciclocondensação *one-pot* de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com cloridrato de hidroxilamina em

meio ácido (Esquema 17).^{5c} O produto da hidrólise do grupo triclorometila depende do solvente utilizado no meio reacional, sendo possível a formação de derivados ácido carboxílico em meio aquoso ou derivados éster nas reações em álcool.



Esquema 17.

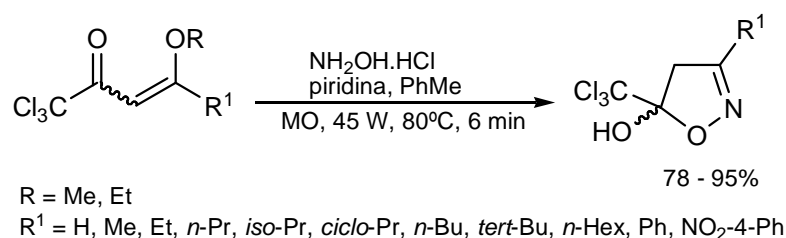
Outro avanço importante no estudo da reatividade de β -alcoxivinil trialometil cetonas foi o desenvolvimento do processo de bromação regioespecífico desses precursores, aumentando o grau de funcionalização e de aplicabilidade dos mesmos.⁸ⁱ Assim foram obtidas em escala molar a 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona e a 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-hexen-2-ona, as quais, após reações de substituição com vários nucleófilos de interesse, formaram a série de precursores 5-heteroalquil-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pent[hex]en-2-onas utilizados na estratégia sintética para obtenção de uma série de 3-heteroalquil-4,5-diidroisoxazóis, após ciclocondensação com cloridrato de hidroxilamina, na presença de piridina (1:1,2:1,2 eq/mol) (Esquema 18). Nesse processo houve especial interesse nos derivados triclorometil-substituídos devido à possibilidade de obtenção de derivados do tipo gama-aminobutíricos. Assim, o produto em que Y = N₃ e R = H foi reagido com ácido sulfúrico 96%, em EtOH, sob refluxo, para obtenção do carboxialquilisoxazol respectivo (Esquema 18).



Y = Br, N₃, OPh, SCH₂CO₂Et, SPh, SCN, I
R = H, Me

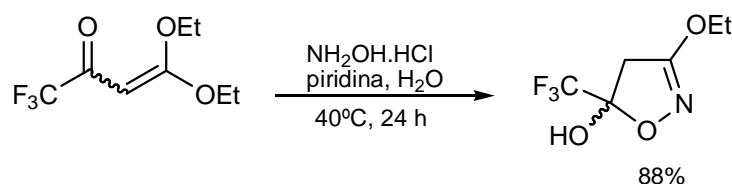
Esquema 18.

As β -alcoxivinil trialometil cetonas também foram utilizadas na síntese de 5-triclorometil-5-hidroxi-3-alkuil[aril]-4,5-diidroisoxazóis sob irradiação de microondas em tolueno como solvente (Esquema 19).²⁵ Esse método apresentou vantagens em relação ao método convencional,^{8a,9e} tais como diminuição no tempo de reação de horas para alguns minutos, diminuição da formação de subprodutos e aumento dos rendimentos.



Esquema 19.

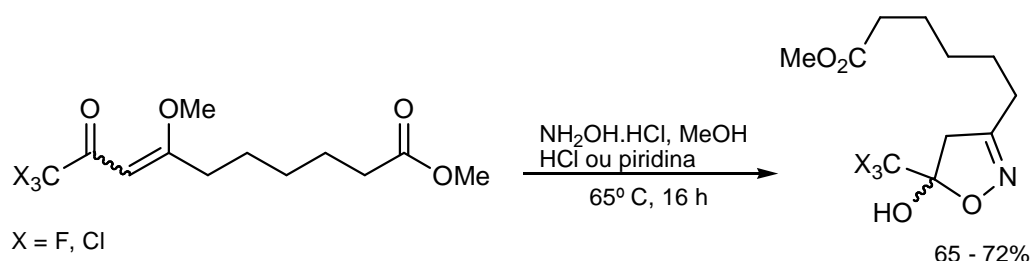
Visando a obtenção de derivados isoxazólicos com alto potencial de atividade no Sistema Nervoso Central, nosso grupo de pesquisa estudou a síntese e a ciclocondensação da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona^{16b} com hidroxilamina (Esquema 20).^{9j} O produto 3-etoxi-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol foi obtido com bom rendimento, somente sob condições brandas. Tentativas de aromatização em meio ácido ou alcalino levaram à degradação do heterociclo.



Esquema 20.

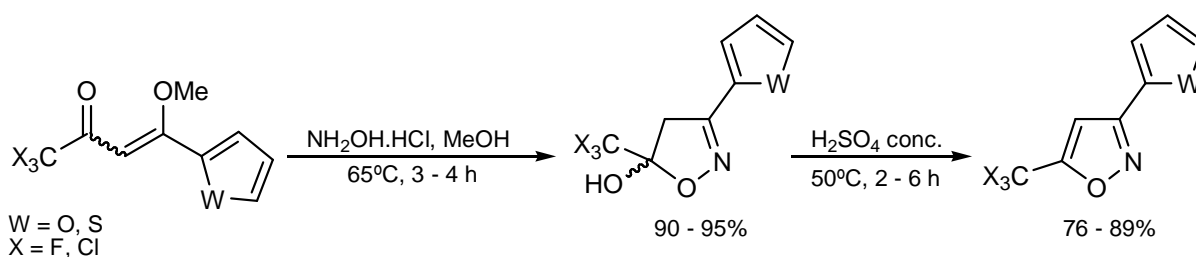
A partir da obtenção dos precursores 10,10,10-trifluor(cloro)-9-oxo-7-metoxi-dec-7-enoatos^{8g} pela acilação do 7,7-dimetoxioctanoato de metila,^{8f} foi possível a obtenção de isoxazóis substituídos na posição 3 com uma cadeia alquílica funcionalizada.^{5d} A partir da ciclocondensação dos precursores 10,10,10-trifluor(cloro)-9-oxo-7-metoxi-7-decenoatos com cloridrato de hidroxilamina em ácido

clorídrico ou piridina, foram obtidos em bons rendimentos 6-[5-triflúor(cloro)metil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol-3-il]hexanoatos de metila (Esquema 21).



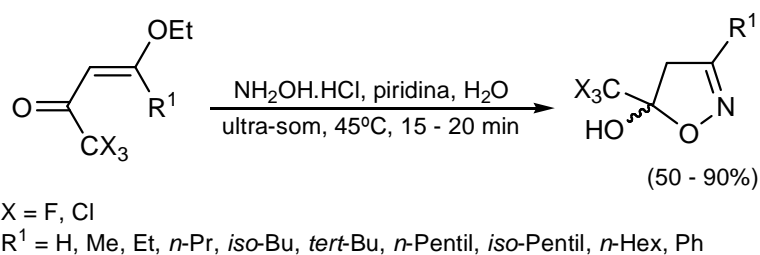
Esquema 21.

A partir da observação de que o método de acilação de acetais possui ampla aplicabilidade,²³ nosso grupo de pesquisa desenvolveu o método de síntese de sistemas bicíclicos a partir do 2-acetilfurano e do 2-acetiltiofeno. Após a obtenção dos precursores 1,1,1-trialo-4-heteroaryl-4-metoxi-3-buten-2-onas^{8j} em escala semimolar, esses foram reagidos com cloridrato de hidroxilamina (Esquema 22), gerando os produtos 5-trialometil-3-(2-heteroaryl)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis em rendimentos excelentes. A alta estabilidade destes produtos, como já mencionado, é garantida pela presença do substituinte trialoametila, retirador de elétrons, na posição 5 do anel. Para obtenção dos isoxazóis aromáticos, foi usado H₂SO₄ 98% como agente de desidratação. Ficou demonstrado também que os 5-triclorometil-5-hidroxi-3-(2-heteroaryl)-4,5-diidroisoxazol mesmo sob condições de refluxo em H₂SO₄ 98% não sofrem a hidrólise do grupo triclorometila, esse mesmo comportamento foi observado anteriormente para os 5-triclorometil-5-hidroxi-3-aryl-4,5-diidroisoxazóis demonstrando o efeito diferenciado entre alquilas e arilas na posição 3 do isoxazol sobre a hidrólise do grupo 5-triclorometila.^{5c}



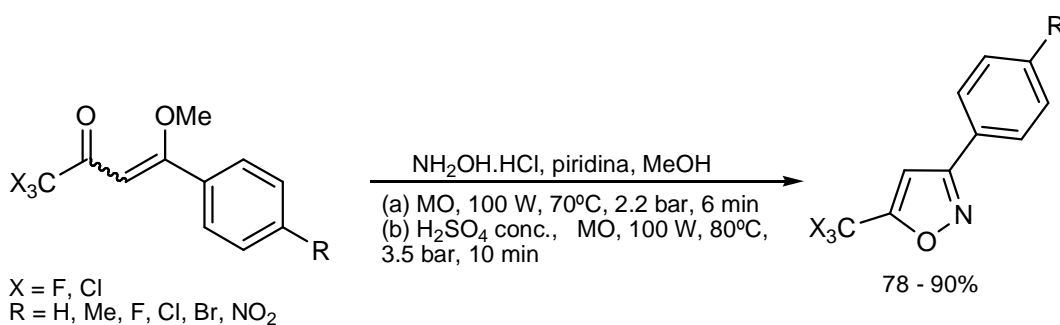
Esquema 22.

Outra inovação na síntese de isoxazóis foi o relato da síntese de 5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis promovida por irradiação de ultra-som, em água como solvente (Esquema 23).²⁶ Esse método apresentou tempos reacionais menores que o convencional^{8a,9e} e, por utilizar água como solvente, diminuiu o impacto ambiental, bem como os custos e aumentou a segurança operacional.



Esquema 23.

Recentemente foram sintetizados 5-trialometil-3-arylisoaxazóis utilizando a técnica por irradiação de microondas (Esquema 24).²⁷ Como já havia sido demonstrado para 3-alkil-5-trialometilisoaxazóis o método de síntese sob irradiação de microondas proporcionou várias vantagens em relação ao processo com aquecimento convencional.^{9e} As reações ocorreram em 16 minutos, de modo limpo, fornecendo rendimentos similares ou melhores (78 – 90%). Estes arilisoaxazóis foram sintetizados de modo sistemático para testes de atividade antimicrobiana, frente a diversos microorganismos. Nesse estudo foram identificados alguns compostos candidatos promissores para o desenvolvimento de novos agentes anti-*Cryptococcus*.

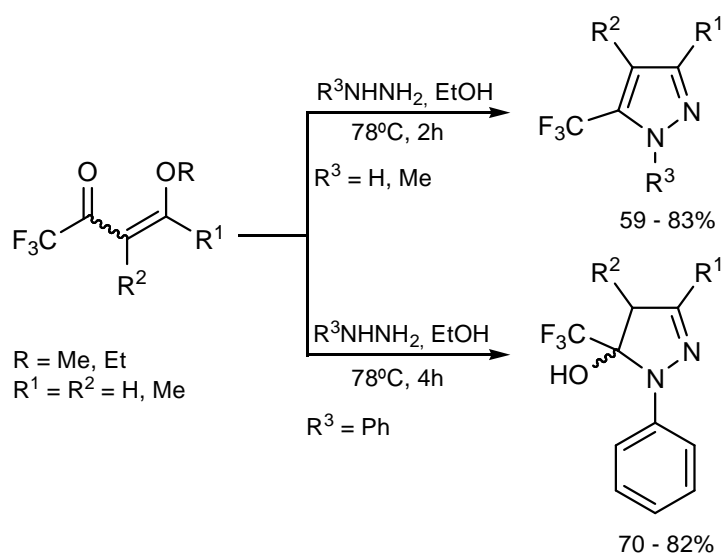


Esquema 24.

2.2.2 β -alcoxivinil trialometil cetonas na síntese pirazóis

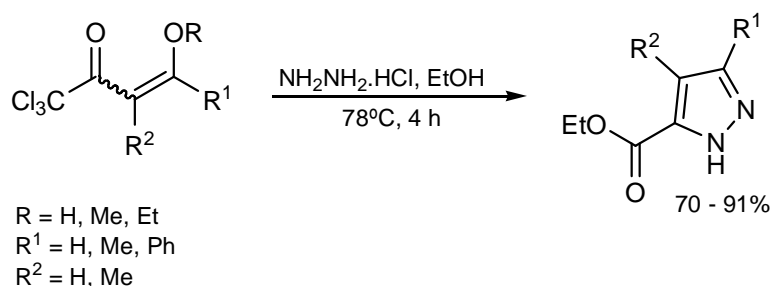
Heterociclos pirazolínicos possuem utilidade ampla na química aplicada e fundamental. Os pirazóis são relativamente fáceis de sintetizar e apresentam atividades químicas e farmacológicas diversificadas. Neste item serão abordadas publicações referentes à síntese de pirazóis e seus derivados a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas. Para revisão a respeito da síntese de compostos pirazolínicos a partir destes ou outros precursores, podem ser consultadas as referências 7 e 28.

As reações entre β -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas para obtenção de pirazóis substituídos com o grupo trifluormetila (Esquema 25)^{9a,29} foram estudadas inicialmente com aquelas β -alcoxivinil trialometil cetonas obtidas pela acilação de enoléteres comerciais. As reações dessas enonas com hidrazina e metil-hidrazina levaram diretamente aos 1*H*-pirazóis, porém com fenil-hidrazina levaram aos respectivos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Esses produtos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis são estáveis e não são facilmente aromatizados. Novamente, essa dificuldade na desidratação desses intermediários foi atribuída ao efeito sinérgico dos substituintes retiradores de elétrons substituindo o heterociclo pirazol. O grupo trifluormetila estabiliza a porção aminocetal (posição 5 do pirazol) e a fenila na posição 1, compromete o par de elétrons não ligantes do nitrogênio 1 com a conjugação do sistema aromático, dificultando o auxílio deste sistema ao processo de eliminação de água.



Esquema 25.

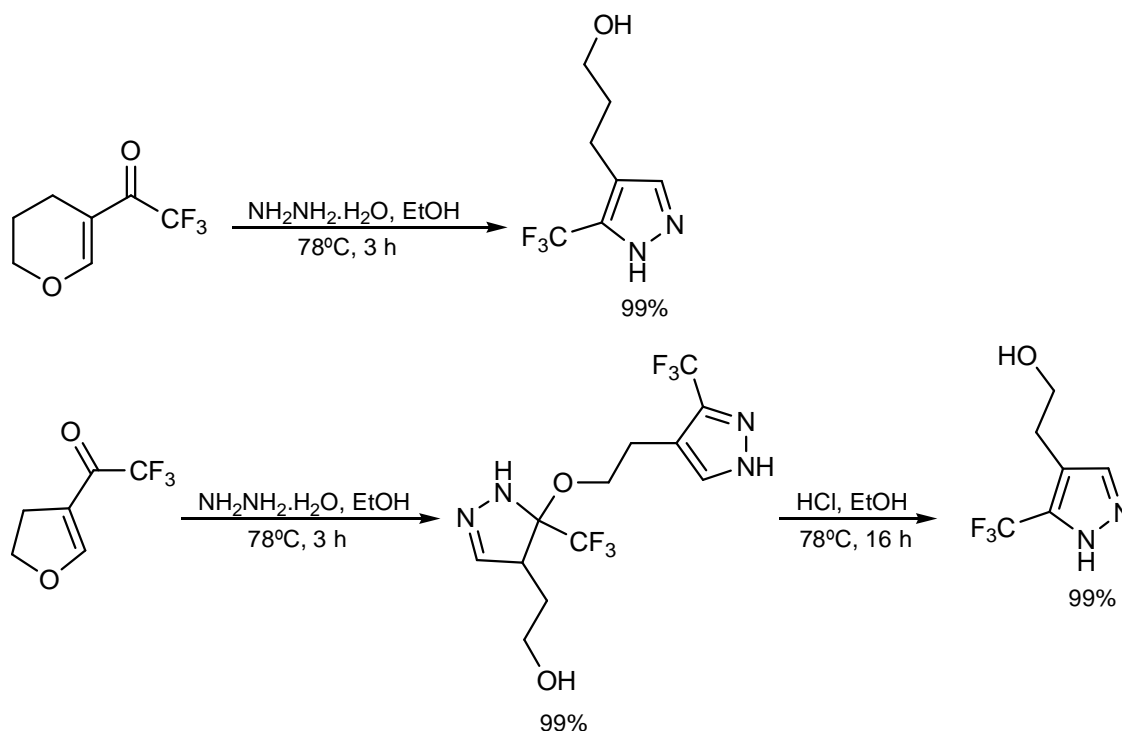
Como já descrito para os isoxazóis, pode ocorrer em um mesmo sistema de reação, a ciclocondensação [3+2] para formação do azol e a hidrólise do substituinte triclorometila. Essa possibilidade foi comprovada na rota de síntese *one-pot* para a obtenção de 3(5)-etoxicarbonilpirazóis, pela ciclocondensação de β -alcoxivinil triclorometil cetonas com cloridrato de hidrazina (1:1,2 eq/mol) sob condições brandas (Esquema 26).^{5a} Foi observado que o uso de um excesso pequeno do dinucleófilo foi essencial para o aumento do rendimento das reações. O estudo provou que ao contrário do que acontece na síntese dos isoxazóis, as β -alcoxivinil triclorometil cetonas com substituintes R1 = aril, reagem com hidrazina e fenil-hidrazina formando o intermediário triclorometil-1*H*-pirazol aromático o qual, tem o seu grupo triclorometila hidrolisado sob condições ácidas brandas.



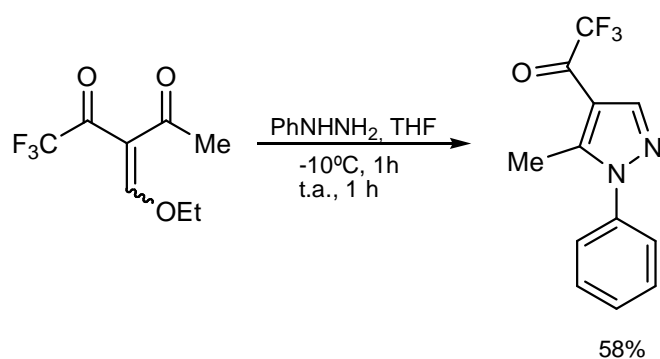
Esquema 26.

As reações de ciclocondensação de hidrazinas com 5-trifluoracetil-2,3-diidro-4*H*-pirano e 4-trifluoracetil-2,3-diidrofurano (Esquema 27) também foram estudadas.³⁰ Os resultados demonstraram que, no caso do 5-trifluoracetil-2,3-diidro-4*H*-pirano, a reação levou ao respectivo 5-trifluormetil-4-(3-propanolil)-1*H*-pirazol, enquanto no caso do 4-trifluoracetil-2,3-diidrofurano, foi observada a formação do produto dímero, em uma primeira etapa. O 5-trifluor-4-(2-etanolil)-1*H*-pirazol foi obtido pelo tratamento do produto dímero com solução de ácido clorídrico em etanol.

Outro estudo realizado com precursores β -alcoxivinil triclorometil cetonas na síntese de pirazóis foi a ciclocondensação do precursor com três sítios eletrofílicos, 3-acetil-4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona com fenil-hidrazina (Esquema 28).³¹ O produto 1-fenil-4-trifluoracetil-5-metil-1*H*-pirazol foi obtido regioespecificamente com 58% de rendimento. Isso demonstrou a maior reatividade dos centros eletrofílicos sem vizinhança com o grupo trifluormetila.

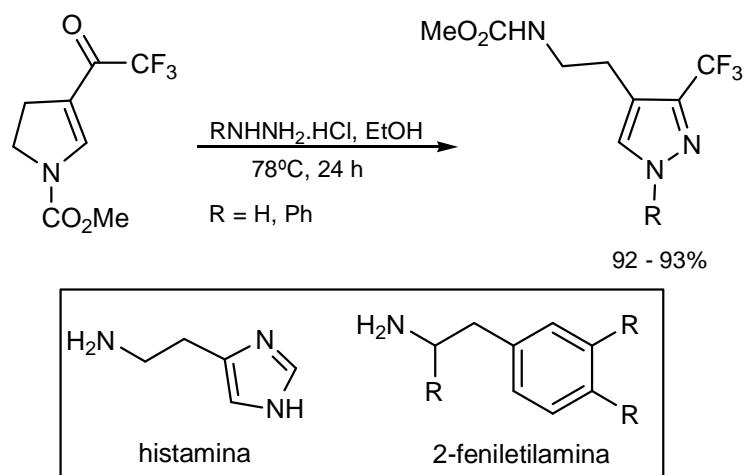


Esquema 27.



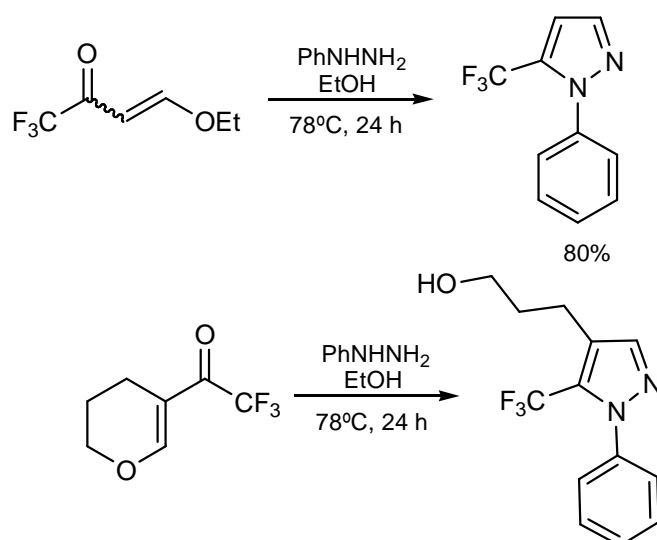
Esquema 28.

Importante contribuição à síntese de trifluormetil-1*H*-pirazóis foi a utilização do precursor 4-trifluoracetil-2,3-diidropirrol³² (estruturalmente análogo ao 4-trifluoracetil-2,3-diidrofurano). Esse 1,3-dieletrófilo reagiu regioespecificamente com hidrazina e fenil-hidrazina, fornecendo 3-trifluormetil-4-(2-aminoetil)-1*H*-pirazóis (Esquema 29). Reações com metil-hidrazina levaram a mistura dos isômeros 1,3 e 1,5. Este foi um método atrativo do ponto de vista farmacológico, originando um composto estruturalmente análogo à histamina e aos neurotransmissores derivados da 2-feniletilamina.



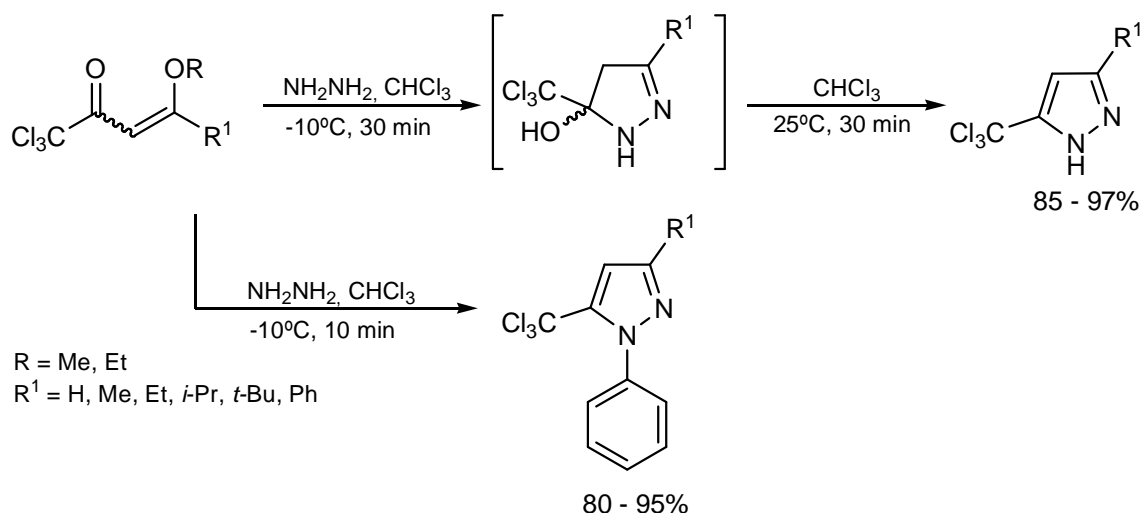
Esquema 29.

A síntese de trifluormetilpirazóis a partir de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e hidrazinas foi estudada para avaliar o efeito do grupo substituinte da hidrazina sobre a estabilidade do intermediário 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidropirazol e a regioespecificidade da ciclocondensação³³ (Esquema 30). Com a fenil-hidrazina foram obtidos diretamente os 1-fenil-5-trifluormetilpirazóis. No caso da pentafluorfenil-hidrazina, por exemplo, a reação foi regioespecífica, foram obtidos somente os 5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, os quais foram posteriormente desidratados somente através de reação com pentóxido de fósforo ou cloreto de tionila. Os precursores β -alcoxivinil trifluormetil cetonas foram o 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona e o 5-trifluoracetil-2,3-diidro-4*H*-pirano.



Esquema 30.

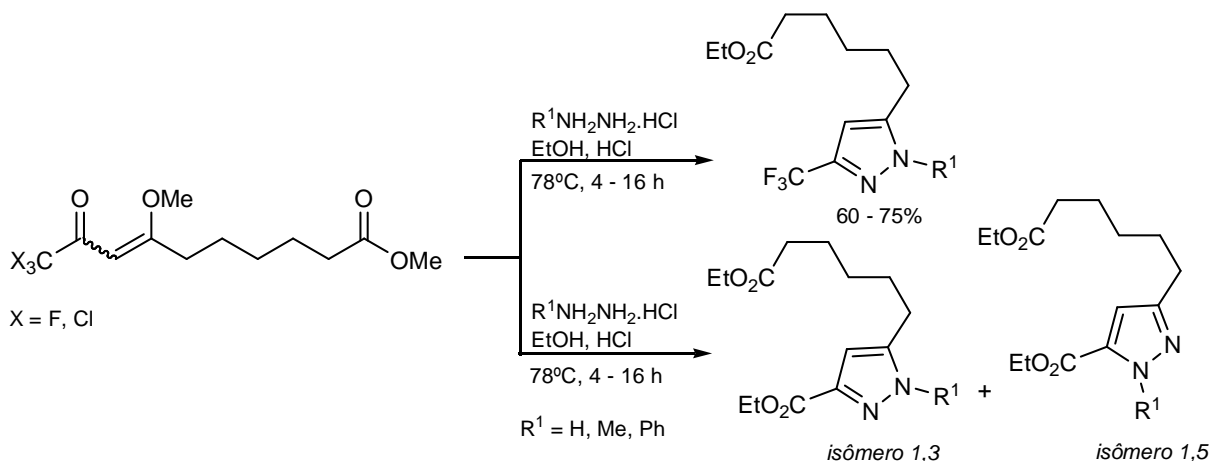
A possibilidade de manutenção do grupo triclorometila em reações de ciclocondensação a partir de dieletrófilos triclorometilados com hidrazinas foi estudada por nosso grupo de pesquisa (Esquema 31).^{9h} Para tanto foi proposta a síntese regioespecífica de séries de pirazóis a partir da ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com hidrazina e fenil-hidrazina. As reações foram monitoradas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear para a observação da formação dos intermediários 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, sendo realizadas a baixas temperaturas, em condições anidras e período de tempo curto. Os resultados confirmaram a manutenção do grupo triclorometila nessas condições.



Esquema 31.

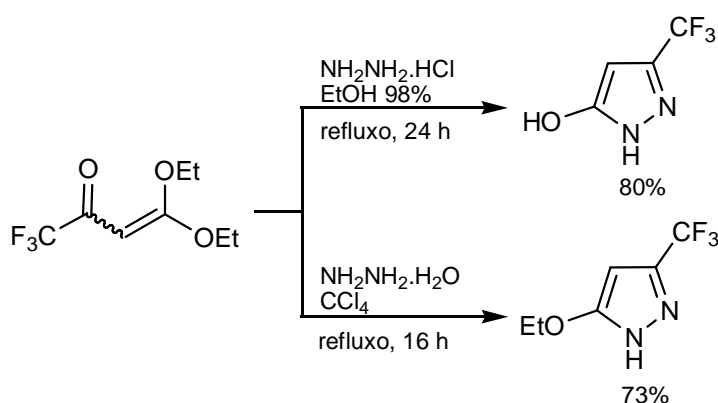
Foram sintetizados vários derivados pirazolínicos^{5d} a partir da ciclocondensação dos precursores 10,10,10-trifluor(cloro)-9-oxo-7-metoxi-dec-7-enoatos^{8f,9} com hidrazina, metil-hidrazina e fenil-hidrazina, em uma estequiometria molar de 1:1,2. O uso de um pequeno excesso de hidrazina foi essencial para os bons rendimentos dos produtos. As reações foram ocorreram em etanol e meio ácido, a fim de promover a transesterificação do grupo carboxilato de metila em carboxilato de etila. As reações com o precursor trifluormetilado levaram regioespecificamente ao isômero 1,3 e com o precursor triclorometilado levaram a uma mistura de isômeros 1,3 e 1,5, numa proporção de 6:1, ocorrendo

simultaneamente a transformação do grupo triclorometila em carboxila (Esquema 32).



Esquema 32.

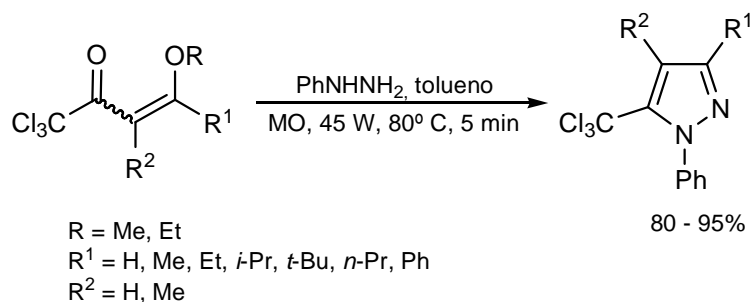
Em outro trabalho de Martins e col., foram obtidos etoxi- e hidroxipirazóis^{9j} em bons rendimentos a partir da reação da 1,1,1-trifluoro-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona^{16b} com hidrazina e metilhidrazina (1:1,2 eq/mol) (Esquema 33). A formação regioespecífica do derivado 3-trifluorometil-5-hidroxipirazol ou do derivado 3-trifluorometil-5-etoxi-1H-pirazol foi governada pelo solvente utilizado na reação.



Esquema 33.

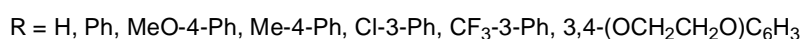
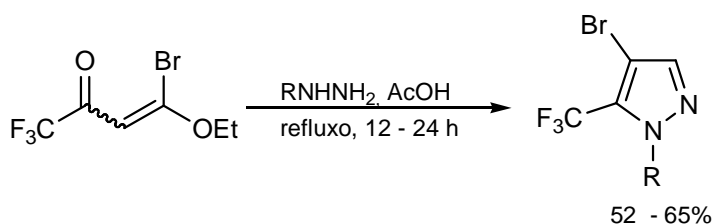
O mesmo grupo de pesquisa sintetizou uma série de 5-triclorometil-1-fenil-1H-pirazóis⁹ⁱ com ótimos rendimentos, pela técnica de indução por microondas, envolvendo a ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com fenil-

hidrazina (Esquema 34). Os rendimentos com o uso do método por microondas foram semelhantes aos obtidos pelo método clássico, a vantagem foi uma diminuição considerável no tempo de reação.



Esquema 34.

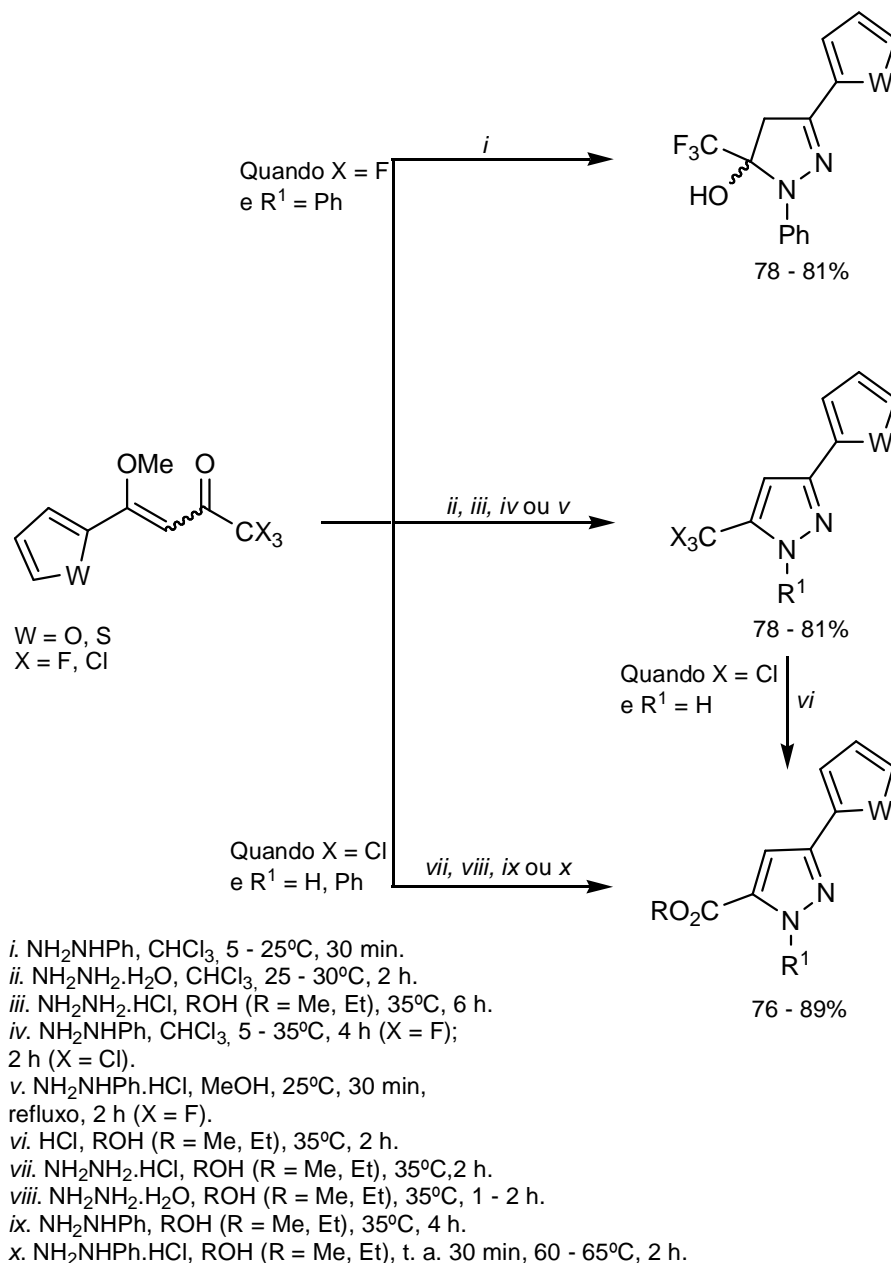
A reação da 3-bromo-4-etoxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona com aril-hidrazinas e monohidrato de hidrazina foi investigada³⁴ (Esquema 35). As reações foram realizadas sob refluxo dos reagentes em solução de EtOH, levando a formação dos produtos 1-aryl-4-bromo-5-trifluorometil-pirazol regioespecificamente com rendimentos de 52 a 65% e do 4-bromo-3-trifluorometilpirazol com rendimento de 64%.



Esquema 35.

Dentro do estudo para obtenção de sistemas bicíclicos a partir do 2-acetiltofeno e 2-acetilfurano, nosso grupo de pesquisa^{9p} promoveu reações de ciclocondensação entre os precursores 1,1,1-trialo-4-heteroaril-4-metoxibut-3-en-2-ona^{8j} e hidrazina e fenil-hidrazina. As várias condições reacionais estudadas estão no Esquema 36. Essa rota possibilitou a obtenção de sistemas bicíclicos importantes, obtidos regioespecificamente contendo o anel tiofeno ou furano, em

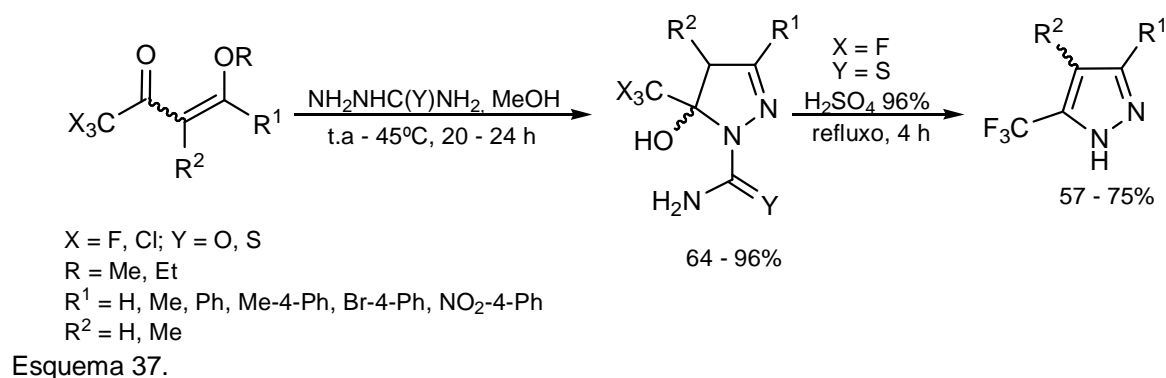
rendimentos bons. A ciclocondensação dos precursores triclorometilados levou a conversão do grupo triclorometila em grupo carboxila no mesmo meio reacional, originando novas séries de pirazóis 5-ésteres.



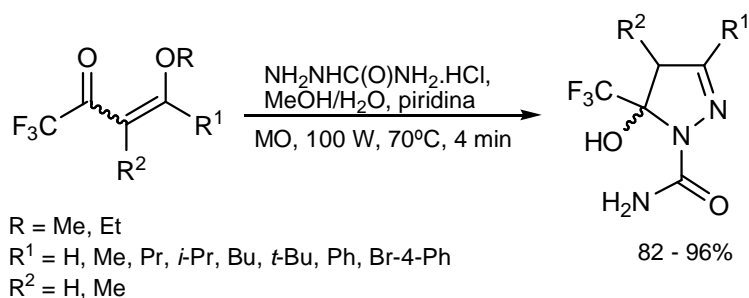
Esquema 36.

A síntese de 3-aryl(alquil)-5-hidroxi-5-trifluor(cloro)metil-4,5-diidro-1H-1H-pirazolotiocarboxiamidas, a partir da reação de ciclocondensação direta de β-alcoxivinil trifluorometil cetonas^{8a-c} com semicarbazida ou tiossemicarbazida foi

relatada em duas publicações, por Bonacorso e col.^{9b,c} (Esquema 37). Os autores afirmam que o grupo (tio)carboxamida na posição 1 da pirazolina atua como um grupo protetor, por seu efeito retirador de elétrons forte, impedindo a eliminação de água e a subsequente aromatização do anel. Ainda, a presença do grupo trialometila na vinil cetona e do grupo (tio)carboxamida no dinucleófilo foram fatores determinantes para a regioquímica das reações. Os 1*H*-1-pirazoltiocarboxamidas trifluorados posteriormente foram desidratados facilmente e o grupo tiocarboxamida hidrolizado, em uma etapa reacional, pelo uso de ácido sulfúrico concentrado, fornecendo os 3-*aril*(alquil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis, analiticamente puros e em bons rendimentos.

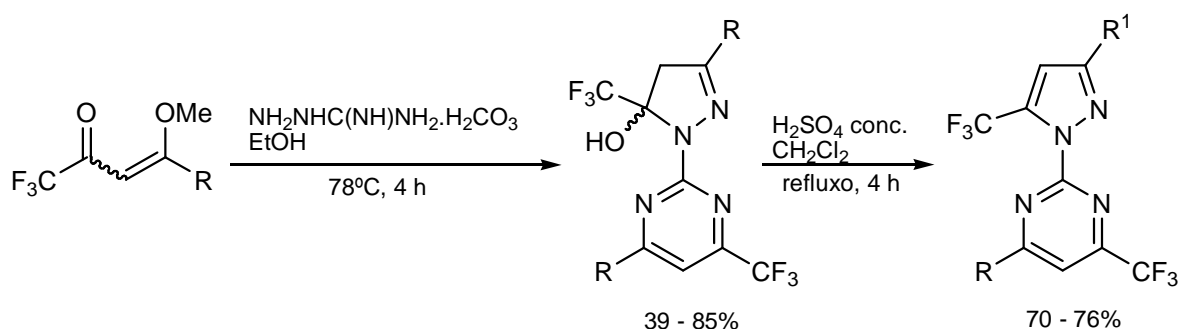


Em trabalho recente, foi explorado o planejamento e síntese por indução por microondas de 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-carboxamidopirazóis 3- ou 4-substituídos e avaliação das suas propriedades analgésicas e antiinflamatórias.³⁵ As 1,1,1-trifluormetil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas^{8a-e} foram levadas a reação de ciclocondensação com cloridrato de semicarbazida para fornecer os produtos (Esquema 38). O método novo sob irradiação de microondas ofereceu várias vantagens, incluindo tempos reacionais menores (4 min), diminuição na formação de subprodutos e rendimentos mais altos, enquanto o método tradicional implicava em rendimentos moderados e processos longos (~24 h).^{9b} Ademais, os estudos farmacológicos mostraram que os 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-carboxamidopirazóis sintetizados são candidatos promissores para o desenvolvimento futuro de drogas novas para o tratamento da dor e doenças inflamatórias.



Esquema 38.

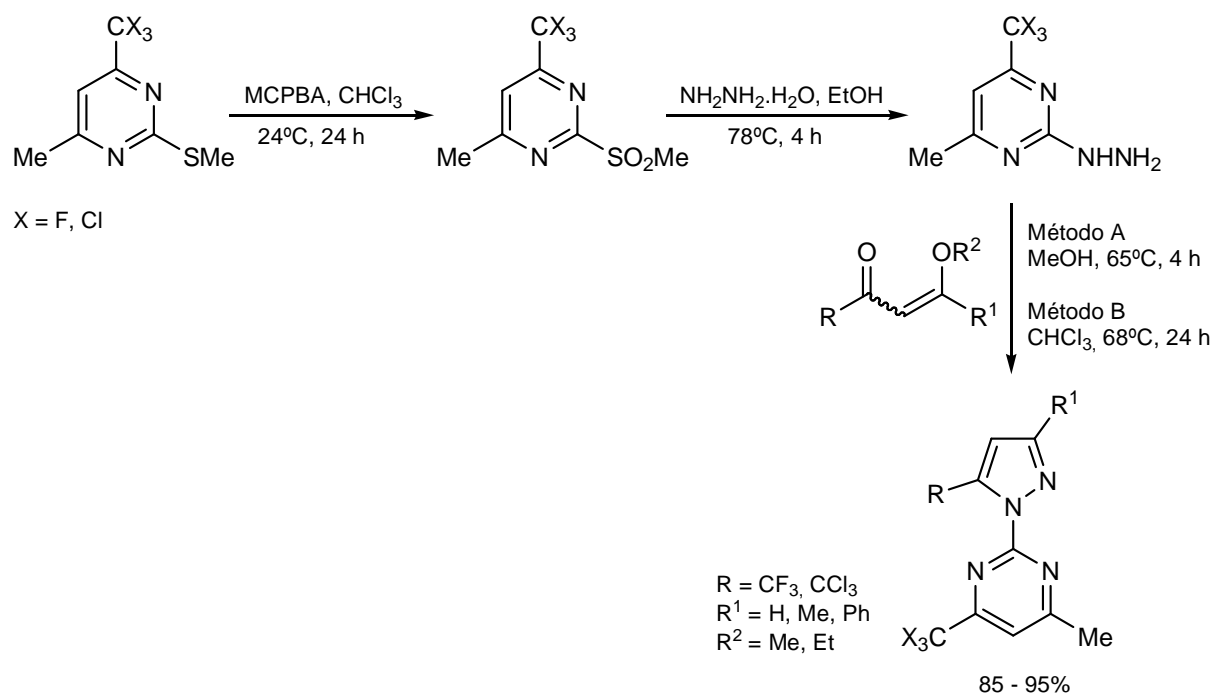
Bonacorso e col.^{9g} relataram a síntese regioespecífica *one-pot* de uma série de pirazolilpirimidinas, a partir da ciclocondensação de 4-alkil[aril]-1,1,1-trifluor-4-metoxialqu-3-en-2-onas^{8a-e} com bicarbonato de aminoguanidina (2:1 eq/mol), utilizando EtOH como solvente. O efeito retirador de elétrons do grupo trifluormetila na pirazolina possibilitou o isolamento dos intermediários dihidropirazolil-pirimidinícos, que foram convertidos em seus derivados aromáticos através do método de desidratação com ácido sulfúrico (Esquema 39). Também foram feitas reações usando β -alcoxivinil triclorometil cetonas, porém as reações resultaram em uma mistura de produtos não-identificados através de metodologias similares usadas para os análogos trifluormetilados.



Esquema 39.

Outro método para síntese regioespecífica de pirazolilpirimidinas foi desenvolvido³⁶ a partir da reação de ciclocondensação [3+2] de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor[cloro]-3-alken-2-onas^{8a-e} com 6-trifluor[cloro]metil-2-hidrazina pirimidina. As vantagens deste método incluíram a possibilidade de obtenção de

pirazolilpirimidinas com substituintes diferentes no pirazol e na pirimidina, com ótimos rendimentos e a eficácia na obtenção de compostos triclорados. Por outro lado, esse método apresentou várias etapas reacionais (Esquema 40), ao contrário do método por simples ciclocondensação com aminoguanidina anteriormente descrito.



Esquema 40.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura utilizada para as séries de compostos sintetizados. Também serão detalhadas as metodologias de síntese e de identificação estrutural dos compostos sintetizados, sendo os resultados apresentados na forma de tabelas e esquemas.

3.1 Numeração e nomenclatura dos compostos

Foram utilizados dois critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta tese:

- (a) seqüência de números (**1-20**), sendo que os compostos obtidos a partir do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**), foram numerados com números ímpares e os compostos obtidos a partir do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**2**), numerados com números pares;
- (b) seqüência de letras (**a,b,c**), referentes ao R, sendo **a** para R = H, **b** para R = Me e **c** para R = Et.

O critério geral adotado para a numeração dos compostos sintetizados também está representado na Figura 8.

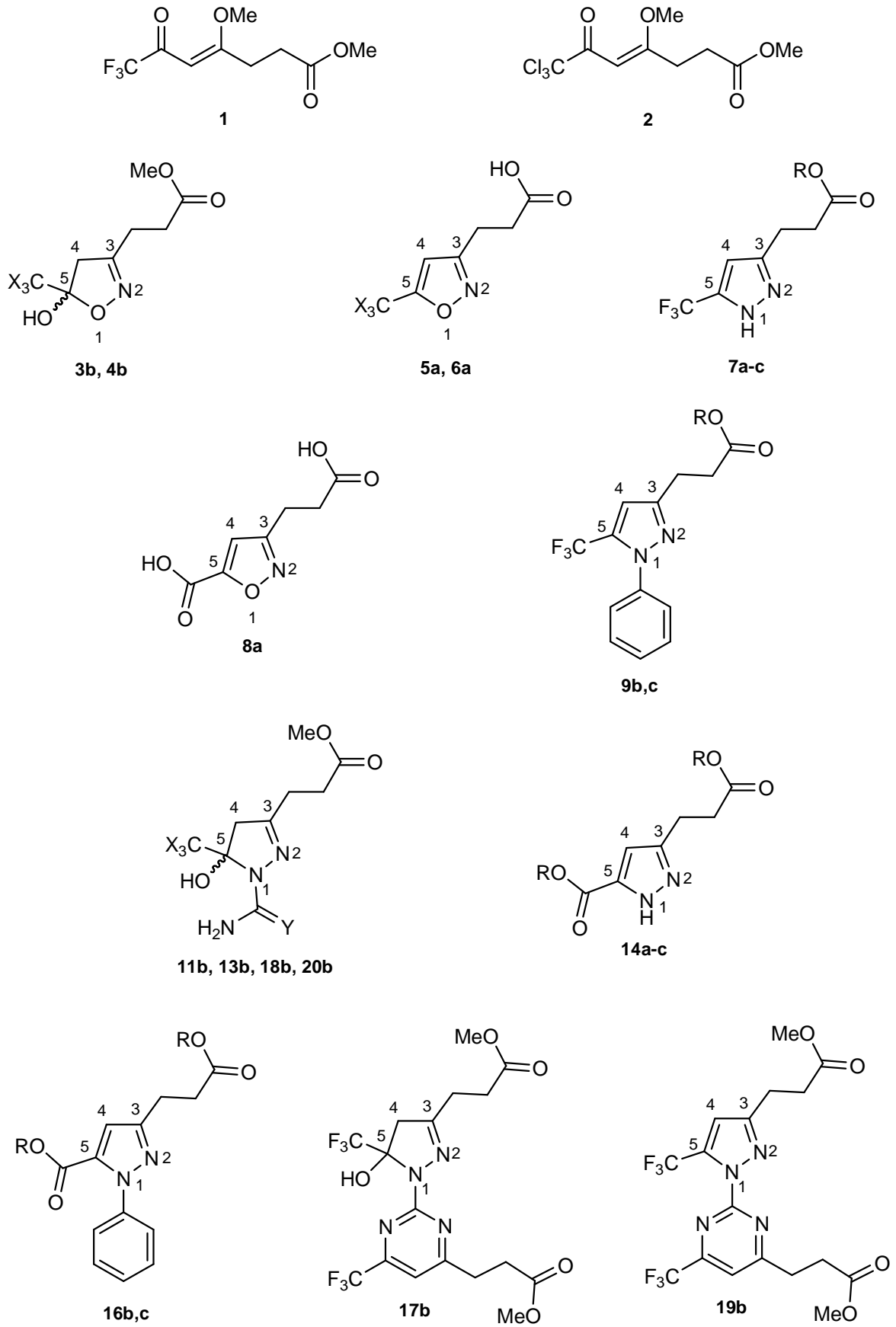


Figura 8. Numeração dos compostos sintetizados.

A nomenclatura dos compostos, a qual foi baseada em regras do *Chemical Abstracts*, encontra-se nas Tabelas 1 – 7.

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos **1** e **2**.

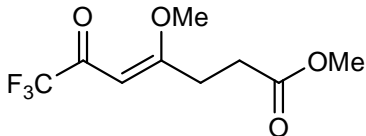
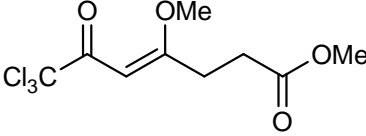
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1		7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-heptenoato de metila
2		7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-heptenoato de metila

Tabela 2 - Nomenclatura dos compostos **3b**, **4b**, **5a**, **6a** e **8a**.

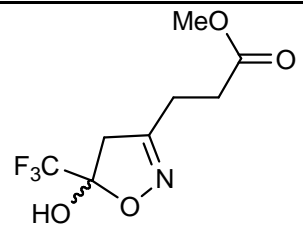
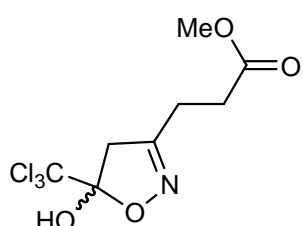
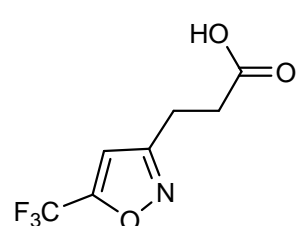
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3b		3-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila
4b		3-(5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila
5a		ácido 3-(5-trifluormetil-isoxazol-3-il) propanóico

Tabela 2 - Nomenclatura dos compostos **3b**, **4b**, **5a**, **6a** e **8a** (continuação).

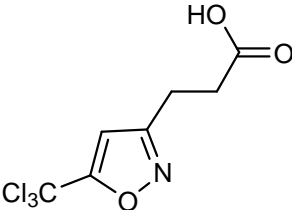
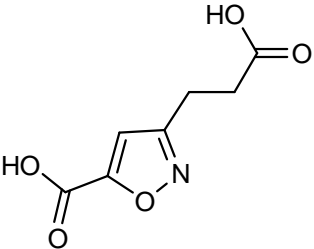
6a		ácido 3-(5-triclorometil-isoxazol-3-il) propanóico
8a		ácido 3-(2-carboxietil)-5-isoxazolo carboxílico

Tabela 3 - Nomenclatura dos compostos **7a-c**.

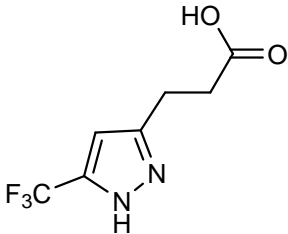
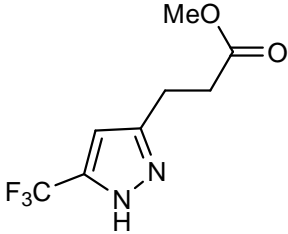
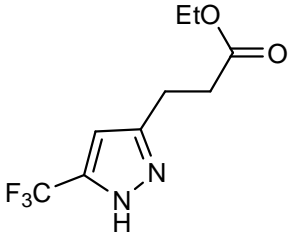
Composto	Estrutura	Nomenclatura
7a		ácido 3-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanóico
7b		3-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila
7c		3-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de etila

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos **14a-c**.

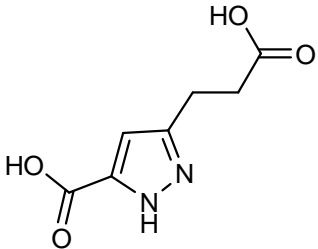
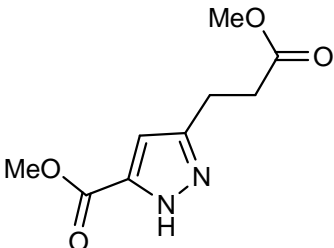
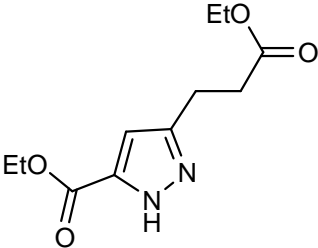
Composto	Estrutura	Nomenclatura
14a		3-(2-carboxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ácido carboxílico
14b		3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
14c		3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila

Tabela 5 - Nomenclatura dos compostos **9b,c**.

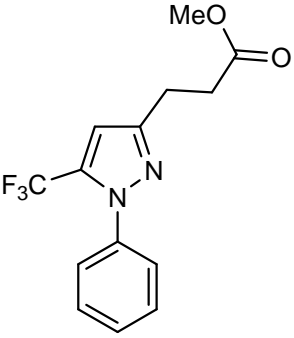
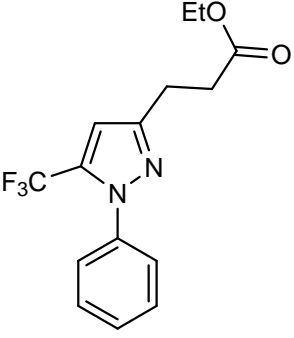
Composto	Estrutura	Nomenclatura
9b		3-(1-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)propanoato de metila
9c		3-(1-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)propanoato de etila

Tabela 6 - Nomenclatura dos compostos **16b,c**.

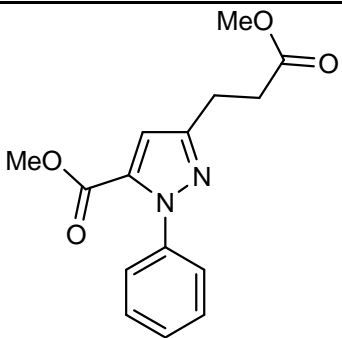
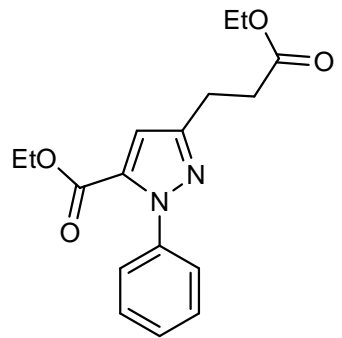
Composto	Estrutura	Nomenclatura
16b		3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
16c		3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila

Tabela 7 - Nomenclatura dos compostos **11b, 13b, 18b e 20b**.

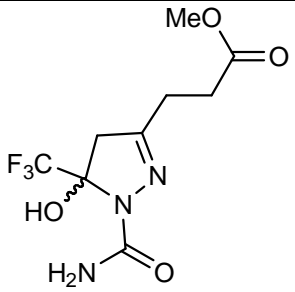
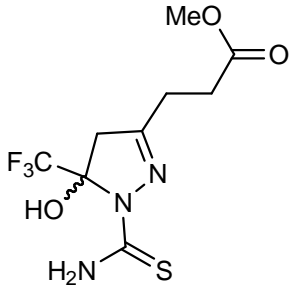
Composto	Estrutura	Nomenclatura
11b		3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila
13b		3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila

Tabela 7 - Nomenclatura dos compostos das séries **11b**, **13b**, **18b** e **20b** (continuação).

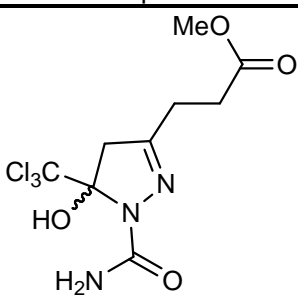
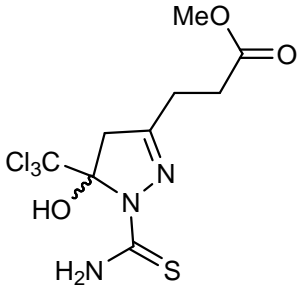
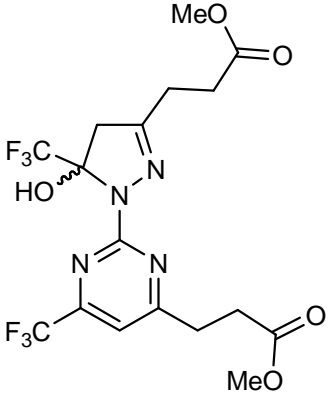
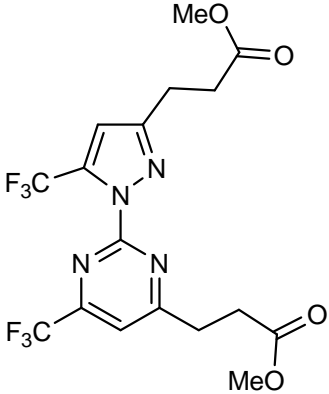
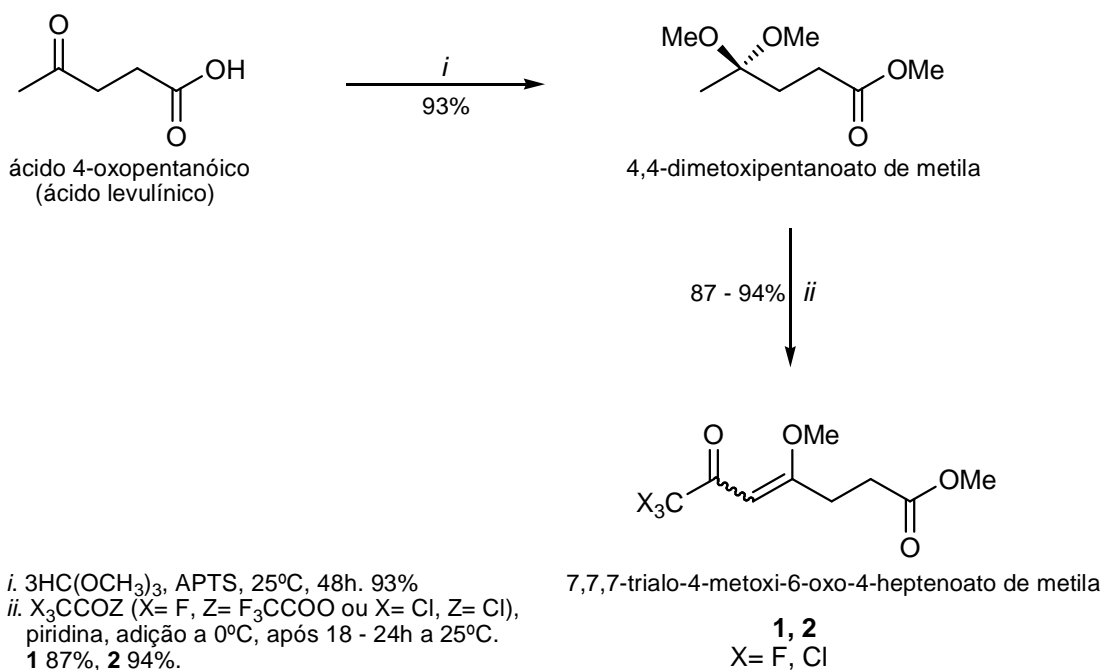
18b		3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila
20b		3-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila

Tabela 8 - Nomenclatura dos compostos **17b** e **19b**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
17b		3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila
19b		3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila

3.2 Síntese dos precursores

Os 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-heptenoatos de metila **1** e **2**, utilizados como precursores do tipo 1,3-dieletrofílicos nesta tese, já foram descritos por nosso grupo de pesquisa.¹³ A rota sintética para sua obtenção segue as metodologias de acilação de acetais, no caso o 4,4-dimetoxipentanoato de metila, derivado do ácido levulínico e está representada no Esquema 41.



Esquema 41.

Foi observada uma melhora nos rendimentos das reações de acetalização e de acilação do acetal, em relação aos resultados obtidos anteriormente.

Com relação à reação de acetalização do ácido levulínico, é sugerido que o aumento no rendimento de 70 para 93%, seja devido ao uso de um maior excesso de ortoformiato de metila, uma vez que foi utilizado uma estequiometria molar 1:3 entre o substrato e o ortoformiato de metila, ao invés de 1:2,5, outrora utilizado. O excesso de ortoformiato de metila é essencial para promover a formação do acetal na posição 4 do ácido levulínico, já que a reação prioritária é a de esterificação da carboxila do ácido.

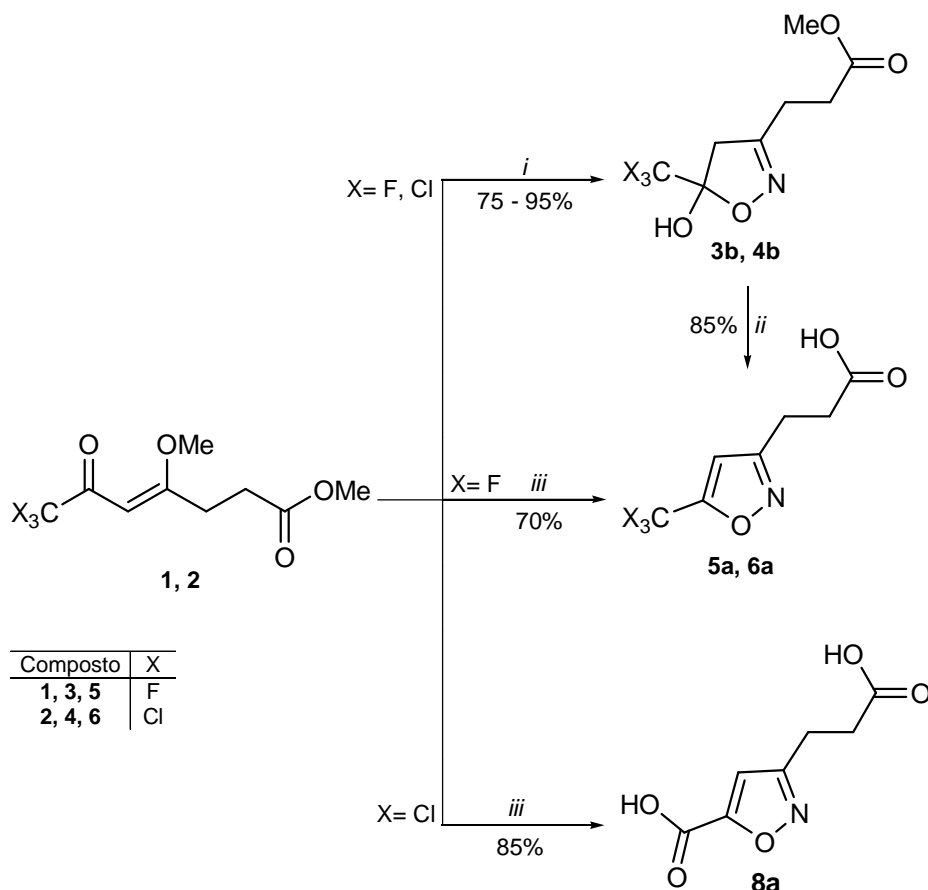
Já o aumento no rendimento das reações de acilação do 4,4-dimetoxipentanoato de metila, parece ser devido ao método de tratamento da reação. Neste trabalho, após o tempo de reação, optou-se por lavar a mistura reacional apenas uma vez com uma solução de ácido clorídrico 1,0 M, para retirada do cloridrato de piridina formado. Anteriormente a mistura reacional foi lavada outras duas vezes com água destilada, o que poderia promover perdas de rendimento. Desta forma o rendimento da reação de obtenção do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **1** aumentou de 70% para 87%, da mesma forma que o rendimento da reação de obtenção do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **2** aumentou de 85% para 94%.

Os precursores 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **1** e **2** foram identificados por dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H) e de Carbono (RMN¹³C). Os espectros constam no Anexo I.

Dando continuidade ao trabalho desenvolvido no NUQUIMHE, na síntese de compostos heterocíclicos a partir de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-alquen-2-onas, nesta tese foram estudadas as reações de ciclocondensação [3+2] dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila **1** e **2**, com diferentes 1,2-dinucleófilos, como hidrazinas, hidroxilamina e hidrazidas.

3.3 Reações com cloridrato de hidroxilamina: síntese de isoxazóis

As reações para obtenção de compostos isoxazolínicos foram realizadas via ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletrofilicos do tipo heptenoatos de metila **1** e **2** com hidroxilamina, conforme as rotas sintéticas apresentadas no Esquema 42.



- i.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, piridina, MeOH, refluxo (65°C), 18 - 24 h.
ii. H_2SO_4 , 40°C , 4 h.
iii. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, H_2O , refluxo (100°C), 24h.

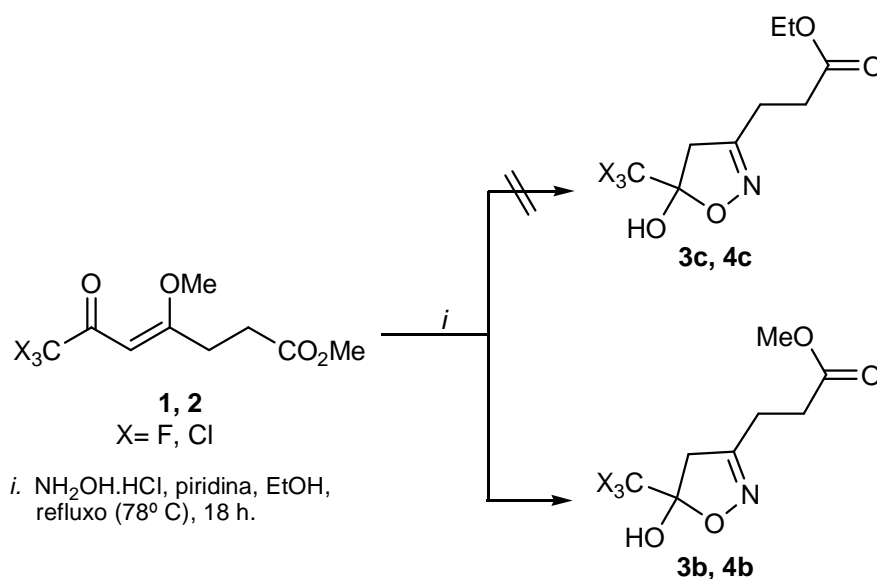
Esquema 42.

A ciclização dos precursores 7,7,7-trialco-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila **1** e **2** com cloridrato de hidroxilamina foi realizada em meio básico, utilizando quantidade equimolar de piridina e hidroxilamina, em metanol sob refluxo.^{5d,8a,i,m} Ao final do tempo reacional, a mistura reacional foi extraída em clorofórmio, sendo lavada 3x (três vezes) com água destilada, para a obtenção regioespecífica dos propanoatos de metila **3b** e **4b** com rendimentos de 27% e 68%, respectivamente. Com a finalidade de aumentar os rendimentos, as reações foram repetidas e, ao final do tempo reacional, a mistura foi extraída com clorofórmio e lavada apenas uma vez com uma solução de ácido clorídrico 1,0 M, para retirada do cloridrato de piridina formado. Desta forma os propanoatos de metila **3b** e **4b** foram obtidos com rendimentos de 70% e 95%, respectivamente. O aumento dos rendimentos pelo uso de menor quantidade de água no tratamento das reações, parece ser devido a

presença da cadeia polar propanoato de metila nas moléculas, o que as torna hidrossolúveis.

Ainda com a finalidade de aumentar o rendimento, foi feita a reação do precursor **1** com cloridrato de hidroxilamina em meio ácido,^{5d} para ser evitada a lavagem com água. Porém após o tratamento da reação, foi identificada uma mistura do produto **3b** e seu respectivo derivado aromático **5b**. Após reação com ácido sulfúrico 98% a fim da obtenção somente do produto aromático **5b**, foi obtido como único produto o ácido propanóico **5a**, ocorrendo também a hidrólise do éster a ácido carboxílico.

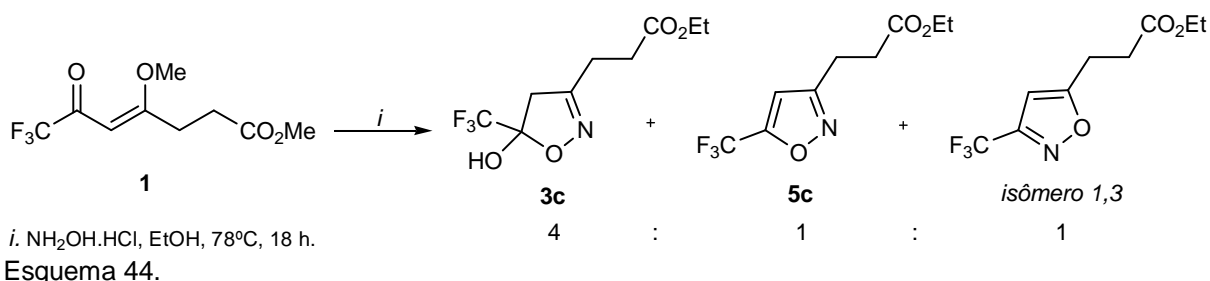
Com a finalidade de obter os propanoatos de etila **3c** e **4c**, as ciclizações com cloridrato de hidroxilamina foram realizadas em etanol, com a mesma metodologia utilizada anteriormente, porém, essa metodologia não provocou a transesterificação do propanoato, sendo obtidos os mesmos produtos **3b** e **4b** (Esquema 43).



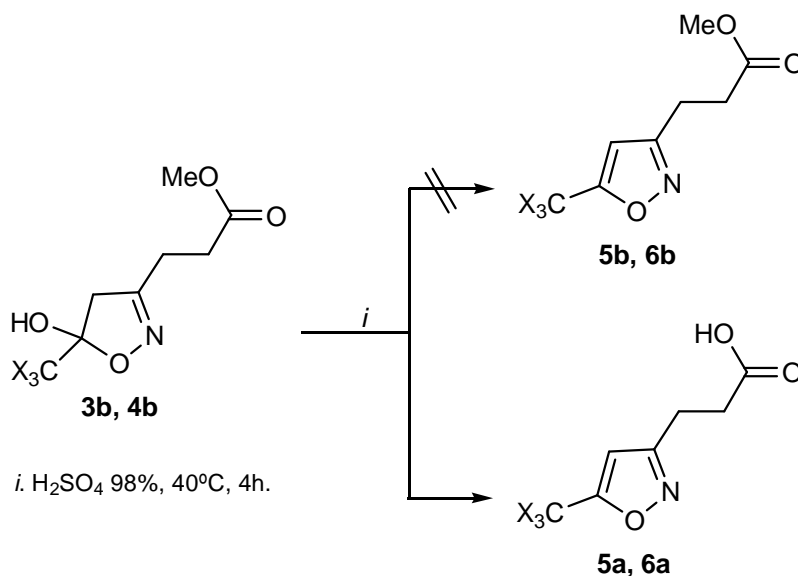
Esquema 43.

Portanto, foi observado que o meio ácido é fundamental para a reação de transesterificação. Então, foi feita a reação entre o precursor **1** com excesso de cloridrato de hidroxilamina em etanol, sem piridina.³⁷ Desta forma, a reação de transesterificação ocorreu, porém, ao contrário dos dados obtidos a partir das reações de β -dimetilaminovinil cetonas com hidroxilamina sem o uso de piridina, houve uma perda da regioespecificidade, já que após o tratamento da reação, foram

identificados 3 produtos, o produto diidroisoxazol esperado **3c** e seu respectivo derivado aromático **5c** e o isômero 1,3 (Esquema 44), numa proporção de 4:1:1, respectivamente (proporção calculada através de Cromatografia Gasosa). Provavelmente a alta concentração de ácido clorídrico, a partir do aumento de cloridrato de hidroxilamina, promova o aumento da eletrofilicidade tanto do carbono carbonílico, quanto do carbono beta (C β), o que poderia permitir um ataque nucleofílico da hidroxilamina em ambos os centros eletrofílicos da β -alcoxivinil trialometil cetona.

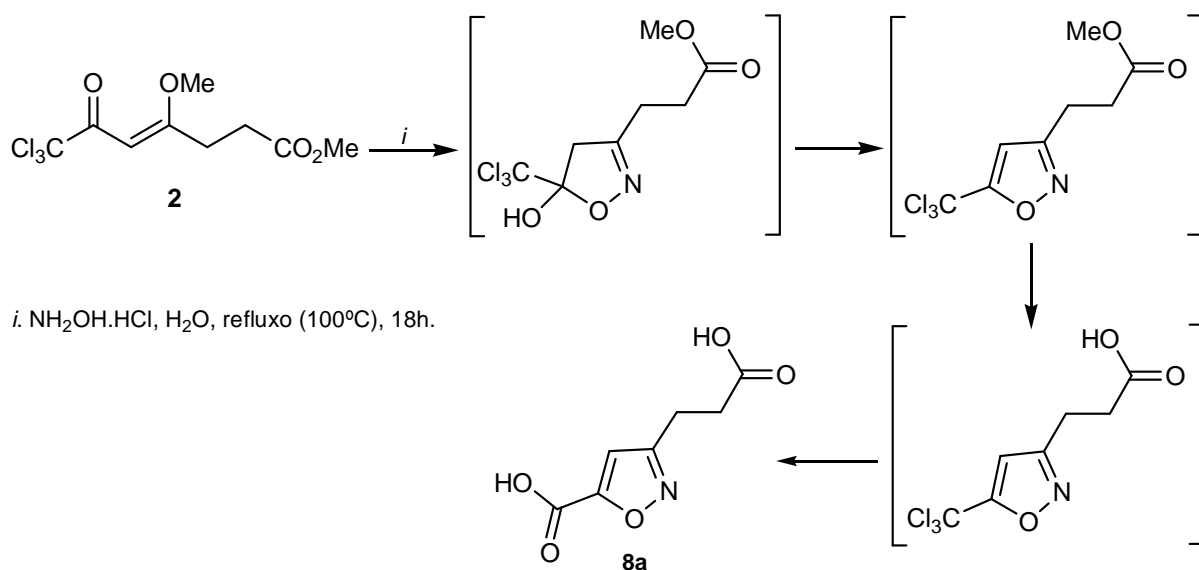


Os compostos **3b** e **4b** foram submetidos às condições de desidratação para a conversão aos seus respectivos derivados aromáticos, os propanoatos de metila **5b** e **6b**. Para tanto, foram feitas reações com ácido sulfúrico 98% à 40°C.^{7c,8a,d,e,o,p,9h,20} Os produtos obtidos foram identificados como os compostos **5a** e **6a**, e não o composto **5b** e **6b** esperados, ocorrendo além da desidratação do anel isoxazolinico, a hidrólise da função éster a ácido carboxílico (Esquema 45).



Esquema 45.

Com a finalidade da obtenção dos ácidos propanóicos **5a** e **6a**, em apenas uma etapa reacional, foram feitas reações utilizando quantidade equimolar do precursor **1** ou **2** e cloridrato de hidroxilamina em meio aquoso, sob refluxo. Como produto para a reação com o precursor **1**, foi isolado o ácido propanóico **5a** puro, com rendimento razoável. Porém para a reação com o precursor **2**, não houve a identificação do ácido propanóico **6a**, mas do ácido carboxílico **8a**, ocorrendo no mesmo meio reacional, além da aromatização do anel e da hidrólise da função éster, a transformação do grupo triclorometila na posição 5 do anel isoxazolinico em carboxila (hidrólise do grupo CCl₃) (Esquema 46). A reação para obtenção deste produto carboxiisoxazol **8a** demonstrou comportamento semelhante às reações com outras β-alcoxivinil triclorometil cetonas com grupos alquila em R^{1,5c} porém o produto foi obtido por simples refluxo em água, não sendo necessário acidificar o meio com ácido sulfúrico concentrado.



Esquema 46.

Todos os propanoatos de metila e ácidos propanóicos com o anel isoxazol substituínte obtidos são estáveis ao ar, não sendo modificados quimicamente mesmo armazenados sob atmosfera ambiente por períodos longos e seus dados físicos estão listados na Tabela 9.

Tabela 9 - Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos **3**, **4**, **5**, **6** e **8**

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Rendimento ^a (%)	Ponto de Fusão (°C)
		Calculado				
		C	H	N		
3b	C ₈ H ₁₀ F ₃ NO ₄ 241,16	39,80	4,07	5,64	70	78-79
		39,40	4,27	5,84		
4b	C ₈ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄ 290,53	33,07	3,47	4,82	95	80-82
		33,17	3,48	4,79		
5a	C ₇ H ₆ F ₃ NO ₃ 209,12	40,20	2,89	6,70	72	- ^b
6a	C ₇ H ₆ Cl ₃ NO ₃ 258,48	32,53	2,34	5,42	68	- ^b
8a	C ₇ H ₇ NO ₅ 185,13	45,41	3,81	7,57	85	- ^b

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Os produtos sofreram decomposição em temperaturas superiores a 180°C.

3.3.1 Identificação dos compostos isoxazolínicos

A identificação dos compostos das séries **3**, **4**, **5**, **6** e **8** sintetizados foi feita através de dados de RMN¹H e RMN¹³C e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (CG/EM). Os espectros de RMN constam no Anexo I e os espectros de massas no Anexo II.

Os espectros de RMN¹H dos compostos **3b** e **4b** em clorofórmio deuterado (CDCl₃) (Tabela 10) apresentaram dois dubletos atribuídos aos dois hidrogênios diastereotópicos do 4,5-diidroisoxazol, com valores de deslocamentos químico típicos,^{5d,8c,i,o,9j,20} H4 δ 3,1 - 3,37 ppm, para **3b** e H4 δ 3,23 - 3,66 ppm, para **4b**. As constantes de acoplamento entre os hidrogênios geminais foram características para os compostos 4,5-diidroisoxazóis, entre 18,3 - 18,5 Hz.^{5c,8c,i,o,20} Esses espectros também apresentaram o singleto referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato, com δ 3,75 ppm (**3b**) e 3,71 ppm (**4b**). Ainda foi observado o sinal dos hidrogênios das duas metilenas do propanoato, com δ 2,7 ppm para ambos X= F ou Cl, curiosamente na forma de um único sinal, não desdobrado. Esse parece ser um efeito da anisotropia diamagnética, sendo que as metilenas devem apresentar efeitos de blindagem a partir de sua vizinhança, uma da carbonila do éster e outra da ligação imina da isoxazolina.³⁸

Os espectros de RMN¹³C (Tabela 11) confirmaram as estruturas dos propanoatos de metila **3b** (X = F) e **4b** (X = Cl), sendo observados os sinais referentes aos carbonos das metilenas do propanoato com δ 22,8 ppm e 39,9 ppm (**3b**) e 23,1 ppm e 30 ppm (**4b**); o sinal do C4 do diidroisoxazol, com δ 45,2 ppm (**3b**) e 46,5 ppm (**4b**); o sinal referente ao carbono da metoxila do propanoato, com δ 52,2 ppm (**3b**) e 52 ppm (**4b**); para **3b** foi observado o quarteto referente ao C5, da porção semi-acetal, ligado ao CF₃, com δ 102,9 ppm e ²J_{C-F} = 34,3 Hz e o quarteto referente ao CF₃, com δ 121,9 ppm e ¹J_{C-F} = 283,8 Hz. Para **4b** foi observado o sinal referente ao CCl₃ com δ 100,8 ppm e o sinal referente ao C5 com δ 110,8 ppm; o sinal do C3 da ligação imina, com δ 158,3 ppm (**3b**) e 158,9 ppm (**4b**) e o sinal mais desblindado dos espectros, referente ao carbono carbonílico do propanoato, com δ 173 ppm (**3b**) e 172,7 ppm (**4b**). Os valores encontrados para os deslocamentos químicos dos carbonos do anel diidroisoxazol e do grupo trifluormetila e triclorometila

estão dentro da escala de valores típicos para diidroisoxazóis, bem como os valores das constantes de acoplamento J_{C-F} observados.^{9s,39}

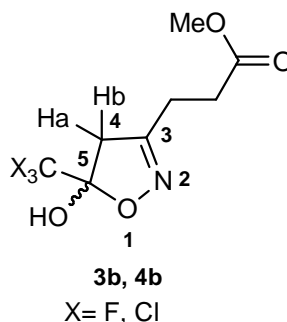


Tabela 10 - Dados de RMN¹H dos compostos **3b** e **4b**

Composto	X	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)			
		CH ₂ -CH ₂	H4a	H4b	OCH ₃
3b	F	2,70; s	3,19; d; 18,3	3,35; d; 18,1	3,75; s
4b	Cl	2,71; s	3,23; d; 18,5	3,66; d; 18,5	3,71; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 11 - Dados de RMN¹³C dos compostos **3b** e **4b**

Composto	X	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)						
		CH ₂ CH ₂	C4	OCH ₃	C5	CX ₃	C3	CO
3b	F	22,8 29,9	45,2	52,2	102,9; q; 34,3	121,9; q; 283,8	158,3	173,0
4b	Cl	23,1 30,0	46,5	52,0	110,8	100,8	158,9	172,7

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,63 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

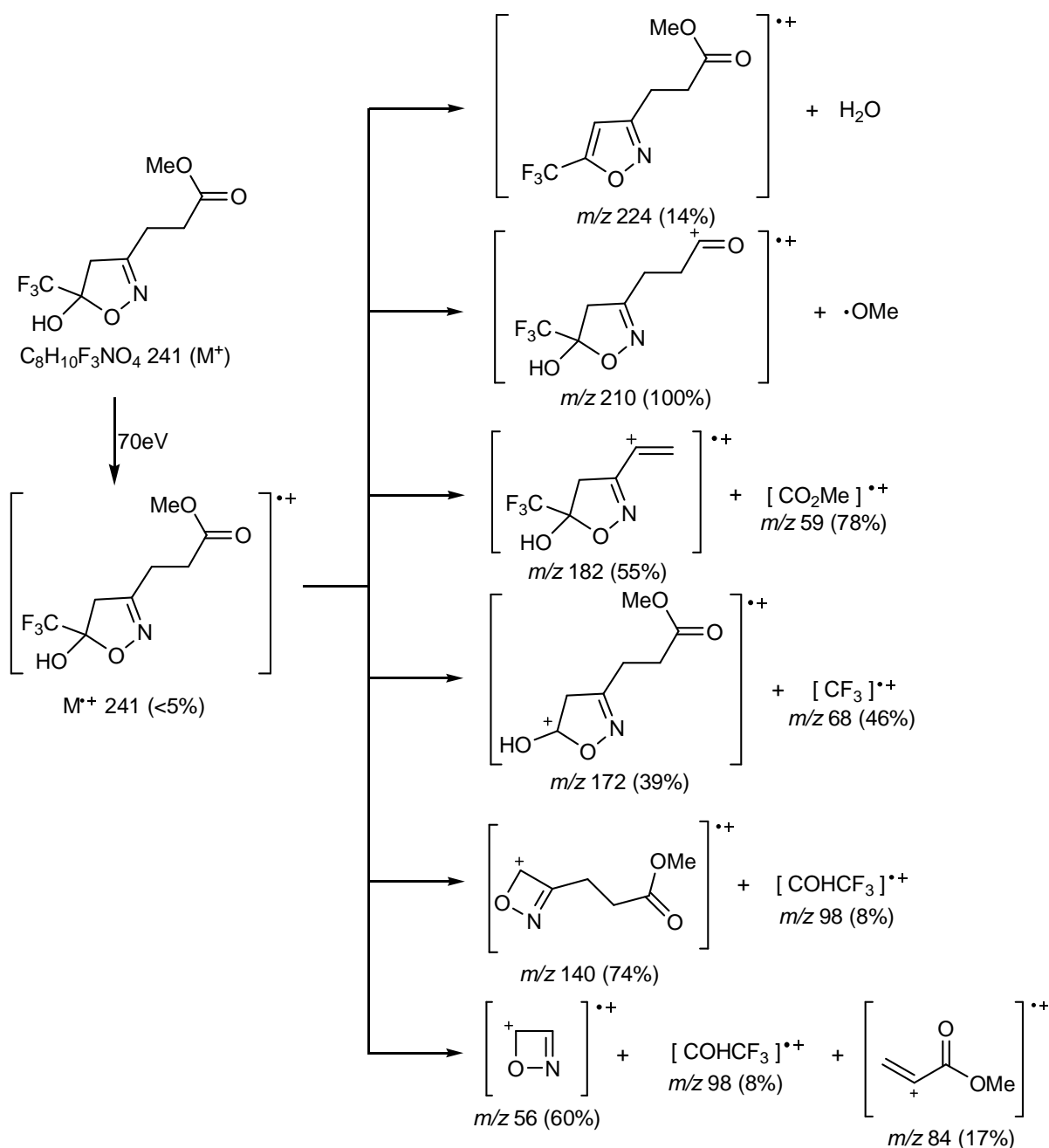
A análise dos dados de espectrometria de massas (EM) dos compostos **3b** e **4b** (Tabela 12) confirmou o peso molecular das substâncias, sendo observado o íon molecular (M⁺ 241) para **3b** (X= F), correspondente a fórmula molecular C₈H₁₀F₃NO₄, e o íon molecular (M⁺ 289) para **4b** (X= Cl), correspondente a fórmula molecular C₈H₁₀Cl₃NO₄. A saída do grupo hidroxila originou o fragmento *m/z* 224 para **3b** e *m/z* 274 para **4b**; na sequência, a saída da metoxila do propanoato forneceu o pico base

do espectro ($M^+ - 31$) para **3b**. Nessa seqüência foi possível observar que os compostos **3b** e **4b** não apresentaram o mesmo padrão de fragmentação, já que para o composto **4b**, embora também tenha apresentado o fragmento correspondente à perda da metoxila ($M^+ - 31$), este não correspondeu ao fragmento ionizado mais estável. O pico base do espectro para **4b** corresponde ao fragmento m/z 140, o qual também é observado no espectro de **3b**. Outros fragmentos observados no espectro são justificados a partir de reações de degradação da molécula. Uma proposta de mecanismos de fragmentação para esses compostos é apresentada no Esquema 47.

Tabela 12 - Dados de espectrometria de massas dos compostos **3b** e **4b** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
3b	241 (M^+ , <5), 224 (-OH, 14), 210 (-OCH ₃ , 100), 182 (-C(O)OCH ₃ , 55), 172 (-CF ₃ , 39), 164 (26), 140 (74), 112 (40), 68 (CF ₃ , 46), 59 (CO ₂ Me, 78), 56 (60).
4b	289 (M^+ , <5), 276 ($M^+ + 4$, <5), 274 ($M^+ + 2$, <5), 272 (-OH, M^+ , <5), 258 (-OCH ₃ , 18), 172 (-CCl ₃ , 28), 140 (100), 112 (21), 87 (CH ₂ CH ₂ C(O)OCH ₃ , 28), 59 (CO ₂ Me, 61), 56 (33)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.



Esquema 47.

Os espectros de RMN¹H dos compostos **5a** (X = F) e **6a** (X = Cl) em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) (Tabela 13) foram claros quanto a sua análise. Nesses espectros, foram observados dois tripletos distintos referentes aos hidrogênios das duas metilenas do ácido propanóico, com δ 2,86 ppm e 3,08 ppm (**5a**) e δ 2,67 ppm e 2,91 ppm (**6a**). Também foi observado o singlete referente ao H4 do isoxazol substituído com valores de deslocamento químico típicos,^{7c,8a,d,e,p,20} δ 6,63 ppm (**5a**) e 7,1 ppm (**6a**) comprovando a aromatização do anel isoxazolinico.

Não foi observado, para ambos compostos, o sinal referente ao OH do ácido carboxílico.

O espectro de RMN¹³C dos compostos **5a** e **6a** apresentaram sete sinais referentes a carbonos (Tabela 14). Foram observados dois sinais em campo alto, atribuídos às metilenas do propanoato, com δ 21,3 ppm e 31,7 ppm (**5a**) e δ 21,1 ppm e 31,4 ppm (**6a**); o C4 vinílico do anel isoxazol com δ 105,5 ppm (**5a**) e 110,1 ppm (**6a**). Para **5a**, foram observados um quarteto atribuído ao CF₃ com δ 118 ppm e $^1J_{C-F} = 270,1$ Hz e um quarteto atribuído ao C5 ligado ao CF₃ com δ 159 ppm e $^2J_{C-F} = 42,6$ Hz. Já para **6a**, foi observado um sinal em δ 108,2 ppm, atribuído ao CCl₃ e o sinal referente ao C5 foi observado em δ 160,6 ppm. O sinal referente ao C3 da ligação imina apresentou δ 162,6 ppm (**5a**) e δ 160,5 ppm (**6a**). O sinal mais desblindado dos espectros correspondeu ao carbono carbonílico do ácido propanóico, com δ 178 ppm (**5a**) e δ 173 ppm (**6a**). Os valores encontrados para os deslocamentos químicos e constantes de acoplamento J_{C-F} estão dentro da escala de valores típicos para isoxazóis.^{7c,8a,d,e,p,20}

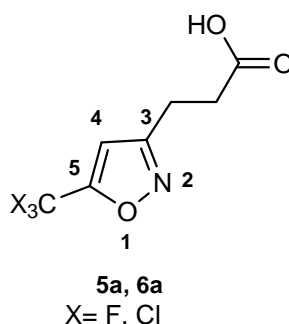


Tabela 13 - Dados de RMN¹H dos compostos **5a** e **6a**

Composto	X	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)		
		CH ₂	CH ₂	H4
5a ^a	F	2,86; t; 6,9	3,08; t; 7,0	6,63; s
6a ^b	Cl	2,67; t; 7,2	2,91; t; 7,2	7,1; s

Soluções 10⁻³ M em (a) CDCl₃/ TMS e (b) DMSO-*d*₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400, 12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 14 - Dados de RMN¹³C dos compostos **5a** e **6a**

Composto	X	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)					
		CH ₂ CH ₂	C4	CX ₃	C5	C3	CO
5a^a	F	21,3 31,7	105,5	118,0; q; 270,1	159,0; q; 42,6	162,6	178,0
6a^b	Cl	21,1 31,4	110,1	108,2	160,4	160,5	173,0

Soluções 10⁻³ M em (a) CDCl₃/ TMS e (b) DMSO-*d*₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados de EM dos compostos **5a** e **6a** estão apresentados na Tabela 15. O espectro de massas do composto **5a** apresentou um número pequeno de picos. Na análise dos dados deste espectro, não foi possível visualizar o íon molecular do composto, já que o primeiro pico visualizado correspondeu ao fragmento referente à perda da hidroxila com *m/z* 191. Na sequência foi observado o fragmento referente à perda da carboxila com *m/z* 163. O pico base do espectro foi o referente ao grupo CF₃ *m/z* 68. Por outro lado, o EM do composto **6a** confirmou o peso molecular da substância, já que foi possível visualizar o íon molecular (M⁺ 258), correspondente a fórmula molecular C₇H₆Cl₃NO₃. Na sequência é observado o fragmento referente à perda da metoxila *m/z* 239. A ruptura de um dos Cl gera o fragmento *m/z* 221. As demais fragmentações observadas podem ser justificadas por reações de degradação da molécula.

Tabela 15 - Dados de espectrometria de massas dos compostos **5a** e **6a** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
5a	191 (-OH, 25), 163 (-C(O)OH, 89), 140 (-CF ₃ , <5), 94 (53), 68 (CF ₃ , 100).
6a	262, (M ⁺ +4, <5), 260 (M ⁺ +2, <5), 258 (M ⁺ , <5), 243 (M ⁺ +4, <5), 241 (M ⁺ +2, <5), 239 (-OCH ₃ , 10), 221 (-Cl, 100), 68 (36), 55 (14).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

O espectro de RMN¹H do composto **8a** em DMSO-*d*₆ (Tabela 16) apresentou dois tripletos referentes aos hidrogênios das duas metilenas do ácido propanóico, com deslocamentos químicos δ 2,65 ppm e 2,89 ppm e um singlete com δ 7,08 ppm, valor característico para o H4 em 5-carboxi-isoxazóis.^{5c} Em campo baixo, foi

observado um singleto alargado correspondente aos hidrogênios das duas carboxilas com δ 10,32 ppm, comprovando a hidrólise do éster e a transformação do grupo triclorometila em ácido carboxílico.

O espectro de RMN¹³C do composto **8a** apresentou sete sinais referentes a carbonos, confirmando a estrutura (Tabela 17). Foram visualizados, em campo alto, dois sinais atribuídos aos carbonos das duas metilenas do ácido propanóico com δ 21 ppm e 31,4 ppm; os sinais atribuídos aos carbonos do anel isoxazol foram observados em região típica para essa classe de compostos:^{5c} sinal atribuído ao C4 vinílico em δ 109,1 ppm; sinal atribuído ao C5 com δ 157,6 ppm; sinal atribuído ao C3 da ligação imina com δ 160,5; dois sinais em campo baixo, referentes aos carbonos carbonílicos com δ 163,7 ppm e δ 173 ppm.

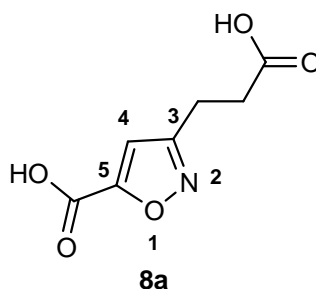


Tabela 16 - Dados de RMN¹H do composto **8a**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)			
	CH ₂	CH ₂	H4	2OH
8a	2,65; t; 7,3	2,89; t; 7,3	7,08; s	10,32; s

Soluções 10⁻³ M em DMSO-*d*₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400, 12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 17 - Dados de RMN¹³C do composto **8a**.

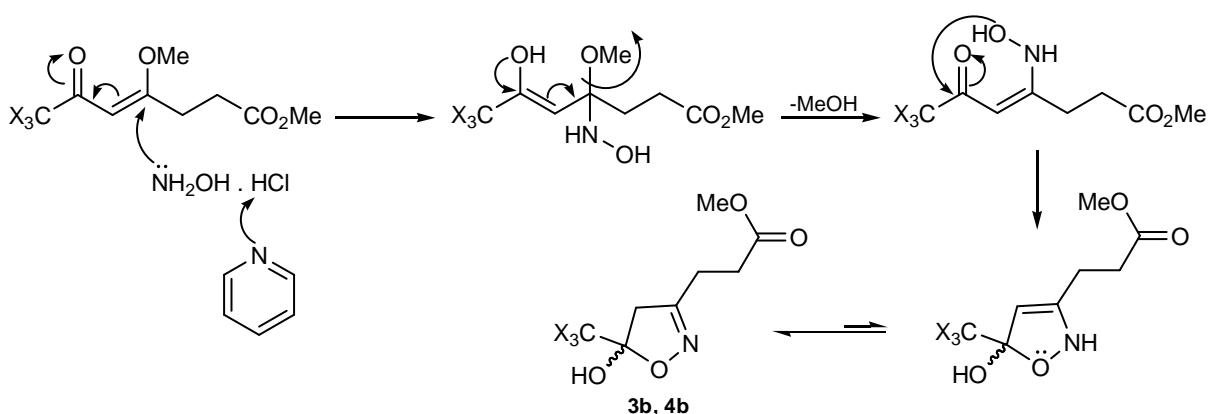
Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)					
	CH ₂ CH ₂	C4	C5	C3	CO	CO
8a	21,0 31,4	109,1	157,6	160,5	163,7	173,0

Soluções 10⁻³ M em DMSO-*d*₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Não foi possível identificar o composto **8a** por CG/EM, através da técnica por impacto de elétrons.

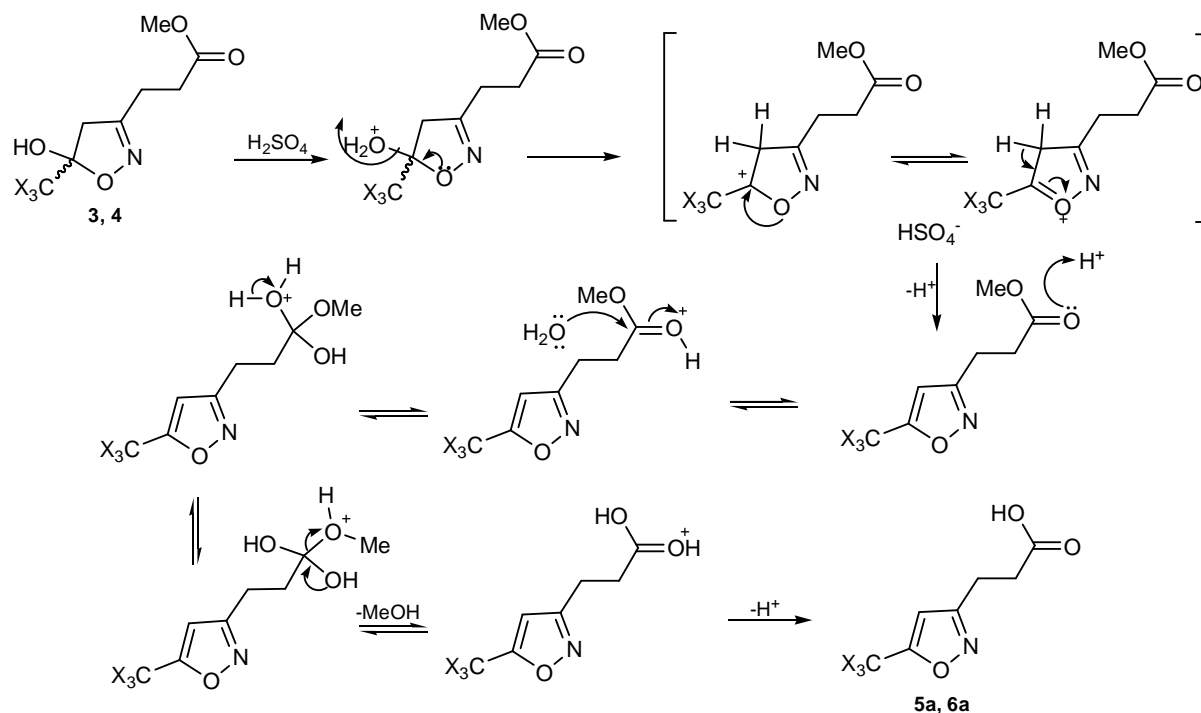
3.3.2 Mecanismos propostos para a síntese dos compostos isoxazolinicos

O mecanismo proposto para a formação dos propanoatos de metila **3** e **4** está demonstrado no Esquema 48 e inicia com a formação de cloridrato de piridina e hidroxilamina livre através do trapeamento do ácido clorídrico pela piridina, a qual é usada em quantidade equimolar com o cloridrato de hidroxilamina. Após ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio da hidroxilamina livre no C β , saída do grupamento metoxila e posterior ataque do grupo hidroxil amino ao carbono carbonílico trialometil-substituído. Então, é formado o produto 4,5-diidroisoxazol, demonstrando a grande estabilidade termodinâmica dos semi-acetais trialometil-substituídos no C5 do ciclo.



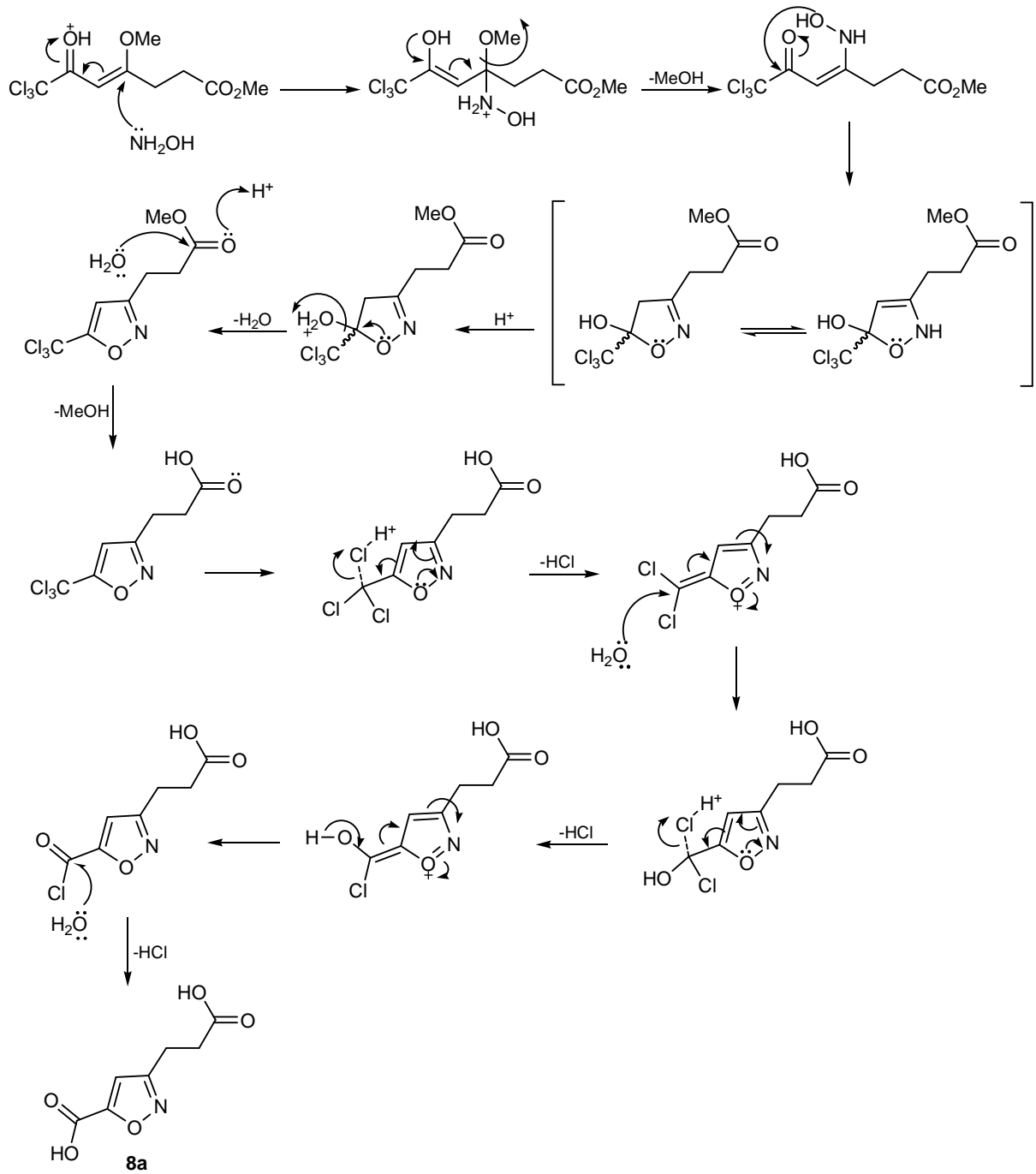
Esquema 48.

Para a síntese dos ácidos carboxílicos **5** e **6**, através de condições ácidas de desidratação, sabe-se que os 4,5-diidroisoxazóis em meio ácido podem ser protonados em três sítios: no O1 do ciclo, no N2 do ciclo e no OH ligado ao C5. A água é um grupo abandonador bom e sua saída gera um carbocátion no C5, estabilizado com o auxílio do par de elétrons não-ligantes do O1 vizinho. Em sequência, o oxigênio da carbonila do éster é protonado pelo meio ácido, possibilitando o mecanismo de hidrólise do éster e formação do produto final ácido propanóico, conforme o Esquema 49.



Esquema 49.

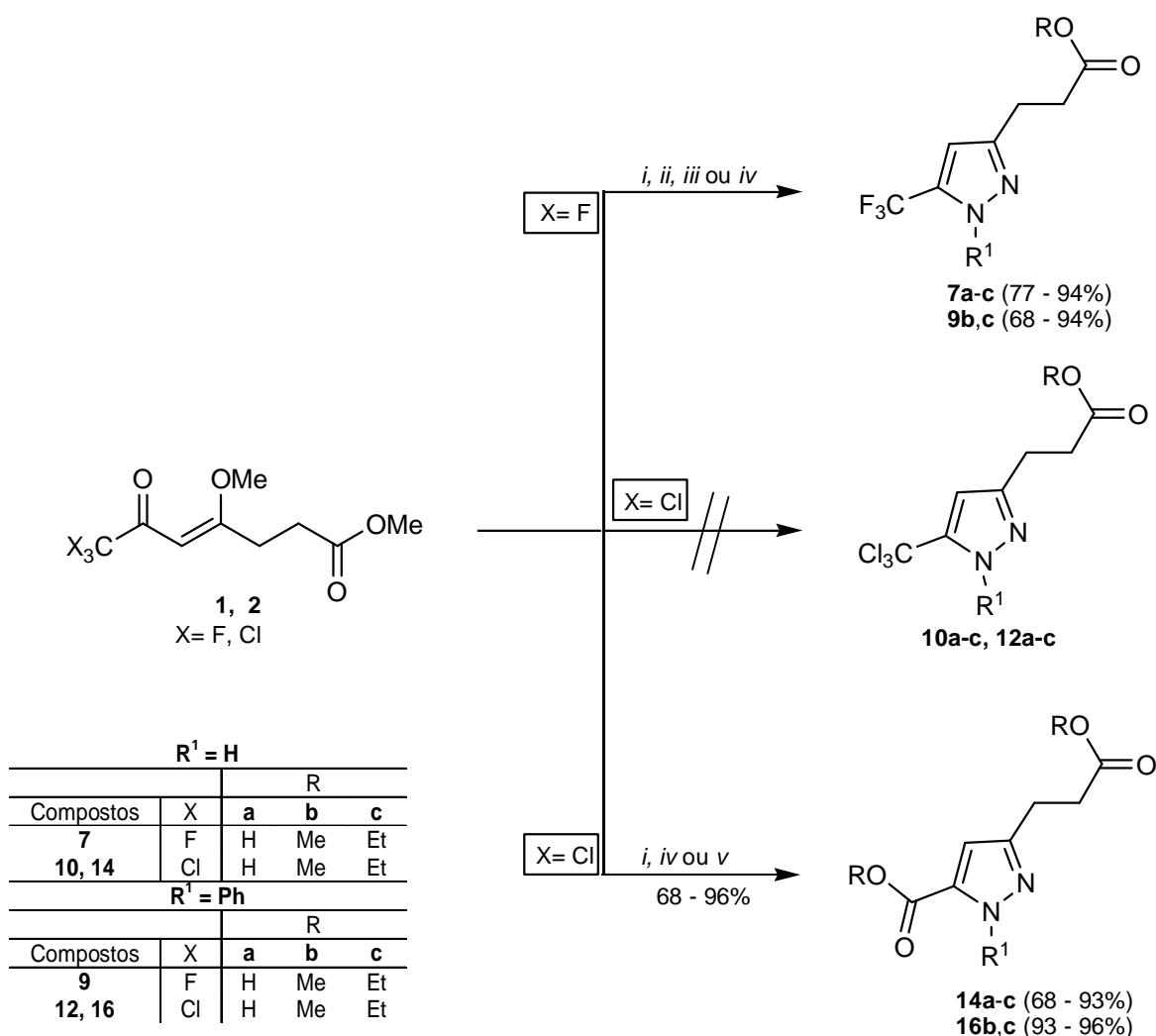
Para o ácido propanóico **8a**, o mecanismo proposto inicia com a protonação do oxigênio carbonílico pelo ácido clorídrico presente no meio. Ocorre primeiro o ataque do nitrogênio da hidroxilamina livre - presente no equilíbrio do meio reacional - no C β , seguida pelo ataque do grupo hidroxil amino ao carbono carbonílico trialometil-substituído. Em seqüência, ocorre a aromatização do anel isoxazolinico, pela protonação do OH ligado ao C5 e saída de água. A obtenção do composto **6a**, pelo mecanismo proposto anteriormente, sugere que, nesse caso, primeiro ocorra a hidrólise do éster da porção propanoato, seguida da hidrólise do grupo CCl₃ e sua conversão a carboxila. O Esquema 50 traz uma proposta para o mecanismo de obtenção do produto **8a**.



Esquema 50.

3.4 Reações com hidrazinas: síntese de pirazóis

Para obtenção de compostos pirazolínicos foram realizadas via ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletrófilicos do tipo heptenoatos de metila **1** e **2** com hidrazina e fenil-hidrazina, sendo as rotas sintéticas apresentadas no Esquema 51.



- i.* $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ROH (R = H, Me, Et), refluxo, 18 - 24h.
ii. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, ROH (R = Me, Et), refluxo, 24h.
iii. NH_2NHPH , CHCl_3 , adição a 0°C , após 68°C , 22h.
iv. $\text{NH}_2\text{NHPH} \cdot \text{HCl}$, (R = Me, Et), refluxo, 18 - 24h.
v. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, ROH (R = Me, Et), refluxo, 24h.

Esquema 51.

Para a obtenção de 1-*H*-pirazóis **7a-c** foram feitos testes com monodrato de hidrazina²³ e cloridrato de hidrazina.^{8j,9p,23} A reação de ciclização do precursor **1** (X=F) com monodrato de hidrazina em meio alcoólico originou o produto **7b**, tanto quanto realizada em metanol, quanto em etanol. Já quando o precursor **1** foi levado a reagir com cloridrato de hidrazina, houve variação do R do propanoato de acordo com o solvente utilizado na reação (transesterificação). Portanto, novamente o meio ácido se mostrou essencial para a reação de transesterificação. Já para a obtenção do produto **7a**, utilizou-se monodrato de hidrazina em meio aquoso, sob refluxo. A reação com cloridrato requer o uso de excesso de hidrazina, exigindo lavagem do produto com água, o que ocasionaria perda do produto **7a**, o qual é consideravelmente solúvel em água. Perda de rendimento também foi observada quando o precursor **1** foi levado a reação com cloridrato de hidrazina em metanol para obtenção do produto **7b**.

A Tabela 18 apresenta um resumo das condições reacionais testadas e escolhidas para obtenção dos produtos **7a-c**.

Tabela 18. Condições reacionais testadas para obtenção dos produtos **7a-c** a partir da reação do precursor **1** com hidrazina.

Hidrazina (eq/ mol) ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
H ₂ NNH ₂ · H ₂ O (1:1)	H ₂ O	100	24h	7a^b	93
H ₂ NNH ₂ · H ₂ O (1:1)	MeOH	65	18h	7b^b	94
H ₂ NNH ₂ · HCl (1:1,2)	MeOH	65	24h	7b	53
H ₂ NNH ₂ · H ₂ O (1:1)	EtOH	78	18h	7b	76
H ₂ NNH ₂ · HCl (1:1,2)	EtOH	78	24h	7c^b	77

^a Estequiometria molar entre o precursor **1** e a hidrazina.

^b Produtos obtidos a partir das melhores condições reacionais.

Com o precursor **2** (X= Cl), foram feitas reações com dois objetivos: (a) manutenção do grupo triclorometila,^{9h} para a obtenção de 5-triclorometil-1-*H*-pirazóis ácido carboxílico **10a-c** e (b) hidrólise do grupo triclorometila,^{5b,d} para a obtenção de 1-*H*-pirazol-5-ácido carboxílico (carboxilato de alquila) **14a-c**.

Para o preparo dos ácidos carboxílicos ou carboxilatos de alquila **14a-c**, as reações foram dependentes do meio utilizado na reação. O ácido carboxílico **14a**, foi

obtido por reação do precursor **2** com monohidrato de hidrazina, em meio aquoso, sob refluxo. Nessas condições ocorreu, além da reação de ciclocondensação, com obtenção do anel pirazolínico, as reações de hidrólise do éster e de hidrólise do grupamento CCl_3 . Já o carboxilato de metila **14b** foi obtido a partir da reação de ciclocondensação do precursor **2** com monohidrato de hidrazina, sob refluxo de metanol ou etanol, ocorrendo no mesmo meio reacional a reação de hidrólise do grupamento CCl_3 . Para a obtenção do propanoato de etila **14c** foi necessário meio ácido para propiciar a reação de transesterificação. Para tanto, o precursor **2** foi levado a reação com cloridrato de hidrazina, sob refluxo de etanol.

Para a manutenção do grupo CCl_3 na posição 5, foram feitas reações em solventes diferentes sob condições reacionais variadas, porém em todas as tentativas foram obtidos os produtos **14a-c** ou uma mistura de produtos, e nunca os compostos **10a-c** puros. A Tabela 19 descreve as condições reacionais testadas para obtenção dos compostos **10b,c**. Em outros trabalhos,^{9h} a manutenção ou hidrólise do grupo triclorometila ligado ao pirazol foi dependente do meio reacional utilizado, o que não foi observado neste trabalho, já que não foi possível a manutenção do grupo triclorometila, em nenhum meio reacional testado.

Tabela 19 - Condições reacionais testadas para obtenção dos compostos **10b,c**.

Reação ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resultado (Proporção) ^f
1 ^b	MeOH	65	5	Não reagiu
2 ^c	MeOH	65	24	14b
3 ^c	MeOH	25 ^d	24	10b + 14b
4 ^c	EtOH	78	24	10b + 10c + 14c (1 : 1,2 : 2)
5 ^c	EtOH	25	3	10b + 10c + 14c (1 : 1,1 : 2,5)
6 ^c	CH_3CN	82	18	10b + 14b (1 : 2)
7 ^c	CH_3CN	25 ^d	24	10b + 14b (1 : 2)
8 ^c	CHCl_3	61	24	10b + 14b (1 : 3,2)
9 ^c	CHCl_3	25 ^d	24	10b + 14b (1 : 2,5)
10 ^c	--	25 ^e	48	10b + 14b (1 : 5)

^a Reação entre o substrato **2** e hidrazina (1:1).

^b Cloridrato de hidrazina.

^c Monohidrato de hidrazina.

^d Adição de hidrazina a um balão contendo uma solução do substrato **2** e solvente à -78°C .

^e Adição da hidrazina a um balão contendo o substrato **2** à temperatura de -78°C .

^f Proporção verificada a partir de dados de RMN¹H.

Na Tabela 20, é possível observar que, similarmente às reações com hidrazina, não foi possível obter os compostos **12a-c**, em nenhuma condição de reação testada.

Tabela 20 - Condições reacionais testadas para obtenção dos compostos **12b,c**.

Reação ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Resultado (Proporção) ^f
1 ^b	CHCl ₃	25 ^d	24	Não reagiu
2 ^b	CHCl ₃	68 ^d	24	Mistura de isômeros 1,3 + 1,5 + 2
3 ^c	CH ₃ CN	82	24	Não reagiu
4 ^b	CH ₃ CN	25 ^e	24	Não reagiu
5 ^{b,*}	MeOH	25 ^d	24	Não reagiu
6 ^b	EtOH	40	3	Não reagiu
7 ^b	EtOH	25 ^e	16	12b + 12c + 2 (15 : 1 : 5)
8 ^b	EtOH	25 ^e	24	12b + 12c + 2 (6 : 2 : 1)
9 ^b	EtOH	25 ^e	48	12b + 12c (10 : 1)
10 ^b	MeOH	25 ^e	48	16b

^a Reação entre o substrato **2** e fenil-hidrazina (1:1), *exceto reação 5 (1:1,2).

^b Fenil-hidrazina livre.

^c Cloridrato de fenil-hidrazina.

^d Adição de fenil-hidrazina a um balão contendo uma solução do substrato **2** e solvente à 0°C.

^e Adição de fenil-hidrazina a um balão contendo uma solução do substrato **2** e solvente à -78°C.

^f Proporção verificada a partir de dados de RMN¹H.

As reações de ciclização do precursor **2** com cloridrato de fenil-hidrazina resultaram nos carboxilatos de alquila **16b,c** em rendimentos excelentes (93 – 96%), sendo que o R variou de acordo com o solvente utilizado na reação. Novamente, os rendimentos dos produtos obtidos aumentaram consideravelmente quando não se utilizou água no tratamento das reações, como exemplificado na Tabela 21 para o composto **16c**.

Tabela 21 - Otimização da reação para obtenção do produto **16c**.

Reação ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Tratamento	Rend. (%)
1	EtOH	78	19	1x CHCl ₃ 3x H ₂ Odest.	35
2	EtOH	78	24	1x CHCl ₃ 3x H ₂ Odest.	55
3	EtOH	78	24	1x CHCl ₃ 2x H ₂ Odest.	67
4	EtOH	78	24	1x CHCl ₃	93

^a Reação entre o precursor **1** e cloridrato de fenil-hidrazina (1:1).

Reações dos precursores **1** e **2** e cloridrato de fenil-hidrazina em meio aquoso, sob refluxo, a fim da obtenção dos compostos **9a** e **16a**, levaram a misturas de isômeros *1,3* e *1,5*. A alta temperatura utilizada na reação (100°C) pode ser o fator responsável pelo favorecimento da formação do isômero *1,3*.

Todos os compostos pirazolínicos obtidos são estáveis ao ar, não sendo modificados quimicamente mesmo armazenados sob atmosfera ambiente por períodos longos, sendo seus dados físicos apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 - Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos **7**, **9**, **10**, **12**, **14** e **16**

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Rendimento ^a (%)	Ponto de Fusão (°C)
		Calculado				
		C	H	N		
7a	C ₇ H ₇ F ₃ N ₂ O ₂	40,39	3,39	13,46	93	- ^b
	208,14	40,39	3,81	12,25		
7b	C ₈ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂	43,25	4,08	12,61	94	- ^b
	222,16					
7c	C ₉ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂	45,77	4,69	11,86	77	- ^b
	236,19					
9b	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	56,38	4,39	9,39	94	- ^b
	298,26					
9c	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂	57,69	4,84	8,97	68	- ^b
	312,28					
14a	C ₇ H ₈ N ₂ O ₄	45,66	4,38	15,21	68	- ^c
	184,15	45,81	4,44	14,82		
14b	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄	50,94	5,70	13,20	93	59-61
	212,20	53,92	5,73	10,15		
14c	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄	54,99	6,71	11,66	85	87-88
	240,25	56,27	6,77	11,58		
16b	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	62,49	5,59	9,72	96	43-45
	288,30					
16c	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	57,69	4,84	8,97	93	59-60
	316,35					

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Produto obtido na forma de óleo.

^c O produto sofreu decomposição em temperatura superior a 180°C.

3.4.1 Identificação estrutural dos compostos pirazolínicos

A identificação dos compostos das séries **7**, **9**, **14**, e **16** sintetizados foi feita através de dados RMN¹H e de RMN¹³C e CG/EM. Os espectros de RMN constam no Anexo I e os espectros de massas no Anexo II.

O espectro de RMN¹H em DMSO-*d*₆ do composto **7a** (Tabela 23) apresentou os dois tripletos característicos aos hidrogênios das duas metilenas do propanoato, com δ 2,61 ppm e 2,87 ppm e o singlete atribuído ao H4 do pirazol substituído com δ 6,46 ppm, valor dentro da escala de deslocamentos químicos para 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis.^{8j,9p} Em campo baixo, apareceram dois sinais, um singlete alargado, atribuído ao hidrogênio da hidroxila do ácido propanóico, com δ 12,27 ppm e um singlete com δ 13,35 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado ao N1 do pirazol.

Igualmente simples foi a interpretação do espectro de RMN¹³C do composto **7a** (Tabela 24), o qual apresentou o seguinte conjunto de sinais: em campo alto, os sinais referentes as duas metilenas do propanoato, com δ 20,3 ppm e 32,7 ppm; sinal referente ao C4 do pirazol, com δ 101,4 ppm; o quarteto característico ao grupamento CF₃, com δ 121,9 ppm e ¹J_{C-F} 267,8 Hz; o quarteto igualmente característico ao C5 do pirazol, ligado ao CF₃, com δ 141 ppm e ²J_{C-F} 33,7 Hz; um sinal pouco intenso referente ao C3 da ligação imina, com δ 144,3 ppm; e o sinal mais desblindado do espectro com δ 173,2 ppm, atribuído a carbonila do ácido carboxílico. Os valores de deslocamentos químicos dos carbonos do pirazol e do grupo CF₃, bem como as constantes de acoplamento J_{C-F} encontrados para este composto estão dentro dos valores típicos para esta classe de compostos.^{8j,9p}

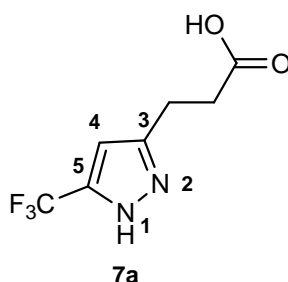


Tabela 23 - Dados de RMN¹H do composto **7a**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)				
	CH ₂	CH ₂	H4	OH	NH
7a	2,61; t; 7,5	2,87; t; 7,5	6,46; s	12,27; s	13,35; s

Soluções 10⁻³ M em DMSO-*d*₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400, 12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 24 - Dados de RMN¹³C do composto **7a**.

Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)					
	CH ₂ CH ₂	C4	CF ₃	C5	C3	CO
7a	20,3 32,7	101,4	121,9; q; 267,8	141,0; q; 33,7	144,3	173,2

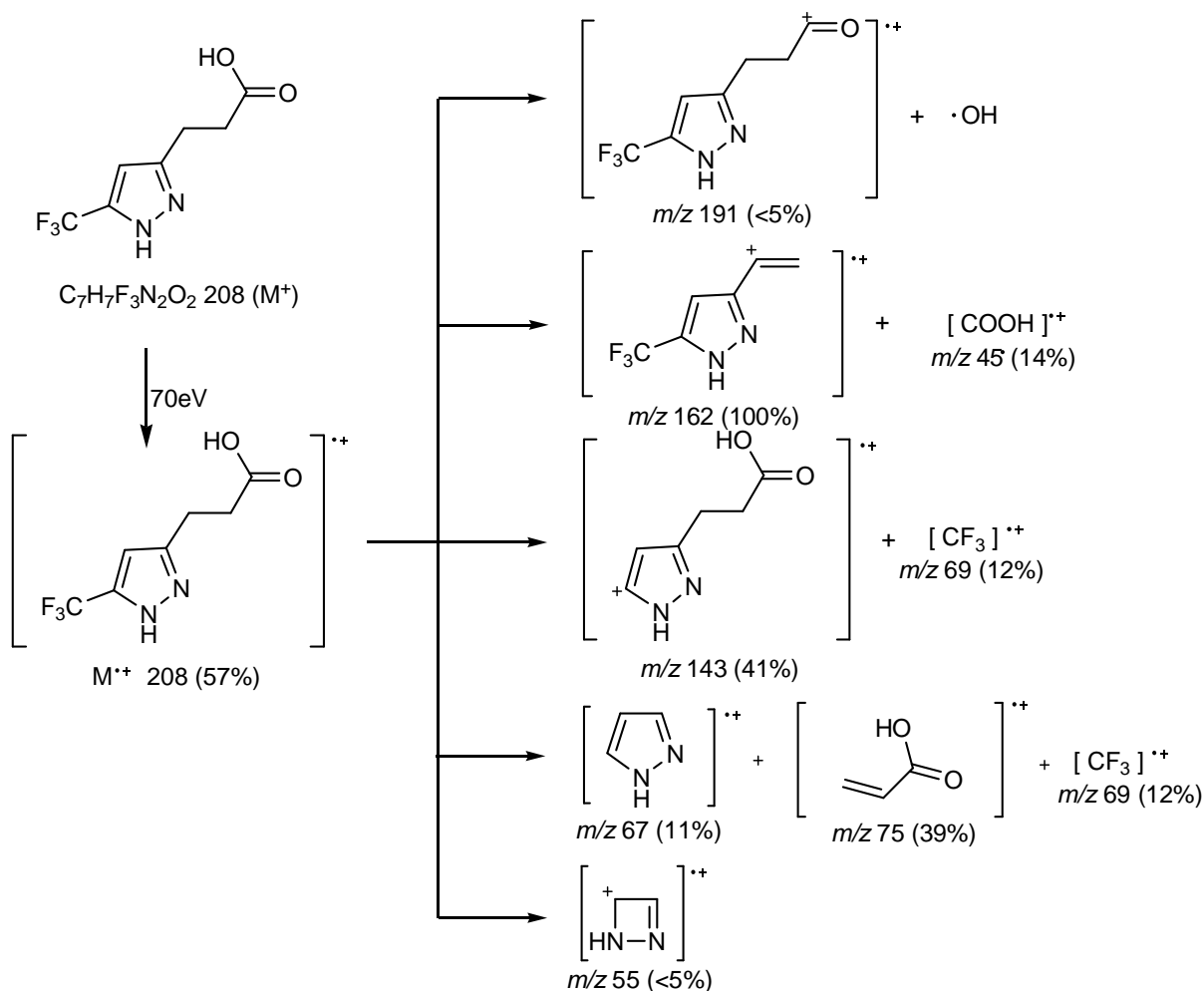
Soluções 10⁻³ M em DMSO-*d*₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados de espectrometria de massas do composto **7a** confirmaram o peso molecular da substância, apresentando o íon molecular (M⁺ 208), correspondente a fórmula molecular C₇H₇F₃N₂O₂. Na seqüência foi observada a perda da hidroxila, originando o fragmento *m/z* 191. A ruptura da carbonila originou o pico base do espectro *m/z* 162. Também foi observado o fragmento resultante da saída do grupamento CF₃ *m/z* 143. Outros fragmentos importantes podem ser observados na Tabela 25 e uma proposta de mecanismos de fragmentação para este composto está no Esquema 52.

Tabela 25 - Dados de espectrometria de massas do composto **7a** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
7a	208 (M ⁺ , 57), 191 (-OH, <5), 162 (-C(O)OH, 100), 143 (-CF ₃ , 41), 101 (32), 75 (CH ₂ CH ₂ C(O)OH, 39), 69 (CF ₃ , 12), 67 (pirazol, 11), 55 (<5).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.



Esquema 52.

Os espectros de RMN¹H dos compostos **7b** e **7c** em CDCl₃ (Tabela 26) apresentaram os sinais já caracterizados para o composto **7a**, com pequenas variações nos deslocamentos químicos e com a adição dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo alcoxila do propanoato. O espectro do composto **7b** apresentou um singlete referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato com δ 3,71 ppm e o espectro do composto **7c** apresentou um sistema de tripleto e quarteto acoplados (δ 1,23 ppm e 4,15 ppm), atribuídos aos hidrogênios da etoxila do propanoato, confirmando a transesterificação do propanoato de metila. Os dois sinais dos hidrogênios das metilenas apareceram como dois tripletos característicos, sendo que a presença de grupos alcoxila provocou pequena desblindagem dos sinais das metilenas da cadeia de propanoato de alquila, quando comparadas aos hidrogênios das metilenas da cadeia de ácido propanóico. O singlete do H4 do pirazol foi observado em δ 6,3 ppm para ambos compostos.

Da mesma forma, os espectros de RMN¹³C dos compostos **7b** e **7c** (Tabela 27) apresentaram os sinais já caracterizados para o composto **7a**, com alterações pequenas no deslocamento químico e a adição dos sinais dos carbonos referentes ao grupo alcóxila do propanoato, sendo que os valores de deslocamentos químicos dos carbonos do pirazol e do grupo CF₃, bem como as constantes de acoplamento J_{C-F} observadas estão dentro dos valores típicos para esta classe de compostos.^{8j,9p}

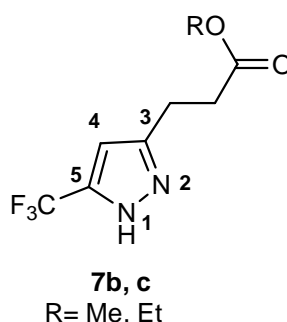


Tabela 26 - Dados de RMN¹H dos compostos **7b,c**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)			
	OR	CH ₂	CH ₂	H4
7b	3,71	2,68; t; 6,8	3,00; t; 6,8	6,33; s
7c	1,23; t; 7,1 4,15; q	2,65; t; 6,8	2,98; t; 6,8	6,31; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 27 - Dados de RMN¹³C dos compostos **7b,c**.

Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)						
	OR	CH ₂ CH ₂	C4	CF ₃	C5	C3	CO
7b	52,0	20,4 33,0	102,2	121,2; q; 268,4	143,0; q; 38,0	143,8	173,3
7c	14,0 61,1	20,4 33,3	102,2	121,3; q; 268,4	143,0; q; 37,8	143,9	173,0

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados referentes aos espectros de massas dos compostos **7b** e **7c** (Tabela 28) demonstraram o mesmo padrão de fragmentação proposto para o composto **7a**. Esses dados confirmaram o peso molecular das substâncias, pois

apresentaram o íon molecular (M^+ 222) correspondente a fórmula molecular $C_8H_9F_3N_2O_2$ para **7b** e o íon molecular (M^+ 236), correspondente a fórmula molecular $C_9H_{11}F_3N_2O_2$ para **7c**. Na seqüência pode ser ressaltado, para ambos os compostos, a ruptura do carboxilato de alquila, originando o pico base do espectro, fragmento m/z 162, da mesma forma que para o composto **7a**. Os demais fragmentos, provenientes de reações de degradação das moléculas estão descritos na Tabela 28.

Tabela 28 - Dados de espectrometria de massas dos compostos **7b,c** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
7b	222 (M^+ , 14), 163 (-C(O)OCH ₃ , 100), 69 (CF ₃ , <5).
7c	236 (M^+ , 43), 191 (-OCH ₂ CH ₃ , 14), 162 (-C(O)OCH ₂ CH ₃ , 100), 149 (32), 69 (CF ₃ , <5).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Os espectros de RMN¹H dos compostos **9b** e **9c** em CDCl₃ apresentam um conjunto de sinais característicos para estes compostos (Tabela 29). Em campo alto, os dois tripletos referentes aos hidrogênios das metilenas do propanoato, com δ 2,73 ppm e 3,02 ppm para **9b** e, para **9c**, um pouco mais blindado, δ 2,57 ppm e 2,94 ppm. Na seqüência, para **9b**, um sinal da forma de singleto referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato com δ 3,66 ppm e, para **9c**, um sistema de tripleto e quarteto acoplados com δ 1,19 ppm e 4,09 ppm, referente aos hidrogênios da etoxila do propanoato. Os demais sinais foram semelhantes para ambos os compostos; o singleto referente ao H4 do pirazol substituinte com δ 6,62 ppm para **9b** e δ 6,44 ppm, para **9c**, valores típicos para 5-trifluormetil-1-fenil-pirazois;^{9p} e, na região dos aromáticos, um multipletto referente aos hidrogênios da fenila, com δ 7,4 ppm, para ambos os compostos.

Os espectros de ¹³C RMN confirmaram as estruturas das substâncias (Tabela 30), apresentando o seguinte conjunto de sinais: para **9b**, em campo alto, os sinais referentes as duas metilenas do propanoato, com δ 23,6 ppm e 33,5 ppm; sinal referente à metoxila do propanoato com δ 52,1 ppm; sinal referente ao C4 do pirazol, com δ 108,3 ppm; o quarteto característico ao grupamento CF₃, com δ 120,1 ppm e ¹J_{C-F} 269,5 Hz; o quarteto referente ao C5 do pirazol, ligado ao CF₃, com δ 133,5

ppm e $^2J_{C-F}$ 39,1 Hz; sinal atribuído ao C3 da ligação imina, com δ 152,0 ppm; e o sinal referente à carbonila do ácido carboxílico com δ 173,5 ppm. Os valores de deslocamentos químicos dos carbonos do pirazol e do grupo CF_3 , bem como as constantes de acoplamento J_{C-F} foram dentro dos valores típicos para esta classe de compostos.^{9p}

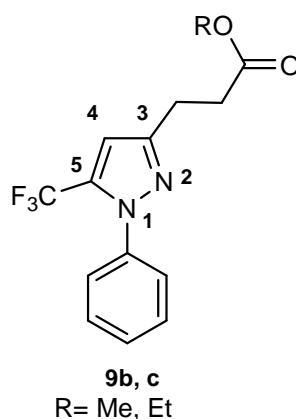


Tabela 29 - Dados de RMN¹H dos compostos **9b,c**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)				
	OR	CH ₂	CH ₂	H4	Ph
9b	3,66; s	2,73; t; 7,2	3,02; t; 7,2	6,62; s	7,42; s
9c	1,19; t 4,09; q	2,57; t; 7,5	2,94; t; 7,4	6,44; s	7,43; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 30 - Dados de RMN¹³C dos compostos **9b,c**.

Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)							
	OR	CH ₂ CH ₂	C4	CF ₃	C5	Ph	C3	CO
9b	52,1	23,6 33,5	108,3	120,1; q; 269,5	133,5; q; 39,1	129,4- 139,5	152,0	173,5
9c	14,0 60,8	21,4 32,7	103,4	121,3; q; 268,9	142,7; q; 38,1	125,3- 138,6	143,8	171,6

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados dos espectros de massas dos compostos **9b** e **9c** confirmaram o peso molecular das substâncias (Tabela 31), pois apresentaram o íon molecular (M⁺ 298) correspondente a fórmula molecular C₁₄H₁₃F₃N₂O₂, para **9b** e o íon molecular (M⁺ 312) correspondente a fórmula molecular C₁₅H₁₅F₃N₂O₂, para **9c**. Ademais, os

dois compostos seguiram um padrão esperado de fragmentação, ambos apresentando o fragmento m/z 267 referente à saída da alcoxila do propanoato; o fragmento m/z 239 referente à saída do carboxilato, originando o pico base dos espectros; e o fragmento m/z 77 referente à fenila.

Tabela 31 - Dados de espectrometria de massas dos compostos **9b,c** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
9b	298 (M ⁺ , 28), 267 (-OCH ₃ , 16), 239 (-C(O)OCH ₃ , 100), 77 (Ph, 47)
9c	312 (M ⁺ , 64), 267 (-OCH ₂ CH ₃ , 25), 239 (-C(O)OCH ₂ CH ₃ , 100), 77 (Ph, 35)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

O espectro de RMN¹H do composto **14a** em DMSO-*d*₆ (Tabela 32) apresentou dois tripletos referentes aos hidrogênios das duas metilenas características com δ 2,59 ppm e 2,83 ppm e em δ 6,52 ppm, o singlete referente ao H4 do pirazol, em região característica. Em campo baixo, um singlete alargado, com δ 11,2 ppm, atribuído aos hidrogênios das duas carboxilas e ao hidrogênio ligado ao N1 do pirazol, confirmando a conversão do éster e do grupamento triclorometila em ácido carboxílico.

No espectro de RMN¹³C do composto **14a** (Tabela 33) foi visualizado o seguinte conjunto de sinais: os dois sinais característicos referentes aos carbonos das duas metilenas, com δ 21,3 ppm e 33,1 ppm. A seguir, o sinal atribuído ao C4, com δ 106,2 ppm; sinal atribuído ao C5, com δ 140,6 ppm (**14b**); sinal atribuído ao C3, com δ 146,4 ppm e dois sinais mais desblindados, com δ 162,4 e 173,4 ppm, atribuídos aos carbonos das duas carboxilas.^{5a,d}

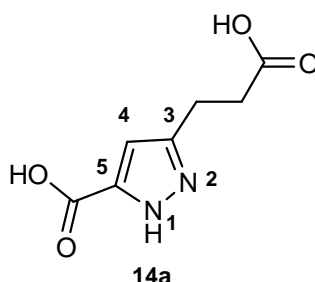


Tabela 32 - Dados de RMN¹H do composto **14a**

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)				
	CH ₂ CH ₂	H4	NH	OH	OH
14a	2,59; t; 7,3 2,83; t; 7,5	6,52; s	11,2	11,2	11,2

Soluções 10⁻³ M em DMSO-d₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400, 12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 33 - Dados de RMN ¹³C do composto **14a**

Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)					
	CH ₂ CH ₂	C4	C5	C3	CO	CO
14a	21,3 33,1	106,2	140,6	146,4	162,4	173,4

Soluções 10⁻³ M em DMSO-d₆/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Não foi possível identificar o composto **14a** por CG/EM, a partir da técnica por impacto de elétrons.

Os espectros de RMN¹H dos compostos **14b** e **14c** apresentaram os sinais característicos para esses compostos (Tabela 34). Para **14b**, os dois tripletos característicos referentes aos hidrogênios das duas metilenas apareceram em δ 2,63 ppm e 2,97 ppm e para **14c** em δ 2,61 ppm e 2,96 ppm. Foram visualizados dois singletos referentes aos hidrogênios de duas metoxilas com δ 3,61 ppm e 3,81 ppm, para **14b** e dois sistemas de tripletos e quartetos acoplados, com δ 14,1 ppm, 60,8 ppm e 14,2 ppm, 61 ppm, referentes aos hidrogênios de duas etoxilas, para **14c**, confirmando a conversão do grupo triclorometila em carboxila de éster.^{5a,d} O singletto referente ao H4 do pirazol foi visualizado em δ 6,5 ppm para ambos compostos.

Os espectros de RMN¹³C dos compostos **14b** e **14c** foram claros quanto a sua interpretação (Tabela 35). Em campo alto, foram observados os dois sinais característicos referentes aos carbonos das duas metilenas, com δ 21,2 ppm e 33,1 ppm (**14b**) e δ 21,5 ppm e 33,5 ppm (**14c**). A seguir, para **14b**, um sinal referente aos carbonos das duas metoxilas, com δ 51,8 ppm e, para **14c**, os sinais referentes a etoxila, com δ 14,1 ppm, 14,2 ppm, 60,8 ppm e 61 ppm. O sinal atribuído ao C4, com δ 106,6 ppm (**14b**) e δ 106,7 ppm (**14c**); sinal atribuído ao C5, com δ 140,9 ppm (**14b**) e δ 140,7 ppm (**14c**); sinal atribuído ao C3, com δ 146 ppm (**14b**) e δ 146,7

ppm (**14c**); e dois sinais mais desblindados, com δ 162 e 173,1 ppm (**14b**) e δ 161,4 e 172,9 ppm (**14c**), atribuídos aos carbonos das duas carboxilas.^{5a,d}

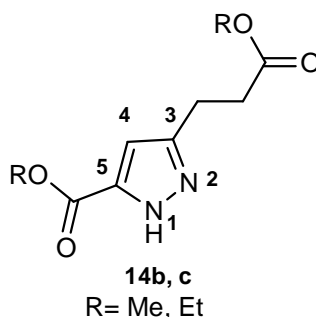


Tabela 34 - Dados de RMN¹H dos compostos **14b,c**

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)				
	OR	OR	CH ₂ CH ₂	H4	NH
14b	3,61; s	3,81; s	2,63; t; 7,0 2,97; t; 7,1	6,59; s	9,51; s
14c	1,17; t; 7,1 4,07; q; 7,1	1,28; t; 7,1 4,28; q; 7,1	2,61; t; 7,1 2,96; t; 7,1	6,55; s	10,03; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 35 - Dados de RMN¹³C dos compostos **14b,c**

Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)							
	OR	OR	CH ₂ CH ₂	C4	C5	C3	CO	CO
14b	51,8	51,8	21,2 33,1	106,6	140,9	146,0	162,0	173,1
14c	14,1 60,8	14,2 61,0	21,5 33,5	106,7	140,7	146,7	161,4	172,9

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados de espectrometria de massas do composto **14b** (Tabela 36), confirmaram o peso molecular da substância, sendo observado o íon molecular (M⁺ 222), correspondente a fórmula molecular C₉H₁₂N₂O₄. A ruptura de uma das metoxilas da molécula gerou o fragmento *m/z* 181; em sequência, a saída do carboxilato de metila gerou o fragmento *m/z* 152. Os dados de EM demonstram que o composto **14c** apresentou o mesmo padrão de fragmentação que o composto **14b**,

sendo visualizado o íon molecular (M^+ 240), referente a fórmula molecular $C_{11}H_{16}N_2O_4$. Em sequência, a saída da etoxila gerou o fragmento m/z 195 e a ruptura do carboxilato de etila o fragmento m/z 167. O fragmento m/z 121 é o fragmento mais estável nos dois espectros. As demais fragmentações podem ser explicadas pelas reações de degradação das moléculas e podem ser visualizados na Tabela 36.

Tabela 36 -. Dados de espectrometria de massas dos compostos **14b,c** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

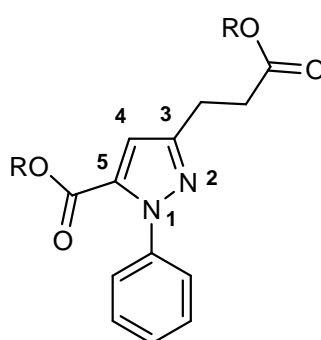
Composto	MS ^a [m/z (%)]
14b	212 (M^+ , 20), 181 (-OCH ₃ , 22), 152 (-C(O)OCH ₃ , 29), 121 (100), 94 (5), 79 (17), 66 (23)
14c	240 (M^+ , 11), 195 (-OCH ₂ CH ₃ , 33), 167 (-C(O)OCH ₂ CH ₃ , 33), 149 (53), 121 (100), 79 (23), 66 (24), 53 (24)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Os sinais observados nos espectros de RMN¹H dos compostos **16b** e **16c** foram característicos para esses compostos (Tabela 37). Foram observados os dois tripletos referentes aos hidrogênios das metilenas do ácido propanóico em região característica, com δ 2,76 ppm e 3,05 ppm para **16b** e δ 2,58 ppm e 2,93 ppm para **16c**; dois singletos referentes aos hidrogênios das duas metoxilas, para **16b** (R= OMe), com δ 3,71 ppm e 3,78 ppm, confirmando a conversão do grupamento CCl₃ na posição 5 do pirazol em carboxilato de metila, e para **16c** (R= OEt), dois sistemas de tripleto (δ 1,20 ppm e 1,36 ppm) e quarteto (δ 4,08 ppm e 4,32 ppm) acoplados, atribuídos aos hidrogênios das duas etoxilas presentes na molécula, confirmando a transesterificação do propanoato e a conversão do grupamento CCl₃ em carboxilato de etila; os singletos atribuídos ao H4, com δ 6,85 ppm (**16b**) e 6,73 ppm (**16c**); e com δ 7,43 ppm para ambos compostos, o multipletto referente aos hidrogênios da fenila.

Os dados dos espectros de ¹³C RMN dos compostos **16b** e **16c** confirmaram as estruturas das substâncias (Tabela 38). Em campo alto, apareceram os sinais referentes aos carbonos das duas metilenas do propanoato, com δ 23,2 ppm e 33,3 ppm (**16b**) e δ 21,5 ppm e 32,8 ppm (**16c**); os sinais referentes aos carbonos das duas metoxilas (etoxilas) na sua região característica; sinal referente ao C4 do

pirazol, com δ 111,3 ppm (**16b**) e 107,7 ppm (**16c**); os sinais referentes aos carbonos da fenila na região de δ 125,8 ppm a 140,1 ppm; o sinal referente ao C5 do pirazol em δ 133,4 ppm (**16b**) e 138,9 ppm (**16c**); sinal atribuído ao C1 da fenila, ligado ao N1 do pirazol com δ 140,1 ppm (**16b**) e 143,7 ppm (**16c**); sinal referente ao C3 do pirazol, ligado a cadeia do propanoato com δ 151,5 ppm (**16b**) e 144 ppm (**16c**); dois sinais atribuídos aos carbonos carbonílicos, com δ 159,5 ppm e 173,1 ppm (**16b**) e 162,4 ppm e 171,7 ppm (**16c**).



16b, c
R= Me, Et

Tabela 37 - Dados de RMN¹H dos compostos **16b,c**

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)				
	OR	OR	CH ₂ CH ₂	H4	Ph
16b	3,71; s	3,78; s	2,76; t; 7,5 3,05; t; 7,5	6,85; s	7,43; m
16c	1,20; t 4,08; q; 7,2	1,36; t 4,38; q; 7,2	2,58; t; 7,5 2,93; t; 7,5	6,73; s	7,43; m

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 38 - Dados de RMN¹³C dos compostos **16b,c**

Composto	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)								
	OR	OR	CH ₂ CH ₂	C4	Ph	C5	C3	CO	CO
16b	51,7	51,9	23,2 33,3	111,3	125,8- 140,1	133,4	151,5	159,5	173,1
16c	14,1 61,0	14,4 61,0	21,5 32,8	107,7	125,9- 143,7	138,9	144,0	162,4	171,7

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **16b** e **16c** confirmaram o peso molecular das substâncias (Tabela 39), apresentando o íon molecular (M^+ 288) correspondente a fórmula molecular $C_{15}H_{16}N_2O_4$, para **16b** e o íon molecular (M^+ 316) correspondente a fórmula molecular $C_{17}H_{20}N_2O_4$, para **16c**. As demais fragmentações demonstraram que os dois compostos seguem um padrão de fragmentação, apresentando o fragmento referente à ruptura de um dos grupamentos alcoxila m/z 257 (**16b**) e m/z 271 (**16c**), seguidos dos fragmentos referentes à ruptura do carboxilato, fragmento m/z 229 (**16b**) e m/z 243 (**16c**) e o fragmento m/z 77, referente à fenila.

Tabela 39 - Dados de espectrometria de massas dos compostos **16b,c** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV

Composto	MS ^a [m/z (%)]
16b	288 (M^+ , 32), 257 (-OCH ₃ , 14), 229 (-C(O)OCH ₃ , 100), 77 (Ph, 23).
16c	316 (M^+ , 53), 271 (-OCH ₂ CH ₃ , 50), 243 (-C(O)OCH ₂ CH ₃ , 49), 197 (100), 171 (57), 77 (Ph, 48)

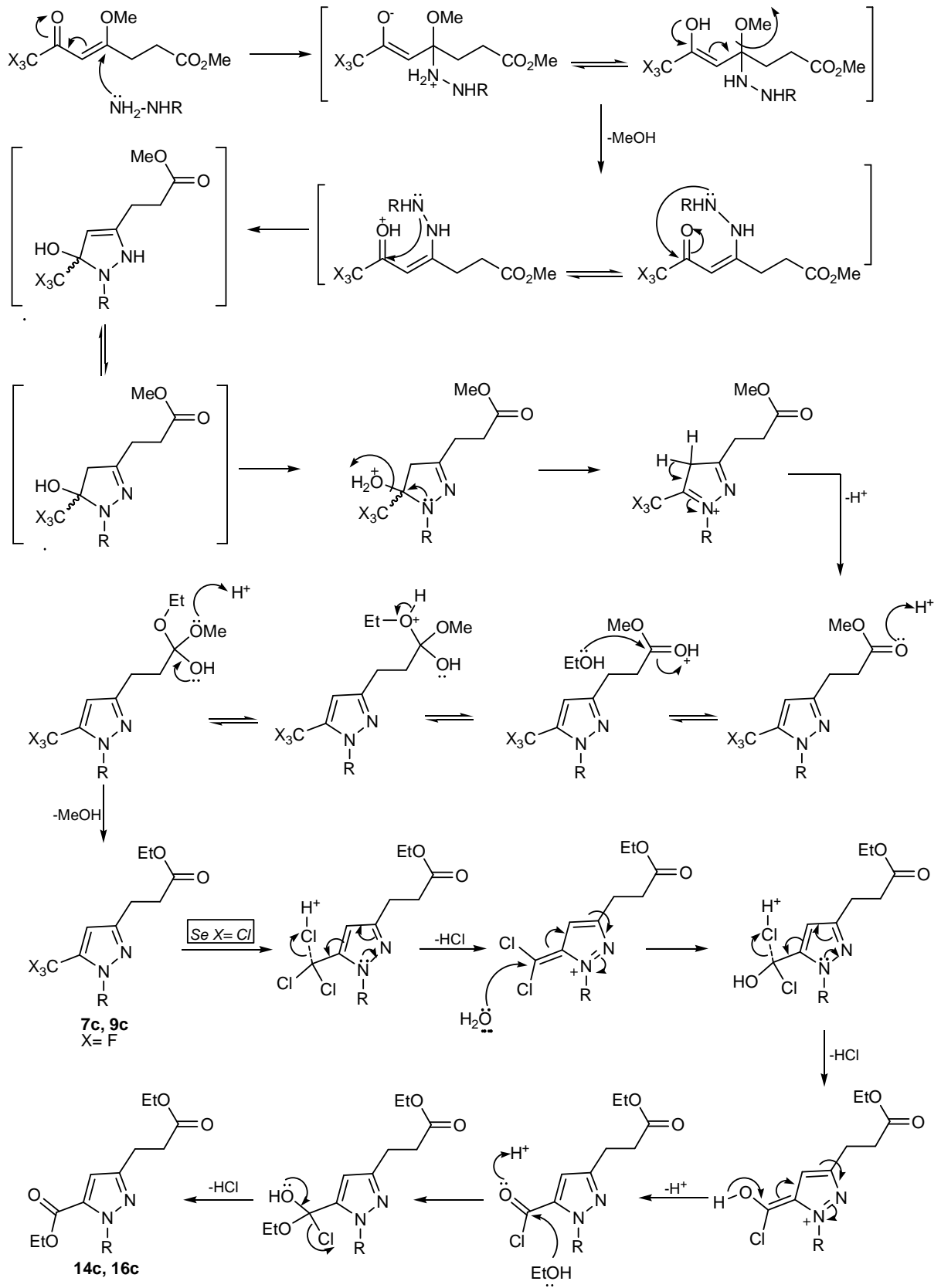
^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.4.2 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos pirazolínicos

O Esquema 53 apresenta um mecanismo proposto para síntese dos compostos pirazolínicos, sendo exemplificado um mecanismo geral para a síntese dos derivados propanoatos de etila (**7c**, **9c**, **14c**, **16c**).

Considerando que os precursores **1** e **2** são moléculas formadas por um bloco CCC com dois centros eletrofílicos com reatividades diferenciadas e que as hidrazinas são muito reativas frente a carbonos sp^2 , o primeiro passo é o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao $C\beta$, com saída posterior do grupo metoxila, formando o intermediário do tipo enamina. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico trimetilado, formando o núcleo pirazolina. A posterior saída de água forma o núcleo pirazol. Em sequência, é proposto que o oxigênio carbonílico do éster seja protonado pelo meio, proporcionando o mecanismo de transesterificação, com substituição da metoxila por etoxila. Se for considerado o precursor **1**, trifluormetilado, este produto da transesterificação, propanoato de etila é o produto

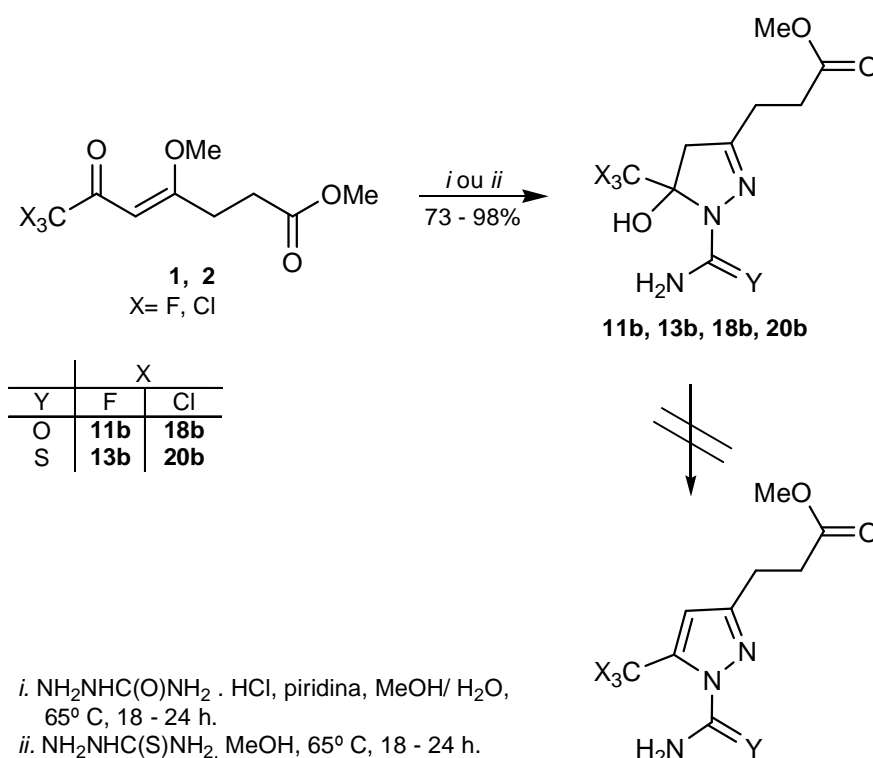
final. Quando é considerado o precursor **2**, triclorometilado, é proposto que na sequência ocorra o mecanismo de hidrólise do CCl_3 , com posterior esterificação do cloreto de acila resultante da hidrólise, resultando nos produtos carboxilatos de etila **14c** e **16c**.



Esquema 53.

3.5 Reações com semicarbazidas: síntese de (tio)carbamoilpirazóis

Foram realizadas reações via ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletrofilicos do tipo heptenoatos de metila **1** e **2** com 1,2-dinucleófilos do tipo semicarbazida e tiossemicarbazida, conforme as rotas sintéticas apresentadas no Esquema 54.



Esquema 54.

As reações dos heptenoatos **1** e **2** com cloridrato de semicarbazida foram realizadas em meio básico em metanol/ água (1:3)^{9c} ou etanol/ água (1:3) sob refluxo. Após o tratamento das reações, foram obtidos os respectivos propanoatos de metila **11b** e **18b** em bons rendimentos (Tabela 40), independentemente do solvente utilizado. O substituinte fortemente retirador de elétrons na posição 5 e 1 das pirazolininas impede a eliminação de água e subsequente aromatização do ciclo, garantindo a estabilidade alta das estruturas **11b** e **18b**, as quais permanecem na forma 4,5-diidropirazol, mesmo armazenadas à temperatura ambiente por períodos

longos. O meio reacional básico pode explicar porque não ocorreu a transesterificação do propanoato, quando a reação foi realizada em etanol.

As reações de ciclização dos heptenoatos **1** e **2** com tiossemicarbazida foram feitas em metanol^{8j,9b,c} ou etanol, sob refluxo. Após o tratamento das reações, foram obtidos os propanoatos de metila **13b** e **20b**, com bons rendimentos (Tabela 40). As reações com cloridrato de semicarbazida e tiossemicarbazida tiveram o mesmo comportamento, sendo todos os produtos obtidos na forma de 4,5-diidropirazol e não ocorrendo a transesterificação do propanoato.

Não foi possível desidratar os propanoatos de metila **11b**, **13b**, **18b** e **20b**, pelas condições clássicas de desidratação. Todas as tentativas de desidratação resultaram no 1-*H*-pirazol correspondente, com perda da porção (tio)carboxamídino, conforme já observado para essa classe de compostos.^{9b}

As propriedades físicas, análise elementar e rendimentos para os compostos **11b**, **13b**, **18b** e **20b** são encontradas na Tabela 40.

Tabela 40 - Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão dos compostos **11**, **13**, **18** e **20**

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Rendimento ^a (%)	Ponto de Fusão (°C)
		Calculado				
		C	H	N		
11b	C ₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄ 283,20	38,17	4,27	14,84	98	105-107
		38,79	4,18	14,40		
13b	C ₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S 299,27	36,12	4,04	14,04	76	110-112
		36,42	4,05	13,72		
18b	C ₉ H ₁₂ Cl ₃ N ₂ O ₂ 332,57	32,50	3,64	12,64	95	114-115
20b	C ₉ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₃ S 348,63	31,01	3,47	12,05	73	130-132
		32,06	3,54	12,05		

^a Rendimento do produto isolado.

3.5.1 Identificação estrutural dos compostos (tio)carbamoilpirazolínicos

A identificação dos compostos das séries **11**, **13**, **18** e **20** foi feita através de dados de RMN¹H e de RMN¹³C e CG/EM. Os espectros de RMN constam no Anexo I e os espectros de massas no Anexo II.

A análise dos dados dos espectros de RMN¹H dos compostos **11b** e **18b** mostrou um conjunto de sinais característico para essa classe de compostos (Tabela 41). Em campo alto, o sinal referente aos hidrogênios das metilenas do propanoato com δ 2,67 ppm (**11b**) e 2,68 ppm (**18b**), novamente na forma de um único sinal, não desdobrado, como já visto para os compostos isoxazolinicos. Os dubletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos em região característica δ H4 3,13 ppm e 3,30 ppm (**11b**) e δ H4 3,28 ppm e 3,56 ppm (**18b**), com constante de acoplamento típica J_{HaHb} 19 Hz.^{9c} Também foi observado o singlete referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato, com o mesmo deslocamento químico δ 3,7 ppm, para ambos os compostos. Ainda foram observados dois singletos alargados, um referente aos hidrogênios do NH₂ em δ 5,31 ppm (**11b**) e outro referente ao OH, com δ 5,63 ppm (**11b**) e 7,6 ppm (**18b**).

Os sinais observados nos espectros de ¹³C RMN dos compostos **11b** e **18b** confirmaram suas estruturas (Tabela 42), apresentando o seguinte conjunto de sinais característicos às substâncias: sinais referentes aos carbonos das metilenas em δ 24,7 ppm e 29,8 ppm (**11b**) e 25 ppm e 30 ppm (**18b**); sinal referente ao C4 vinílico com δ 46,4 ppm (**11b**) e 49,2 ppm (**18b**); sinal referente ao carbono da metoxila com δ 51,8 ppm (**11b**) e 51,9 (**18b**); para **11b** foram visualizados dois quartetos, um referente ao C5 da porção semi-acetal, ligado ao grupo trifluormetila, com δ 90,5 ppm e $^2J_{\text{C-F}}$ 34,0 Hz e outro referente ao grupo CF₃, com δ 123,1 ppm e $^1J_{\text{C-F}}$ 286,3 Hz, valores típicos para estes compostos.^{9c} Já para **18b** foram visualizados em δ 100,6 ppm, o sinal referente ao C5 e em δ 104,2 ppm, o sinal referente ao CCl₃. Ainda foram observados o sinal do C3 da ligação imina em δ 154,7 ppm (**11b**) e 157,3 (**18b**) e dois sinais referentes aos carbonos carbonílicos, um com δ 156,5 ppm (**11b**) e 157,8 (**18b**), atribuído a carbonila do grupo carbamoil e outro com δ 172,4 ppm (**11b**) e 172,3 (**18b**), atribuído à carboxila do éster.

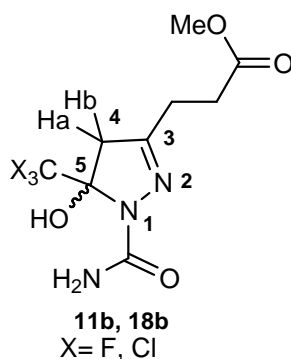


Tabela 41 - Dados de RMN¹H dos compostos **11b** e **18b**

Composto	X	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)					
		CH ₂ -CH ₂	H4a	H4b	OCH ₃	NH ₂	OH
11b	F	2,67; s	3,13; d; 19	3,30; d; 19	3,71; s	5,31	5,63; s
18b	Cl	2,68; s	3,28; d; 19	3,56; d; 19	3,70; s		7,60; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 42 - Dados de RMN¹³C dos compostos **11b** e **18b**

Composto	X	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)							
		CH ₂ CH ₂	C4	OCH ₃	C5	CX ₃	C3	CO	COO
11b	F	24,7 29,8	46,4	51,8	90,5; q; 34,0	123,1; q; 286,3	154,7	156,5	172,4
18b	Cl	25,0 30,0	49,2	51,9	100,6	104,2	157,3	157,8	172,3

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

A análise dos dados de espectrometria de massas do composto **11b** (Tabela 43) confirmou o peso molecular da substância, apresentando o íon molecular (M⁺ 288) correspondente a fórmula molecular C₉H₁₂F₃N₃O₄. A seguir, a ruptura da porção carbamoil originou o fragmento *m/z* 239 e a saída de água o fragmento *m/z* 222. As demais fragmentações demonstraram que estes compostos apresentaram o mesmo padrão de fragmentação proposto para os 1-*H*-pirazóis **7**, descritos anteriormente. Não foi possível identificar o composto **18b** (X= Cl) por CG/EM, através da técnica por impacto de elétrons.

Tabela 43 - Dados de espectrometria de massas do composto **11b** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
11b	283 (M ⁺ , 6), 239 (-C(O)NH ₂ , 44), 222 (-OH, 17), 209 (-OCH ₃ ,), 191 (-COOCH ₃), 171 (-CF ₃ , 76), 162 (52), 139 (100), 111 (61), 97 (-COHCF ₃ , 57), 69 (CF ₃ , 12), 55 (19).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

A Tabela 44 mostra que os sinais observados nos espectros de RMN¹H dos compostos **13b** e **20b** foram característicos. Novamente, como quando da caracterização dos compostos isoxazolínicos, os hidrogênios das metilenas do

propanoato apareceram na forma de um único sinal, não-desdobrado, com δ 2,69 ppm (**13b**) e δ 2,70 ppm (**20b**). Os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos apareceram na forma característica de dois dubletos, na região de δ 3,28 – 3,63 ppm, com a constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais de 19Hz.^{8j,9b,c} Os singletos referentes aos hidrogênios da metoxila do propanoato apareceram em δ 3,7 ppm, para ambos compostos. Os hidrogênios do NH₂ aparecem com dois singletos alargados distintos, com δ 6,27 ppm e 7,08 ppm (**13b**) e 6,23 ppm e 7,22 ppm (**20b**). Ainda foi visualizado um singletto alargado em δ 7,93 ppm (**13b**) e 9 ppm (**20b**), atribuído ao OH.

A confirmação das estruturas foi feita através da análise de dados dos espectros de RMN¹³C. Na Tabela 45 é observado que os compostos **13b** e **20b** apresentaram um conjunto de sinais característicos para esta classe de compostos.^{8j,9c,d} Foram observados os sinais atribuídos aos carbonos das metilenas com δ 25,1 ppm e 29,9 ppm (**13b**) e δ 25,3 ppm e 30 ppm (**20b**); sinal atribuído ao C4 vinílico com δ 47,1 ppm (**13b**) e δ 50,1 ppm (**20b**); sinal atribuído ao carbono da metoxila com δ 52 ppm (**13b**) e δ 52,2 ppm (**20b**). Para **13b**, dois quartetos, um referente ao C5 da porção semi-acetal, ligado ao grupo trifluormetila, com δ 92,6 ppm e $^2J_{C-F} = 33,9$ Hz e outro referente ao grupo CF₃, com δ 128,2 ppm e $^1J_{C-F} = 290,3$ Hz, valores típicos para estes compostos.^{9c} Já para **20b**, foram observados os sinais referentes ao C5 com δ 102,4 ppm e ao CCl₃ com δ 104,3 ppm. Ainda foram observados o sinal do C3 da ligação imina com δ 157,2 ppm (**13b**) e δ 159,4 ppm (**20b**) e dois sinais referentes a carbonos carbonílicos, um com δ 172,1 ppm (**13b**) e δ 172,4 ppm (**20b**), atribuído à carboxila do éster e outro com δ 177,3 ppm (**13b**) e δ 179,2 (**20b**), atribuído a carbonila do grupo tiocarbamoil.

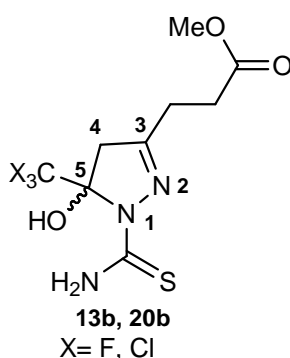


Tabela 44 - Dados de RMN¹H dos compostos **13b** e **20b**

Composto	X	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)					
		CH ₂ -CH ₂	H4a	H4b	OCH ₃	NH ₂	OH
13b	F	2,69; s	3,28; d; 19	3,39; d; 19	3,70; s	6,27; 7,08	7,93
20b	Cl	2,70; m	3,36; d; 19	3,62; d; 19	3,69; s	6,23; 7,22	9,00

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K.

Tabela 45 - Dados de RMN¹³C dos compostos **13b** e **20b**

Composto	X	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)							
		CH ₂ -CH ₂	C4	OCH ₃	C5	CX ₃	C3	CO	CS
13b	F	25,1 29,9	47,1	52,0	92,6; q; 33,9	128,2; q; 290,3	157,2	172,1	177,3
20b	Cl	25,3 30,0	50,1	52,2	102,4	104,3	159,4	172,4	179,2

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

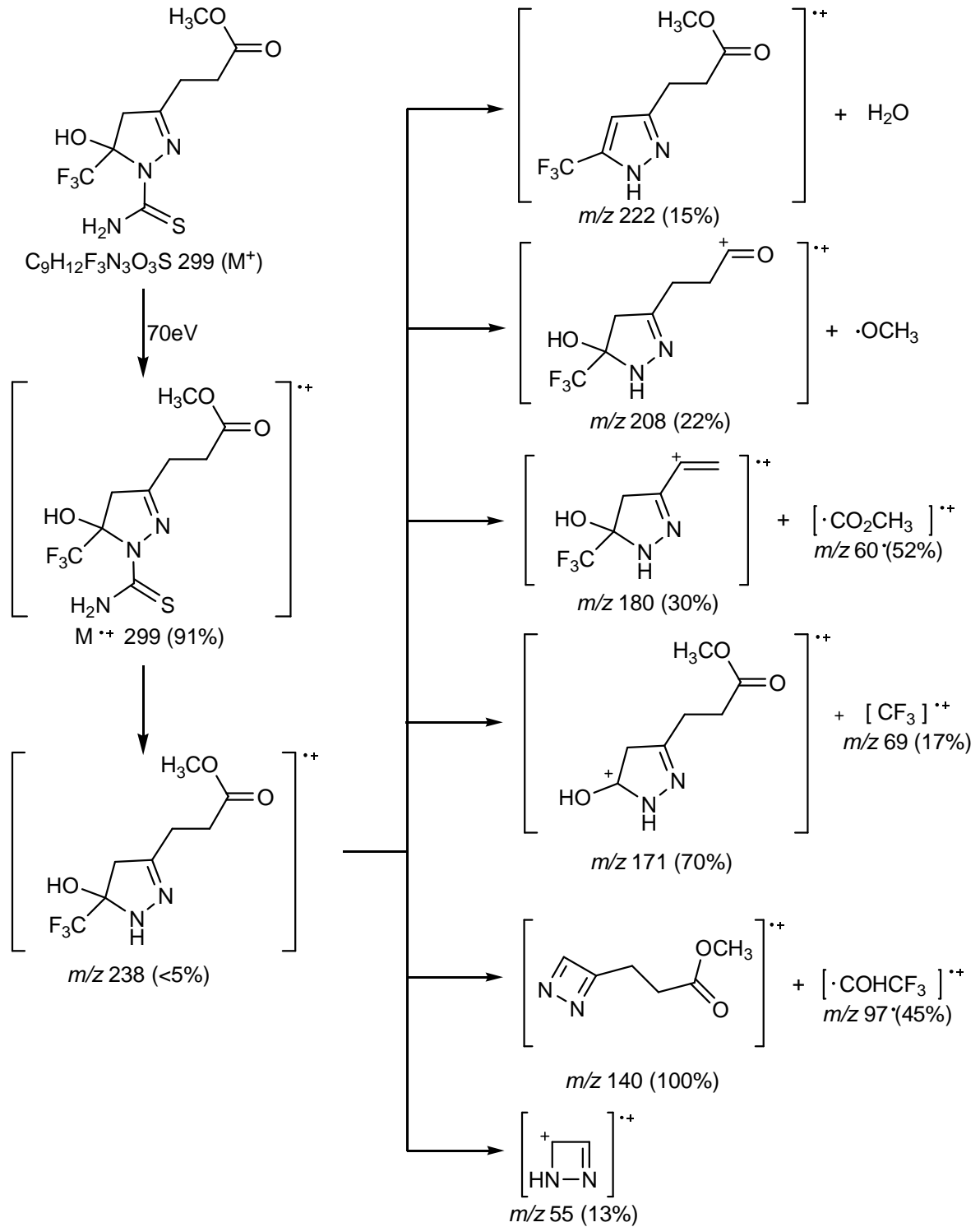
A análise dos dados de EM do composto **13b** (Tabela 46), confirmou o peso molecular da substância, pois foi visualizado o íon molecular (M⁺ 299) correspondente a fórmula molecular C₉H₁₂F₃N₃O₃S. A seguir, a ruptura da porção tiocarbamoil originou o fragmento *m/z* 238 e a saída de água o fragmento *m/z* 222. Igualmente ao caso anterior, dos carbamoil-pirazóis, as demais fragmentações demonstraram que estes compostos apresentaram o mesmo padrão de fragmentação proposto para os 1-*H*-pirazóis, descrito anteriormente. Semelhante ao composto **18b**, o composto **20b** (X = Cl) não foi identificado por CG/EM, através da técnica por impacto de elétrons.

O Esquema 55 apresenta uma proposta de mecanismos de fragmentação para o composto **13b**.

Tabela 46 - Dados de espectrometria de massas dos compostos **13b** e **20b** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
13b	299 (M ⁺ , 91), 282 (-NH ₂ , <5), 268 (-S, 14), 238 (-CSNH ₂ , <5), 222 (-H ₂ O, <5), 208 (-OCH ₃ , 22), 180 (-HCOOMe, 52), 171 (-CF ₃ , 70), 139 (-COHCF ₃ , 100), 97 (COHCF ₃ , 45), 69 (CF ₃ , 17), 60 (HCOOMe, 52), 55 (13)

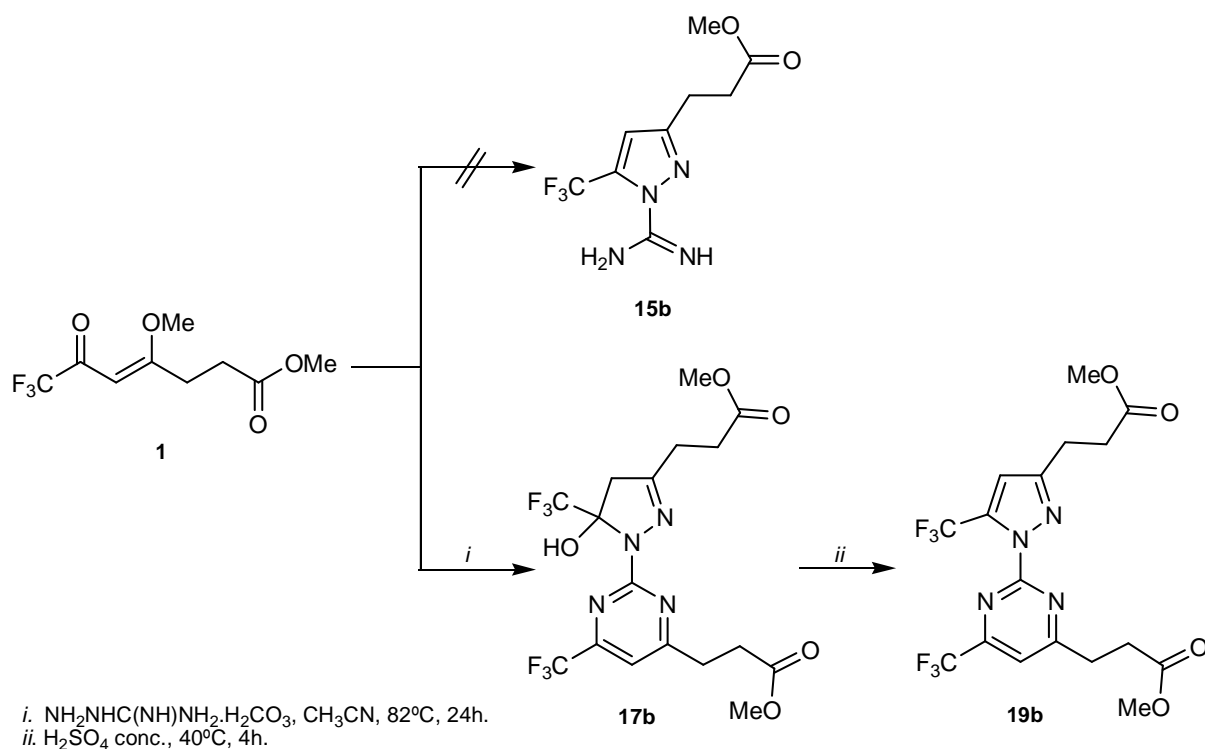
^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.



Esquema 55.

3.6 Reações com aminoguanidina: síntese de pirazolil-pirimidinas

Foram feitas reações de ciclocondensação entre os heptenoatos de metila **1** e **2** e aminoguanidina, para a obtenção de amidinopirazóis e pirazolil-pirimidinas. A rota para síntese dos compostos a partir do precursor **1**, trifluormetilado, está descrita no Esquema 56. Não houve reação em nenhuma das condições reacionais testadas com o precursor **2**, triclorometilado, e aminoguanidina, da mesma forma que para reações análogas relatadas na literatura.^{9g}



Esquema 56.

Foram testadas diversas condições reacionais para obtenção do produto **15b**, porém não foi possível a obtenção do produto puro, sempre foi obtido uma mistura de produtos ou o produto pirazolil-pirimidínico **17b** puro, conforme descrito na Tabela 47.

Tabela 47 - Condições reacionais testadas para obtenção do composto **15b**.

Reação	(eq./mol) ^a	Cat.	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)
1	1 : 2,5 ^b	-	MeOH	68	24	Não identificado	-
3	1 : 1,5 ^b	KOH	H ₂ O/ MeOH	65	24	Não identificado	-
2	1 : 1,5 ^b	piridina	EtOH	78	24	15b + 17b	-
4	1 : 1,1 ^c	-	EtOH	78	24	17b + 19b + 21^d	-
5	1 : 1 ^c	BF ₃ OEt ₂	MeOH	65	16	17b	35

^a Relação molar entre o precursor **1** e aminoguanidina.

^b Cloridrato de aminoguanidina

^c Bicarbonato de aminoguanidina

^d As estruturas possíveis do produto **21** estão ilustradas na Figura 9.

Para obtenção do produto **17b** foram testadas condições reacionais utilizando estequiometria molar 2:1 entre o precursor **1** e aminoguanidina. As condições reacionais testadas estão descritas na Tabela 48. Como melhor condição foi escolhida a reação 5, sob refluxo de acetonitrila por 24h, por não se necessário o uso de catalisador, tendo um menor custo operacional.

Tabela 48. Condições reacionais testadas para obtenção do composto **17b**.

Reação ^a	Cat.	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)
1 ^b	-	MeOH	65	18	15b + 17b	-
2 ^c	-	EtOH	78	24	17b + 21^d	-
3 ^c	-	EtOH	78	48	17b	47
4 ^c	BF ₃ OEt ₂	EtOH	78	24	17b	57
5 ^c	-	MeCN	64	24	17b	56
6 ^c	BF ₃ OEt ₂	MeOH	65	24	15b + 17b	-

^a Reação entre o precursor **1** e aminoguanidina (2:1)

^b Cloridrato de aminoguanidina

^c Bicarbonato de aminoguanidina

^d A mistura de produtos **17b + 21** foi submetida às condições de desidratação, para possível aromatização do anel pirazolínico e hidrólise do éster, através do uso de H₂SO₄ à 40°C por 6h. Ocorreu a desidratação, mas foi obtida uma mistura dos produtos aromatizados **19b** (propanoato de metila) e **23** (propanoato de etila). As estruturas possíveis do produto **23** estão na Figura 9.

Ainda conforme o Esquema 56, o produto **17b** foi levado à reação com ácido sulfúrico concentrado, sendo obtido o seu derivado aromático **19b** puro.

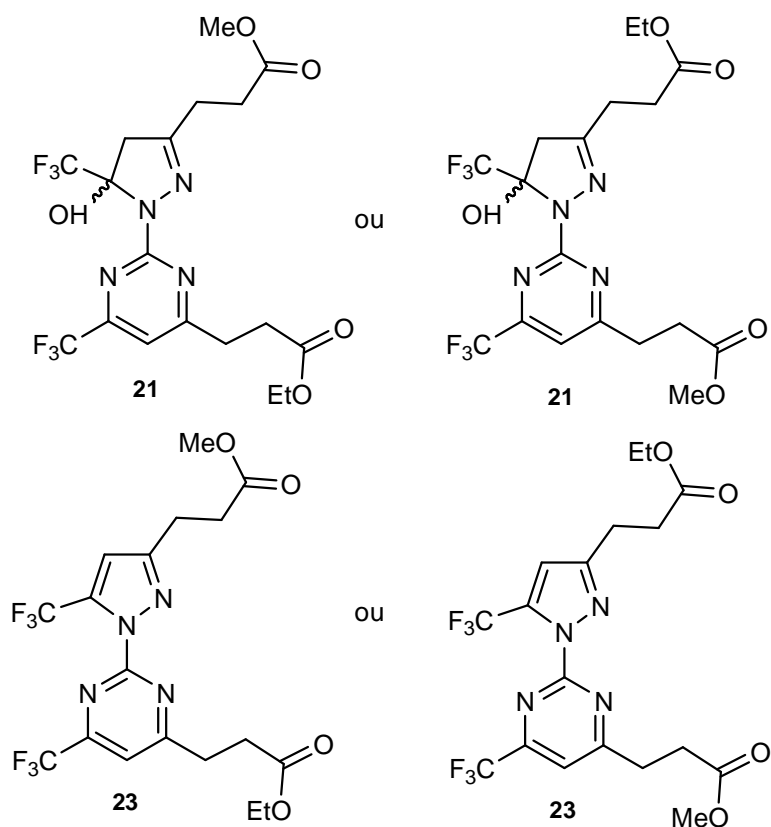


Figura 9. Estruturas possíveis dos produtos **21** e **23**.

As propriedades físicas, análise elementar e rendimentos para os compostos **17b** e **19b** são encontradas na Tabela 49.

Tabela 49 - Análise elementar, rendimentos e pontos de fusão do composto **17b** e **19b**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Rendimento ^a (%)	Ponto de Fusão (°C)
		Calculado				
		C	H	N		
17b	C ₁₇ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₅	43,23	3,84	11,86	56	89-91
	472,34	43,10	3,94	11,92		
19b	C ₁₇ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₅	44,94	3,55	12,33	86	96-98
	454,32	44,82	3,61	12,36		

^a Rendimentos dos produtos isolados.

3.6.1 Identificação estrutural dos compostos pirazolil-pirimidínicos

A identificação dos compostos das séries **17** e **19** sintetizados foi feita através de dados de RMN¹H e de RMN¹³C e CG/EM. Os espectros de RMN constam no Anexo I e os espectros de massas no Anexo II.

A análise do espectro de RMN¹H do composto **17b** mostrou um conjunto de sinais característicos para esse tipo de composto (Tabela 50). Na região de δ 2,74 – 3,09 ppm foram observados os sinais referentes aos hidrogênios das metilenas dos dois grupos propanoatos. Os hidrogênios diastereotópicos H4 apareceram em região característica H4a δ 3,22 ppm e H4b δ 3,37 ppm, na forma de dois dubletos, com constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais típica, J_{HaHb} 19 Hz.^{9g} Ainda foram observados dois singletos referentes as duas metoxilas presentes na molécula com δ 3,64 e 3,66 ppm e o singlete referente ao H4' pirimidínico com δ 7 ppm, característico a este tipo de composto.^{9g}

Os dados observados no espectro de RMN¹³C confirmam a estrutura da substância e podem ser visualizados na Tabela 51. Os valores de deslocamento químico e constantes de acoplamento $J_{\text{C-F}}$ atribuídos ao C5 e aos grupamentos CF₃ foram características para este tipo de compostos: C5 δ 92 ppm, $^2J_{\text{C-F}}$ 33,7 Hz, CF₃ δ 120,1 ppm, $^1J_{\text{C-F}}$ 275 Hz e CF₃ δ 123,4 ppm, $^1J_{\text{C-F}}$ 288 Hz.^{9g}

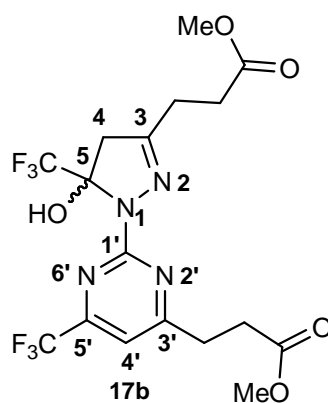


Tabela 50 - Dados de RMN¹H do composto **17b**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)					
	CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH ₂	H4a	H4b	OCH ₃	OCH ₃	H4'
17b	2,74; m 3,09; m	3,22; d; 19	3,37; d; 19	3,65; s	3,66; s	7,00; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K

Tabela 51 - Dados de RMN¹³C do composto **17b**.

Comp.	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)											
	4CH ₂	C4	2OCH ₃	C5	C4'	2CF ₃	C3	C5'	C1'	CO	CO	C3'
17b	25,1	46,4	51,9	92;	108,4;	120,1;	156	155;	158,8	172,5	172,6	172,9
	30,4		51,9	q;	q;	q;		q;				
	31,1			33,7	2,6	275		36,4				
	32,3					123,4;						
						q;						
						288						

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

A análise dos dados de espectrometria de massas para o composto **17b** confirmou a estrutura da substância (Tabela 48), apresentando o íon molecular (M⁺ 472), correspondente a fórmula molecular C₁₇H₁₈F₆N₂O₅. Também podem ser observados os fragmentos *m/z* 441, referente à perda de uma metoxila e *m/z* 403, referente à ruptura de um dos grupos trifluormetila presentes na molécula. As demais fragmentações, provenientes de reações de degradação da molécula, podem ser visualizadas na Tabela 52.

Tabela 52 - Dados de espectrometria de massas do composto **17b** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
17b	472 (M ⁺ , 42), 441 (-OCH ₃ , 39), 403 (-CF ₃ , 95), 363 (71), 339 (100), 190 (57).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Os dados de espectroscopia de RMN¹H do composto **19b** foram claro quanto a sua análise (Tabela 53). Na região de δ 2,78 – 3,26 ppm são observados quatro sinais distintos na forma de tripletos, referentes aos hidrogênios das quatro metilenas presentes na molécula. Em sequência, na região de δ 3,68 – 3,72 ppm

são observados dois singletos referentes aos hidrogênios das duas metoxilas. Ainda podem ser observados dois sinais, ambos em região característica,^{9g} o singletto referente ao H4 com δ 6,82 ppm, confirmando a aromatização do anel pirazolínico, e o singletto referente ao H4', pirimidínico, com δ 7,53 ppm.

A observação dos dados de espectroscopia de RMN¹³C confirmou a estrutura da substância (Tabela 54), apresentando deslocamentos químicos e constantes de acoplamento J_{C-F} características a este tipo de composto.^{9g}

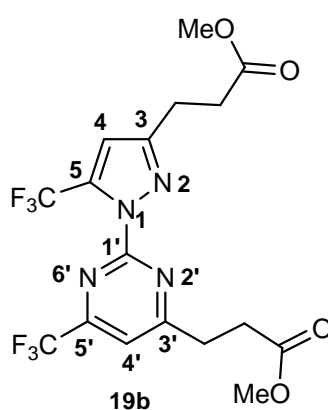


Tabela 53 - Dados de RMN¹H do composto **19b**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm); m; J (Hz)							
	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OCH ₃	OCH ₃	H4	H4'
19b	2,78; t; 7,4	2,96; t; 7,4	3,11; t; 7,4	3,26; t; 7,0	3,68; s	3,72; s	6,82	7,53; s

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz para ¹H, aquisição a 300K

Tabela 54 - Dados de RMN¹³C do composto **19b**.

Comp.	RMN ¹³ C δ (ppm); m; J _{C-F} (Hz)										
	4CH ₂	2OCH ₃	C4	C4'	2CF ₃	C5	C3	C1'	C5'	2CO	C3'
19b	23,4 31,0 32,5 32,9	51,8 51,9	112,7	114,8	119,2; q; 268,0 120,0; q; 275,0	134,5; q; 40,0	154,3	155,7	156,6; q; 37,0	172,5 172,9	174,7

Soluções 10⁻³ M em CDCl₃/ TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300K.

Os dados analisados no espectro de massas para o composto **19b** confirmou a estrutura da substância (Tabela 55), pois apresentou o íon molecular (M^+ 454), correspondente a fórmula molecular $C_{17}H_{16}F_6N_4O_5$. São observados também o fragmento m/z 423, referente à perda de uma metoxila, o fragmento m/z 395, referente à perda de um carboxilato de metila e o fragmento mais estável do espectro m/z 383, referente à ruptura de um dos grupos trifluormetila presentes na molécula. As demais fragmentações, provenientes de reações de degradação da molécula, podem ser visualizadas na Tabela 55.

Tabela 55 - Dados de espectrometria de massas do composto **19b** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
19b	454 (M^+ , 30), 423 (-OCH ₃ , 33), 395 (-C(O)OCH ₃ , 39), 383 (-CF ₃ , 100), 335 (68), 315 (34), 289 (24), 173 (13), 78 (13), 59(42)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

4 CONCLUSÕES

Após análise dos resultados, de acordo com os objetivos propostos, foi possível concluir que o ácido 4-oxopentanóico (ácido levulínico) se mostrou novamente um precursor versátil, agora na síntese de isoxazóis e pirazóis, já que:

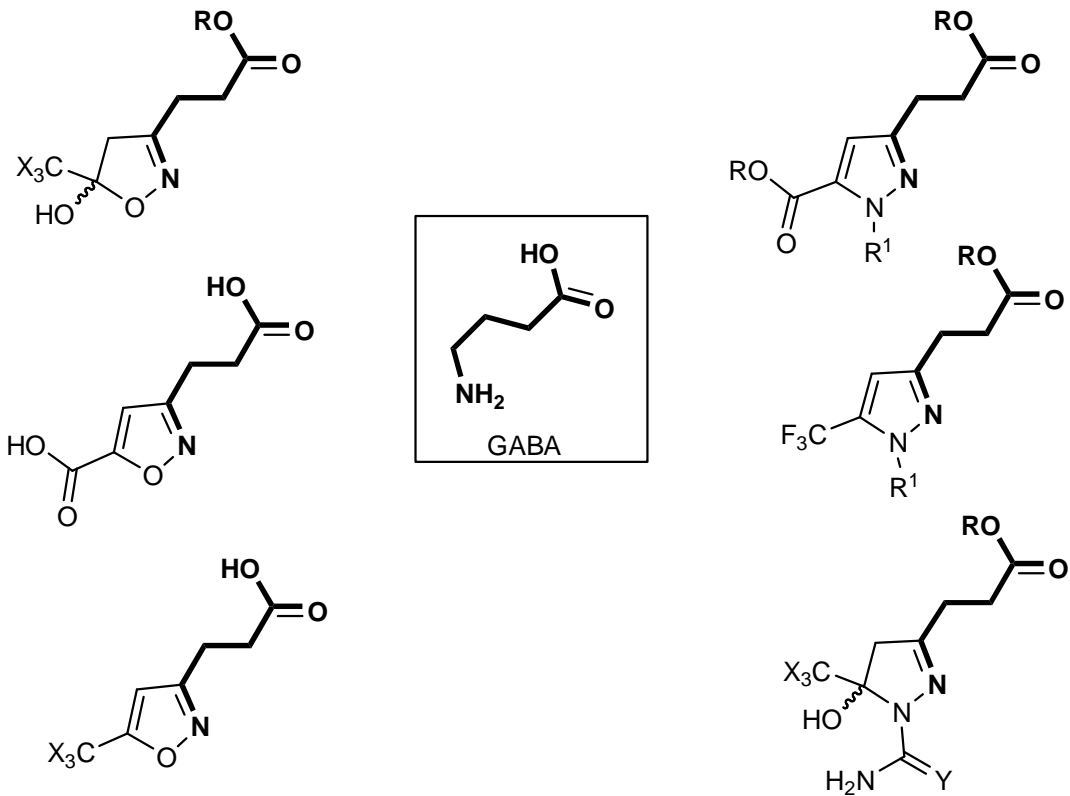
- os heptenoatos de metila **1** e **2** derivados do ácido levulínico, reagiram com cloridrato de hidroxilamina de maneira regioespecífica, formando os propanoatos de metila **3b** e **4b** e os ácido propanóicos **5a**, **6a** e **8a**, derivados isoxazolínicos. Dependendo do meio reacional utilizado, ocorreram reações de hidrólise do éster e/ou do grupamento triclorometila, no mesmo meio da reação de ciclocondensação.

- os heptenoatos de metila **1** e **2**, reagiram regioespecificamente com hidrazinas, formando os ácidos propanóicos e propanoatos de alquila **7a-c** e **14a-c**, **9b,c** e **16b,c**, derivados pirazolínicos. Novamente, as reações de hidrólise ou transesterificação do éster e/ou hidrólise do grupo triclorometila foram dependentes do meio reacional utilizado.

- os heptenoatos de metila **1** e **2** reagiram regioespecificamente com hidrazidas, levando a formação dos propanoatos de metila **11b**, **13b**, **18b** e **20b**, derivados pirazolínicos. Ao contrário das reações com hidrazinas, não ocorreram reações de transesterificação do éster e/ou de hidrólise do grupo triclorometila, independentemente do meio reacional utilizado;

- o heptenoato de metila **1**, ao reagir com aminoguanidina, levou a formação regioespecífica dos propanoatos de metila **17b** e **19b**, derivados pirimidínicos. A obtenção destes produtos é dependente da estequiometria molar utilizada entre o substrato **1** e a aminoguanidina.

Todos os produtos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes e grau de pureza alto e são candidatos promissores para testes de atividade farmacológica a nível de SNC, devido a similaridade estrutural ao GABA:



5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipamentos

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

5.1.2 Ponto de fusão

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

5.1.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – 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/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.4 Análise elementar

As amostras para análise elementar dos compostos foram realizadas no Instituto de Química, USP, São Paulo, em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN.

5.2 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁴¹

5.3 Técnicas de síntese

5.3.1 Procedimento para síntese do 5,5-dimetoxipentanoato de metila

O composto foi sintetizado conforme referência 13a com alteração da estequiometria molar entre ácido 4-oxopentanóico e ortoformiato de metila de 1:2,5 para 1:3.

5.3.2 Procedimento geral para síntese dos 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila **1** e **2**

Os compostos foram sintetizados conforme a referência 13a, com alteração no tratamento da reação, quando, após o tempo de reação, a mistura reacional foi lavada apenas uma vez com uma solução de HCl 1,0 M, não sendo lavada com água destilada.

5.3.3 Procedimento geral para síntese dos 3-(5-hidroxi-5-(trialometil)-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoatos de metila **3b** e **4b**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado o precursor 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** ou **2** (2 mmol), cloridrato de hidroxilamina (3 mmol) e piridina (3 mmol) em metanol ou etanol. A mistura reacional foi aquecida a refluxo (65 ou 78°C), permanecendo sob agitação por 18 - 24 horas. Após esse período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com uma solução de ácido clorídrico 1,0 M, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo os propanoatos de metila

3b e **4b** obtidos na forma de sólidos escuros. Após purificação por recristalização em hexano houve a formação de cristais pequenos brancos, para ambos os compostos.

Os dados físicos constam na Tabela 9 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 10-12.

5.3.4 Procedimento para síntese do ácido 3-(5-(trifluormetil)-isoxazol-3-il) propanóico **5a**, em uma etapa, partindo do precursor **1**.

O precursor **7** 7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (2 mmol) em água foi adicionado a um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo. Em seguida, foi adicionado o cloridrato de hidroxilamina (3 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura de refluxo (100°C) por 24 horas. Após esse período, a água foi removida em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório. O ácido propanóico **5a** foi obtido puro, não sendo necessário ser submetido a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 9 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 13 - 15.

5.3.5 Procedimento geral para síntese dos ácidos 3-(5-(triclorometil)-isoxazol-3-il) propanóicos **5a** e **6a**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionada uma solução do produto **3b** ou **4b** em ácido sulfúrico 98%, a qual foi mantida a 40°C, sob agitação, por 4h. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo os ácidos propanóicos **5a** e **6a** obtidos puros, na forma de pó branco. Após recristalização em acetona, houve formação de cristais pequenos para ambos os compostos.

Os dados físicos constam na Tabela 9 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 13

5.3.6 Procedimento para síntese do 3-(2-carboxietil)-isoxazol-5-ácido carboxílico **8a**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionada uma mistura de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **2** (2 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (3 mmol) em água, a qual foi agitada sob temperatura de refluxo (100°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, a água foi removida em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Após remoção do clorofórmio em evaporador rotatório, o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem e retirada de subprodutos. O ácido carboxílico **8a** foi obtido na forma de pó branco. Após recristalização em acetona, foi obtido puro, na forma de cristais pequenos.

Os dados físicos constam na Tabela 9 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 16 e 17.

5.3.7 Procedimento para síntese do ácido 3-(5-(trifluormetil)-1-*H*-pirazol-3-il) propanóico **7a**

Uma mistura de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (2 mmol) e monoidrato de hidrazina (2 mmol) em água foi adicionada a uma balão de vidro, acoplado a um condensador de refluxo. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (100°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, a água foi removida em evaporador rotatório e o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem. O ácido propanóico **7a** foi obtido na forma de sólido amarelo puro, não sendo necessário ser submetido a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 23 – 25.

5.3.8 Procedimento para síntese do 3-(5-(trifluormetil)-1-*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila **7b**

Uma mistura de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (2 mmol) e monohidrato de hidrazina (2 mmol) em metanol ou etanol foi adicionada a um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 16 horas. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório e o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem e retirada de subprodutos. O propanoato de metila **7b** foi obtido na forma de óleo amarelo puro, não sendo necessário ser submetidos a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 26 - 28.

5.3.9 Procedimento geral para síntese dos 3-(5-(trifluormetil)-1-*H*-pirazol-3-il) propanoatos de alquila **7b,c**

Uma mistura de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (2 mmol) e cloridrato de hidrazina (2,4 mmol) em metanol ou etanol foi adicionada a um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório, lavado uma vez com água destilada e o produto solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo os propanoatos de metila **7b,c** obtidos na forma de óleos amarelos puros, não sendo necessário serem submetidos a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 26 - 28.

5.3.10 Procedimento para síntese do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1-*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila **9b**

Uma solução de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (2 mmol) em clorofórmio foi adicionado a um balão de vidro contendo uma solução de fenil-hidrazina (2 mmol) em clorofórmio à 0°C. Após a adição, o balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura reacional agitada sob temperatura de refluxo (68°C) por 22h. Após o tempo de reação, a mistura foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem e retirada de subprodutos. O propanoato de alquila **9b** foi obtido puro, na forma de óleo amarelo, não sendo necessário ser submetidos a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN¹H, RMN¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 29 - 31.

5.3.11 Procedimento geral para síntese dos 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1-*H*-pirazol-3-il) propanoatos de alquila **9b,c**

Uma mistura de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (2 mmol) e cloridrato de fenil-hidrazina (2,4 mmol) em metanol ou etanol foi adicionada em um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, sendo agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com água destilada, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Após remoção do clorofórmio em evaporador rotatório, os propanoato de alquila **9b,9c** foram obtidos na forma de óleos amarelos puros e não foram submetido a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 29 - 31.

5.3.12 Procedimento para síntese do 3-(2-carboxietil)-1-*H*-pirazol-5-ácido carboxílico **14a**

Uma mistura de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **2** (2 mmol) e monoidrato de hidrazina (2 mmol) em água foi adicionada a um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (100°C) por 24 horas. Após este período, a água foi removida em evaporador rotatório e o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem e retirada de subprodutos. O ácido carboxílico **14a** foi obtido puro, na forma de óleo amarelo, não sendo necessário ser submetido a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 17 e os dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 30 - 32.

5.3.13 Procedimento para síntese do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metila **14b**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionada uma mistura de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **2** (2 mmol) e monoidrato de hidrazina (2 mmol) em metanol, a qual foi agitada sob temperatura de refluxo (65°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, o metanol foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. O clorofórmio foi removido em evaporador rotatório o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem e retirada de subprodutos. O carboxilato de metila **14b** foi obtido na forma de sólido escuro. Após purificação por recristalização em hexano e carvão ativo, o produto **14b** originou cristais pequenos amarelos .

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 34 - 36.

5.3.14 Procedimento geral para síntese dos 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquila **14b,c**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionada uma mistura de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **2** (2 mmol) e cloridrato de hidrazina (2,4 mmol) em metanol ou etanol, a qual foi agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com água destilada, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. O clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo os carboxilatos de alquila **14b** e **14c** obtidos na forma de sólidos escuros. Após purificação por recristalização em hexano e carvão ativo, o produto **14b** originou cristais pequenos amarelos e o produto **14c** originou cristais brancos.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 34 - 36.

5.3.15 Procedimento geral para síntese dos 3-(3-metoxi-3-oxopropil-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilatos de alquila **16b,c**

Uma mistura de 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **2** (2 mmol) e cloridrato de fenil-hidrazina (2 mmol) em metanol ou etanol foi adicionada em um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, sendo agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 18 horas. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com água destilada, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Após remoção do clorofórmio em evaporador rotatório, os carboxilatos de alquila **16b** e **16c** foram obtidos na forma de sólidos escuros. Os produtos foram purificados por recristalização em hexano e carvão ativo, originando cristais pequenos brancos.

Os dados físicos constam na Tabela 22 e os dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 37 - 39.

5.3.16 Procedimento para síntese dos 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trialometil)-4,5-diidro-1-*H*-pirazol-3-il) propanoatos de alquila **11b** e **18b**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionada uma mistura de 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila (**1** ou **2**) (2 mmol), cloridrato de semicarbazida (2,4 mmol) e piridina (2,4 mmol) em uma solução de metanol (ou etanol) e água numa proporção de 1:3. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 24 horas. Após este período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto extraído com clorofórmio, lavado com uma solução de HCl 1,0 M, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. O clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo as propanoatos de metila **11b** e **18b** obtidos na forma de sólidos escuros. Após purificação por recristalização em hexano:clorofórmio (1:1) e carvão ativo do produto **11b**, houve formação de cristais pequenos brancos. O produto **18b** sofreu decomposição ao ser submetido à técnica de recristalização, formando um óleo escuro não identificado através de espectroscopia de RMN e CG/EM.

Os dados físicos constam na Tabela 40 e os dados de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 41 - 43.

5.3.17 Procedimento para síntese dos 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(trialometil)-4,5-diidro-1-*H*-pirazol-3-il) propanoatos de alquila **13b** e **20b**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionada uma mistura de 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila (**1** ou **2**) (2 mmol), tiossemicarbazida (2,4 mmol) em metanol ou etanol. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 24 horas. Após este período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com água destilada, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. O clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo os propanoatos de alquila **13b** e **20b** obtidos na forma de sólidos escuros. Após purificação por recristalização em hexano:clorofórmio (1:1) e carvão ativo do produto **13b**, houve a formação de

cristais pequenos brancos. O produto **20b** sofreu decomposição ao ser submetido à técnica de recristalização, formando um sólido escuro não identificado através de espectrometria de RMN ou de massas.

Os dados físicos constam na Tabela 40 e os dados de RMN ^1H , RMN ^{13}C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 44 - 46.

5.3.18 Procedimento para síntese do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-6-trifluormetil} pirimidin-4-il} propanoato de metila **17b**

Uma mistura de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **1** (4 mmol) e bicarbonato de aminoguanidina (2 mmol) em acetonitrila foi adicionada em um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, sendo agitada sob temperatura de refluxo (82°C) por 24 horas. Após o tempo de reação, a acetonitrila foi removida em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com água destilada, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo o propanoato de metila **17b** obtido puro, na forma de sólido marrom. Após recristalização em hexano e carvão ativo, o produto foi obtido na forma de sólido branco.

Os dados físicos constam na Tabela 49 e os dados de RMN ^1H , RMN ^{13}C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 50 - 52.

5.3.19 Procedimento para síntese do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}propanoato de metila **19b**

Em um balão de vidro, uma solução do produto **17b** em ácido sulfúrico 98% foi agitada a temperatura de 40°C por 4h. Após, foi adicionado água destilada no balão, e a mistura imediatamente foi resfriada para precipitação. Após 24h, o produto foi filtrado à pressão reduzida, sendo, para tanto, utilizado um funil de Büchner sobre um kitassato provido de um papel filtro, acoplados a uma trompa de vácuo. O

propanoato de metila **19b** foi obtido puro, na forma de sólido branco, não sendo necessário ser submetido a técnicas de purificação.

Os dados físicos constam na Tabela 49 e os dados de RMN ^1H , RMN ^{13}C e Espectrometria de Massas nas Tabelas 53 - 55.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. (a) Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B.; Kristiansen, U.; Frydenvang, K.; Ebert, B. *Eur J Pharm Sci* **1997**, *5*, 355. (b) Bloom, F. E. In: *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. 2 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. cap 12. pag 283 – 303.
2. Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B.; Liljefors, T.; Ebert, B. *Biochem Pharmacol* **2004**, *68*, 1573.
3. (a) Frølund, B.; Kristiansen, U.; Brehm, L.; Hansen, A. B.; Krogsgaard-Larsen, P.; Falch, E. *J Med Chem* **1995**, *38*, 3287. (b) Frølund, B.; Tagmose, L.; Liljefors, T.; Stensbøl, T. B.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Kristiansen, U. *J Med Chem* **2000**, *43*, 4930. (c) Frølund, B.; Jørgensen, A. T.; Tagmose, L.; Stensbøl, T. B.; Vestergaard, H. T.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Sanchez, C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T. *J Med Chem* **2002**, *45*, 2454. (d) Clausen, R. P.; Moltzen, E. K.; Perregaard, J.; Lenz, S. M.; Sanchez, C.; Falch, E.; Frølund, B.; Bolvig, T.; Sarup, A.; Larsson, O. M.; Schousboe, A.; Krogsgaard-Larsen, P. *Bioorgan Med Chem* **2005**, *13*, 895. (e) Frølund, B.; Jensen, L. S.; Guandalini, L.; Canillo, C.; Vestergaard, H. T.; Kristiansen, U.; Nielsen, B.; Stensbøl, T. B.; Madsen, C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T. *J Med Chem* **2005**, *48*, 427. (f) Krehan, D.; Storustovu, S.; Liljefors, T.; Ebert, B.; Nielsen, B.; Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B. *J Med Chem* **2006**, *49*, 1388. (g) Lolli, M. L.; Hansen, S. L.; Rolando, B.; Nielsen, B.; Wellendorph, P.; Madsen, K.; Larsen, O. M.; Kristiansen, U.; Fruttero, R.; Gasco, A.; Johansen, T. N. *J Med Chem* **2006**, *49*, 4442.
4. (a) Kirk, K. L. *J Fluorine Chem* **2006**, *127*, 1013. (b) Hagmann, W. K. *J Med Chem* **2008**, *51*, 4359.
5. (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J Heterocyclic Chem* **1999**, *36*, 217. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 293. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J Fluorine Chem* **2003**, *123*, 249. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P. S.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Comm* **2004**, *34*, 1915.
6. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

7. (a) Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, *2*, 186. (b) Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Russ Chem Rev* **1999**, *68*, 437. (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhörin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr Org Synth* **2004**, *1*, 391. (d) Nenajdenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
8. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J Heterocycl Chem* **1995**, *32*, 739. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J Fluorine Chem* **1999**, *99*, 177. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhörin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, 789. (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 4309. (h) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (i) Martins, M. A. P.; Sinhörin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (j) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 8701. (k) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 9315. (l) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhörin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (m) Martins, M. A. P.; Sinhörin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (n) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 4935. (o) Martins, M. A. P.; Brondan, S.; Leidens, V. L.; Flores, D. C.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. F. C. *Can J Chem* **2005**, *83*, 1.
9. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159 (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J Fluorine Chem* **1998**, *92*, 23. (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J Heterocyclic Chem* **1996**, *33*, 1223. (e) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M., Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J Heterocyclic Chem* **1996**, *33*, 1619. (f) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth Commun* **2000**, *30*, 1457 (g) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505. (h) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth Commun* **2002**, *32*, 1585. (i) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhörin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.;

Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 7005. (j) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J Fluorine Chem* **2003**, *123*, 261. (k) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353. (l) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorganic Chem Commun* **2003**, *6*, 646. (m) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 6669. (n) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem* **2003**, *14*, 132. (o) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J Heterocycl Chem* **2005**, *42*, 631. (p) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, D. C. *Synthesis* **2005**, 2744. (q) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J Braz Chem Soc* **2006**, *17*, 408. (r) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J Fluorine Chem* **2006**, *127*, 1066. (s) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev Org Chem* **2008**, *5*, 53.

10.(a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Spectrosc Lett* **1995**, *28*, 459. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J. *Spectrosc Lett* **1997**, *30*, 661. (c) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Spectrosc Lett* **1998**, *31*, 621. (d) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magnet Reson Chem* **1999**, *37*, 852. (e) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Spectrosc Lett* **1999**, *32*, 973.

11. Chang, C., Cen, P., Ma, X. *Bioresource Technol* **2007**, *98*,1448

12. Timokhin, B. B.; Baransky, V. A.; Eliseeva, G. D. *Russ Chem Rev* **1999**, *68*, 73.

13.(a) Oliveira, G. A. *Síntese de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas a partir do ácido levulínico*. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005. (b) Pizzuti, L. *Desenvolvimento de estratégias para síntese de pirróis e pirazóis derivados*. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.

14. Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G. A.; Pizzuti, L., Silva, R. M. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J Braz Chem Soc* **2008**, *19*, 184.

- 15.**(a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.-H., Ziegler, T. *Chem Ber* **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schönwälder, K.-H. *Chem Ber* **1984**, *117*, 3270.
- 16.** (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H, Matsuo, S. *Chem Lett* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
- 17.** Wolh, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
- 18.** Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J Mol Catal A-Chem* **2007**, *266*, 100.
- 19.** (a) Norris, T.; Colon-Cruz, R.; Ripin, D. H. B. *Org Biomol Chem* **2005**, *3*, 1844. (b) Kumar, V.; Aggarwal, R.; Singh, S. P. *J Fluorine Chem* **2006**, *127*, 880. (c) Singh, S. P.; Kumar, V.; Aggarwal, R.; Elguero, J. *J Heterocyclic Chem* **2006**, *43*, 1003. (d) Montoya, V.; Pons, J.; García-Antón, J.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Ros, J. *J Fluorine Chem* **2007**, *128*, 1007.
- 20.** Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, 69.
- 21.** Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdodenko, S. I.; Yagupolskii, Yu. L.; Kukhar, V. P. *Zh Org Khim* **1990**, *26*, 1877.
- 22.** Klausener, A.; Bassner, B. *J Fluorine Chem* **1991**, *55*, 215.
- 23.** Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Fiss, G. F.; Frizzo, C. P.; Emmerich, D. J.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Arkivoc* **2006**, *xiii*, 187.
- 24.** Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles* **1999**, *1*, 377.
- 25.** Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 7005.
- 26.** Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason Sonochem* **2006**, *13*, 364.

- 27.** Martins, M. A. P.; Machado, P.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Campos, M. M. A.; Scheidt, C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Monatsh Chem* **2008**, *139*, 985.
- 28.**(a) Elguero, J. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1. (b) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem Rev* **2004**, *104*, 2777.
- 29.** Sanin, A. V.; Nejadenko, V. G.; Denisenko, D. I.; Smolko, K. I.; Balenkova, E. S. *Zh Org Khim* **1999**.
- 30.** Jones, B. G.; Branch, S. K.; Thompson, A. S.; Threadgill, M. D. *J Chem Soc Perkin Trans 1* **1996**, 2685.
- 31.** Singh, S. P.; Kumar, D. *J Chem Res, Synop* **1997**, 142.
- 32.** Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Salto, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 2541.
- 33.** Song, L.-P.; Chu, Q.-L., Zhu, S.-Z. *J Fluorine Chem* **2001**, *107*, 107.
- 34.** Nenajdenko, V. G.; Reznichenko, A. L.; Balenkova, E. S. *Russ Chem Bull* **2006**, *55*, 172.
- 35.** Martins, M. A. P.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Gaber, H.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Eur J Med Chem* **2008**, *43*, 1237.
- 36.** Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
- 37.** Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J Heterocyclic Chem* **2008**, *45*, 879.
- 38.** Silvertein, R. M. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7 Ed.; LTC; **2006**.

- 39.** Sanz, D.; Claramunt, R. M.; Singh, S. P.; Kumar, V.; Aggarwal, R.; Elguero, J.; Alkorta, I. *Magnet Reson Chem* **2005**, *43*, 1040.
- 40.** Nenajdenko, V. G.; Pronin, S. V.; Balenkova, E. S. *Russ Chem Bull* **2007**, *56*, 336.
- 41.** Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

GLOSSARIO

Sinapses: junções estruturalmente especializadas, em que uma célula pode influenciar outra célula, diretamente por meio do envio de sinal químico ou elétrico.

Receptores ionotrópicos: receptores associados a canais de íons, que são ativados por ligantes. A ligação de um ligante com um receptor ionotrópico faz com que o canal iônico associado se abra ou se feche, induzindo potenciais pós-sinápticos excitatórios ou inibitórios, por alterar o fluxo de íons para o interior e para fora do neurônio, de acordo com o canal em que o ligante atuar.

Receptores metabotrópicos: receptores ligados a proteína G, podem levar a abertura de canais iônicos, por induzirem mudanças na célula pós-sináptica

Sistema GABAérgico: O Sistema GABAérgico é um sistema inibitório do SNC, formado por neurônios que contém GABA. Os neurônios GABAérgicos encontram-se distribuídos por todo o SNC.

Doença de Alzheimer: doença degenerativa do cérebro caracterizada por uma perda das faculdades cognitivas superiores, manifestando-se inicialmente por alterações da memória episódica.

Esquizofrenia: doença mental grave que se caracteriza por anormalidades crônicas dos processos mentais e retração emocional, geralmente associada a ilusões e alucinações auditivas.

Ligante: substância com afinidade por um biorreceptor comprovada *in vitro*.

Bioisótero: composto resultante da substituição de átomos ou grupo de átomos eu um outro, estruturalmente semelhante, apresentando mesmo perfil biológico.

Agonista: substância endógena ou fármaco que interage com um biorreceptor específico, provocando uma resposta fisiológica ou farmacológica, respectivamente, típica do biorreceptor envolvido.

Antagonista: ligante, fármaco ou composto-protótipo que apresenta afinidade por um biorreceptor sem, no entanto, apresentar atividade intrínseca. Ao nível do biorreceptor, é a entidade química que bloqueia as respostas associadas ao agonista.

Análogo: composto cuja estrutura química é relacionada a outro, podendo manifestar respostas farmacológicas distintas.

ANEXO I
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

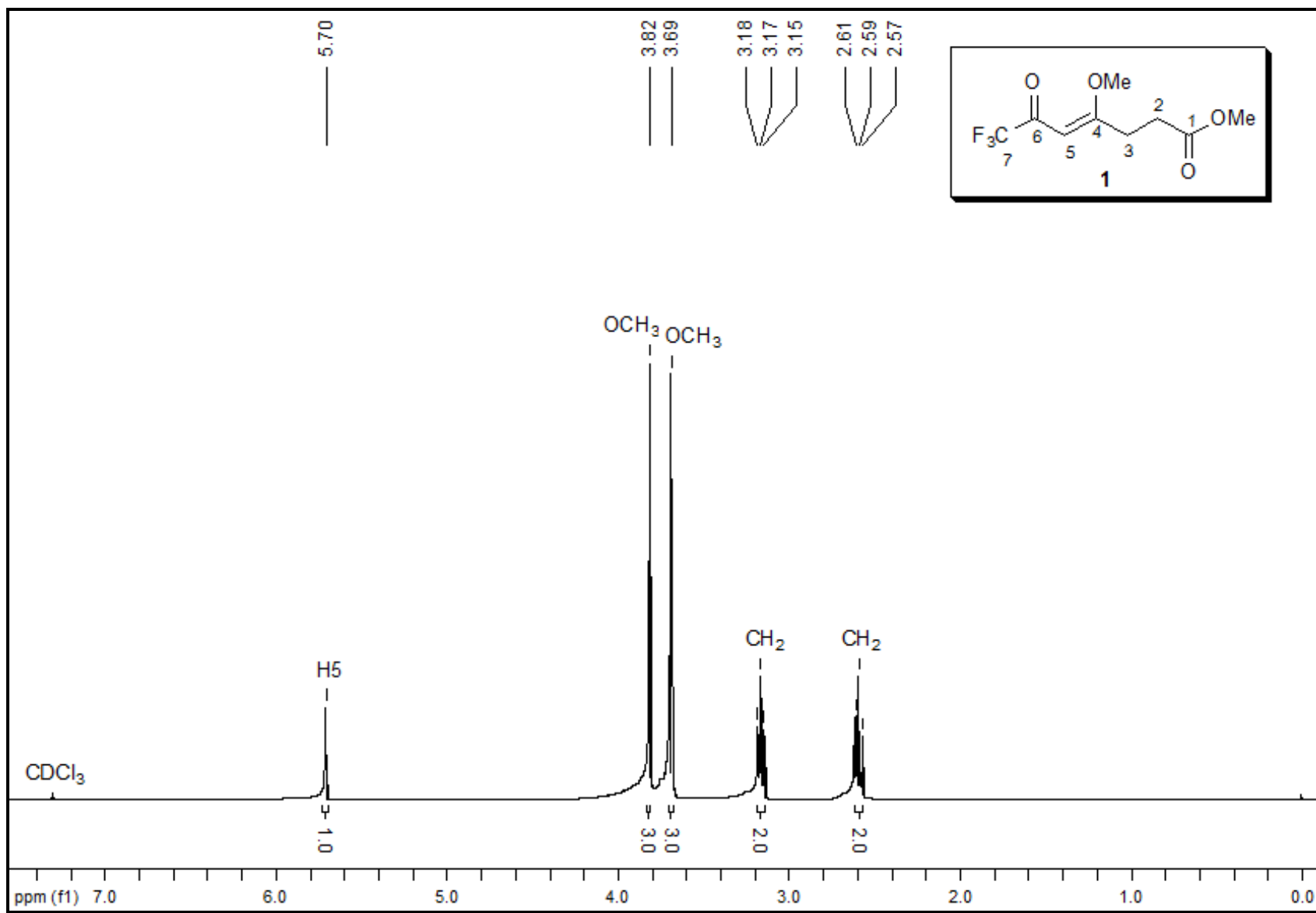


Figura 10. Espectro de RMN ^1H do 7,7,7-trifluór-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 1 em CDCl_3 .

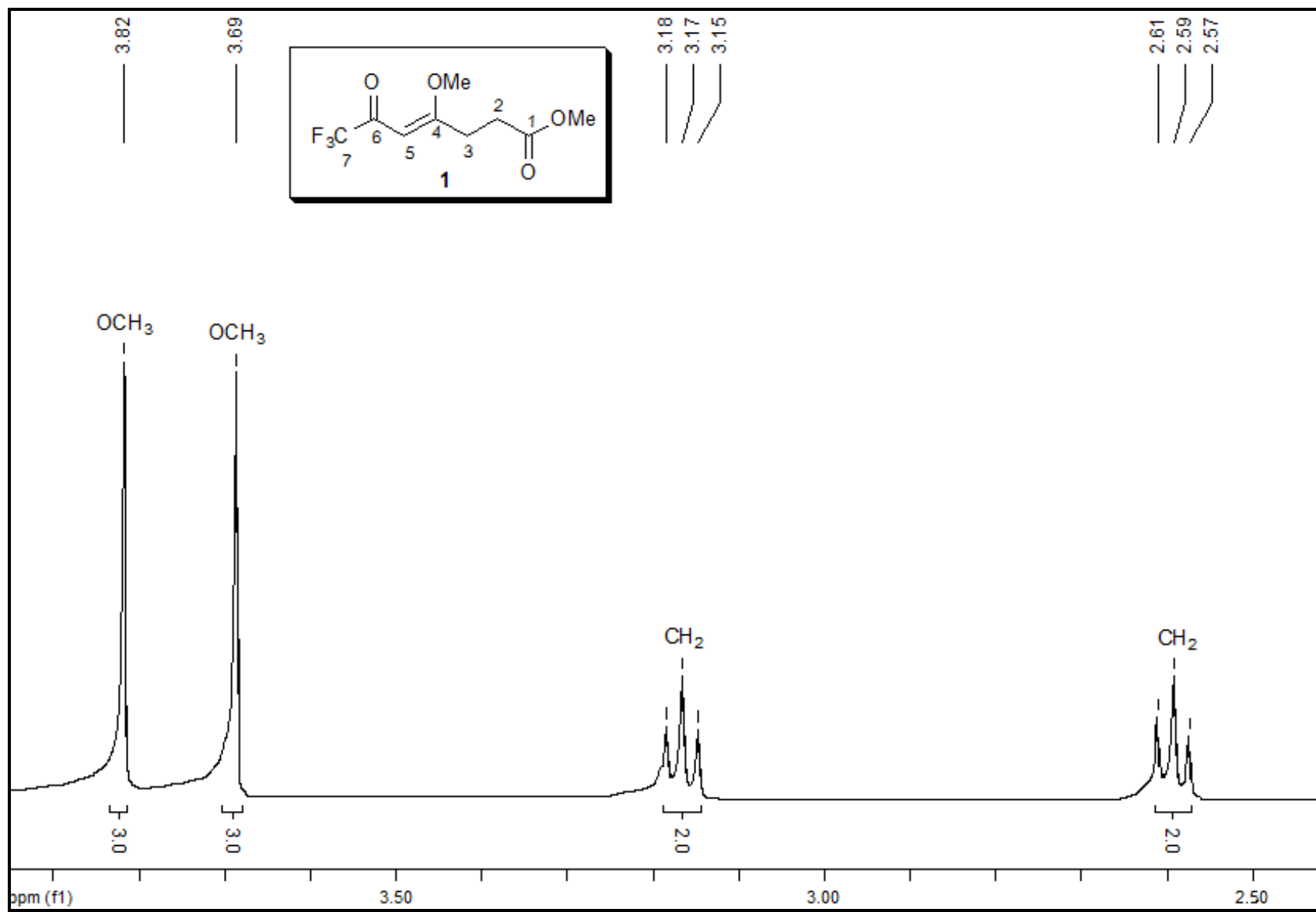


Figura 11. Espectro de RMN^1H do 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **1** em CDCl_3 , expansão entre 2,4 – 4 ppm.

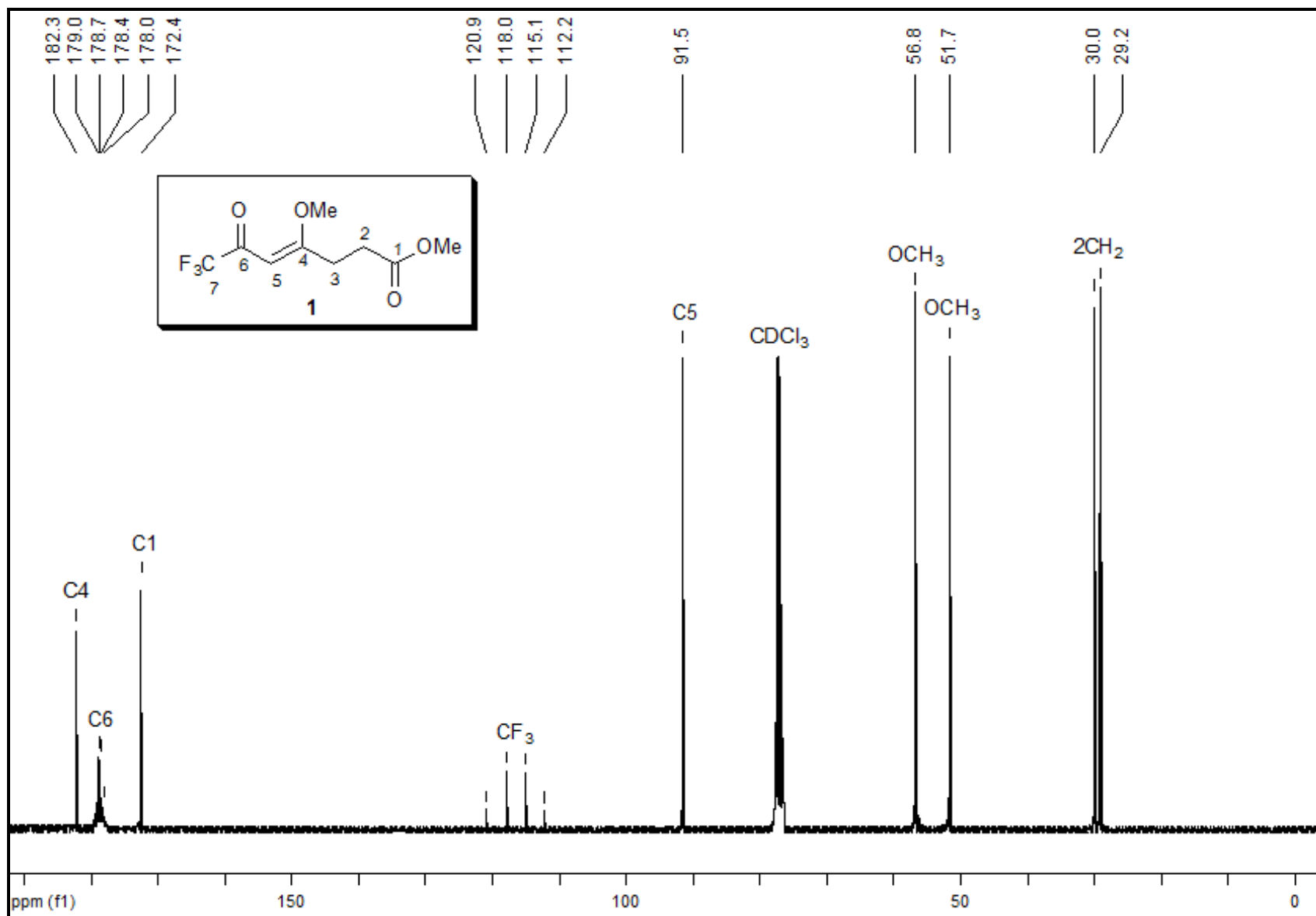


Figura 12. Espectro de RMN¹³C do 7,7,7-trifluór-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 1 em CDCl₃.

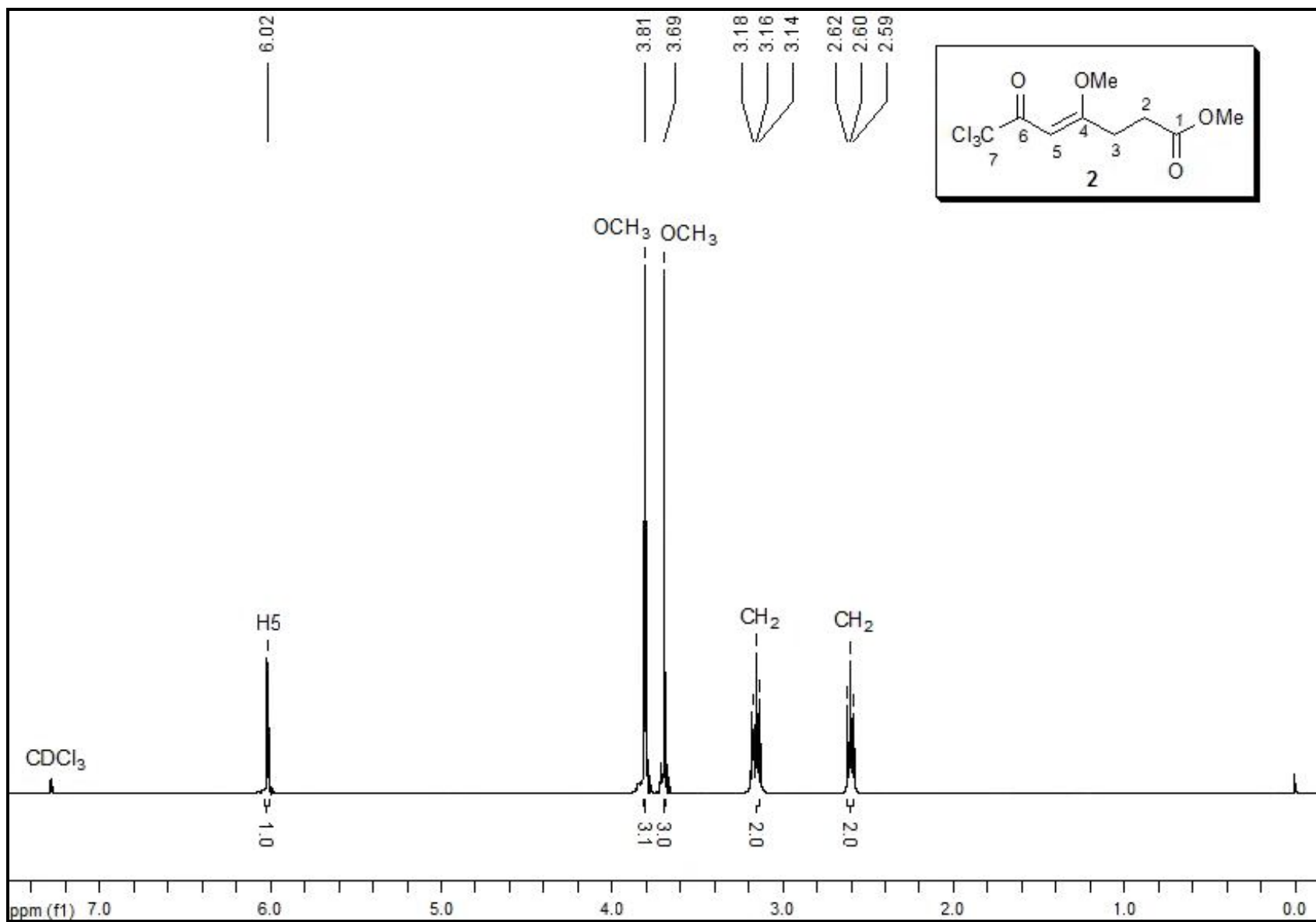


Figura 13. Espectro de RMN^1H do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 2 em CDCl_3 .

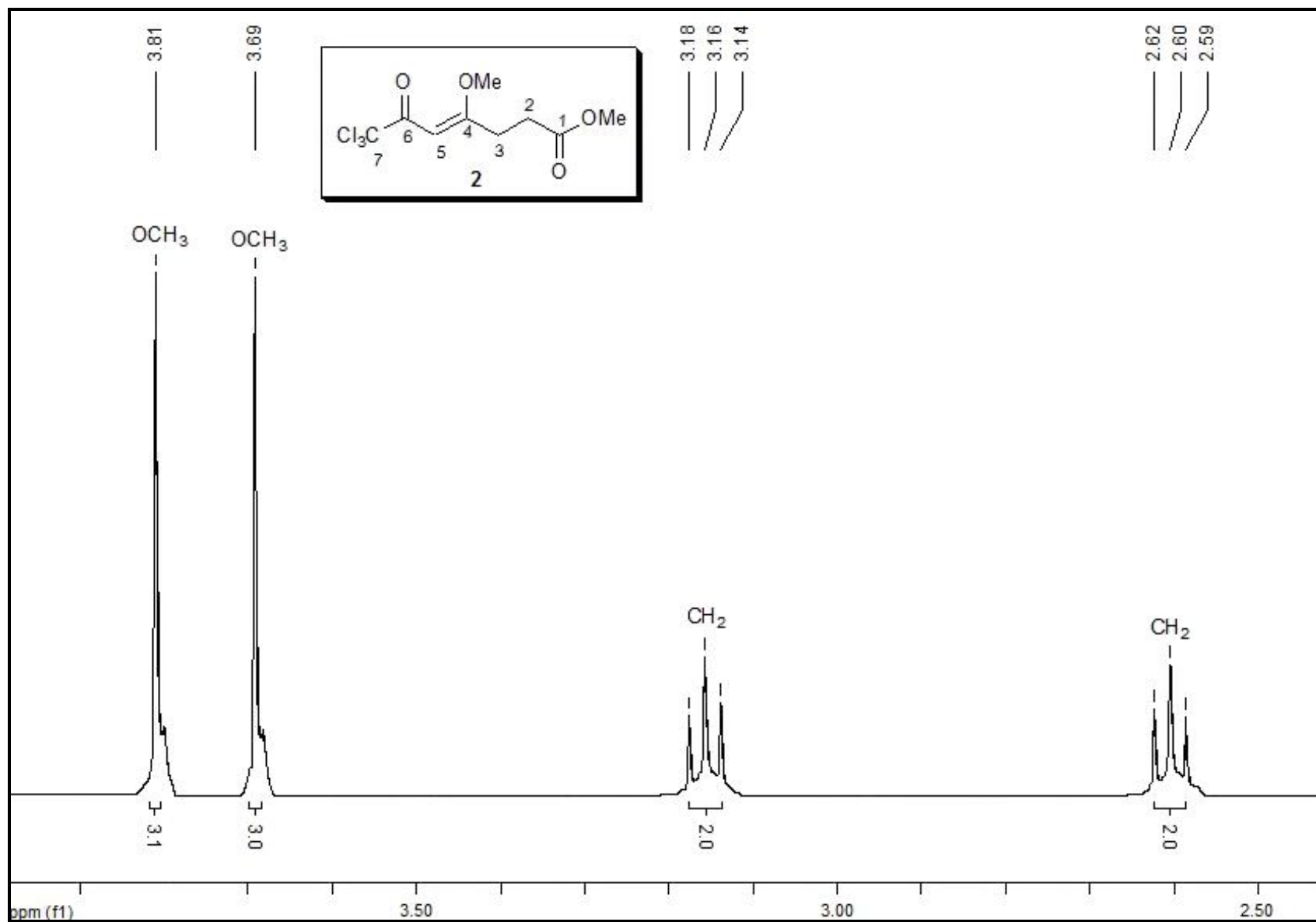


Figura 14. Espectro de RMN^1H do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila 2 em CDCl_3 , expansão entre 2,4 – 3,9 ppm.

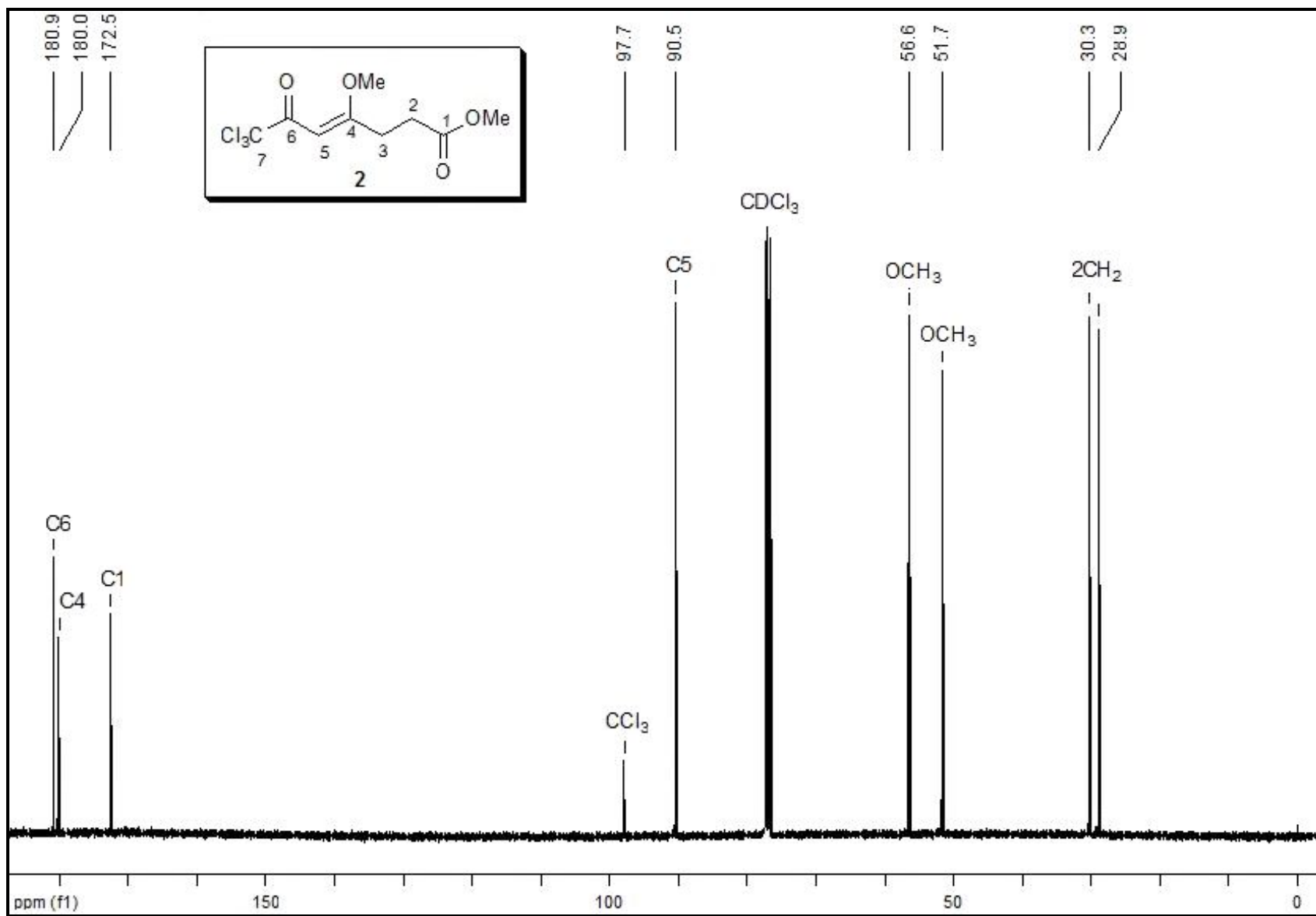


Figura 15. Espectro de RMN^{13}C do 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **2** em CDCl_3 .

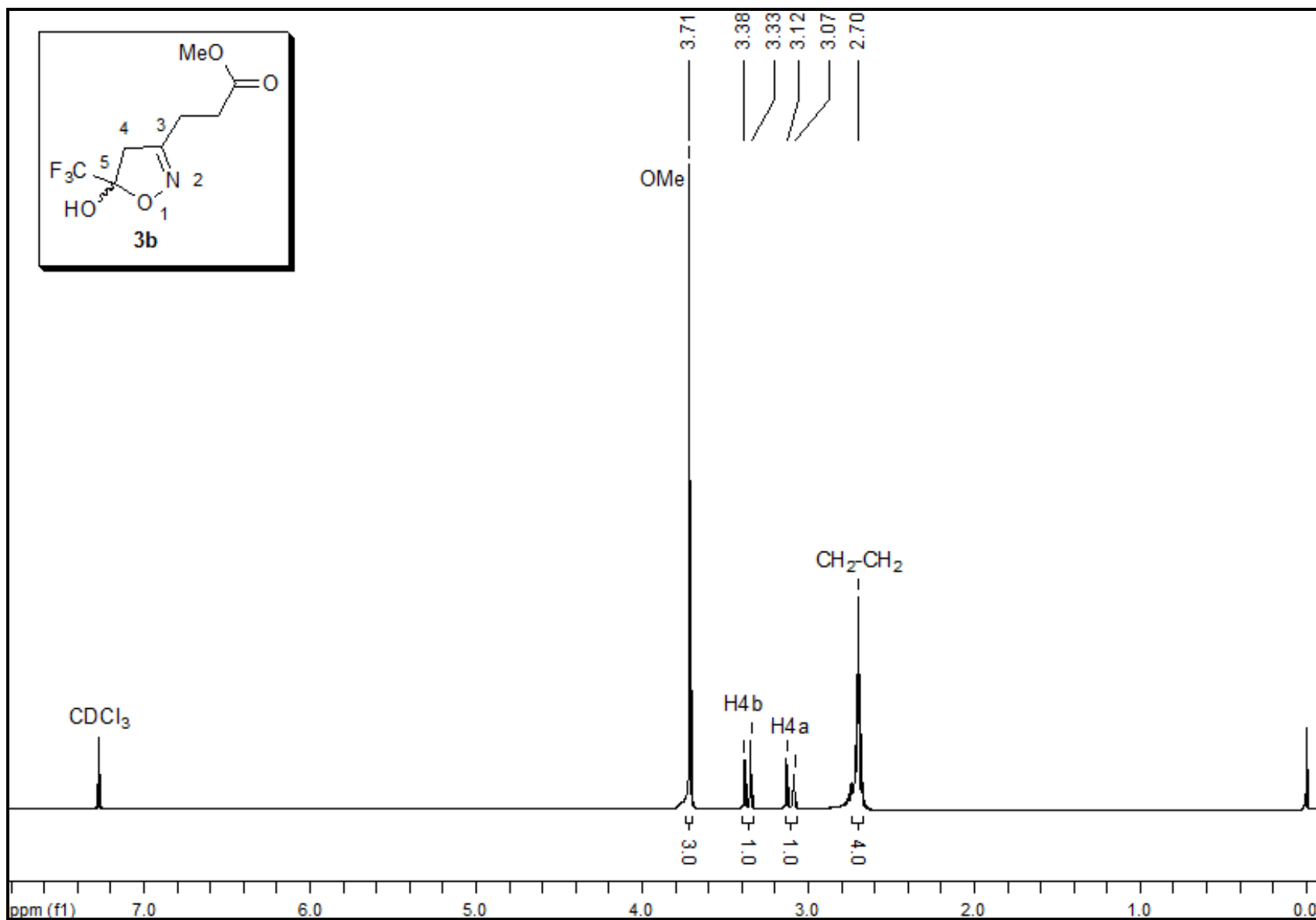


Figura 16. Espectro de RMN ^1H do 3-(5-hidroxi-5-(trifluormetil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila **3b** em CDCl_3 .

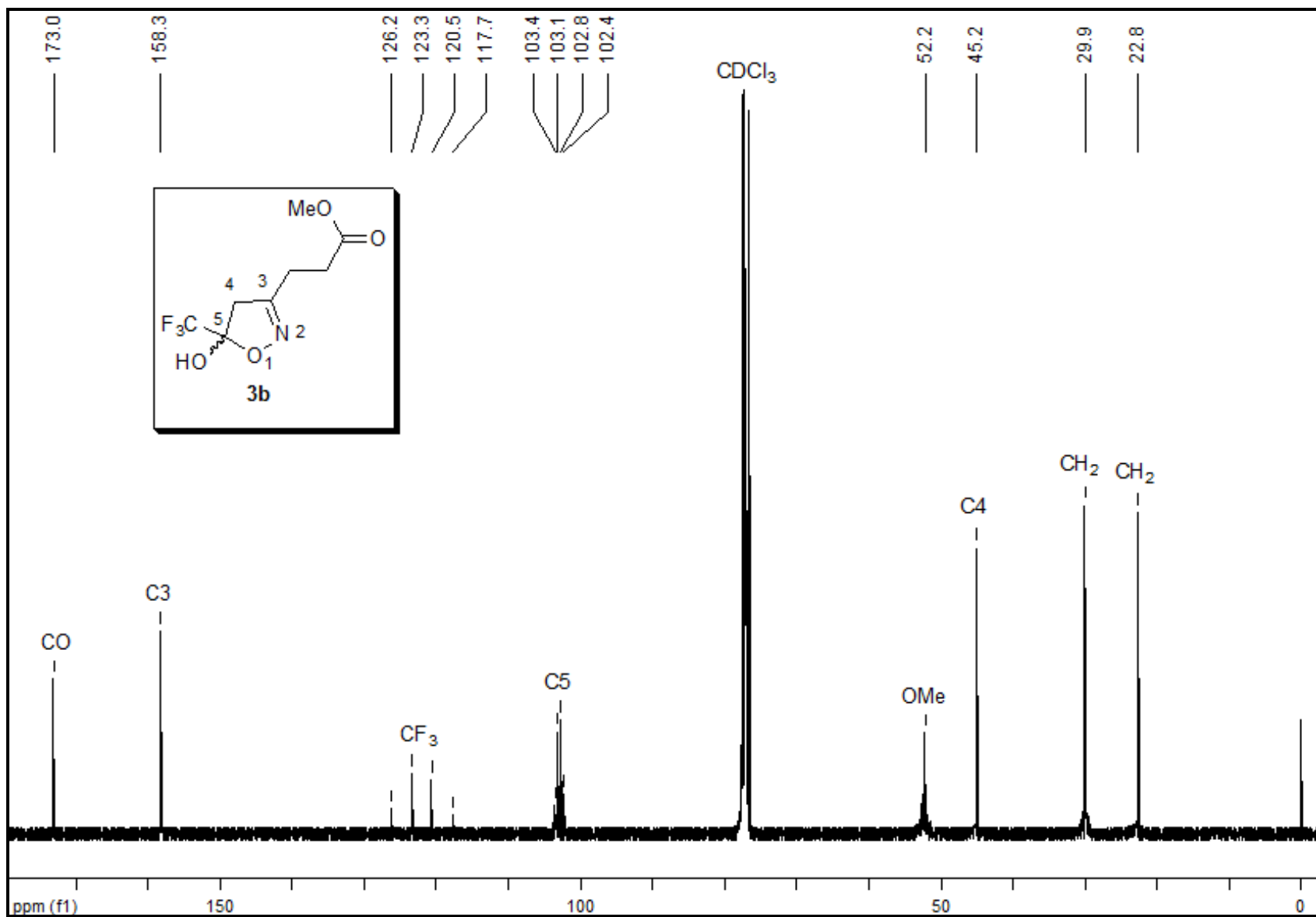


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(5-hidroxi-5-(trifluorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila **3b** em CDCl_3 .

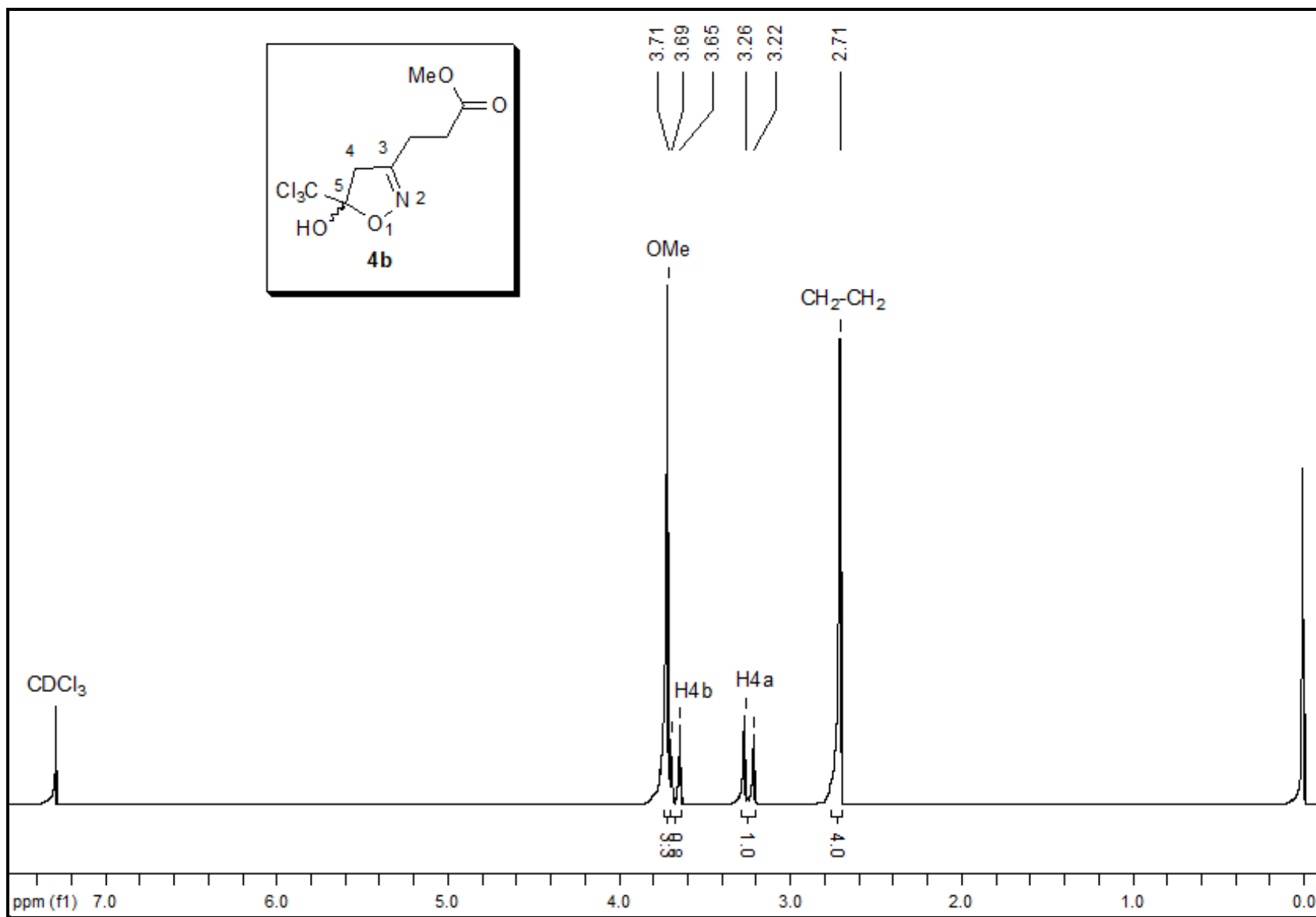


Figura 18. Espectro de RMN^1H do 3-(5-hidroxi-5-(triclorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila **4b** em CDCl_3 .

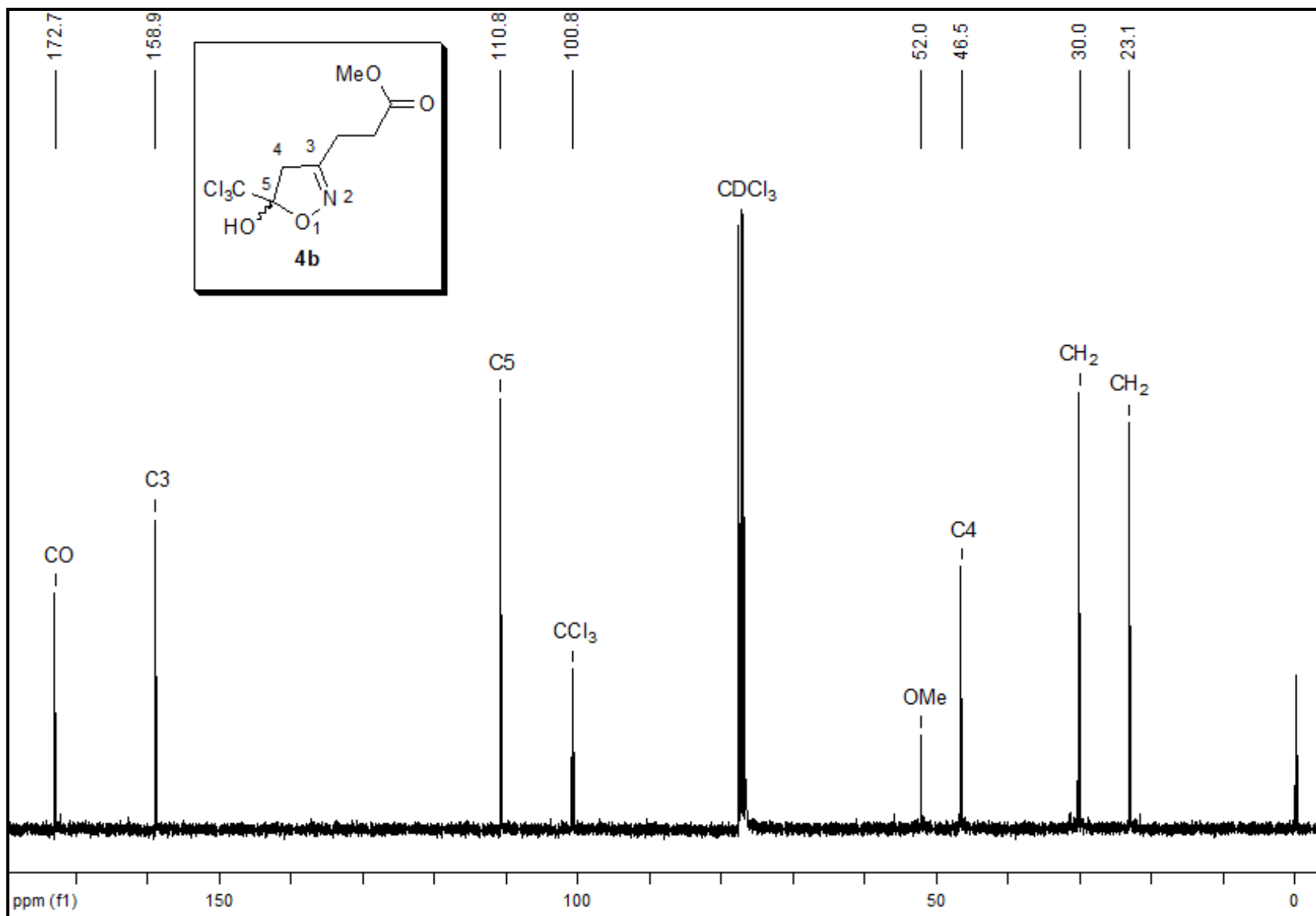


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(5-hidroxi-5-(triclormetil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila **4b** em CDCl_3 .

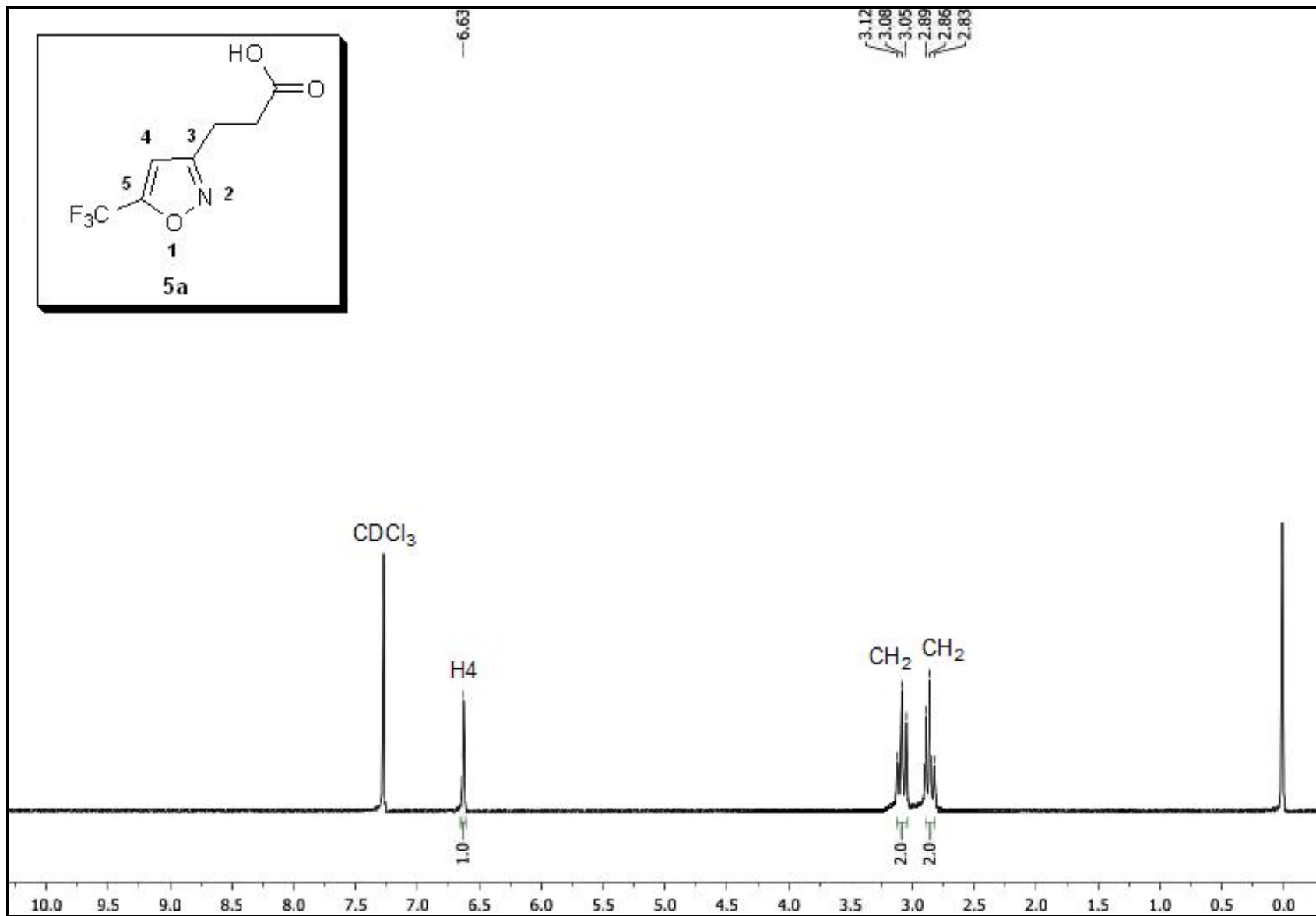


Figura 20. Espectro de RMN^1H do ácido 3-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il) propanóico **5a** em CDCl_3 .

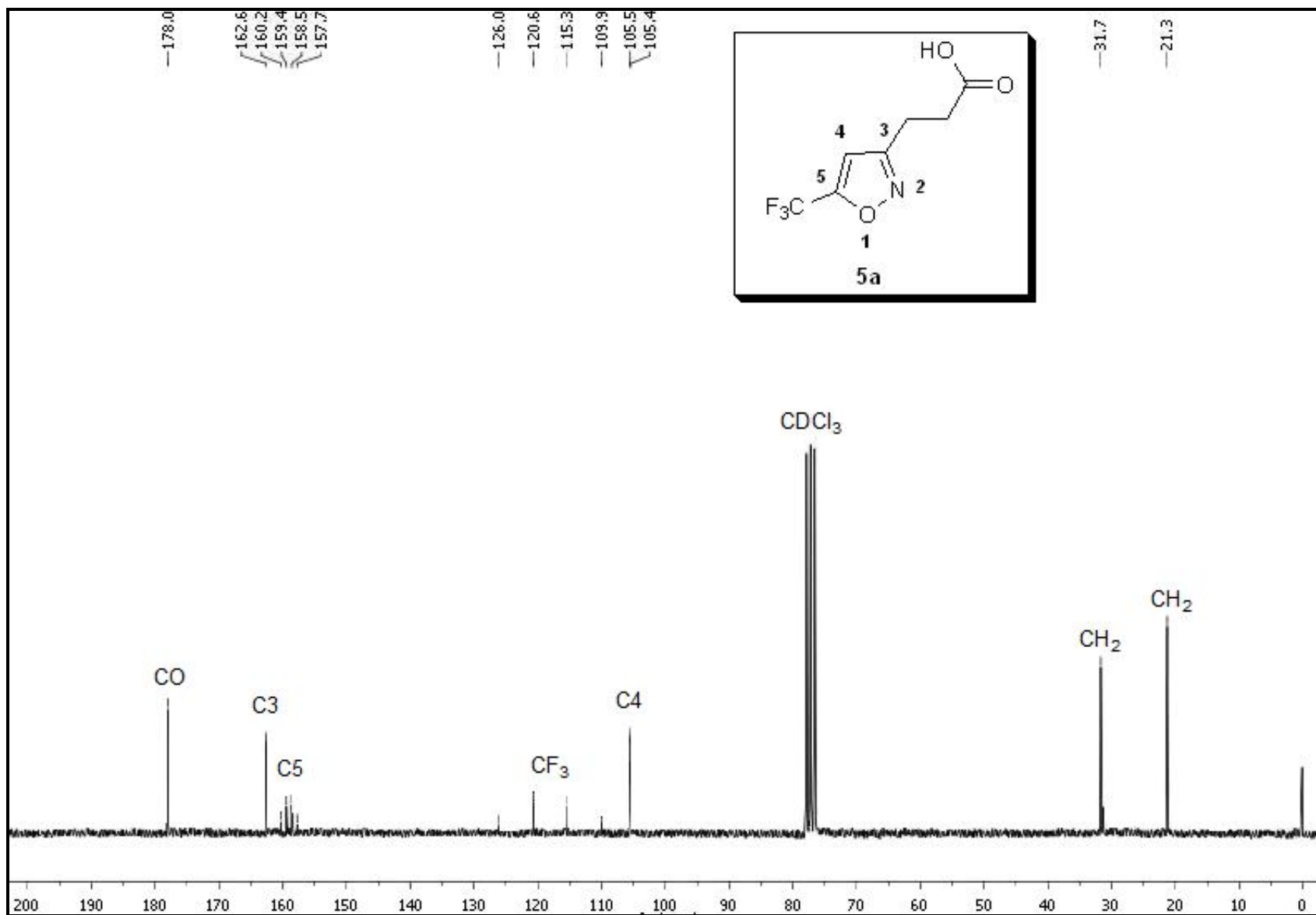


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do ácido 3-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il) propanóico **5a** em CDCl_3 .

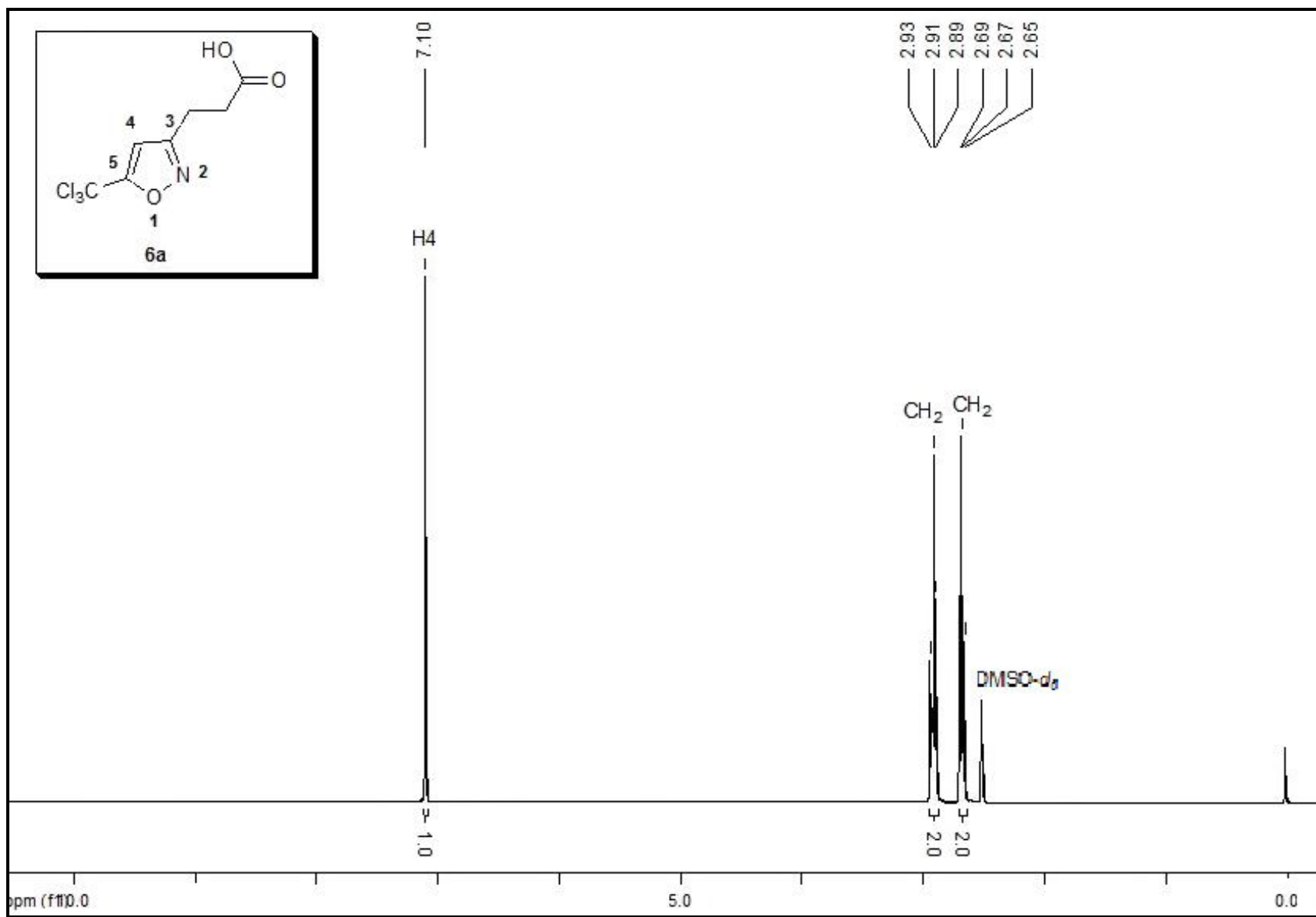


Figura 22. Espectro de RMN^1H do ácido 3-(5-(triclormetil)isoxazol-3-il) propanóico **6a** em $\text{DMSO-}d_6$.

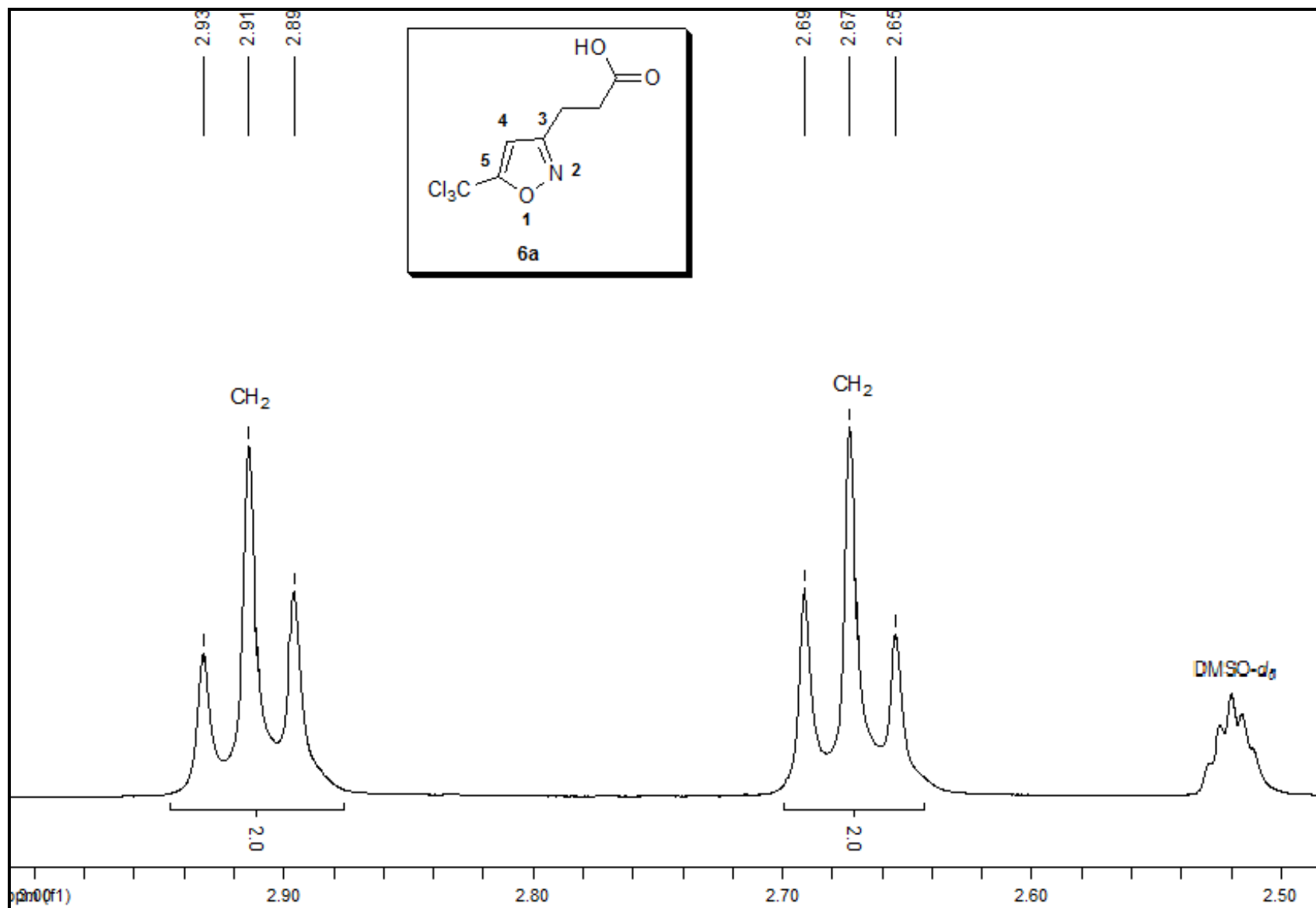


Figura 23. Espectro de RMN^1H do ácido 3-(5-(triclormetil)isoxazol-3-il) propanóico **6a** em $\text{DMSO-}d_6$, expansão entre 2,48 – 3 ppm.

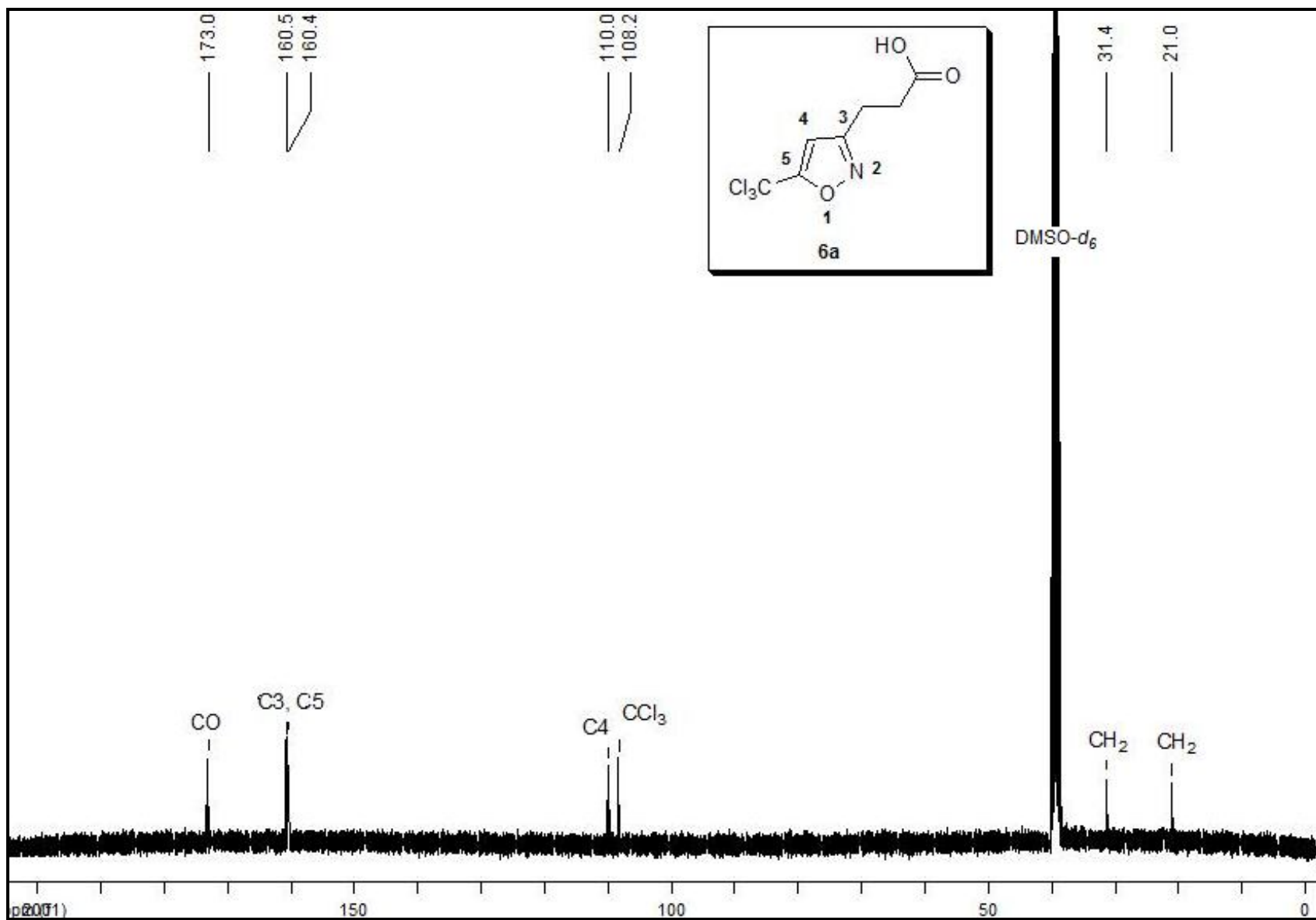


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do ácido 3-(5-(triclorometil)isoxazol-3-il) propanóico **6a** em $\text{DMSO-}d_6$.

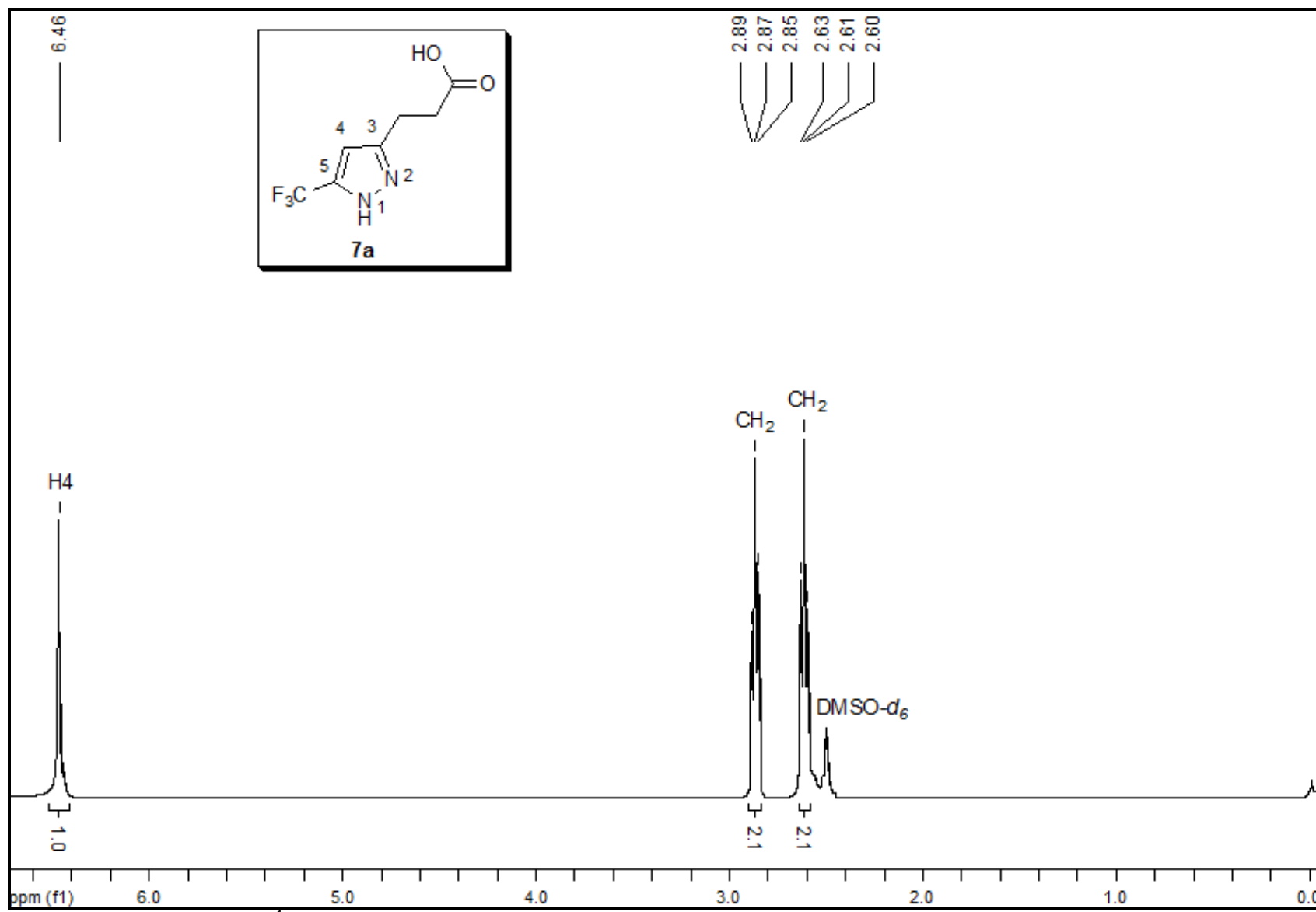


Figura 25. Espectro de RMN¹H do ácido 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanóico **7a** em $\text{DMSO-}d_6$.

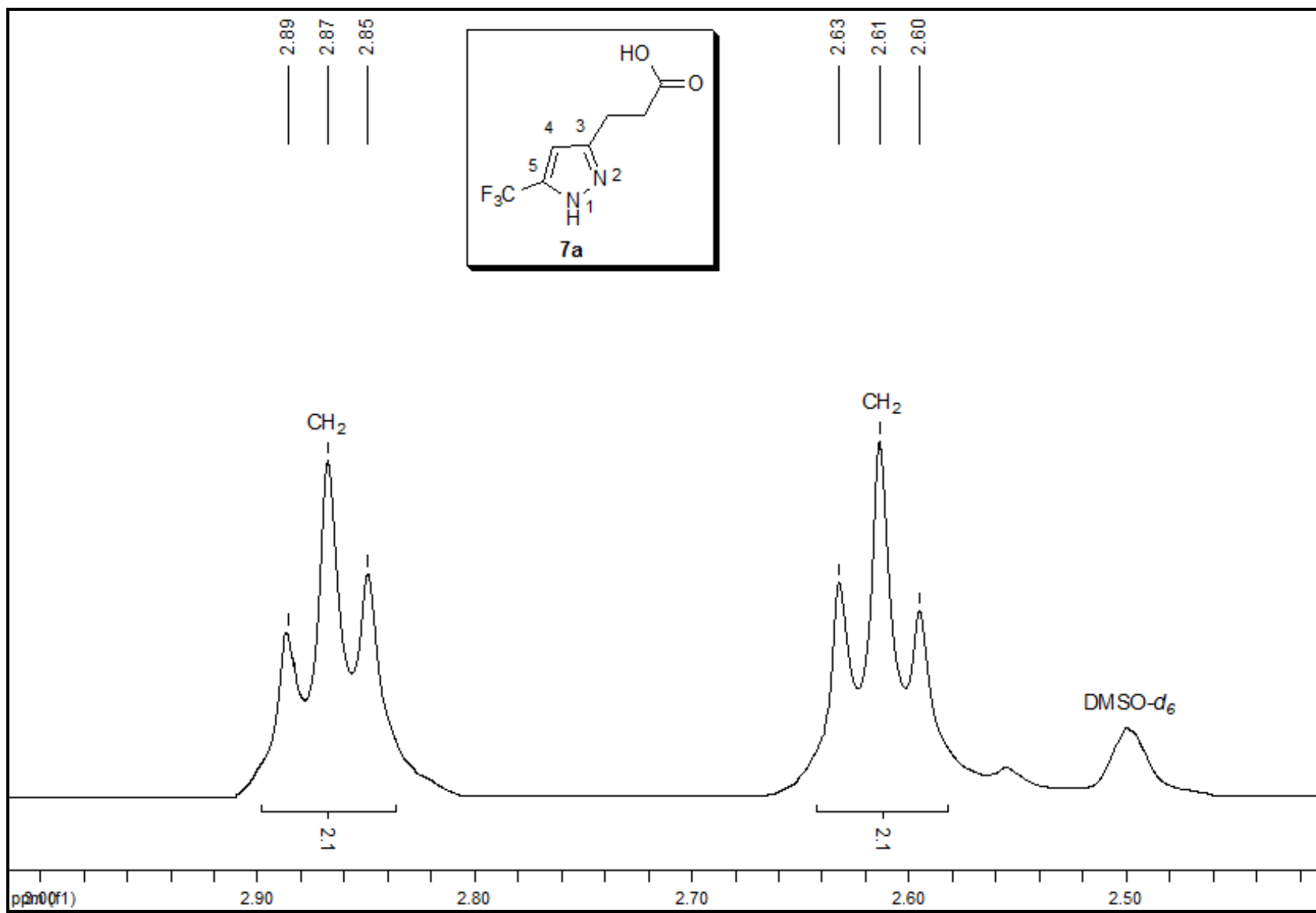


Figura 26. Espectro de RMN^1H do ácido 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanóico **7a** em $\text{DMSO-}d_6$, expansão entre 2,46 – 2,98 ppm.

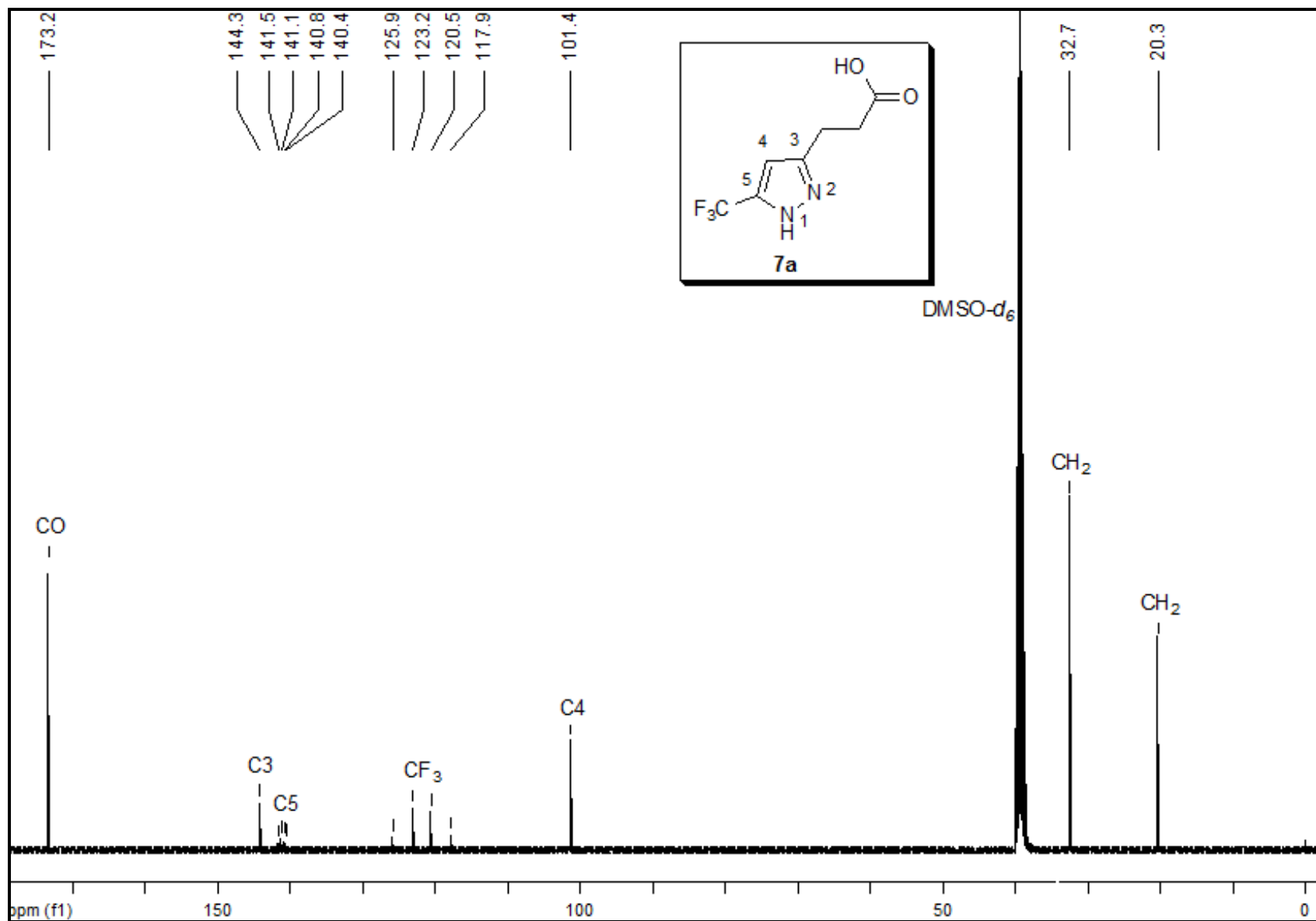


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C do ácido 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanóico **7a** em $\text{DMSO-}d_6$.

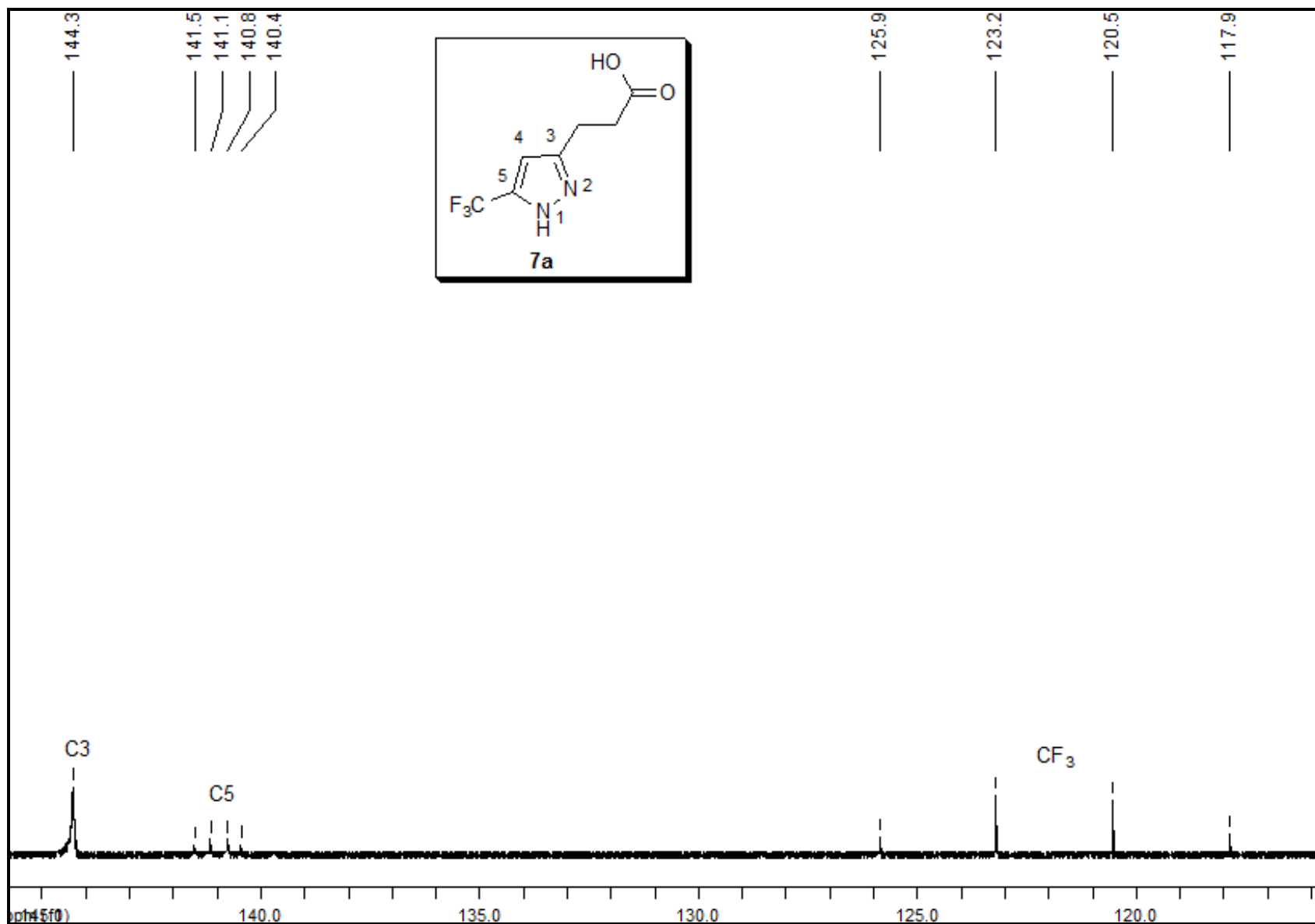


Figura 28. Espectro de RMN^{13}C do ácido 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanóico **7a** em $\text{DMSO-}d_6$, expansão entre 115 – 145 ppm.

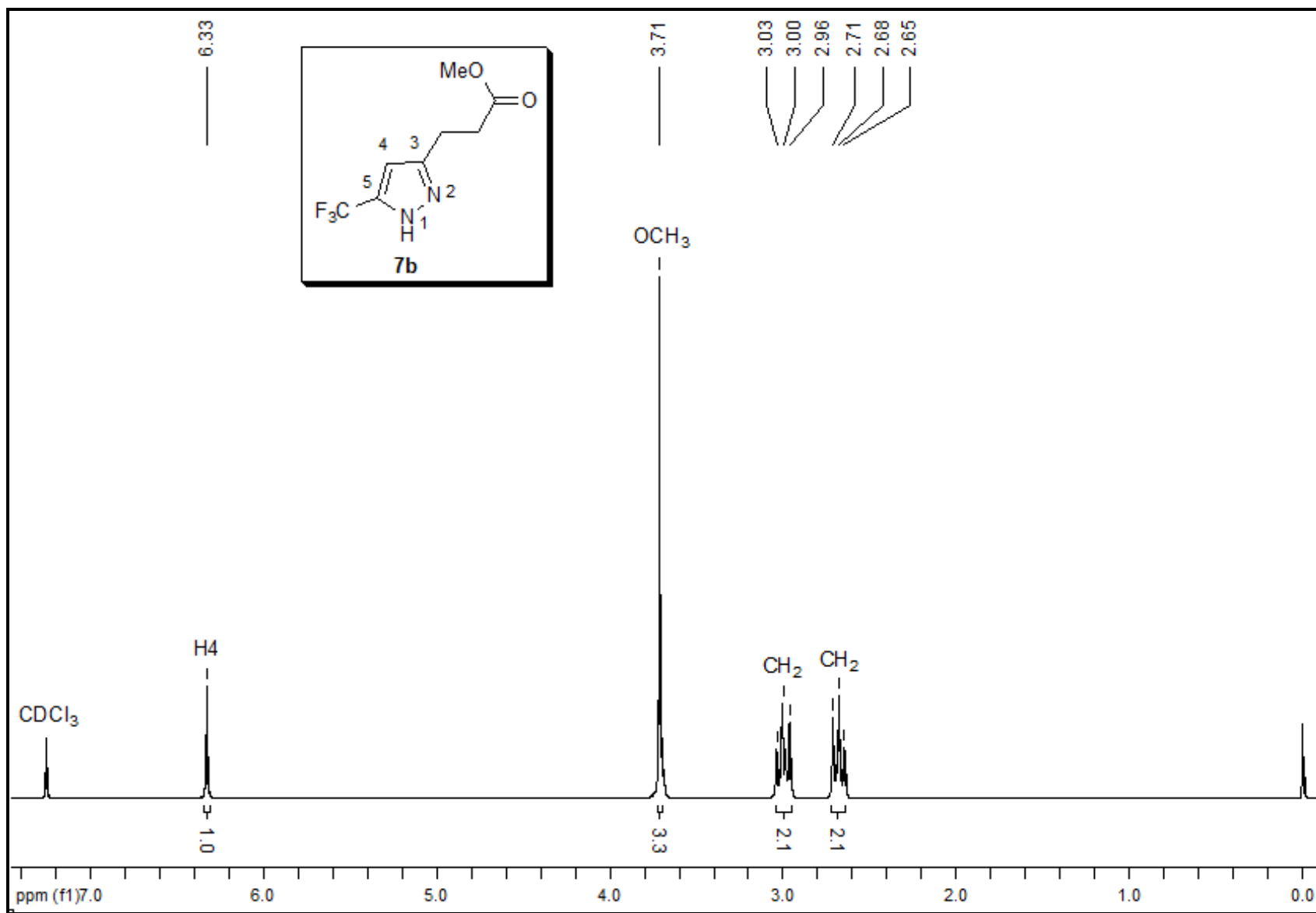


Figura 29. Espectro de RMN^1H do 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **7b** em CDCl_3 .

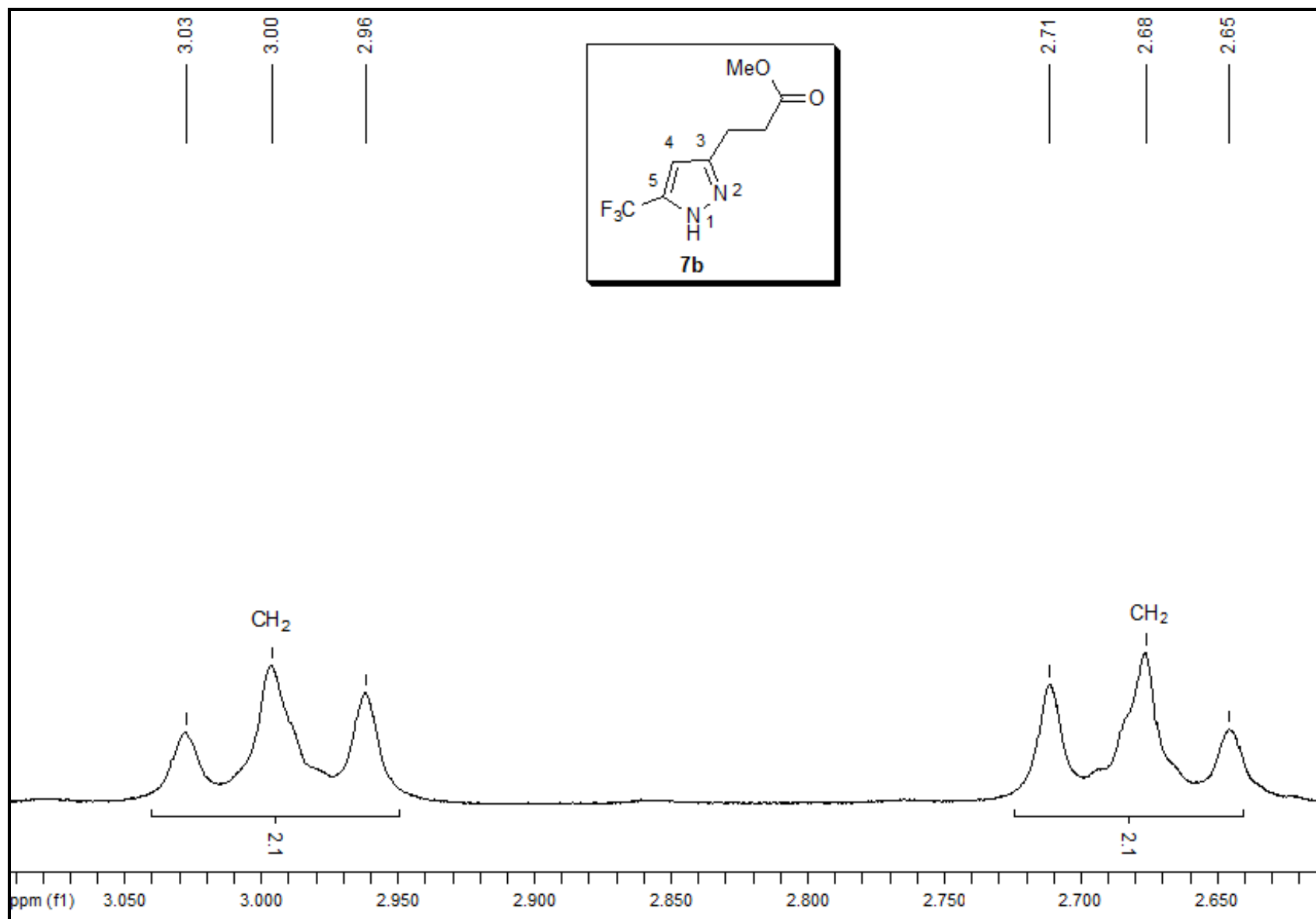


Figura 30. Espectro de RMN^1H do 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **7b** em CDCl_3 , expansão entre 2,6 – 3,1 ppm.

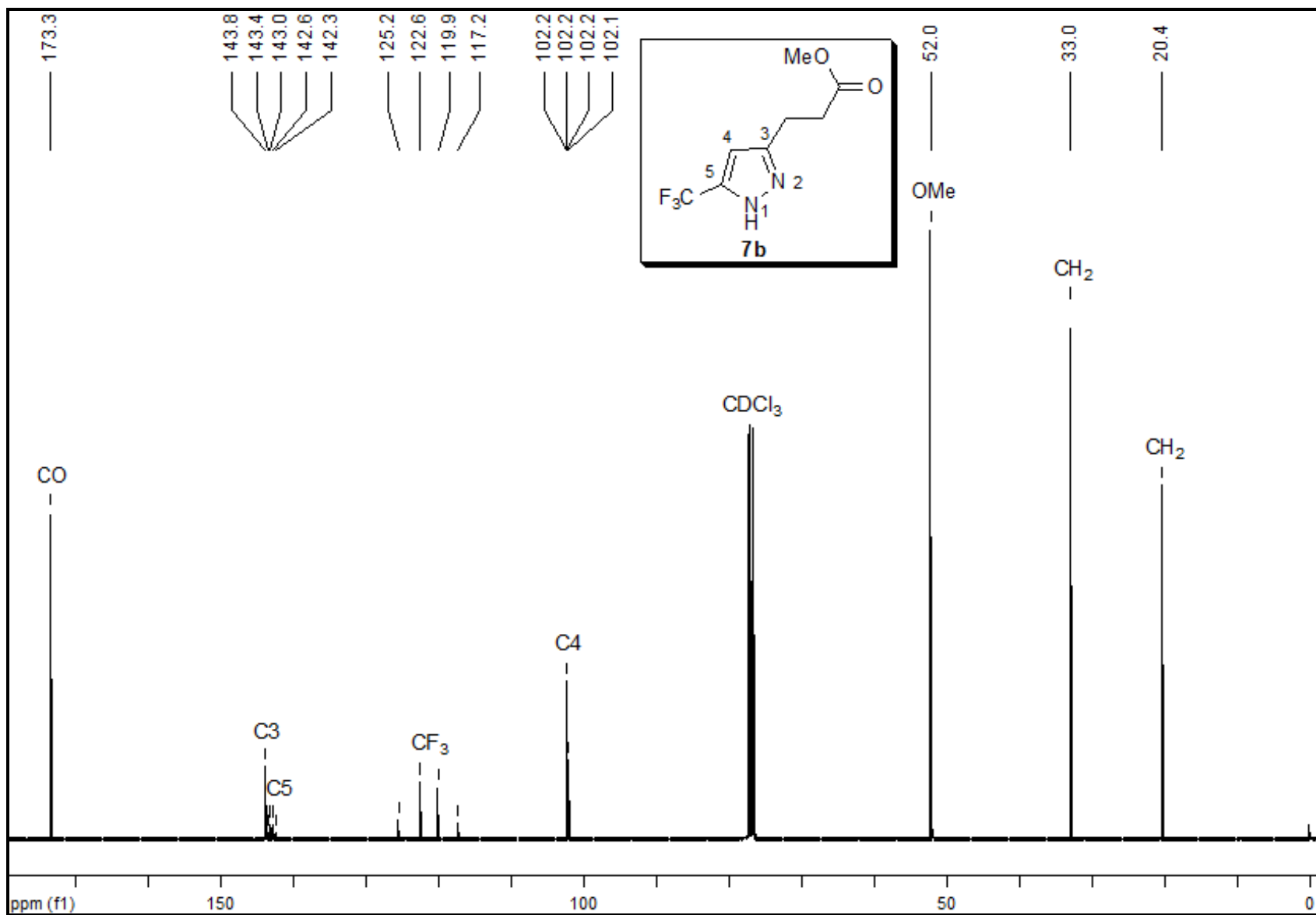


Figura 31. Espectro de RMN¹³C do 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **7b** em CDCl₃.

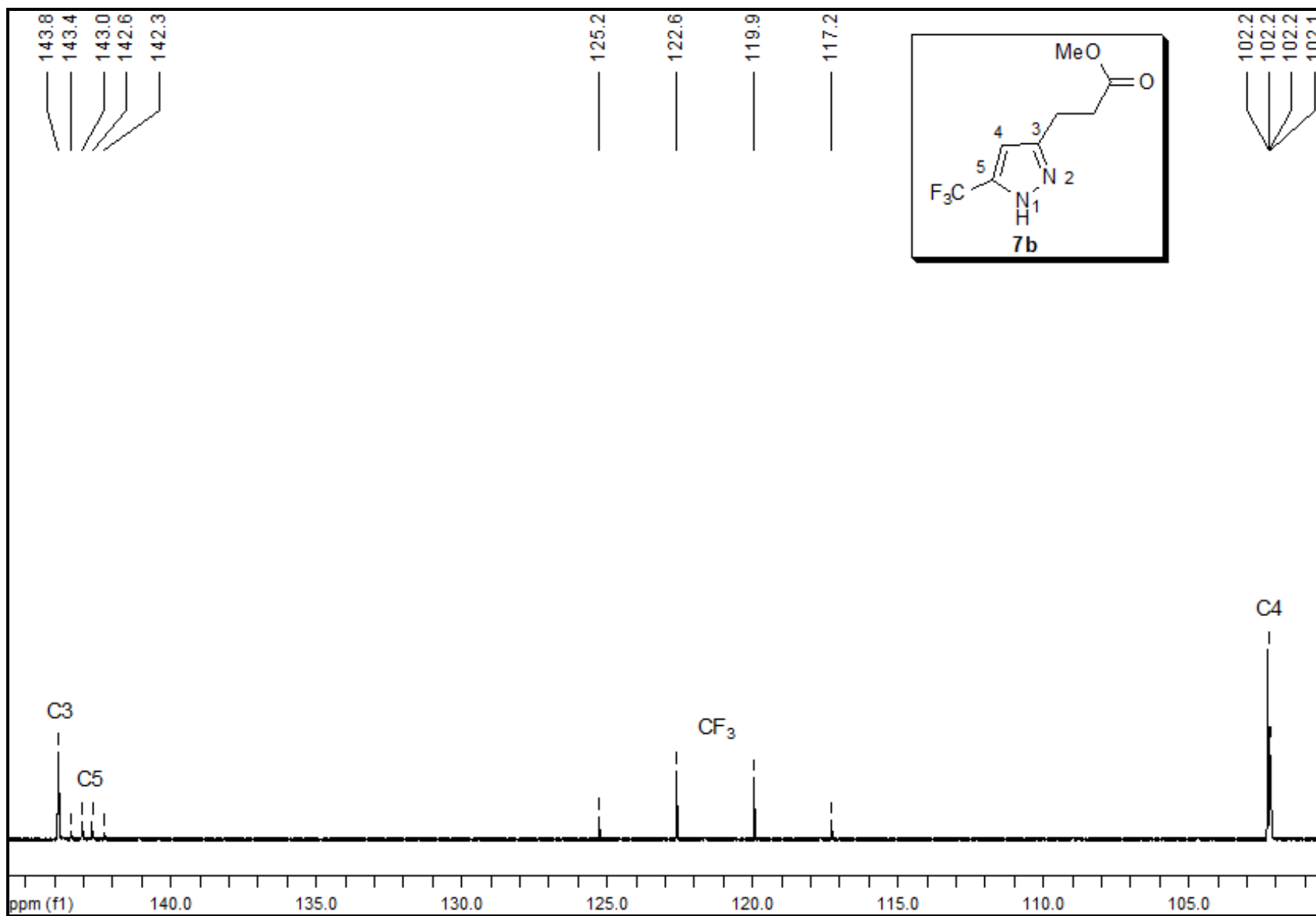


Figura 32. Espectro de RMN¹³C do 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **7b** em CDCl₃, expansão entre 100 – 145 ppm.

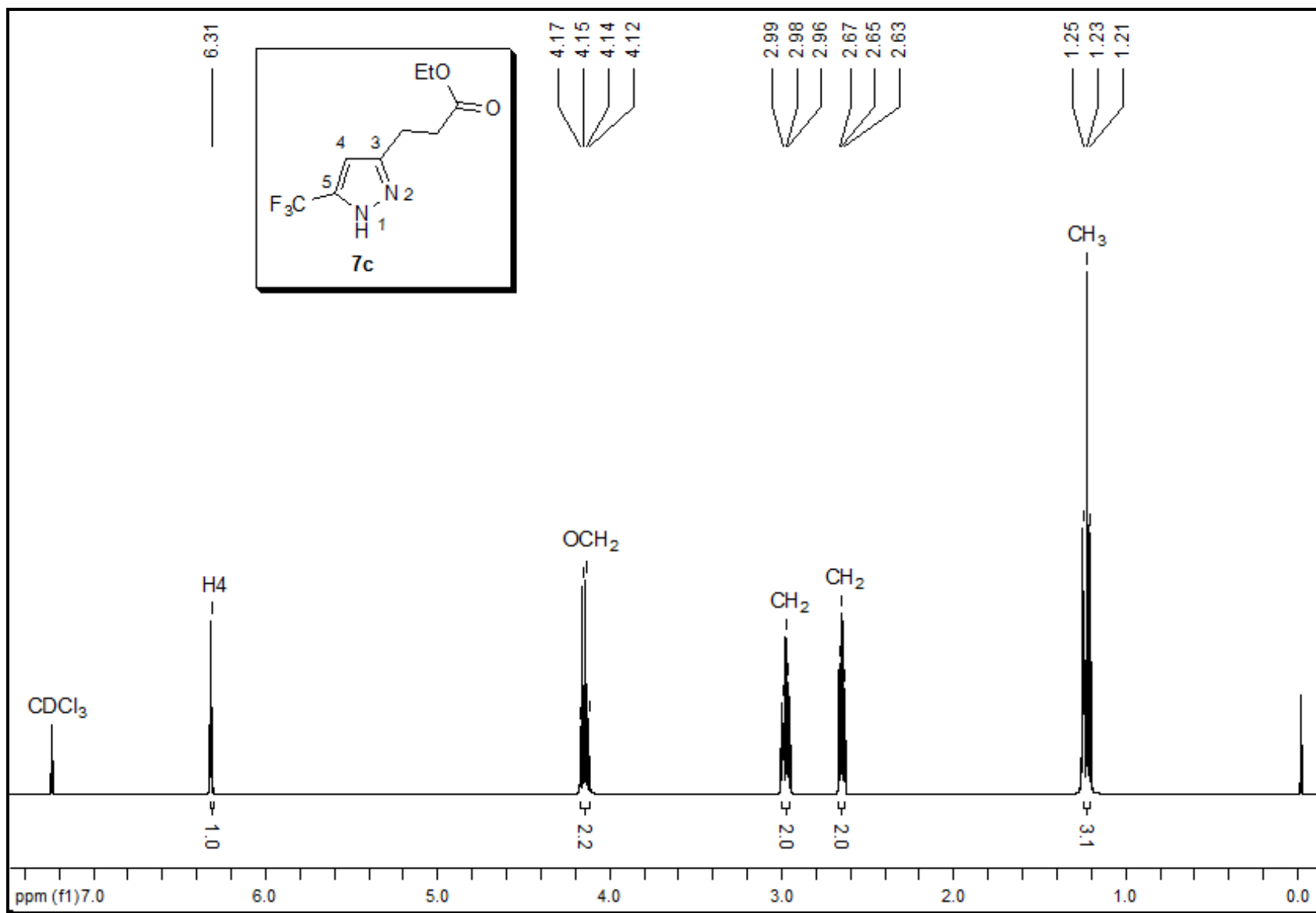


Figura 33. Espectro de RMN¹H do 3-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de etila **7c** em CDCl₃.

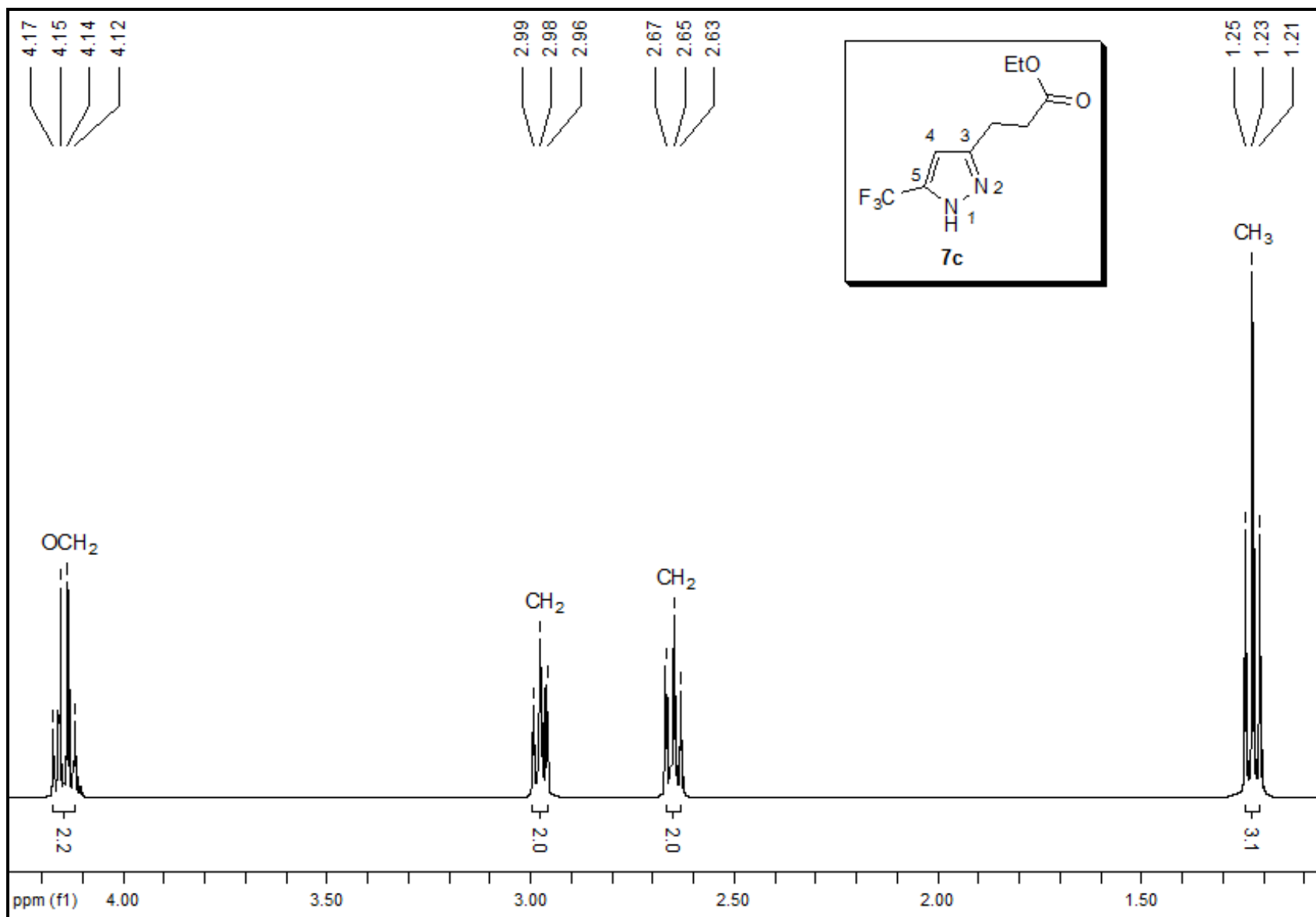


Figura 34. Espectro de RMN¹H do 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de etila **7c** em CDCl₃, expansão entre 1 – 4,3 ppm.

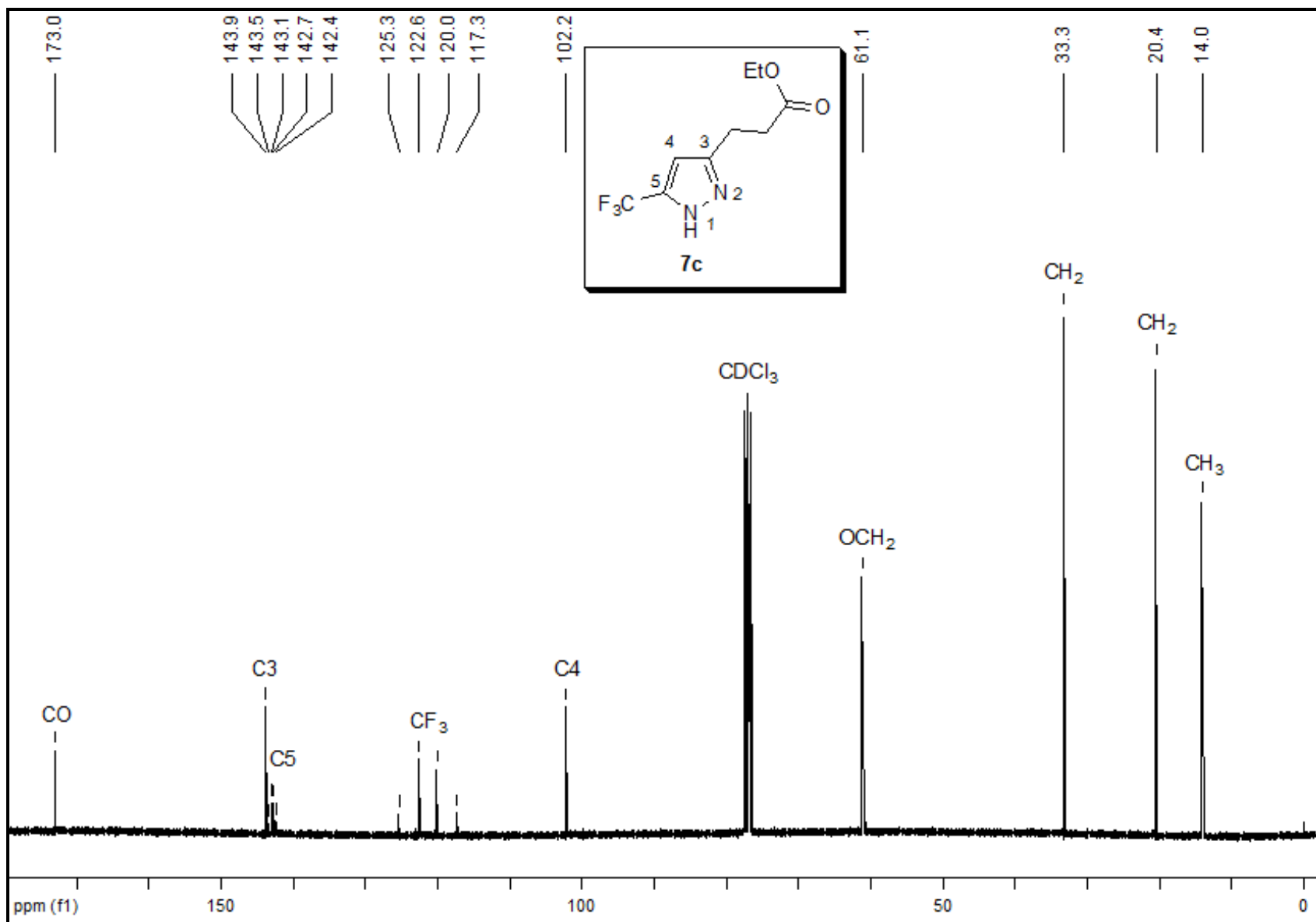


Figura 35. Espectro de RMN¹³C do 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de etila **7c** em CDCl₃.

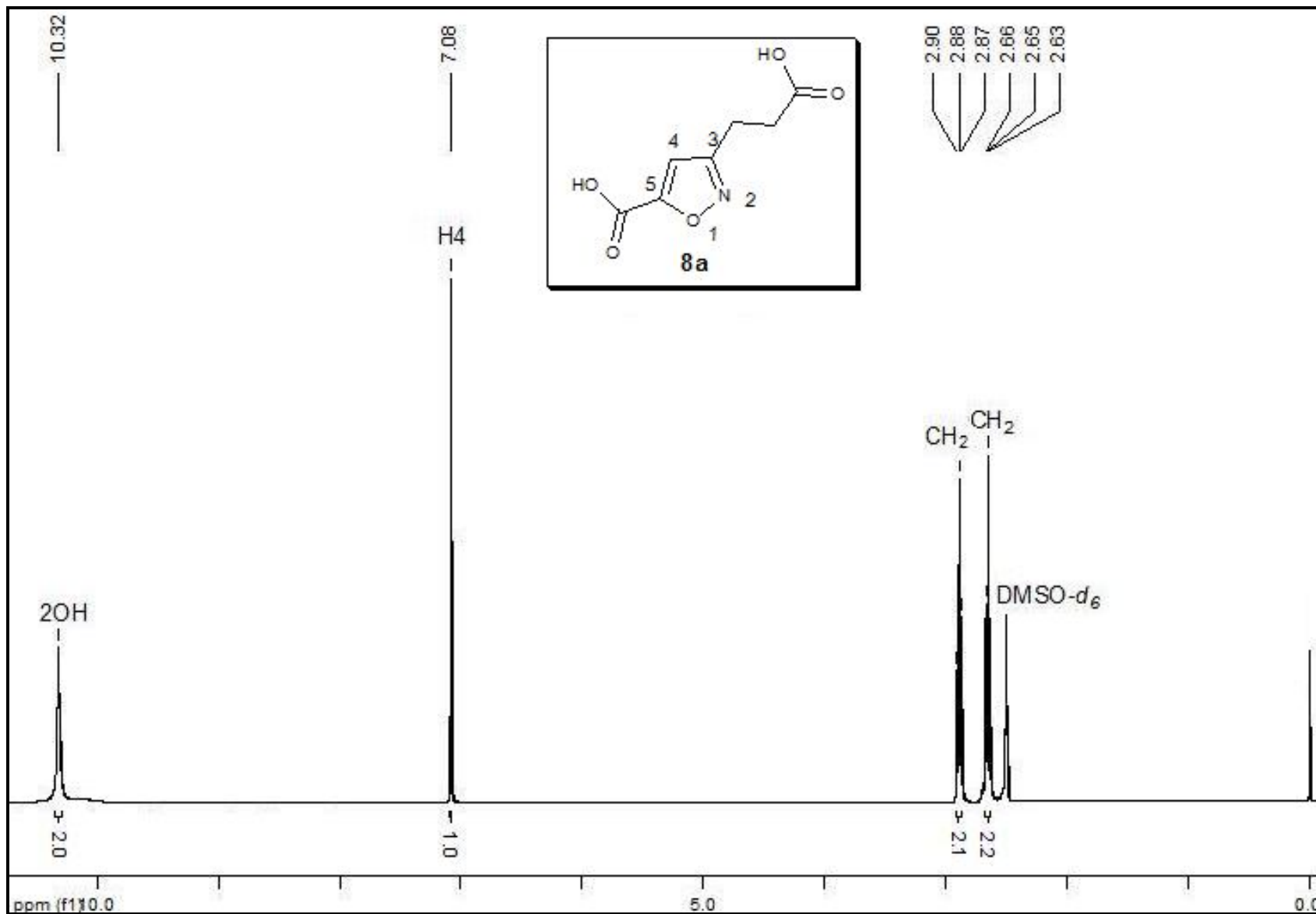


Figura 36. Espectro de RMN^1H do 3-(2-carboxietil)isoxazol-5-ácido carboxílico **8a** em $\text{DMSO-}d_6$.

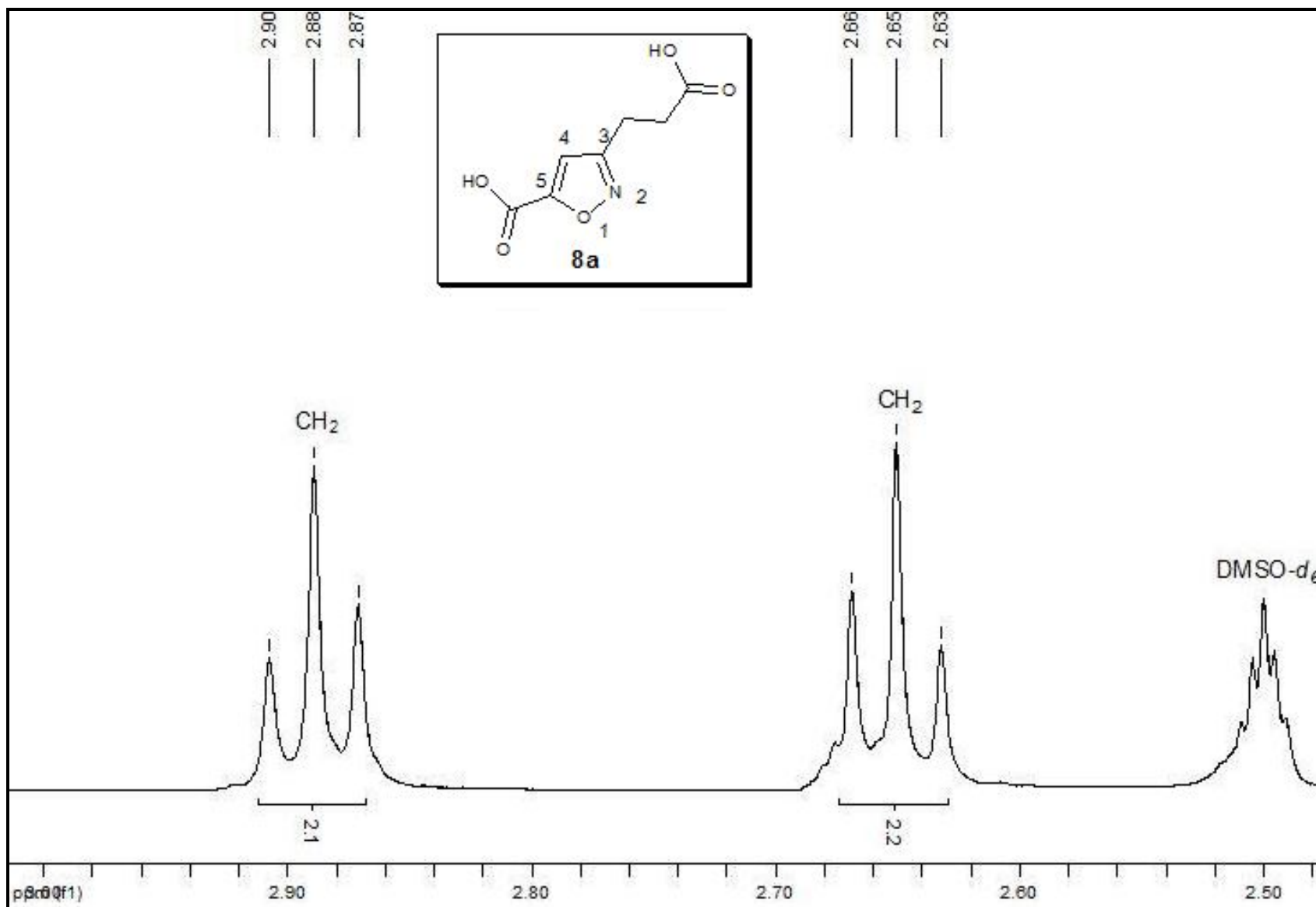


Figura 37. Espectro de RMN^1H do 3-(2-carboxietil)isoxazol-5-ácido carboxílico **8a** em $\text{DMSO-}d_6$, expansão entre 2,4 – 3 ppm.

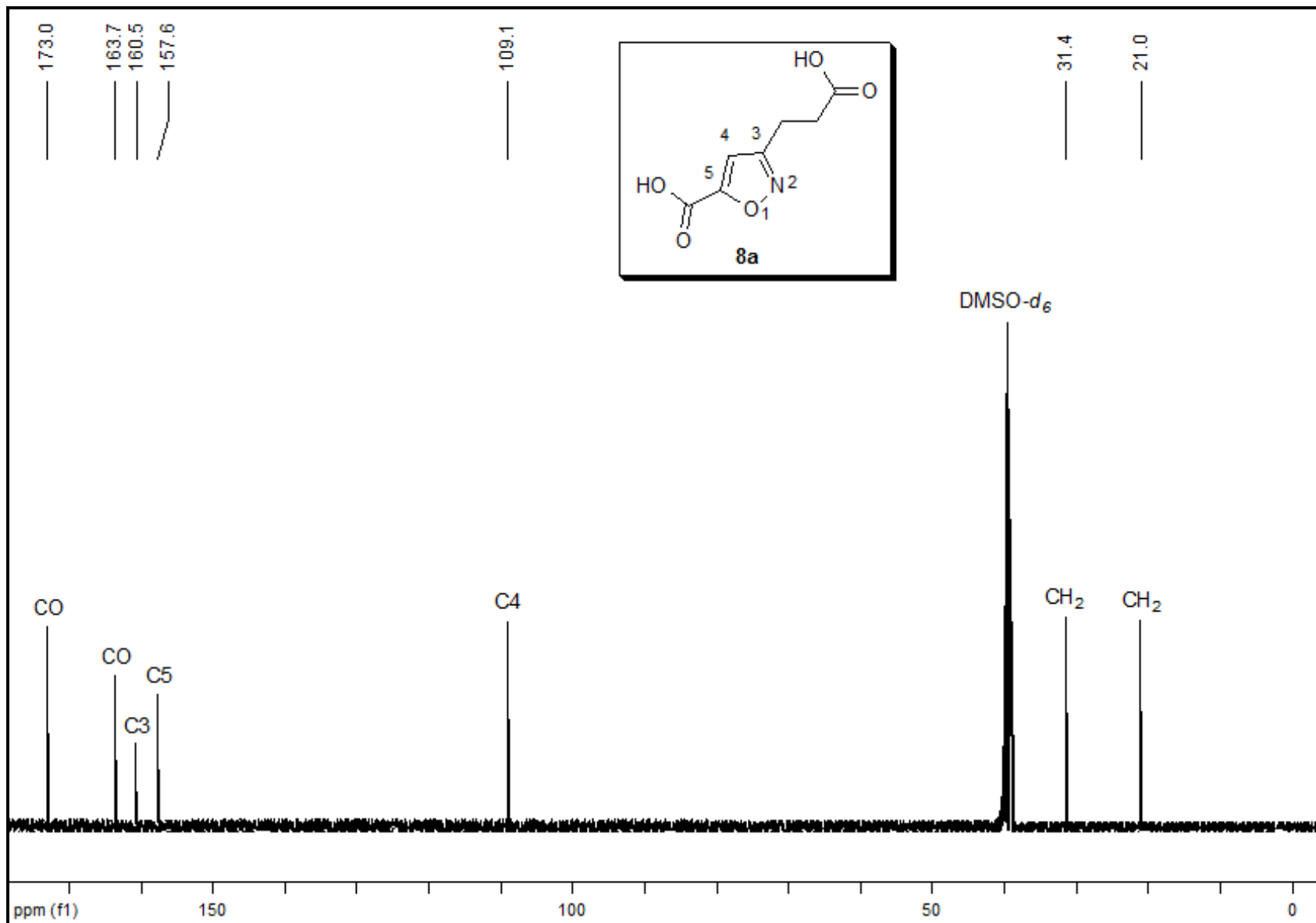


Figura 38. Espectro de RMN^{13}C do 3-(2-carboxietil)isoxazol-5-ácido carboxílico **8a** em $\text{DMSO-}d_6$.

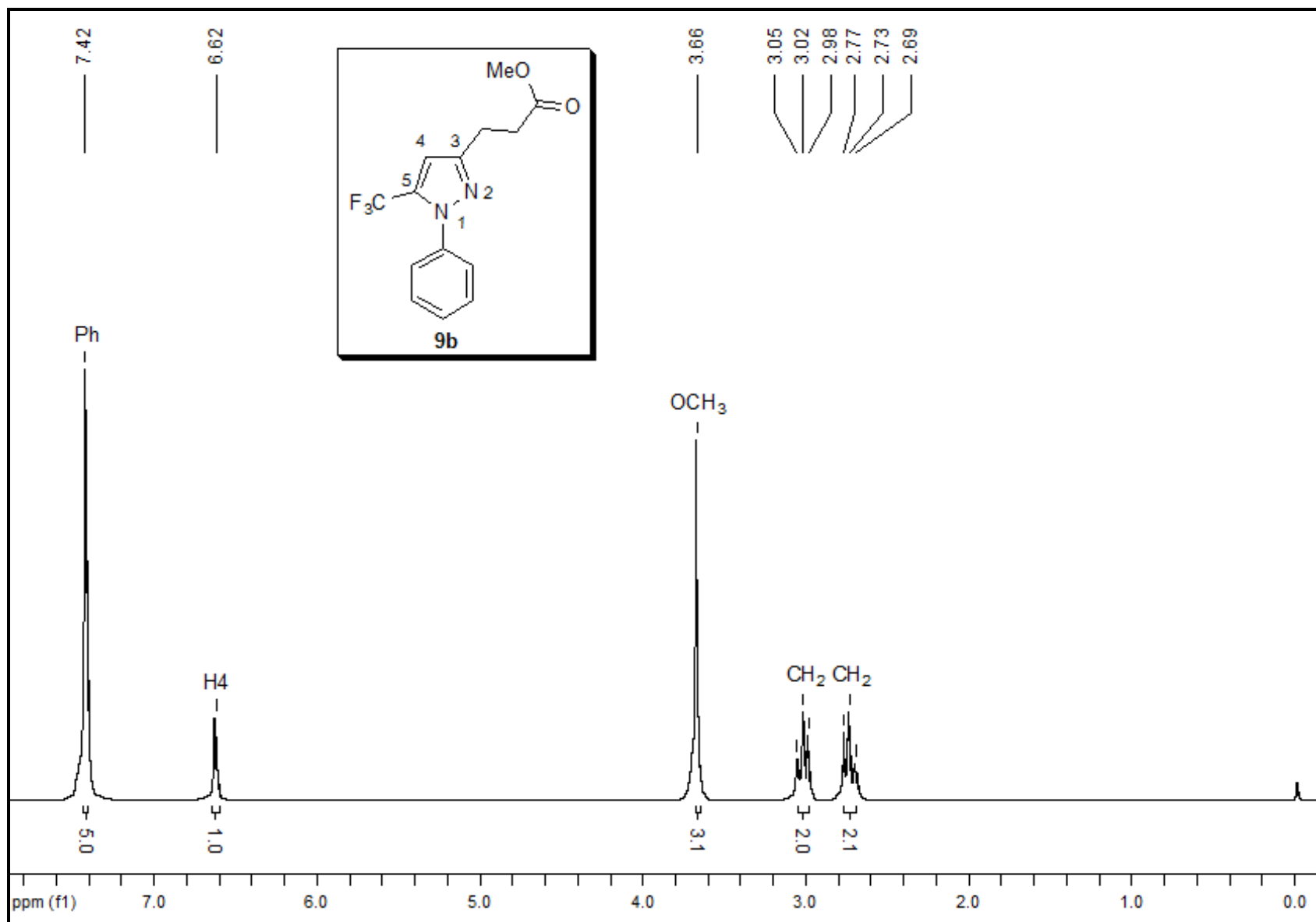


Figura 39. Espectro de RMN¹H do 3-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **9b** em CDCl_3 .

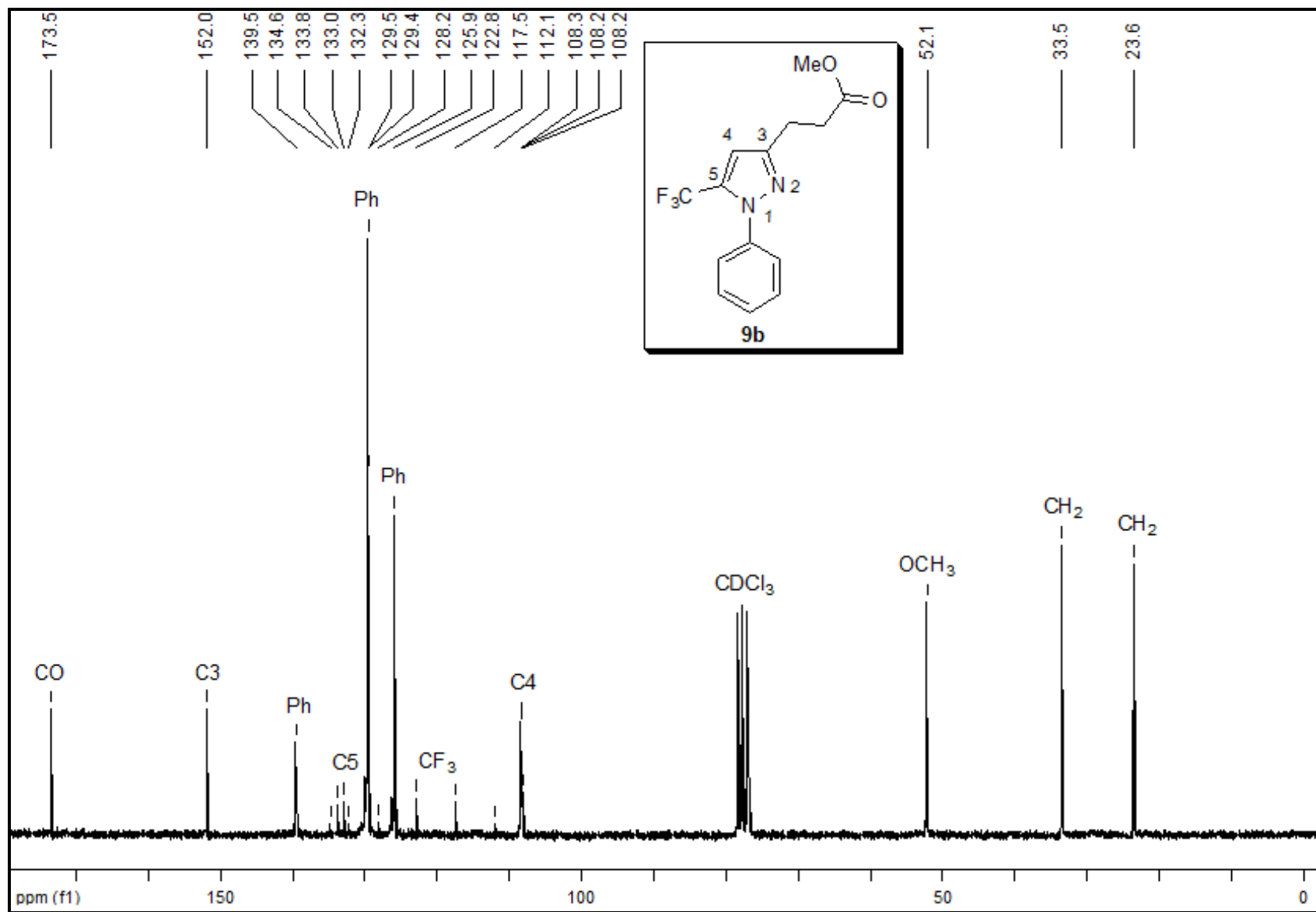


Figura 40. Espectro de RMN¹³C do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **9b** em CDCl₃.

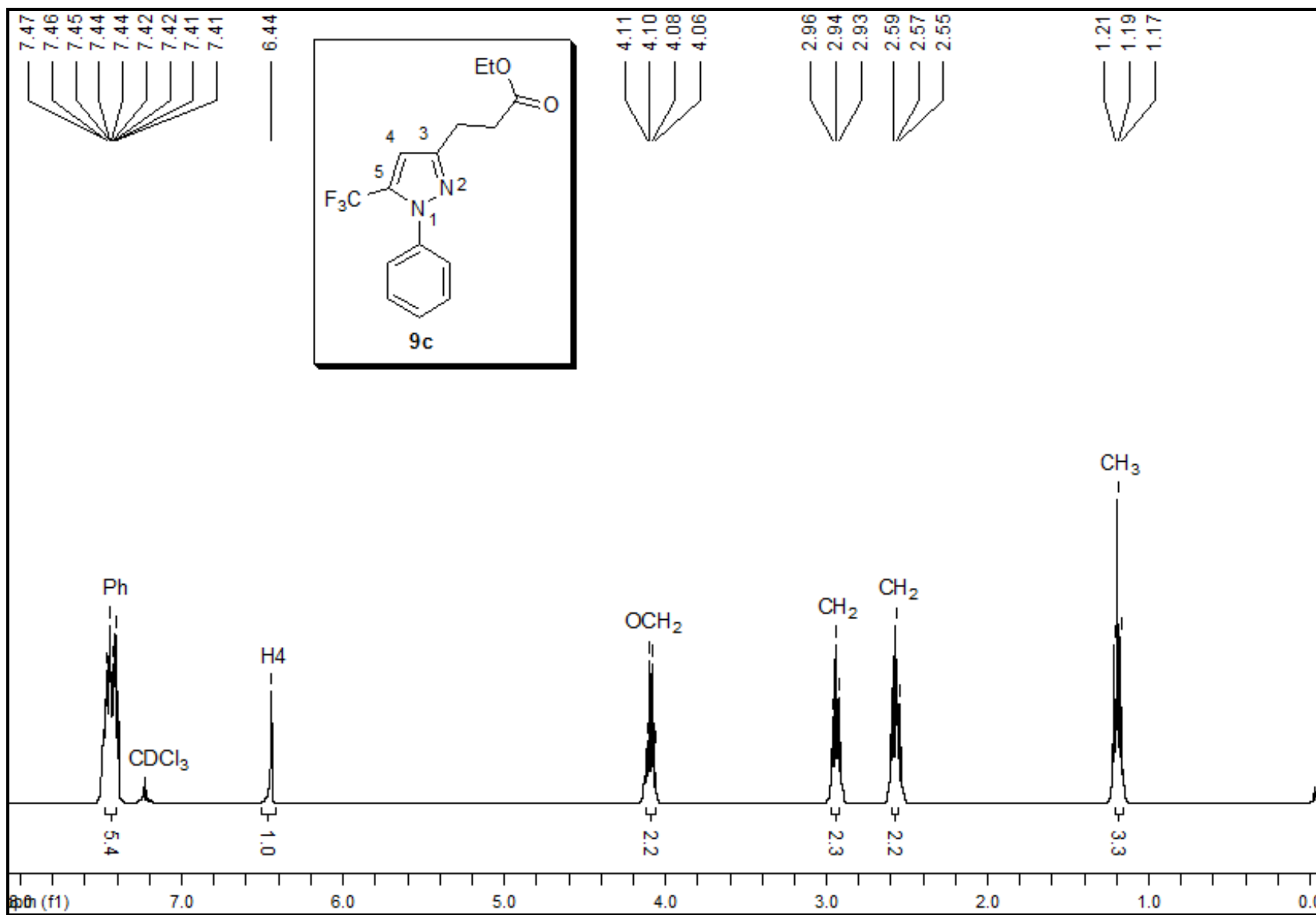


Figura 41. Espectro de RMN¹H do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de etila **9c** em CDCl₃.

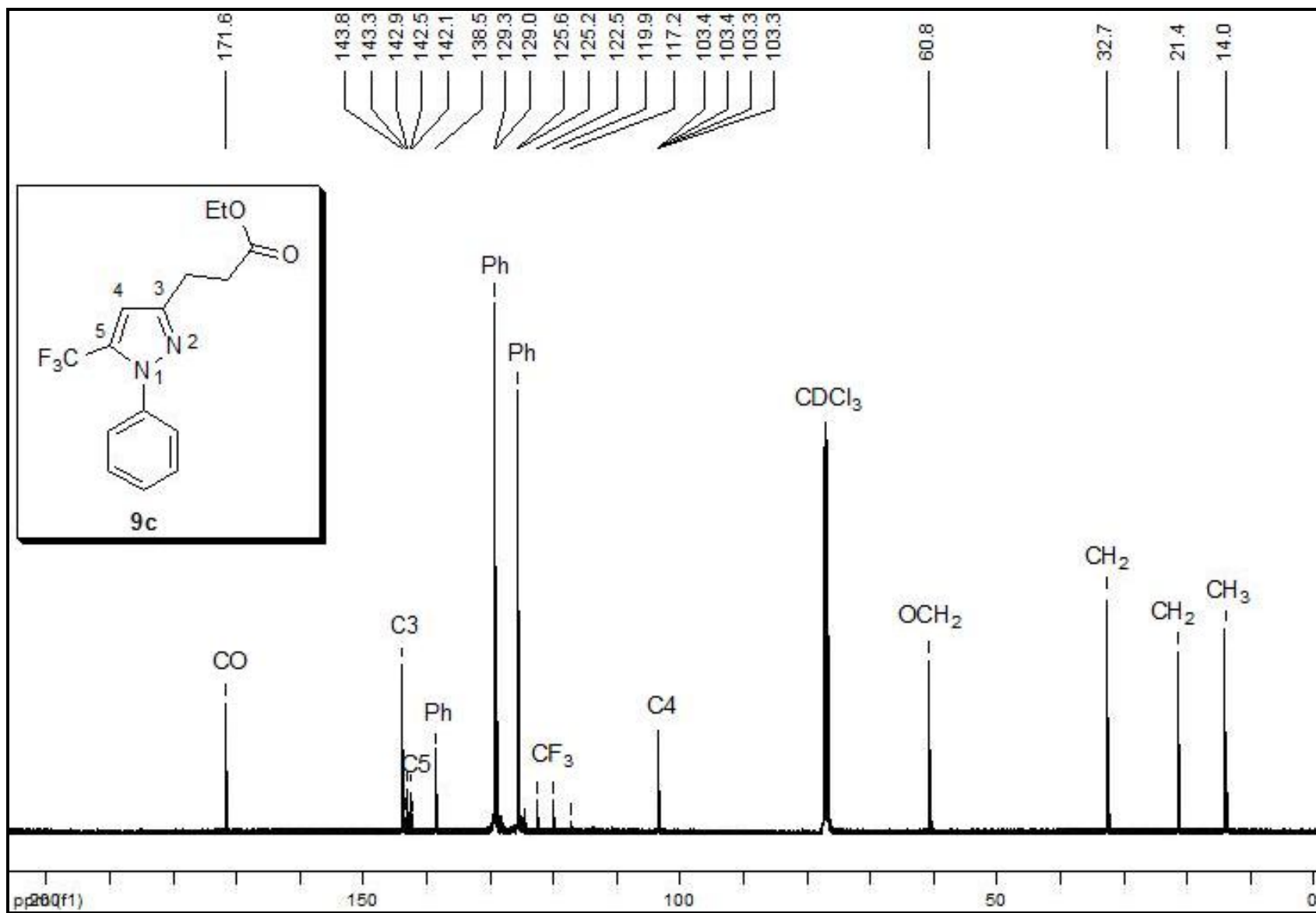


Figura 42. Espectro de RMN¹³C do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de etila **9c** em CDCl₃.

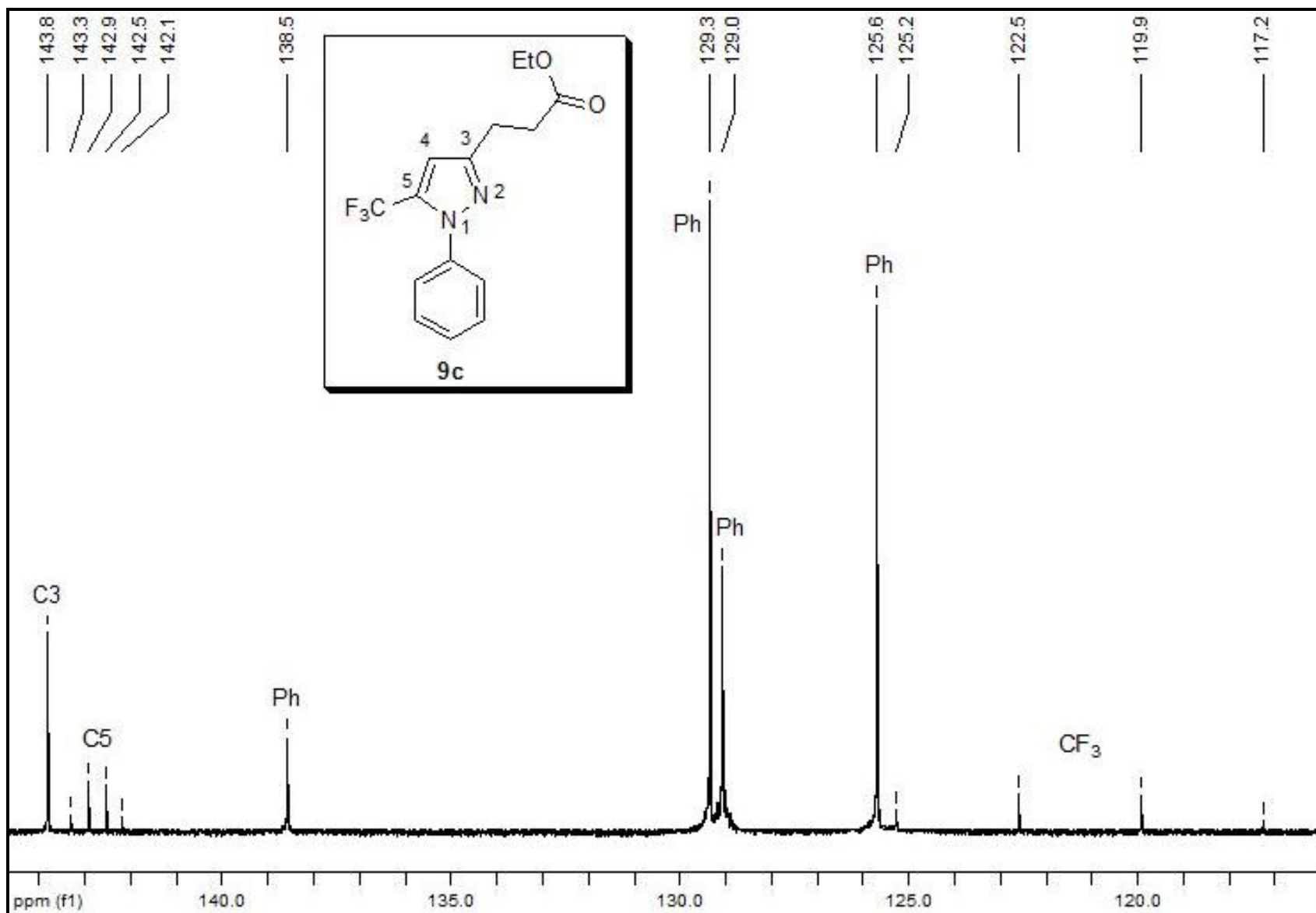


Figura 43. Espectro de RMN¹³C do 3-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de etila **9c** em CDCl₃, expansão entre 116 – 145 ppm.

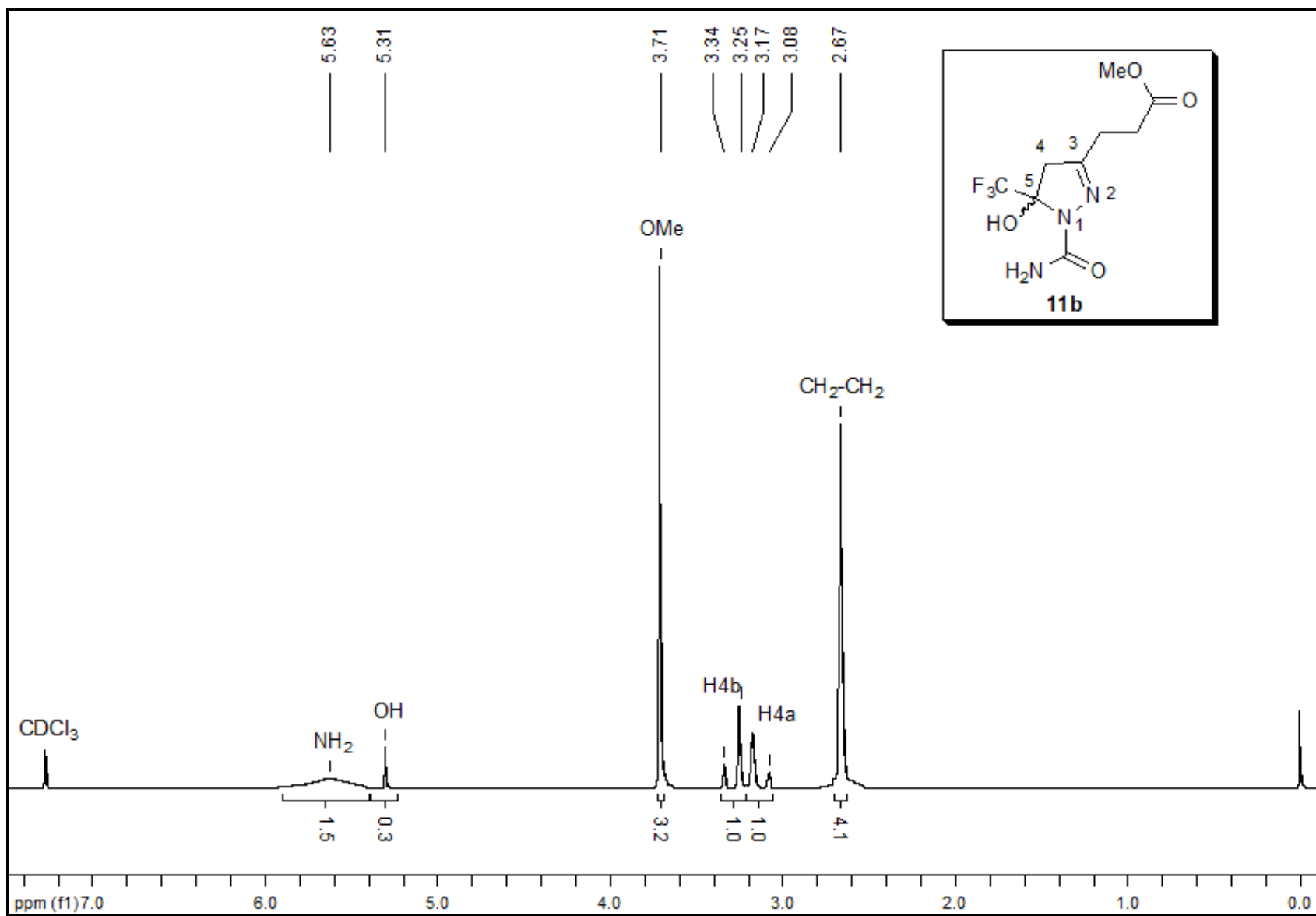


Figura 44. Espectro de RMN¹H do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **11b** em CDCl_3 .

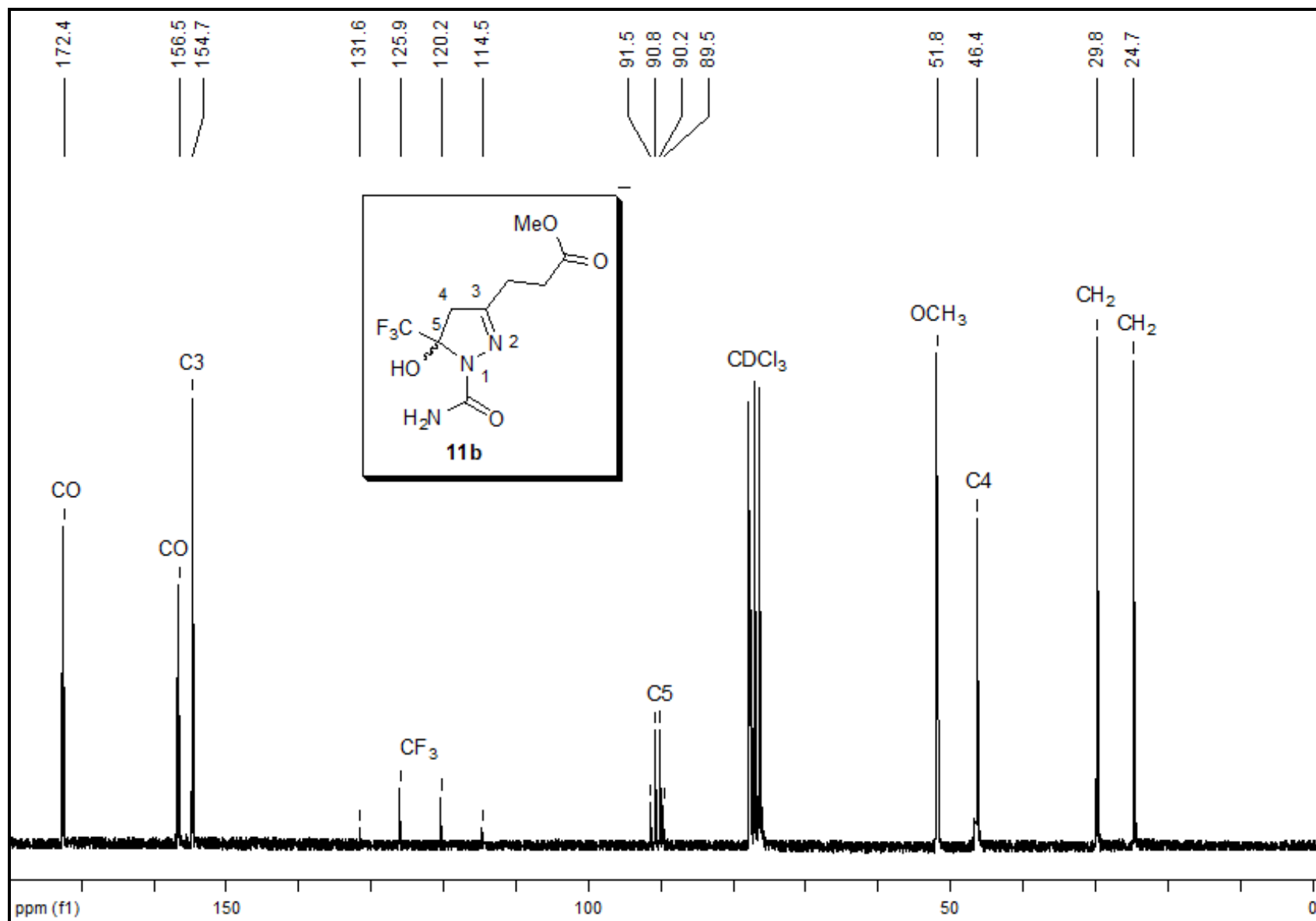


Figura 45. Espectro de RMN¹³C do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **11b** em CDCl₃.

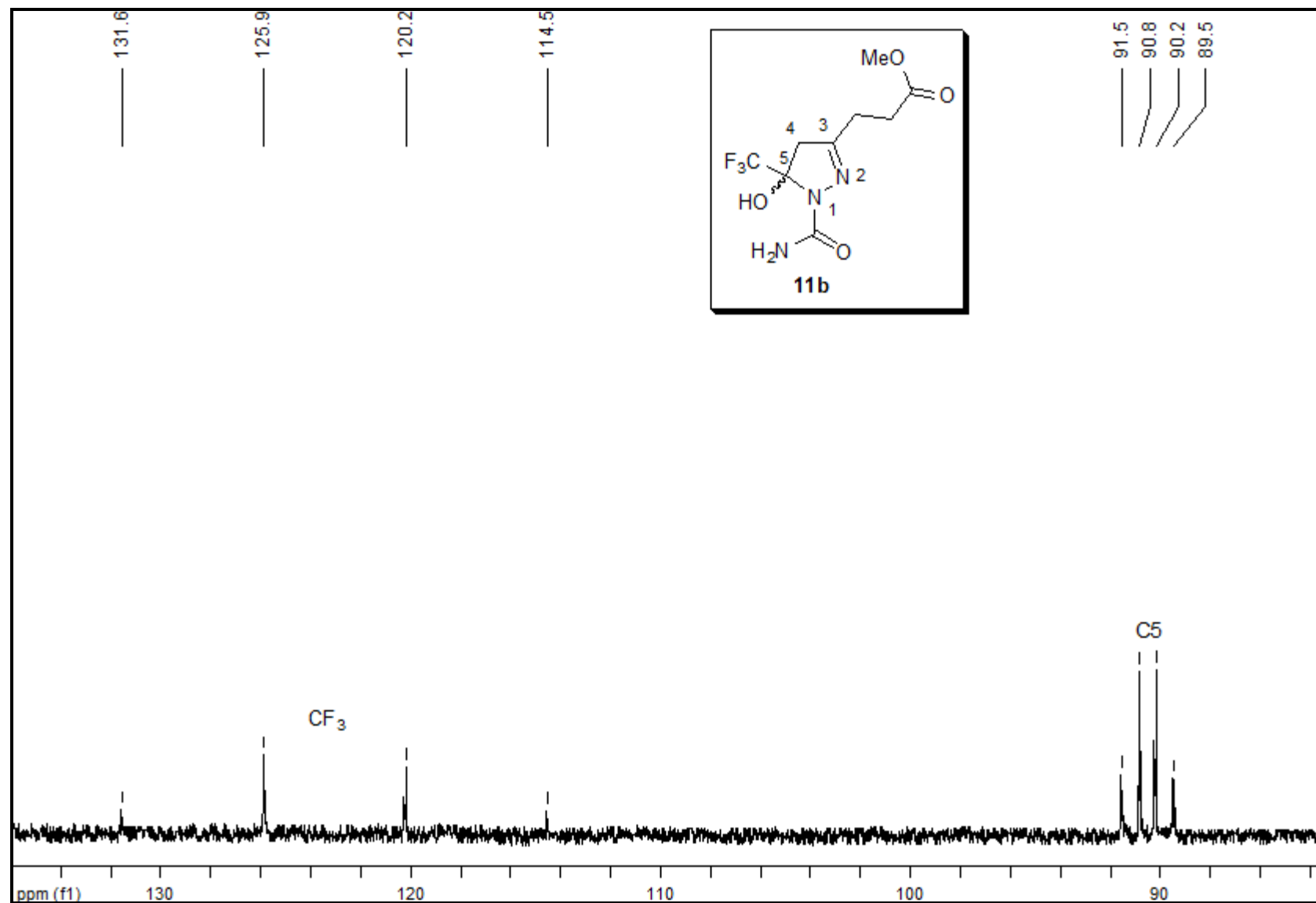


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(1-carbamoyl-5-hidroxi-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **11b** em CDCl_3 , expansão entre 84 – 136 ppm.

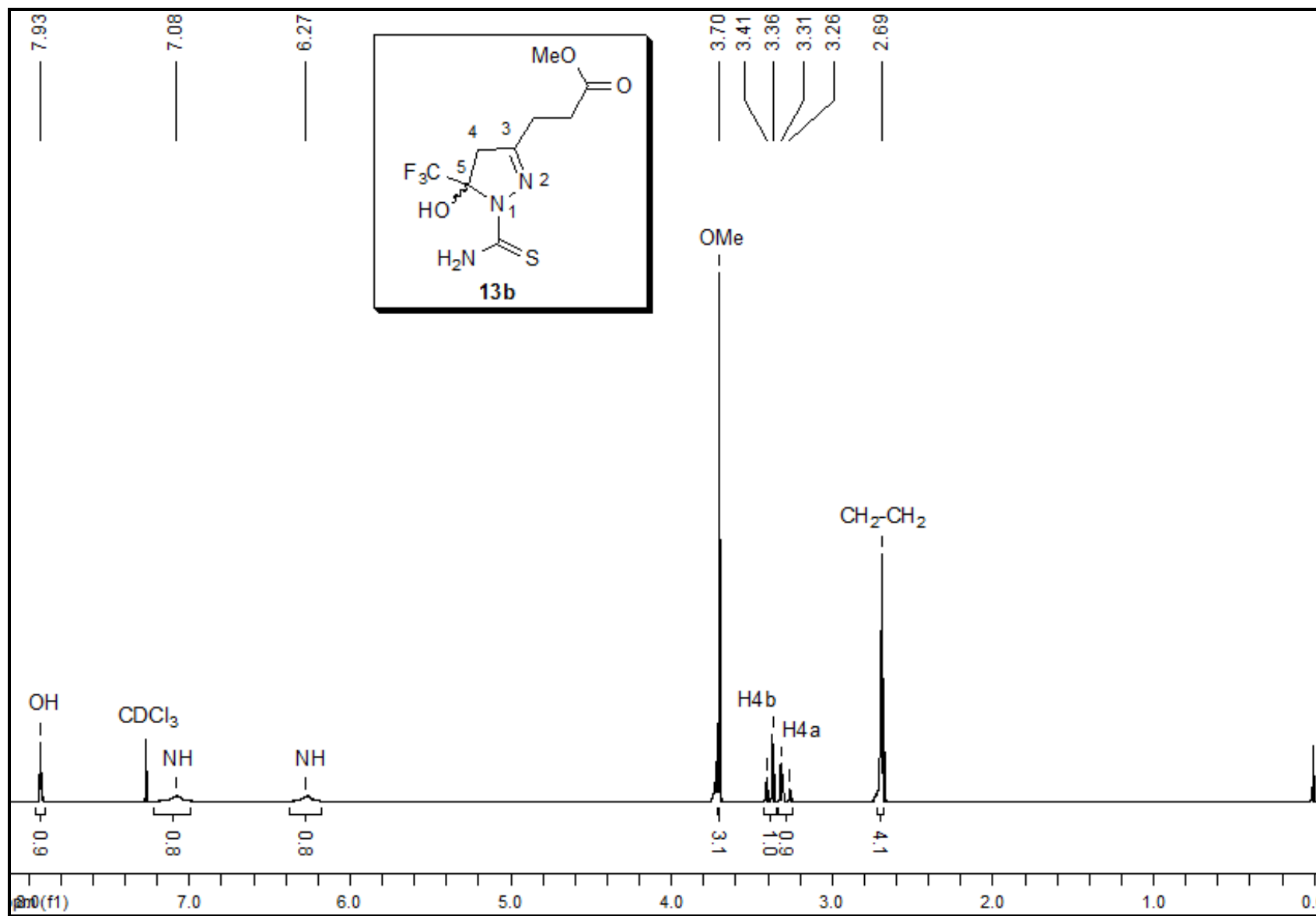


Figura 47. Espectro de RMN¹H do 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **13b** em CDCl_3 .

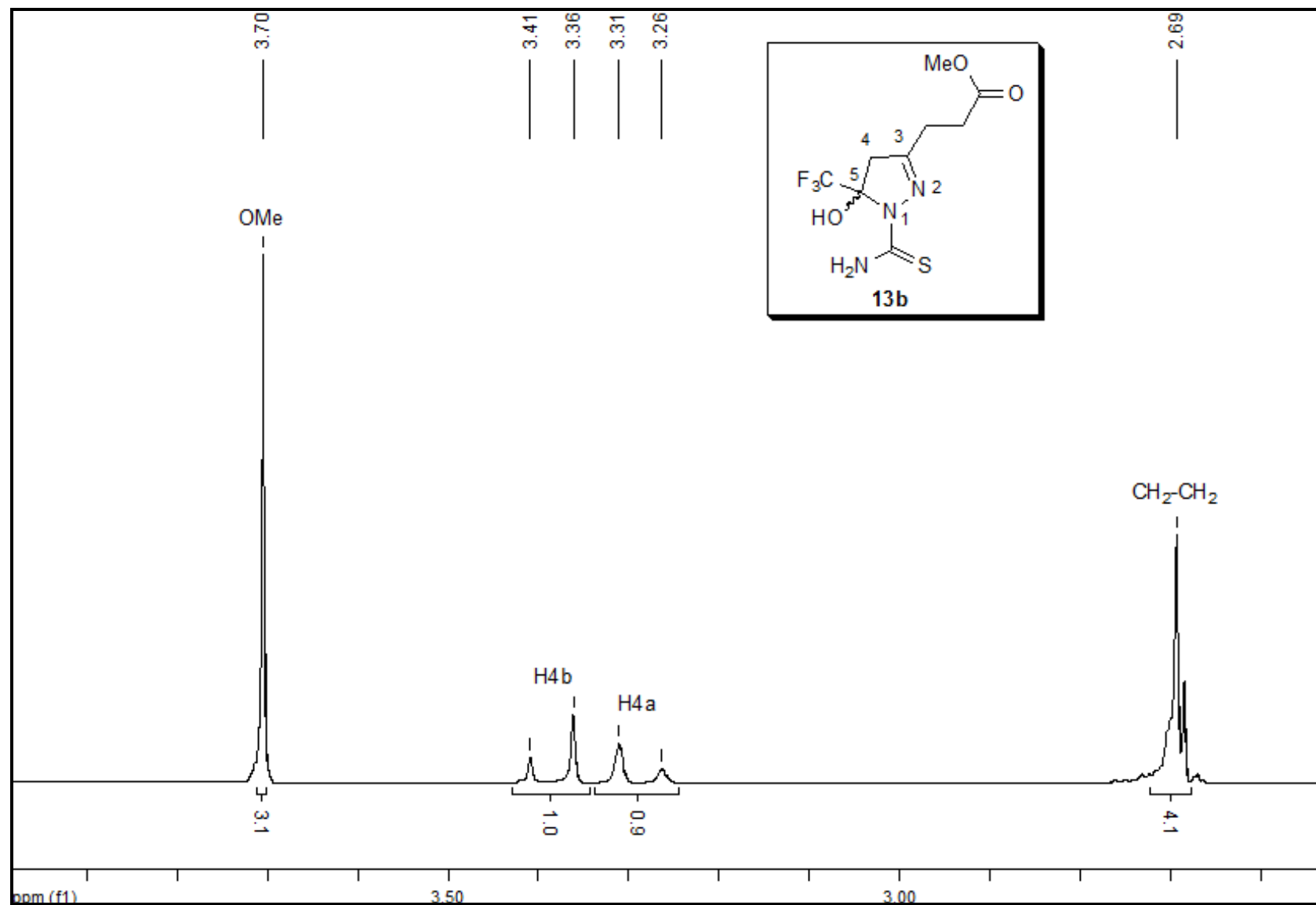


Figura 48. Espectro de RMN^1H do 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila **13b** em CDCl_3 , expansão entre 2 – 4 ppm.

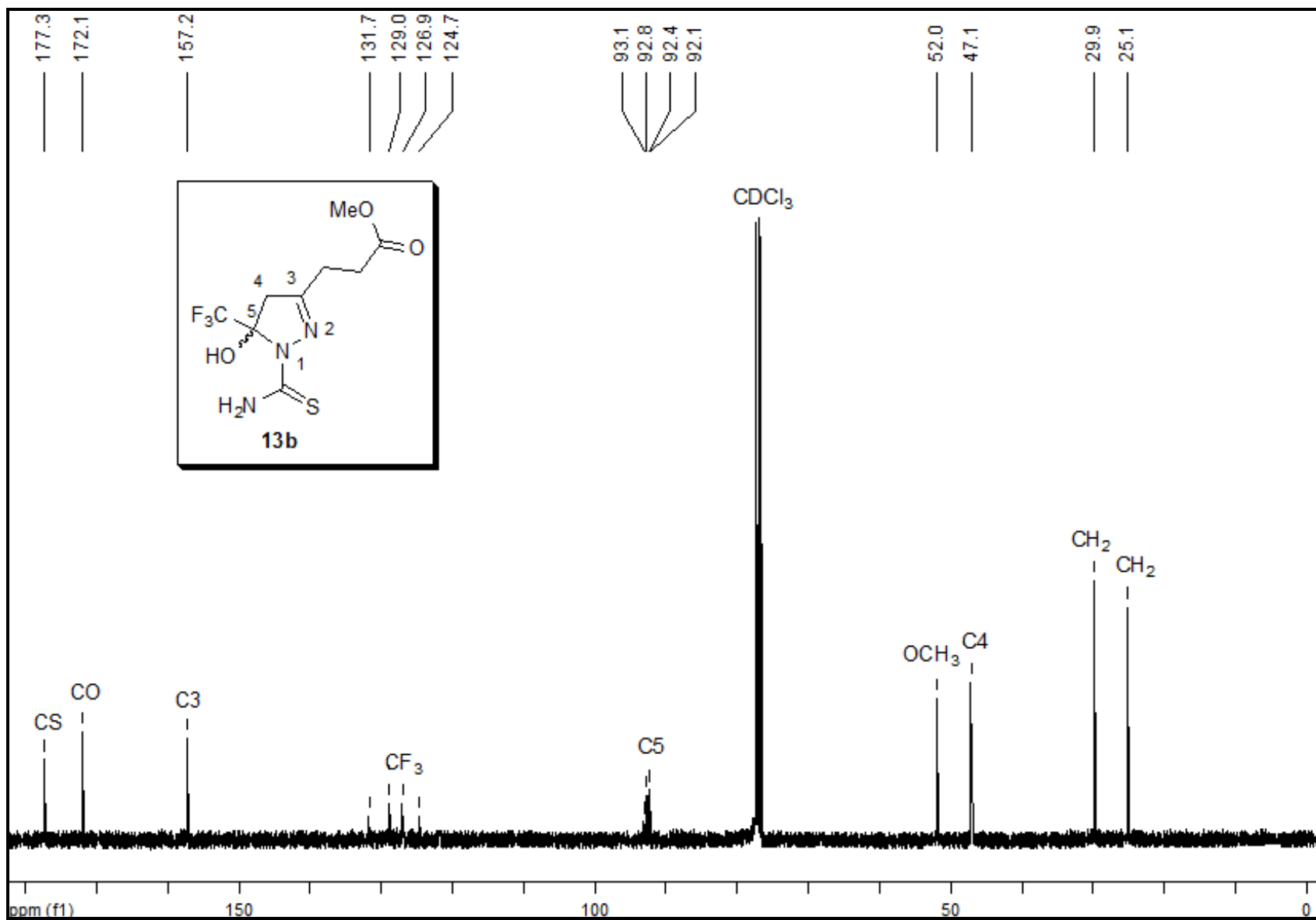


Figura 49. Espectro de RMN¹³C do 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **13b** em CDCl₃.

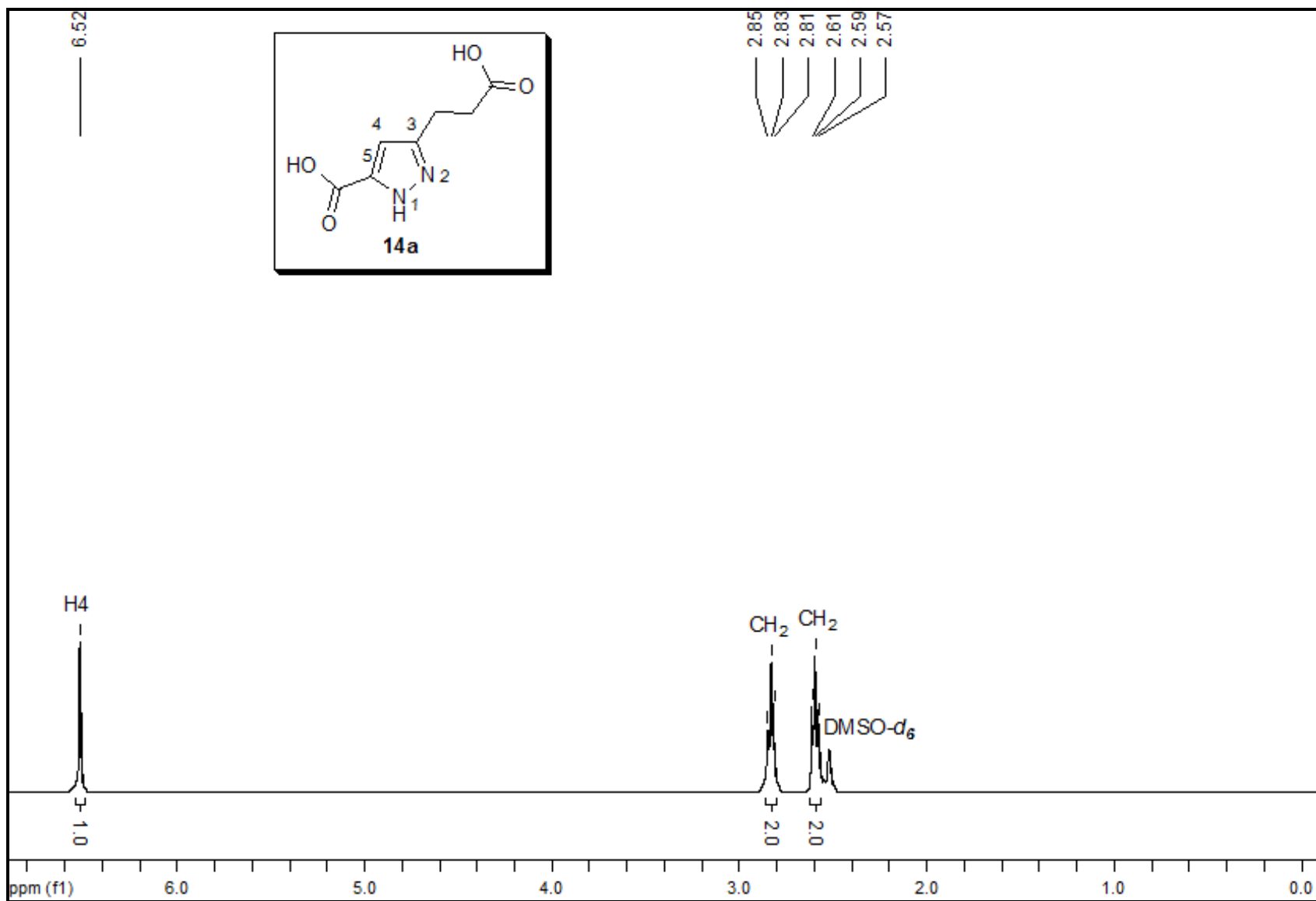


Figura 50. Espectro de RMN¹H do 3-(2-carboxietil)-1H-pirazol-5-ácido carboxílico **14a** em $\text{DMSO-}d_6$.

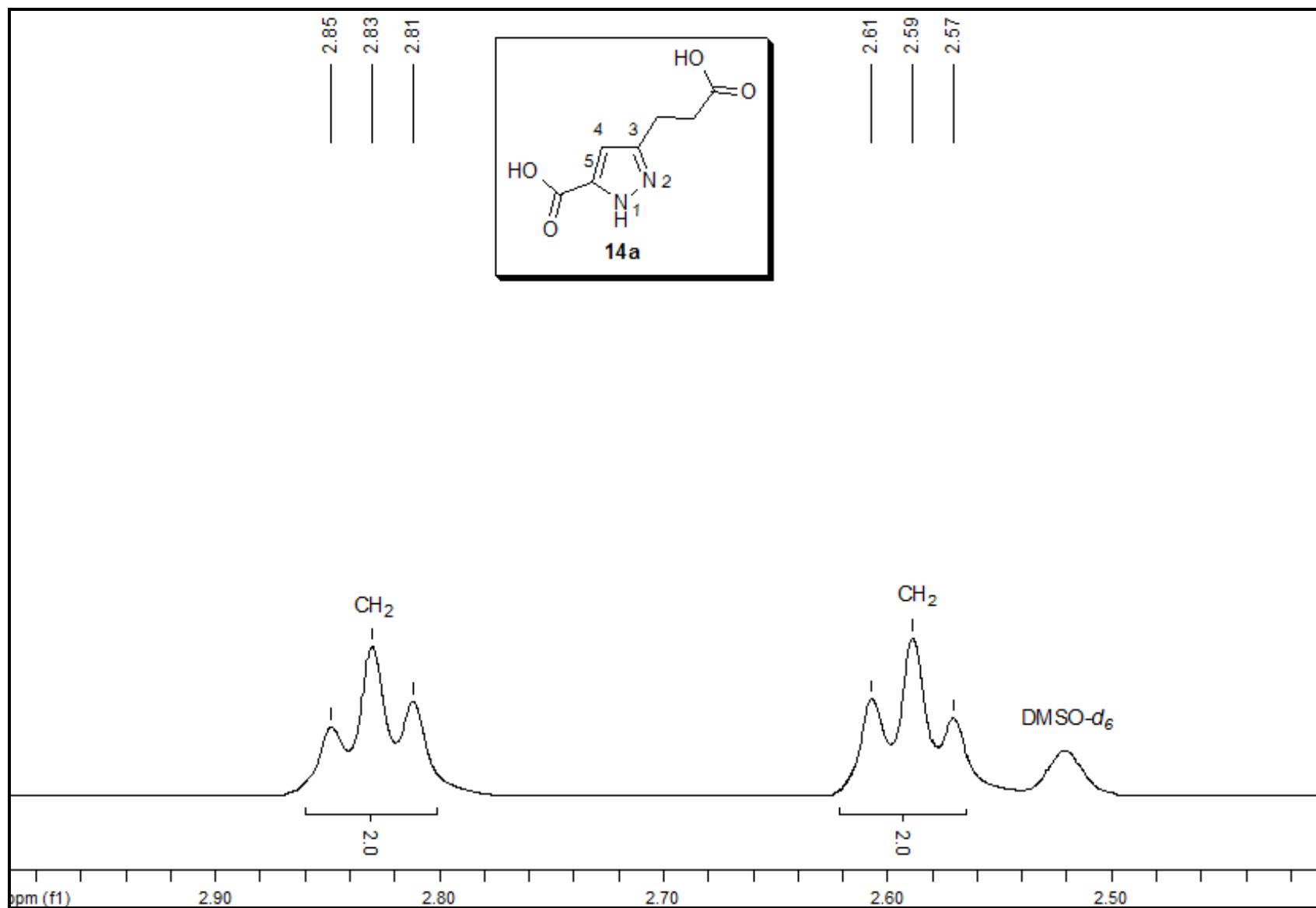


Figura 51. Espectro de RMN¹H do 3-(2-carboxietil)-1H-pirazol-5-ácido carboxílico **14a** em DMSO-*d*₆, expansão entre 2,4 – 3 ppm.

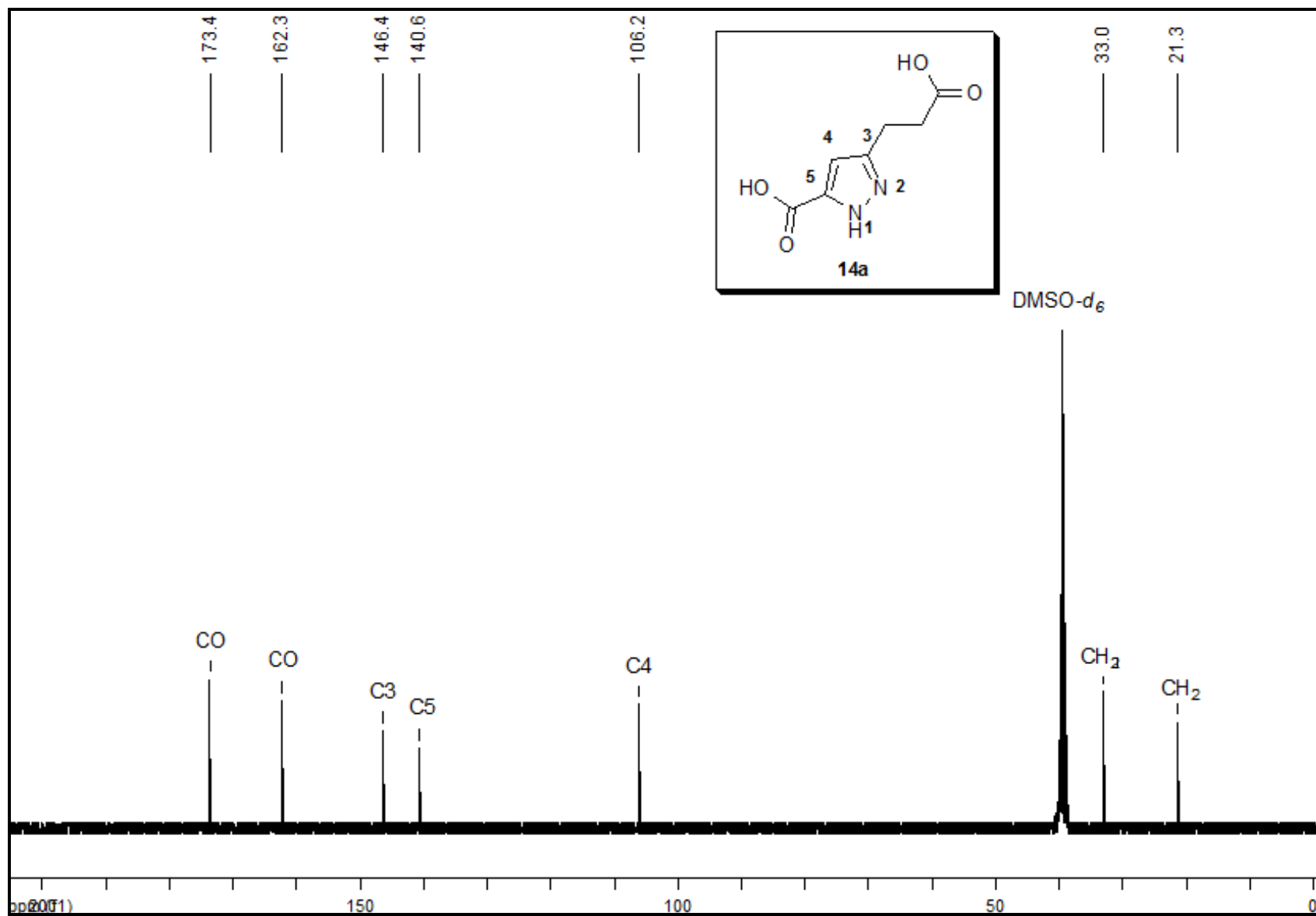


Figura 52. Espectro de RMN^{13}C do 3-(2-carboxietil)-1H-pirazol-5-ácido carboxílico **14a** em $\text{DMSO-}d_6$.

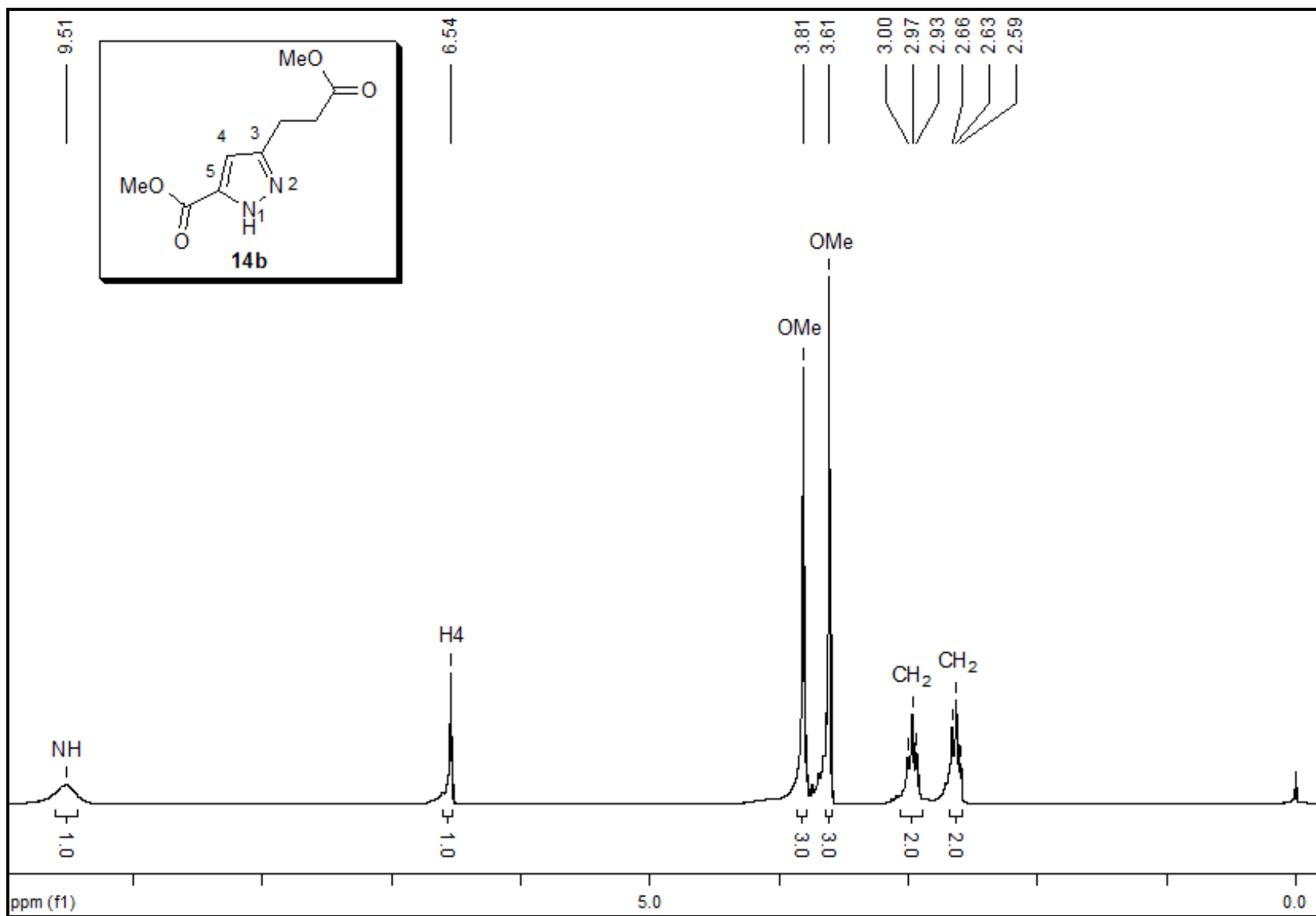


Figura 53. Espectro de RMN^1H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metila **14b** em CDCl_3 .

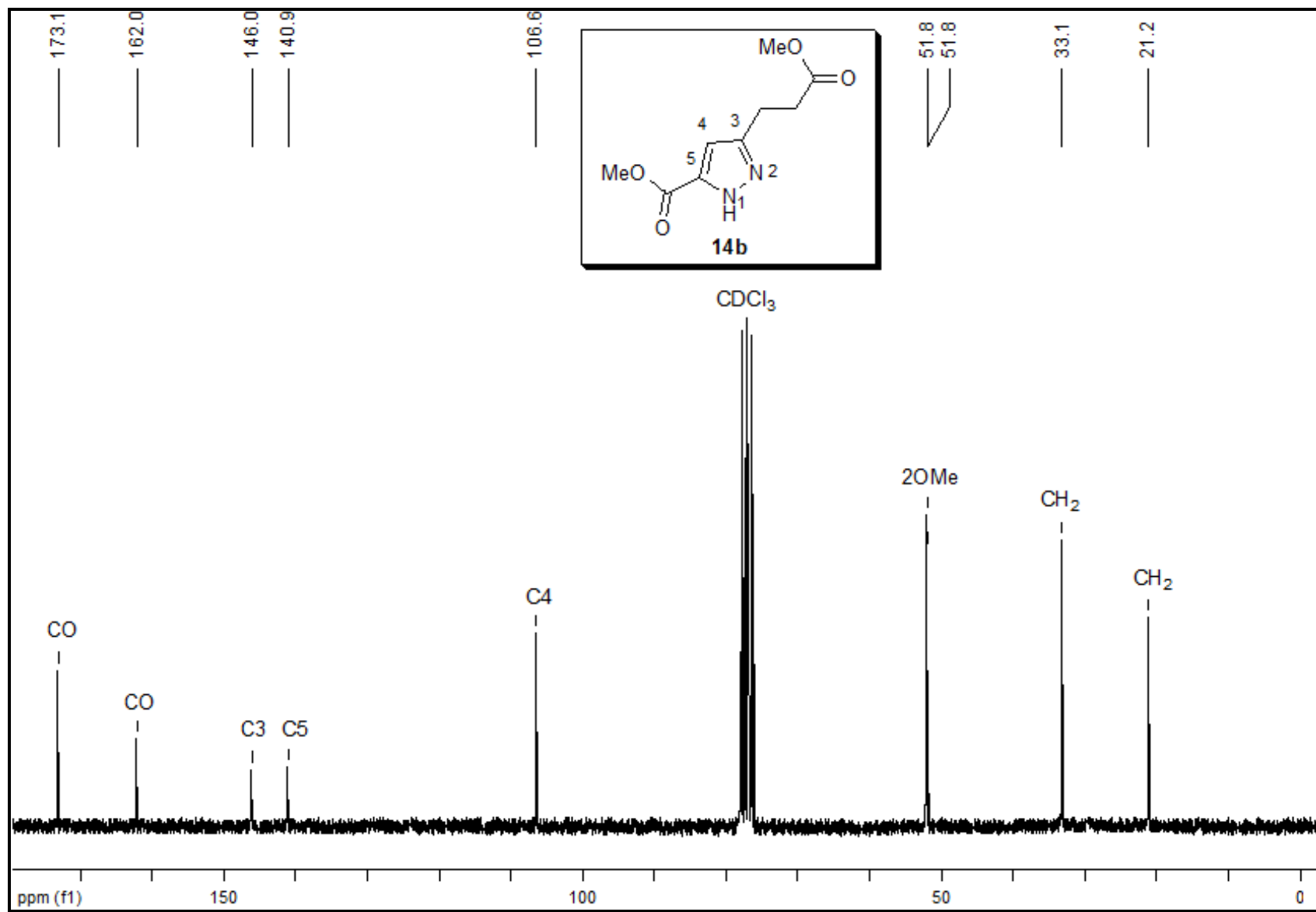


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metila **14b** em CDCl_3 .

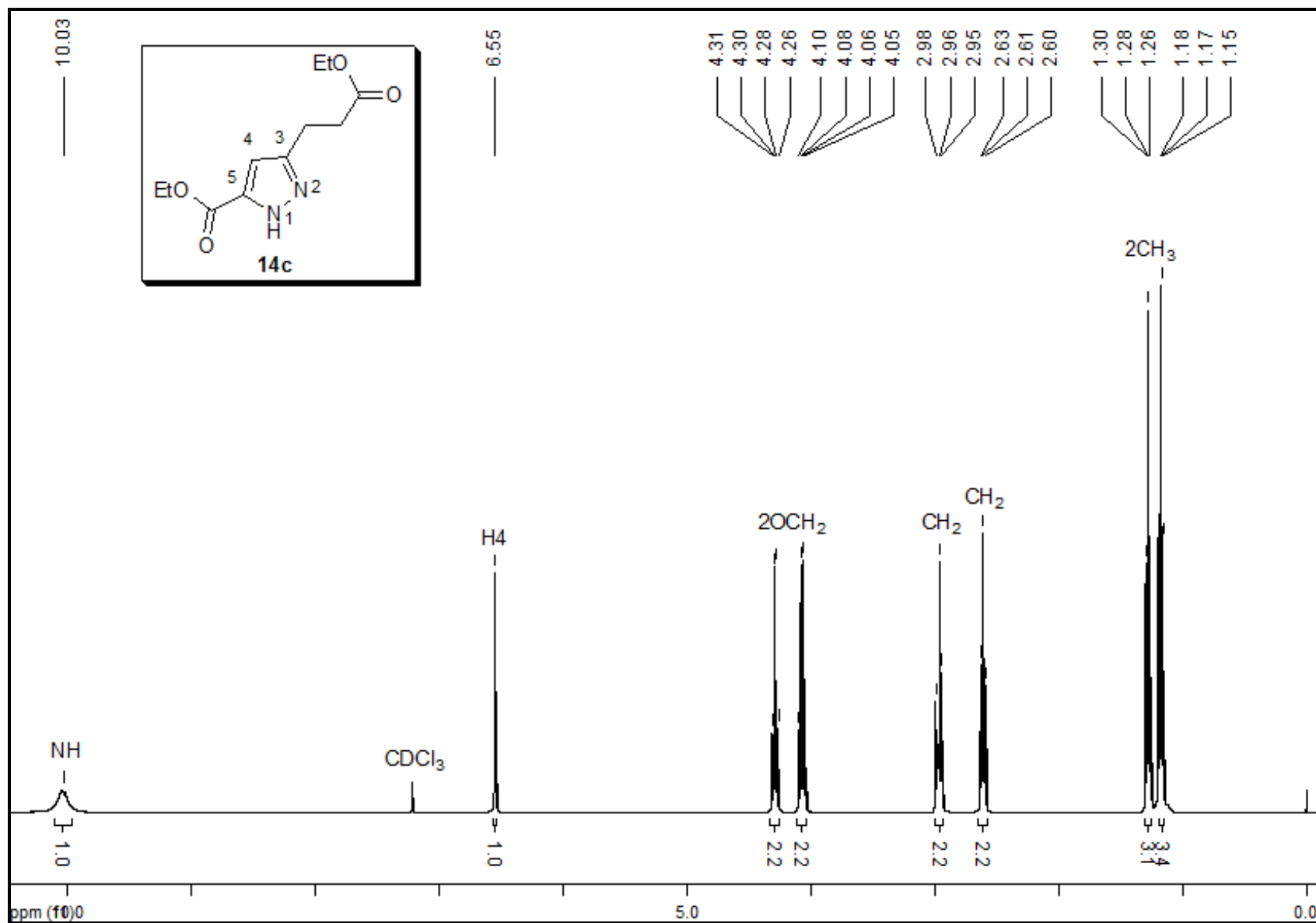


Figura 55. Espectro de RMN¹H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila **14c** em CDCl₃.

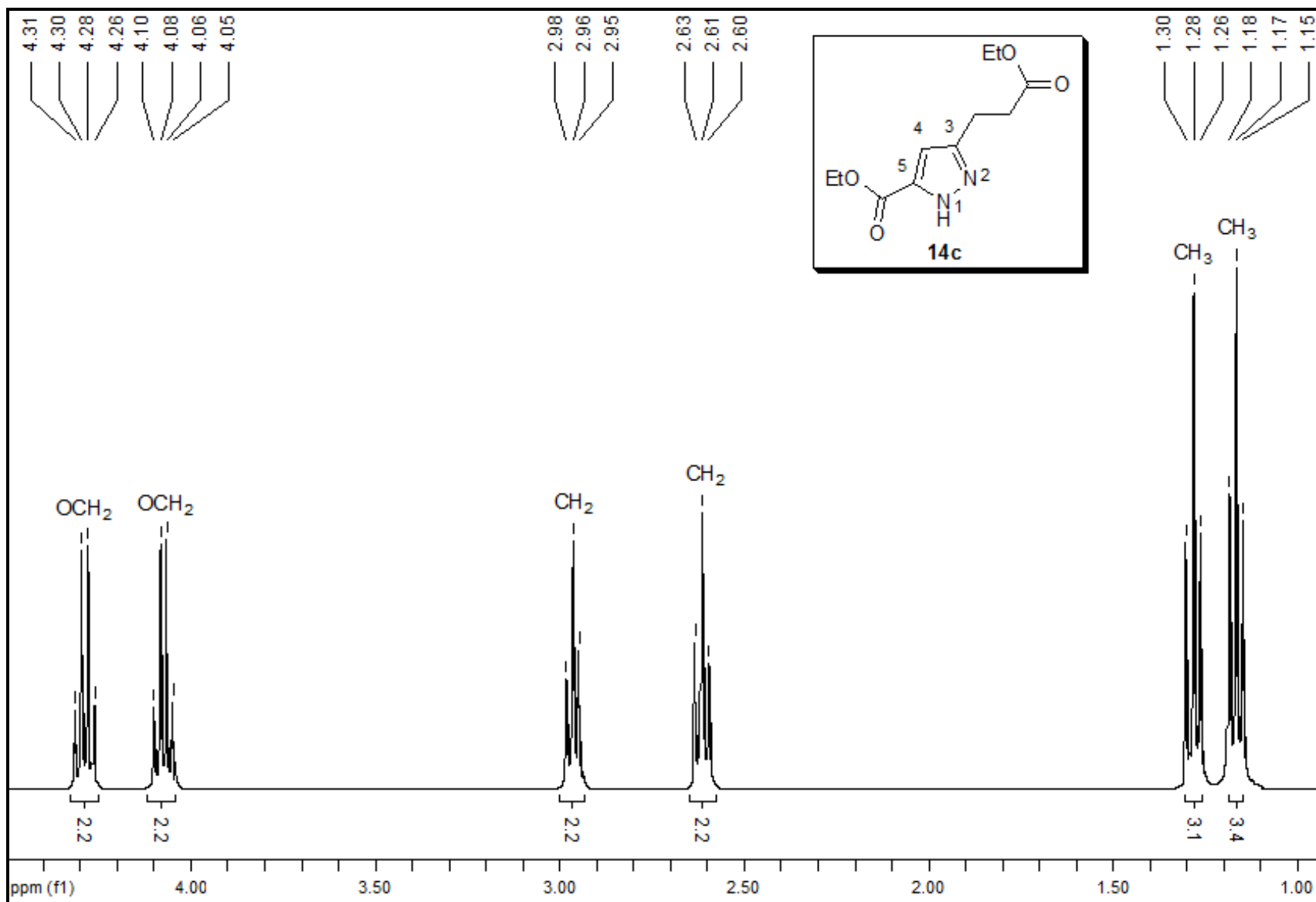


Figura 56. Espectro de RMN^1H do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila **14c** em CDCl_3 , expansão entre 1 – 4,5 ppm.

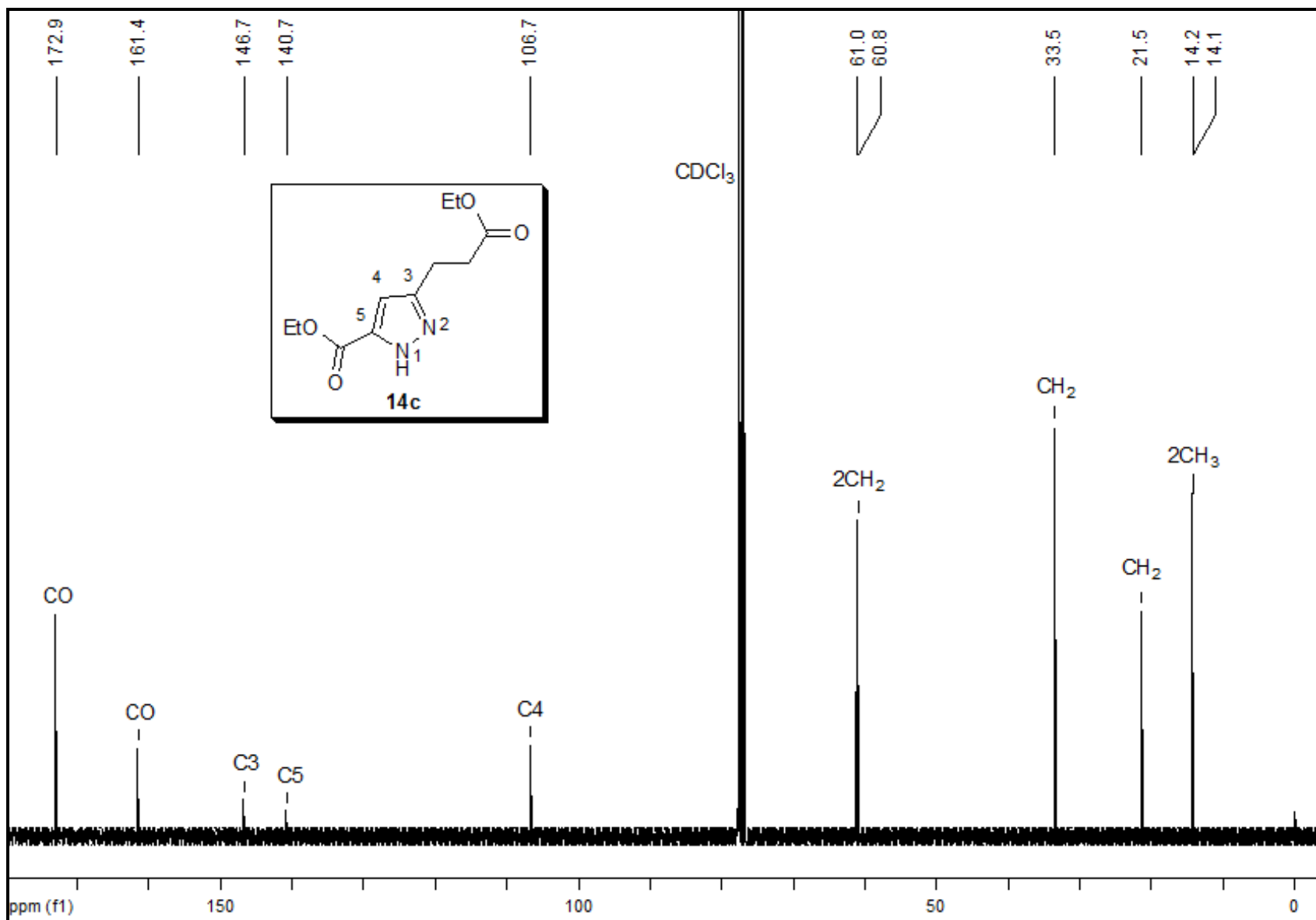


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila **14c** em CDCl_3 .

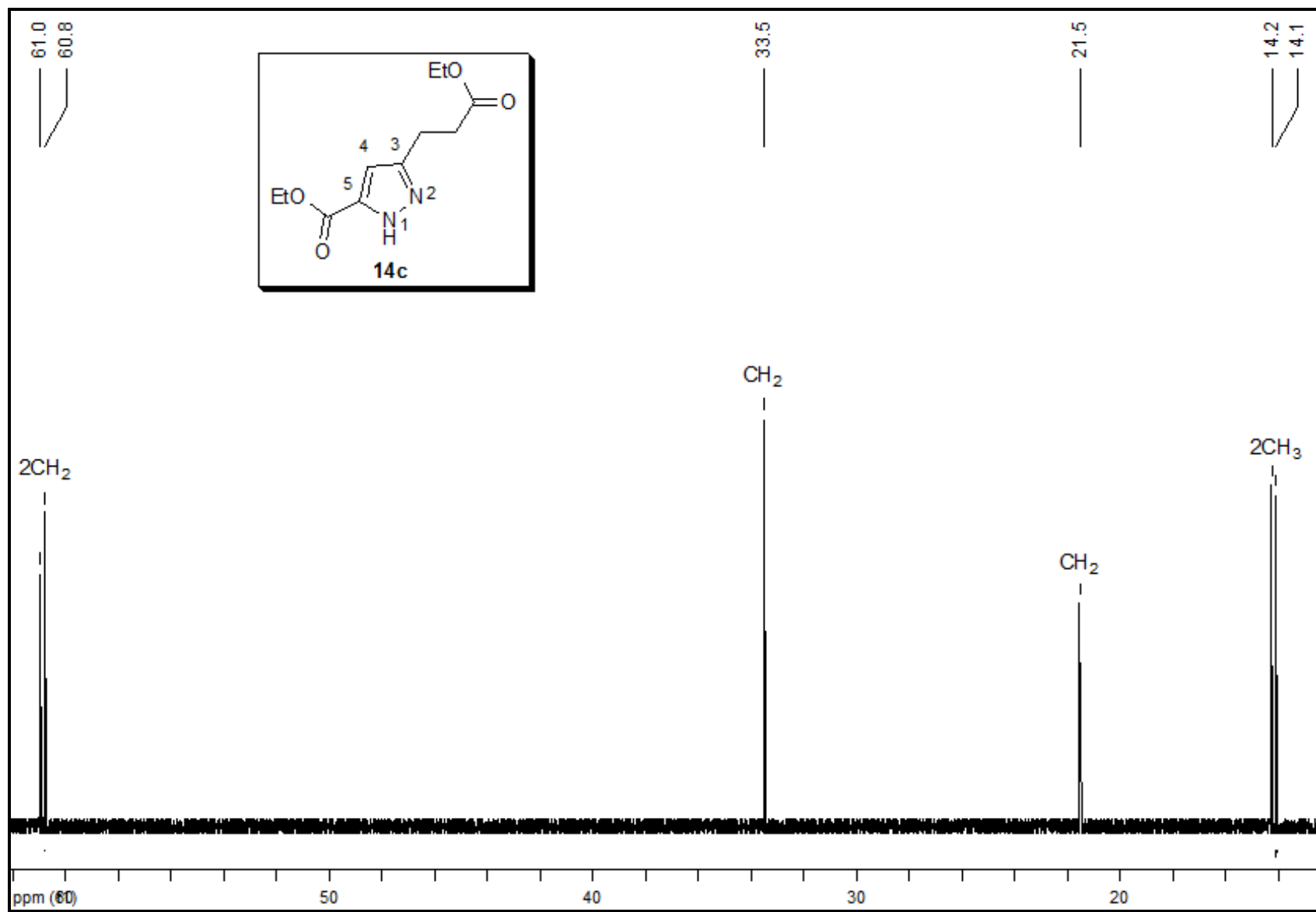


Figura 58. Espectro de RMN¹³C do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila **14c** em CDCl₃, expansão entre 12 – 62 ppm.

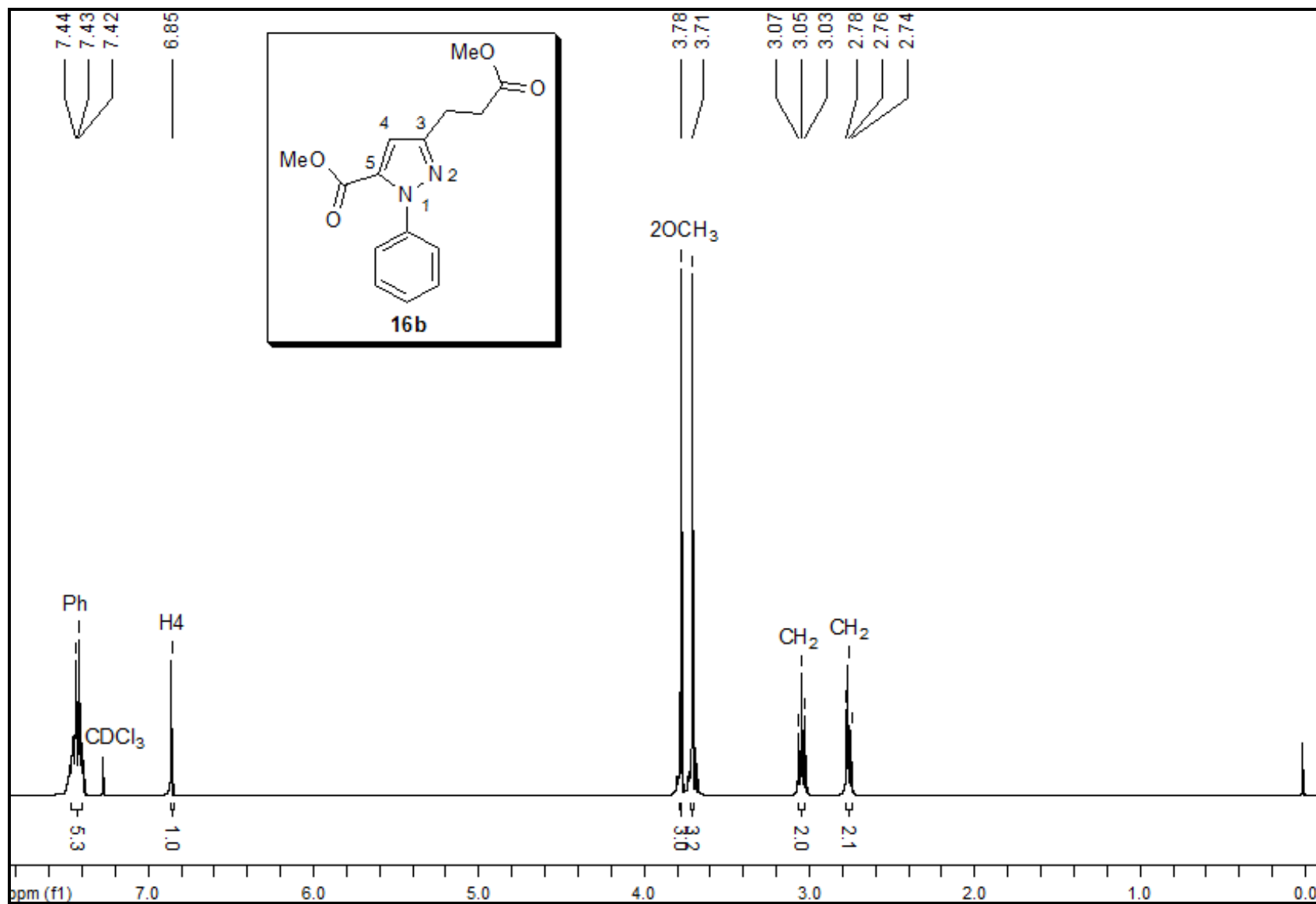


Figura 59. Espectro de RMN¹H do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metila **16b** em CDCl_3 .

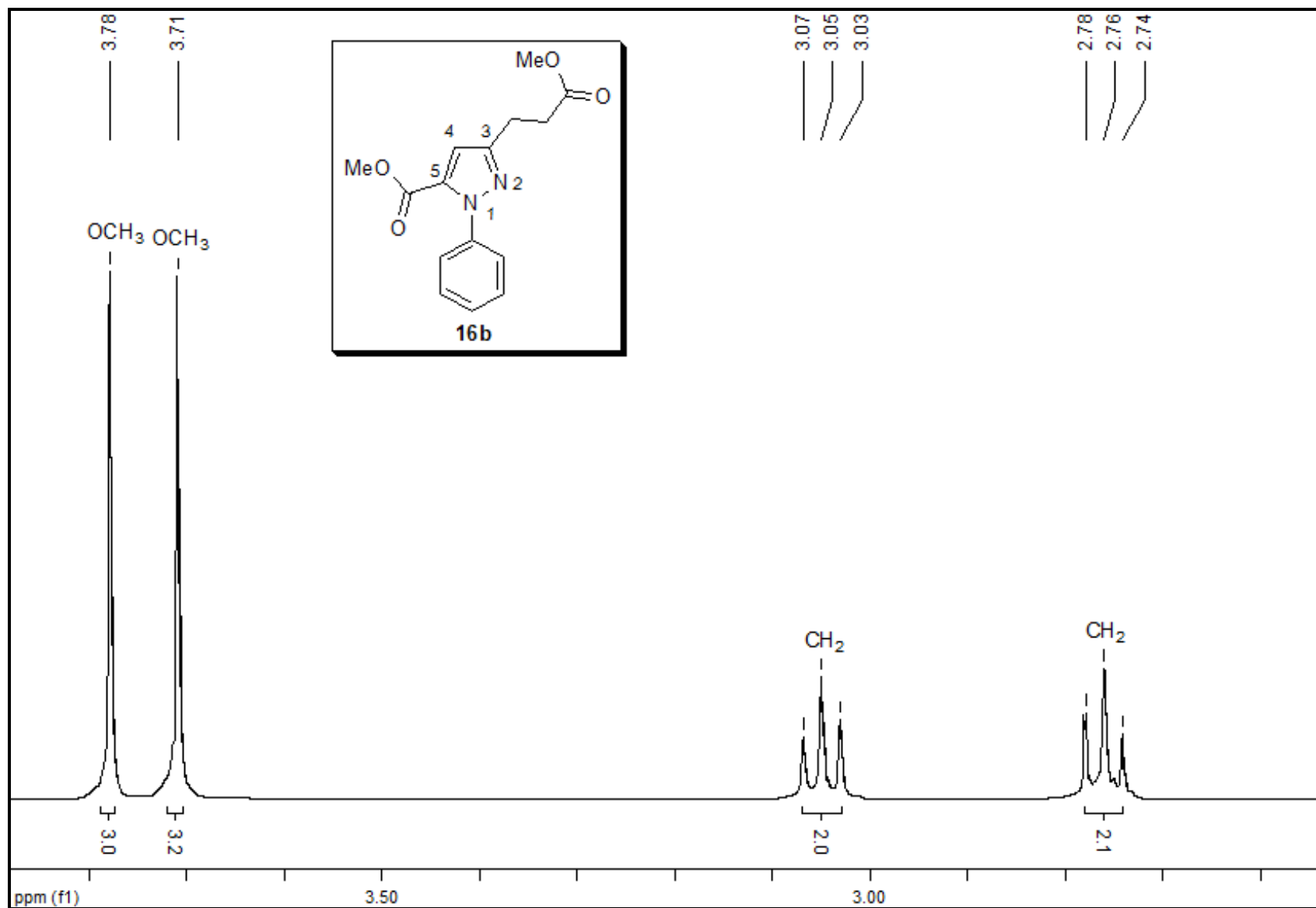


Figura 60. Espectro de RMN^1H do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metila **16b** em CDCl_3 , expansão entre 2,5 – 3,9 ppm.

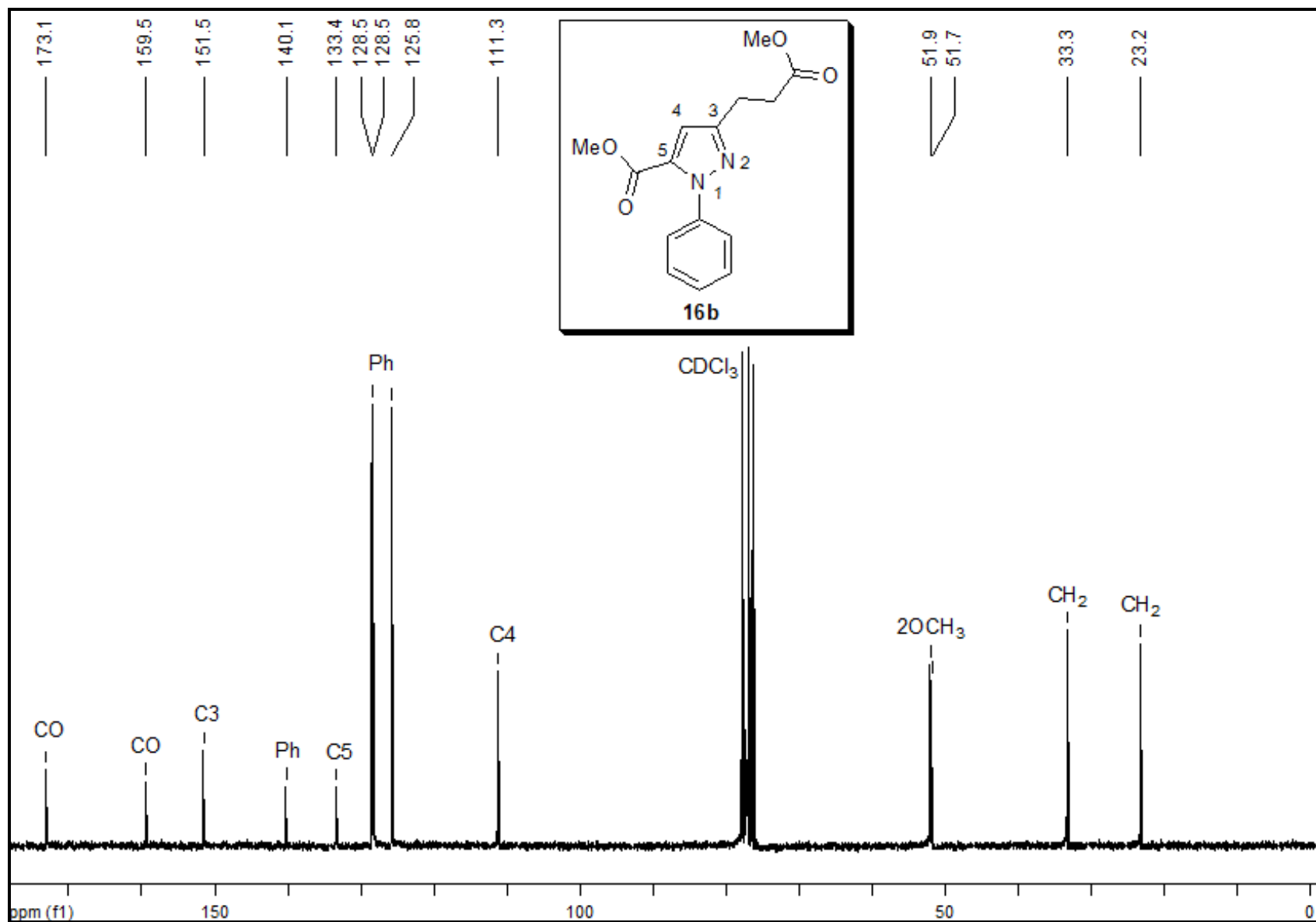


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de metila **16b** em CDCl_3 .

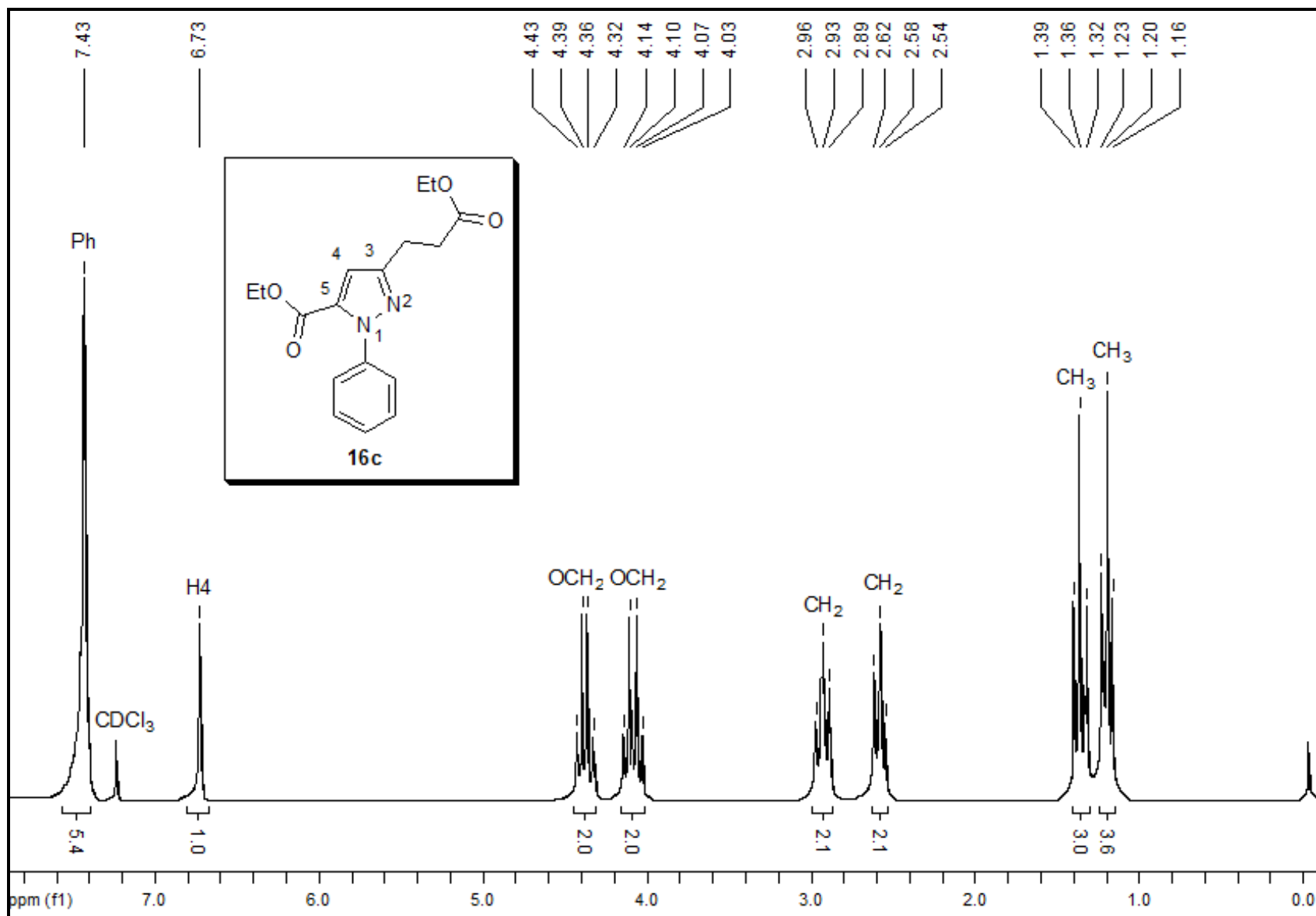


Figura 62. Espectro de RMN^1H do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de etila **16c** em CDCl_3 .

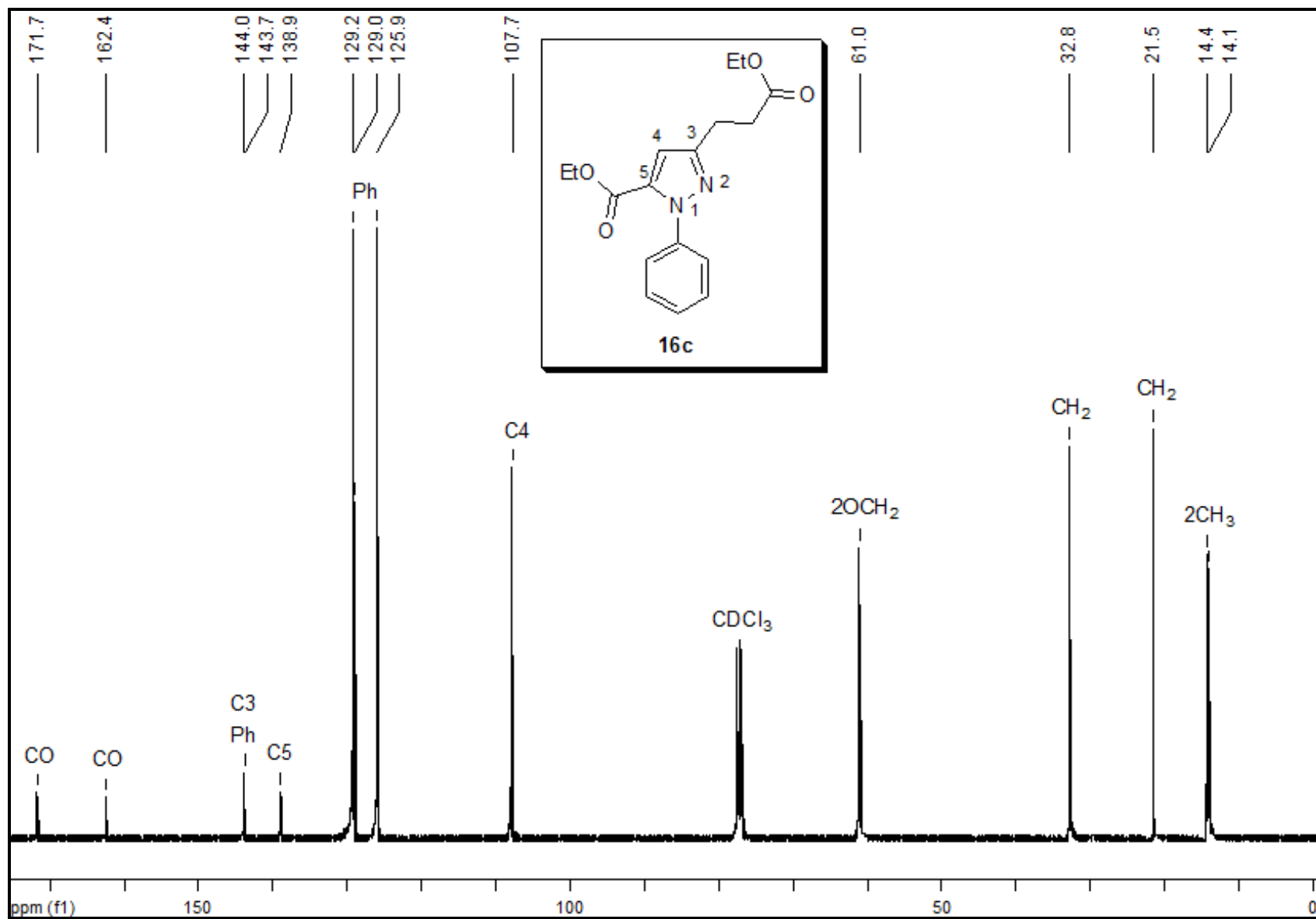


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de etila **16c** em CDCl_3 .

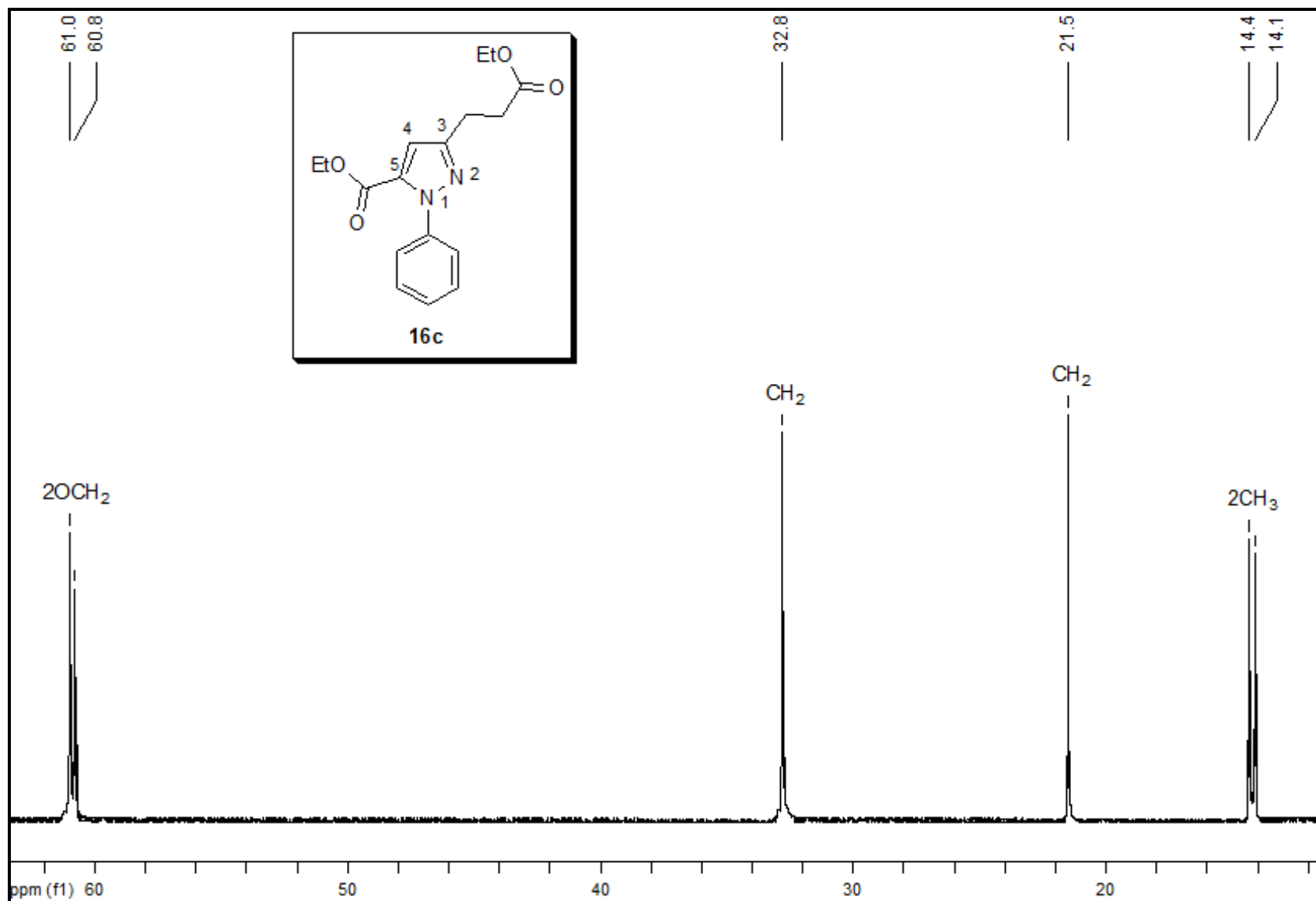


Figura 64. Espectro de RMN^{13}C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de etila **16c** em CDCl_3 , expansão entre 16 – 62 ppm.

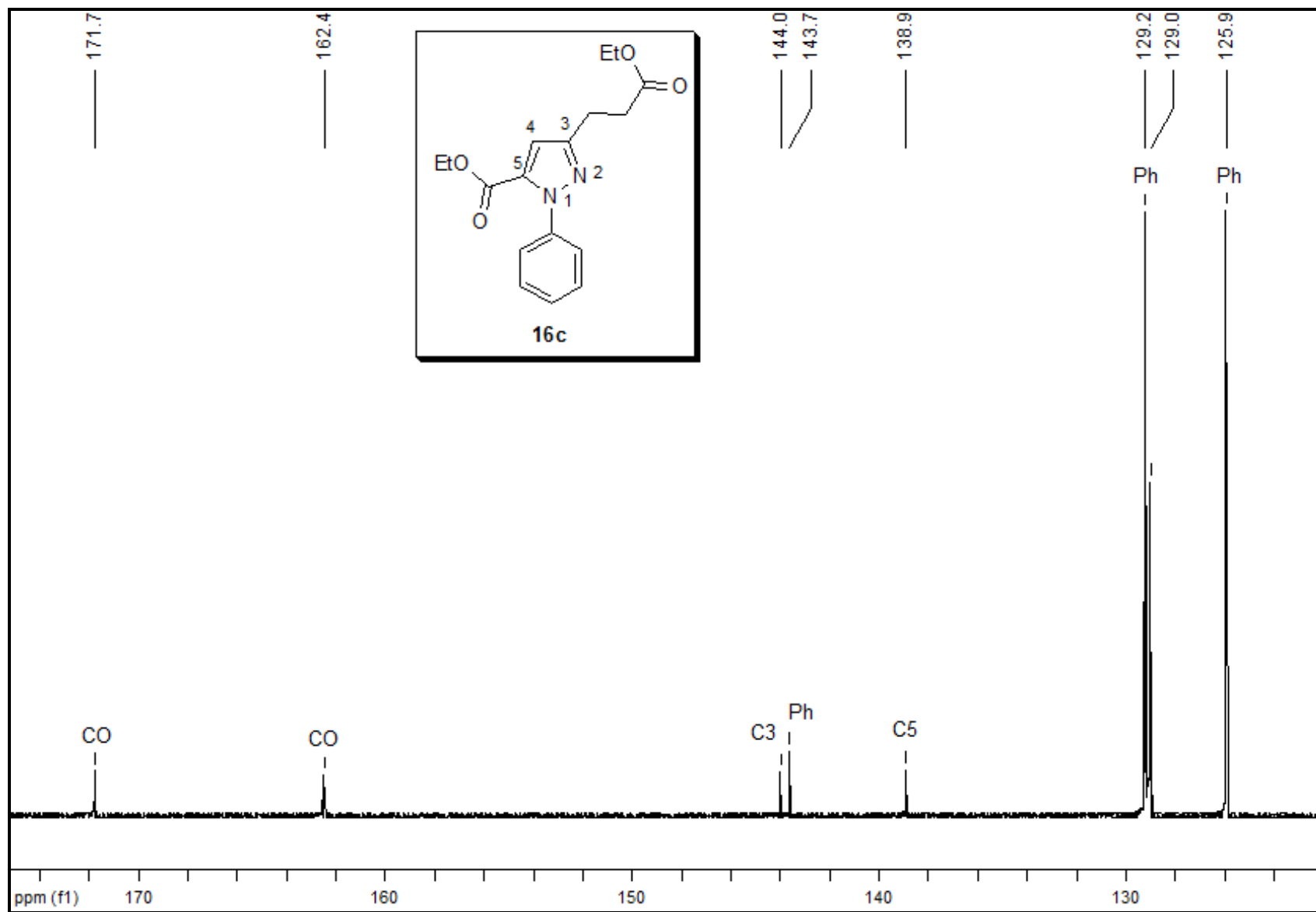


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de etila **16c** em CDCl_3 , expansão entre 126 – 181 ppm.

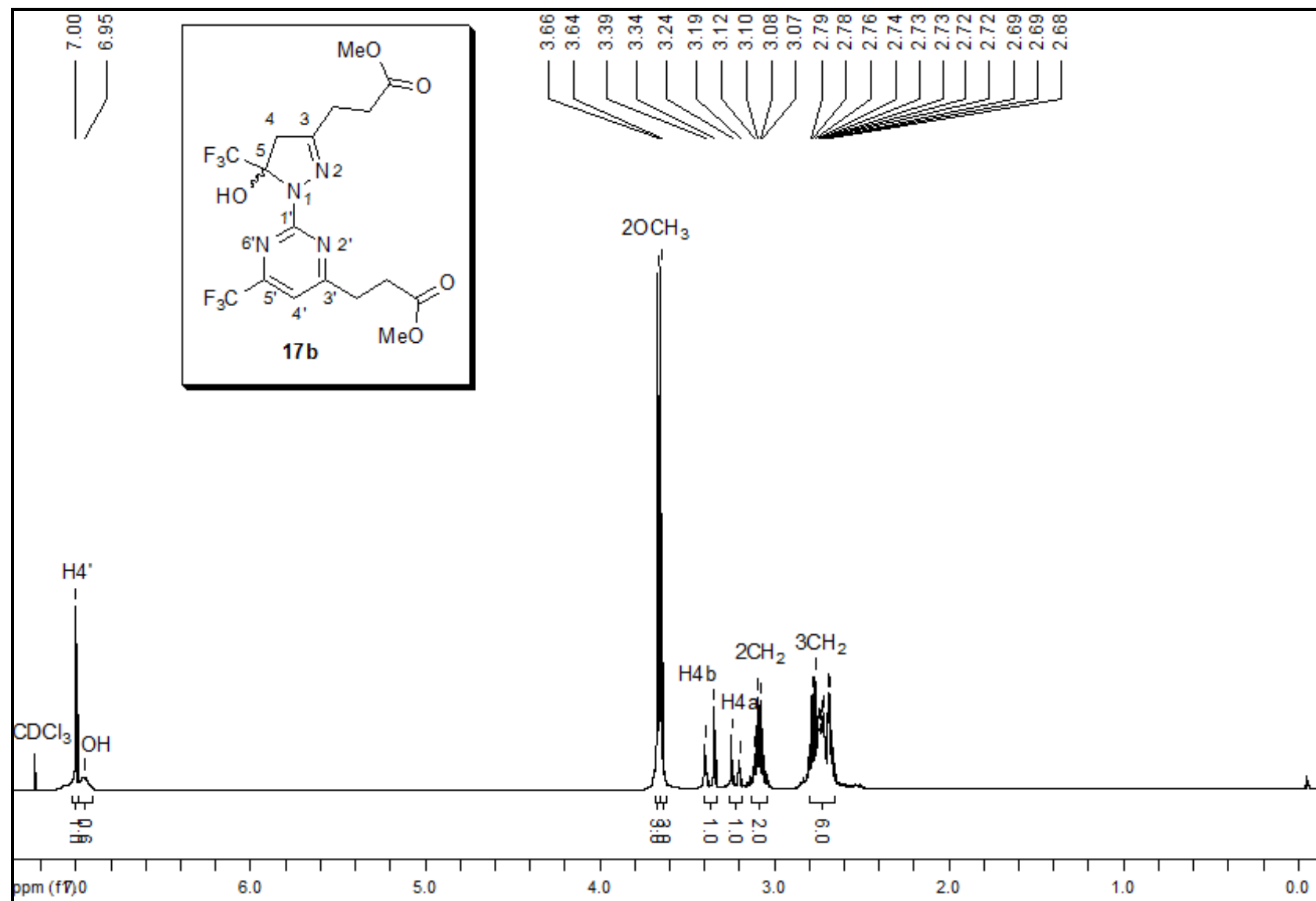


Figura 66. Espectro de RMN¹H do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila **17b** em CDCl₃.

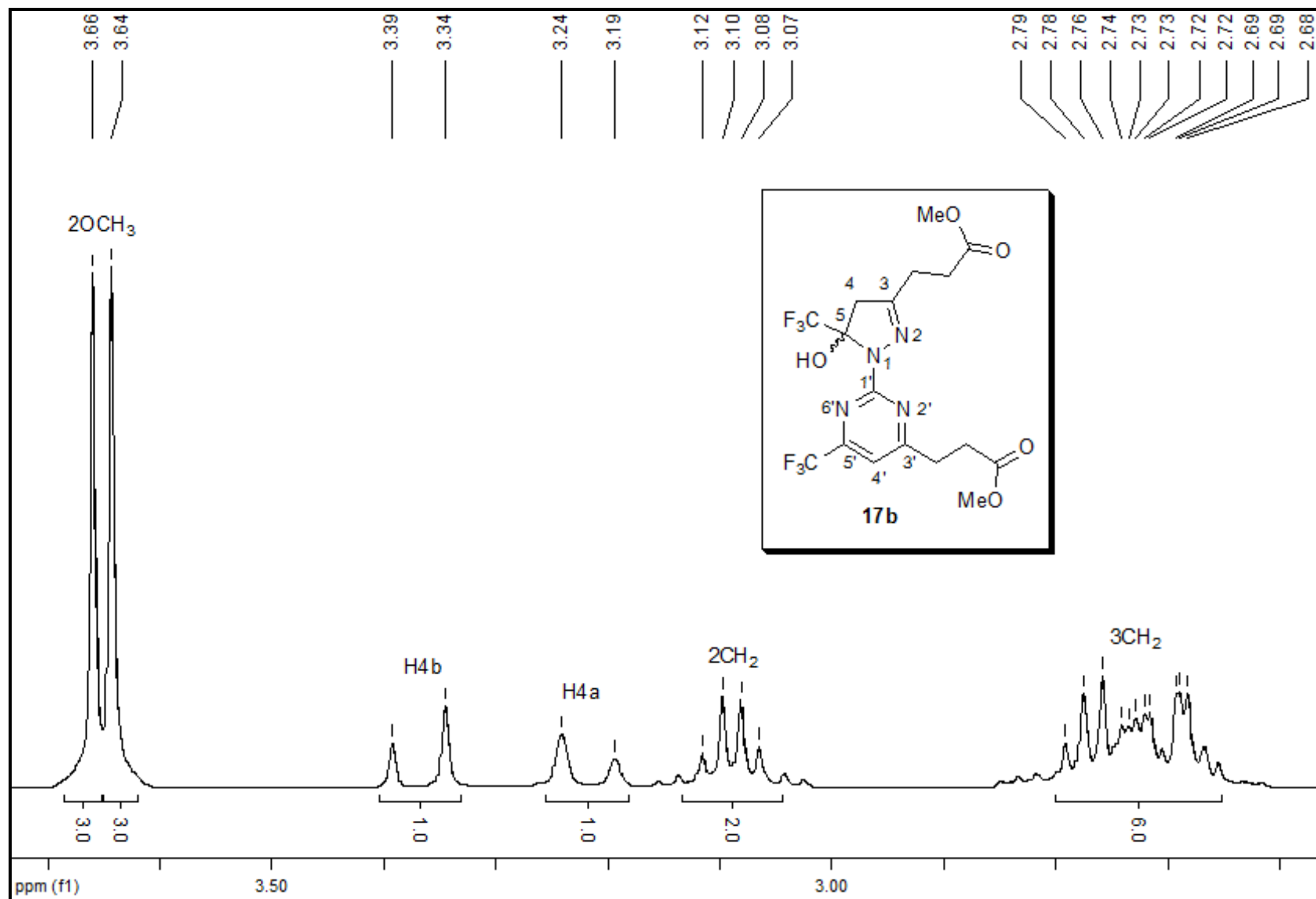


Figura 67. Espectro de RMN^1H do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila **17b** em CDCl_3 , expansão entre 2,5 – 3,8 ppm.

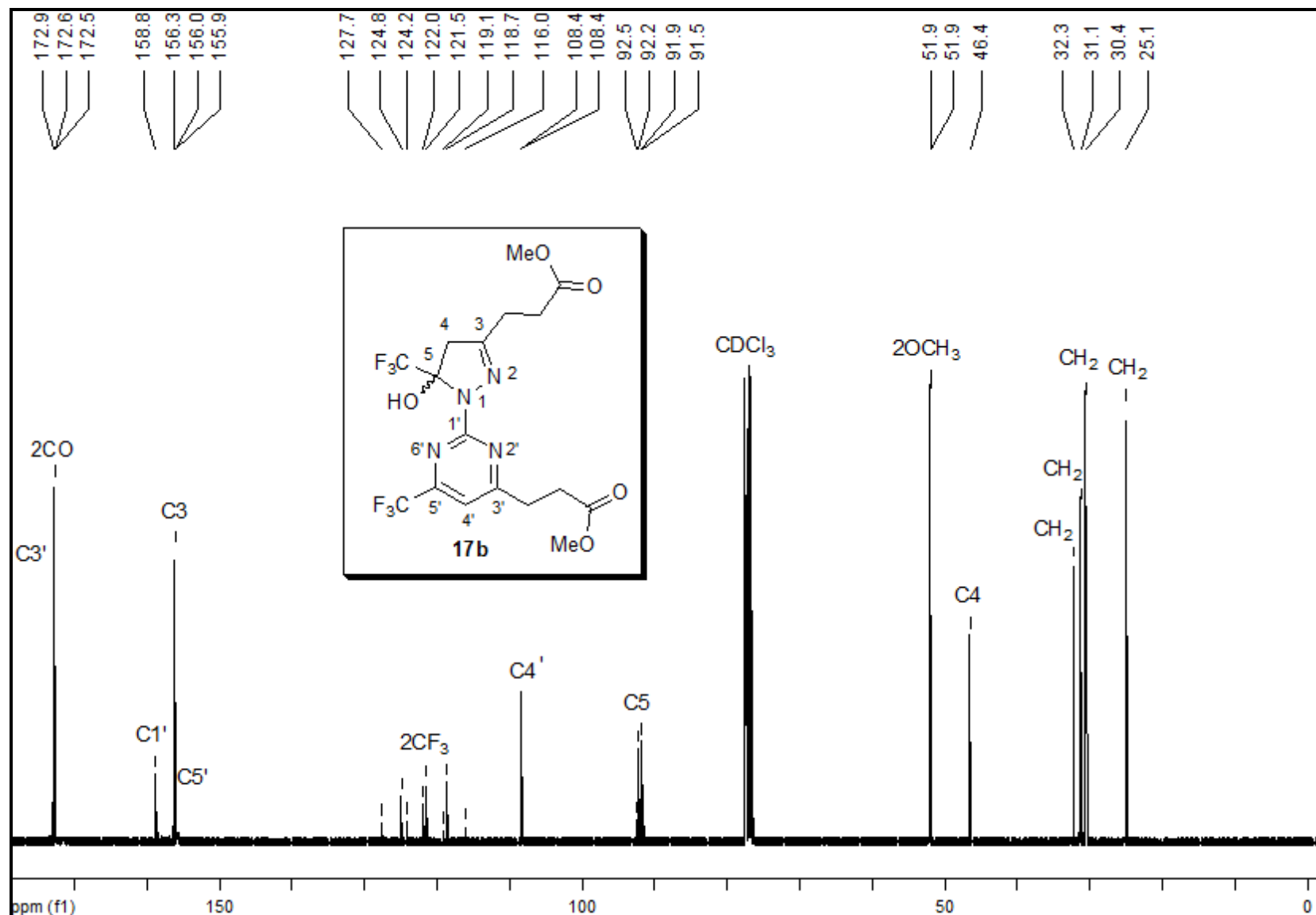


Figura 68. Espectro de RMN^{13}C do 3-[2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluometil)pirimidin-4-il] propanoato de metila **17b** em CDCl_3 .

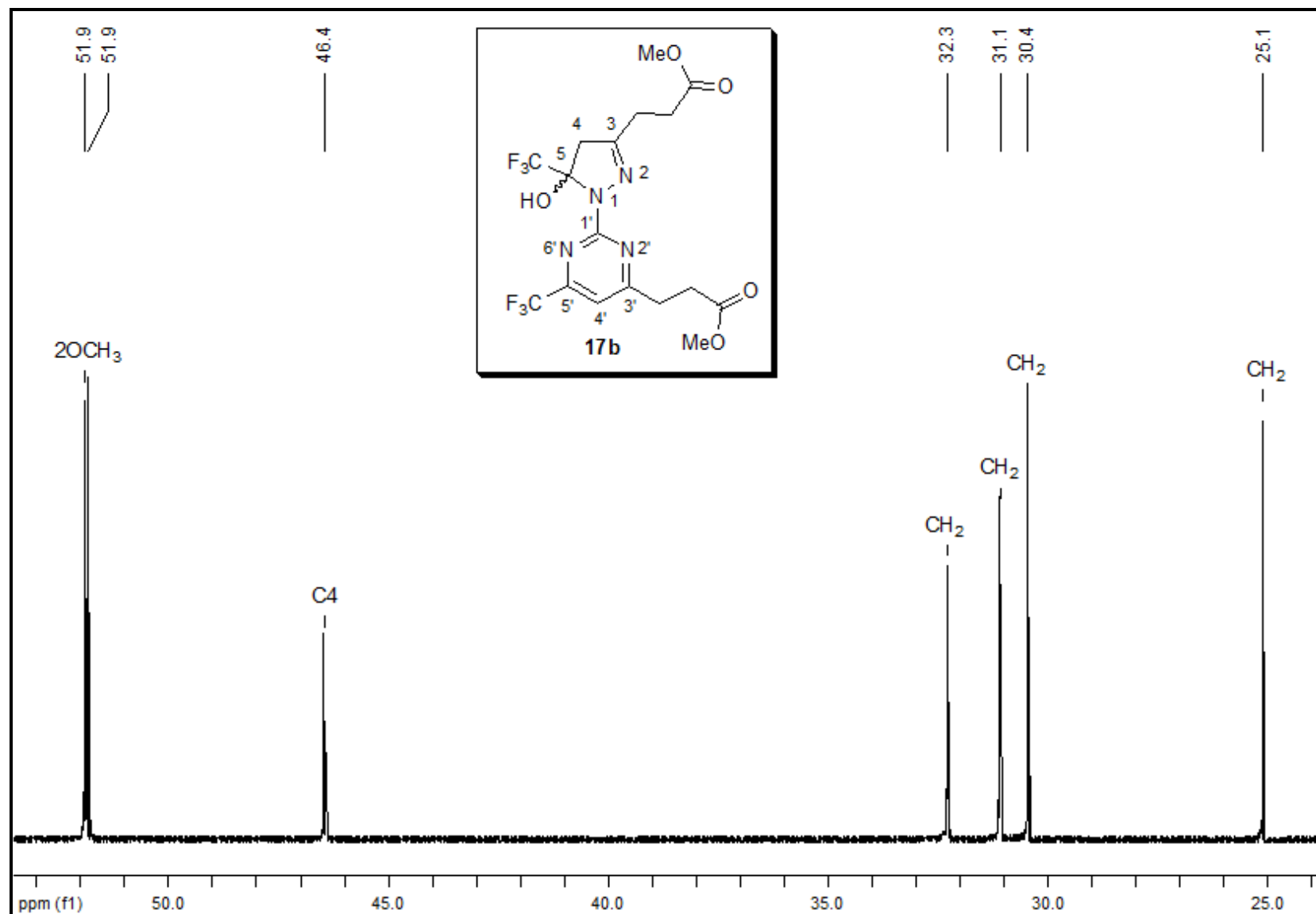


Figura 69. Espectro de RMN^{13}C do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il} propanoate de metila **17b** em CDCl_3 , expansão entre 24,8 – 56 ppm.

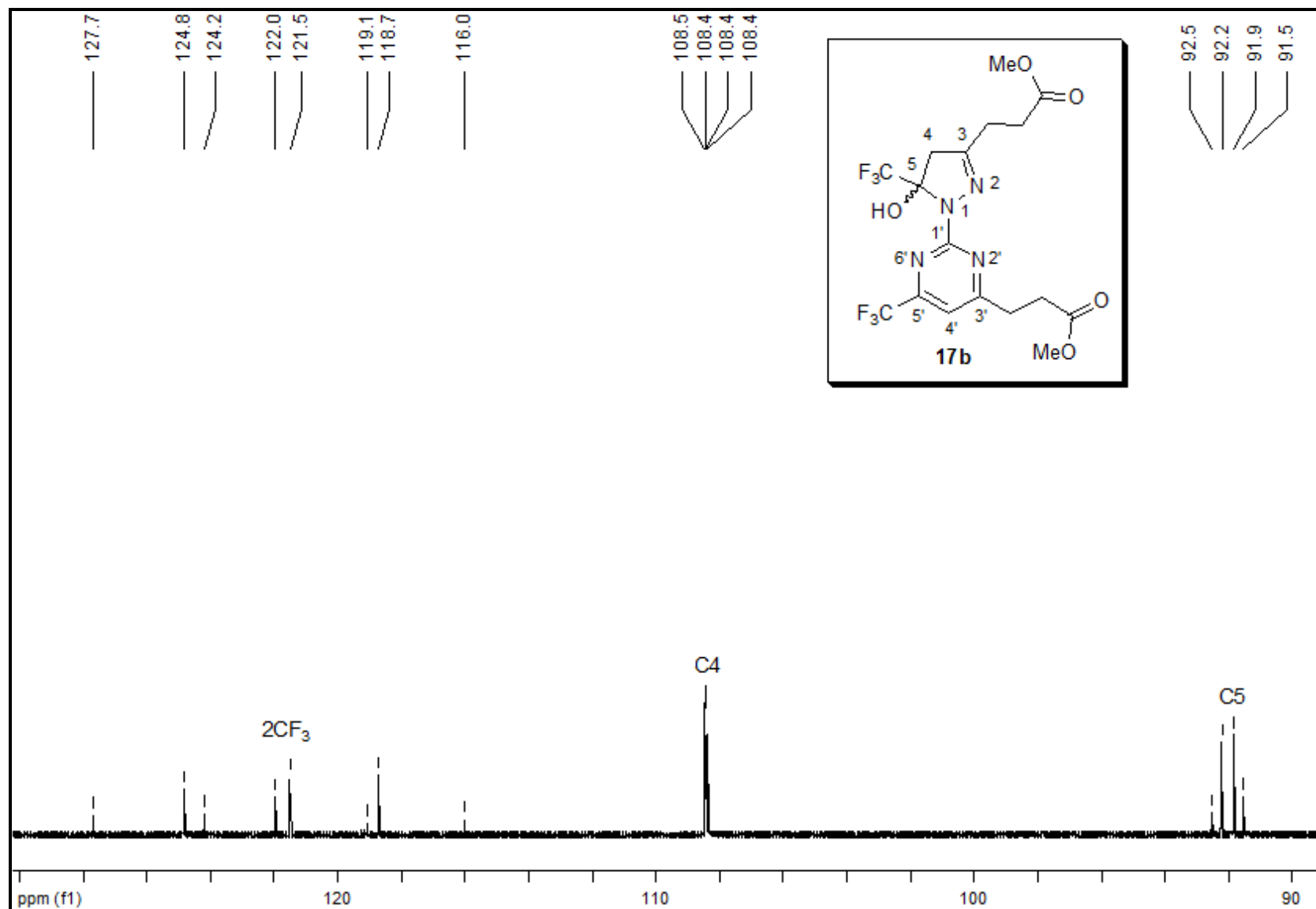


Figura 70. Espectro de RMN¹³C do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluormetil)-4,5-didro-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il} propanoato de metila **17b** em CDCl₃, expansão entre 90 – 130 ppm.

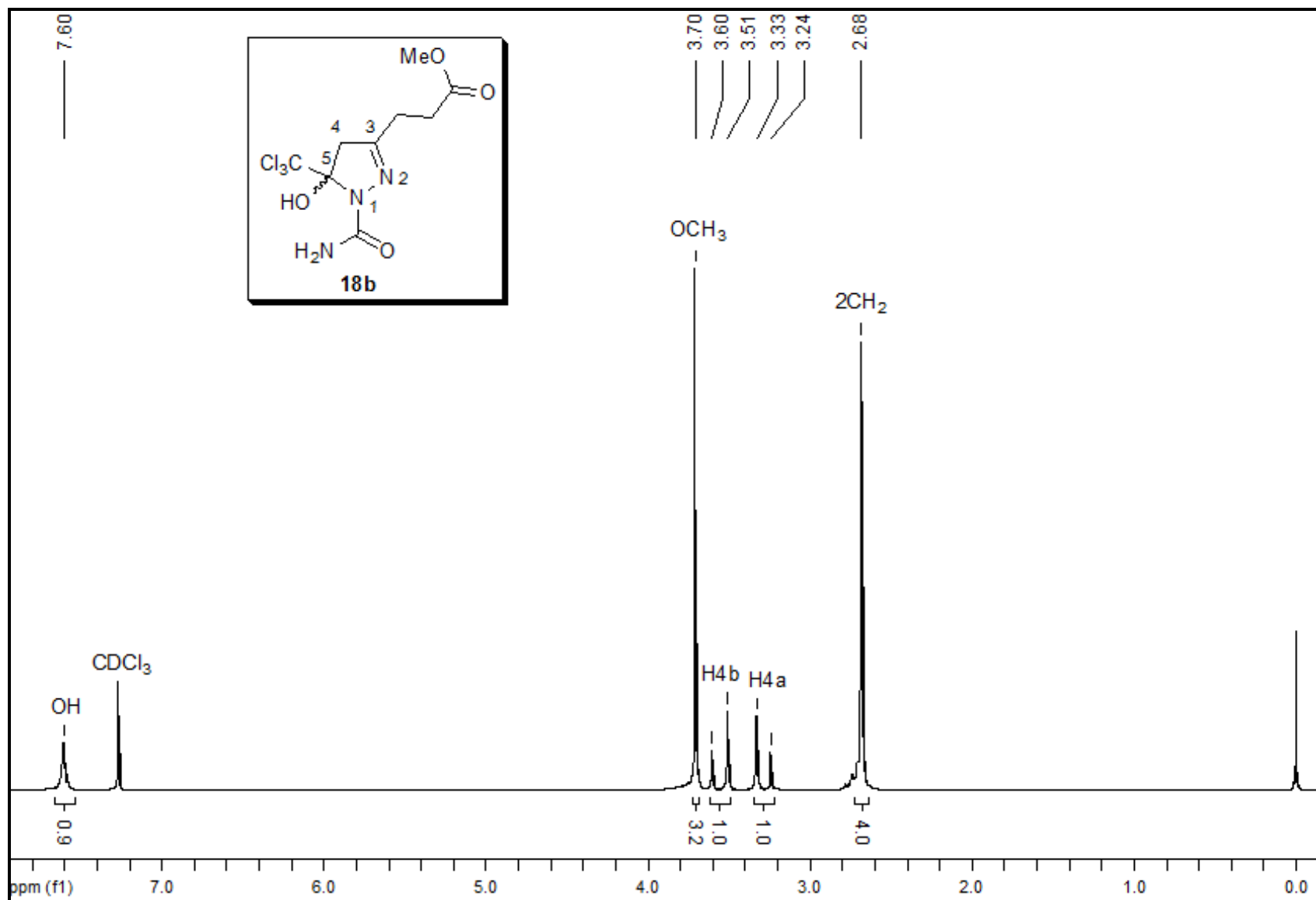


Figura 71. Espectro de RMN^1H do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(triclорometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **18b** em CDCl_3 .

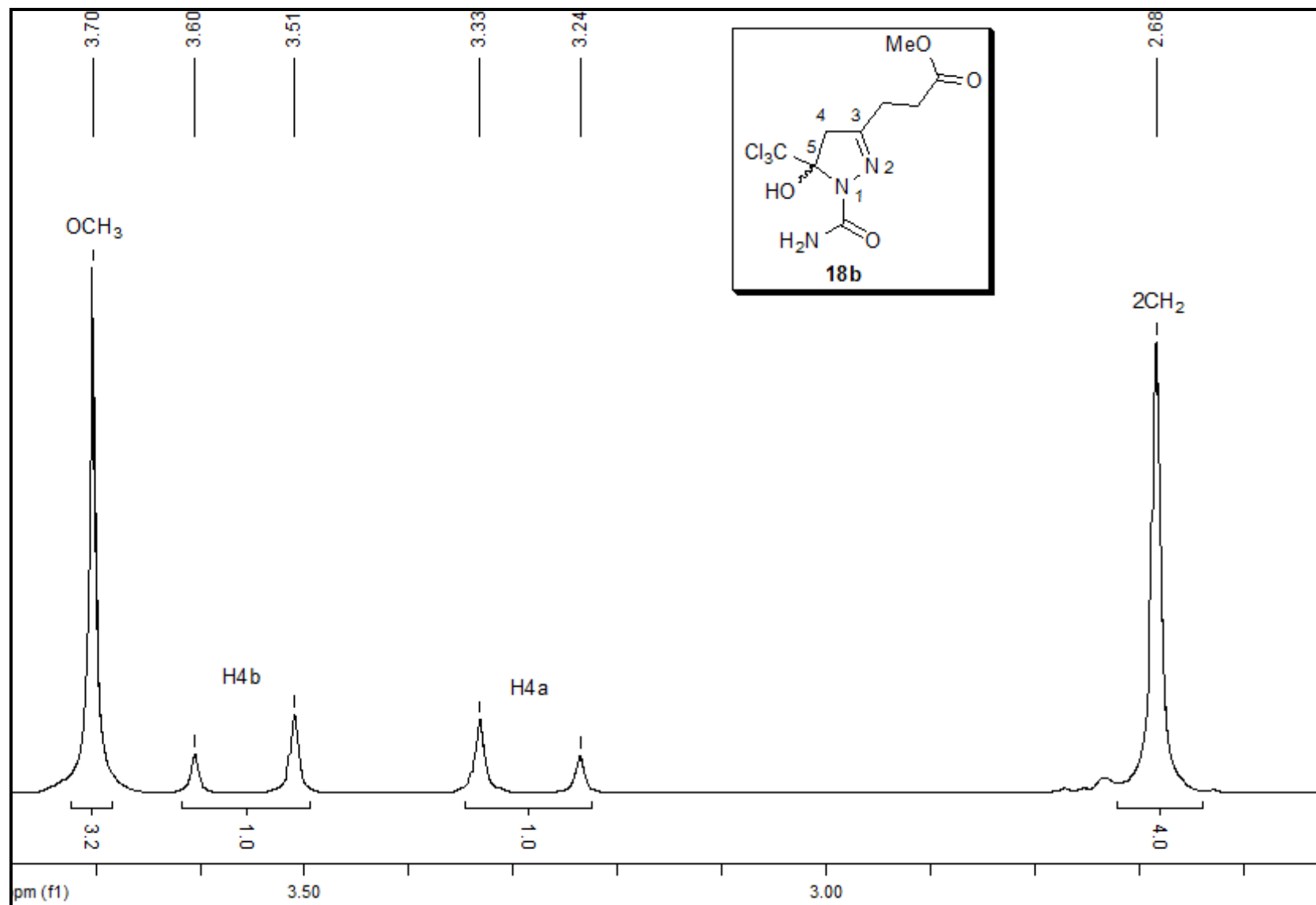


Figura 72. Espectro de RMN^1H do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **18b** em CDCl_3 , expansão entre 2,5 – 3,8 ppm.

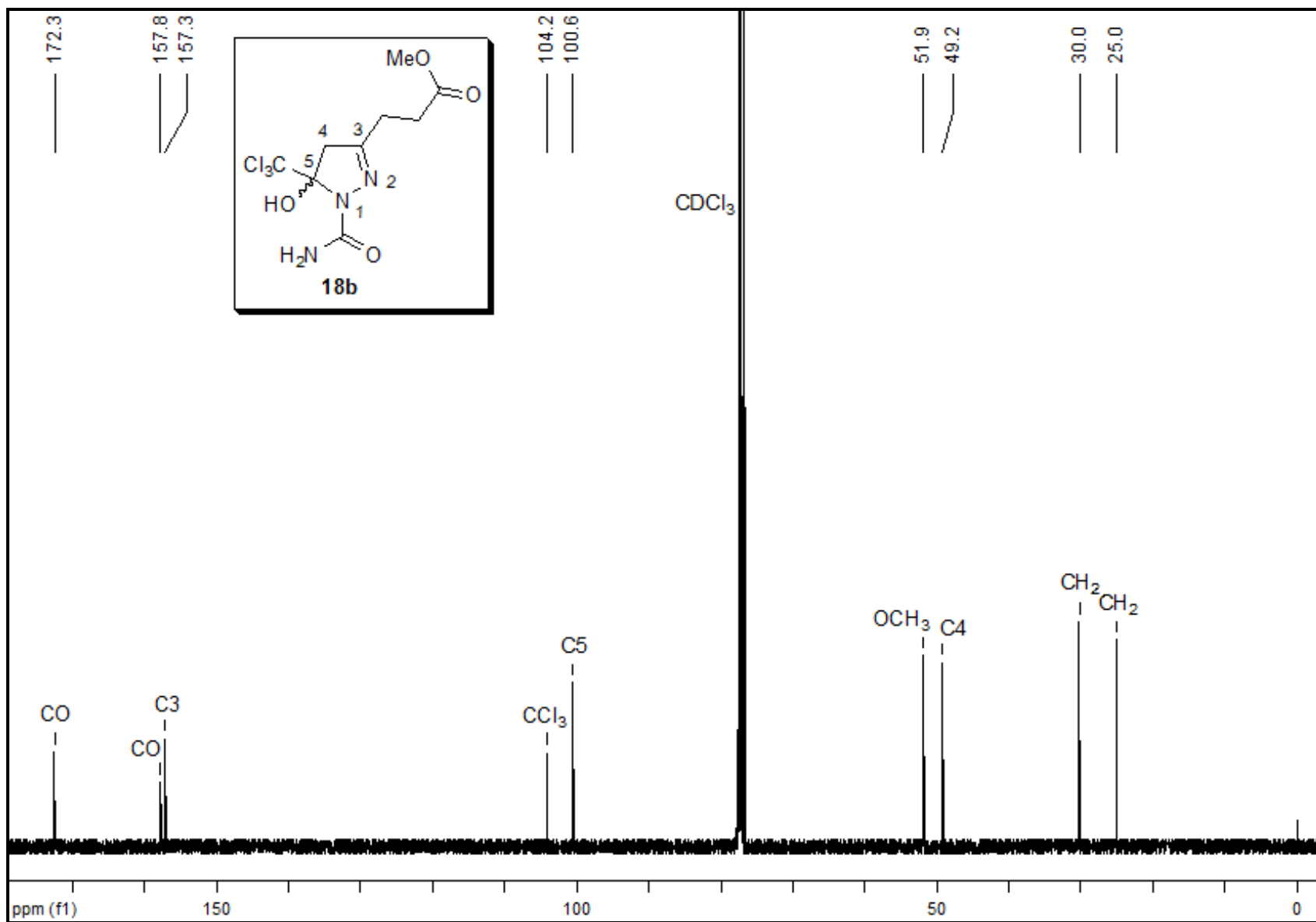


Figura 73. Espectro de RMN^{13}C do 3-(1-carbamoil-5-hidroxi-5-(triclormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **18b** em CDCl_3 .

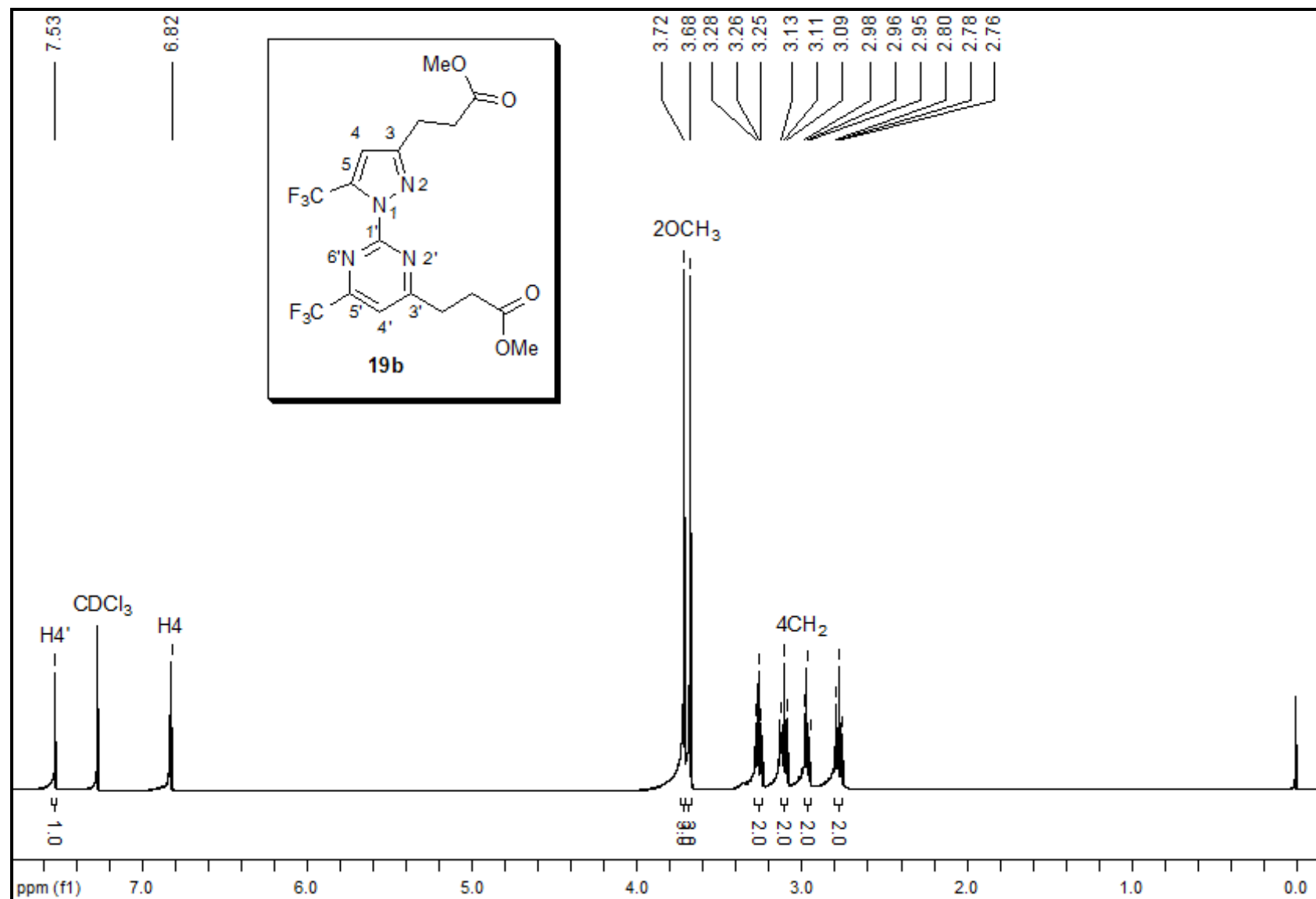


Figura 74. Espectro de RMN^1H do 3-[2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il]propanoato de metila **19b** em CDCl_3 .

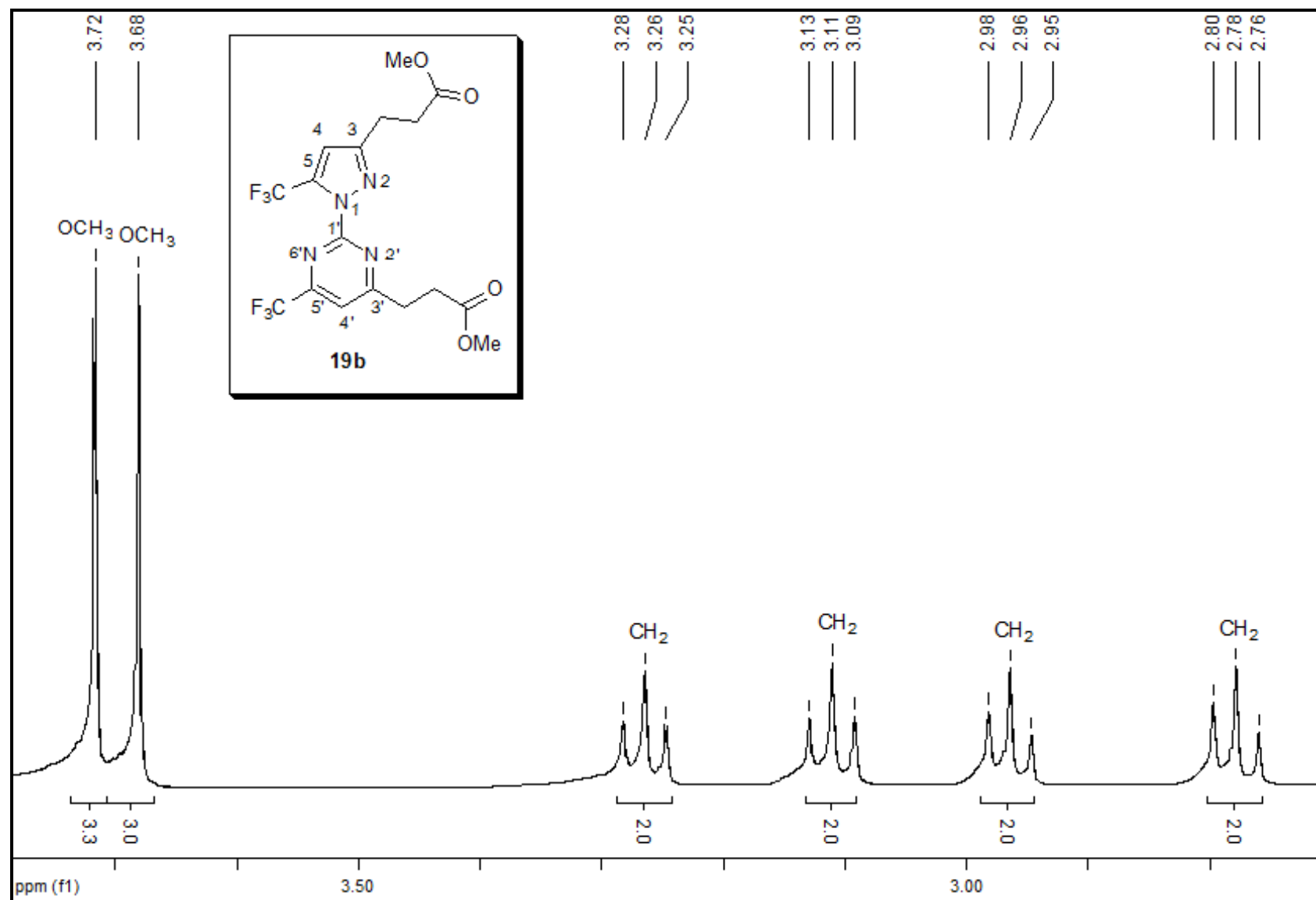


Figura 75. Espectro de RMN^1H do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}propanoato de metila **19b** em CDCl_3 , expansão entre 2,7 – 3,8 ppm.

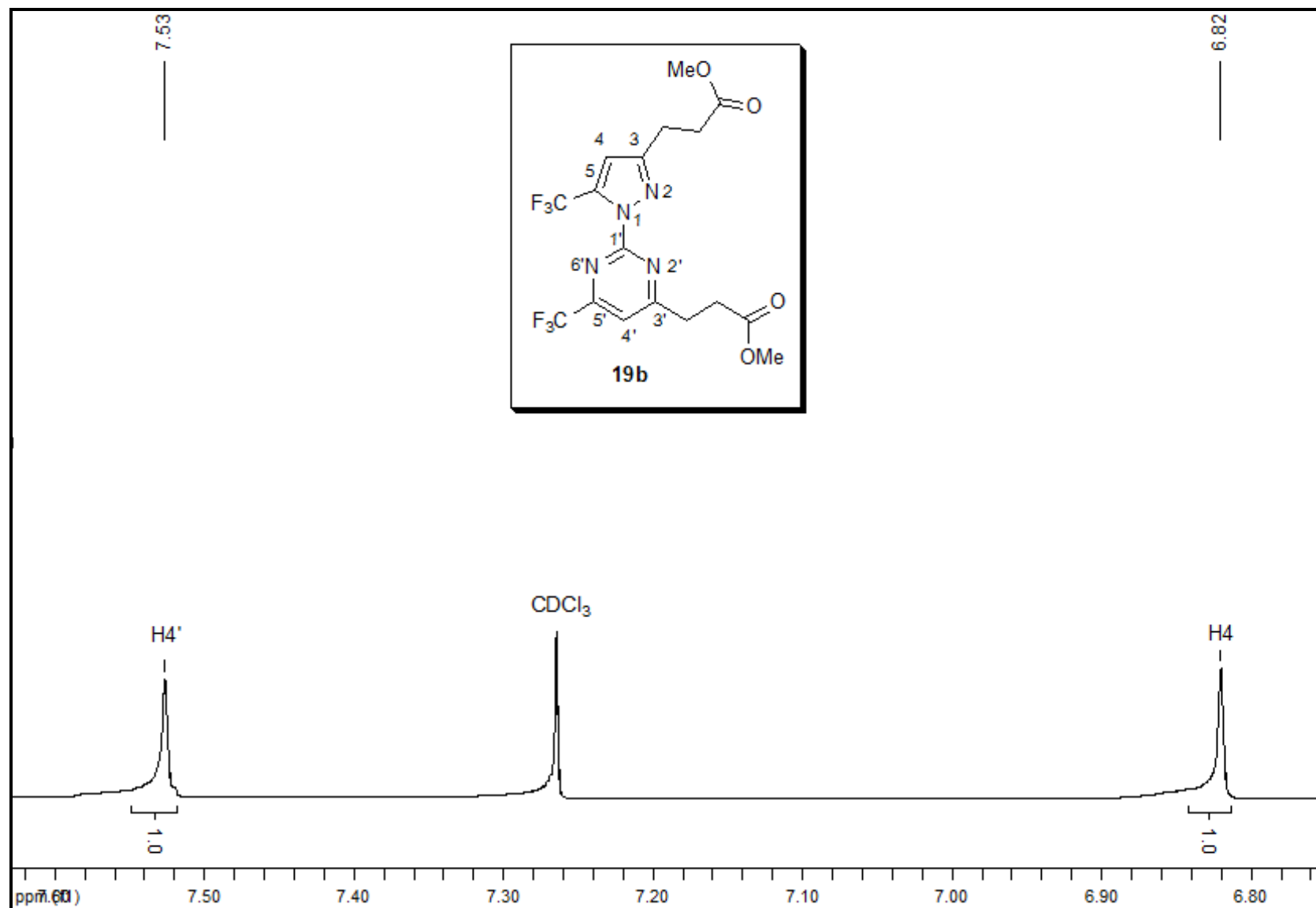


Figura 76. Espectro de RMN^1H do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}propanoato de metila **19b** em CDCl_3 , expansão entre 6,8 – 7,6 ppm.

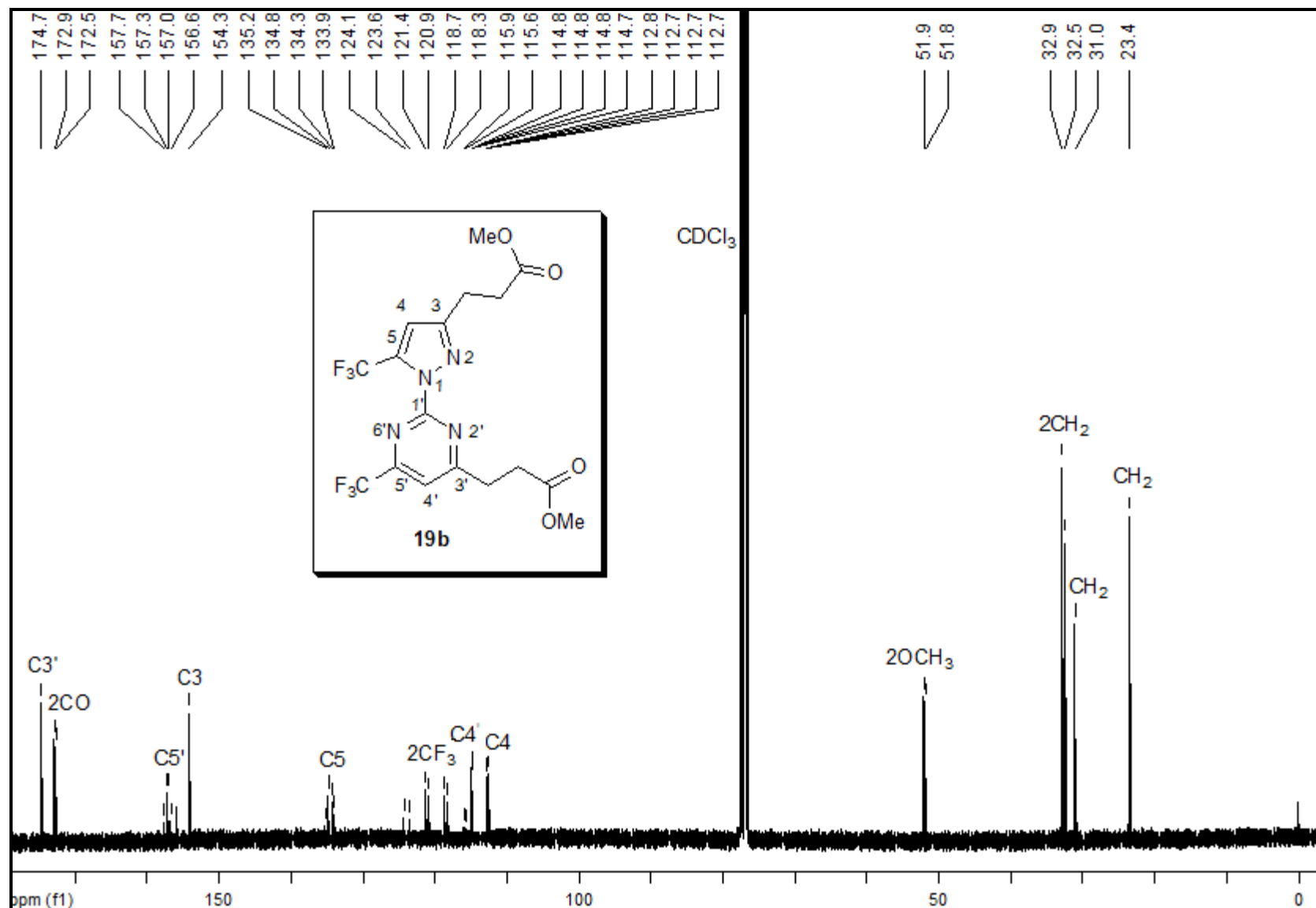


Figura 77. Espectro de RMN^{13}C do 3-[2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il]propanoato de metila **19b** em CDCl_3 .

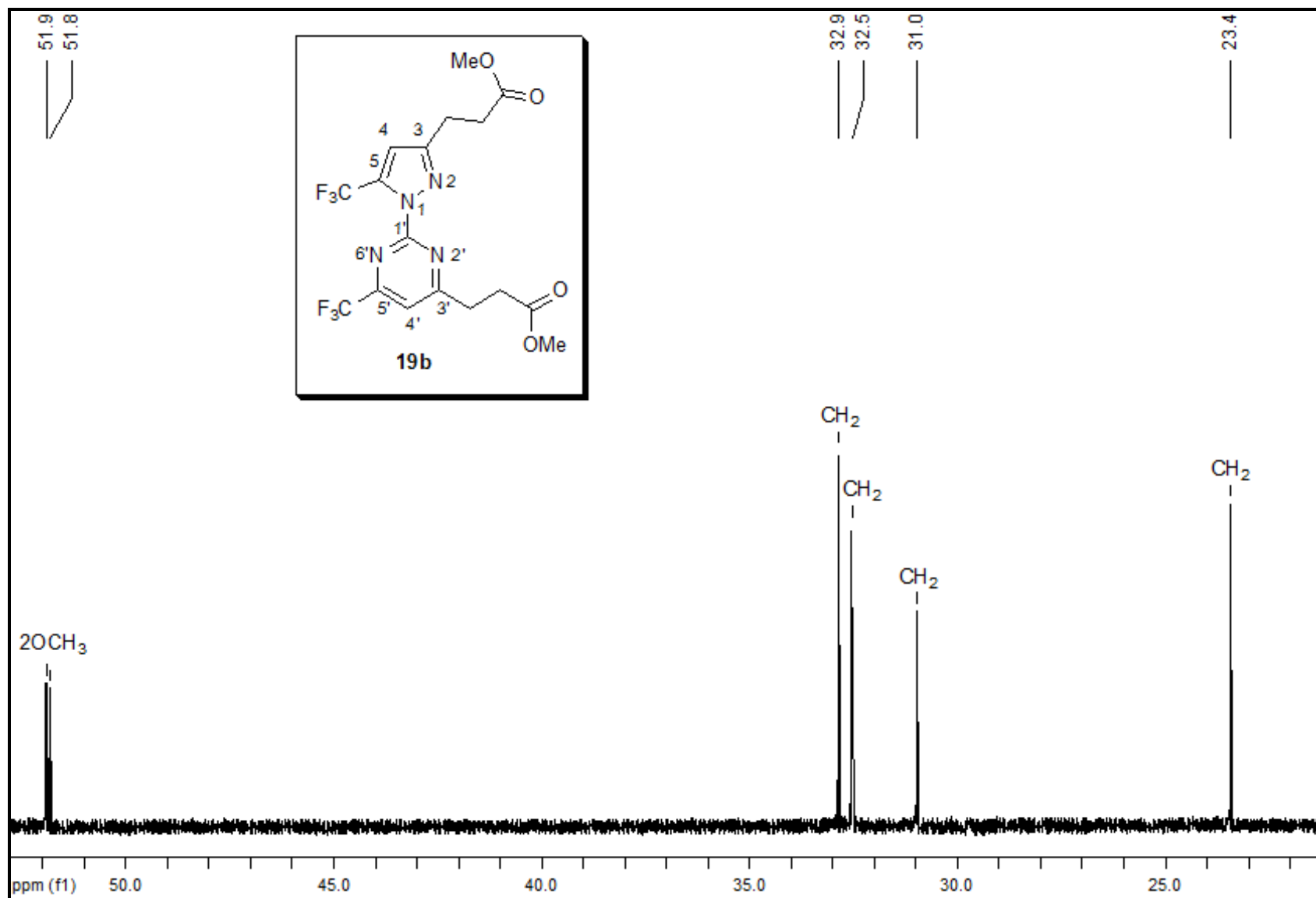


Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il}propanoato de metila **19b** em $CDCl_3$, expansão entre 21 – 53 ppm.

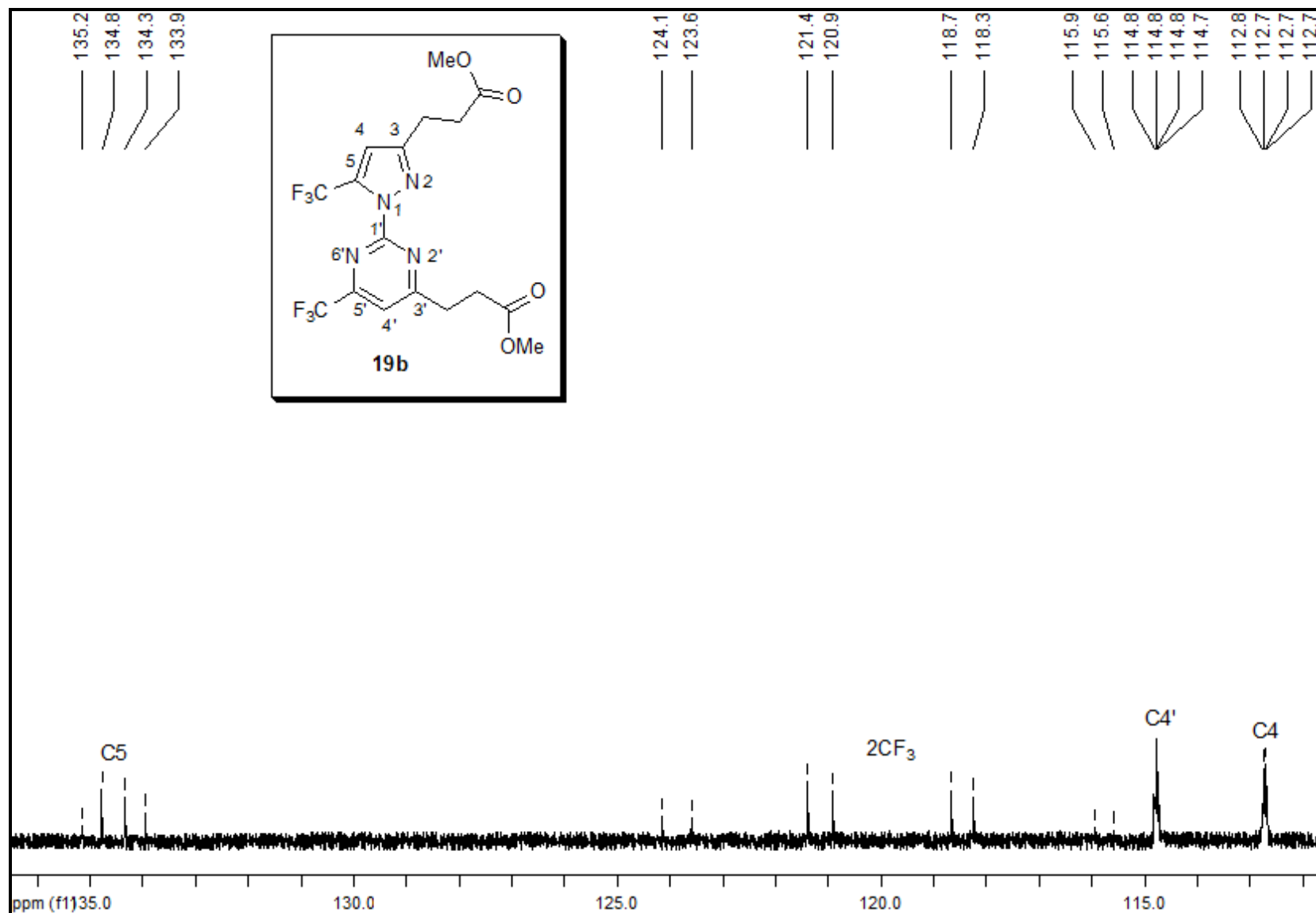


Figura 79. Espectro de RMN¹³C do 3-[2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il]propanoato de metila **19b** em CDCl₃, expansão entre 112 – 136 ppm.

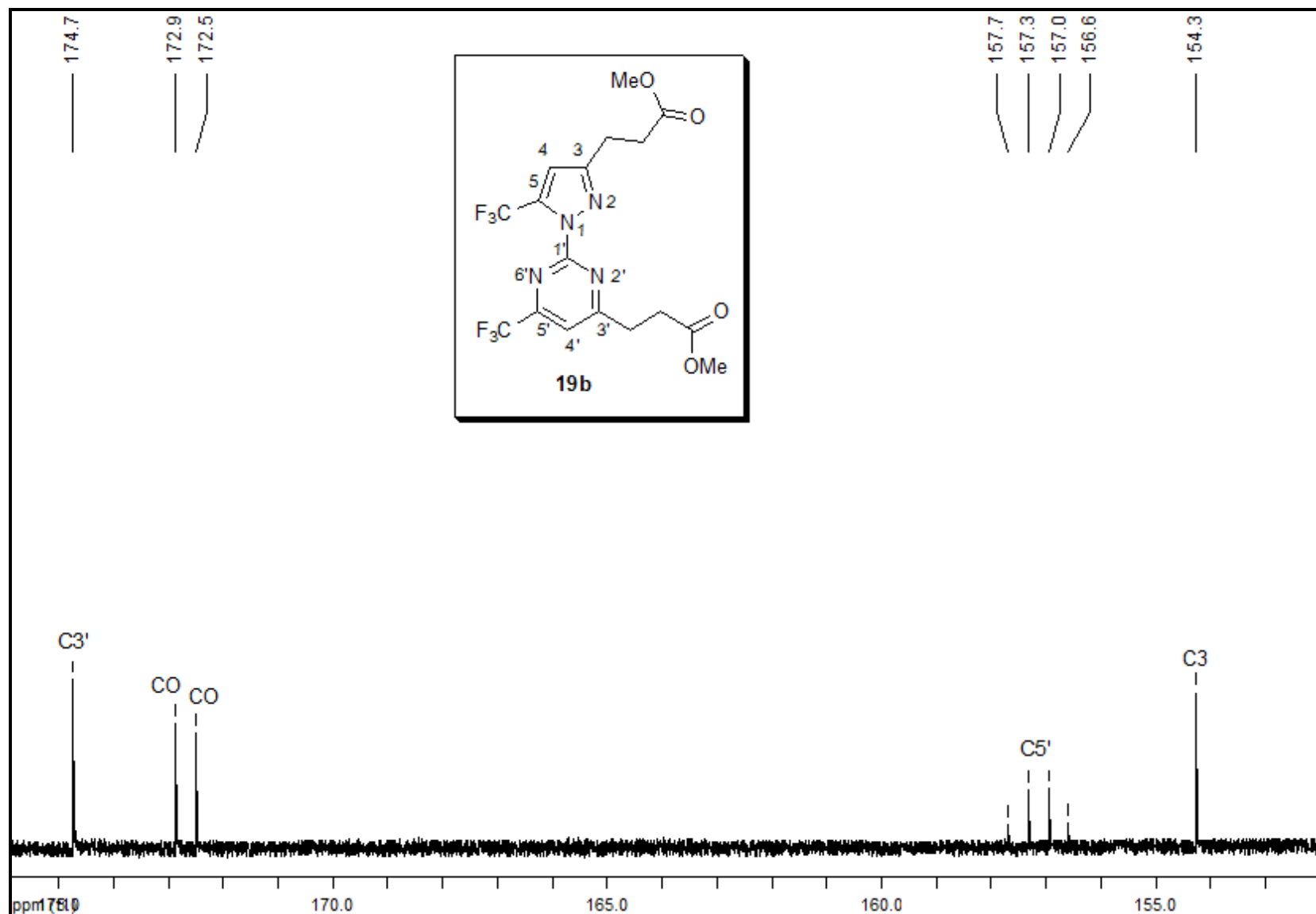


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}propanoato de metila **19b** em CDCl_3 , expansão entre 152 – 176 ppm.

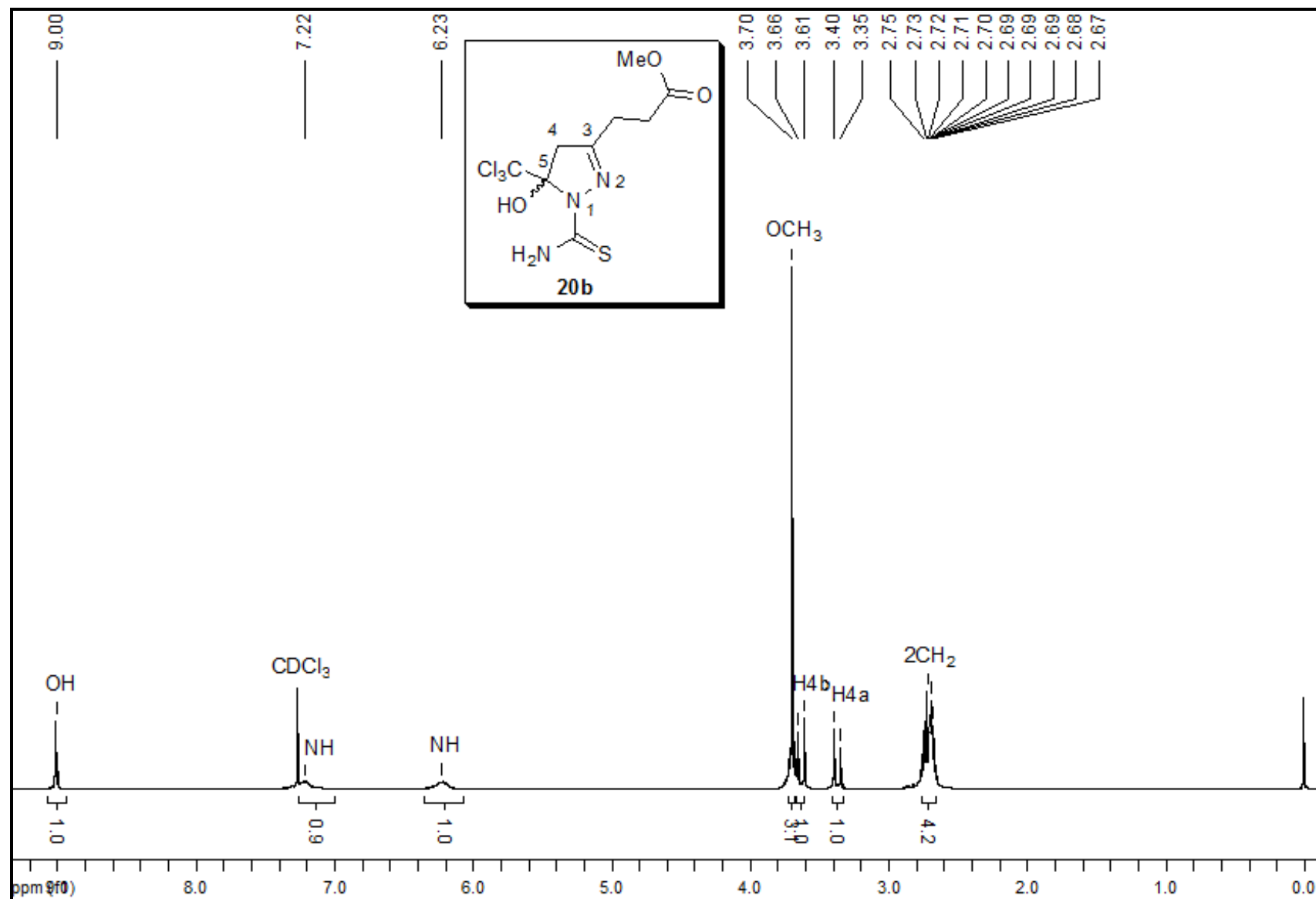


Figura 81. Espectro de RMN¹H do 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(triclormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **20b** em CDCl_3 .

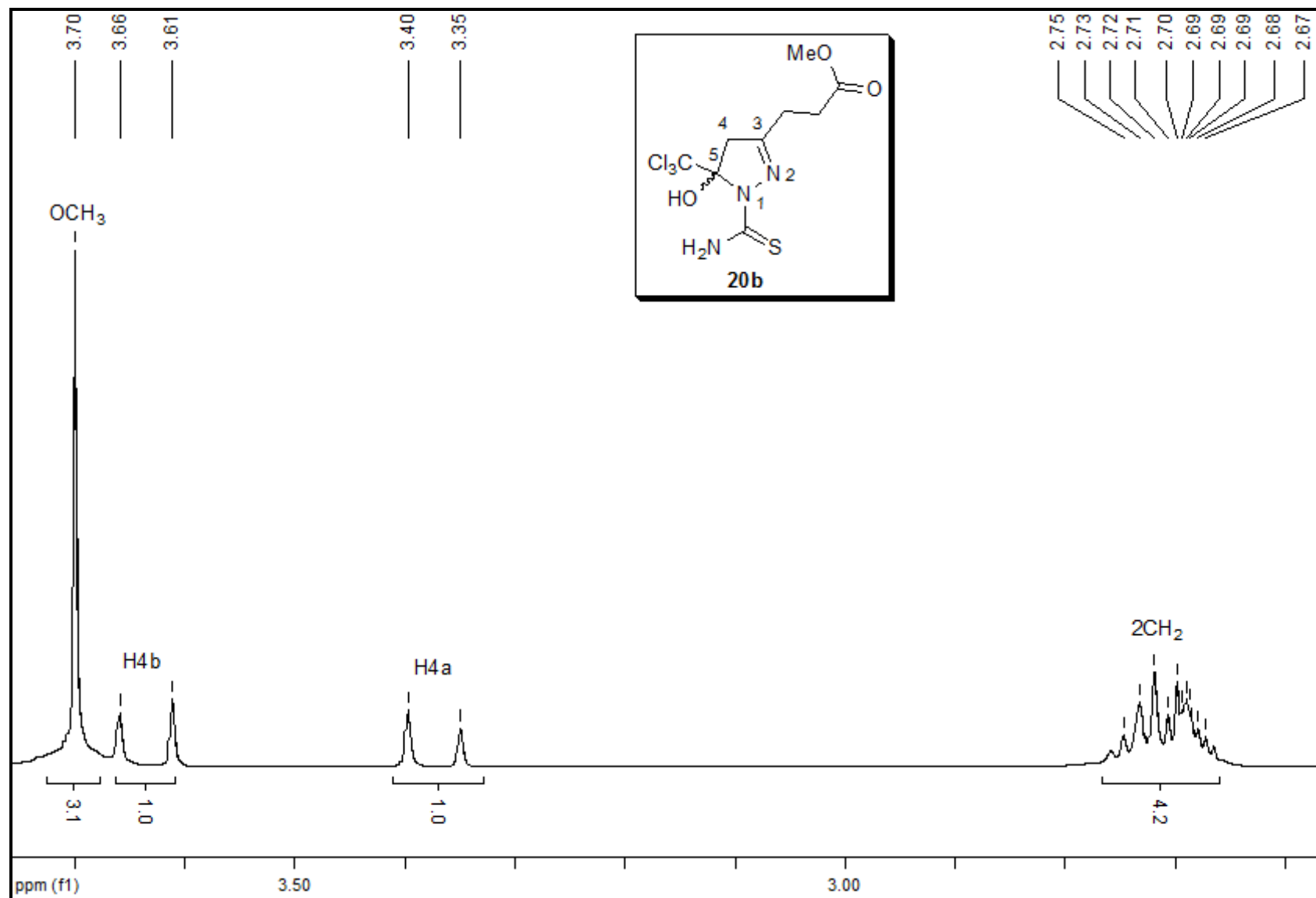


Figura 82. Espectro de RMN^1Hdo 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **20b** em CDCl_3 , expansão entre 2,6 – 3,8 ppm.

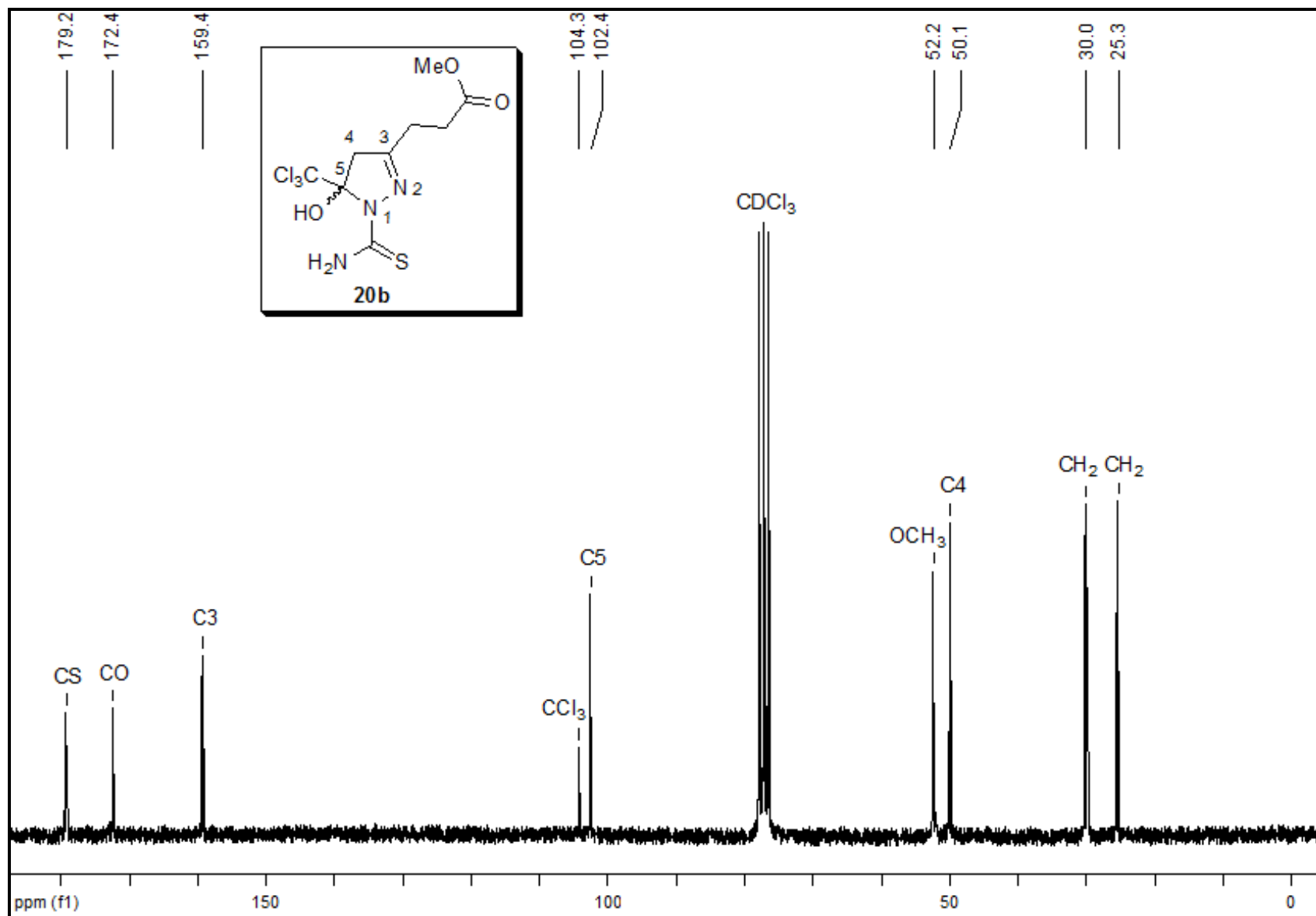


Figura 83. Espectro de RMN¹³C do 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila **20b** em CDCl₃.

ANEXO II
Espectros de Massas

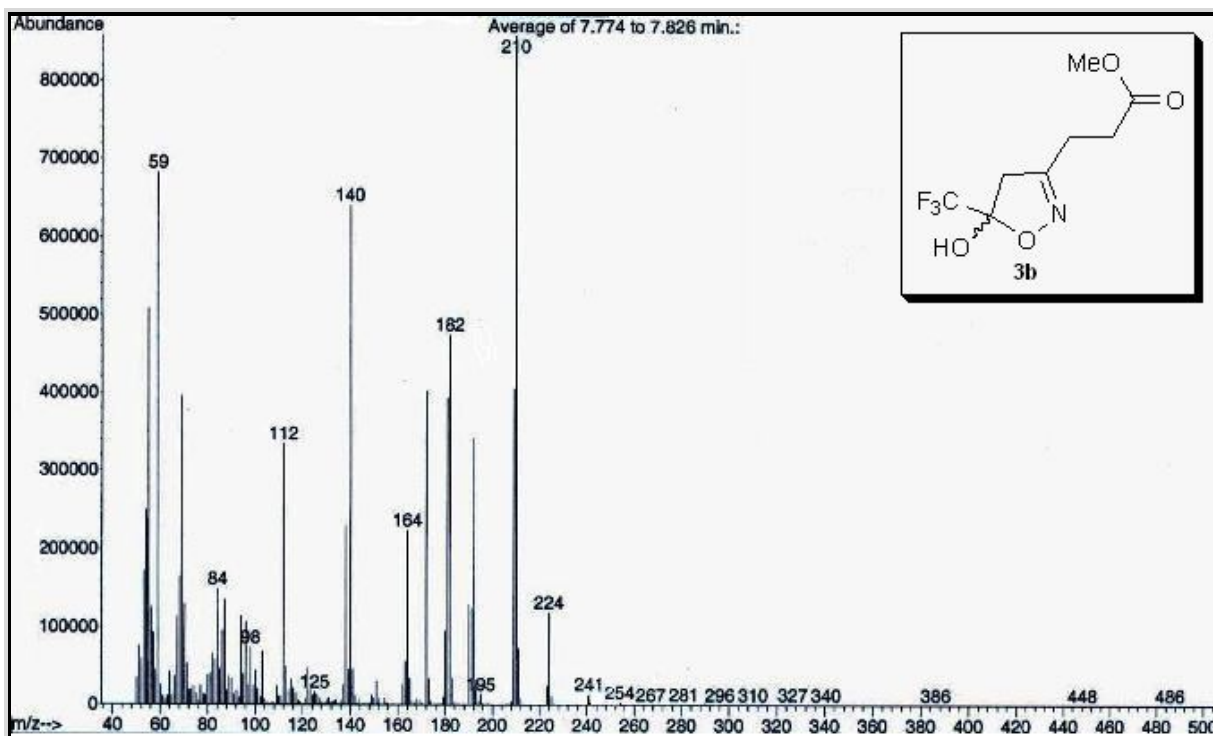


Figura 84. Espectro de massas do 3-(5-hidroxi-5-(trifluorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila **3b**.

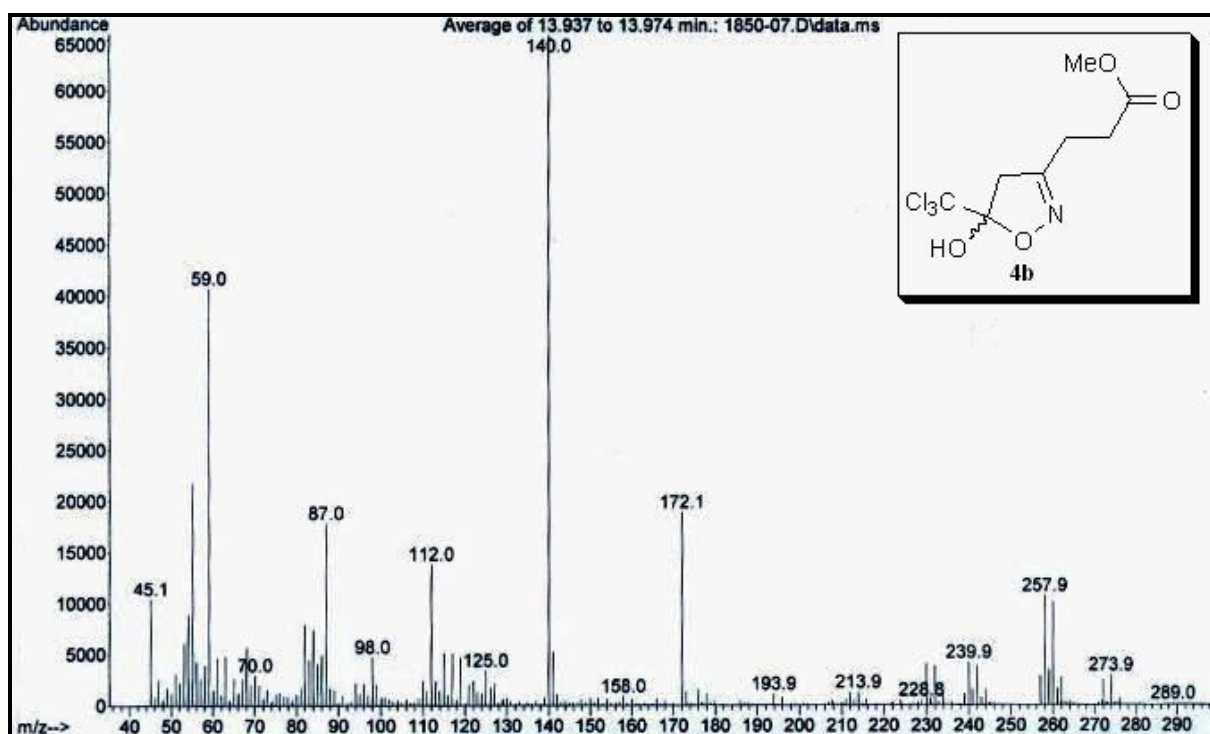


Figura 85. Espectro de massas do 3-(5-hidroxi-5-(triclorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il) propanoato de metila **4b**.

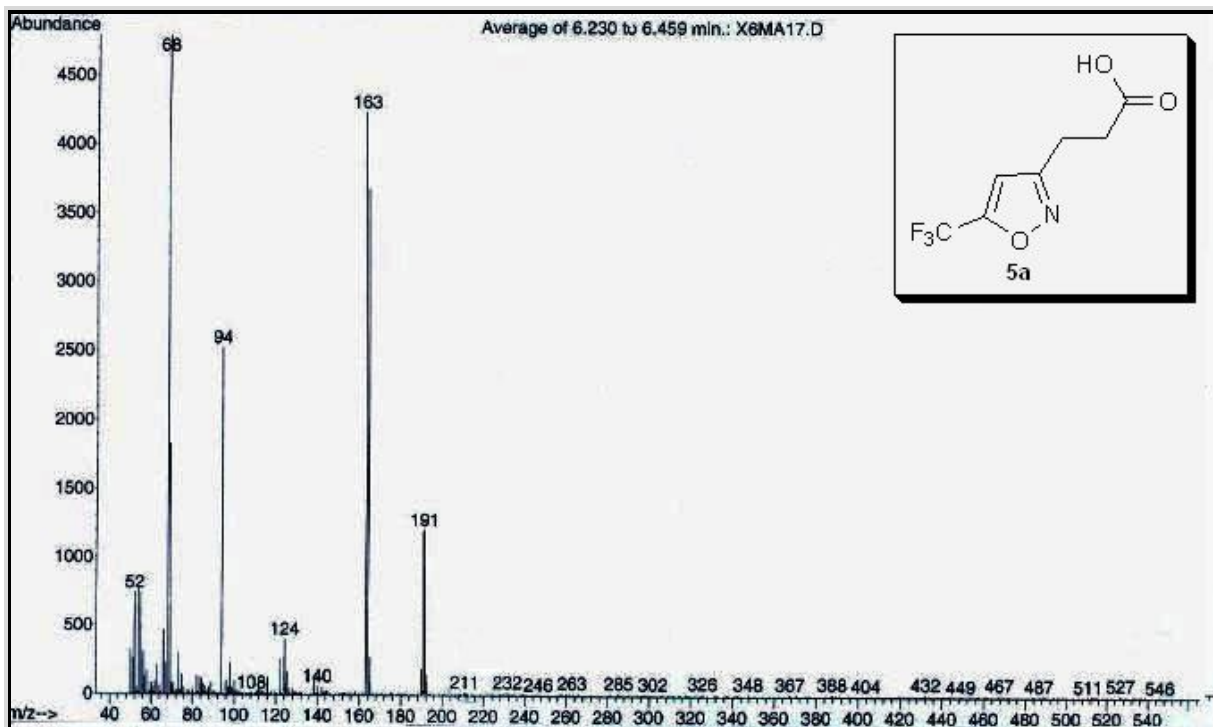


Figura 86. Espectro de massas do ácido 3-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il) propanóico 5a.

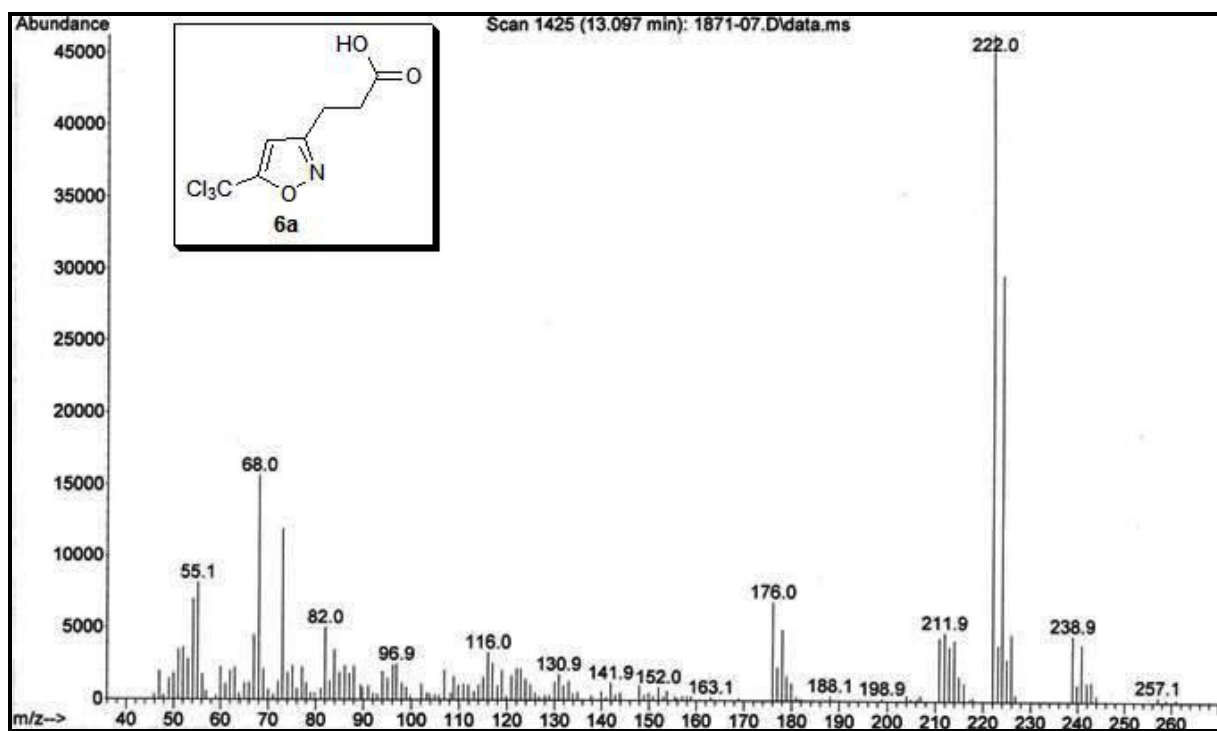
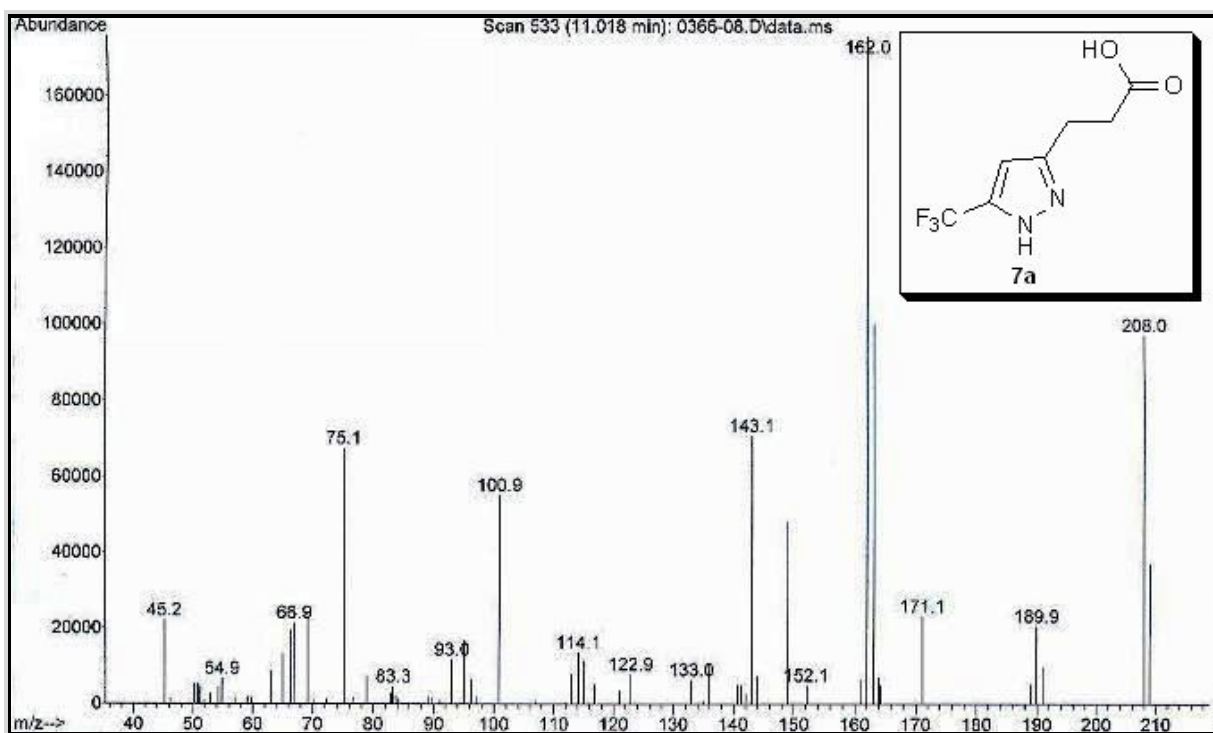
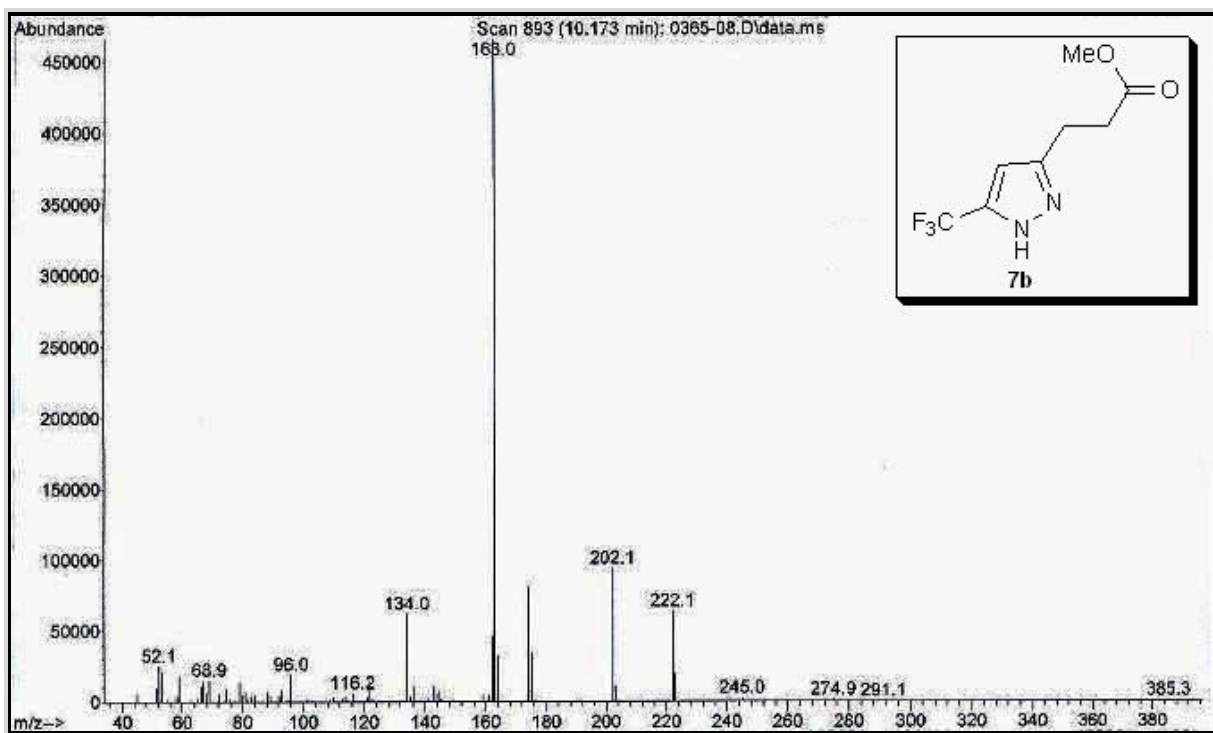


Figura 87. Espectro de massas do ácido 3-(5-(triclormetil)isoxazol-3-il) propanóico 6a.

Figura 88. Espectro de massas do ácido 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanóico **7a**.Figura 89. Espectro de massas do 3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila **7b**.

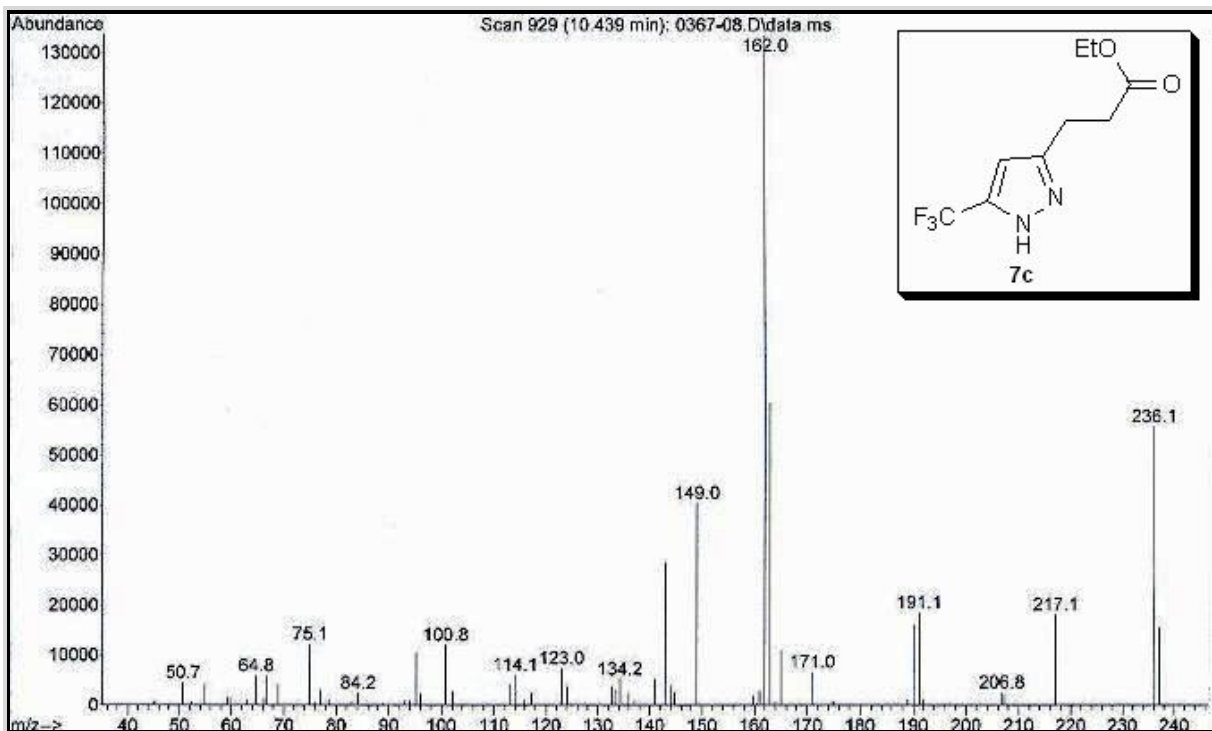


Figura 90. Espectro de massas do 3-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de etila **7c**.

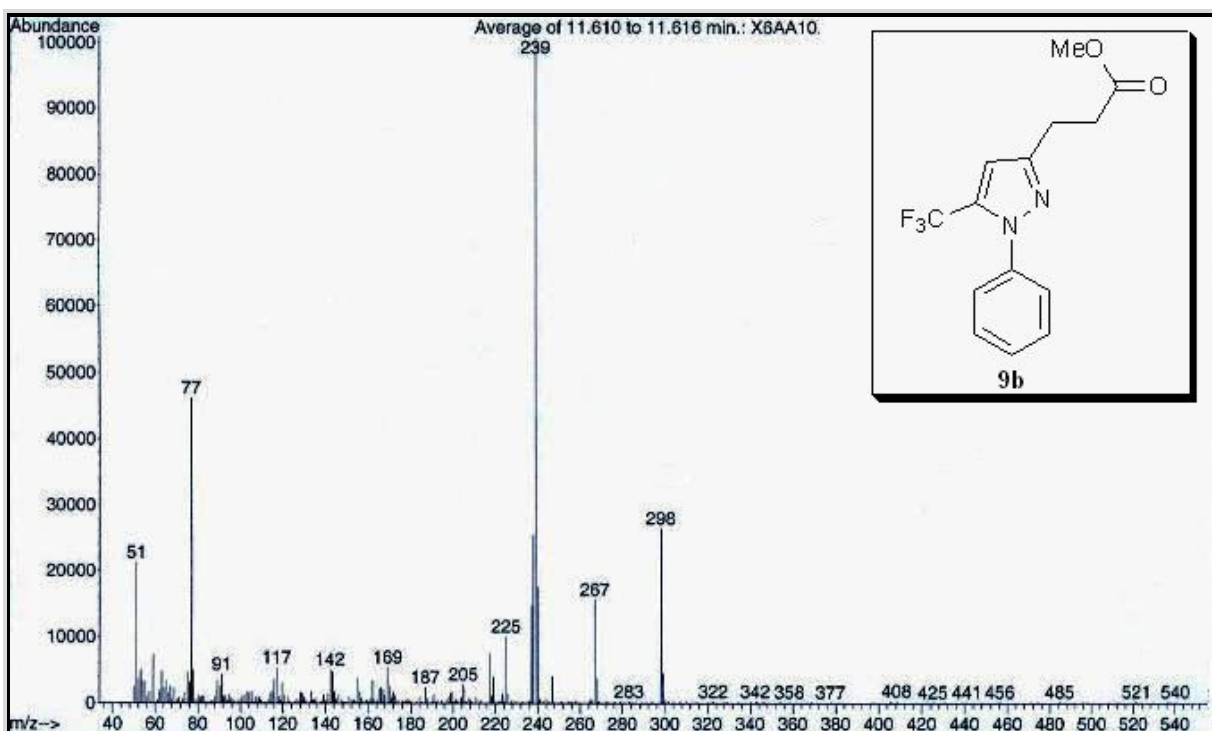


Figura 91. Espectro de massas do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila **9b**.

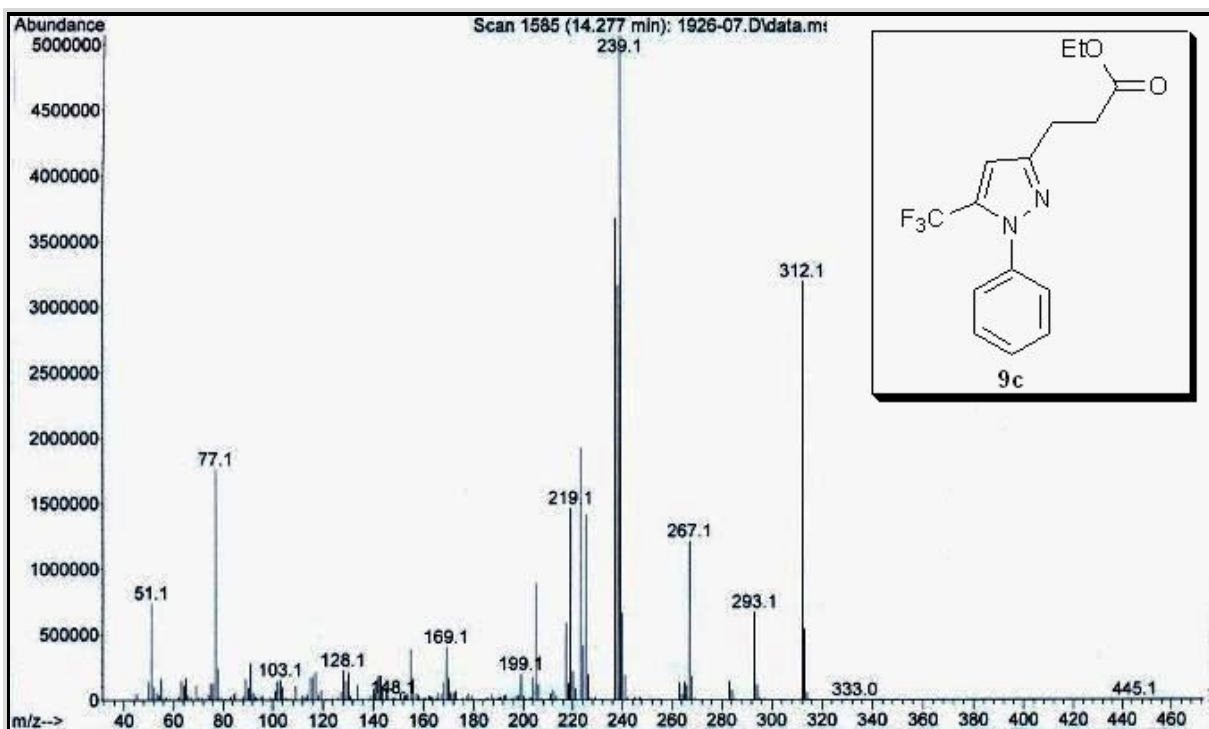


Figura 92. Espectro de massas do 3-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de etila **9c**.

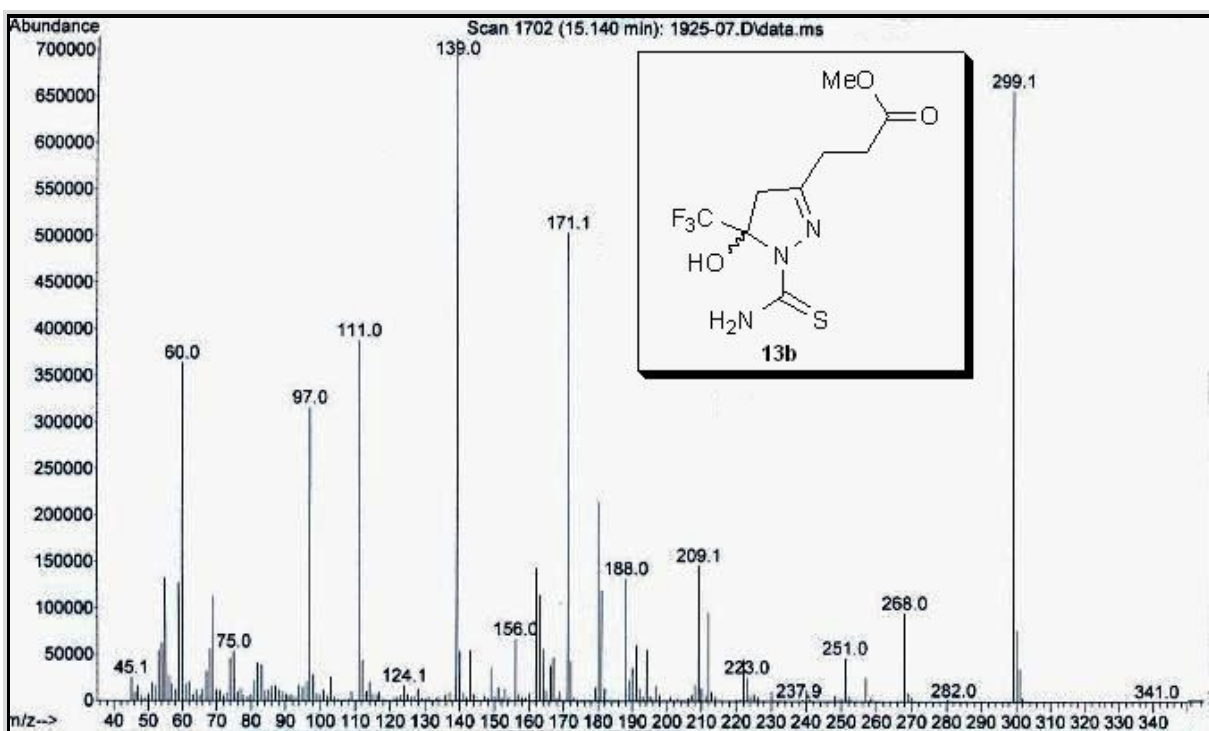


Figura 93. Espectro de massas do 3-(1-carbamotioil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-didro-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila **13b**.

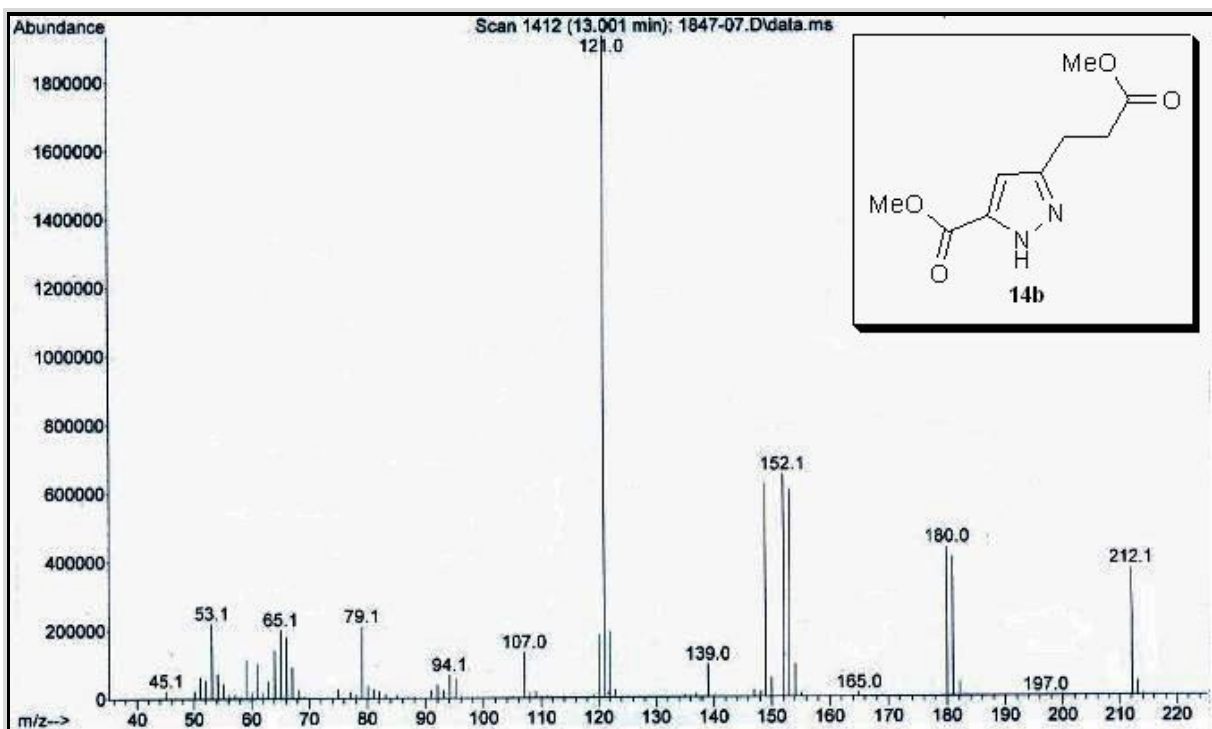


Figura 94. Espectro de massas do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metila **14b**.

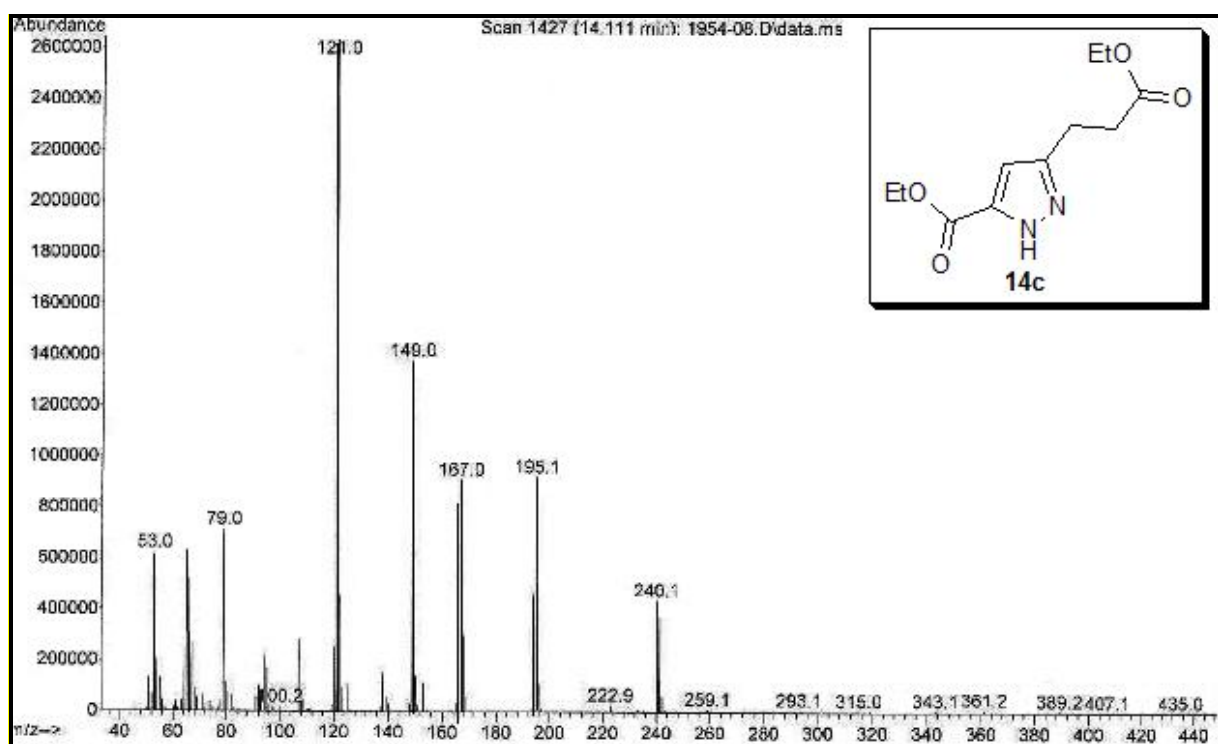


Figura 95. Espectro de massas do 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila **14c**.

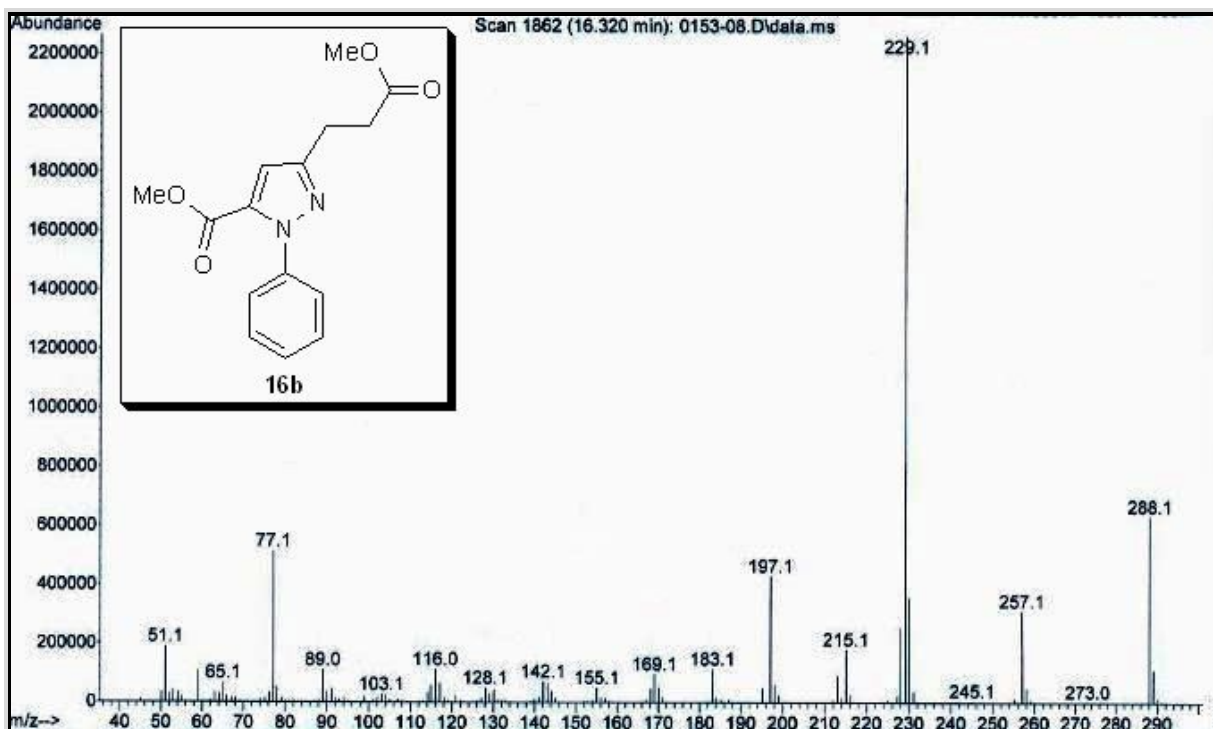


Figura 96. Espectro de massas do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metila **16b**.

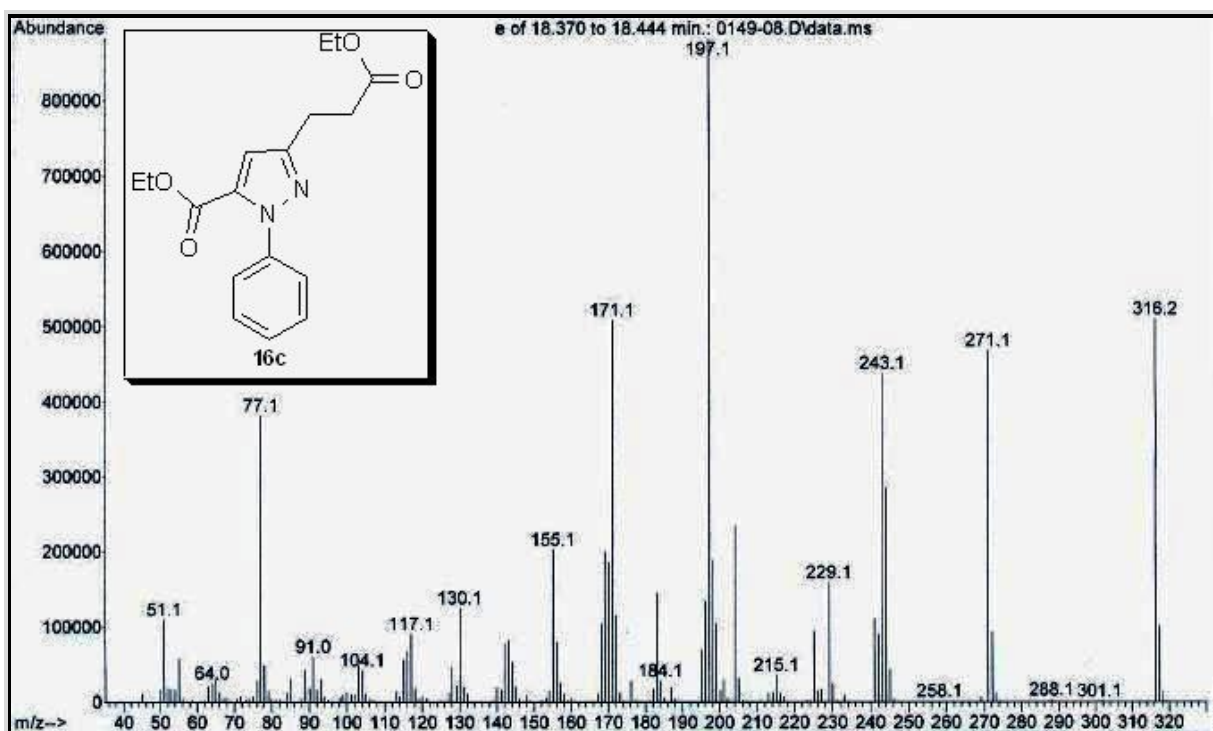


Figura 97. Espectro de massas do 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila **16c**.

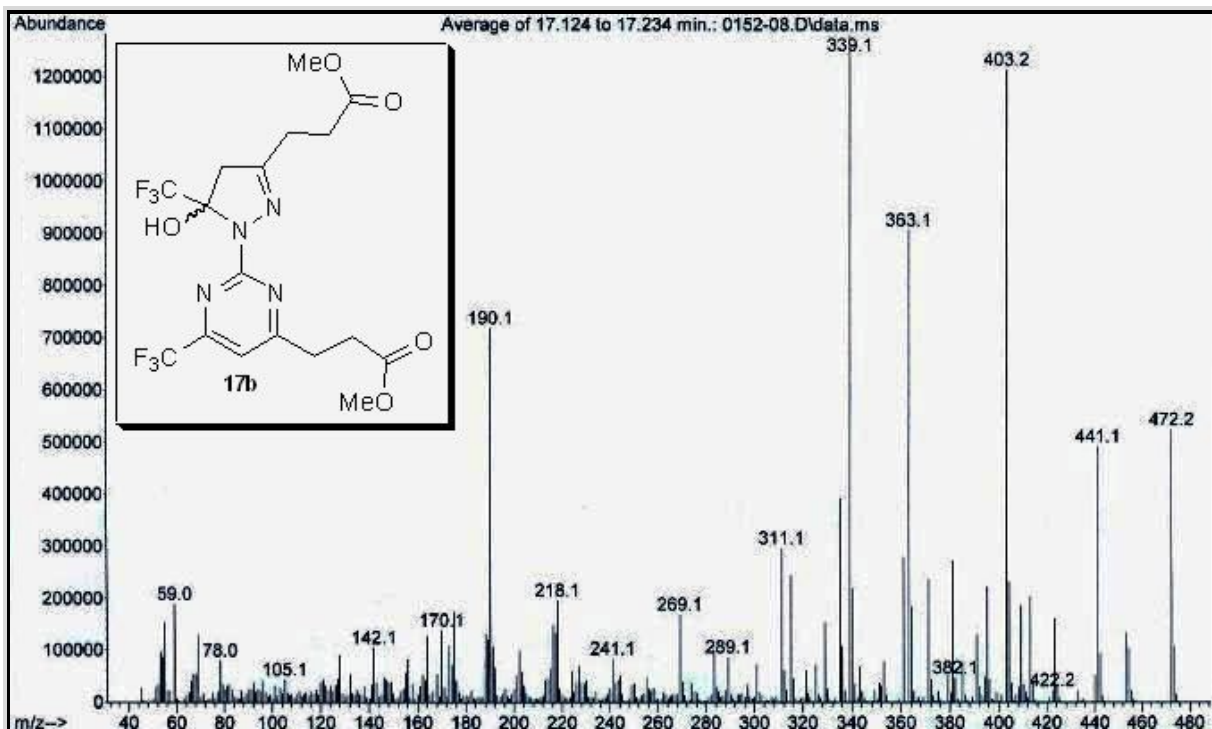


Figura 98. Espectro de massas do 3-{2-[5-hidroxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il} propanoato de metila **17b**.

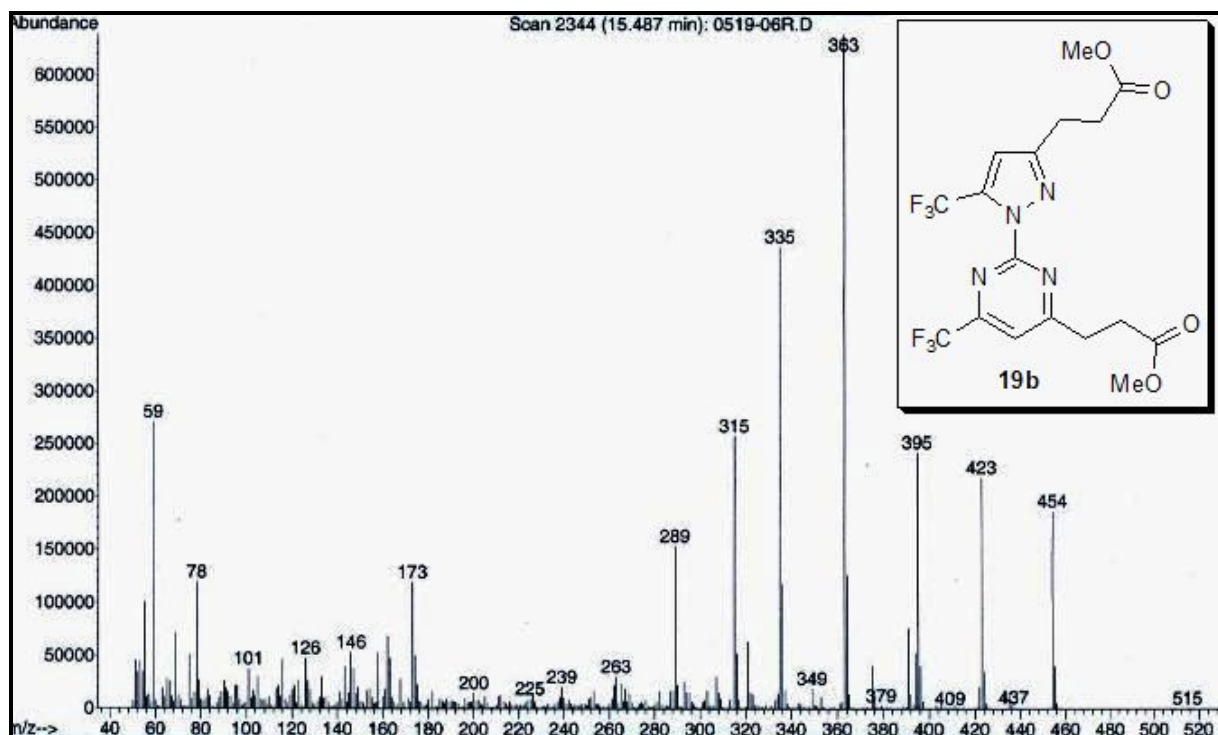


Figura 99. Espectro de massas do 3-{2-[3-(3-metoxi-3-oxopropil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}propanoato de metila **19b**.