

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

**SÍNTESE DE 2-[5-ARIL-3-(*E*-ESTIR-1-IL)-4,5-DIIDRO-1*H*-  
PIRAZOL-1-IL]-4-FENIL-6-TRIFLUORMETILPIRIMIDINAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Gabriela Fehn Fiss

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

SANTA MARIA - RS - BRASIL

2005

**SÍNTESE DE 2-[5-ARIL-3-(*E*-ESTIR-1-IL)-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-IL]-4-FENIL-6-TRIFLUORMETILPIRIMIDINAS**

por

**Gabriela Fehn Fiss**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria, com área de concentração em Química Orgânica, sob a orientação do Prof. Dr. Alex F. C. Flores, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

SANTA MARIA - RS - BRASIL

2005

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 2-[5-ARIL-3-(*E*-ESTIR-1-IL)-4,5-DIIDRO-1*H*-  
PIRAZOL-1-IL]-4-FENIL-6-TRIFLUORMETILPIRIMIDINAS**

elaborada por

**Gabriela Fehn Fiss**

como requisito parcial para a obtenção do grau de

**Mestre em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Alex F. C. Flores (UFSM)

---

Prof. Dr. Rogério Freitag (UFPel)

---

Prof. Dr. Daniel J. Emmerich (URI)

Santa Maria, 15 de agosto de 2005.

A uma família de verdade: meus pais, Carlos Alberto e Marta, meu porto seguro, motivo de orgulho, meus irmãos, Leandro e Leonardo, fonte de inspiração, a minha eterna retribuição. Muito, muito obrigada.

Aos verdadeiros amigos – aqueles que crescem e nos levam juntos.

Aos meus protetores.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores pela valiosa participação na concretização deste trabalho, muito obrigada.

Ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins pela mais do que co-orientação neste trabalho, meu reconhecimento por seu árduo envolvimento em meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Rogério Freitag e Prof. Dr. Daniel J. Emmerich pelas proveitosas e gentis sugestões na banca deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio L. Braga pelos conhecimentos adquiridos em suas aulas e pelas sinceras e descontraídas conversas.

À Darlene pela contribuição muitas vezes indireta para com o nosso grupo de pesquisa.

Aos tantos colegas dos laboratórios nos quais eu trabalhei pelo companheirismo, em especial às amigas que sempre serão lembradas: Liana e Helena.

Ao Martin e à Juliana pelo amparo na execução deste trabalho e, principalmente, pela amizade.

E, finalmente, ao Diego pelo apoio e afeto.

À coordenação do curso de Pós-graduação em Química, em especial ao Ademir e à Valéria, pela determinante competência.

Aos órgãos financiadores CAPES, CNPQ e FAPERGS pelo incentivo à pesquisa.

# DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

## RESUMO

Título: Síntese de 2-[5-Aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-Diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-Fenil-6-Trifluormetilpirimidinas

<u>Autora:</u> Gabriela Fehn Fiss
--------------------------------------

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

### Resumo

Este trabalho apresenta a síntese de uma série de 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas (onde aril = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) em rendimentos de 61-99% a partir da reação de ciclocondensação de 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas com 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona na presença de quantidades catalíticas de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> em diclorometano a temperatura ambiente (20-25 °C) por 15 minutos. As 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas foram obtidas partir da reação de ciclocondensação de diarilidenoacetonas com cloridrato de aminoguanidina e trietilamina em etanol sob refluxo por 24 horas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
SANTA MARIA, AGOSTO DE 2005



# MASTER DISSERTATION

## ABSTRACT

Title: Synthesis of 2-[5-Aryl-3-(*E*-styr-1-yl)-4,5-Dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-Phenyl-6-Trifluoromethylpyrimidines

<u>Author:</u> Gabriela Fehn Fiss
--------------------------------------

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

### Abstract

The synthesis of a series of 2-[5-aryl-3-(*E*-styr-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-phenyl-6-trifluoromethylpyrimidines (where aryl = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) in 61-99% yields from the cyclocondensation reaction of 5-aryl-3-(*E*-styr-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxamidines with 1,1,1-trifluoro-4-methoxy-4-phenyl-3-buten-2-one in the presence of catalytic amounts of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, dichloromethane as solvent at room temperature (20-25 °C) for 15 minutes, is reported. The 5-aryl-3-(*E*-styr-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxamidines were obtained from the cyclocondensation reaction of diarylideneacetones with aminoguanidine hydrochloride and triethylamine in ethanol under reflux for 24 hours.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
POST-GRADUATE IN CHEMISTRY PROGRAM  
SANTA MARIA, AUGUST, 2005

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1. Síntese de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas	7
2.2. Síntese de Chalconas e Diarilidenoacetonas	9
2.3. Reações de Ciclocondensação de $\alpha,\beta$ -Enonas com Hidrazinas	9
2.4. Reações de Ciclocondensação de Diarilidenoacetonas com Hidrazinas	12
2.5. Aplicações de Importantes 4,5-Diidro-1H-pirazóis	14
2.6. Síntese de 2-(1H-Pirazol-1-Il)pirimidinas Via [CCC + NCN]	16
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	20
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos Sintetizados	21
3.2. Síntese de 1,1,1-Trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-onas <b>5</b>	24
3.3. Síntese de (E,E)-1,5-Diaril-1,4-pentadien-3-onas <b>2a-g</b>	25
3.4. Síntese de 5-Aril-3-(E-estir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxamidinas <b>3a-g</b>	27
3.4.1. Identificação por Espectroscopia de RMN de $^1H$ e $^{13}C$	28
3.4.2. Proposta Mecanística	30
3.5. Síntese de 2-[5-Aril-3-(E-estir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-g</b>	31
3.5.1. Identificação por Espectroscopia de RMN de $^1H$ e $^{13}C$	33
3.5.2. Identificação por Espectrometria de Massas	36
3.5.3. Proposta Mecanística	38
4. CONCLUSÃO	39
5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	41
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	43

6.1. Reagentes e Solventes Utilizados	44
6.2. Equipamentos Utilizados	45
6.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	45
6.2.2. Espectroscopia de Massas	45
6.2.3. Ponto de Fusão	45
6.2.4. Análise Elementar	46
6.3. Técnicas Experimentais	47
6.3.1. Procedimento geral para a síntese de diarilidenoacetonas <b>2a-g</b>	47
6.3.2. Procedimento geral para a síntese de 5-aril-3-(E-estir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxamidas <b>3a-g</b>	47
6.3.3. Procedimento para a síntese de 2-[5-aril-3-(E-estir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-g</b>	47
(a) Sob condições de refluxo	47
(b) Sob condições catalíticas	48
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese de 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis via [CCC + NN]_____	10
Tabela 2. Atividade farmacológica de alguns 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis_____	14
Tabela 3. Numeração dos compostos sintetizados_____	21
Tabela 4. Nomenclatura para ( <i>E,E</i> )-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas <b>2a-g</b> _____	22
Tabela 5. Nomenclatura para 5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamidas <b>3a-g</b> _____	22
Tabela 6. Nomenclatura para 2-[5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-g</b> _____	23
Tabela 7. Propriedades físicas e rendimentos das ( <i>E,E</i> )-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas <b>2a-g</b> _____	25
Tabela 8. Rendimentos das 5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamidas <b>3a-g</b> _____	28
Tabela 9. Propriedades físicas e rendimentos das 2-[5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-g</b> _____	33
Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C das 2-[5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-f</b> _____	34
Tabela 11. Dados dos espectros de massas das 2-[5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-g</b> _____	37
Tabela 12. Análise elementar das 2-[5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas <b>4a-g</b> _____	37

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(2-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2c** em  $\text{CDCl}_3$ \_\_\_\_\_ 54
- Figura 2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100,62 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(2-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2c** em  $\text{CDCl}_3$ \_\_\_\_\_ 55
- Figura 3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2d** em  $\text{CDCl}_3$ \_\_\_\_\_ 56
- Figura 4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100,62 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2d** em  $\text{CDCl}_3$ \_\_\_\_\_ 57
- Figura 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto 5-metilfenil-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **3b** em  $\text{CDCl}_3$ \_\_\_\_\_ 58
- Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto 5-metilfenil-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **3b** em  $\text{CDCl}_3$ , mostrando a ampliação da região entre 3,2 - 6,4 ppm\_\_\_\_\_ 59
- Figura 7.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100,62 MHz do composto 5-metilfenil-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **3b** em  $\text{CDCl}_3$ \_\_\_\_\_ 60
- Figura 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-[5-fenil-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4a**\_\_\_\_\_ 61
- Figura 9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-fenil-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4a**\_\_\_\_\_ 62
- Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**\_\_\_\_\_ 63
- Figura 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**\_\_\_\_\_ 64
- Figura 12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**, mostrando a ampliação da região entre 100 - 170 ppm\_\_\_\_\_ 65
- Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-[5-(2-metoxifenil)-3-(*E*-2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4c**\_\_\_\_\_ 66

<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2-[5-(2-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4c</b>	67
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2-[5-(4-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4d</b>	68
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2-[5-(4-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4d</b>	69
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4e</b>	70
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4e</b>	71
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4e</b> , mostrando a ampliação da região entre 55 – 63 ppm	72
<b>Figura 20.</b> Espectro DEPT 135 do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4e</b>	73
<b>Figura 21.</b> Espectro HMQC do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4e</b>	74
<b>Figura 22.</b> Espectro HMQC do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4e</b>	75
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4f</b>	76
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina <b>4f</b>	77

- Figura 25.** Espectro de massas do composto 2-[5-fenil-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4a**\_\_\_\_\_78
- Figura 26.** Espectro de massas do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**\_\_\_\_\_78
- Figura 27.** Espectro de massas do composto 2-[5-(2-metoxifenil)-3-(*E*-2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4c**\_\_\_\_\_79
- Figura 28.** Espectro de massas do composto 2-[5-(4-metoxifenil)-3-(*E*-4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4d**\_\_\_\_\_79
- Figura 29.** Espectro de massas do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(*E*-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**\_\_\_\_\_80
- Figura 30.** Espectro de massas do composto 2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(*E*-3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4f**\_\_\_\_\_80
- Figura 31.** Espectro de massas do composto 2-[5-(4-clorofenil)-3-(*E*-4-cloroestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4g**\_\_\_\_\_81

CAPÍTULO I

INTRODUÇ

ÃO E

OBJETIVOS



## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

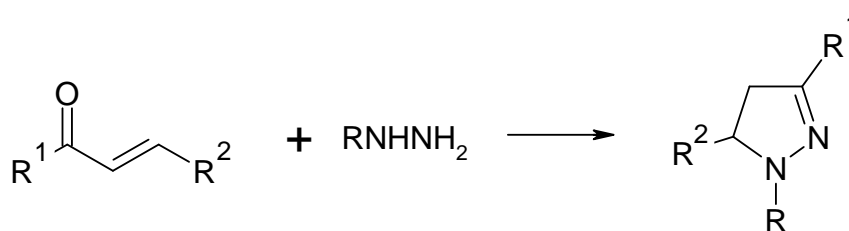
Compostos heterocíclicos possuem grande importância pela sua aplicabilidade em diversos campos da química moderna, isso devido à enorme variedade e complexidade estrutural que possibilita gerar uma vasta série de novas estruturas com propriedades físicas e químicas diversas. Estes fatores justificam o grande número de compostos heterocíclicos sintetizados nos últimos anos.<sup>1</sup>

Dentre os sistemas heterocíclicos, destacam-se os pirazóis e seus derivados, que têm atraído o interesse de pesquisadores devido ao amplo espectro de aplicabilidade como: bactericida, fungicida, antidiabética, analgésica, antiviral, inseticida e antiinflamatória.<sup>1</sup>

Assim, vários métodos têm sido desenvolvidos para síntese de derivados pirazólicos.<sup>1</sup> Os métodos mais utilizados envolvem reações de ciclocondensação entre blocos dieletrófilos e blocos dinucleófilos, e reações de cicloadições.<sup>1</sup> O principal método de síntese de pirazóis, envolvendo reações de ciclocondensação entre blocos dieletrófilos e blocos dinucleófilos, consiste em um processo [3 + 2], onde uma espécie 1,3-dieletrófila (o bloco CCC) reage com uma hidrazina (o bloco NN).<sup>1</sup>

O primeiro exemplo para formação de um anel pirazólico (um 4,5-diidro-1*H*-pirazol) a partir da reação de uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada com uma hidrazina foi publicado por Fischer e Knövenagel em 1887.<sup>2</sup> A partir desse estudo pioneiro, a reação de aldeídos e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados com hidrazinas tornou-se um dos procedimentos mais utilizados para a síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis<sup>3</sup> (Esquema 1).

Esquema 1.



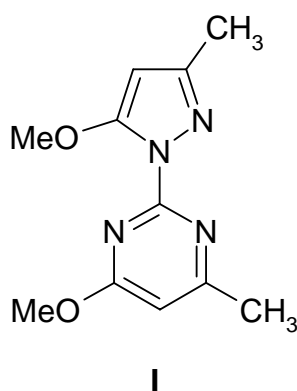
$R^1 = \text{Ph, Ar}$

$R^2/R^3 = \text{H, Ph, Ar}$

Dentre os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis obtidos a partir da reação de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados e hidrazinas, têm atraído especial atenção os derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis<sup>3b, c</sup> e os 5-aryl-3-estiril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis<sup>4</sup>, preparados, respectivamente, a partir de chalconas e de diarilidenoacetonas, como substratos 1,3-dieletrofílicos. Contudo, poucos representantes de 5-aryl-3-estiril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis foram descritos na literatura até agora.

Além dos sistemas mono-heterocíclicos, os sistemas bi-heterocíclicos têm demonstrado altíssimo potencial para aplicação em diversas áreas. Em especial, os sistemas 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidínicos têm atraído muita atenção devido às importantes propriedades, como atividades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatórias e antitumorais<sup>5</sup> destes compostos.

Entre muitos derivados de 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas, a 4-metoxi-2-(5-metoxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-6-metilpirimidina (*Epirizol*) I, a qual apresenta um grupo metóxi na posição-5 do pirazol e outro na posição-4 da pirimidina, apresentou-se altamente ativa como analgésico e antiinflamatório.<sup>6</sup>



Desde a síntese da primeira 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina descrita<sup>7</sup> em 1963, novos métodos para obter esses importantes compostos têm sido relativamente pouco explorados. A síntese clássica para obtenção de uma 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidina foi descrita por Shirakawa e Tsujikawa<sup>6</sup> e envolveu várias etapas. A última etapa da reação em geral compreendia a condensação de  $\beta$ -dicetonas ou alquil acetoacetato ou derivados com 2-hidrazinopirimidinas<sup>7, 8</sup>. Em exceção à síntese de Shirakawa, as 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas também foram obtidas pela reação de 1*H*-pirazóis com 2-cloropirimidinas.<sup>8c</sup>

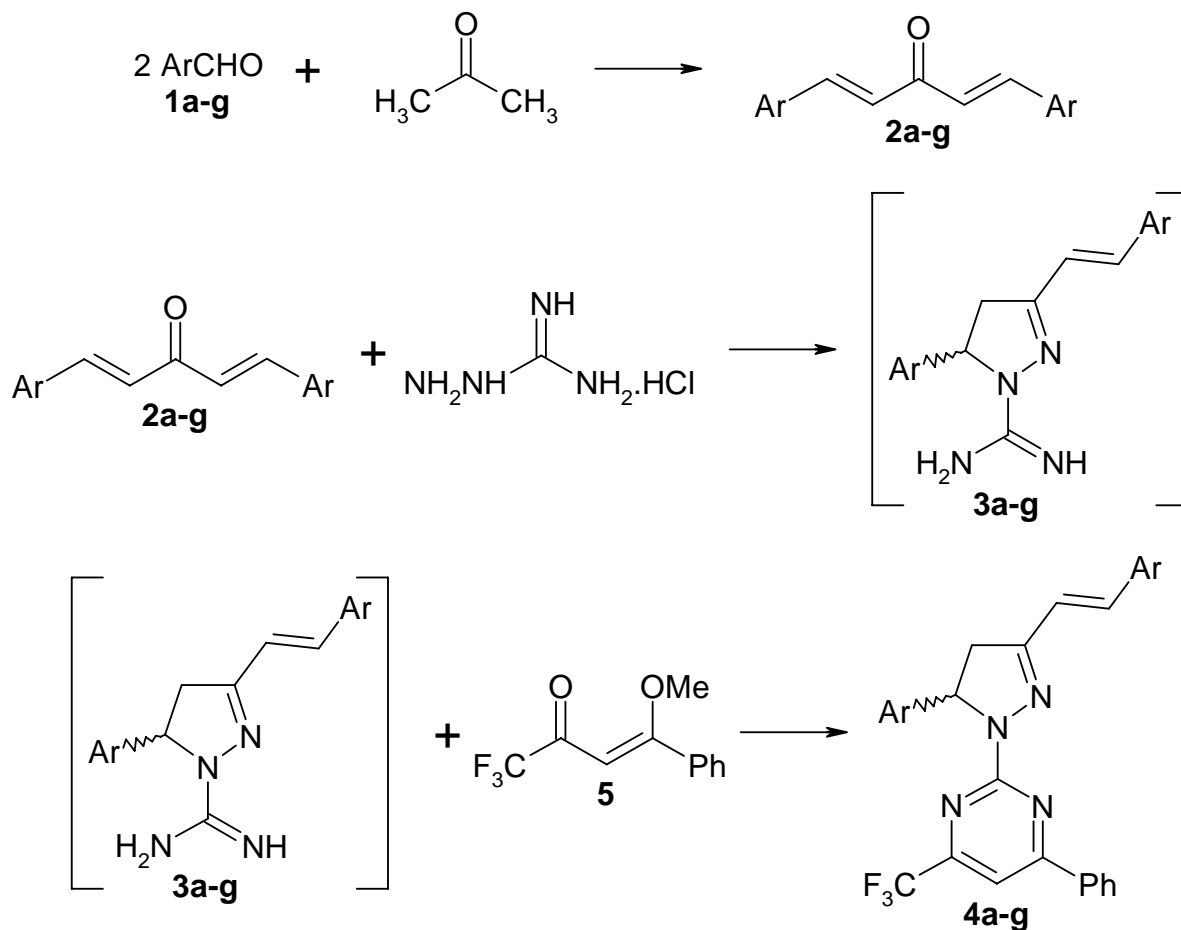
Recentemente,  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas também foram usadas com sucesso como blocos precursores CCC na obtenção de séries de bi-heterociclos trialometil substituídos.<sup>9</sup> Um dos principais motivos que tornam as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas em um precursor estratégico para a síntese de heterociclos, está na possibilidade de obtenção do então desejado anel trialometil substituído. A introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas<sup>10</sup> e biológicas<sup>11</sup>. Por exemplo, compostos que contenham o átomo de flúor em sua estrutura apresentam boa lipofilicidade, que permite uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas biológicos, possuindo grande aplicabilidade na química medicinal.<sup>12</sup>

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) está a quase duas décadas desenvolvendo rotas sintéticas para a obtenção de precursores e de heterociclos halometilados. Os primeiros estudos visaram à otimização da reação de acilação, comparando as acilações de enoléteres, acetais e enaminas com acilantes halogenados para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas ( $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas). Os resultados mostraram melhores rendimentos e menos subprodutos quando enoléteres e acetais foram utilizados.<sup>13</sup> Os acetais são provenientes das correspondentes cetonas ou aldeídos. As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas são espécies 1,3-dieletrófilicas que possuem dois átomos de carbono com reatividade diferenciada (carbono carbonílico e carbono- $\beta$ ). Esses compostos frente a dinucleófilos mostraram uma regioquímica bem definida para o fechamento de heterociclos.<sup>14</sup>

Portanto, considerando os aspectos descritos acima, foram planejados como objetivos para este trabalho: (i) a síntese de uma série de diarilidenoacetonas (**2a-g**), segundo metodologia descrita na literatura<sup>15</sup>; (ii) a síntese de 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas (**3a-g**) a partir da reação de ciclocondensação entre as diarilidenoacetonas (**2**) e cloridrato de aminoguanidina; (iii) a subsequente reação de ciclocondensação entre as 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas (**3**) e 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-onas (**5**), visando a obtenção de sistemas bi-heterocíclicos 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas (**4a-g**).

A proposta sintética deste trabalho é mostrada no Esquema 2.

Esquema 2.



1-4	a	b	c	d	e	f	g
Ar	Ph	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

## CAPÍTULO II

### REVISÃO DA LITERATURA

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

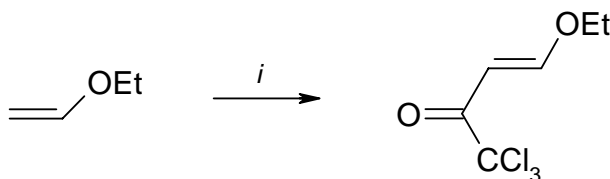
Esta revisão da literatura tem por objetivo evidenciar estudos diretamente relacionados com o trabalho desenvolvido nesta dissertação. Inicialmente mencionaremos de forma geral trabalhos relacionados à síntese dos precursores  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, os quais foram utilizados no decorrer deste trabalho. Posteriormente, serão mostrados métodos de síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, utilizando a metodologia [3+2] a partir da reação de ciclocondensação de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (bloco CCC) com hidrazinas (bloco NN), e suas respectivas aplicações. E, por último, serão descritos métodos para a síntese de 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas via [CCC + NCN].

### 2.1. Síntese de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

É ampla a literatura sobre a preparação e a reatividade destes compostos 1,3-dieletrofilicos. Uma revisão completa sobre este assunto pode ser encontrada nas referências 16 e 17.

Em 1964, Maier<sup>18</sup>, em sua Tese de Doutorado, realizou a primeira síntese de 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona a partir da reação de acilação de enoléter com cloreto de tricloroacetila (Esquema 3).

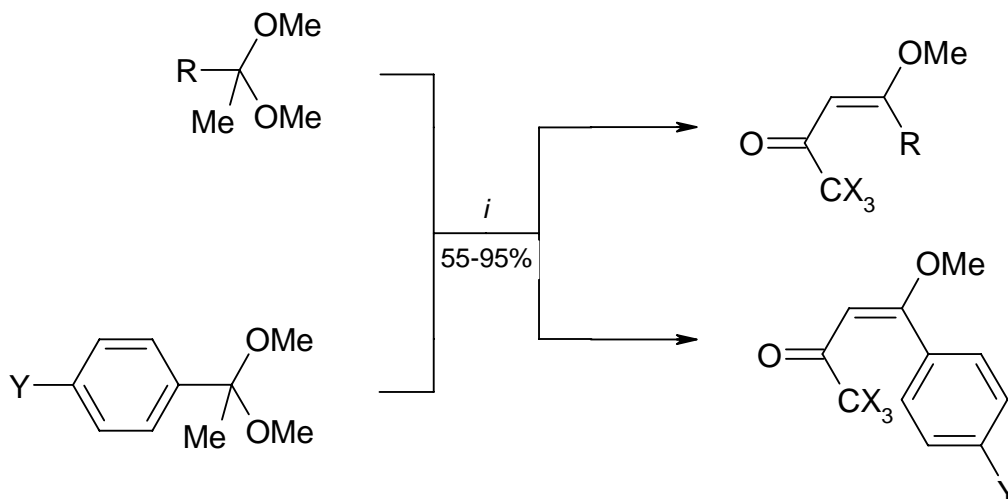
Esquema 3.



*i*: Cl<sub>3</sub>CC(=O)Cl, 0 °C, 48 horas

Desde meados dos anos 80, nossa equipe – NUQUIMHE – e outros grupos de pesquisa têm desenvolvido estratégias para a síntese de precursores de heterociclos, utilizando como bloco inicial enoléteres ou acetais provenientes das correspondentes cetonas ou aldeídos. Assim, foi obtida uma série ampla de enoléteres acilados ou 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas. O NUQUIMHE apresenta uma grande quantidade de publicações referentes à obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e sua utilização na síntese de heterociclos. O Esquema 4 mostra de maneira geral algumas 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 4)<sup>19, 20</sup>.

Esquema 4.



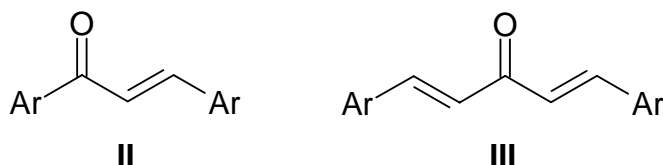
*i*:  $[\text{F}_3\text{CC}(=\text{O})]_2\text{O}$  ou  $\text{Cl}_3\text{CC}(=\text{O})\text{Cl}$ , Py,  $\text{HCCl}_3$ , 0-45 °C, 16-24 h

X = F, Cl

R = alquil; Y = H, Me, MeO, F, Cl, Br,  $\text{O}_2\text{N}$

## 2.2. Síntese de Chalconas e Diarilidenoacetonas

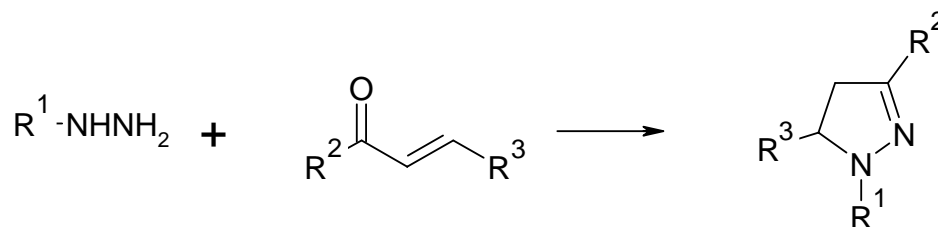
Chalconas (II) e diarilidenoacetonas (III) são compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados sintetizados, neste caso, a partir da reação de condensação aldólica de um arilaldeído com a cetona adequada.<sup>15</sup>



## 2.3. Reações de Ciclocondensação de $\alpha,\beta$ -Enonas com Hidrazinas

A reação de hidrazinas com cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, principalmente chalconas, é provavelmente o procedimento mais comum para a síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Por exemplo, 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis são preparados na reação de chalconas com hidrazinas, entre outros<sup>3, 21-34</sup> (Esquema 5).

Esquema 5.



$R^1$  = H, alquil, Ph, Ar, Ac, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=S)NHR

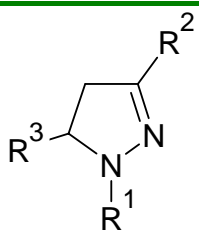
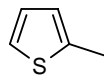
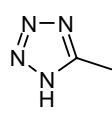
$R^2$  = H, alquil, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar, 2-naftil, Br

$R^3$  = H, alquil, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar, heteroaril, HC=CHPh, HC=CHAr



Assim, considerando várias metodologias para as reações de ciclocondensação entre  $\alpha,\beta$ -enonas e hidrazinas, na Tabela 1 está listada uma série de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis 3,5-substituídos sintetizados e respectivas referências.

Tabela 1. Síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis via [CCC + NN].

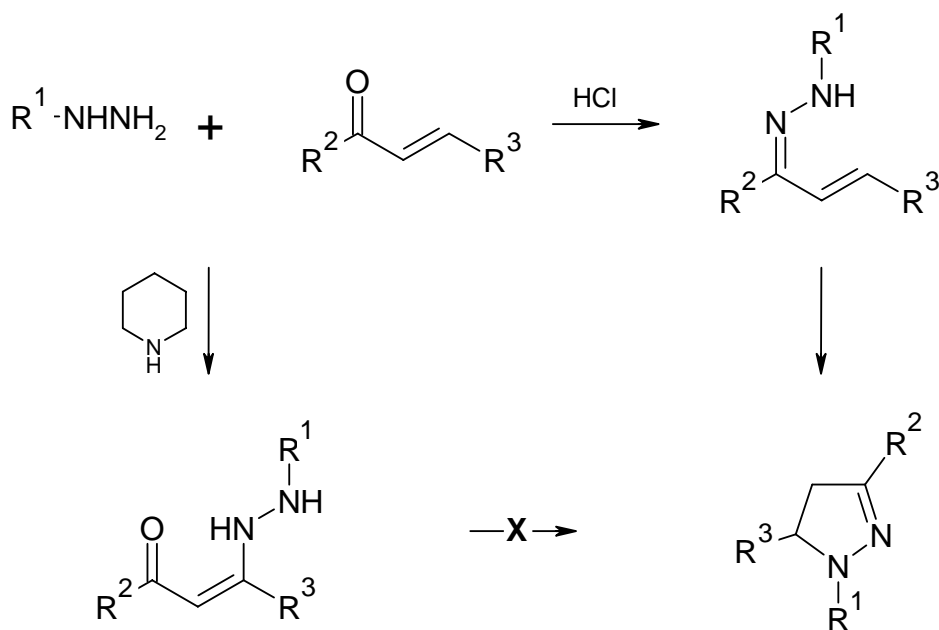
			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Meio reacional
H, Ph, Ar	Ph, 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , Ar	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , Ar	EtOH, refluxo <sup>21, 22</sup>
Ar, C(=S)NHR	Ar	 , Ar	EtOH/NaOH, refluxo <sup>23, 24</sup>
Ph	Ph	HC=CHPh, HC=CHAr	EtOH/HCl, t.a. <sup>25</sup>
Ph, Ar, Ac	H, Ph, 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , Ar	H, Ph, 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , heteroaril, HC=CHPh	Ar, AcOH, refluxo <sup>3, 21, 26-29</sup>
H, Ph, Ac, C(=O)NH <sub>2</sub>	Ph, Ar	Ph, Ar	AcOH, MW <sup>30, 31</sup>
Ac	Ar, 2-naftil Ph, Ar, Br	Ar Ph, Ar	RCOOH, MW <sup>32</sup> DMF, refluxo <sup>33</sup>
			

O meio mais comumente usado para preparar 4,5-diidro-1*H*-pirazóis é a reação em solução de ácido acético, onde geralmente são obtidos em altos rendimentos<sup>3, 21, 26-29</sup>. Usando esse método, em alguns casos foi possível o isolamento do intermediário hidrazona<sup>26, 35</sup>. Outro método utilizado sob condições de catálise ácida para reação de cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas com hidrazinas, é o uso de cloridrato de hidrazina em etanol a quente ou em dimetilformamida<sup>34</sup>.

A síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis também pode ser realizada sob condições básicas pelo uso de piridina como catalisador em solução etanólica ou como solvente.<sup>34</sup> Em alguns casos, os dois reagentes foram misturados em solução alcoólica sob refluxo, sem catálise, fornecendo do mesmo modo 4,5-diidro-1*H*-pirazóis<sup>21, 22, 34</sup>.

Lévai<sup>34</sup> assume que a variação do pH no meio reacional em vários experimentos dessas reações de ciclocondensação possibilitou concluir que, a reação de  $\alpha$ - $\beta$ -enonas com hidrazinas rende 4,5-diidro-1*H*-pirazóis via intermediários hidrazona sob condições de reação ácidas<sup>3a</sup> (Esquema 6). Contudo, quando aumentou-se o pH com a adição de piperidina, por exemplo, foi possível o isolamento do produto da *adição de Michael*, as  $\beta$ -hidrazinocetonas<sup>34</sup>.

Esquema 6.



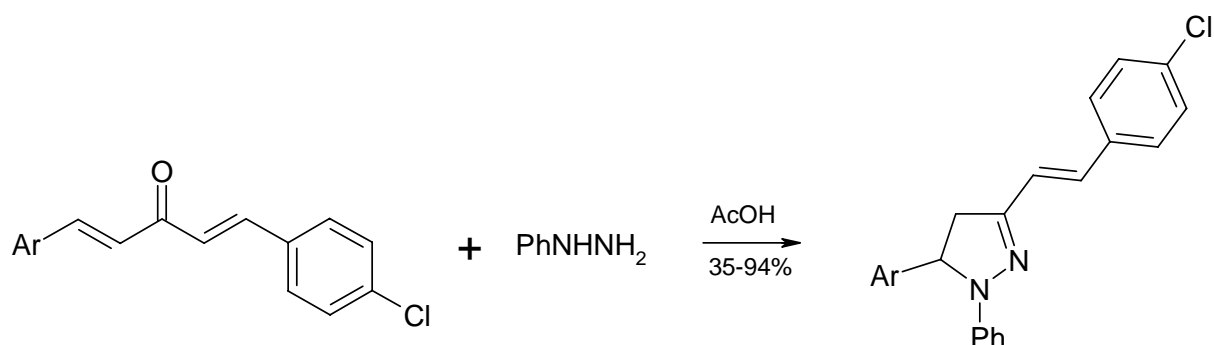
R<sup>1</sup> = H, alquil, Ph

R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup> = alquil, Ar

## 2.4. Reações de Ciclocondensação de Diarilidenoacetonas com Hidrazinas

Em 1940, Raiford *et al.*<sup>4</sup> sintetizaram 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir de diarilidenoacetonas não simétricas com hidrazinas (Esquema 7).

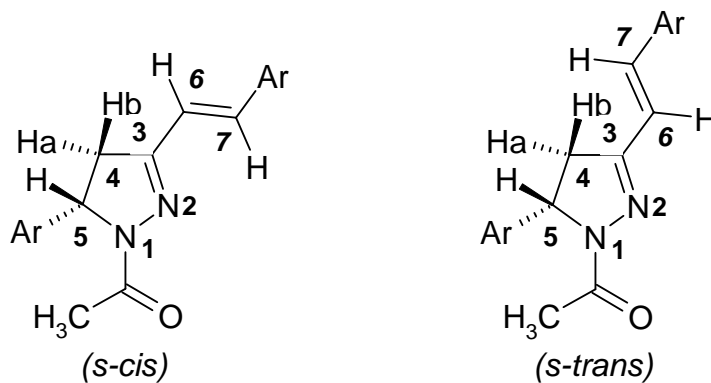
Esquema 7.



Reddy *et al.*<sup>25</sup> sintetizaram uma série de 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis pela reação de ciclocondensação de diarilidenoacetonas simétricas com cloridrato de fenilhidrazina na presença de quantidades catalíticas de ácido clorídrico concentrado.

A reação de diarilidenoacetonas com hidrazina em ácido acético levou à formação de (*E*)-*s-trans*-1-acetil-5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis<sup>36, 37</sup>. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H desses compostos revelaram a presença de três dubletos de dubleto devido ao acoplamento geminal entre os dois hidrogênios magneticamente não equivalentes do grupo metileno (H4a e H4b) com o hidrogênio vicinal (H5). O H4a (*syn* ao grupo aril) aparece em campo mais alto do que H4b (*gauche* ~ 120° ao grupo aril).<sup>21</sup> As constantes de acoplamento entre os hidrogênios nesse sistema confirmaram a configuração acima. Estudos revelam também que ambos hidrogênios metilênicos, H4a e H4b, estão espacialmente próximos a apenas um dos hidrogênios olefínicos do grupo estiril no espectro de NOESY.<sup>36</sup> Contudo, essa correlação não pode ser atribuída a um ou outro hidrogênio H6 ou H7 da dupla olefínica, a menos que seja conhecido se a pirazolina tem uma configuração *s-cis* ou

*s-trans*. Assim, os hidrogênios metilênicos estariam em proximidade ao hidrogênio H7 na configuração *s-trans*, ou próximos ao hidrogênio H6 na configuração *s-cis*. Pelo acoplamento entre os hidrogênios H6 e H7 (~15 Hz) é evidente que a ligação estiril C=C tem uma configuração *E*.



Um estudo<sup>37</sup> de raios-X mostrou a preferência pela configuração *s-trans* no estado sólido. A distância relativamente curta da ligação C3-C6 (~ 1.44 Å)<sup>37</sup> é atribuída à ressonância entre as ligações C3=N2 e C6=C7. Essa ressonância é favorecida pelo fato que no anel heterocíclico dinitrogenado de cinco membros, os átomos vinílicos C6 e C7 e o anel aromático do grupo estiril estão aproximadamente coplanares. A comparação entre a influência dos substituintes-*orto* e -*para* no anel aril do grupo estiril revela que, no primeiro caso, o efeito na ressonância pelos substituintes é menos transmitido ao átomo N da imina do que aquele observado para os análogos-*para*. Esta observação leva à evidência que o grupo aril *orto*-substituído sai fora do plano da ligação olefínica para minimizar o efeito estérico. Experimentos<sup>31</sup> de RMN <sup>15</sup>N mostram que o deslocamento químico do átomo N1 *sp*<sup>2</sup> da imina depende significativamente da posição e da natureza do substituinte no anel aromático estiril, enquanto o átomo N2 *sp*<sup>3</sup> da amida permanece insensível à variação nos substituintes, já que ele não pode entrar em ressonância com os anéis aril. O ângulo de torção sobre o heterodieno [N2=C3-C6=C7: ~ 178°]<sup>37</sup> indica que ele prefere a configuração *s-trans*.

## 2.5. Aplicações de Importantes 4,5-Diidro-1*H*-pirazóis

Estudos<sup>22, 24, 25, 27, 32</sup> da atividade farmacológica de alguns compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis têm sido investidos, uma vez que substâncias com estrutura química semelhante vêm sendo utilizadas como: bactericida, antidepressivo, entre outros.

A Tabela 2 apresenta alguns 4,5-diidropirazóis e suas respectivas atividades farmacológicas, de acordo com as referências citadas.

Tabela 2. Atividade farmacológica de alguns 4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

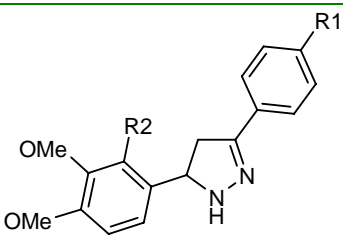
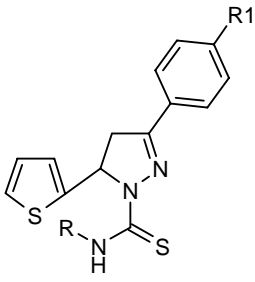
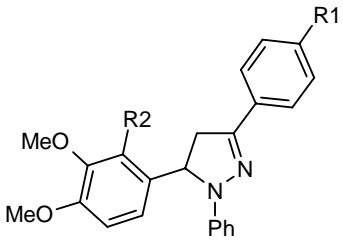
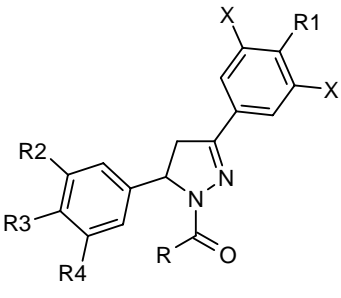
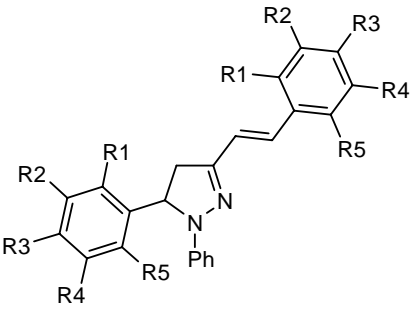
Estrutura	Atividade
	Antidepressiva <sup>22</sup>  $R^1 = \text{H, Me, MeO, Cl, Br}$ $R^2 = \text{H, Cl}$
	Antidepressiva <sup>24</sup>  $R = \text{Me, Et, CH}_2\text{CH=CH}_2, \text{Ph}$ $R^1 = \text{Me, MeO, Cl}$
	Antidepressiva <sup>27</sup>  $R^1 = \text{H, Me, MeO, Cl, Br}$ $R^2 = \text{H, Cl}$

Tabela 2. Atividade farmacológica de alguns 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (cont.).

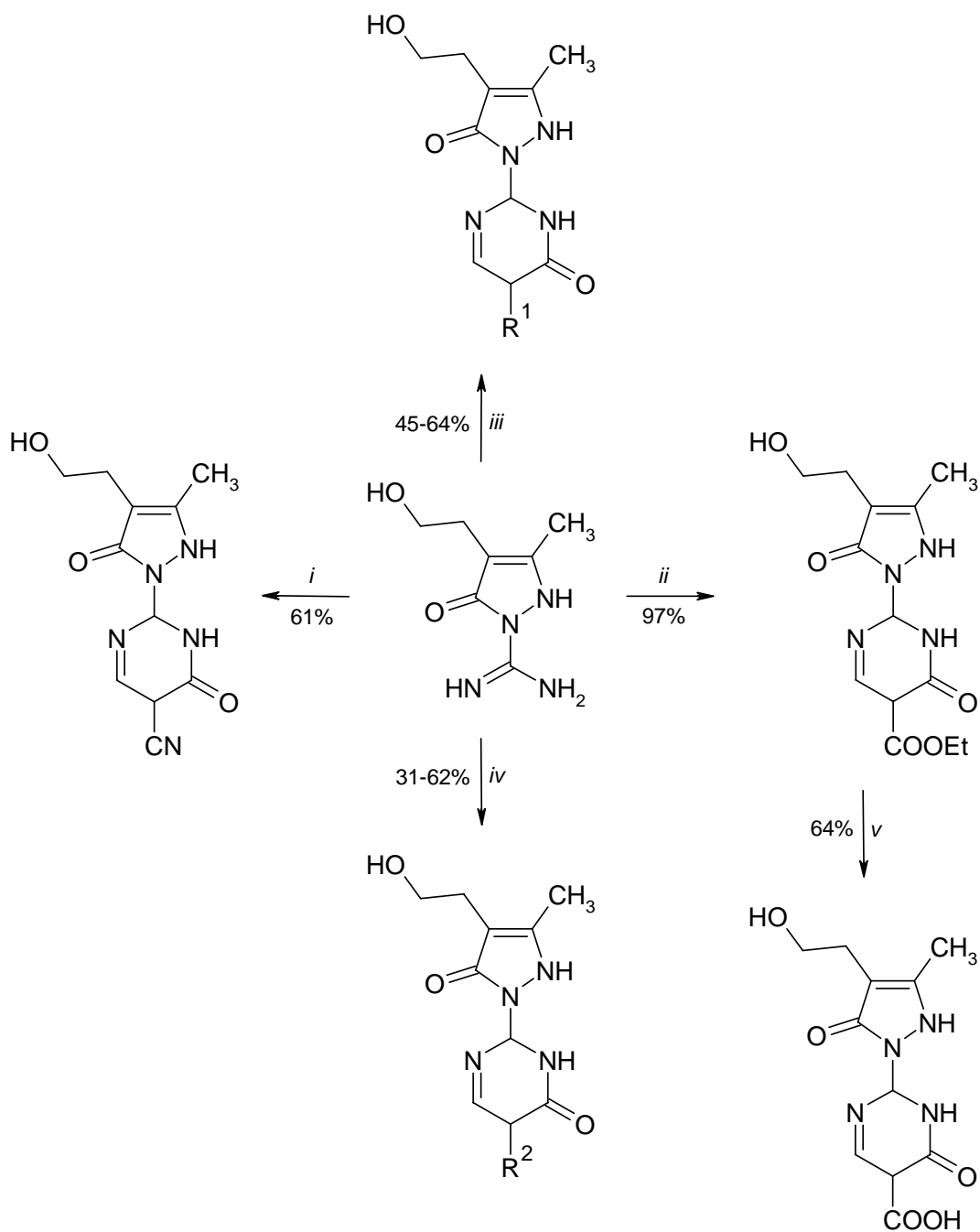
Estrutura	Atividade
 <p style="text-align: center;">X = H, Br, I</p>	<p>Bactericida<sup>32</sup></p> <p>R = Me, Et, <i>n</i>-Pr  R<sup>1</sup> = H, HO, MeO, Cl, Br  R<sup>2</sup> = H, O<sub>2</sub>N, MeO  R<sup>3</sup> = H, Cl, MeO, Me<sub>2</sub>N, O<sub>2</sub>N  R<sup>4</sup> = H, MeO</p>
	<p>Bactericida e antimicótica<sup>25</sup></p> <p>R<sup>1</sup> = H, HO, MeO  R<sup>2</sup> = H, MeO  R<sup>3</sup> = H, HO, MeO, Me<sub>2</sub>N, O<sub>2</sub>N, <i>i</i>-Pr  R<sup>4</sup> = H, MeO  R<sup>5</sup> = H, MeO</p>

## 2.6. Síntese de 2-(1*H*-Pirazol-1-il)pirimidinas Via [CCC + NCN]

A literatura contém poucos métodos para a obtenção de 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas. As metodologias mais utilizadas para a preparação destes compostos consistem em: (1) obtenção de 2-hidrazinopirimidinas e posterior ciclização com compostos 1,3-dicarbonílicos ou derivados; ou (2) síntese de 1-carboxamido-1*H*-pirazóis e posterior ciclização com 1,3-dieletrófilos ou derivados. O primeiro método consiste em um processo [CCC + NN], onde a pirimidina já existe e possui o substituinte hidrazino. No segundo método ocorre uma ciclização do tipo [CCC + NCN], onde primeiro forma-se o 1-carboxamido-1*H*-pirazol. O segundo método foi impulsionado com a comercialização de sais da aminoguanidina.

Em 1998, Badawey<sup>38</sup> publicou a síntese e o estudo da atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética de algumas pirazolilpirimidinas. As pirazolilpirimidinas foram obtidas pela reação de ciclocondensação de amidinopirazolonas com  $\beta$ -cetoesteres na presença de carbonato de potássio em refluxo de etanol. Estas reações possibilitaram a inclusão de substituintes alquílicos (Me), arílico (Ph) e hidroxílico na posição-6 ( $R^1$ ) da pirimidinona, e somente substituintes alquílicos de cadeia linear e carboxílicos na posição 5 ( $R^2$ ). Compostos 1,3-dicarbonílicos trialometil substituídos não foram testados para a síntese desta série. Os rendimentos obtidos variaram de 31 a 97% (Esquema 8).

Esquema 8.



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

$\text{R}^2 = \text{Et, } n\text{-Bu, Ph}$

*i:*  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOEt}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1 h

*ii:*  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{COOEt})_2$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1 h

*iii:*  $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 15 h

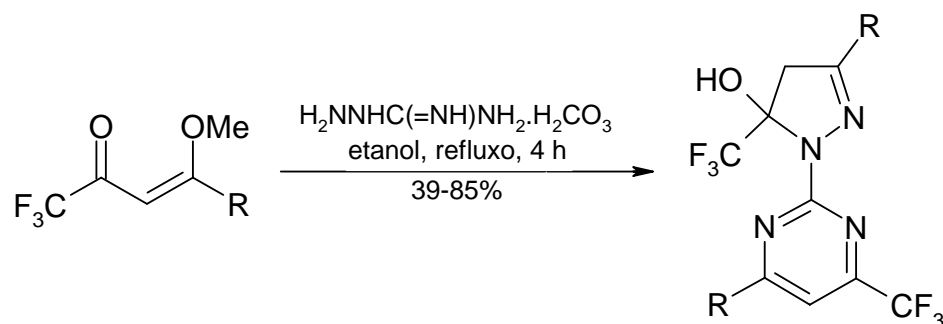
*iv:*  $\text{R}^2\text{CH}(\text{COOEt})_2$ ,  $\text{MeO}^-\text{Na}^+$ ,  $\text{MeOH}$ , 15 h

*v:*  $\text{NaOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$



Em um trabalho recente do nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE), foi observada e relatada a obtenção da série 4-trifluormetil-6-alkuil(aril)-2-[3-alkuil(aril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]pirimidinas através da reação de 4-metoxi-4-alkuil(aril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com bicarbonato de aminoguanidina. Este método possibilitou a preparação de 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas em apenas um passo, utilizando 1 mol-equivalente de bicarbonato de aminoguanidina para 2 mol-equivalente de 4-metoxi-4-alkuil(aril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, ocorrendo paralelamente os dois processos [CCC + NN] e [CCC + NCN], onde não foi possível isolar o intermediário pirazol ou pirimidina. Portanto, essa metodologia fica restrita à preparação de 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas com substituintes idênticos nos dois ciclos. Esse método foi aplicado somente no estudo de reatividade das 4-metoxi-4-alkuil(aril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas<sup>9a</sup> (Esquema 9).

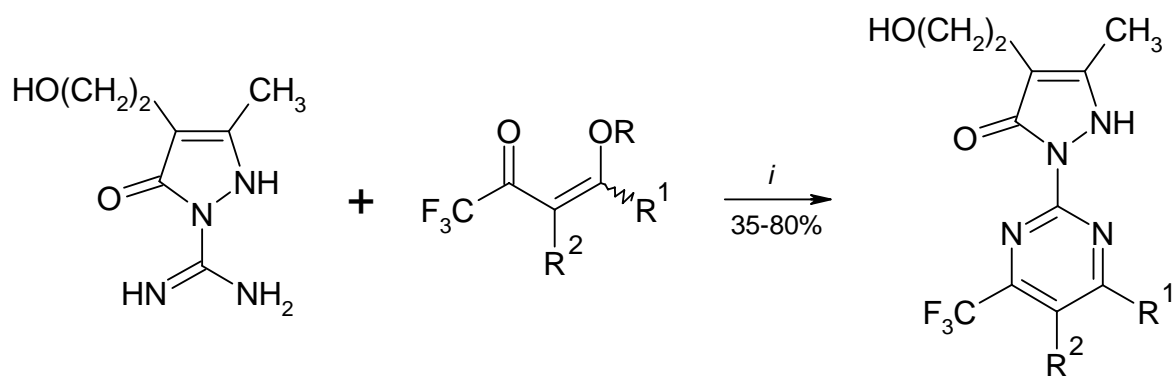
Esquema 9.



R = Me, *n*-Pr, *t*-Bu, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Bonacorso *et al.*<sup>9c</sup> decreveram um método geral para a síntese de uma nova série de 2-[4-(2-hidroxietil)-5-metil-3-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirazol-2-il]-6(4)-trifluormetilpirimidinas 4-alkil, 4-aril, e 4-heteroaril substituídas pela reação de ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas com 1-amidino-4-(2-hidroxietil)-3-metil-3-pirazolina-5-ona na presença de carbonato de potássio anidro, em rendimentos de 35-80% (Esquema 10).

Esquema 10.



*i*: (1)  $K_2CO_3$  (0.5 equiv.), MeCN, Refluxo, 4 h; (2) HCl 37%, 5-10°C, 0.5 h

R = Me, Et

$R^1$  = H, Me, *i*-Pr,  $-(CH_2)_3-$ , Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-furil, 2-tienil

$R^2$  = H, Me,  $-(CH_2)_3-$

**CAPÍTULO III**  
**APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO**  
**DOS RESULTADOS**

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho. Posteriormente será mostrada cada etapa de síntese, discutindo condições reacionais, purificação e identificação dos compostos, e, por fim, o mecanismo das reações. Os resultados serão apresentados na forma de Tabelas e Esquemas.

Assim, em uma primeira etapa abordaremos de forma breve a síntese de 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona (**5**), de acordo com metodologia já descrita na literatura<sup>19</sup>. Em etapa posterior discutiremos a obtenção de (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas (**2a-g**) e sua utilização na síntese de 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidinas (**3a-g**). E, finalmente, será mostrada a reatividade das 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidinas (**3a-g**) frente a 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona (**5**) na síntese de 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol -1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas (**4a-g**).

#### 3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

A numeração adotada neste trabalho para os compostos sintetizados está representada na Tabela 3.

Tabela 3. Numeração dos compostos sintetizados.

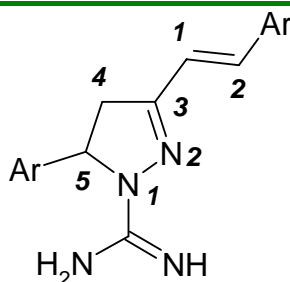
Nº	Composto
1	Arilaldeídos
2	( <i>E,E</i> )-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas
3	5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamidinas
4	2-[5-aril-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol -1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas
5	1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona

A nomenclatura dos compostos sintetizados foi designada segundo critérios da IUPAC, e está representada nas Tabelas 4-6.

Tabela 4. Nomenclatura para (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g**.

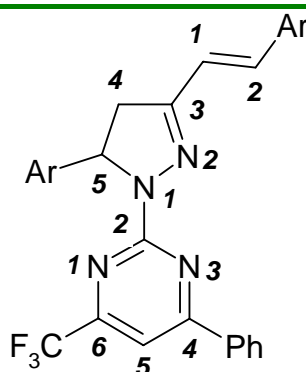
Comp.	Nomenclatura
<b>2a</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
<b>2b</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-bis(2-metilfenil)-1,4-pentadien-3-ona
<b>2c</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-bis(2-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona
<b>2d</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-bis(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona
<b>2e</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona
<b>2f</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona
<b>2g</b>	( <i>E,E</i> )-1,5-bis(4-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona

Tabela 5. Nomenclatura para 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3a-g**.



Comp.	Nomenclatura
<b>3a</b>	5-fenil-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
<b>3b</b>	5-(2-metilfenil)-3-( <i>E</i> -2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
<b>3c</b>	5-(2-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
<b>3d</b>	5-(4-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
<b>3e</b>	5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
<b>3f</b>	5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
<b>3g</b>	5-(4-clorofenil)-3-( <i>E</i> -4-cloroestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida

Tabela 6. Nomenclatura para 2-[5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g**.



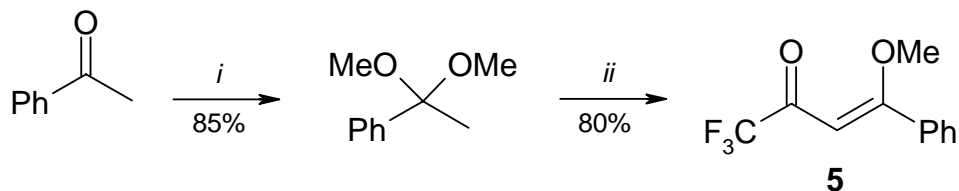
Comp.	Nomenclatura
<b>4a</b>	2-(5-fenil-3-( <i>E</i> -estir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina
<b>4b</b>	2-[5-(2-metilfenil)-3-( <i>E</i> -2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina
<b>4c</b>	2-[5-(2-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina
<b>4d</b>	2-[5-(4-metoxifenil)-3-( <i>E</i> -4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina
<b>4e</b>	2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina
<b>4f</b>	2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-( <i>E</i> -3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina
<b>4g</b>	2-[5-(4-clorofenil)-3-( <i>E</i> -4-cloroestir-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina

### 3.2. Síntese de 1,1,1-Trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona **5**

A síntese do composto **5** está baseada nas metodologias desenvolvidas pelos pesquisadores do nosso grupo de pesquisa – NUQUIMHE.<sup>19</sup>

Em um balão equipado com agitação magnética, contendo clorofórmio (1 mL/mmol) e o acilante (2.2 eq.), anidrido trifluoracético (Esquema 11), foi gotejado lentamente, a 0 °C, uma mistura do acetal da acetofenona (1 eq.) e piridina absoluta (2.2 eq.). A seguir, a mistura foi mantida durante 16 horas a 45 °C. Após as 16 horas de aquecimento, a mistura reacional foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 1 M (três vezes) e água destilada (duas vezes). A fase orgânica foi seca com cloreto de cálcio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida (rota-evaporador). O produto **5** (óleo) foi purificado por destilação sob pressão reduzida. A literatura cita rendimentos em torno de 82% para o produto **5** obtido. Nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos. O produto **5** foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H e ponto de ebulição e está de acordo com a literatura acima mencionada.

Esquema 11.



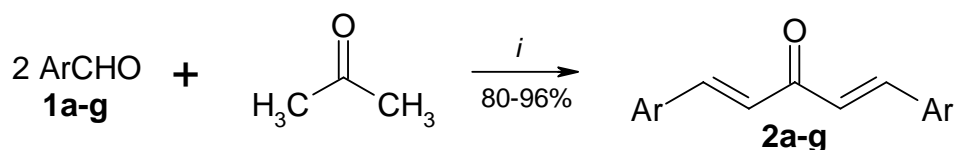
*i*: H<sub>3</sub>COH, HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *p*-TsOH, t.a. (20-25 °C), 24 h

*ii*: HCCl<sub>3</sub>, [F<sub>3</sub>CC(=O)]<sub>2</sub>O, Py, 0-45 °C, 16 h

### 3.3. Síntese de (*E,E*)-1,5-Diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g**

Os precursores (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g** foram sintetizados pela reação de condensação aldólica entre uma série de aldeídos aromáticos **1a-g** e acetona em meio básico, conforme mostra o Esquema 12.

Esquema 12.



*i*: NaOH, EtOH/H<sub>2</sub>O, t.a., 2 horas<sup>15</sup>

1, 2	a	b	c	d	e	f	g
Ar	Ph	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

O produto da reação de condensação aldólica precipitou no meio na forma de um sólido amarelado. Os precipitados obtidos foram então filtrados e recristalizados em etanol a quente. A pureza dos produtos foi estabelecida pela comparação dos seus pontos de fusão com os da literatura, quando disponíveis, e a configuração-*E* das ligações duplas foi confirmada por dados de RMN <sup>1</sup>H (ver anexos). A Tabela 7 mostra as propriedades físicas e os rendimentos das (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g**.

Tabela 7. Propriedades físicas e rendimentos das (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g**.

Comp.	Fórmula Molecular P. M. (g.mol <sup>-1</sup> )	Rendimento (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C)
<b>2a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O 234,29	86 (50-60) <sup>36</sup>	109-112 (113) <sup>36</sup>
<b>2b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O 262,35	88	96-99
<b>2c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> 294,34	96	117-120



Tabela 7. Propriedades físicas e rendimentos das (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g** (cont.).

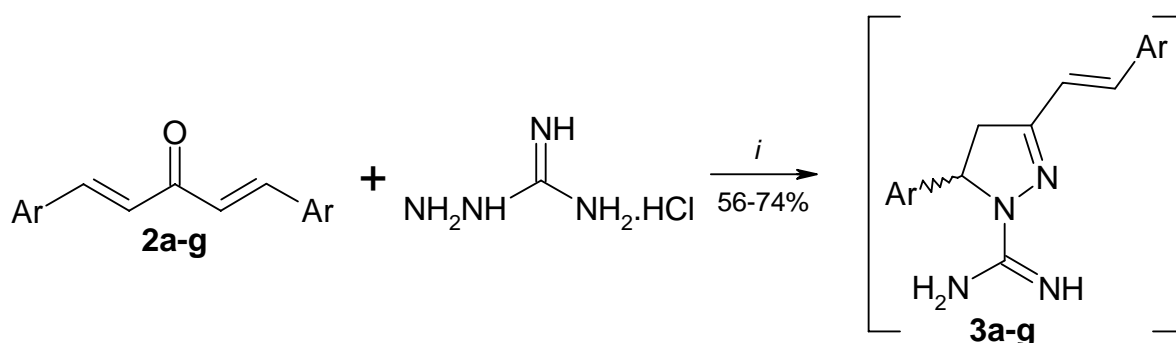
Comp.	Fórmula Molecular P. M. (g.mol <sup>-1</sup> )	Rendimento (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C)
<b>2d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> 294,34	87 (40-50) <sup>36</sup>	126-129 (129-130) <sup>36</sup>
<b>2e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub> 354,40	80 (90) <sup>36</sup>	77-80
<b>2f</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub> 414,45	82	119-121
<b>2g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 303,18	94	191-194 (192-194) <sup>36</sup>

<sup>a</sup>Rendimento dos compostos isolados

### 3.4. Síntese de 5-Aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3a-g**

A reação das (*E,E*)-1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas **2a-g** com cloridrato de aminoguanidina levou à obtenção da série de 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3a-g** (Esquema 13). Observa-se que durante a formação das 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3** uma das partes  $\alpha,\beta$ -insaturada do material de partida participa e a outra ligação dupla praticamente não tem influência sobre a reação, conforme observado por Lévai<sup>34</sup>. Com base nisso, conclui-se que os mecanismos das reações de hidrazinas com  $\alpha,\beta$ -enonas e diarilidenoacetonas são similares. A presença de um substituinte vinílico na posição-3 do anel pirazólico torna as 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3** convenientes blocos de construção para outros compostos derivados de interesse sintético ou com aplicabilidade industrial.

Esquema 13.



*i*: Et<sub>3</sub>N, EtOH, refluxo, 24 horas<sup>21, 22, 34</sup>

2, 3	a	b	c	d	e	f	g
Ar	Ph	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Observou-se que após a adição de todos os reagentes à temperatura ambiente, os mesmos só solubilizaram à temperatura de refluxo. Após o término do tempo reacional necessário, o etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto da reação extraído e lavado várias vezes com água até a completa eliminação de vestígios da aminoguanidina, já que a mesma era utilizada em excesso. Os produtos

foram obtidos na forma de sólidos amarelados e utilizados na etapa de síntese seguinte sem prévia purificação.

A Tabela 8 mostra os rendimentos das 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidinas **3a-g**.

Tabela 8. Rendimentos das 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidinas **3a-g**.

Comp.	Fórmula Molecular P. M. (g.mol <sup>-1</sup> )	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>3a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> 290,36	73
<b>3b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> 318,42	68
<b>3c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 350,41	74
<b>3d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 350,41	74
<b>3e</b>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 410,47	56
<b>3f</b>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> 470,52	69
<b>3g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> 359,25	70

<sup>a</sup>Rendimento bruto

### 3.4.1. Identificação por Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos produtos **3**, exemplificados por **3b** (ver anexos), foram caracterizados pela presença de três dubletos de dubleto. O sinal a 6.21 ppm atribuído ao hidrogênio H5 da pirazolina apresentou constantes de acoplamento de 11 e 4 Hz, devido aos acoplamentos vicinais com os hidrogênios H4a e H4b. O sinal a 3 ppm foi atribuído ao hidrogênio H4a devido aos valores das constantes de

acoplamento de 17 e 4 Hz, justificando os acoplamentos geminal e vicinal, onde o valor de 4 Hz é característico de hidrogênios vicinais com relação geométrica *gauche* ~ 120°. E o sinal a 3.89 ppm, portanto, foi atribuído ao hidrogênio H4b, e os valores das constantes de acoplamento desse duplete de duplete de 17 e 11 Hz são característicos dos acoplamentos geminal e vicinal *syn*.<sup>21</sup> Os hidrogênios aromáticos apareceram como complexos multipletos na região  $\delta$  6.91-7.55.

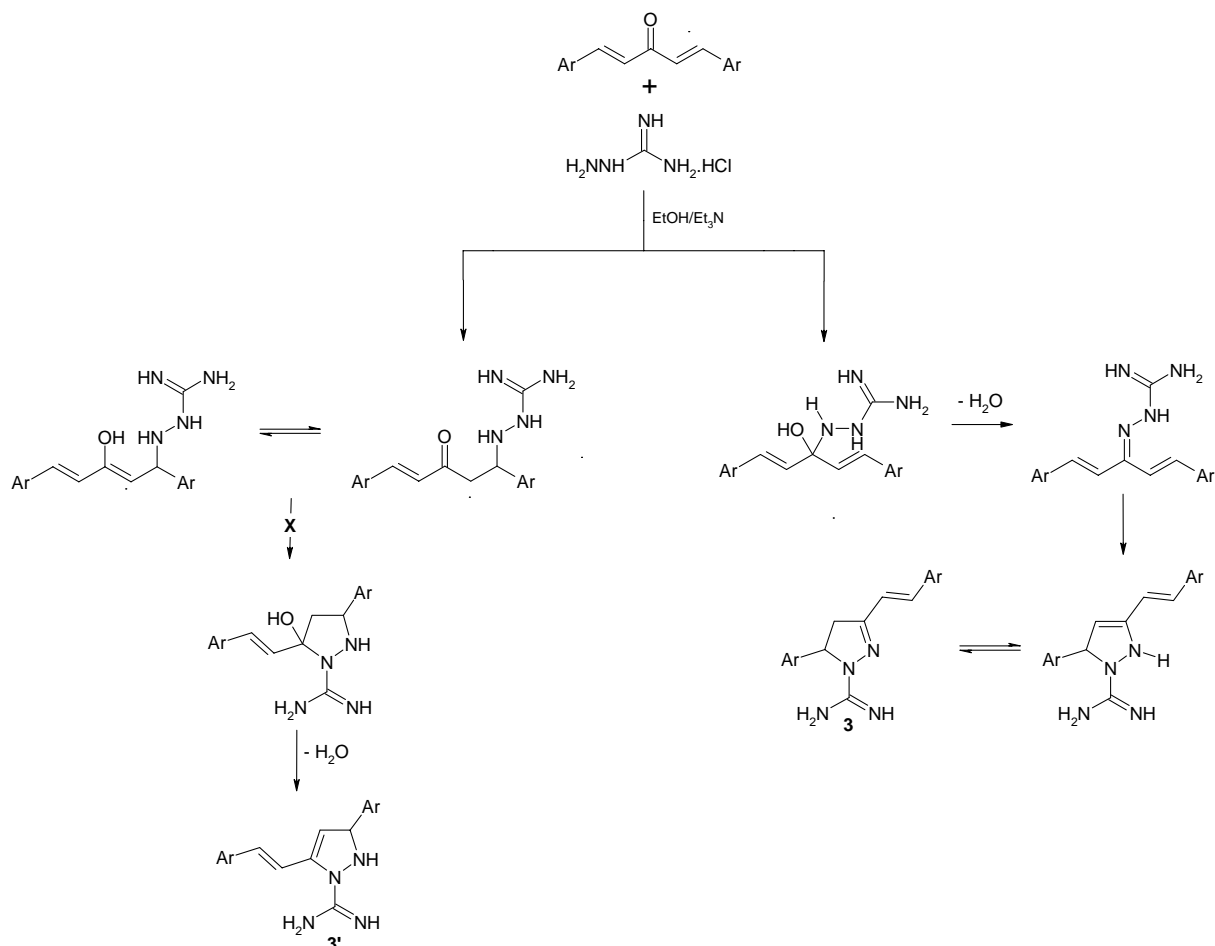
Os sinais característicos do anel pirazolínico referentes aos espectros de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado apareceram de forma coerente na ordem 153.4 ppm (C3), 42.1 ppm (C4), 59.1 ppm (C5), e, ainda, o sinal do carbono referente ao grupo carboxamídino [C(=NH)NH<sub>2</sub>] apareceu em 158.2 ppm.

### 3.4.2. Proposta Mecanística

Considerando que a aminoguanidina pode reagir como 1,2-dinucleófilo (NN) e 1,3-dinucleófilo (NCN), esse trabalho demonstrou que as ciclocondensações entre aminoguanidina e diarilidenoacetonas, em meio básico, levaram a somente os 1-carboxamidino-1*H*-pirazóis **3**.

De acordo com o mecanismo atualmente aceito para reações de ciclocondensação do tipo [CCC + NN] entre chalconas e diarilidenoacetonas com hidrazinas<sup>3c, 24</sup>, a formação de **3**, ao invés do regioisômero **3'** (via *adição de Michael*), é favorecida via hidrazona (Esquema 14).

Esquema 14.

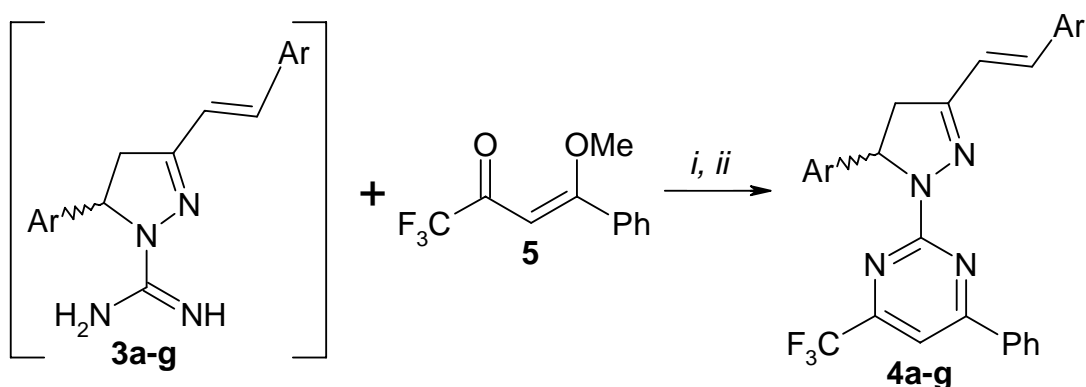


### 3.5. Síntese de 2-[5-Aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas 4a-g

O potencial sintético das 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3** (1,3-dinucleófilos) permitiu a investigação de reações de ciclização com 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona **5** (1,3-dieletrófilos).

As 2-[5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g** foram sintetizadas a partir da reação entre as 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas correspondentes **3** e 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona **5** (Esquema 15).

Esquema 15.



*i*: EtOH, refluxo, 12 h

*ii*: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>, 25°C, 15 min

3, 4	a	b	c	d	e	f	g
Ar	Ph	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

As reações de ciclização entre as 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3** (bloco NCN) e as 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-onas **5** (blocos CCC) foram primeiramente investigadas sob condições de refluxo em etanol. Os produtos de reação **4a-g** precipitaram no meio na forma de um sólido amarelado. O precipitado obtido foi então filtrado e isolado do meio reacional lavando-se com etanol. As 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-f** foram identificadas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A atribuição de sinais foi baseada em trabalhos já desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE) envolvendo a síntese de 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas.<sup>9</sup>

Posteriormente, estudos foram feitos com o objetivo de melhorar os rendimentos até então obtidos (11-30%) e também de otimizar as condições reacionais. Verificou-se que, utilizando isopropóxido de titânio (IV) como catalisador e diclorometano à temperatura ambiente durante quinze minutos, os compostos **4a-g** foram obtidos com melhores rendimentos comparados com aqueles obtidos sem o uso de catalisador. Sugeriu-se o uso de um catalisador menos tóxico, mais barato e com menor reatividade frente ao oxigênio do ar, uma vez que o isopropóxido de titânio (IV) oxida-se muito facilmente. Verificou-se então que, utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalisador e diclorometano à temperatura ambiente também durante quinze minutos, os compostos **4a-g** eram obtidos com rendimentos iguais ou superiores àqueles obtidos com o uso de isopropóxido de titânio (IV). Dessa maneira, as condições reacionais assim como os rendimentos (61-99%) foram otimizados com o uso de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalisador. Logo, percebe-se a importância do uso desse catalisador,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , onde ele atua complexando-se com o oxigênio da carbonila do dieletrófilo 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-onas **5**, ativando os dois centros eletrofílicos, primeiramente o carbono carbonílico e a seguir o carbono- $\beta$ .

A Tabela 9 mostra as propriedades físicas e os rendimentos das 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g**.

Tabela 9. Propriedades físicas e rendimentos das 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g**.

Comp.	Fórmula Molecular P. M. (g.mol <sup>-1</sup> )	p.f. (°C)	Rendimento (%)	
			Refluxo	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>
<b>4a</b>	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 470,29	164-167	20	79
<b>4b</b>	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 498,54	198-201	15	67
<b>4c</b>	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 530,54	232-235	11	95
<b>4d</b>	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 530,54	188-191	14	75
<b>4e</b>	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 590,59	180-183	30	99
<b>4f</b>	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> 650,64	214-217	20	61
<b>4g</b>	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 539,38	271-274	14	95

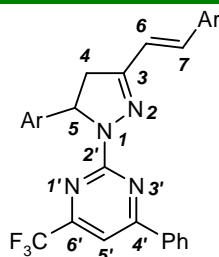
### 3.5.1. Identificação por Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

Observa-se nos espectros de RMN <sup>1</sup>H da nova série de 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-f** o mesmo sistema *ABX* observado no espectro de RMN <sup>1</sup>H exemplificado pelo produto **3b** (ver anexos). Nos espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado, os compostos **4a-f** apresentaram sinais referentes ao anel pirimidínico na ordem C2 em 158.2-158.4 ppm, C4 em 156.9-157.5 ppm, C5 em 102.7-103.4 ppm e C6 em 167 -167.4 ppm. E, por último, um quarteto na faixa de 120.7-120.8 ppm com uma constante de acoplamento em torno de 275 Hz atribuído ao CF<sub>3</sub>. Não foi possível identificar o composto **4g** por RMN devido a problemas de solubilidade.

A Tabela 10 mostra os dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos produtos **4a-f**.



Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das 2-[5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-f**.



Comp.	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
<b>4a</b>	$\delta$ 3.2 (dd, 1H, $J = 17$ e 5, H4a), 3.77 (dd, 1H, H4b), 5.77 (dd, 1H, $J = 12$ e 5, H5), 6.74 (d, 1H, $J = 16$ , H6), 7.25-7.84 (m, 17H, H-Ar)	$\delta$ 41.1 (C4); 62.6 (C5); 103.2 (C5'); 120.7 (q, $J_{CF} = 275$ , CF <sub>3</sub> ); 121.5 (C6); 126, 126.9, 127.3, 127.5, 128.7, 128.8, 128.9, 131.4, 135.9, 136.1 e 142.4 (C-Ar); 154.68 (C3); 157.1 (C4'); 158.2 (C2'); 167.3 (C6')
<b>4b</b>	$\delta$ 2.36 (s, 3H, Me), 2.56 (s, 3H, Me), 3.09 (dd, 1H, $J = 17$ e 5, H4a), 3.77 (dd, 1H, $J = 17$ e 12, H4b), 5.93 (dd, 1H, $J = 12$ e 5, H5), 6.94 (d, 1H, $J = 16$ , H6), 7.35 (d, 1H, $J = 16$ , H7), 7.12-7.76 (m, 14H, H-Ar)	$\delta$ 19.6 e 19.9 (Me); 40.3 (C4); 59.3 (C5); 103.3 (C5'); 120.7 (q, $J_{CF} = 275$ , CF <sub>3</sub> ); 122.6 (C6); 124.7, 125.6, 126.5, 126.9, 127.3, 127.4, 128.7, 130.4, 130.7, 131.4, 133.5, 134.3, 134.8, 136.1, 136.3, 140.7 (C-Ar); 154.9 (C3); 157.1 (C4'); 158.2 (C2'); 167.4 (C6')
<b>4c</b>	$\delta$ 3.13 (dd, 1H, $J = 17$ e 5, H4a), 3.73 (dd, 1H, $J = 17$ e 12, H4b), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 6.11 (dd, 1H, $J = 11$ e 5, H5), 7.09 (d, 1H, $J = 16$ , H6), 6.82-7.84 (m, 15H, H-Ar)	$\delta$ 40.1 (C4); 55.4 e 55.5 (OMe); 57.3 (C5); 102.7 (C5'); 120.8 (q, $J_{CF} = 278$ , CF <sub>3</sub> ); 122.2 (C6); 110.5, 110.9, 120.8, 120.9, 125.7, 126.5, 127.1, 127.3, 128.4, 128.6, 129.8, 130.3, 130.8, 131.2, 136.4, 156.3, 157.1 (C-Ar); 156.2 (C3); 157.5 (C4'); 158.3 (C2'); 167 (C6')

Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-f** (cont.).

Comp.	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , $J_{CF}$ (Hz)
<b>4d</b>	$\delta$ 3.16 (dd, 1H, $J = 17$ e $5$ , H4a), 3.67 (dd, 1H, H4b), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 5.7 (dd, 1H, $J = 13$ e $8$ , H5), 6.71 (d, 1H, $J = 16$ , H6), 6.83-7.89 (m, 15H, H-Ar)	$\delta$ 41.1 (C4); 55.2 e 55.3 (OMe); 61.8 (C5); 102.9 (C5'); 120.7 (q, $J_{CF} = 271$ , CF <sub>3</sub> ); 119.4 (C6); 113.9, 114.3, 127.3, 128.3, 128.7, 128.8, 131.3, 134.6, 135.8, 136.3, 158.9 e 160.2 (C-Ar); 155.1 (C3); 156.9 (C4'); 158.2 (C2'); 167.2 (C6')
<b>4e</b>	(200 MHz) $\delta$ 3.2 (dd, 1H, $J = 17$ e $5$ , H4a), 3.73 (dd, 1H, $J = 17$ e $12$ , H4b), 3.83 (s, 6H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 5.71 (dd, 1H, $J = 12$ e $5$ , H5), 6.71 (d, 1H, $J = 16$ , H6), 6.79-7.93 (m, 13H, H-Ar)	$\delta$ 41.1 (C4); 55.8, 55.9, 55.9 e 56.9 (OMe); 62.3 (C5); 103.1 (C5'); 120.7 (q, $J_{CF} = 276$ , CF <sub>3</sub> ); 108.7, 109.7, 111.2, 111.4, 118.3, 119.7, 120.9, 127.4, 128.7, 129.2, 131.3, 135.2, 135.8, 136.3, 148.4, 149.1, 149.3 e 149.9 (C-Ar); 154.9 (C3); 157.1 (C4'); 158.3 (C2'); 167.3 (C6')
<b>4f</b>	$\delta$ 3.24 (dd, 1H, $J = 17$ e $5$ , H4a), 3.69 (dd, 1H, H4b), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.8 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 5.67 (dd, 1H, $J = 12$ e $5$ , H5), 6.6-7.91 (m, 12H, H-Ar)	$\delta$ 41.1 (C4); 56.1, 56.1, 56.1 e 56.1 ( <i>m</i> -OMe); 60.8 (C5); 60.9 e 63 ( <i>p</i> -OMe); 103.4 (C5'); 120.7 (q, $J_{CF} = 275$ , CF <sub>3</sub> ); 121 (C6); 103.2, 104.1, 127.4, 128.7, 131.4, 131.6, 135.9, 136.3, 137.5, 138.3, 139.1, 153.5 e 153.5 (C-Ar); 154.6 (C3); 156.9 (C4'); 158.4 (C2'); 167.4 (C6')
<b>4g<sup>b</sup></b>	$\delta$ 3.15 (dd, 1H, $J = 17$ e $5$ , H4a), 3.75 (dd, 1H, $J = 17$ e $12$ , H4b), 5.76 (dd, 1H, $J = 12$ e $5$ , H5), 6.69 (d, 1H, $J = 16$ , H6), 7.26-7.88 (m, 15H, H-Ar)	

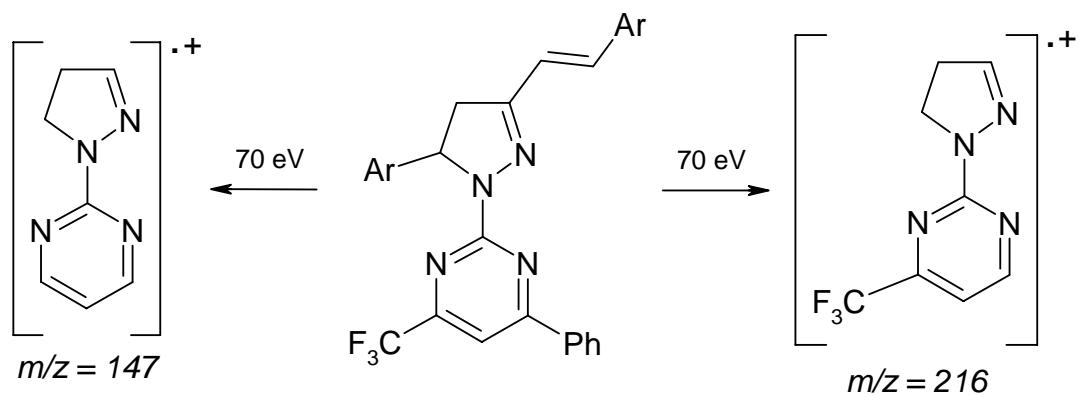
<sup>a</sup>Soluções 10<sup>-3</sup> M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para <sup>1</sup>H e 100,62 MHz para <sup>13</sup>C, aquisição a 300 K.

<sup>b</sup>Substância insolúvel em CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OH e acetona-*d*<sub>6</sub>.

### 3.5.2. Identificação por Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos **4a-g** apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o fragmento 216 (38-95%) e o fragmento 147 (70-100%). A provável fragmentação dos compostos **4a-g** está representada no Esquema 16.

Esquema 16.



A Tabela 11 mostra os dados dos espectros de massas das 2-[5-*aril*-3-(*E*-*estir*-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g**, e a Tabela 12 dados de análise elementar.

Tabela 11. Dados dos espectros de massas das 2-[5-*aril*-3-(*E*-*estir*-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g**.

Comp.	MS [ <i>m/z</i> (%) ]
<b>4a</b>	216 (38), 147 (70), 105 (22), 91 (58), 69 (100), 51 (20)
<b>4b</b>	216 (95), 147 (100), 105 (73), 89 (22), 69 (100), 51 (62)
<b>4c</b>	216 (38), 147 (76), 105 (25), 89 (8), 69 (100), 51 (31)
<b>4d</b>	216 (69), 147 (95), 105 (41), 89 (11), 69 (100), 51 (48)
<b>4e</b>	216 (54), 147 (100), 105 (18), 89 (8), 69 (72), 51 (29)
<b>4f</b>	216 (69), 147 (92), 105 (37), 89 (1), 69 (100), 51 (40)
<b>4g</b>	216 (57), 147 (86), 105 (37), 91 (11), 69 (100), 51 (36)

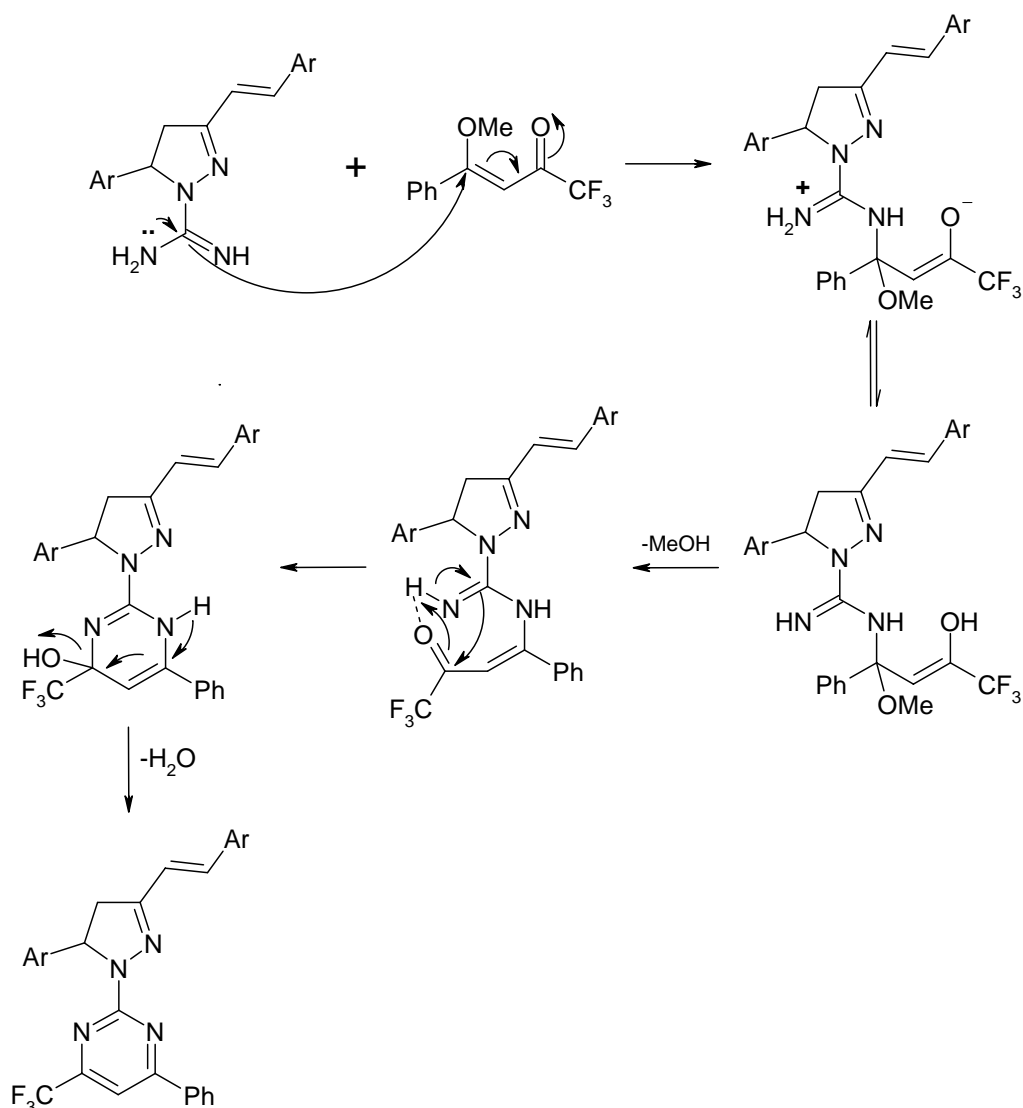
Tabela 12. Análise elementar das 2-[5-*aril*-3-(*E*-*estir*-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas **4a-g**.

Comp.	Análise Elementar (%)					
	Calc.			Exp.		
	C	H	N	C	H	N
<b>4a</b>	71.48	4.50	11.91	67.37	4.43	10.46
<b>4b</b>	72.28	5.05	11.24	72.03	4.95	11.52
<b>4c</b>	67.92	4.75	10.56	66.14	4.91	9.73
<b>4d</b>	67.92	4.75	10.56	64.05	4.76	9.65
<b>4e</b>	65.08	4.95	9.49	60.41	4.73	9.15
<b>4f</b>	62.76	5.11	8.61	62.65	4.9	8.77
<b>4g</b>	62.35	3.55	10.39	61.85	3.58	10.19

### 3.5.3. Proposta Mecanística

De acordo com o Esquema 17, observa-se a ciclocondensação da 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona com o precursor 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidina, a qual envolve primeiramente o ataque do NH amidínico ao carbono  $\beta$ -olefínico, com a eliminação do grupo metóxi. A seguir o NH<sub>2</sub> amidínico ataca o carbono carbonílico com posterior eliminação de água, obtendo-se assim as 2-[5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas.

Esquema 17.



# **CAPÍTULO IV**

## **CONCLUSÃO**

#### 4. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos e resultados obtidos nesta dissertação, chegou-se às seguintes conclusões:

- As reações de ciclocondensação entre cloridrato de aminoguanidina e o precursor 1,3-dieletrófilo diarilidenoacetona (**2a-g**) ocorreram de maneira régio-específica, levando à obtenção da nova série de 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas (**3a-g**) com rendimentos brutos de 56 a 74%.
- O potencial sintético das 5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas (**3**) permitiu a investigação de reações de ciclização com 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-onas (**5**), visando a obtenção de sistemas bi-heterocíclicos 2-[5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas (**4a-g**).
- As metodologias empregadas para a síntese da nova série de 2-[5-aryl-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas (**4a-g**) permitiram a inclusão do grupo trifluormetil na posição-6 do anel pirimidínico, com tempo reacional de apenas quinze minutos e rendimentos entre 61 e 99%.

**CAPÍTULO V**  
**SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE**  
**DO TRABALHO**



## 5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Como continuidade do trabalho desenvolvido nesta dissertação, sugerimos a investigação dos seguintes tópicos:

- (a) Ciclização dos 1-carboxamidino-1*H*-pirazóis, produzidos neste trabalho, com diferentes  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.
- (b) Sintetizar diferentes 1-carboxamidino-1*H*-pirazóis, derivados de chalconas, e, a seguir, ciclizar com  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas para a obtenção das respectivas 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas.
- (c) Estudo das reações dos 1-carboxamidino-1*H*-pirazóis e/ou das 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas com agentes oxidantes, visando a funcionalização e/ou transformação dos compostos heterocíclicos obtidos.
- (d) Investigar as propriedades fotoquímicas das 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas obtidas, uma vez que compostos análogos, como 1,3,5-triaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, apresentam atividade de luminescência.<sup>25</sup>
- (e) Viabilizar um estudo sistemático da atividade farmacológica dos compostos heterocíclicos obtidos.
- (f) Estudo do efeito dos substituintes do anel aromático no deslocamento químico dos núcleos nitrogênio nos 1-carboxamidino-1*H*-pirazóis e/ou nas 2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidinas.

# **CAPÍTULO VI**

## **PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

## 6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 6.1. Reagentes e Solventes Utilizados

- Etanol 95% - Vetec
  - Água destilada
  - Hidróxido de sódio (pastilhas) - Merck
  - Benzaldeído destilado sob pressão reduzida
  - Arilaldeídos - Aldrich
  - Acetona P. A. - Vetec
  - Cloridrato de aminoguanidina - Aldrich
  - Trietilamina refluxada e destilada sob hidróxido de potássio (pastilhas)
  - Diclorometano P. A. - Vetec
  - Cloreto de sódio P. A. – Vetec
  - Etanol refluxado e destilado sob etóxido de sódio
  - 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona **5** sintetizada conforme referência
- 19
- Diclorometano refluxado e deslilado sob  $P_2O_5$
  - Isopropóxido de titânio (IV) destilado sob pressão reduzida
  - $BF_3 \cdot OEt_2$  (48%) – Aldrich

## **6.2. Equipamentos Utilizados**

### **6.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 400 de 400,13 MHz.

As amostras de RMN foram dissolvidas em clorofórmio ou dimetil sulfóxido deuterado. Como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS) a 0,1%. Os dados de RMN foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K.

As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura do pulso 9,9  $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 19,5  $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição de 3,98 s ( $^1\text{H}$ ) e 1,41 s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 965 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8 a 64 ( $^1\text{H}$ ) e 1000 a 20000 ( $^{13}\text{C}$ ), dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 ( $^1\text{H}$ ) e 0,179994 ( $^{13}\text{C}$ ).

### **6.2.2. Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um Detector de Massas Seletivo 5973, equipado com injetor split-splitless autosampler, coluna capilar cross-linked HP 5 ms, diâmetro interno 0,32 mm, fase estacionária 0,25  $\mu\text{m}$ , e hélio como gás de arraste. Foram obedecidos os seguintes parâmetros para rampa de aquecimento: 50  $^{\circ}\text{C}$  para o primeiro minuto, e logo após 10  $^{\circ}\text{C}$  por minuto até atingir 280  $^{\circ}\text{C}$ .

### **6.2.3. Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF 301. Os pontos de fusão não foram corrigidos.

#### **6.2.4. Análise Elementar**

Os dados de análise elementar CHN foram obtidos em um aparelho analisador Perkin Elmer 2400, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

### 6.3. Técnicas Experimentais

#### 6.3.1. Procedimento geral para a síntese de diarilidenoacetonas (2a-g)

Com base em procedimento já descrito na literatura<sup>15</sup>, em um balão de 100 mL, colocou-se etanol (30 mL) e água destilada (30 mL), e dissolveu-se hidróxido de sódio (1,2 g). Adicionou-se o arilaldeído **1a-g** (30 mmol) e, por último, acetona (10 mmol). Manteve-se a reação à temperatura ambiente por duas horas. Filtrou-se o precipitado amarelado a vácuo. Os sólidos **2a-g** obtidos foram recristalizados em etanol a quente.

#### 6.3.2. Procedimento geral para a síntese de 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas (3a-g)

Com base em procedimento já descrito na literatura<sup>21, 22, 33</sup>, em um balão de 50 mL, colocou-se a diarilidenoacetona **2a-g** (5 mmol), etanol (15 mL), cloridrato de aminoguanidina (1,38 g) e trietilamina (12,5 mmol). Acoplou-se um condensador de refluxo e manteve-se a reação à temperatura de refluxo durante 24 horas. Após o tempo reacional, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida (rotaevaporador). O sólido obtido foi dissolvido em diclorometano e lavado com água destilada (3 x 30 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida, onde foram obtidos os produtos **3a-g** na forma de sólidos amarelados.

#### 6.3.3. Procedimento para a síntese de 2-[5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidinas (4a-g)

##### (a) Sob condições de refluxo

Em um balão de 25 mL, colocou-se a 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3a-g** (1 mmol), etanol anidro (3 mL) e a 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona (**5**) (1,1 mmol). Acoplou-se um condensador de refluxo

com um tubo secante preenchido com cloreto de cálcio anidro em sua extremidade superior e manteve-se a reação à temperatura de refluxo por doze horas. Filtrou-se o precipitado formado. Os sólidos **4a-g** obtidos foram lavados com etanol.

**(b) Sob condições catalíticas**

Em um balão de 25 mL, colocou-se sob argônio a 5-aril-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **3a-g** (1 mmol), diclorometano anidro (3 mL) e a 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona (**5**) (1,1 mmol). Adicionou-se três gotas de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (48%) e manteve-se a reação à temperatura ambiente (20-25 °C) por quinze minutos. Extraiu-se a reação com diclorometano e água destilada (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com cloreto de cálcio anidro e filtrou-se o solvente sob pressão reduzida, onde foram obtidos os produtos **4a-g**.

**CAPÍTULO VII**  
**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



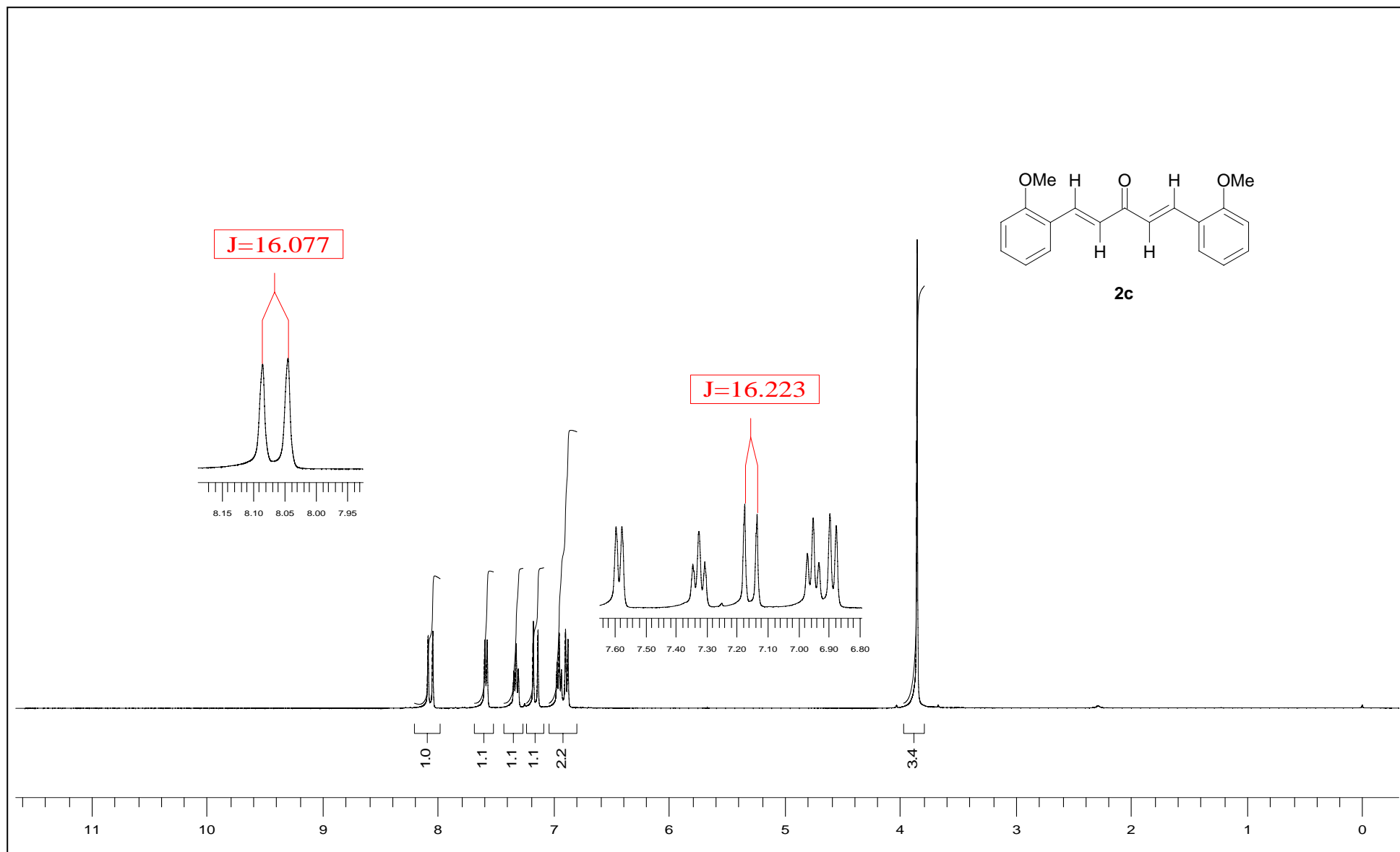
## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* **1984**, 3<sup>a</sup> ed. Pergamon Press (1-8). (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Siriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* **1996**, Pergamon Press (1-8), New York.
2. Fischer, E.; Knövenagel, O. *Ann. Chem.* **1887**, 239, 194.
3. (a) Raiford, L. C.; Peterson, W. J. *J. Org. Chem.* **1936**, 1, 544. (b) Raiford, L. C.; Gundy, G. V. *J. Org. Chem.* **1938**, 3, 265. (c) Wiley, R. H.; Jarboe, C. H.; Hayes, F. N.; Hansbury, E.; Nielsen, J. T.; Callahan, P. X.; Sellars, M. C. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 732.
4. Raiford, L. C.; Manley, R. H. *J. Org. Chem.* **1940**, 5, 590.
5. Ejima, A.; Naito, H.; Ohsuki, S.; Atsumi, R.; Minami, M.; Mochizuki, M.; Hirotani, K.; Kumazana, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 153.
6. Oshima, Y.; Akimoto, T.; Tsukada, W.; Yamasaki, T.; Yamaguchi, K.; Kojima, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 1492.
7. Shirakawa, K.; Tsujikawa, T. *Takeda Kenkyusho Nempo* **1963**, 22, 19. *Chem. Abstr.* **1964**, 55, 10450.
8. (a) Naito, T.; Oshima, Y.; Yoshikawa, T.; Kasahara, A.; Domori, R.; Nakai, Y.; Tsukada, W. African Pat. 6704936, **1968**. *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 57876. (b) Konish, K.; Kuragano, T.; Matura, K. Jpn. Kokai Tokkyo Koho; JP 6 200 404, **1987**. *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 171125. (c) Konish, K.; Kuragano, T. *Nippon Noyaku Gakkaishi* **1990**, 15, 13. *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 36297.
9. (a) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505. (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 6, 894. (c) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, 5, 809.
10. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Sinhoin, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 121, 135.
11. Morsch, V. M.; Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pachoski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, 16, 1433.

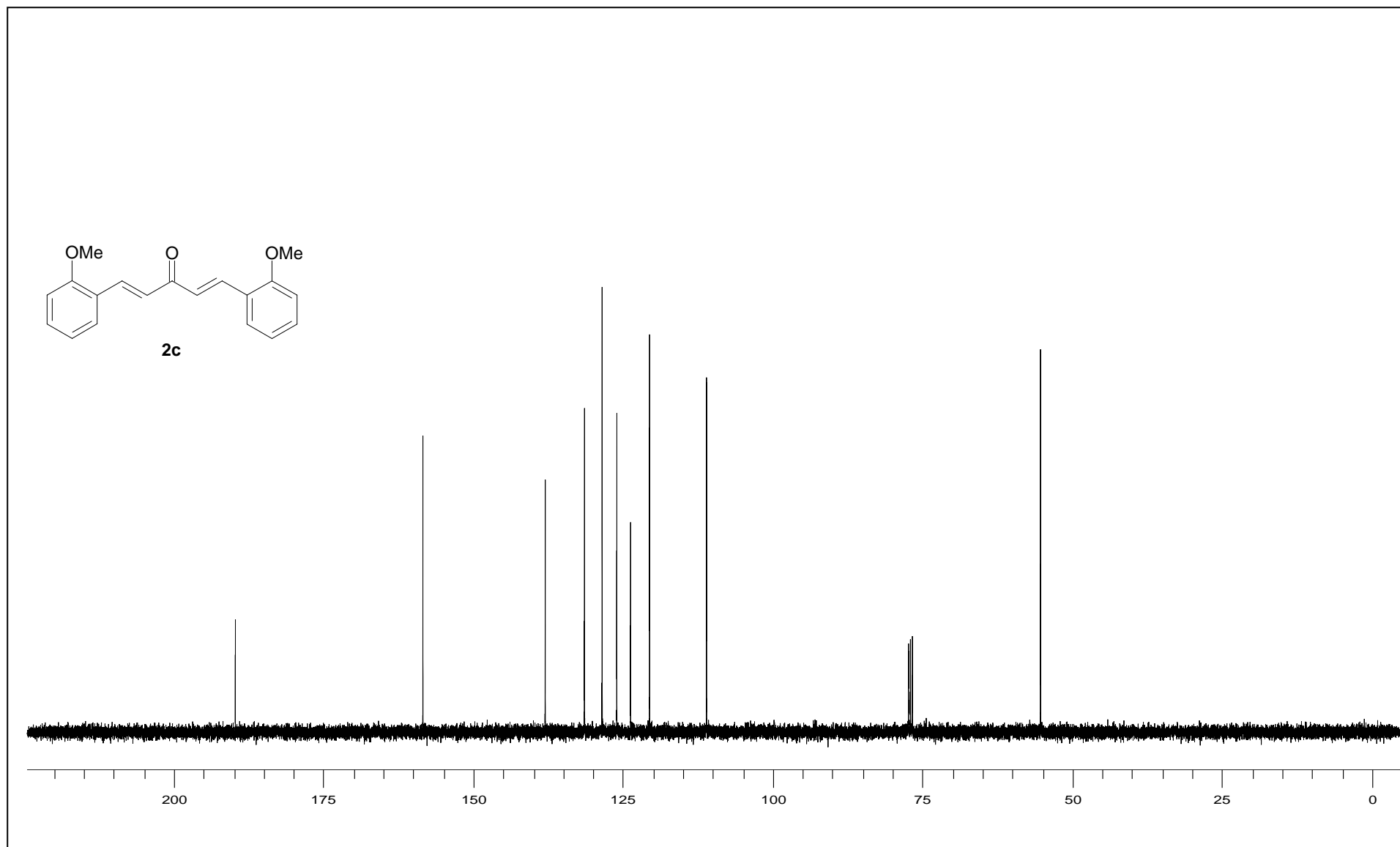
12. Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
13. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
14. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739.
15. Vogel, A. I. *Practical Organic Chemistry* **1956**, 3<sup>a</sup> ed. Longman London, 718.
16. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, *2*, 212.
17. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr Org Synthesis* **2004**, *1*, 391.
18. Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber* **1982**, *115*, 2766.
19. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
20. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
21. Mishriky, N.; Asaad, F. M.; Ibrahim, Y. A.; Girgis, A. S. *Indian J. Chem.* **1996**, *35B*, 935.
22. Erol, D.; Palaska, E.; Aytemir, M.; Uzbay, T. *Eur J Med Chem* **2001**, *36*, 539.
23. Powers, D. G.; Casebier, D. S.; Fokas, D.; Ryan, W. J.; Troth, J. R.; Coffen, D. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4085.
24. Gökhan, N.; Yesilada, A.; Uçar, G.; Erol, K.; Bilgin, A. A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2003**, 336, 362.
25. Reddy, G. B. S.; Nauduri, D. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1254.
26. Raiford, L. C.; Entrikin, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 1125.
27. Palaska, E.; Erol, D.; Demirdamar, R. *Eur J Med Chem* **1996**, *31*, 43.
28. Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russian J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 556.
29. Lévai, A.; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 751.
30. Gupta, R.; Paul, S. *Indian J. Chem.* **1998**, *37B*, 1279.
31. Azarifar, D.; Ghasemnejad, H. *Molecules* **2003**, *8*, 642.

32. Verma, B. L.; Vyas, R.; Ameta, K. L.; Rao, S. S.; Gahlot, U. S.; Dulawat, S. S. *Affinidad* **2003**, 60, 271.
33. Kolos, N. N.; Paponov, B. V.; Orlov, V. D. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2003**, 39, 280.
34. Lévai, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 1.
35. Popa, E.; Cheche, D.; Dobre, N. *Revista de Chimie* **1995**, 46, 25.
36. Perumal, S.; Vijayabaskar, V.; Selvaraj, S.; Lycka, A.; Murugan, R.; Balasubramanian, M. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 133.
37. Krishnakumar, R. V.; Vijayabaskar, V.; Perumal, S.; Selvaraj, S.; Natarajan, S. *Org. Papers* **2004**.
38. Badawey, El-S. A, M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 349.
39. Jitai, L.; Guofeng, C.; Huiyun, D.; Tongshuang, L. *Chemical Journal on Internet* **2004**, 6, 7.

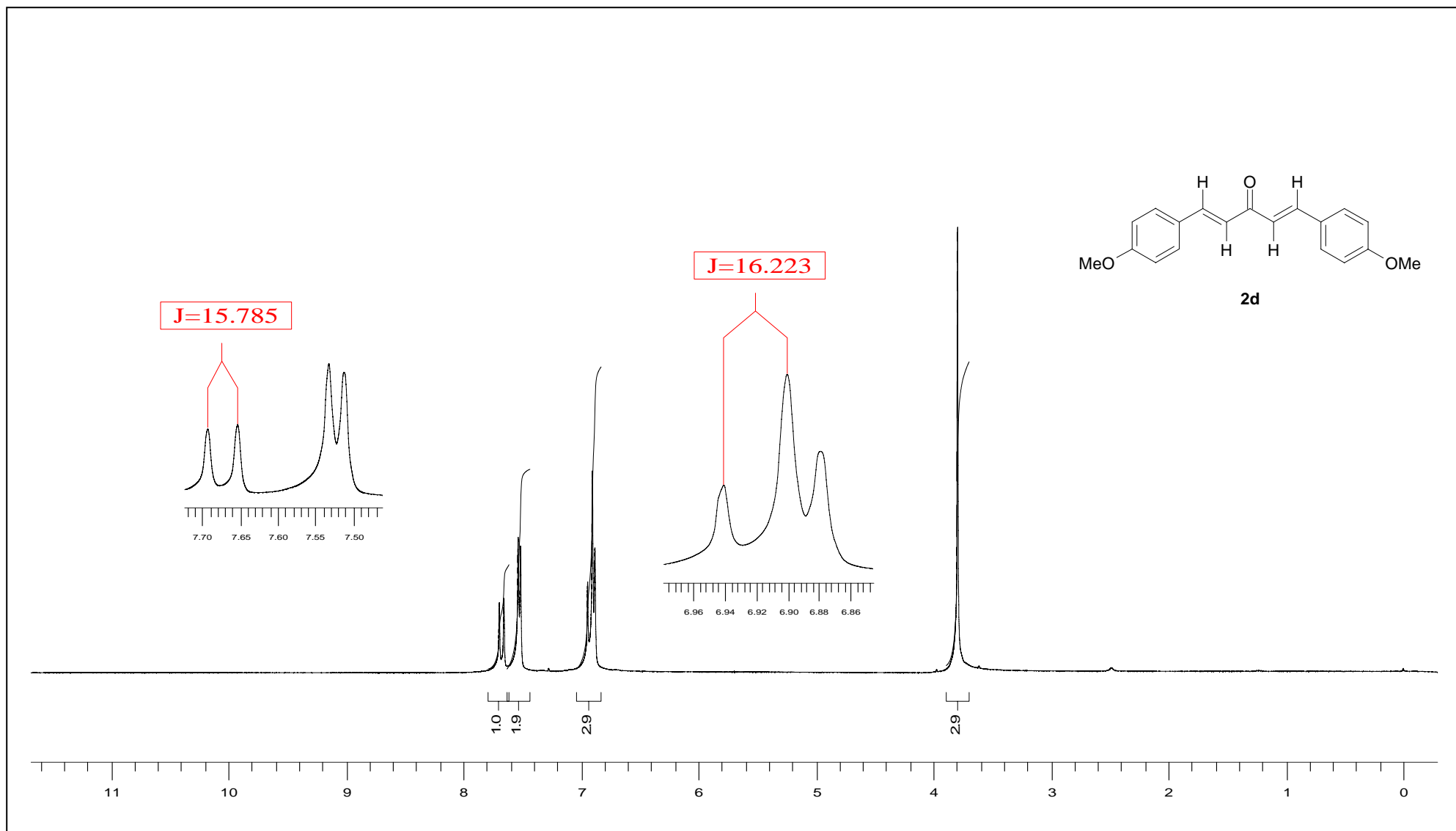
# **ANEXOS**



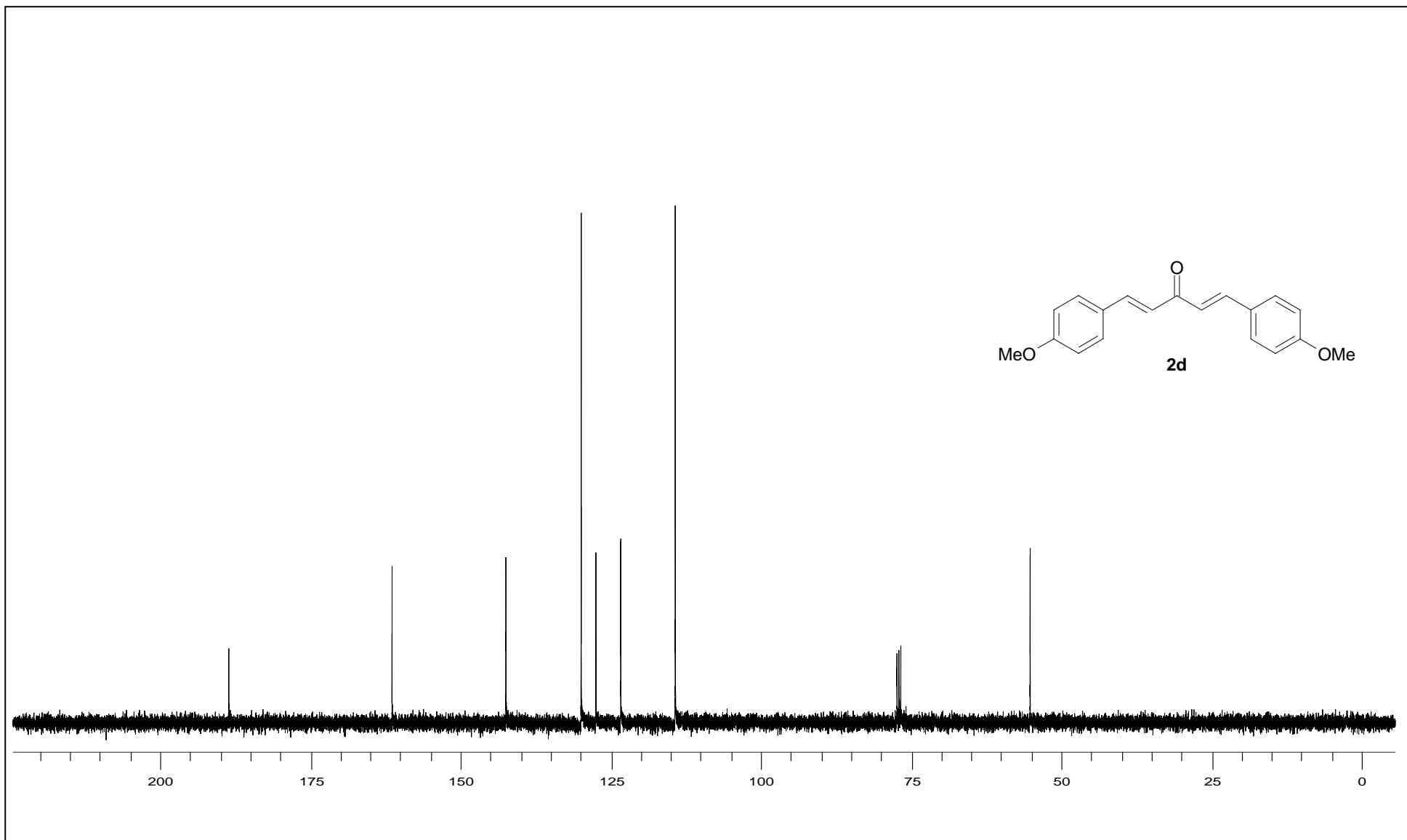
**Figura 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(2-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2c** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100,62 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(2-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2c** em  $\text{CDCl}_3$ .

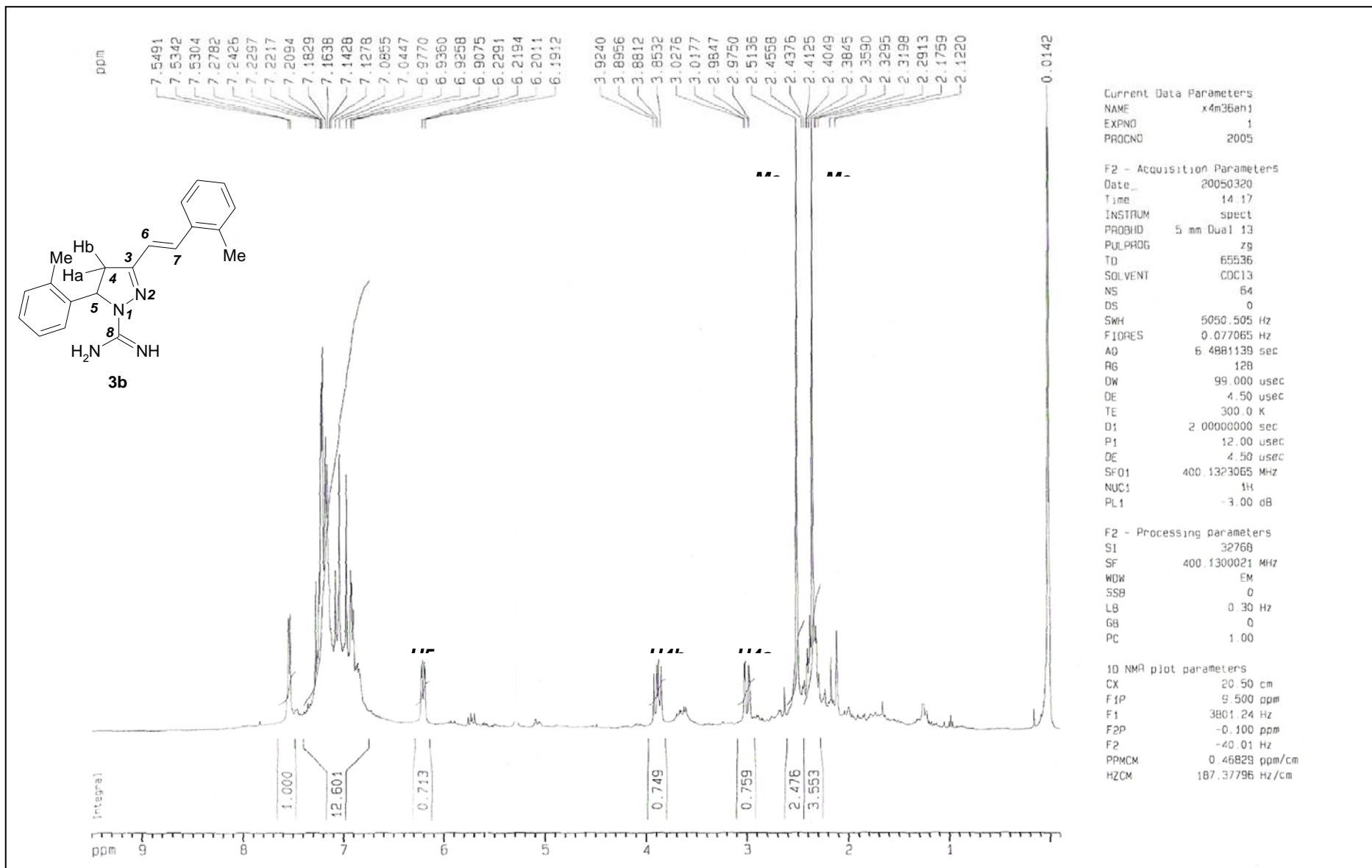


**Figura 3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto  $(E,E)$ -1,5-bis-(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2d** em  $\text{CDCl}_3$ .

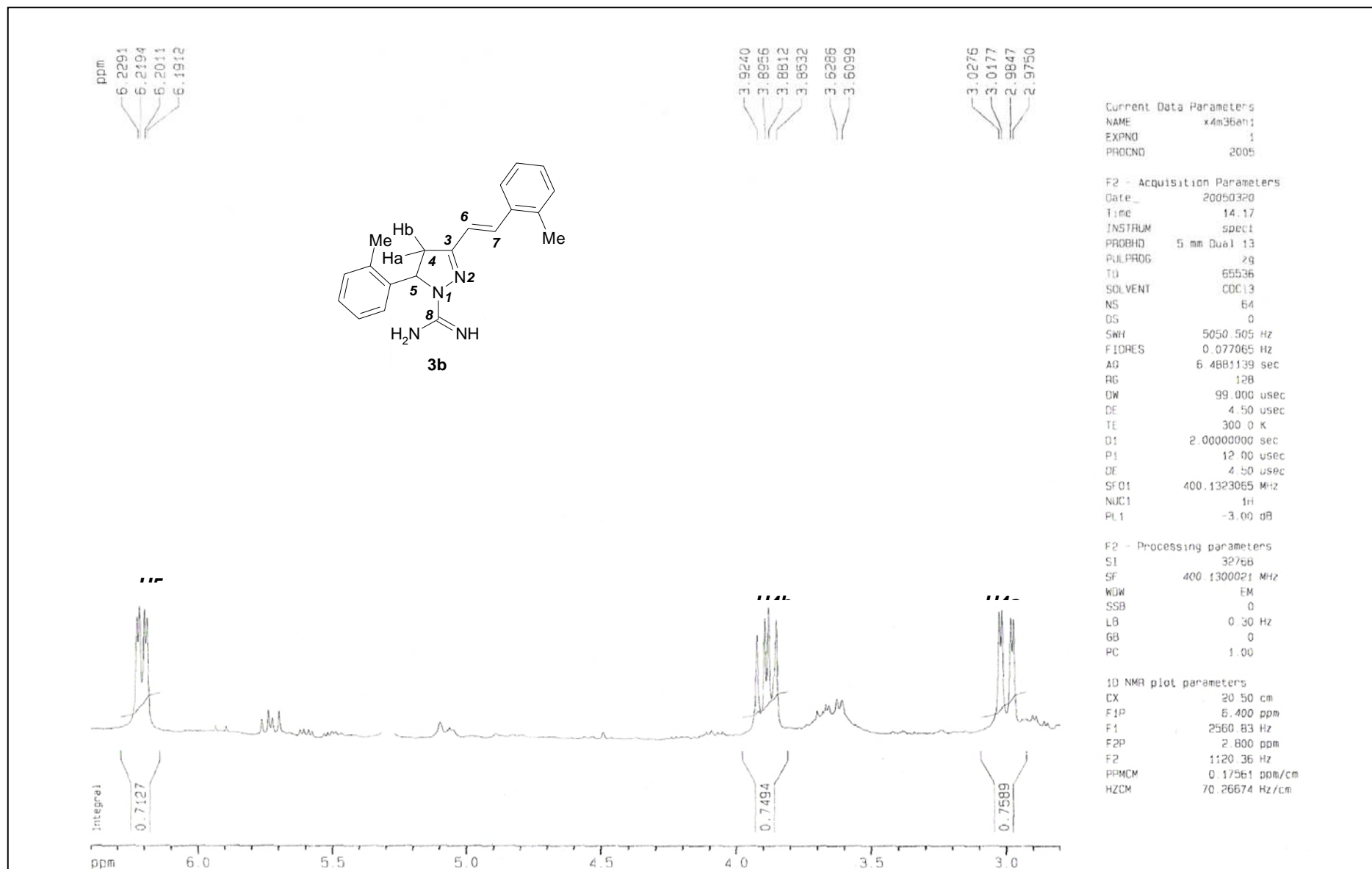


**Figura 4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100,62 MHz do composto (*E,E*)-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona **2d** em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto 5-metilfenil-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz do composto 5-metilfenil-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **3b** em  $\text{CDCl}_3$ , mostrando a ampliação da região entre 3,2 - 6,4 ppm.

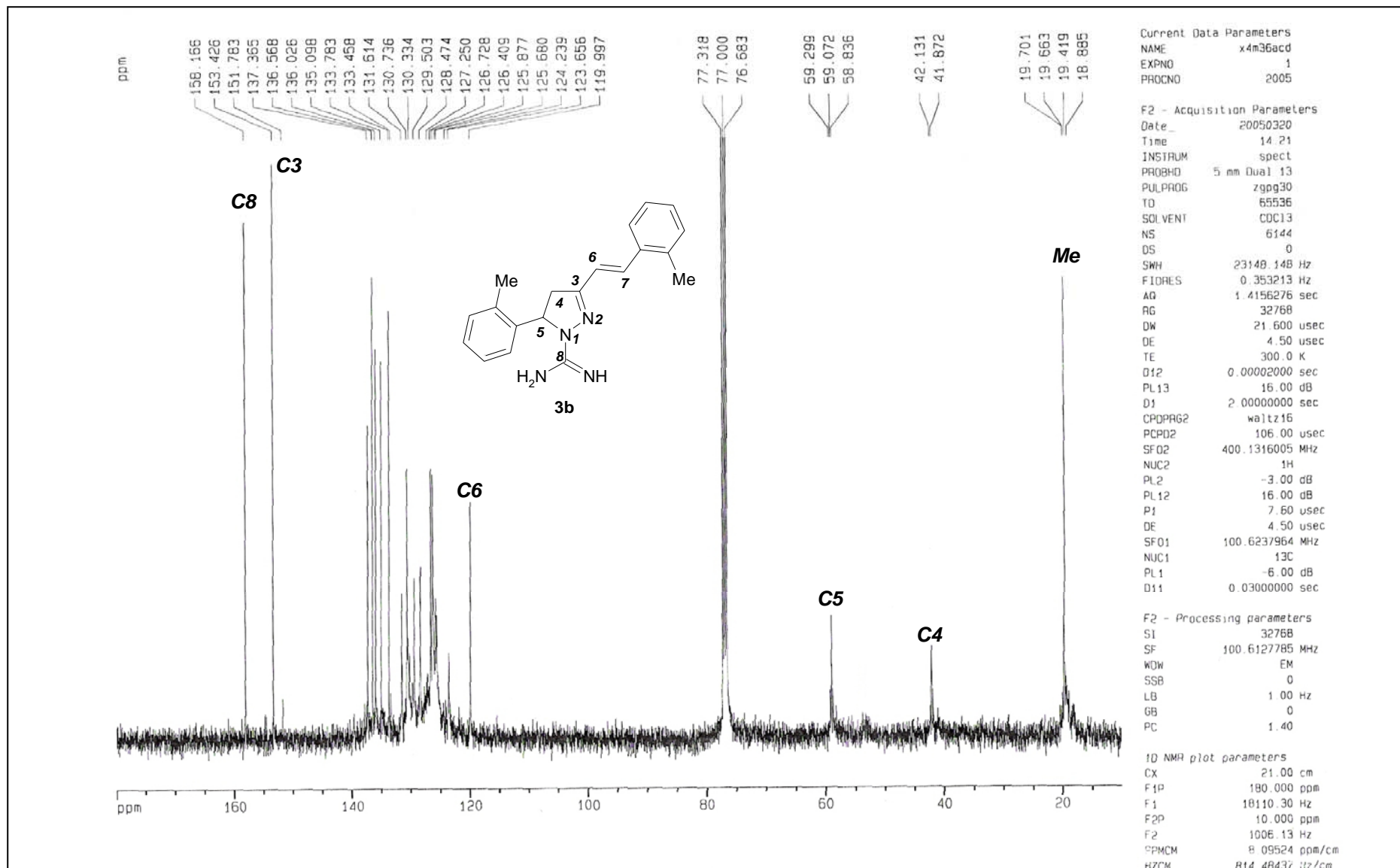
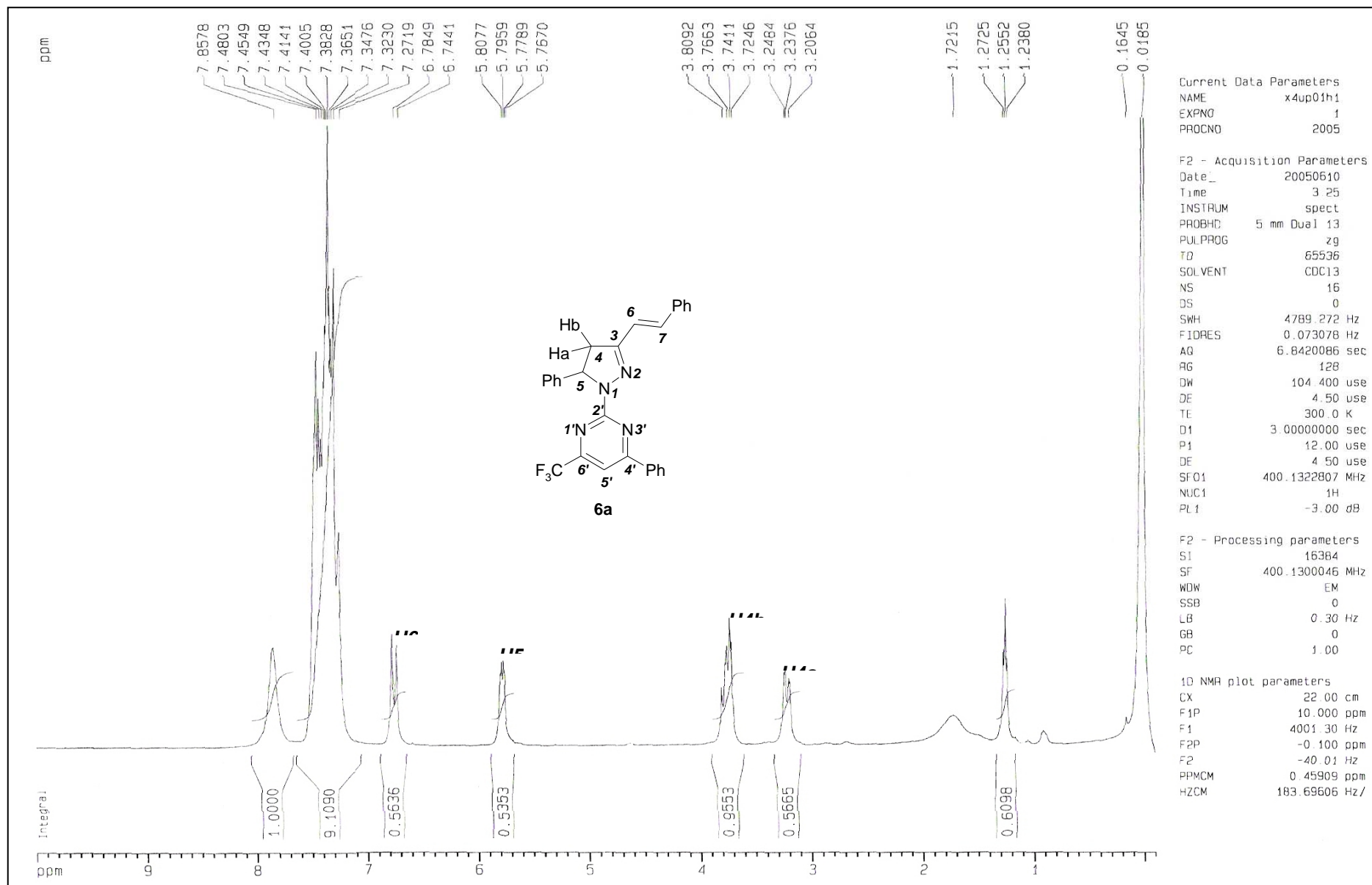
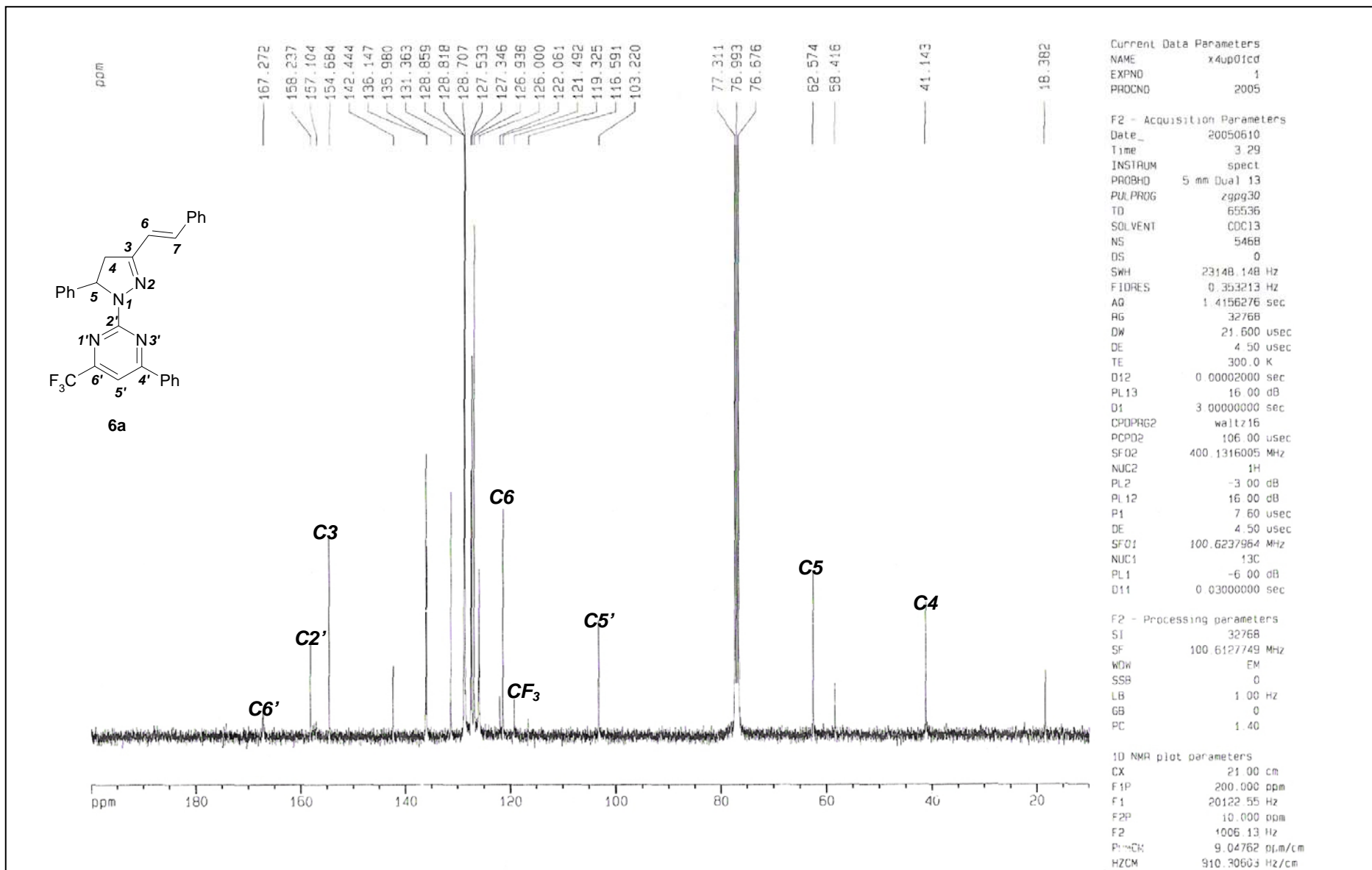


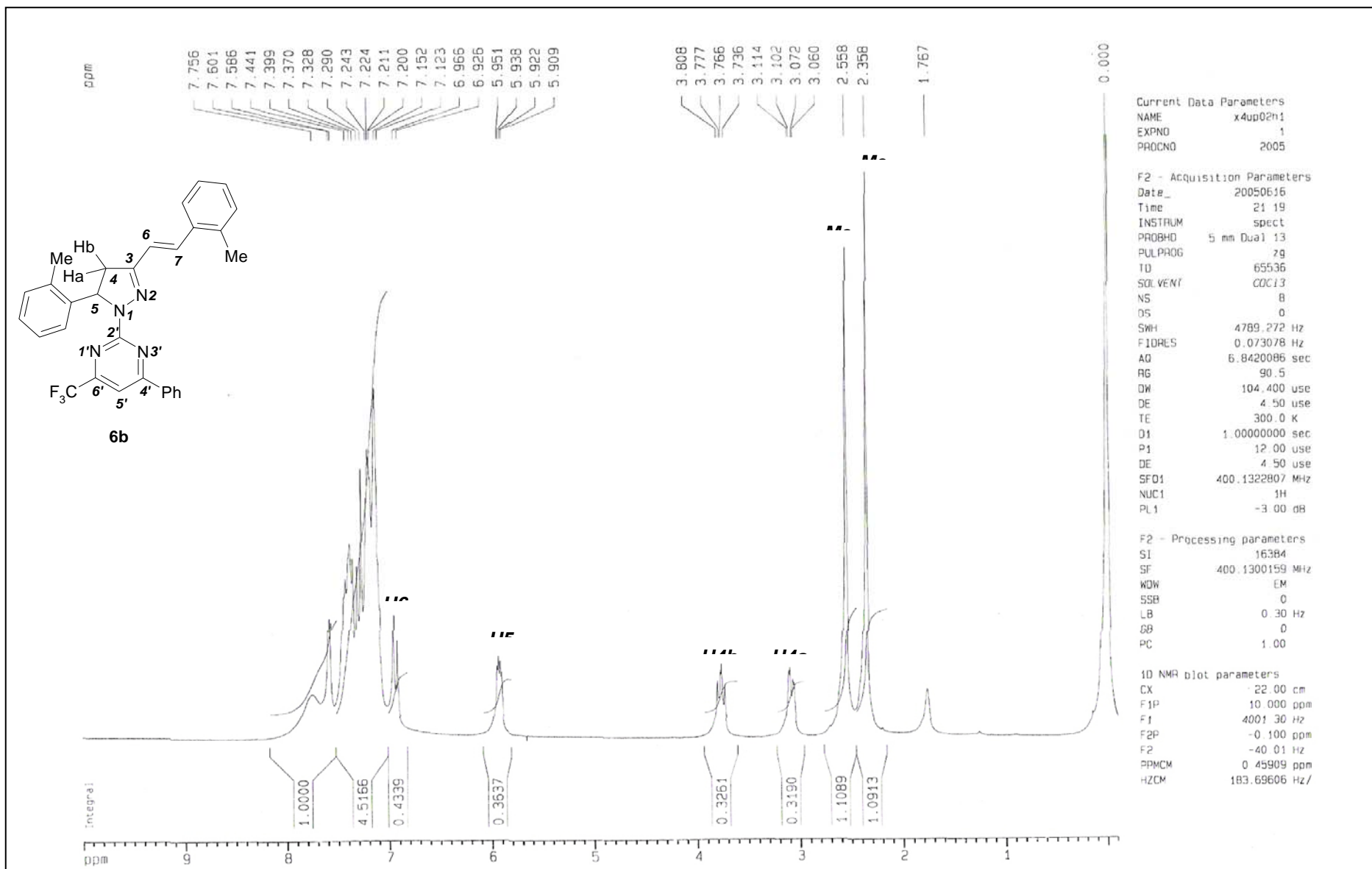
Figura 7. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100,62 MHz do composto 5-metilfenil-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .



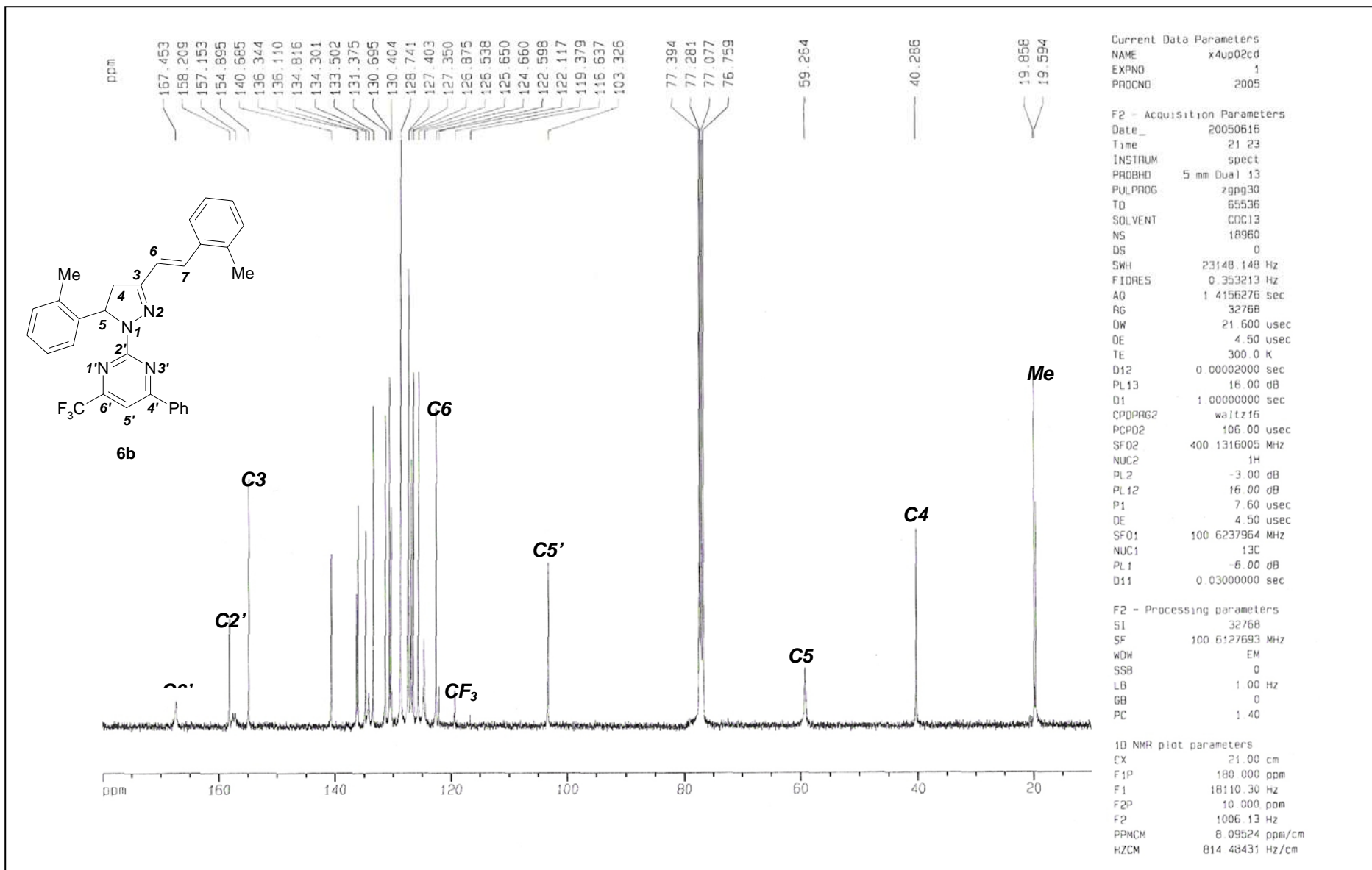
**Figura 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-[5-fenil-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4a**.



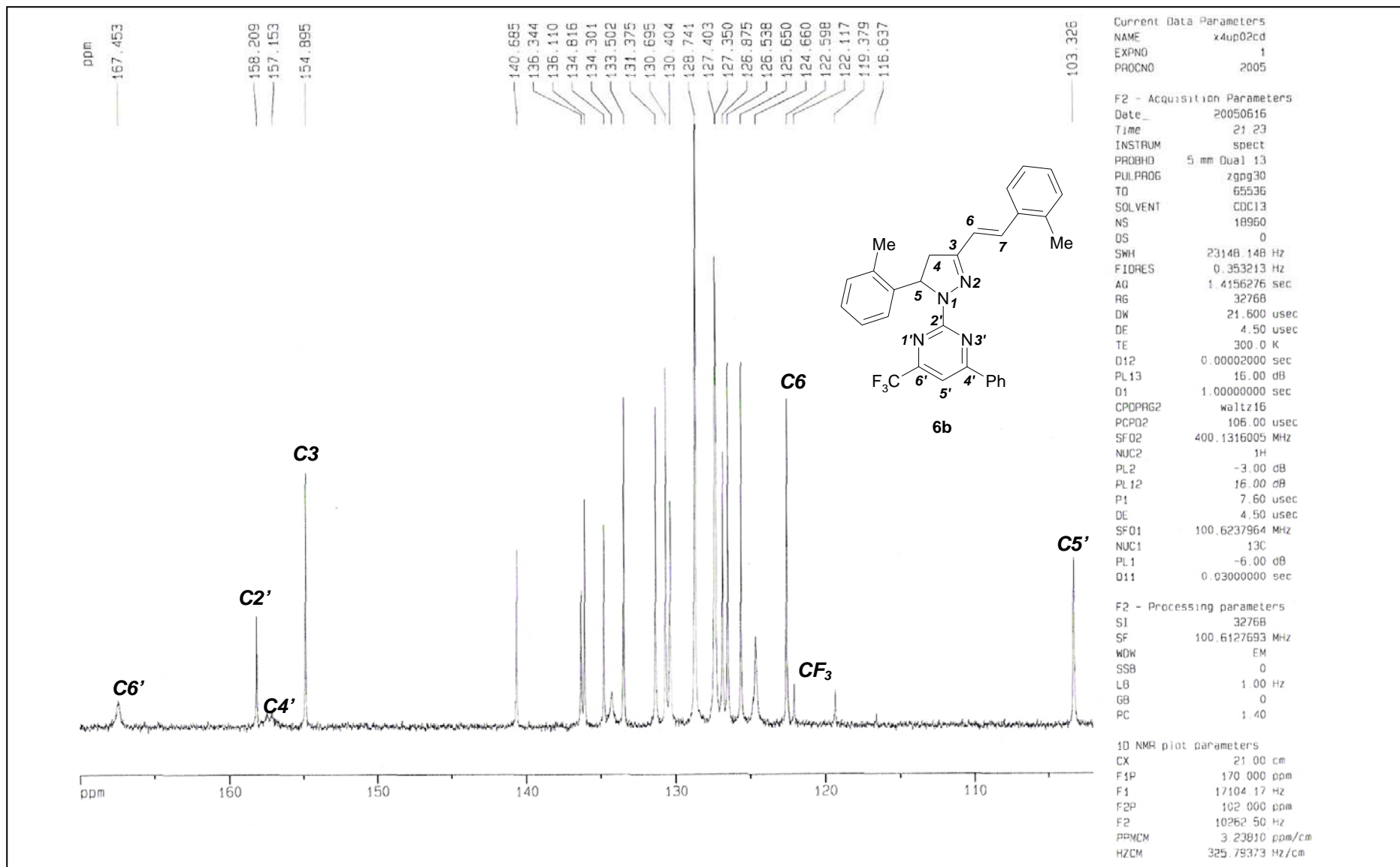
**Figura 9.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-[5-fenil-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina 4a.



**Figura 10.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**.

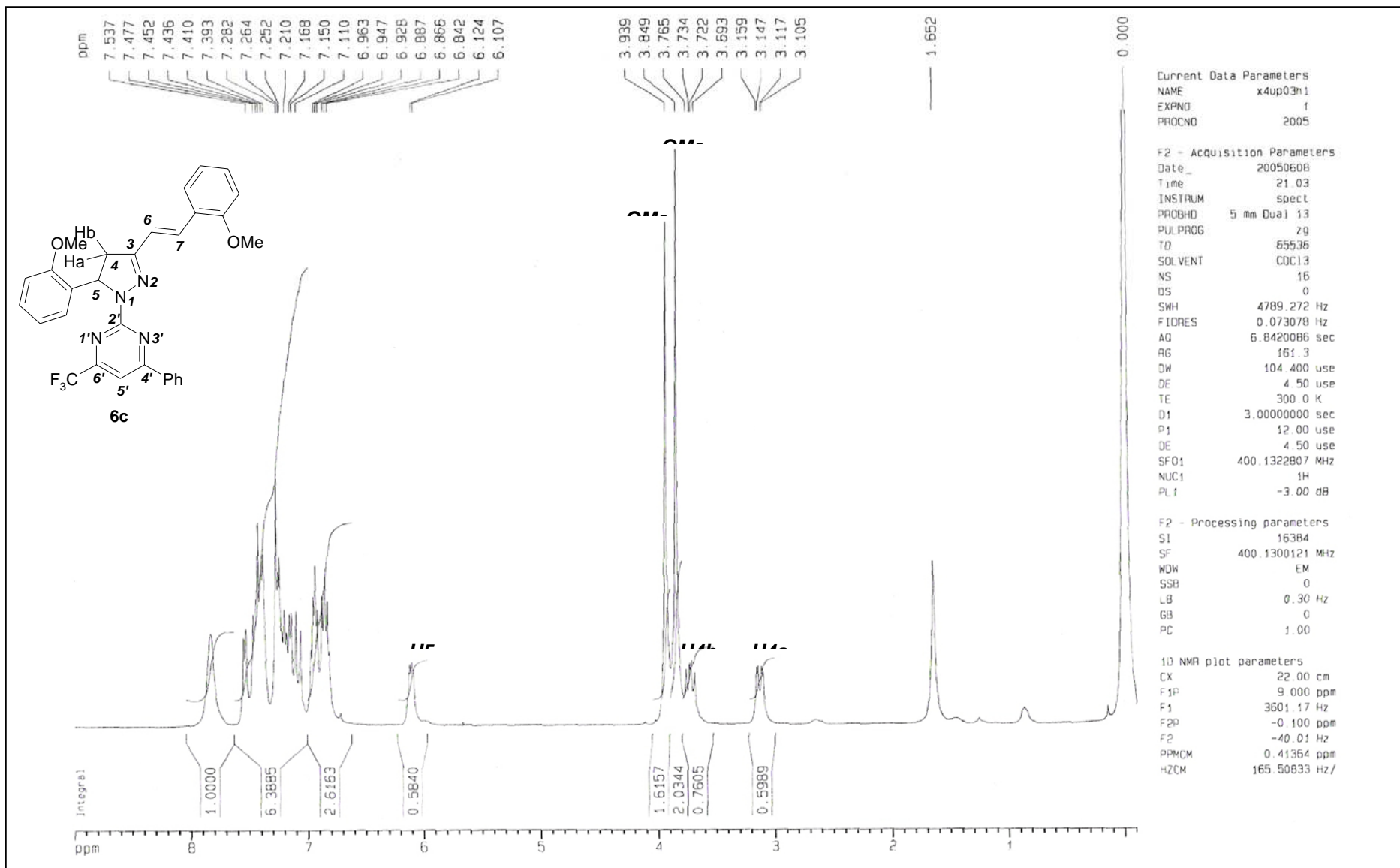


**Figura 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**.

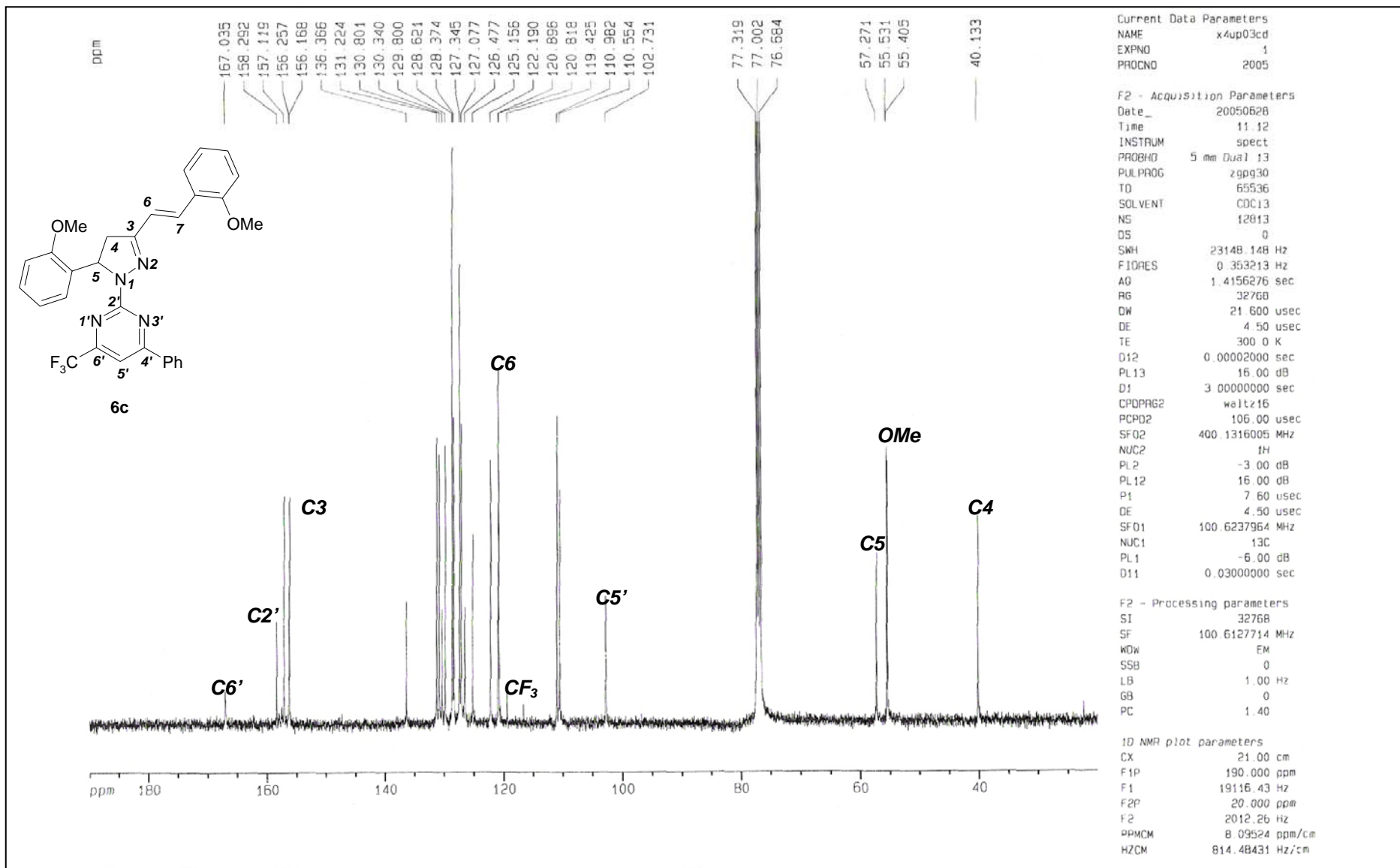


**Figura 12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**, mostrando a ampliação da região entre 100 - 170 ppm.





**Figura 13.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-[5-(2-metoxifenil)-3-(*E*-2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4c**.



**Figura 14.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-(2-metoxifenil)-3-(*E*-2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4c**.

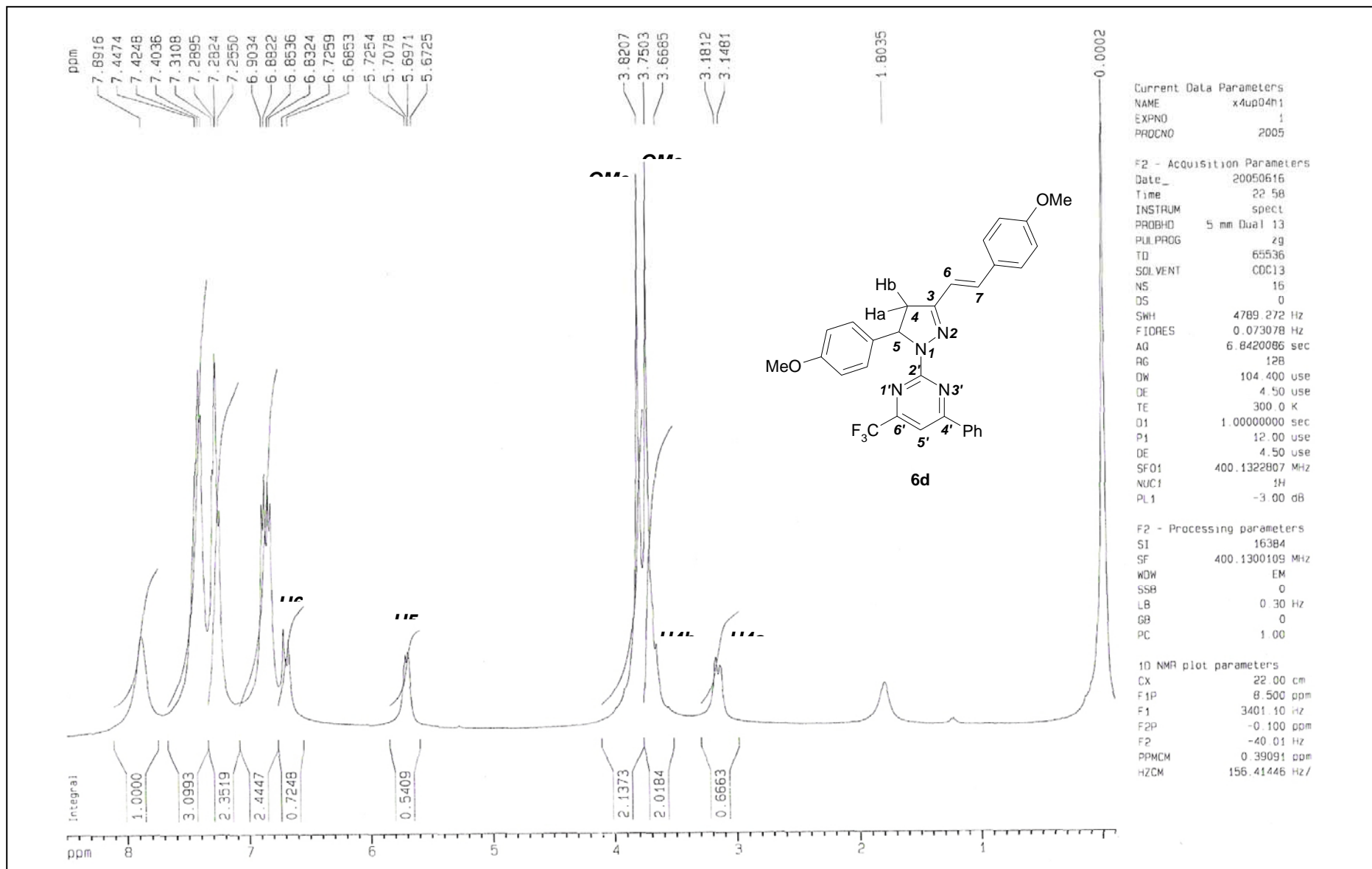
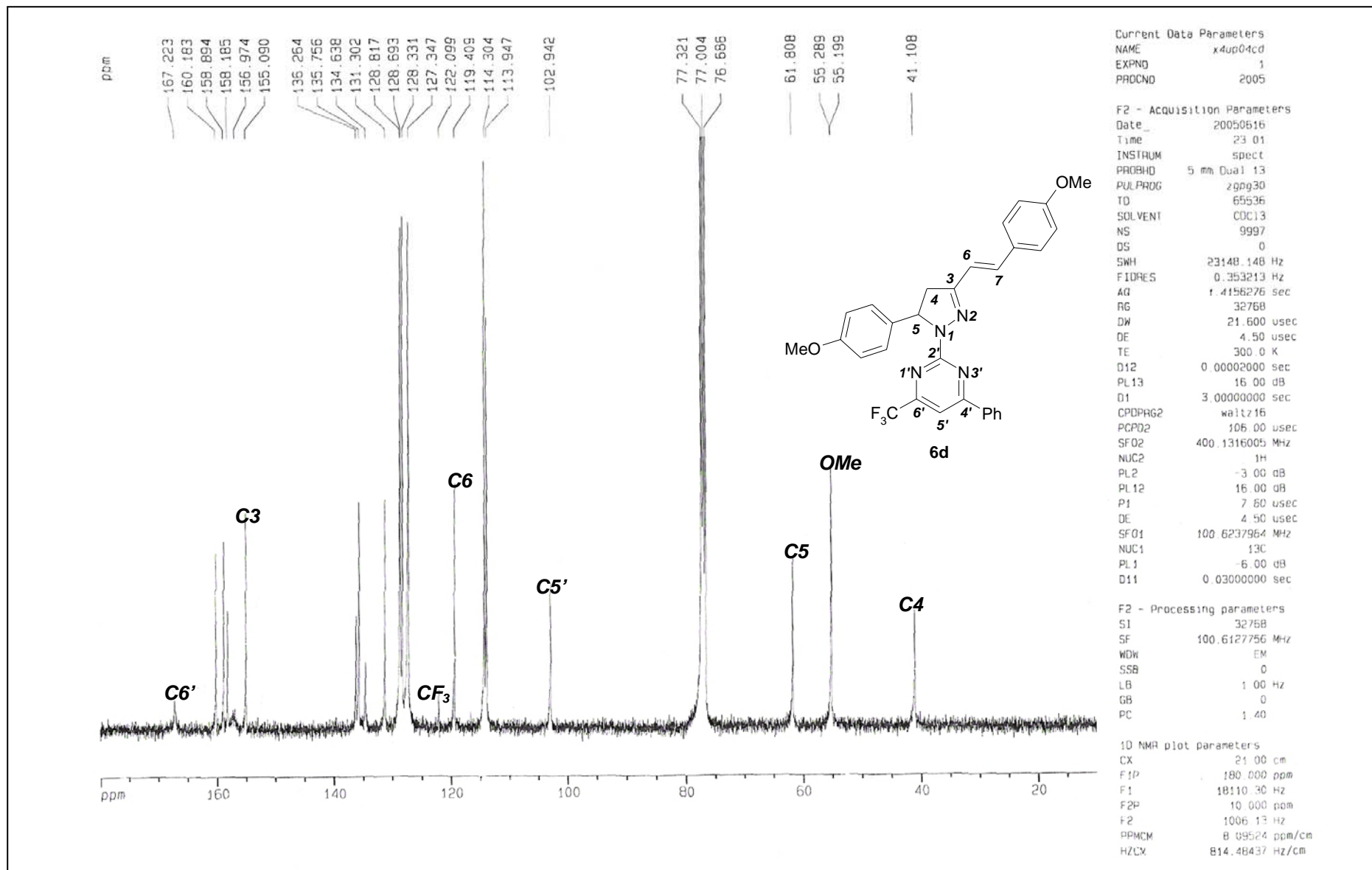
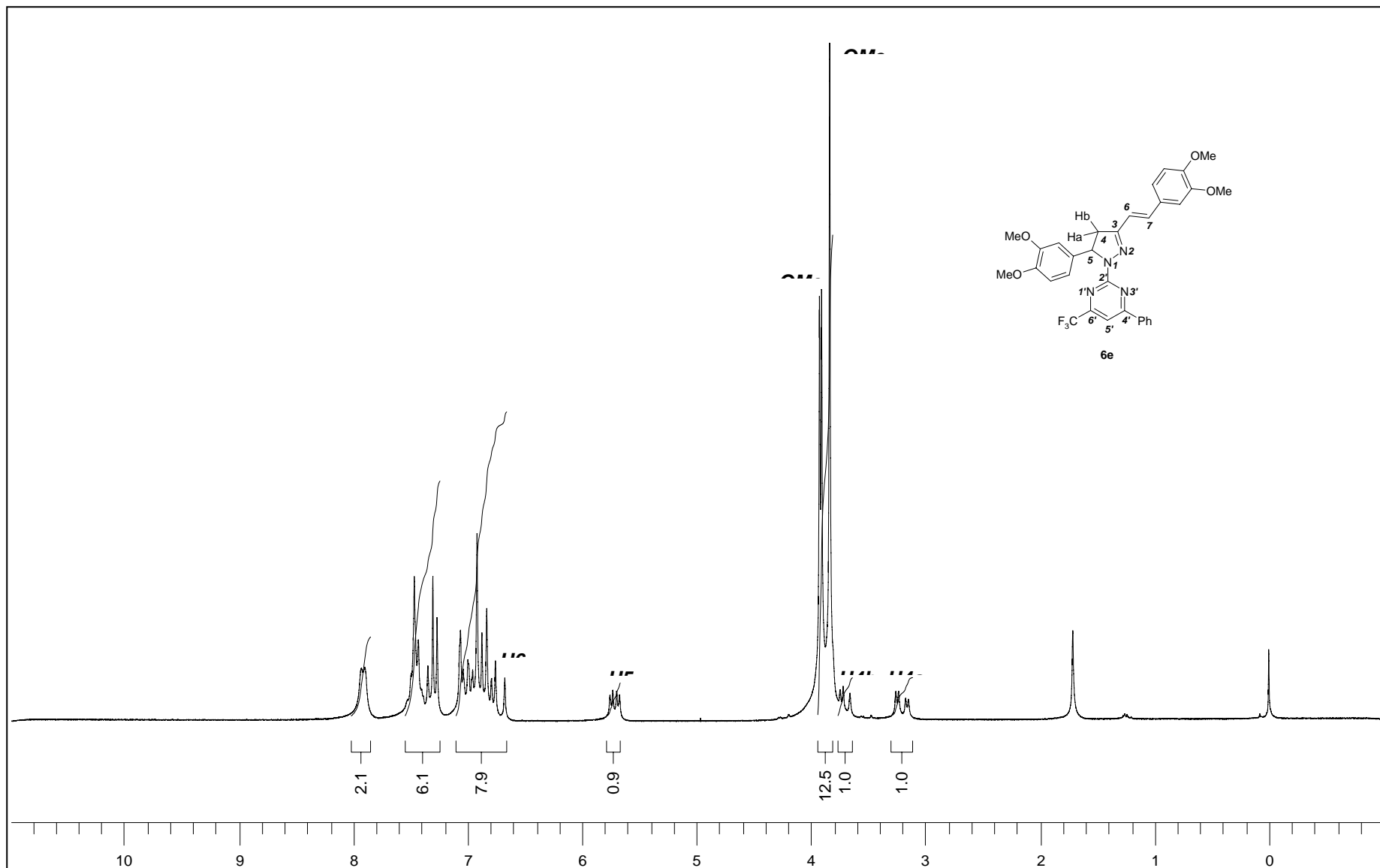


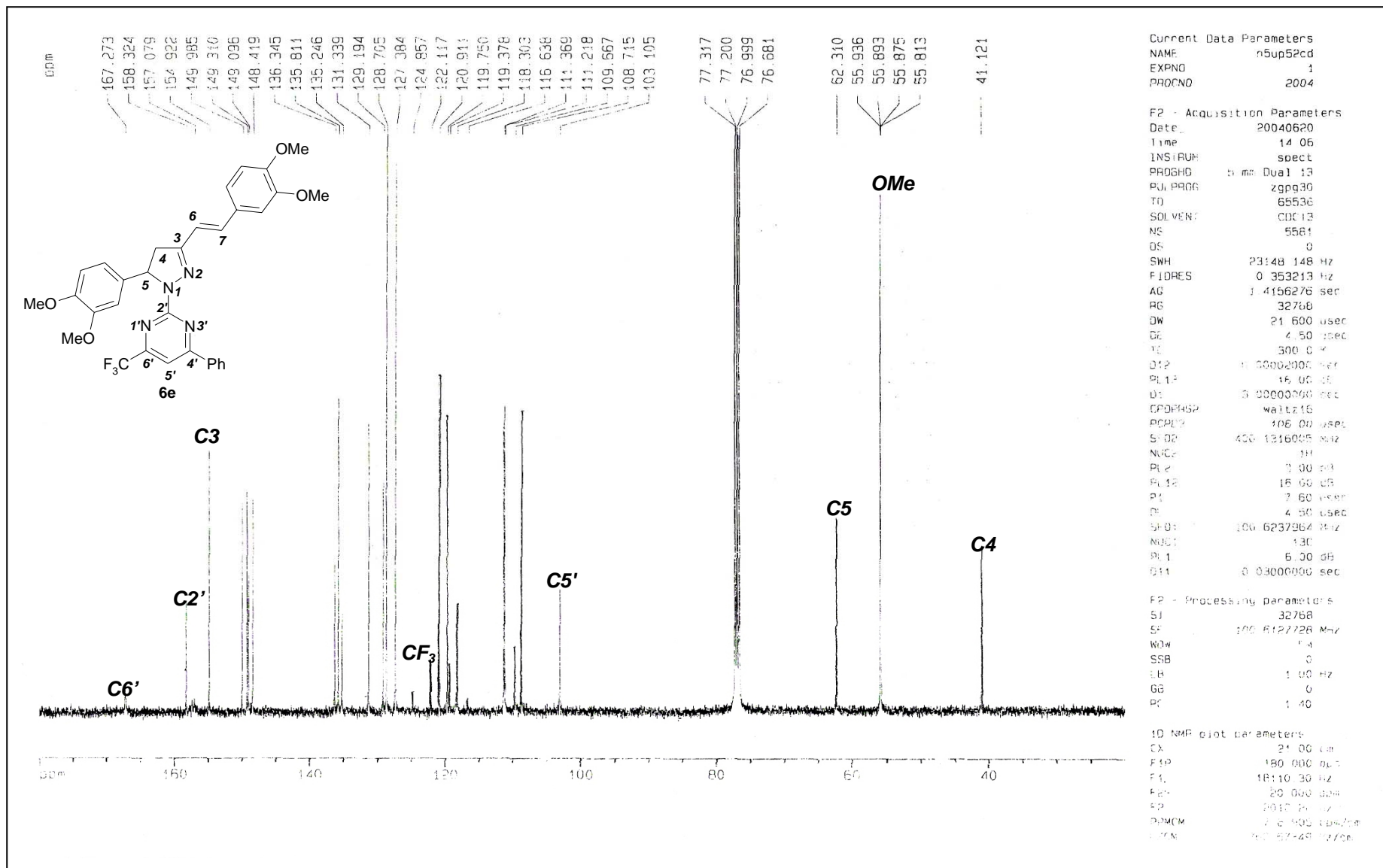
Figura 15. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-[5-(4-metoxifenil)-3-(*E*-4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4d**.



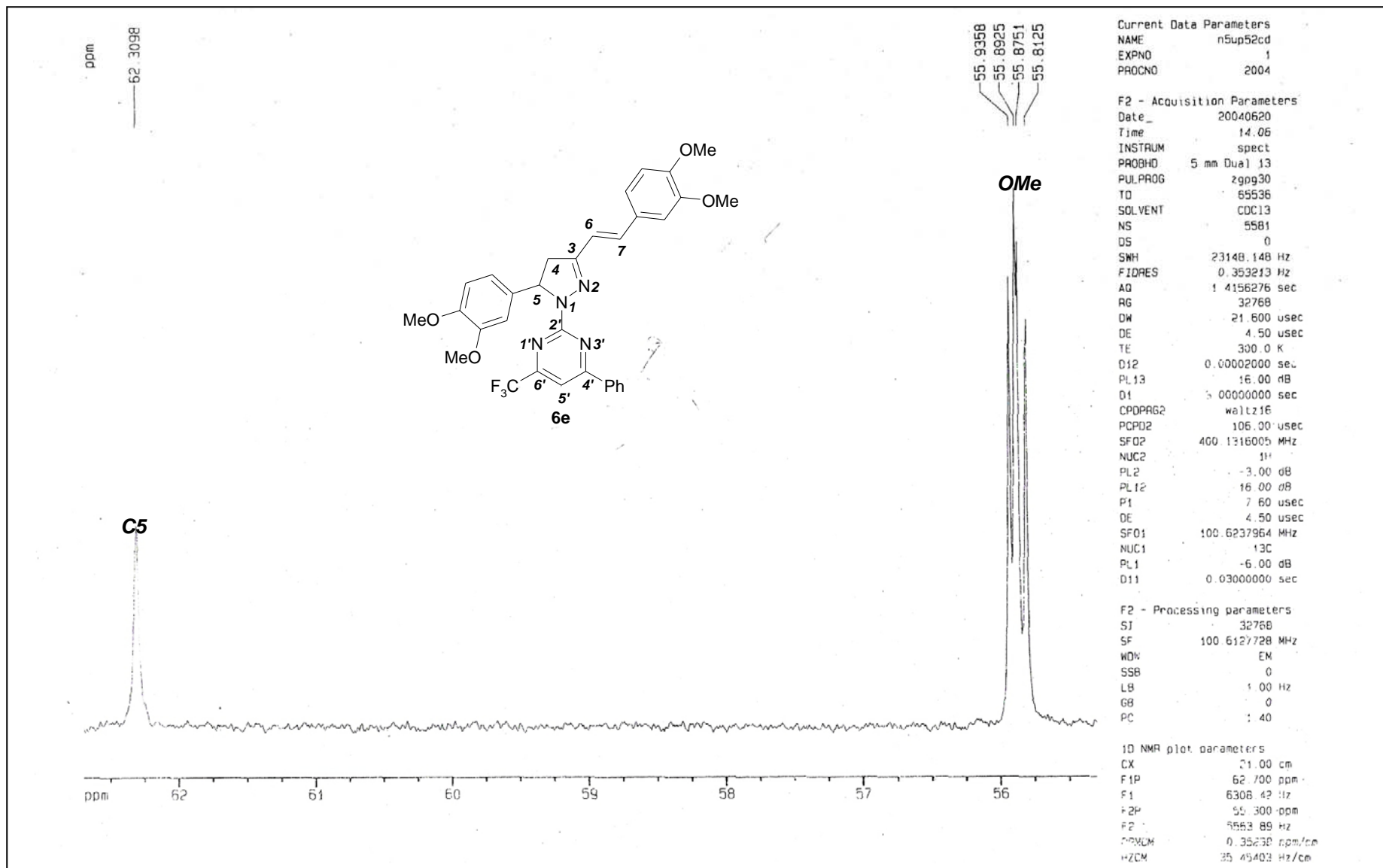
**Figura 16.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-[5-(4-metoxifenil)-3-(*E*-4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4d**.



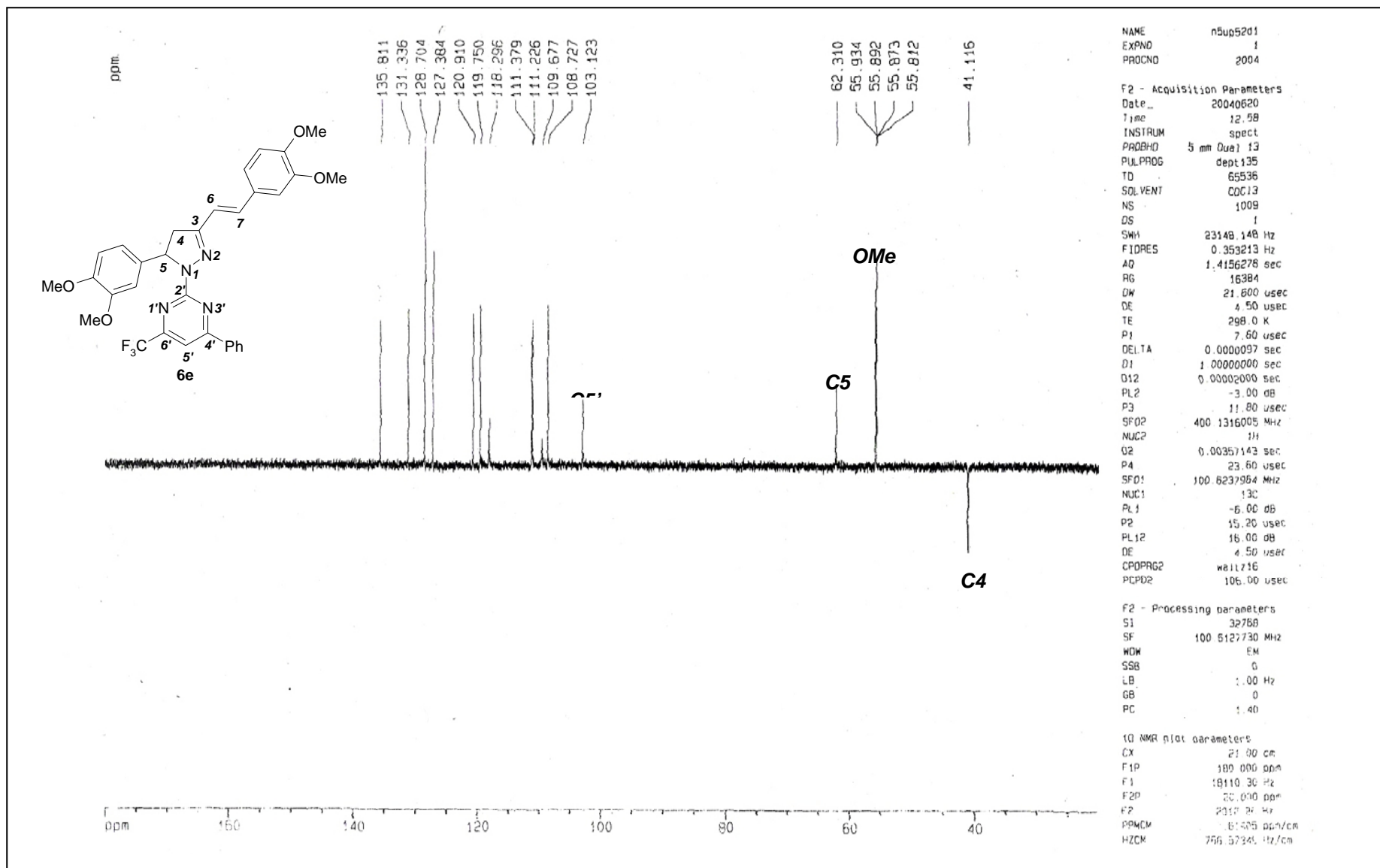
**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(*E*-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**.



**Figura 18.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(E-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**.



**Figura 19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(*E*-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**, mostrando a ampliação da região entre 55 – 63 ppm.



**Figura 20.** Espectro DEPT 135 do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(*E*-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**.



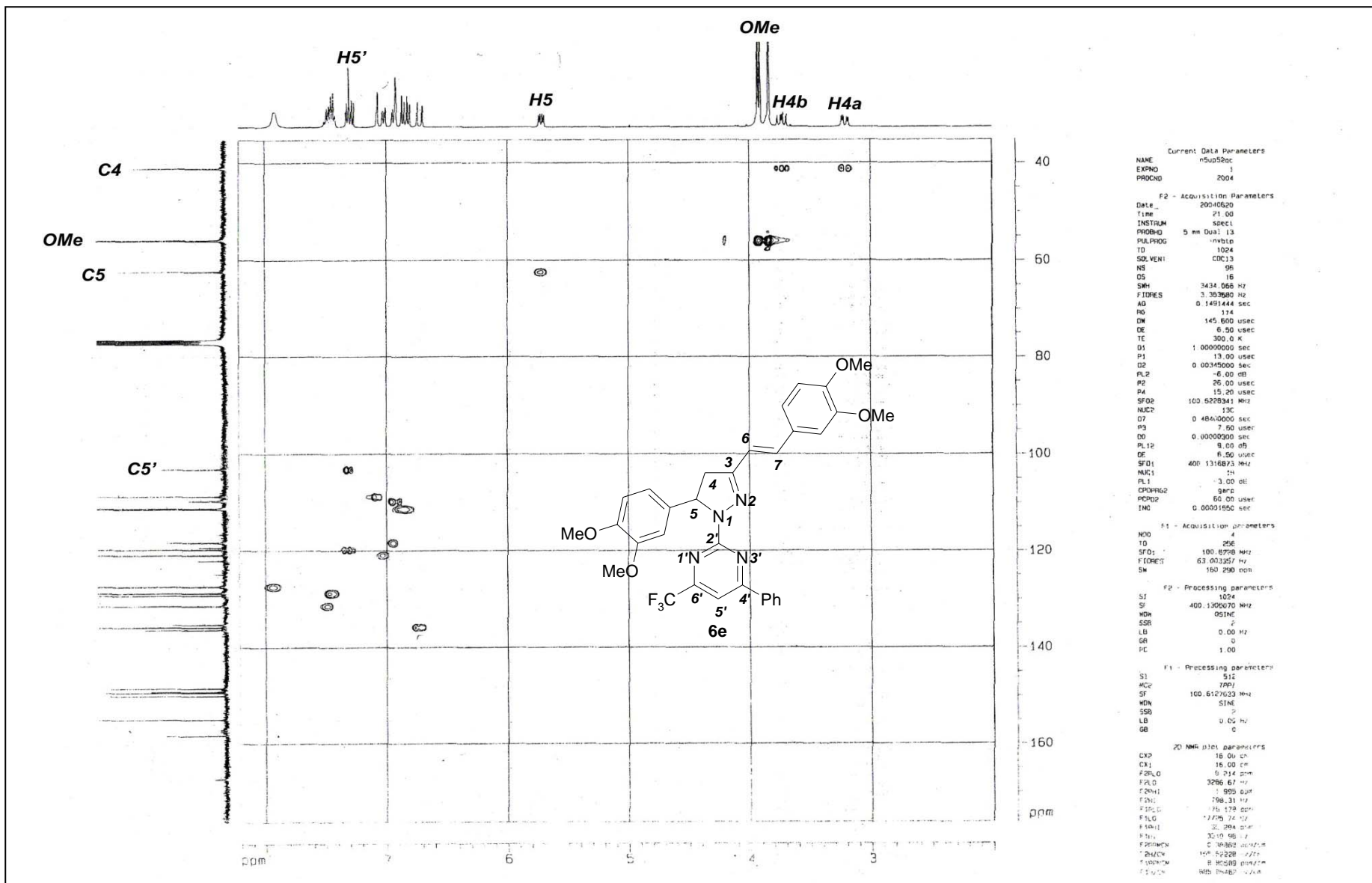
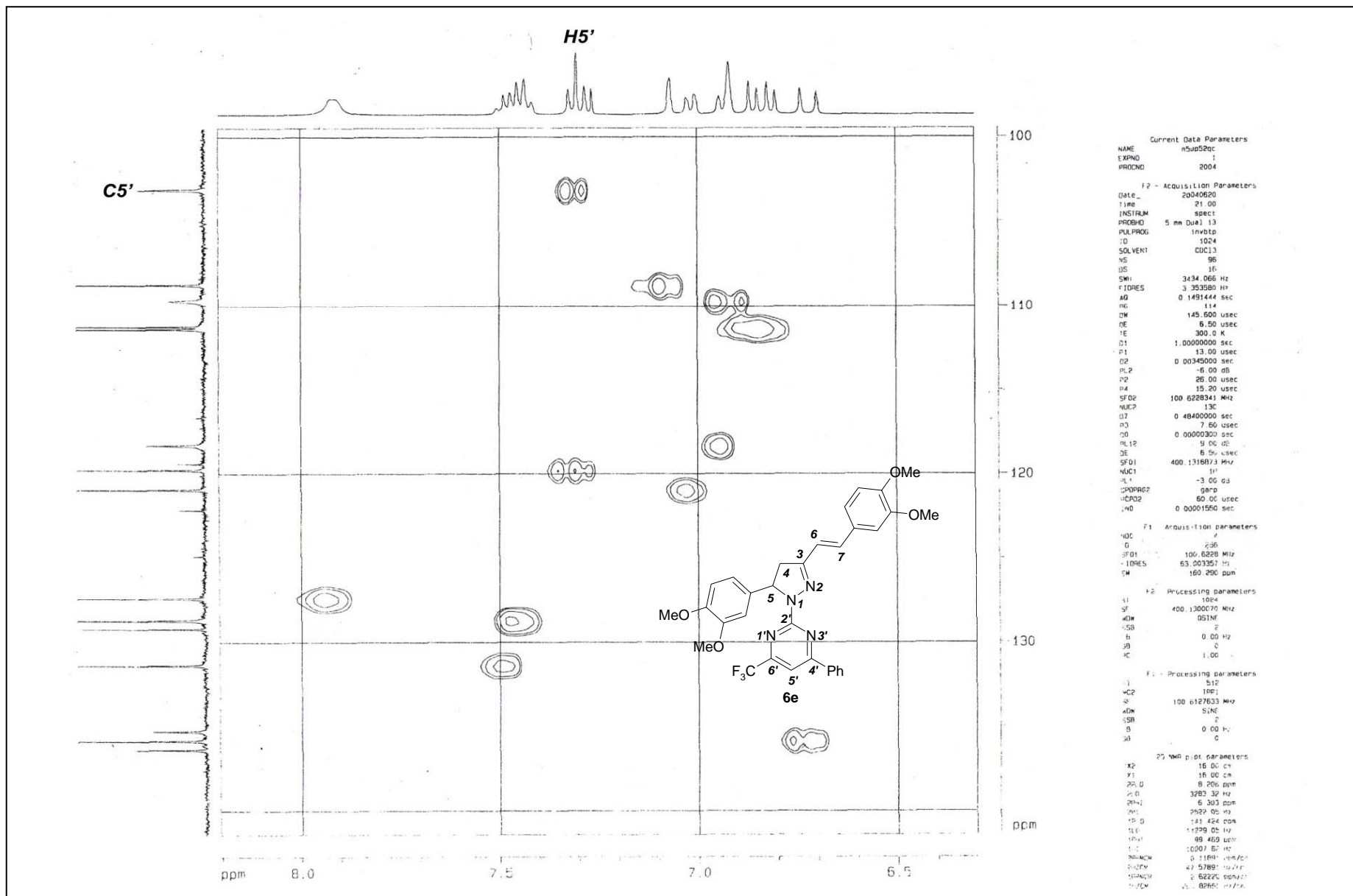
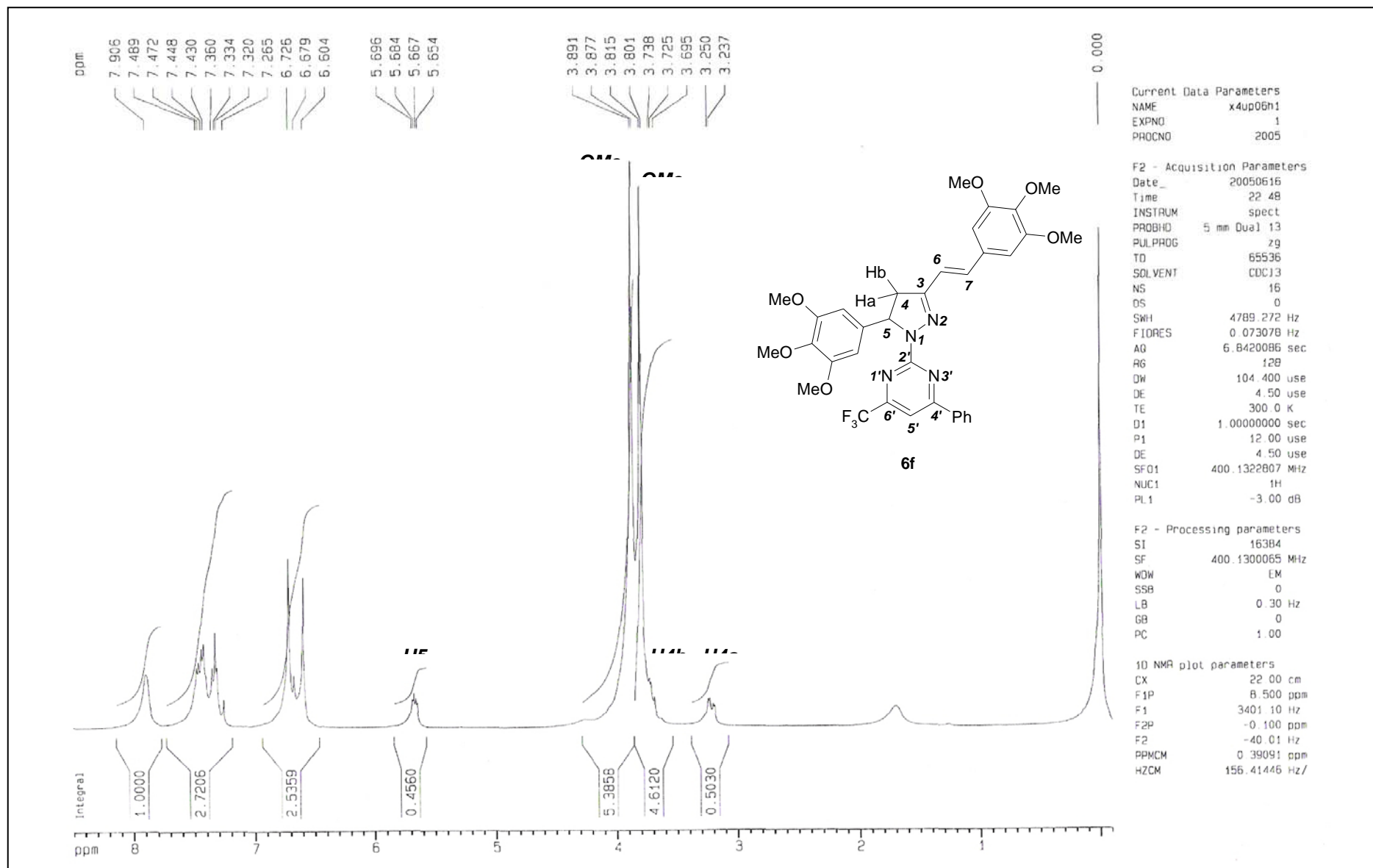


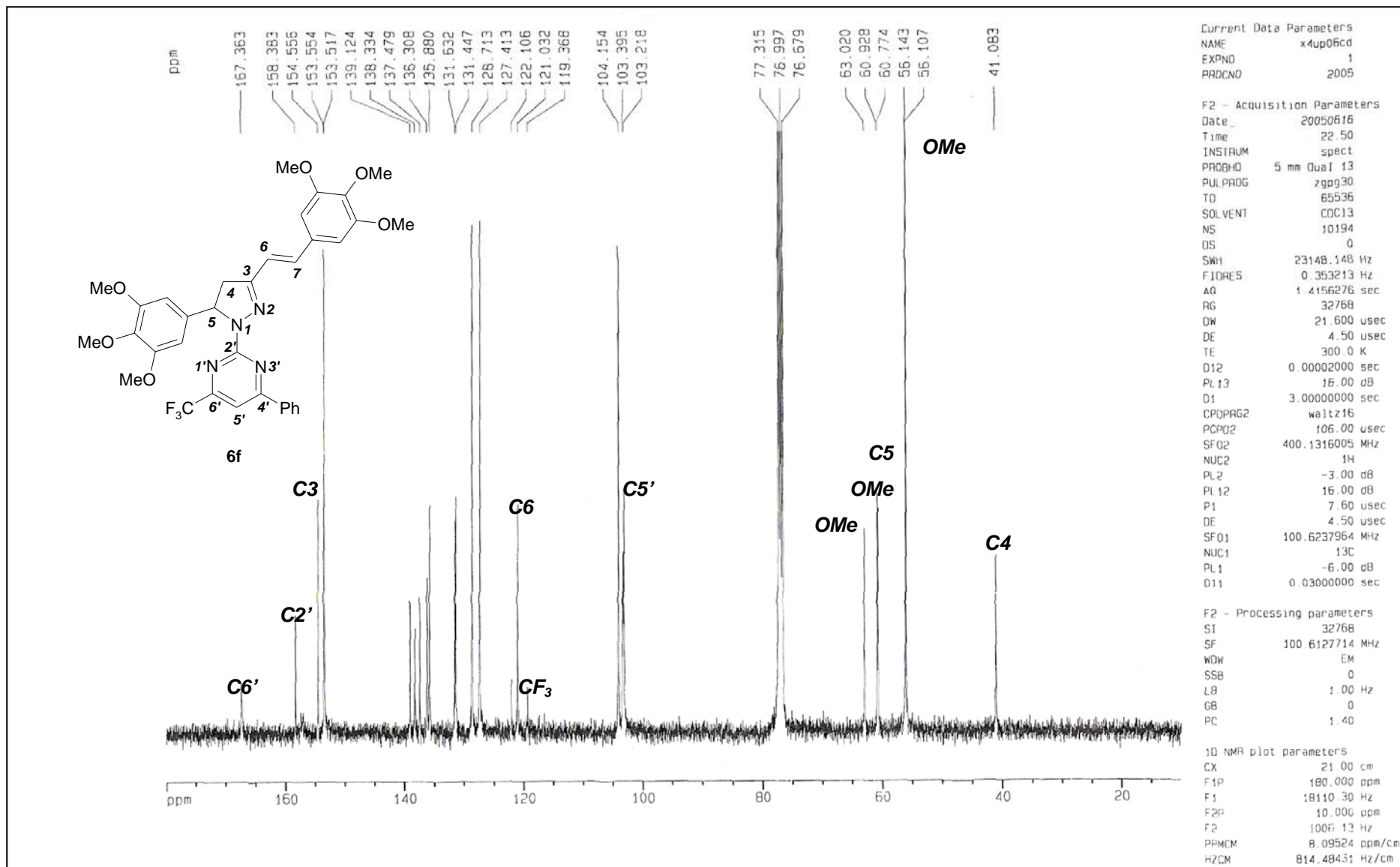
Figura 21. Espectro HMQC do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(*E*-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**.



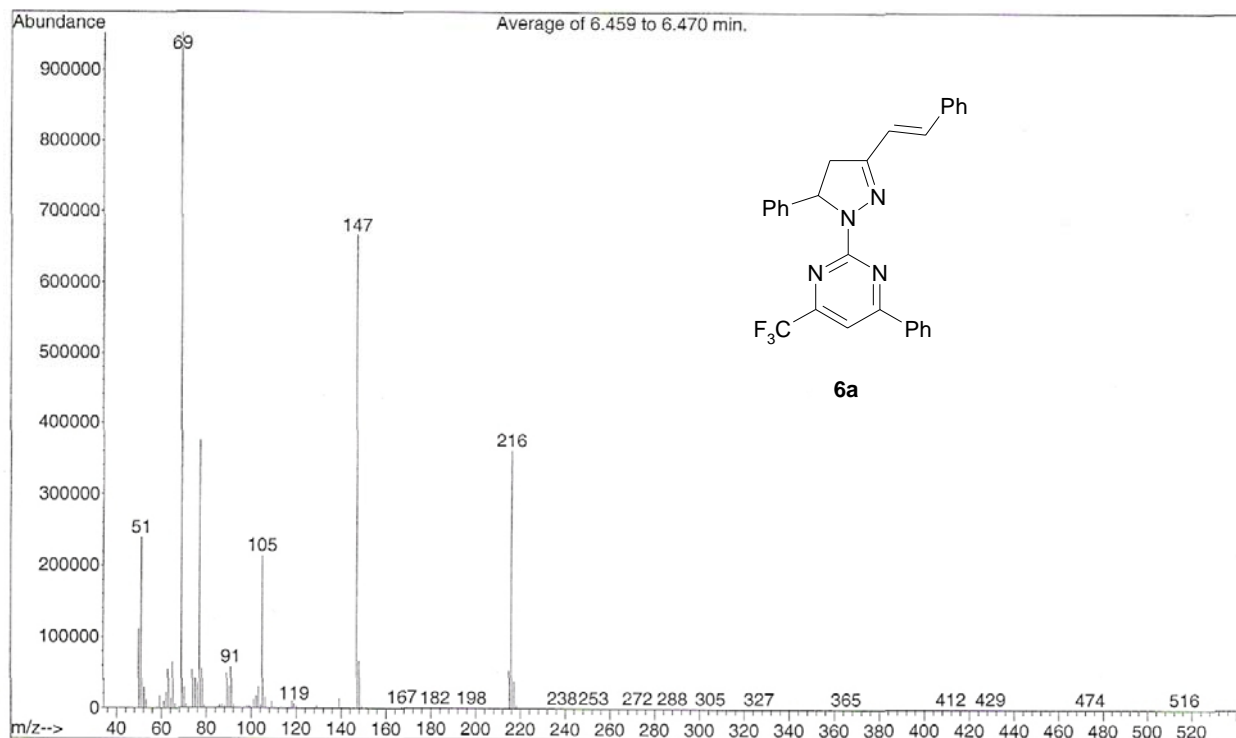
**Figura 22.** Espectro HMQC do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(E-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**.



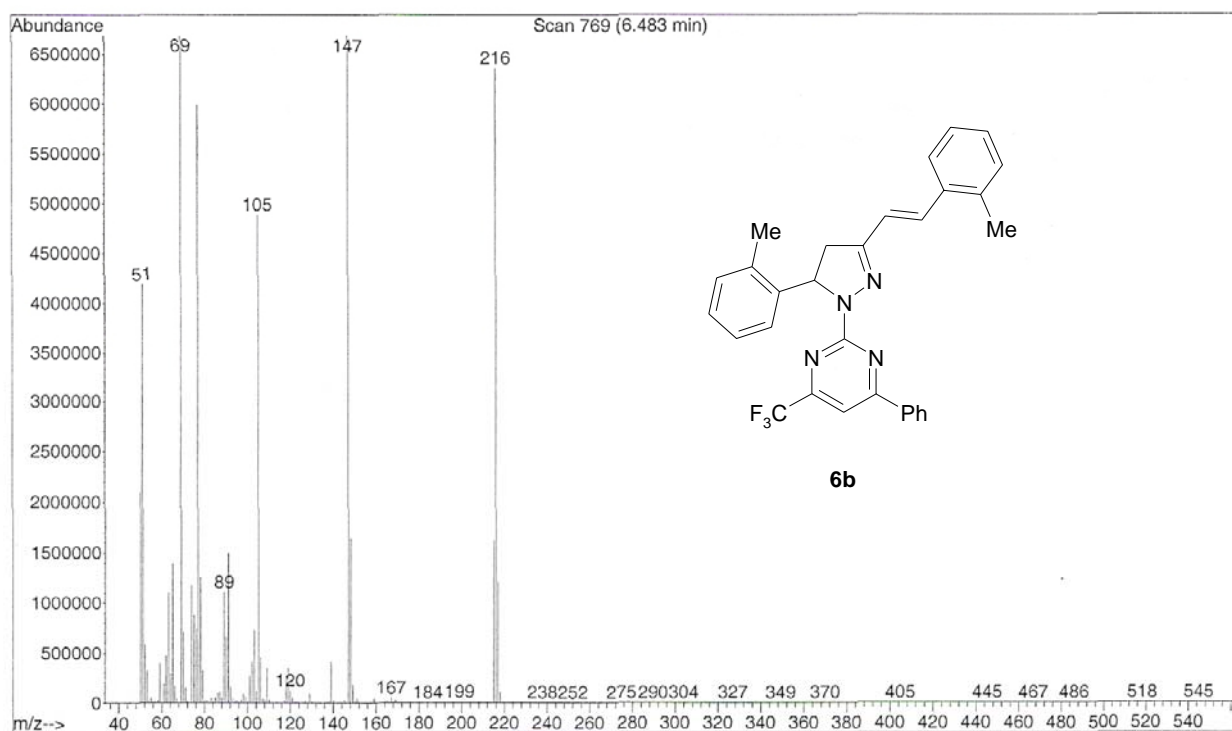
**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(*E*-3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4f**.



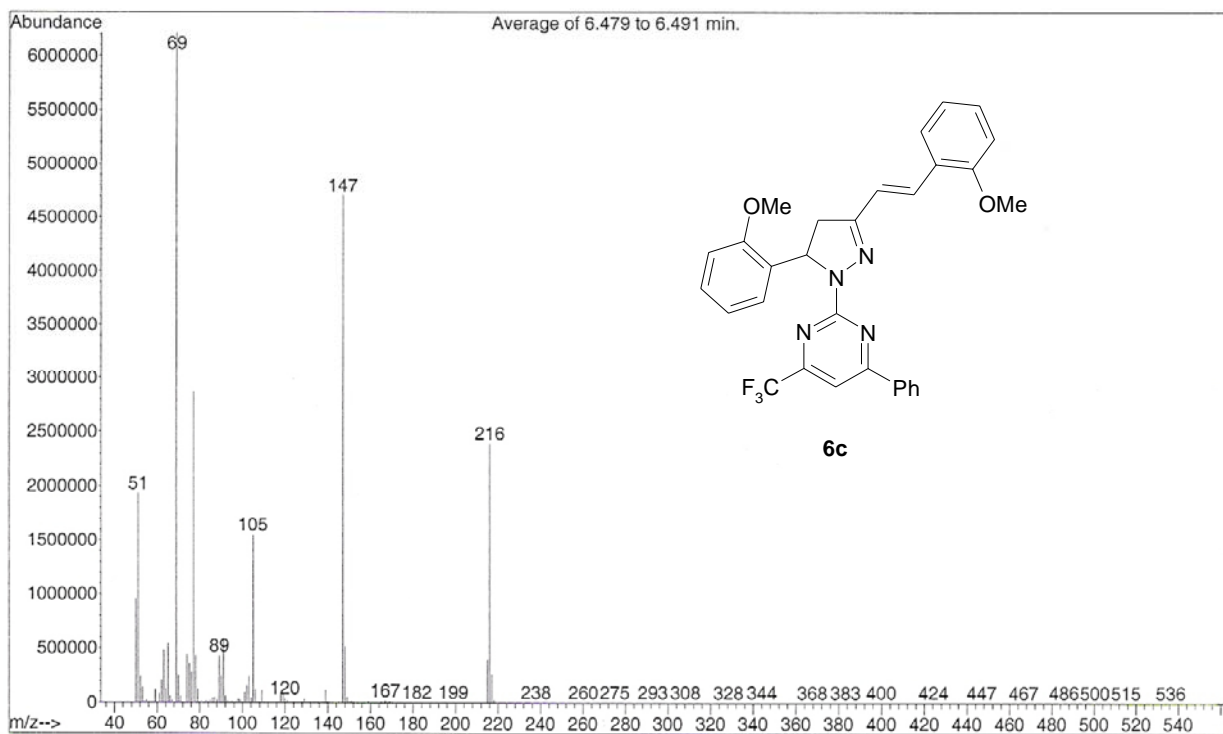
**Figura 24.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(E-3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluorometilpirimidina **4f**.



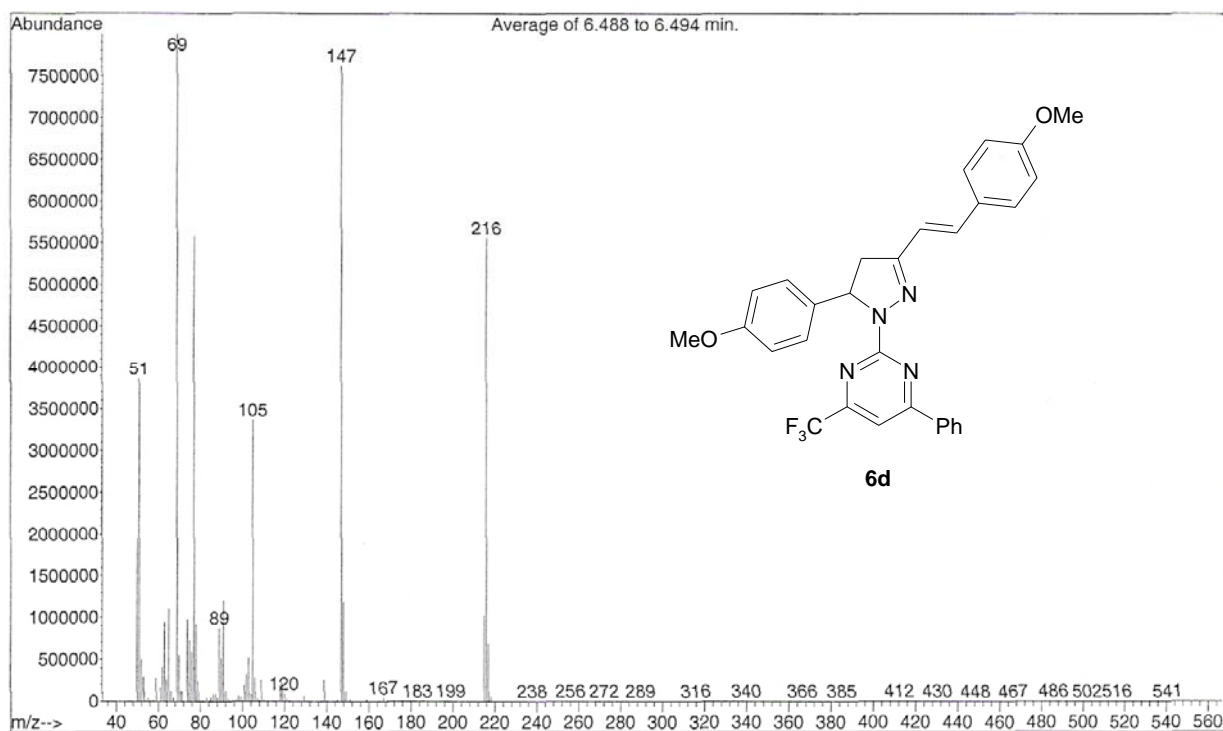
**Figura 25.** Espectro de massas do composto 2-[5-fenil-3-(*E*-estir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4a**.



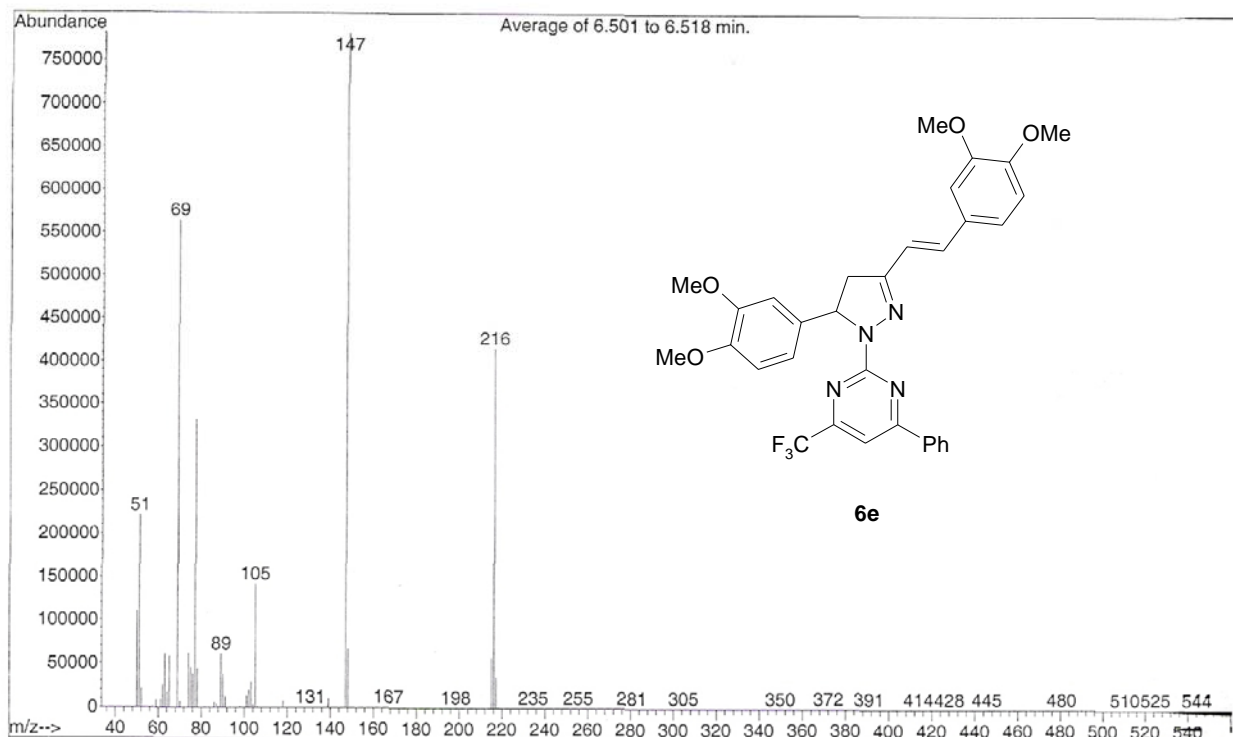
**Figura 26.** Espectro de massas do composto 2-[5-(2-metilfenil)-3-(*E*-2-metilestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4b**.



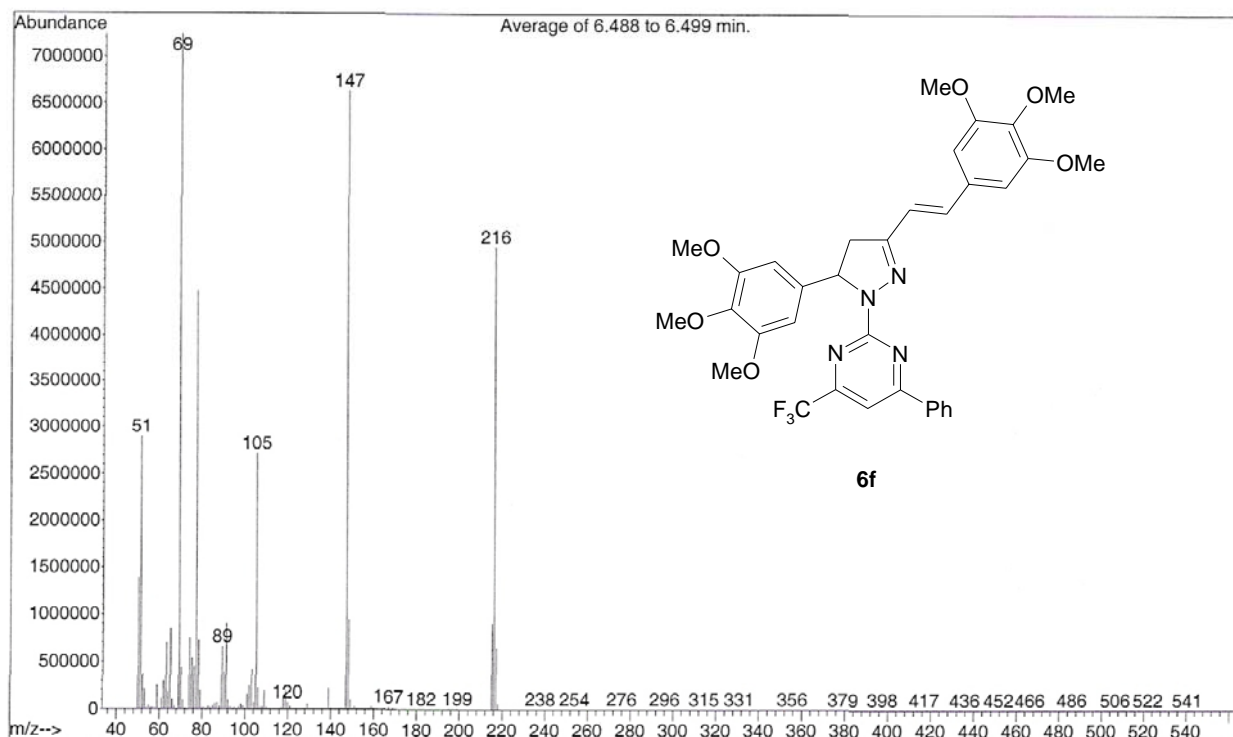
**Figura 27.** Espectro de massas do composto 2-[5-(2-metoxifenil)-3-(*E*-2-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4c**.



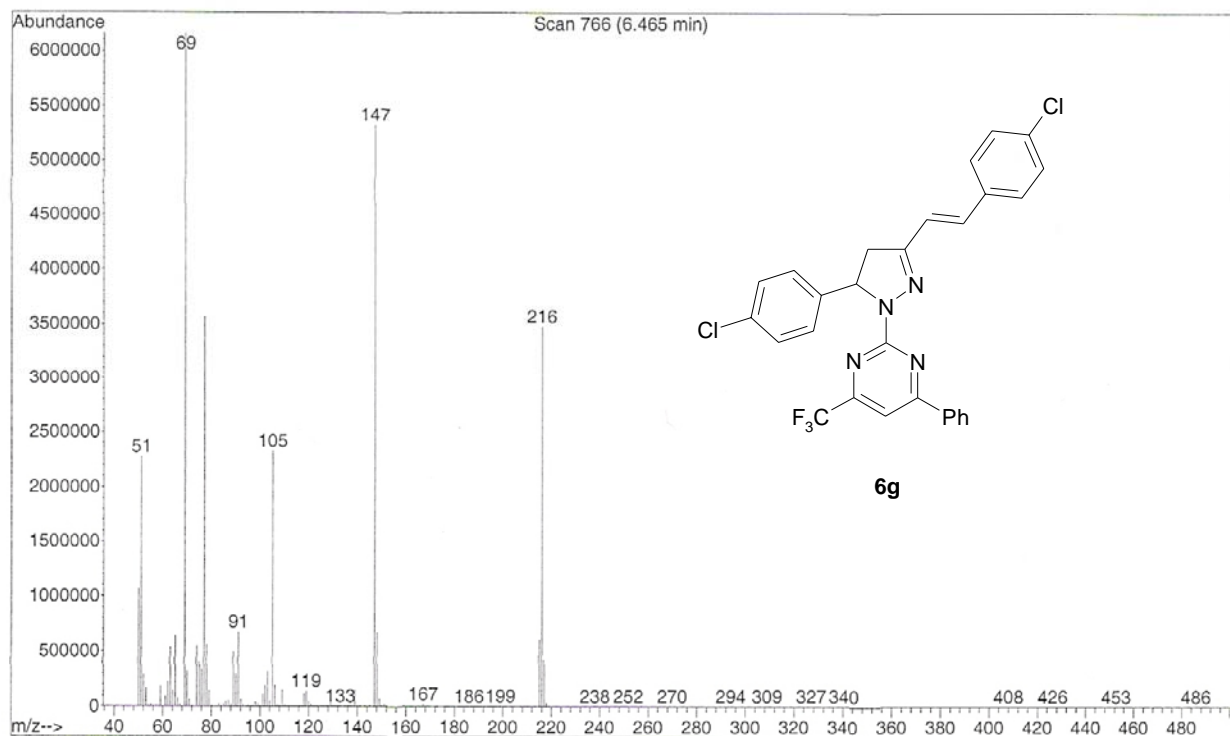
**Figura 28.** Espectro de massas do composto 2-[5-(4-metoxifenil)-3-(*E*-4-metoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4d**.



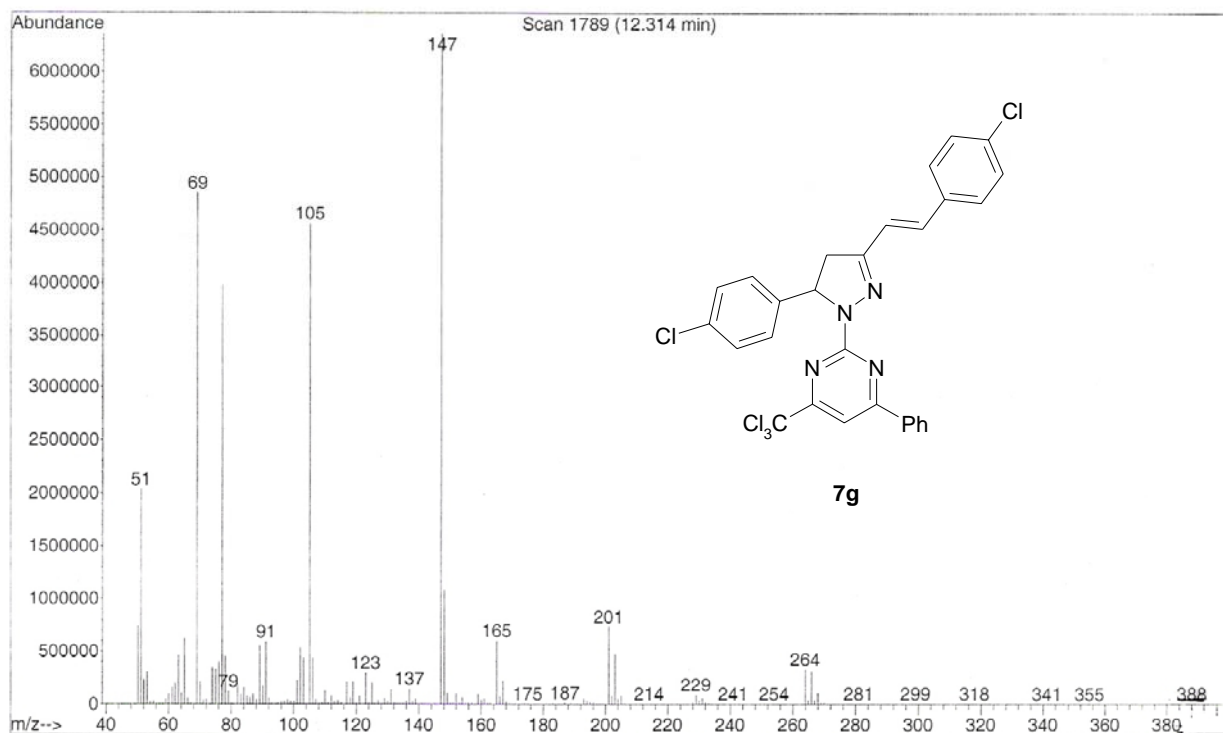
**Figura 29.** Espectro de massas do composto 2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(*E*-3,4-dimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4e**.



**Figura 30.** Espectro de massas do composto 2-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(*E*-3,4,5-trimetoxiestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4f**.



**Figura 31.** Espectro de massas do composto 2-[5-(4-clorofenil)-3-(*E*-4-cloroestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-trifluormetilpirimidina **4g**.



**Figura 32.** Espectro de massas do composto 2-[5-(4-clorofenil)-3-(*E*-4-cloroestir-1-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-fenil-6-triclorormetilpirimidina **7g**.