



Dissertação de Mestrado

Reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona com
hidrazinas monosubstituídas

Sidnei Moura e Silva

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2005



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

NUQUIMHE

(Núcleo de Química de Heterociclos)

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona com
hidrazinas monossubstituídas

Autor: Sidnei Moura e Silva

Orientador: Prof. Dr. Marcos A. P. Martins

Santa Maria, RS, Brasil

2005

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

A Comissão Examinadora, Abaixo Assinada, Aprova a Dissertação.

Reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona com
hidrazinas monossubstituídas

Elaborada Por
Sidnei Moura e Silva

Como Requisito Parcial para a Obtenção do
Grau de Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – Orientador (UFSM)

Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso – UFSM

Prof. Dr. Alex F. C. Flores - UFSM

Santa Maria, 18 de fevereiro de 2005

Reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona com
hidrazinas monosubstituídas

Por

Sidnei Moura e Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Química
(PPGQ), da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Santa Maria, RS – Brasil.
2005

Reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona com hidrazinas monosubstituídas

Sidnei Moura e Silva,¹ Marcos A. P. Martins,² Alex F. C. Flores³

Núcleo de Química de Heterociclos, Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Maria, cep. 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil

Resumo –

As reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona ($\text{CCl}_3\text{COCH}=\text{CHOMe}$) com uma série de hidrazinas monosubstituídas (RNHNH_2 , onde $\text{R} = \text{H}$, Me , *tert*-Bu, Ph, $\text{Ph}(\text{F})_5$, Ph-4-NO_2 , CO_2Me e CONH_2) leva a formação de pirazóis N-substituídos e derivados a partir de reações de ciclocondensações do tipo [3 + 2]. A formação desses compostos é regioespecífica, controlada termodinamicamente (exceção $\text{R} = \text{Me}$, *tert*-Bu). Sob as condições apresentadas, encontramos alguns casos onde foi possível isolar os 4,5-diidropirazóis derivados ($\text{R} = \text{H}$, Ph, $\text{Ph}(\text{F})_5$, Ph-4-NO_2 , CO_2Me e CONH_2). Também, sob algumas condições reacionais foi possível a obtenção dos pirazóis em procedimentos de um único passo ($\text{R} = \text{H}$, Ph, e Ph-4-NO_2) ou a partir da desidratação dos intermediários 4,5-diidropirazóis ($\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$ e CO_2Me). Em um dos casos ($\text{R} = \text{CONH}_2$) não foi possível à aromatização com a manutenção do CONH_2 , para a formação do respectivo pirazol, através da desidratação com ácido sulfúrico 96 %, devido à perda do grupamento carboxiamida por hidrólise durante o curso da reação.

Esse estudo também apresentou a possibilidade de obtenção regioespecífica em um único passo de 5-carboxietilpirazóis a partir da ciclodensação de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona e hidrazina seguida da hidrólise do grupamento triclorometila ($\text{R} = \text{tert-Bu}$, Ph-4-NO_2). Posteriormente, algumas condições sintéticas foram testadas para a obtenção destes 5-carboxietilpirazóis de forma regioespecífica, a partir da hidrólise do grupamento triclorometil diretamente ligado aos pirazóis ($\text{R} = \text{H}$, Ph, Me) pela simples adição de etanol.

Os dados experimentais, associados aos cálculos teóricos de Orbitais Moleculares (OM) do tipo AM1, demonstraram que existe uma relação entre o efeito químico dos substituintes e a regioespecificidade de formação desses anéis, bem como na

¹ Autor da Dissertação de Mestrado

² Orientador

³ Co-Orientador

desidratação dos 4,5-diidropirazóis e na transformação do grupamento triclorometil presente no pirazóis.

1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-penten-2-ona
reaction with hydrazines

Sidnei Moura e Silva,¹ Marcos A. P. Martins,² Alex F. C. Flores³

Núcleo de Química de Heterociclos, Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Maria, cep. 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

Abstract

The 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-penten-2-ona ($\text{CCl}_3\text{COCH}=\text{CHOMe}$) reaction with hydrazines series (RNHNH_2 , where $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{tert-Bu}, \text{Ph}, \text{Ph}(\text{F})_5, \text{Ph-4-NO}_2, \text{CO}_2\text{Me}$ e CONH_2) yield to the pyrazoles N-substituted and derivatives formation by [3 + 2] ciclocondensations reactions. These compounds formation is regioespecific, it means, termodinamicamente controlado (exception $\text{R} = \text{Me}, \text{tert-Bu}$). Concerning the presented conditions, we have found some cases where it was possible to isolate the 4,5-diidropirazóis derivates ($\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, \text{Ph}(\text{F})_5, \text{Ph-4-NO}_2, \text{CO}_2\text{Me}$ e CONH_2).

In relation to some reaction conditions, it was also possible to obtain the pyrazoles in a one-pot conduction ($\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, \text{e Ph-4-NO}_2$) or through the intermediary 4,5-diidropirazóis ($\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$ e CO_2Me) dehydration. In one of the cases ($\text{R} = \text{CONH}_2$), it was not possible to obtain the aromatization with the CONH_2 permanency for the respective pyrazole formation through the dehydration with 96% sulfuric acid, due to the loss of carboxiamide group by hydrolyze during the reaction course.

This study has also presented the possibility of regioespecific obtaining in 5-carboxietilpirazóis one-pot through the 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona and hydrazine ciclocondensation followed by the trichlorometil group ($\text{R} = \text{tert-Bu}, \text{Ph-4-NO}_2$) hydrolyze. After that, it was tested some synthetic conditions for obtaining these 5-carboxietilpirazóis in a regioespecific form, through the triclorometil group hydrolyze, which is directly linked to the ($\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, \text{Me}$) pyrazóis by the simple ethanol addition.

The experimental dados, associated to the AM1 Molecular Orbital (MO) theoretical calculation, shows that there is a relation between the substituent chemical effect and the formation regioespecific of these cycles, as well as the 4,5-diidropirazóis dehydration and in the trichlorometil transformation attached in pyrazóis.

ÍNDICE

1- INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS	1
2- OBJETIVOS	5
3- REVISÃO DA LITERATURA	7
<i>3.1- Síntese de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-ona e derivados</i>	8
<i>3.2- Reações de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e 1,1,1-trifluor-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (1,3-dieletrófilos) com hidrazinas (1,2-dinucleófilos)</i>	10
<i>3.3- Alguns procedimentos regioseletivos de síntese de Pirazóis</i>	18
<i>3.4- Determinação da regioespecificidade de formação através de cálculos de Orbitais Moleculares (OM)</i>	22
4- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	26
<i>4.1- Numeração e Nomenclatura dos compostos sintetizados</i>	26
<i>4.2- Síntese regioespecífica de pirazóis triclorometil substituídos</i>	29
<i>4.3 – Determinação da regioespecificidade destas reações</i>	41
<i>4.4 – Verificação da relação existente entre a teoria da perturbação e a regioespecificidade encontrada</i>	54
<i>4.5 – Efeito dos N-substituintes sobre:</i>	56
<i>(i) a desidratação dos 4,5-diidropirazóis;</i>	56
<i>(ii) a transformação do grupamento triclorometil dos pirazóis</i>	58
5 – PARTE EXPERIMENTAL	60
<i>5.1- Síntese dos compostos</i>	60
<i>5.2- Reagentes</i>	75
<i>5.3- Equipamentos</i>	75
<i>5.4- Espectroscopia de Massas</i>	75
<i>5.5- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	75
<i>5.6 – Cálculos semiempíricos do tipo AM1</i>	76

6 – CONCLUSÕES **78**

Anexo 1 – Espectros de RMN dos compostos **80**

Lista de Tabelas

Tabela 1. Numeração e Nomenclatura dos compostos. **27**

Tabela 2. Principais condições reacionais testadas para obtenção dos pirazóis através da desidratação dos intermediários 4,5-diidropirazóis **30**

Tabela 3. Principais condições reacionais testadas para obtenção dos pirazóis através da desidratação dos intermediários 4,5-diidropirazóis **32**

Tabela 4. Principais condições reacionais testadas para obtenção dos pirazóis diretamente a partir do precursor **1** **33**

Tabela 5. Principais condições reacionais testadas para a obtenção dos 5-carboxietilpirazóis a partir dos correspondentes pirazóis **4**. **34**

Tabela 6. Principais condições reacionais testadas para a obtenção dos 5-carboxietilpirazóis em apenas um passo. **35**

Tabela 7. Condições otimizadas para a obtenção dos compostos objetivados. **36**

Tabela 8. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos 4,5-diidropirazóis (**3 a, d-h**), do pirazóis (**4 a,b,d-g**) e dos 5-carboxietilpirazóis (**5 a-e**) **39**

Tabela 9. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos 4,5-diidropirazóis (**3 a, d-h**), do pirazóis (**4 a,b,d-g**) e dos 5-carboxietilpirazóis (**5 a-e**) **40**

Tabela 10. Diferença entre as *Binding Energy* das enaminas intermediárias determinadas por cálculos de OM do tipo AM1 **45**

Tabela 11. Diferença entre as *Binding Energy* dos intermediários 4,5-diidropirazóis (**8 e 9**) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1 **45**

Tabela 12. Diferença entre as *Binding Energy* dos intermediários 4,5-diidropirazóis (**3 e 9**) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1 **46**

Tabela 13. Diferença entre as *Binding Energy* dos pirazóis (**4 (1,5)** e **4 (1,3)**) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1 **48**

Tabela 14. Diferença entre as *Binding Energy* dos carboxietilpirazóis (**5** (1,5) e **5** (1,3)) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1 **49**

Tabela 15. Coeficiente de LUMO na 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona determinado por cálculos de OM do tipo AM1 **55**

Tabela 16. Coeficiente de HOMO nas hidrazinas **2 a,h**, determinados por cálculos de OM do tipo AM1 **55**

Tabela 17. Carga de cada átomo determinado por cálculos de OM do tipo AM1 dos 4,5-diidropirazóis **3**. **57**

Lista de Figuras

Figura 1. Pirazóis amplamente utilizados comercialmente **1**

Figura 2. Representação esquemática da mistura de orbitais proposta por Houk e col. **24**

Figura 3. Caminho reacional qualitativo para a obtenção do produto **4 b**. **48**

Figura 4. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 3-triclorometil-5-metil-1*H*-1-metilpirazol (**4b**) **51**

Figura 5. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**) **52**

Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C acoplado do composto do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**) **53**

Figura 7. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C acoplado do composto do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**) **53**

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3a**) **80**

Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3a**) **81**

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**) **82**

Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**) **83**

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-pirazol (**5a**) **84**

Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-pirazol (**5a**) **85**

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do 3-triclorometil-5-metil-1*H*-

1-metilpirazol (4b)	86
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-triclorometil-5-metil-1 <i>H</i> -1-metilpirazol (4b)	87
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5b)	88
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5b)	89
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (5c)	90
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (5c)	91
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3d)	92
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (3d)	93
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4d)	94
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (4d)	95
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5d)	96
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (5d)	97
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenil(4-nitro)pirazol (3e)	98
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenil(4-nitro)pirazol (3e)	99
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -fenil(4-nitro)pirazol (4e)	100
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -fenil(4-nitro)pirazol (4e)	101
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenil(4-nitro)pirazol (5e)	102

Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenil (4-nitro)pirazol (5e)	103
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenilpirazol (3f)	104
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenilpirazol (3f)	105
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenilpirazol (4f)	106
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenilpirazol (4f)	107
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximetil (3g)	108
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximetil (3g)	109
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximetil (4g)	110
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximetil (4g)	111
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H dos 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida (3h)	112
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida (3h)	113
Figura 42. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 5-triclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -feni(4-nitro)pirazol(4e)	114
Figura 43. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 5-etoxicarbonil-3-metil-1 <i>H</i> -(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (5c)	115

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS

Pirazóis são compostos de grande interesse em síntese orgânica, uma vez que, podem ser utilizados como intermediários sintéticos¹ e por apresentarem importantes propriedades farmacêuticas, tais como antipiréticas, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-reumáticas, diuréticas, inibidoras de úlceras, ou problemas cardiovasculares.² Além disso, são amplamente utilizados como agroquímicos; herbicidas, inseticidas, fungicidas entre outros.³ Entre os pirazóis com atividade biológica consagradas, podem ser destacados, por exemplo, o citrato de sildenafil (Viagra[®]),⁴ usado contra a disfunção erétil masculina, o zaleplon (Sonata[®])⁵ que é um agente hipnótico não-benzodiazepínico utilizado no tratamento de insônia, e ainda o carrapaticida fipronil (**Figura 1**).⁶

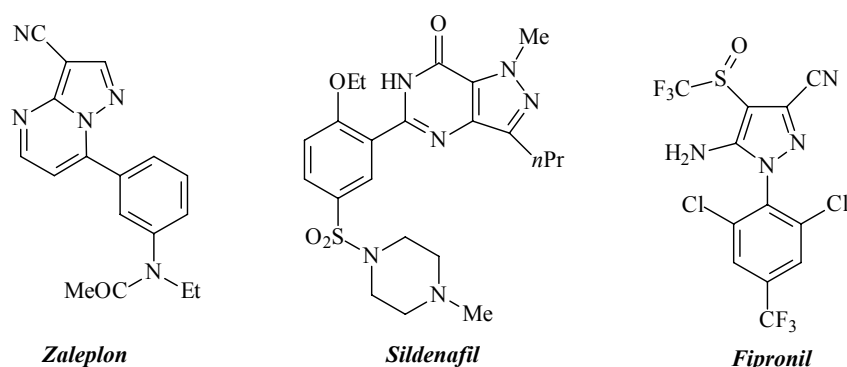


Figura 1. Pirazóis amplamente utilizados comercialmente

Em nosso grupo de pesquisa, temos desenvolvido a síntese de alguns heterociclos, como isoxazóis,⁷ pirrolidinas,⁸ pirimidinonas,⁹ pirimidinas,¹⁰ selenazóis,¹¹

¹ Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1984**;

² (a) Lednicer, D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **1995**; (b) Goodman Gilman, A.; Rail, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P., Eds.; *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 8th ed.: Pergam Press: Oxford, **1990**;

³ (a) Copping, L.; Kidd, H.; Tomilin, C., Eds.; *The Pesticide Index*, British Crop Protection Council and The Royal Society of Chemistry, Cambridge: **1995**. (b) Tomilin, C, Ed.; *The Pesticide Manual*, British Crop Protection Council and The Royal Society of Chemistry, Cambridge: **1994**.

⁴ Kling, J. *Modern Drug Disc.* **1998**, 1, 31.

⁵ (a) George, C. F. P. *The Lancet*, **2001**, 357 1623. (b) Weitzel, K. W.; Wickmann, J. M.; Augustin, S. G.; Strim, J. G. *Clinical Therapeutics*, **2000**, 22, 1254.

⁶ Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1529.

⁷ (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G.M.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1223; (d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 837; (e) Martins, M.A.P.; Sinhorin, A.P.; Zimmermann, N.E.K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Bastos, G.P. *Synthesis* **2001**, 13, 1959; (f) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.

quinolinas,¹² diazepinos¹³ e, principalmente, pirazóis,¹⁴ fazendo uso de 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas como material de partida.¹⁵ O grupamento trialometil ligado a esses anéis modifica as propriedades físicas desses compostos, possibilitando a eles diferenciadas atividades farmacológicas.¹⁶

A presença do grupamento triclorometil na molécula se torna importante devido aos efeitos eletrônicos e estéricos que o mesmo exerce, ainda podendo ser hidrolisado, como demonstraram Martins e col.¹⁷

⁸ (a) Zanatta, N.; Rosa, L.S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 16, 2404; (b) Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 149;

⁹ (a) Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, 149.; (b) N. Zanatta, L.S. Rosa, M.F. M. Cortelini, S. Beux, A.P. D. Santos, H.G. Bonacorso and M.A. P. Martins, *Synthesis*, **2002**, 16, 2404.

¹⁰ (a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735; (b) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509; (c) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 451; (d) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1213; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2855; (f) Bonacorso, H. G.; Lorega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315;

¹¹ Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Sinhoro A.P.; Zimmermann, N.E. K.; Bonacorso H.G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 15, 2220.

¹² Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synthesis* **2002**, 1037;

¹³ (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 45; (c) Bonacorso, H. G.; Marque, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3225;

¹⁴ (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.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345; (d) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457; (e) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505; (f) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585; (g) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R.L.; Costa, M.B.; Pereira, C.M.P.; Wastowski, A.D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159; (h) 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; (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhoro, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 15, 2353; (j) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorganic Chem. Commun.* **2003**, 6, 646; (k) Bonacorso, H. G.; Muniz, M.N.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 132;

¹⁵ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309; (d) 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;

¹⁶ (a) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.*, **2002**, 451, 141; (b) Souza, F.R.; Figuera, M.R.; Lima, T.T.F.; Bastiani, J.; Barcellos, I.B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M.R.; Bonacorso, H.G.; Flores, A.E.; Mello, C.F. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2001**, 68, 525;

¹⁷ (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhoro, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293; (d) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhoro, A.P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M.V. M.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, 10, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689;

Grande número de procedimentos sintéticos utilizados para a obtenção desses ciclos (ciclocondensações ou cicloadições) geram misturas isoméricas de pirazóis 1,3,5-trissubstituídos. Uma das principais características sintéticas necessárias para utilização de uma molécula como fármacos é a regioespecificidade de formação. Grupamentos trimetil inseridos em precursores já provaram serem úteis nestas espécies de ciclocondensações regioespecíficas.^{17a}

Estes blocos 1,3-dieletrófilos como as 1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, importantes devido a presença do grupamento trimetil, podem ser facilmente obtidos por acilação de acetais como provaram Martins e col.¹⁸ Dessa forma existe a possibilidade de obtenção de heterociclos alquil, aril, e heteroaril substituídos após a condensação com blocos dinucleofílos, por exemplo.

Uma possibilidade de obtenção de pirazóis e derivados regioespecificamente são a partir dos respectivos 4,5-diidropirazóis. Dessa forma, condições para a obtenção desses intermediários são de grande interesse, como também métodos para a sua desidratação com preservação dos substituintes iniciais.

Carboxietilpirazóis são importantes intermediários na preparação de agroquímicos, microbiocidas, herbicidas,¹⁹ reguladores e protetores do crescimento de plantas.²⁰ Portanto, procedimentos sintéticos regioespecíficos ganham em importância. Metodologias para a obtenção específicas desses compostos necessitam de condições moderadas, já que é sabido que sob temperaturas altas, solventes polares e tempos reacionais elevados ocorrem misturas isoméricas.²⁰ É de grande interesse ainda, a verificação dos efeitos químicos, de N-substituintes sobre a transformação do grupamento triclorometila em pirazóis. Esses mesmos efeitos ainda influenciam a

¹⁸ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701. (f) Martins, M.A.P.; Sinhorin, 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**, 16, 2353; (g) 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.

¹⁹ (a) Moser, H.; Boehner, B.; Forey, W. *Eur. Pat. Appl. EP* 268 554; *Chem. Abstr.* **1988**, 110, 23879; (b) Ishii, T.; Shimotori, H.; Tanaka, Y.; Ishikawa, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 01168675; *Chem. Abstr.* **1989**, 112, 35854; (c) Okada, I.; Yoshida, K.; Sekine, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 02292263; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 185497;

²⁰ Sohn, E.; Handle, R.; Midenberger, H.; Buerstell, H.; Bauer, K.; Bieringer, H. *German Patent* 3633840; *Chem. Abstr.* **1988**, 110, 8202;

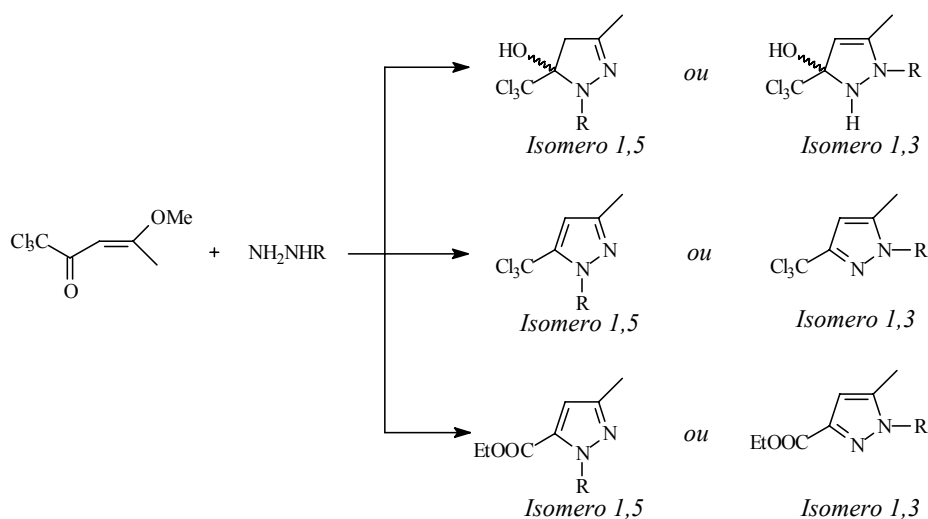
possibilidade de desidratação dos intermediários 4,5-diidropirazóis anteriormente citados.

Por conseqüência, o alvo desse trabalho é a determinação de procedimentos regioespecificos de síntese de pirazóis e carboxietilpirazóis N-substituídos. Desta forma, é importante a verificação de metodologias onde é possível a obtenção dos 4,5-diidropirazóis intermediários. Ainda, alguns dados obtidos através de cálculos de orbitais moleculares do tipo AM1 servem para ratificar as observações experimentais. Algumas teorias clássicas, amplamente utilizadas para a verificação de regioseletividade de formação de alguns ciclos formados em cicloadições, serão testadas neste tipo de ciclocondensação.

2. OBJETIVOS

Considerando a importância química destes pirazóis, como o que foi exposto anteriormente, estudos capazes de ampliar os conhecimentos que se tem sobre estas reações de produção dos mesmos, através do método de ciclocondensação de 1,3-dieletrofilos (bloco CCC) com 1,2-dinucleofilos (blocos NN), serão de grande utilidade. Identificar variações de procedimentos sintéticos para obtenção regioespecifica destes anéis, utilizando cálculos teóricos para ratificar os resultados é o que se pretende. Para essas verificações foram utilizadas uma série de N-substituintes com os mais variados efeitos químicos (**Esquema 1**) de acordo com a disponibilidade dos mesmos em nosso laboratório. Ainda, a 1,1,1-tricloro-4-metoxido-3-peten-2-ona foi a escolhida como precursor 1,3-dieletrofilico pela facilidade de obtenção e purificação da mesma. Desta forma, os objetivos desta dissertação são:

- (i) Sistematização de reações de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona com diversas hidrazinas monosubstituidas para a obtenção de derivados pirazóis de forma regioespecifica (**Esquema 1**);



Comp. 3-5	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ F ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Esquema 1

- (ii) Verificar a relação existente entre esta regioespecificidade de formação de pirazolinas e pirazóis de acordo com os N-substituintes presentes nas hidrazinas, associando técnicas de cálculos de orbitais moleculares amplamente usados (para prever estabilidade termodinâmica de moléculas, para prever o isômero mais propenso a ser formado).
- (iii) Identificar a relação existente entre a influência dos efeitos mesoméricos dos N-substituintes na reação de desidratação dos intermediários (4,5-diidropirazóis) para a obtenção dos sistemas aromáticos correspondentes (pirazóis);
- (iv) Finalmente, examinar as relações entre a transformação do grupamento triclorometil em carboxila e os efeitos dos N-substituintes dos pirazóis para a obtenção dos carboxietilpirazóis correspondentes de forma específica;

3. REVISÃO DE LITERATURA

Compostos contendo anéis pirazólicos continuam atraindo atenção devido a sua ampla gama de aplicações, incluindo efeitos analgésicos,²¹ antimicrobicidas,²² anti-inflamatórios,²³ entre outros. No entanto, moléculas candidatas a drogas, requerem uma regioseletividade sintética. Vários métodos de síntese desses heterociclos têm sido apresentados nas últimas décadas, no entanto grande parte confere misturas isoméricas.

A introdução de halogênios ou grupos halogenados em moléculas orgânicas determina, frequentemente, significantes e úteis trocas em suas propriedades químicas e físicas. O mais conveniente método para construir compostos halogenados é o uso de reagentes de partida contendo halogênios. Nesse sentido, β -dienonas halogenadas são muito úteis como precursores de heterociclos como, por exemplo, pirazóis, isoxasóis, pirimidinas, diazepinos, entre outros heterociclos contendo halogênio.^{10,13,16,17} No entanto, derivados clorados são pouco abordados, sendo comumente sintetizados compostos fluorados.²⁴ Em adição às propriedades principais já observadas em β -dienonas trifluorometiladas, tem sido demonstrada a versatilidade do grupamento triclorometila, normalmente utilizado em síntese orgânica como precursor de ácidos carboxílicos, ésteres e grupamentos carboxiamidas ou ainda até mesmo utilizado como bom grupo de saída.

Essa revisão mostrará algumas das mais importantes formas de sintéticas regioespecíficas de pirazóis, além da preparação das 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, como importante bloco precursor para a obtenção desses ciclos através do método [3 + 2]. Ainda veremos alguns artigos onde ocorre a formação de pirazóis e derivados a através da ciclocondensações de 1,3-dieletrófilos triclorometilados e hidrazinas, bem como, alguns onde ocorre a transformação desse grupamento triclorometil ligado em heterociclos, sendo considerado um importante bloco intermediário na síntese de compostos biologicamente ativos.

Em complementação esta revisão mostrará alguns artigos onde dados teóricos obtidos através de cálculos de orbitais moleculares são capazes de prever, através de teorias clássicas, a regioseletividade de cicloadições 1,3-dipolares, bem como a estabilidade termodinâmica de alguns heterociclos.

²¹ Menozzi, G.; Schenone, P.; Mosti, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 997;

²² Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 11, 27;

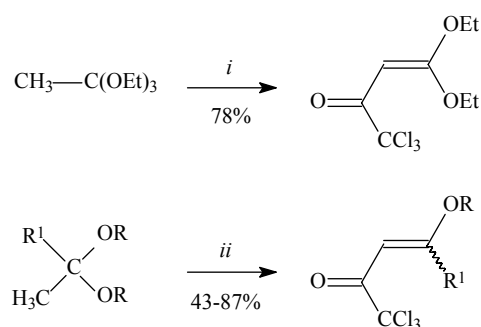
²³ Nargund, L. V. G.; Hariprasad, V.; Reddy, G. R. N. *J. Pharm. Sci.* **1992**, 81, 892;

²⁴ (a) Nenajdenko, V.G.; Sanin, A.V.; Balenkova, E.S. *Molecules*, **1997**, 2, 186; (b) Elguero, J.; Fruchier, A.; Jagerovic, N.; Werner, A. *Org. Prep.Proced. Int.* **1995**, 27, 33; (c) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3635;

3.1 Síntese de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-ona e derivados

Tão importantes quanto os pirazóis, são os precursores que dão origem aos mesmos. Neste caso, esses são capazes de produzir pirazóis regioseletivamente, como são as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, de acordo com as condições reacionais adotadas e ainda dos substituintes presentes nos blocos 1,2-dinucleofílicos. Essa parte da revisão mostrará algumas sínteses destes importantes precursores, para uma revisão ampla e detalhada, ver a **Ref. 25**.²⁵

Hojo e col.²⁶ sintetizaram 4,4-dialcoxi-1,1,1-trihalo-3-buten-2-onas e 4-alcoxi-1,1,1-trihalo-3-buten-2-onas a partir de tricloroacetilação de ortoacetato de etila e acetais metil cetônicos, respectivamente, em procedimentos de apenas um passo reacional (**Esquema 2**).



R = Me, Et

R¹ = Me, Ph

i: (CCl₃CO)₂O, CHCl₃, Piridina, t.a., 24 horas

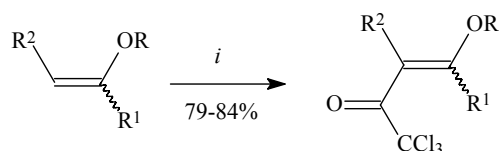
ii: (CCl₃CO)₂O, CHCl₃, Piridina, t.a., 3 – 48 horas

Esquema 2

Martins e col.^{18a} demonstraram o procedimento para a preparação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas derivados a partir de seis simples enol éteres, em altos rendimentos, na forma analiticamente pura (**Esquema 3**). Estes estudos também foram estendidos para a síntese de 1,1-dicloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.^{18b}

²⁵ Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, 1, 391;

²⁶ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, 12, 1013;

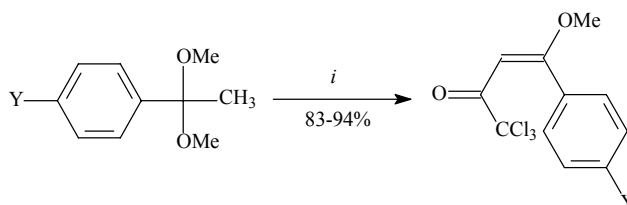


i: CCl₃COCl, Piridina, -10 °C to 0 °C, 15 min então t.a., 16 horas

R	R ²	R ¹
Et	H	H
Me	H	Me
Et	Me	H
	-(CH ₂) ₂ -	H
	-(CH ₂) ₃ -	H
	-(CH ₂) ₂ -	Me

Esquema 3

Usualmente a rota sintética para a preparação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas envolve uma reação de enóis éteres com derivados acilantes de ácido haloacético em presença de piridina. A acilação de enóis éteres gerados *in situ* a partir de acetais pode ser uma rota alternativa para obter estes compostos. Assim, Martins e col.²⁷ sintetizaram uma série de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-aryl-3-buten-2-ona por reação de enóis éteres, gerados *in situ* a partir de acetais de acetofenonas *p*-substituídas, com cloreto de tricloroacetila em altos rendimentos (**Esquema 4**).



i: CCl₃COCl, CHCl₃, Piridina, 70 °C, 16 horas
Y = H, Me, OMe, F, Cl, Br, NO₂

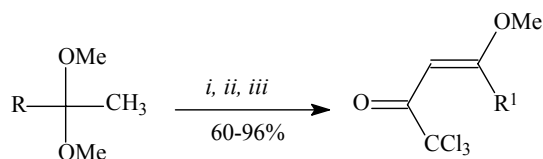
Esquema 4

A partir de 1999, o estudo das reações de acilação foi expandido.²⁸ A regioquímica da acilação de enóis éteres, gerados *in situ*, a partir de acetais de cetonas não simétricas foram bem estabelecidas. Os resultados demonstraram que o conveniente

²⁷ Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24;

²⁸ (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett*, **1999**, *6*, 789; (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4309; (c) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9315; (d) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9315;

método em um passo obtém regioespecificamente isômeros *E* com acilação de apenas o carbono α menos substituído (**Esquema 5**).



R and R¹ = Et, *n*-Pr, *iso*-Pr, *n*-Bu, *iso*-Bu, *iso*-Pentyl, *n*-Hexyl, -(CH₂)₅CO₂Me, Furil, Tienil
 R = -(CH₂)₂C(OMe)₂CH₃ e R¹ = -(CH₂)₂C(OMe)=CHC(O)CCl₃

i: CCl₃COCl, CH₂Cl₂, Piridina, 0 – 30 °C, 12 horas

ii: CCl₃COCl, CHCl₃, Piridina, -10 – 0 °C, 4 horas or 0 – 30 °C, 8 hours

iii: CCl₃COCl, CHCl₃, Piridina, 0 – 60 °C, 20 horas

Esquema 5

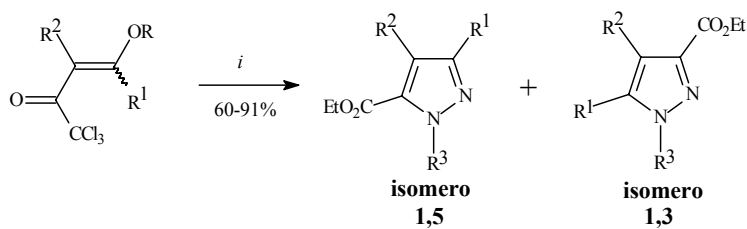
3.2 Reações de 1,3-dieletrofilos trialometilados com hidrazinas (1,2-dinucleofilos)

1,3-dieletrofilos são constantemente utilizados como precursores em reações de ciclocondensação com hidrazinas gerando pirazóis e derivados. No entanto, muitas desses procedimentos sintéticos geram misturas isoméricas. Diferente disso, grupamentos trialometil associados a esses precursores, em alguns casos levam a regioseletividade sintética pelos seus efeitos químicos.

A partir das 1,1,1-tricloro-4-alcoxido-3-alquen-2-onas, alguns autores se dedicaram a produzir pirazóis utilizando hidrazinas como blocos 1,2-dinucleofilos, em reações clássicas de ciclondesações. Estes anéis foram obtidos triclorometilados ou ainda já transformados, como mostra a revisão abaixo.

Os primeiros resultados da ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com hidrazinas foram reportados por Martins e col.^{21a,b} De acordo com os resultados, as reações conduzem a uma simultânea transformação do grupamento triclorometil em um caboxílico. Desta forma temos uma reação em um passo de formação de (5)3-etoxicarbonilpirazóis (**Esquema 6**). No entanto, estes autores obtiveram misturas isoméricas como pode ser visto ainda no **Esquema 6**. Recentemente, esses autores usaram a mesma técnica para sintetizar uma série de etil 6-[3(5)-etoxicarbonilpirazol-5(3)-il]hexanoatos.²⁹

²⁹ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 123, 249;



Comp.	R	R ¹	R ²		R ³
a	Et	H	H		
b	Me	Me	H	2	Me
c	Et	H	Me	3	Ph
d	Me	Ph	H		
e	Et ou H	-(CH ₂) ₄ -			

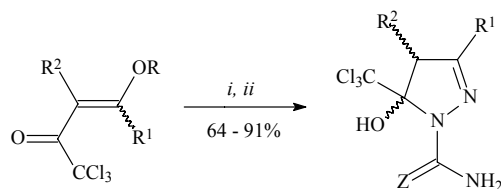
Comp.	Razão isomérica 1,3 : 1,5	Comp.	Razão isomérica 1,3 : 1,5
2a	3:1	3a	9:1
2b	4:1	3b	1:1
2c	1:1	3c	8:1
2d	10:1	3d	11:1
2e	1:6	3e	1:2

i: NH₂NHR³, Etanol, 78 °C, 2 – 4 horas

Esquema 6

Bonacorso e col.^{18c} demonstraram uma síntese regioespecífica de 5-triclorometil-5-hidroxi-3-aryl[alquil]-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilamidas e 5-triclorometil-5-hidroxi-3-aryl[alquil]-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxilamides a partir de reações de 4-alcoxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas com cloreto de semicarbazida ou tiosemicarbazida em metanol como solvente em bons rendimentos (**Esquema 7**). A presença de grupamentos carboxiamidas e tiocarboxiamidas sobre o átomo de nitrogênio-1 age como grupo protetor, impedindo a aromatização do anel. Cálculos semiempíricos de orbitais moleculares do tipo AM1 para estes compostos apresentaram que a estrutura 1*S*5*S* / 1*R*5*R* são as mais estáveis. Esses dados foram confirmados por estruturas de Raios-X.³⁰ Essa substâncias tem apresentado ação como hipotérmicos e antipiréticos^{20a} e antinoceptiva^{20b} desses compostos, em ratos, tem sido estuda.

³⁰ Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J. *Spectrosc. Lett.*, **1999**, *32*, 851;



R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	H	Ph	4-MePh	4-BrPh	4-NO ₂ Ph
R ²	H	H	Me	H	H	H	H

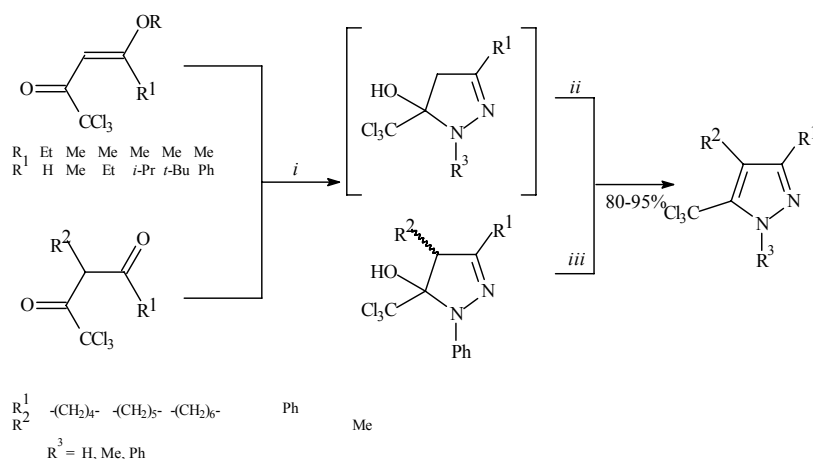
Z = O, S

i: NH₂NHCONH₂•HCl, Metanol, H₂O, 20 – 85 °C, 16 – 20 horas

ii: NH₂NHCSNH₂, Metanol, 20 – 45 °C, 24 horas

Esquema 7

Flores e col.^{18f} obtiveram 5-triclorometil-3-alkil(aril)-pirazóis regioespecificamente a partir de reações de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas com hidrazinas (H, Me, Ph) (**Esquema 8**). Esse trabalho demonstra que é possível a manutenção do grupamento triclorometil em pirazóis. O mesmo também apresenta a formação dos intermediários 4,5-diidropirazóis, detectados por técnicas de RMN de ¹H onde somente os 5-triclorometil-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidropirazol foram isolados. Esses autores ainda obtiveram uma série de 5-triclorometil-1-fenil-pirazóis a partir da ciclondensação de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas e fenil hidrazina. Recentemente, Martins e col. realizaram a preparação desses 5-triclorometil-3-fenil pirazóis a partir dos mesmos reagentes precursores usando microondas como indutor.³¹



i: NH₂NHR³, clorofórmio, -10 °C, 30 min

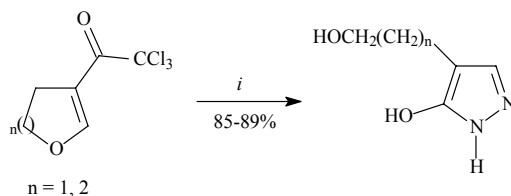
ii: clorofórmio, 25 °C, 30 min

iii: Acetona / refluxo / 12 horas

Esquema 8

³¹ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6669;

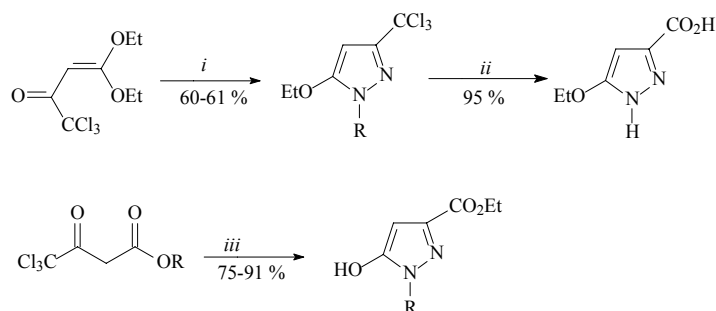
3-tricloroacetil-4,5-diidrofuranos e 3-tricloroacetil-4,5-diidro-2*H*-piranos reagem com hidrazinas em acetonitrila para dar os hidroxipirazóis.^{21d} A reação de ciclocondensação foi obtida com a eliminação do grupamento triclorometil em uma reação do tipo halofórmio (**Esquema 9**).



i: NH_2NH_2 , CH_3CN , 25 – 35 °C, 2 – 3 horas

Esquema 9

Martins e col.,¹⁸ⁱ em recente publicação, discutiram a síntese de 5-etoxi-3-triclorometilpirazóis a partir de reações de 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas com hidrazinas em tetracloreto de carbono (**Esquema 10**). Esse trabalho ainda descreve a transformação do grupamento tricloroemetil em ácido carboxílico para a obtenção dos ácido 3-pirazóis carboxílicos. Os 5-hidroxi-3-carboxietilpirazóis foram diretamente obtidos quando derivados 1,3-dicarbonílicos foram usados como precursores (**Esquema 10**).



R = H, Me, Ph

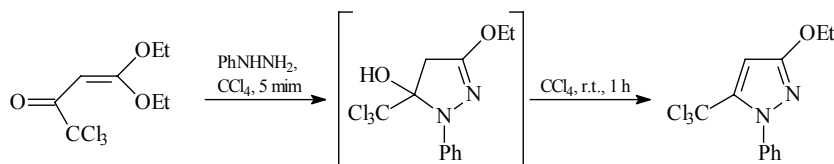
i: NH_2NHR , CCl_4 , r.t., 12 horas

ii: 20% HCl, 40 °C, 12 horas

iii: $\text{NH}_2\text{NHR} \cdot \text{HCl}$, Etanol, refluxo, 24 horas

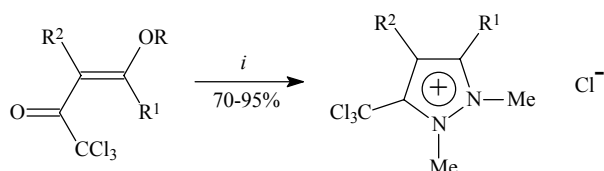
Esquema 10

Esse mesmo trabalho descreve ainda a síntese regioespecífica de 5-triclorometil-3-etoxi-1*H*-fenilpirazóis a partir dos mesmos precursores, em condições moderadas e com bons rendimentos, onde pode ser observada a formação do intermediário, 4,5-diidropirazol (**Esquema 11**).



Esquema 11

Cloretos de pirazoliniums foram sintetizados³² por reação de ciclondensação de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alcem-2-onas com 1,2-dimetil hidrazina (**Esquema 12**). Recentemente, essa síntese foi realizada obtendo produtos similares a partir dos mesmos precursores, utilizando a técnica por indução de microondas em 10-12 minutos.⁴⁵ E um estudo espectroscópico de RMN de ¹⁵N destes cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1H-pirazoiliuns foi discutido.³³



i: MeNHNHMe•2 HCl, Etanol, HCl, refluxo, 4-12 horas

R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	Et	<i>n</i> -Pr	(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	CH ₂ Br	Ph	4-Br-C ₆ H ₄	H
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	Me

Esquema 12

Enquanto isto, 1,3-dieletrofilos trifluormetil substituídos são utilizados em um grande número de procedimentos sintéticos de ciclondensações com hidrazinas substituídas para a produção de pirazóis e derivados. Alguns destes procedimentos são citados como regioespecíficos por conta da ação do grupamento trifluormetil associado com o efeito químico proveniente dos substituintes presentes nos blocos 1,2-dinucleofilos (hidrazinas).

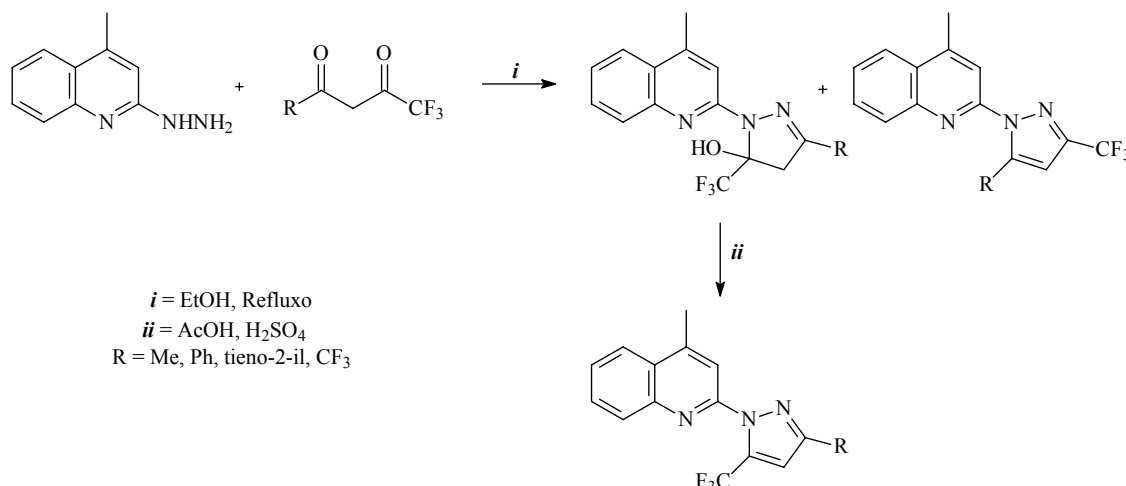
Neste sentido, Singh e col.³⁴ determinaram a possibilidade de formação dos pirazóis isômeros 1,3 e 1,5 a partir de reação de compostos 1,3-dicarbonílicos trifluormetilados com uma aril hidrazina. De acordo com o autor, apenas os

³² Martins, M. A. P.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Comm.*, **2002**, *32*, 419;

³³ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, *40*, 182;

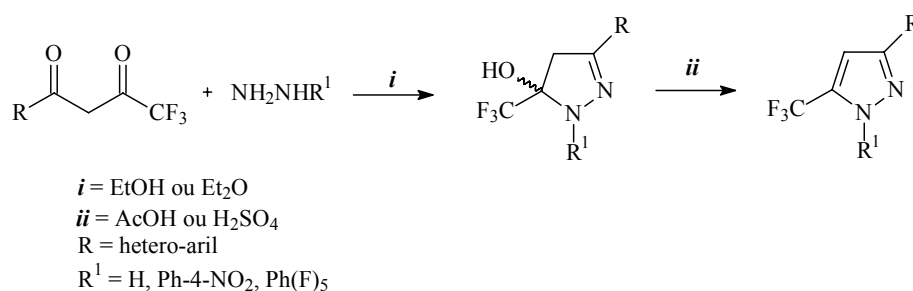
³⁴ Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73;

intermediários 4,5-diidropirazóis que levariam aos produtos isoméricos 1,5 puderam ser isolados, enquanto que os seus isômeros (intermediários que levariam aos pirazóis 1,3) sofriram direta desidratação (**Esquema 13**). Desta forma, este estudo chegou a uma mistura de produtos a qual as quantidades não são citadas.



Esquema 13

Posteriormente, os mesmos autores³⁵ chegaram a um método regioespecifico de síntese de pirazóis através das mesmas ciclocondensações anteriores. A mudança foi no escopo do trabalho, sendo que diversas hidrazinas foram utilizadas capacitando o isolamento dos intermediários, que posteriormente sofreram desidratação (**Esquema 14**).



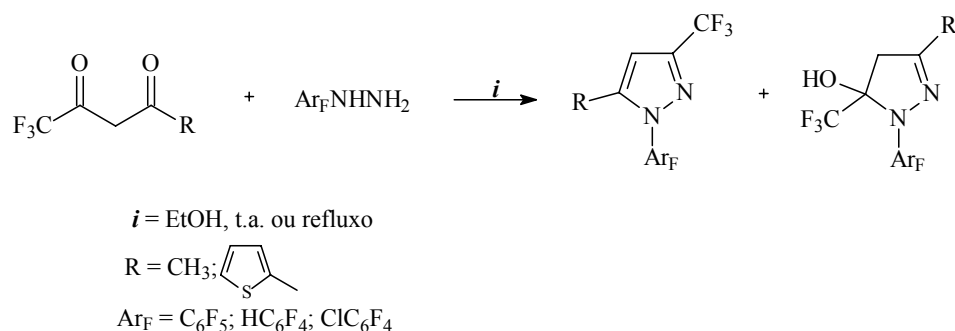
Esquema 14

Song e col.³⁶ obtiveram resultado semelhante aos do primeiro trabalho do Singh (ref. 40). Obtiveram misturas de pirazol (isômero 1,3) com o intermediário 4,5-diidropirazol em reações de condensação de 1,3-dieletrofilos trifluorometil substituídos com aril hidrazinas (**Esquema 15**). Esses autores indicam que a possibilidade de serem

³⁵ Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 199;

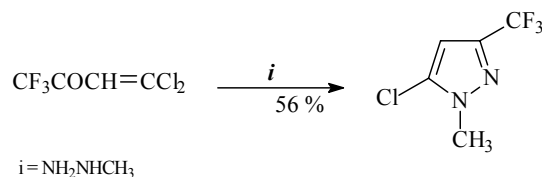
³⁶ Song, L-P.; Zhu, S-Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 210;

isolados os intermediários é devida à característica retiradora do CF₃ presente no C-5 do ciclo, o que estabiliza o caráter carbocationico formado nesse anel durante o curso da reação.



Esquema 15

Levkovskaya e col.³⁷ reagiram 2,2-diclorovinil trifluormetil cetonas com metil hidrazinas obtendo regioespecificamente o pirazol isômero 1,3 em bons rendimentos (**Esquema 16**). Os mesmos não justificam essa característica regioespecifica dessa reação, sendo os produtos analisados por RMN, análise elementar e infra-vermelho.

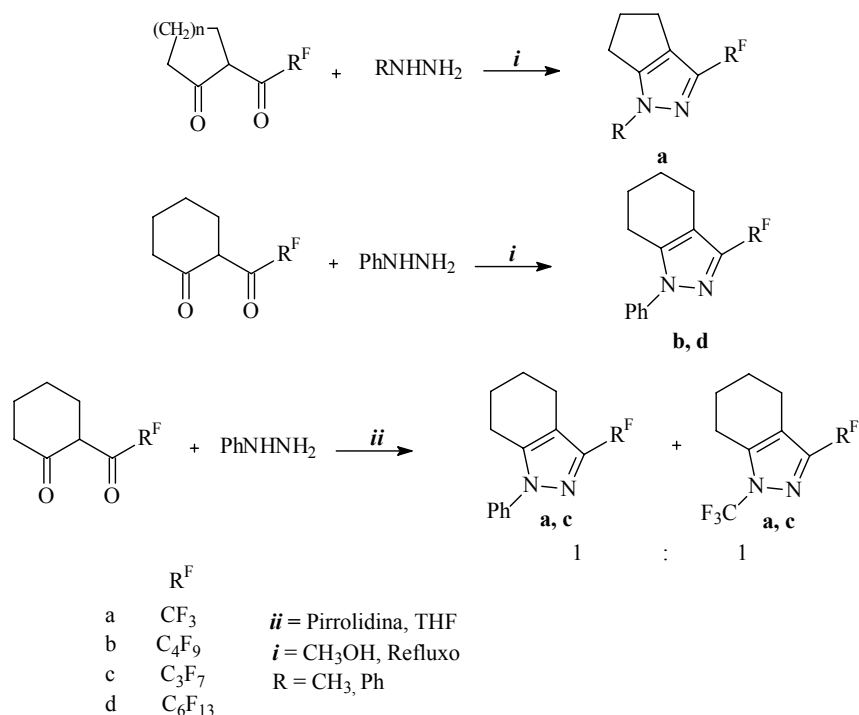


Esquema 16

Severnard e col.³⁸ se utilizaram das mesmas ciclocondensações de 1,3-dicarbonílicos trifluormetilados com diversas hidrazinas. Enquanto algumas reações tiveram características regioespecificas, outras não, dependendo do substituinte presente na hidrazina (**Esquema 17**). Sobre essa característica das reações o autor apenas cita que provavelmente fatores estéricos sejam os controladores. Esses compostos foram identificados por análise de RMN e de Raios-X.

³⁷ Levkovskaya, G. G.; Bozhenkov, G. V.; Larina, L. I.; Evst'eva, I. T.; Mirskova, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 644.

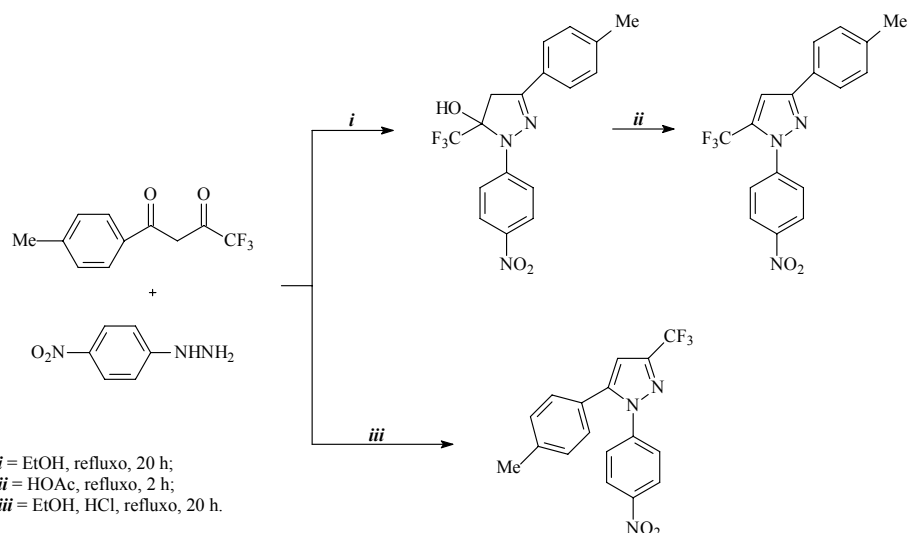
³⁸ Severnard, D. V.; Khomutov, O. G.; Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Rösenthaller, G. -V. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 183;



Esquema 17

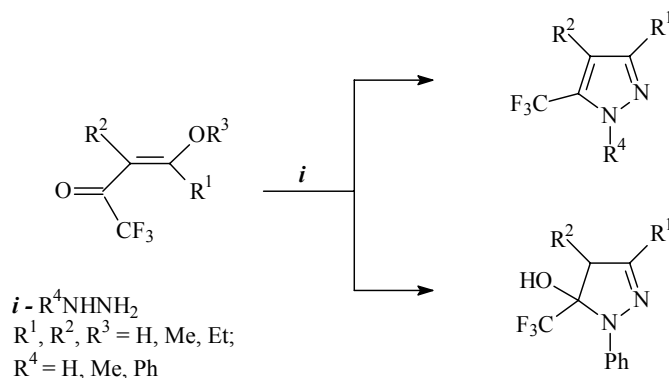
Habeeb e col.³⁹ ao sintetizarem compostos análogos de inibidores seletivos da enzima ciclooxygenase-2 (COX-2), chegaram a dois procedimentos regioespecificos de síntese. Obtiveram isoladamente os isômeros 1,3 e 1,5 de acordo com as condições reacionais, em reações de ciclocondensação de outra espécie 1,3-dicarbonilica trifluometilada com aril hidrazina substituída (**Esquema 18**). Esses autores indicam que sob condições ácidas ocorre à direta formação do isômero 1,3. Enquanto isso, sem ácido, ocorre primeiramente à formação do intermediário 4,5-diidropirazol que posteriormente sofre desidratação passando ao pirazol. Por se tratar de um artigo onde são priorizadas as atividades farmacológicas dos compostos sintetizados, os autores não fazem nenhuma menção sobre a regioespecificidade das reações.

³⁹ Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3039;



Esquema 18

Em trabalho anterior a esses, Braibante e col.^{18a} já haviam determinado que cetonas α,β -insaturadas trifluormetil substituídas em reação de cicloadição [3 + 2] com hidrazinas substituídas conduzem regioseletivamente aos correspondentes pirazóis (**Esquema 19**). Esses isolaram também os intermediários 4,5-diidropirazóis (quando R^4 = fenila). Dessa forma, determinaram a capacidade do grupamento trifluormetil ligado a estas cetonas α,β -insaturadas em conduzir a esta característica regioespecifica nessas espécies de ciclocondesação.

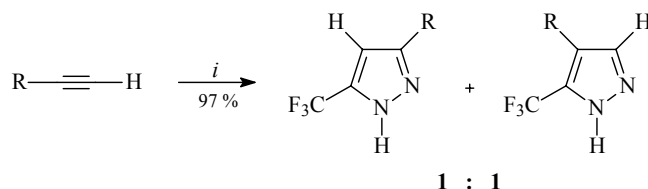


Esquema 19

3.3 Alguns procedimentos regioseletivos de síntese de Pirazóis

Os métodos mais utilizados para a síntese de pirazóis, são também os que promovem misturas isoméricas de produtos, sendo baseados em (i) intermolecular

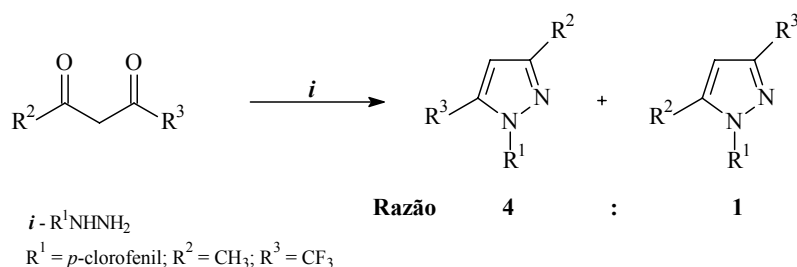
cicloadições de 1,3-dipolos a alquinos;⁴⁰ como a síntese apresentada por Fields e col.⁴¹ onde ocorre a formação de uma mistura isomérica, em proporção aproximadamente igual, através de uma reação de 2,2,2-trifluoazetano frente a acetilenos, em um tempo muito longo (**Esquema 20**).



$i = \text{F}_3\text{CH}=\text{NNH}_2$; 17-60 dias; (R = CF_3 , CO_2Me , CH_2Br , Br, Ph, Me)

Esquema 20

(ii) ou ainda condensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos equivalentes a unidades de três carbonos funcionalizados, onde a estabilidade termodinâmica comanda a formação dos produtos, como tem sido constantemente demonstrado.⁴² (**Esquema 21**)



Esquema 21

Desta forma, o mais importante para a discussão dos resultados obtidos experimentalmente é a apresentação dessas rotas sintéticas seletivas através de reações de ciclocondensação (ii), as quais se parecem com as reações propostas para esta dissertação.

Bishop e col.⁴³ utilizando condensação de cetonas acetilênicas com hidrazinas, chegaram a um método regioseletivo de síntese (**Esquema 22**). Desta forma, obtiveram

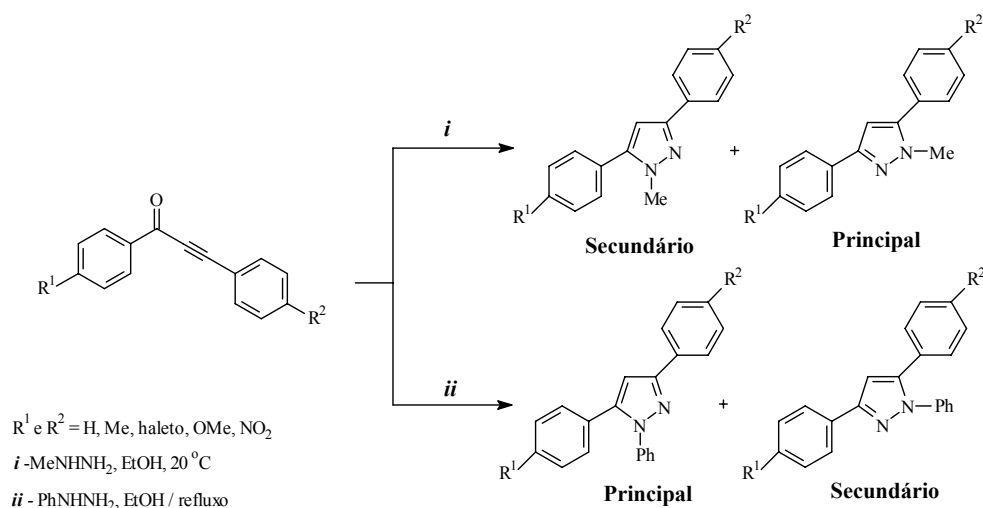
⁴⁰ (a) Lautens, M.; Roy, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 555; (b) Elguero, J. In *Comprehensive heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1986**; Vol. 3, p 1; (c) Torsell, K. B. G.; Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in *Organic Synthesis*, VCH Publishers: New York, **1988**;

⁴¹ Fields, R.; Tomlinson, J. P. *J. Fluorine Chem.* **1979**, 13, 147;

⁴² Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109;

⁴³ Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 1, 43;

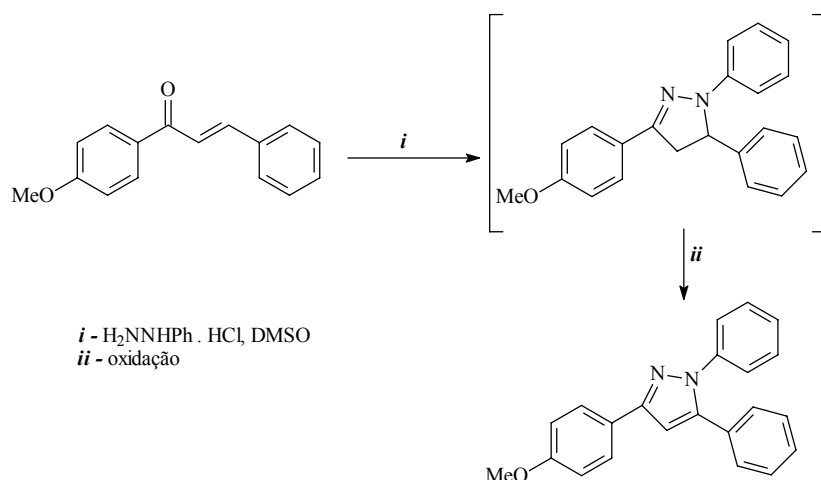
variação de quantidade de isômeros de acordo com a hidrazina utilizada, chegando a uma correlação entre a ação do substituinte com relação ao sítio de ataque no precursor 1,3 dieletrofilo. Os autores presumem que a formação prioritária do isômero 1,3 quando se utiliza metil hidrazina ($> 93 : 7$) é devido a uma maior nucleofelicidade conferida ao nitrogênio substituído, que desta forma ataca primeiramente ao carbono acetilênico. No entanto, quando o substituinte presente na hidrazina é uma fenila, ocorre a formação em maior quantidade do isômero 1,5 ($> 87 : 13$), sendo da mesma forma indicado pelo autor como uma característica de perda de nucleofelicidade por parte do nitrogênio substituído neste caso. Estes autores ainda indicam a formação do intermediário 4,5-diidropirazoís, quando nitrogênio é substituído por fenila, que posteriormente são desidratados gerando os correspondentes pirazoís.



Esquema 22

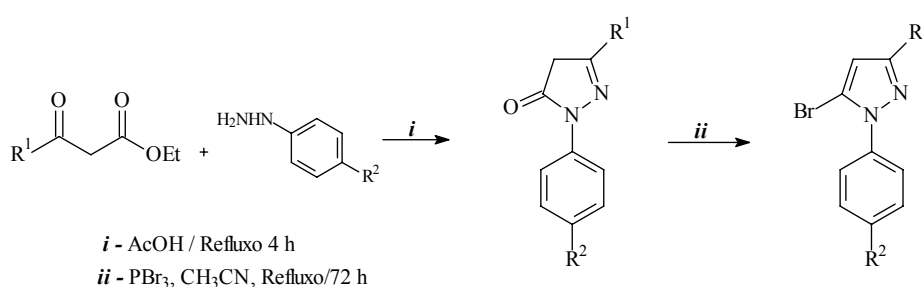
Sugiram nas ultimas décadas alguns métodos regioespecíficos de preparação de pirazoís. Como por exemplo, o demonstrado por Huang e col.⁴⁴ utilizando cetonas α,β -insaturadas com aril hidrazinas (**Esquema 23**), isolando seletivamente os 1,3,5-triarilpirazoís derivados, interessantes como ligantes para receptores de estrogênio.

⁴⁴ Huang, Y. R.; Katzenellenbogen, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 18, 2833;



Esquema 23

Wang e col.⁴⁵ obtiveram pirazóis de forma específica através da condensação de cetoésteres com aril hidrazinas (**Esquema 24**). Nesse método ocorre, inicialmente, a formação da pirazolona intermediária que, posteriormente, é convertida aos 5-bromopirazóis em bons rendimentos.



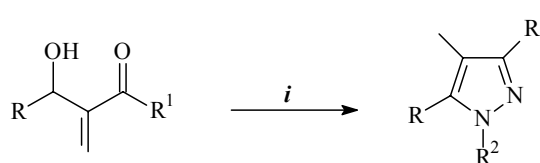
- a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{NO}_2$
 b: $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^2 = \text{NO}_2$
 c: $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Cl}$
 d: $\text{R}^1 = \text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}$

Esquema 24

Mais recentemente Lee e col.⁴⁶ utilizaram diversos *adutos* de Baylis-Hillmann em reações de condensação com hidrazinas em 1,2-dicloroetano para a obtenção de pirazóis 1,3,4,5-tetrasubstituídos de forma regioespecífica (**Esquema 25**).

⁴⁵ Wang, X-J.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4713;

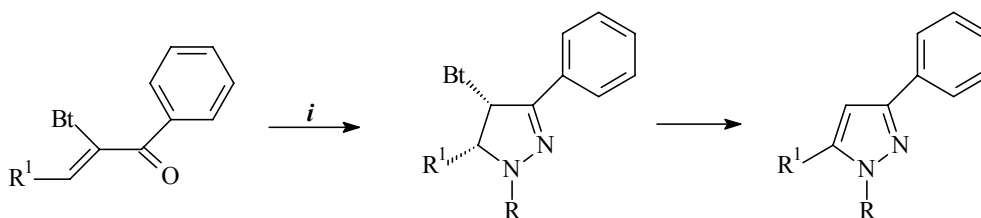
⁴⁶ Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6737;



R = aril, alquil; R¹ = alquil; R² = aril, alquil

Esquema 25

Ainda, Katritzky e col.⁴⁷ determinaram que cetonas α,β -insaturadas benzotriazolil substituídas também conduzem a pirazóis de forma regioespecífica em reações de condensação com hidrazinas (**Esquema 26**). De acordo com os autores, isso é decorrente da ação do grupamento α -benzotriazolil.



i - RNHNH₂
 R¹ = aril, alquil; R² = Me, Ph
 Bt = benzotriazolil

Esquema 26

3.4 Determinação da regioespecificidade de formação através de cálculos de Orbitais Moleculares (OM)

Desde a formulação da teoria de orbitais moleculares feita por Fleming,⁴⁸ e do postulado de Fukui⁴⁹ para reações químicas, alguns autores tem se utilizado dessas para a determinação da reatividade, regioesletividade e periseletividade de cicloadições dipolares. Estes artigos, baseados na teoria da perturbação, encontram aplicações para estas reações, focando-se principalmente no ultimo termo da equação de Klopman e Salem⁵⁰ que determina as reatividades das espécies. O primeiro termo da equação indica principalmente as perturbações de primeira ordem, como por exemplo, interações entre

⁴⁷ Katritzky, A. R.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6787;

⁴⁸ Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, London, **1976**;

⁴⁹ Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57;

⁵⁰ Salem, L. J. *Amer. Chem. Soc.* **1968**, 543, 553;

os orbitais ligantes das moléculas. Já o segundo termo, é o componente que relaciona as cargas das espécies reativas, desta forma sendo o termo que comanda reações polares, determinadas por atração e repulsão de espécies carregadas. Enquanto isto, o terceiro termo, indica a relação existente entre os orbitais de fronteira, HOMO e LUMO, indicando a existência ou não de reações de acordo com o overlap destes orbitais.

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k<l} Q_k Q_l / \epsilon R_{kl} + \sum_r \sum_s - \sum_s \sum_r \frac{2 (C_{ra} C_{sb} \beta_{ab})}{E_r - E_s}$$

<i>Termo Culombico</i>	<i>Termo dos Orbitais de Fronteira</i>
----------------------------	--

Onde:

q_a e q_b são as populações de elétrons nos orbitais atômicos a e b ;
 β e S são as energias associadas as integrais de ressonância;
 Q_k e Q_l são as cargas totais sobre os átomos k e l ;
 ϵ é a constante dielétrica local;
 R_{kl} é a distância entre os átomos k e l ;
 C_{ra} é o coeficiente do orbital atômico a no orbital molecular r , onde r refere-se aos orbitais moleculares sobre uma molécula e s refere-se a estes da outra;
 E_r é a energia do orbital molecular r .

Muitos tratamentos de reações de cicloadição têm focado o ultimo termo desta equação, considerando somente interações entre os orbitais n e π de ambos os reagentes. Estas interações consideram como inversa à dependência da energia de estabilização sobre as diferentes medidas energéticas de cada termo envolvido destes orbitais de fronteira. Desta forma pode-se racionalizar, por exemplo, o fenômeno de formação de exo/endo em reações de cicloadição do tipo Diels-Alder, como fizeram Woodward e Hoffmann.⁵¹

A teoria da perturbação é particularmente eficiente para estimar as relativas energias das diferentes geometrias aproximadas dos compostos. Desta forma, muitas cicloadições possuem baixa energia de ativação e grandes calores de reação, a energia relativa dos diferentes estados de transição poderia ser paralelas às relativas energias das correspondentes fracas interações complexas destas reações. A regioselectividade é

⁵¹ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Amer. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388;

resultado de uma pequena diferença de energia (0.1 – 3 kcal/mol) entre os dois diferentes estados de transição destes diastereoisômeros.

Houk e col.⁵² indicaram como uma ferramenta poderosa a utilização da teoria da perturbação para racionalizar e prever os efeitos dos substituintes sobre taxas, regioseletividade e periseletividade de cicloadições 1,3-dipolares, utilizando vários dipolos e dipolarofilos diferentes.

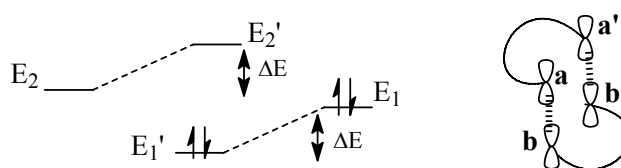


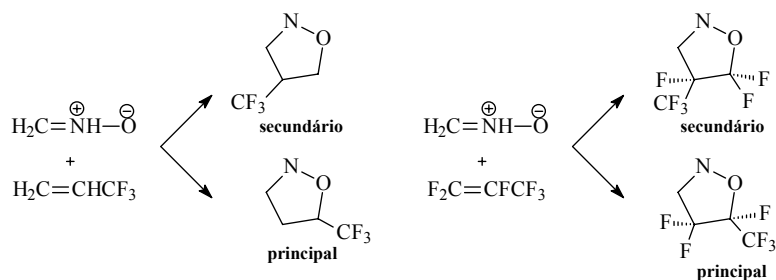
Figura 2. Representação esquemática da mistura de orbitais proposta por Houk e col.

Esses autores determinaram vários dados de 1,3-dipolos através de cálculos do tipo CNDO/2, chegando a resultados onde eram capazes de prever as respectivas interações entre os orbitais de fronteira dos dipolos e dipolarofilos, determinando principalmente a regioseletividade de algumas reações de cicloadição, chegando a vários heterociclos como triazóis.

Mais recentemente Marakchi e col.⁵³ se utilizaram de estudos de DFT (teoria da densidade funcional) para determinar a regioseletividade em mecanismos de cicloadição 1,3-dipolares de compostos fluorados. A partir dos dados obtidos, este autor determinou que os orbitais de fronteira determinassem de maneira correta a regioquímica destas reações (**Esquema 27**). Esse autor se utiliza bastante de dados termodinâmicos das moléculas precursoras, bem como dos compostos formados, obtidos através de cálculos ab-initio STO-3G e 4-31G, através principalmente da relação existentes entre os ângulos de torção destes compostos.

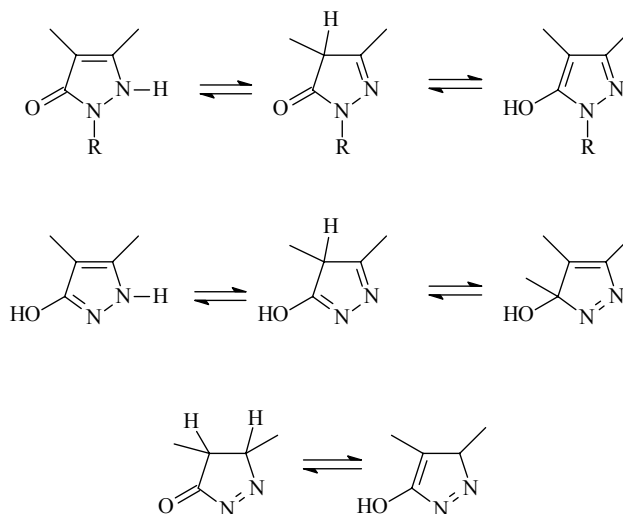
⁵² Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 7302.

⁵³ Marakchi, K.; Kabbaj, O. K.; Komaha, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 81;



Esquema 27

Ainda, Attanasi e col.⁵⁴ utilizaram dados obtidos a partir de cálculos teóricos, associados a técnicas experimentais de RMN e difração de Raios-X para determinar a estabilidade de pirazóis e intermediários em suas formas tautoméricas (**Esquema 28**). Desta forma, os autores determinaram que alguns dados teóricos estão de acordo com os registrados por Raios-X para a estabilidade destas moléculas. Outros dados demonstraram as limitações destes métodos computacionais para esta determinação da estabilidade termodinâmica para estes ciclos.



Esquema 28

⁵⁴ Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Foresti, E.; Galeazzi, R.; Ghiviriga, I.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5617;

4- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Inicialmente será apresentada a nomenclatura dos compostos obtidos experimentalmente. Posteriormente, os dados experimentais serão discutidos, dando ênfase a regioespecificidade do procedimento sintético adotado, sendo necessária uma completa identificação desses compostos, através da análise das estruturas moleculares (RMN e espectroscopia de massas).

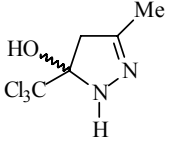
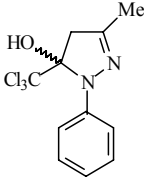
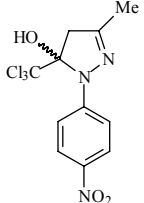
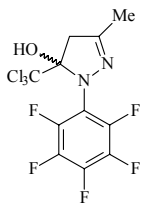
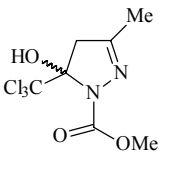
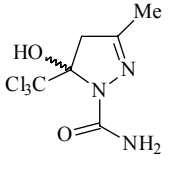
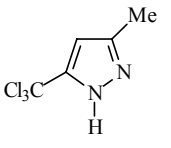
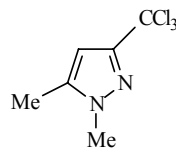
Então, serão abordados alguns cálculos teóricos capazes de esclarecer os dados obtidos experimentalmente. Na seqüência, utilizaremos teorias clássicas para ratificar a parte experimental.

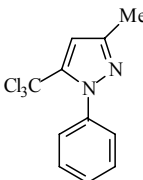
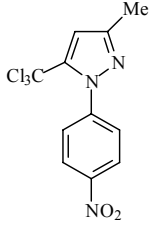
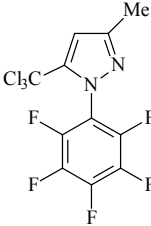
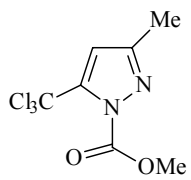
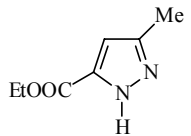
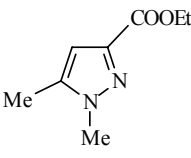
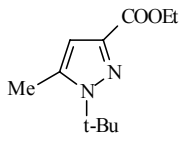
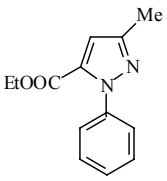
4.1- Numeração e Nomenclatura dos compostos

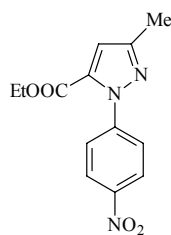
Na **Tabela 1** são apresentadas a numeração dos compostos sintetizados e suas respectivas estruturas moleculares, acompanhadas da nomenclatura correspondente.

A nomenclatura adotada para os compostos aqui sintetizados (**Tabela 1**) foram baseadas em uma nomenclatura empregada em periódicos especializados, como *Tetrahedron*, *Tetrahedron Lett.*, *J. Fluorine Chem.*, *Synthesis*, *Synthetic Commun.*, *Chemical Abst.* etc.

Tabela 1. Numeração e Nomenclatura dos compostos.

Composto	Nomenclatura
3 a 	5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
3 d 	5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
3 e 	5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(4-nitro)fenilpirazol
3 f 	5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2,3,4,5,6-pentafluor)fenilpirazol
3 g 	5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximetil
3 h 	5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
4 a 	5-triclorometil-3-metil- 1 <i>H</i> -pirazol
4 b 	3-triclorometil-5-metil- 1 <i>H</i> -1-metilpirazol

- 4 d**  5-triclorometil-3-metil-
1*H*-1-fenilpirazol
- 4 e**  5-triclorometil-3-metil-
1*H*-(4-nitro)fenilpirazol
- 4 f**  5-triclorometil-3-metil-
1*H*-1-(2,3,4,5,6-pentafluor)fenilpirazol
- 4 g**  5-triclorometil-3-metil-
1*H*-pirazol-1-carboximetil éster
- 5 a**  3-metil-1*H*-pirazol-
5-etoxicarbonil éster
- 5 b**  5-metil-1*H*-1-metilpirazol-
3-etoxicarbonil éster
- 5 c**  5-metil-1*H*-(1,1-dimetil)-
1-etilpirazol-3-etoxicarbonil éster
- 5 d**  3-metil-1*H*-1-fenilpirazol-
5-etoxicarbonil éster



5 e

3-metil-1*H*-1-(4-nitro)fenilpirazol-
5-etoxicarbonil éster

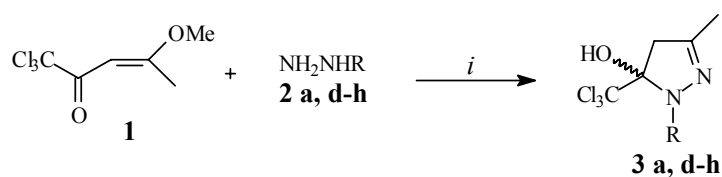
4.2- Síntese regioespecífica e identificação de pirazóis triclorometil substituídos

O precursor 1,1,1-tricloro-3-penten-4-metoxido-2-ona foi sintetizado de acordo com Martins e col.⁵⁵ sendo posteriormente purificado por destilação sob pressão reduzida.

Os estudos iniciais dessas reações foram feitos a partir dos compostos já sintetizados pelo grupo (revisão de literatura, item 3.3) através de ciclocondensações entre 1,1,1-tricloro-3-penten-4-metoxido-2-ona com algumas hidrazinas.

De acordo com os objetivos (item *i*), e a partir da indicação de alguns autores que a obtenção dos intermediários regioespecificamente poderia determinar a formação de pirazóis e derivados também com esta característica regioespecífica, foi buscada a síntese dos 4,5-diidropirazóis intermediários para estas reações de ciclocondensação.

Algumas das principais condições testadas para a obtenção dos 4,5-diidropirazóis (**Esquema 29**), estão listadas na **Tabela 1**



Comp. 3-5	a	d	e	f	g	h
R	H	Ph	Ph-4NO ₂	Ph(F) ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

i- **3 a, d** (benzeno, 30 minutos, 0 °C); **3 e** (CCl₄, 4 horas, 40 °C); **4 f-h** (etanol, 3-4 h, 60 °C);

Esquema 29

⁵⁵ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4309.

Tabela 2. Principais condições reacionais testadas para obtenção dos 4,5-diidropirazóis

Reagentes	Obtido	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1 + 2 a	3 a	benzeno	30 min	0	97
1 + 2b	4 b	CCl ₄	5 min	0	10
1 + 2 c	^a	EtOH	8 h	t.a.	-
1 + 2 d	3 d	benzeno	30 min	0	98
1 + 2 e	^a	benzeno	2 h	t.a.	-
1 + 2 e	^a	CCl ₄	2 h	t.a.	-
1 + 2 e	3 e	CCl ₄	2 h	40	12
1 + 2 e	3 e	CCl ₄	4 h	40 ^b	81
1 + 2 f	3 f	EtOH	3 h	60	87
1 + 2 g	3 g	EtOH	3 h	60	26
1 + 2 g	3 g	EtOH	4 h	60	86
1 + 2 h	3 h	EtOH/Py	2 h	60	43
1 + 2 h	3 h	EtOH/Py	4 h	60	83

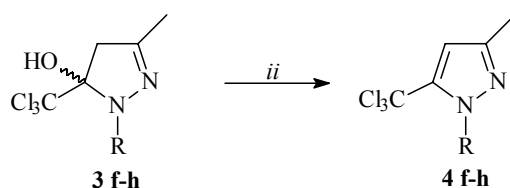
^a a reação não se realizou, sendo obtido os precursores; ^b a mistura reacional permaneceu inicialmente 30 minutos, a 0 °C;

A síntese dos compostos 4,5-diidropirazóis **3** (**condição i**), foi diferenciada da seguinte forma: para a obtenção de **3 a,d** foi utilizado solvente apolar (benzeno), temperatura baixa (0 °C) e o tempo de 30 min. Algumas modificações foram feitas para a obtenção do composto **3 e** como na temperatura que passou a 40 °C, no solvente o qual foi utilizado tetracloreto de carbono e no tempo que foi ampliado para 4,5 h. No entanto, para os compostos **3 f-h** foram necessárias outras mudanças nas condições reacionais como o uso de solvente polar (etanol), temperatura elevada (60 °C) e um

tempo reacional (3-4 h). O composto **3 h**, já havia sido sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa em um tempo maior (18 h).^{18c}

Quando o N-substituinte é igual à metil, e *tert*-butil, as tentativas de obtenção dos 4,5-diidropirazóis foram frustradas como pode ser observado na **Tabela 2**. A não formação dos compostos **3 b**, **c** está relacionada com a ação diferenciada destas hidrazinas de acordo com a capacidade doadora dos substituintes alquílicos, ocorrendo uma inversão isomérica. Desta forma temos uma direta desidratação não sendo possível isolar o respectivo intermediário.

A síntese dos pirazóis ocorreu de duas maneiras: (i) a partir da desidratação do 4,5-diidropirazol (R = Ph(F)₅ e CO₂Me) como vemos no **Esquema 30**; ou (ii) diretamente a partir do precursor **1** e da hidrazina (R = H, Me, Ph, Ph-4-NO₂) em um passo reacional, **Esquema 31**. As principais condições reacionais testadas para a formação destes compostos estão nas **Tabelas 3 e 4** respectivamente.



ii- Desidratação dos respectivos 3 f-h, com H₂SO₄ (4-8 h, t.a.)

Comp. 3-5	f	g
R	Ph(F) ₅	CO ₂ Me

Esquema 30

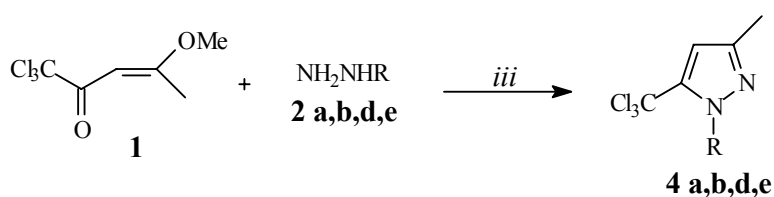
Tabela 3. Principais condições reacionais testadas para obtenção dos pirazóis através da desidratação dos intermediários 4,5-diidropirazóis

Reagentes	Obtido	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3 f	^a	EtOH	24 h	80	-
3 f	4 f	H ₂ SO ₄ ^c	4 h	t.a. ^d	87
3 g	^a	EtOH	24 h	60	-
3 g	4 g	H ₂ SO ₄ ^c	4 h	t.a. ^d	25
3 g	4 g	H ₂ SO ₄ ^c	8 h	t.a. ^d	88
3 h	^a	EtOH/Py	24 h	60	-
3 h	4 a ^b	H ₂ SO ₄ ^c	4 h	t.a. ^d	67

^a a reação não se realizou, sendo obtido os precursores; ^b produto obtido através de hidrólise do grupamento acetamida; ^c ácido sulfúrico 96 % utilizado como solvente (3 mL); ^d deixado inicialmente 30 minutos, a 0 °C; ^d a mistura reacional permaneceu inicialmente 30 minutos, a 0 °C;

A obtenção dos pirazóis **4 f, g** (condição *ii*) necessitou a utilização de um ácido forte para a desidratação dos respectivos compostos **3**. Ainda, tentou-se a desidratação do **3 h**, para a obtenção do pirazol, no entanto, o que ocorreu foi a formação do pirazol **4 a**, pela hidrólise do grupamento carboxiamida presente, resultado este já apresentado pelo grupo de pesquisa, em outras condições experimentais.⁵⁶ Foram testadas condições sem o uso de ácido para a obtenção deste pirazóis, pela simples variação das condições reacionais (tempo e temperatura), sendo todas frustradas.

Enquanto isto, para alguns substituintes (**Tabela 4**) condições sintéticas moderadas propiciaram a obtenção dos pirazóis regioespecificamente em apenas um passo a partir do precursor **1** como mostra o **Esquema 31**.



⁵⁶ Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23;

Comp. 3-5	a	b	d	e
R	H	Me	Ph	Ph-4NO ₂

iii- 4 a, b, d (CCl₄, 1-4 h, t.a.); 4 e (etanol, 3 h, 60 °C);

Esquema 31

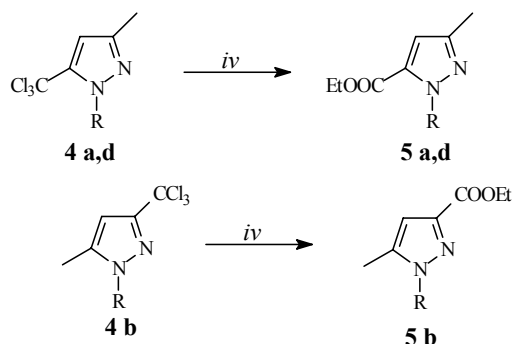
Tabela 4. Principais condições reacionais testadas para obtenção dos pirazóis diretamente a partir do precursor **1**

Reagentes	Obtido	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1 + 2 a	4 a	Benzeno	7 h	t.a.	58
1 + 2 a	4 a	CCl ₄	30 min	0	12
1 + 2 a	4 a	CCl ₄	3 h	t.a. ^a	55
1 + 2 b	4 b	CCl ₄	1 h	0	83
1 + 2 c	5 c	EtOH/Py	8 h	50	5
1 + 2 d	4 d	Benzeno	5 h	t.a.	21
1 + 2 d	4 d	CCl ₄	1 h	0	8
1 + 2 d	4 d	CCl ₄	4 h	t.a. ^a	63
1 + 2 e	4 e	EtOH	3 h	60	81

^a a mistura reacional permaneceu inicialmente 30 minutos, a 0 °C;

Os pirazóis **4** (**condições iii**), tiveram uma diferenciação de condições experimentais. Para os compostos **4 a, b e d**, as condições foram temperatura ambiente 20 °C, tempo de 1 – 4 horas e tetracloreto de carbono como solvente (**Tabela 4**). Para o composto **4 e**, tivemos a utilização de um solvente polar e temperatura um pouco mais alta (solvente etanol; temperatura 60 °C; tempo reacional de 3 horas). Não foi possível a obtenção do pirazol **4 c**, isto é devido ao efeito doador do grupamento *tert*-butil, associado as condições reacionais necessárias (já que se trata de um cloridrato de hidrazina NH₂NHC(CH₃)₃ . HCl) como solvente polar (etanol) e temperatura elevada (80 °C), as quais levam diretamente ao carboxietilpirazol correspondente (**Tabela 6**).

A obtenção dos carboxietilpirazóis também se diferenciou em duas maneiras (Tabelas 5 e 6). A primeira foi a utilização de uma condição reacional partindo do pirazol triclorometil substituído correspondente (R = H, Me, Ph), pela simples adição de etanol, conforme Esquema 32.



Comp. 3-5	a	b	d
R	H	Me	Ph

iv- Transformação dos respectivos 4 a, b, d com adição de Etanol (1 min- 8 h, t.a.);

Esquema 32

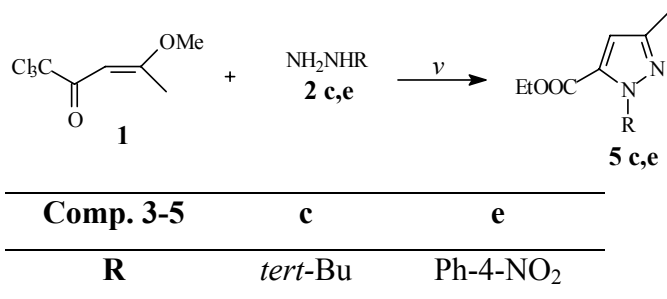
Tabela 5. Principais condições reacionais testadas para a obtenção dos 5-carboxietilpirazóis a partir dos correspondentes pirazóis 4.

Composto	Produto	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1 + 2 a	5 a ^a	EtOH	4 h	65	77
1 + 2 a	5 a ^a	EtOH	3 h	40	62
4 a	5 a	EtOH	1 min	t.a.	99
4 b	5 b	EtOH	10 min	t.a.	99
1 + 2 d	5 d ^a	EtOH	3 h	60	60
1 + 2 d	5 d ^a	EtOH	12 h	40	53
4 d	5 d	EtOH	8 h	t.a.	99

^a Misturas de isômeros 1,3 e 1,5 determinada através de RMN de ¹H;

Ainda, para alguns N-substituintes (R = tert-butil, Ph-4-NO₂), foi necessário a utilização de etanol como solvente, um tempo de 18-48 horas e ainda uma temperatura elevada (70-80 °C) para a obtenção dos 5-carboxietilpirazóis (condição *v*) conforme

apresentado no **Esquema 33**. No entanto, mesmo em um único passo, a partir dos precursores **1**, sob condições reacionais um pouco mais drásticas ocorre a manutenção da regiospecificidade sintética (**Tabela 6**).



v- condição em apenas um passo (etanol, 18-48 h, 70-80 °C);

Esquema 33

Tabela 6. Principais condições reacionais testadas para a obtenção dos 5-carboxietilpirazóis em apenas um passo.

Reagentes	Produto	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1 + 2 c	5 c	EtOH/Py	24	80	34
1 + 2 c	5 c	EtOH/Py	48	80	78
1 + 2 e	5 e^b	EtOH	8 h	60	24
1 + 2 e	5 e	EtOH	18 h	70	81
1 + 2 g	3 g	EtOH	48 h	80	80

A explicação para a formação de modo específico do carboxietilpirazol **5 e** mesmo com a utilização, temperaturas mais altas bem como tempo maior de síntese, deve ser devida a grande estabilidade do pirazol intermediário (**4 e**), inicialmente formado, para posteriormente, sofrer a transformação. Enquanto isto, a obtenção do composto **5 c**, em apenas um passo reacional a partir do precursor **1**, provavelmente deve-se a dificuldade

de solubilização da hidrazina (necessitando solvente polar e temperatura elevada). Ainda ocorre inversão isomérica, de acordo com a modificação da reatividade da hidrazina, sendo obtidos os isômeros *1,3*. No capítulo posterior será mais bem discutida esta característica. Foram testadas condições para a obtenção do composto **5 g**, sendo frustradas mesmo utilizando condições reacionais sob altas temperaturas em um tempo elevado (**Tabela 6**). Trabalhos anteriores do grupo diferem destas características de regioespecificidade sintética apresentada, já que sempre se obteve misturas isoméricas (**5 a, b, d**).²¹

A partir das tabelas anteriores, a **Tabela 7** apresenta os dados otimizados para a obtenção destes compostos, já com as respectivas constantes físicas.

Tabela 7. Condições otimizadas para a obtenção dos compostos objetivados.

Produto	Solvente	Tempo	Temperatura (°C)	Rend. (%)	Const. Físicas
					P.f. (°C) ^c ; (índice de refr.) ^d
3 a	Benzeno	30 min	0	67	40
3 d	Benzeno	30 min	0	72	41
3 e	CCl ₄	4 h	40 ^a	81	69
3 f	EtOH	3 h	60	87	99
3 g	EtOH	3 h	60	86	100
3 h	EtOH	4 h	60	83	129
4 a	CCl ₄	3 h	t.a.	55	93
4 b	CCl ₄	1 h	0	83	(1,535)
4 d	CCl ₄	3 h	t.a.	63	98
4 e	EtOH	3 h	60	81	119
4 f	H ₂ SO ₄ ^b	4 h	t.a. ^a	87	58
4 g	H ₂ SO ₄ ^b	8 h	t.a. ^a	88	(1,525)
5 a	EtOH	1 min	t.a.	99	(1,455)
5 b	EtOH	10 min	t.a.	99	(1,416)
5 c	EtOH	48	80	78	(1,398)
5 d	EtOH	8 h	t.a.	99	45
5 e	EtOH	18 h	70	81	149

^a a mistura reacional permaneceu inicialmente 30 minutos, a 0 °C; ^b ácido sulfúrico 96 % utilizado como solvente (3 mL); ^c para detalhes sobre o equipamento ver seção 5.3; ^d índice de refração determinado a 25 °C, para detalhes sobre o equipamento ver seção 5.3;

De acordo com os dados apresentados na **Tabela 2**, foi verificada uma variação das condições reacionais para a formação destes 4,5-diidropirazóis. A necessidade de, por exemplo, o uso de solventes apolares define que exista uma maior reatividade dos dinucleofilos **2 a, d, e**. Ainda, o aumento do tempo reacional bem como a temperatura para a obtenção do produto **3 e** indica que o grupamento nitro ligado a fenila, determina uma perda da capacidade nucleofílica do precursor **2 e**. No entanto, a necessidade de uso de solvente extremamente polar para a obtenção dos compostos **3 f-h**, e ainda temperatura moderada (60 °C), associado com um tempo reacional médio de 3,5 horas, indica que os substituintes presentes causam uma perda na reatividade dos reagentes **2 f-h**.

O que se verifica com os resultados da **Tabela 3 e 4**, esta em concordância com discutido anteriormente para a formação dos 4,5-dihidropirazóis. Determinando uma relação entre a reatividade das hidrazinas com relação aos substituintes presentes nas mesmas de acordo com as condições reacionais necessária para a síntese desses pirazóis. A diferença é a formação do pirazol **4 b**, que de acordo com os dados apresentados verifica-se um aumento da taxa de reação, resultado de uma maior ação nucleofílica.

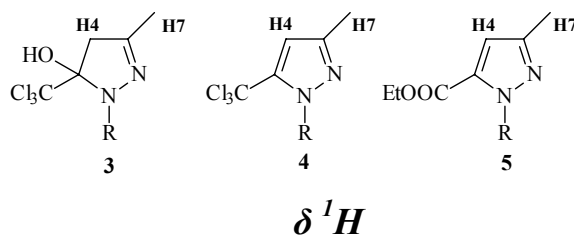
Os dados da **Tabela 5 e 6**, também nos remetem a mesma relação entre a atividade dos blocos dinucleofílicos. Os substituintes (R = H, Me e Ph) facilitam a transformação do grupamento triclorometil. Enquanto isso, o (R = Ph-4-NO₂) dificulta essa ação, necessitando de condições reacionais onde temos um tempo e temperatura mais elevada. Outros substituintes (R = Ph(F)₅, CO₂Me e CONH₂) diminuem a densidade eletrônica no anel, impossibilitando a transformação dos mesmos.

Com relação à identificação desses compostos, todos passaram por análises de RMN de ¹H e ¹³C, onde os principais dados estão nas **Tabelas 8 e 9** seguintes. Para maiores detalhes, dados completos de RMN estão na seção experimental, bem como os espectros no **Anexo 1**.

Na **Tabela 8**, podemos visualizar os sinais característicos de RMN de ¹H destes heterociclos. No caso dos 4,5-diidropirazóis, percebemos a existência de sinais em torno de 3,5 ppm em relação ao TMS, possuem características de prótons diastereotópicos,

sendo desdobrados em dois dubletos com constantes de acoplamento tradicionais para estes ciclos, em torno de 19 Hz. Enquanto isso, os pirazóis apresentam os sinais referentes ao único próton da *posição 4* desses ciclos, sendo identificados como um singlete em torno de 6.7 ppm em relação ao TMS. Algumas variações desses sinais são identificadas de acordo com os substituintes dos ciclos. Enquanto isto, os sinais dos prótons metílicos da *posição 3* também são comuns a todos os ciclos. Os sinais metílicos estão sempre em uma proporção de 3:1 em relação aos sinais singletos da *posição 4* dos pirazóis, e na mesma proporção em relação a cada dubleto dessa mesma posição dos 4,5-diidropirazóis.

Tabela 8. Deslocamentos químicos de RMN de $^1\text{H}^a$ dos 4,5-diidropirazóis (**3 a, d-h**), do pirazóis (**4 a,b,d-g**) e dos 5-carboxietilpirazóis (**5 a-e**)



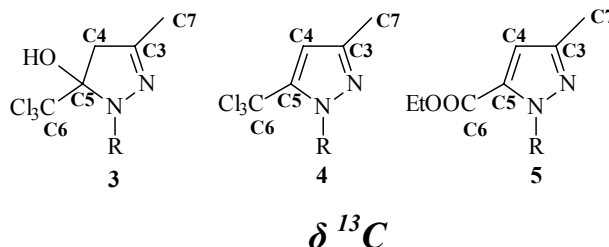
Comp.	H7	H4
3 a	1,95 (s, 3 H);	2,93 (d, 1 H, $J = 18,4$); 3,42 (d, 1 H, $J = 18,4$);
3 d	2,05 (s, 3 H);	3,20 (d, 1 H, $J = 18,1$); 3,65 (d, 1 H, $J = 18,0$);
3 e	1,95 (s, 3 H);	3,18 (d, 1 H, $J = 19,1$); 3,46 (d, 1 H, $J = 19,0$);
3 f	2,06 (s, 3 H);	3,49 (d, 1 H, $J = 19,1$); 3,73 (d, 1 H, $J = 19,0$);
3 g	2,02 (s, 3 H);	3,20 (d, 1 H, $J = 18,8$); 3,44 (d, 1 H, $J = 18,9$);
3 h	2,04 (s, 3 H);	3,26 (d, 1 H, $J = 19,2$); 3,51 (d, 1 H, $J = 18,9$);
4 a	2,42 (s, 3 H);	6,48 (s, 1 H);
4 b	2,26 (s, 3 H);	6,35 (s, 1 H);
4 d	2,32 (s, 3 H);	6,66 (s, 1 H);
4 e	2,33 (s, 3 H);	6,74 (s, 1 H);
4 f	2,33 (s, 3 H);	6,73 (s, 1 H);
4 g	2,31 (s, 3 H);	6,80 (s, 1 H);
5 a	2,35 (s, 3 H);	6,55 (s, 1 H);
5 b	2,21 (s, 3 H);	6,47 (s, 1 H);
5 c	2,46 (s, 3 H);	6,54 (s, 1 H);
5 d	2,31 (s, 3 H);	6,80 (s, 1 H);
5 e	2,17 (s, 3 H);	6,87 (s, 1 H);

^a Espectro registrado em um espectrômetro Bruker DPX 400, (400 MHz para ^1H) em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

Na **Tabela 9**, vemos os sinais de RMN de ^{13}C que identificam esses ciclos sintetizados. Não há uma diferença significativa entre os sinais referentes aos grupos de ciclos. Dessa forma, esses dados podem ser considerados como definitivos na identificação desses compostos. Para maiores detalhes, todos os sinais referentes a estes

espectros estão listados na **seção experimental**, bem como os próprios espectros foram digitalizados e estão disponíveis no **Anexo 1**.

Tabela 9. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C ^b dos 4,5-diidropirazóis (**3 a, d-h**), do pirazois (**4 a,b,d-g**) e dos 5-carboxietilpirazois (**5 a-e**)



Comp.	C – 3	C – 4	C – 5	C – 6	C – 7
3 a	152,6	47,6	103,5	100,9	15,7
3 d	147,2	49,9	102,9	97,9	13,7
3 e	150,4	49,0	106,7	93,0	15,4
3 f	151,6	49,8	103,3	101,6	15,4
3 g	155,0	49,6	103,6	100,3	15,6
3 h	155,4	50,2	104,2	100,6	15,6
4 a	142,6	103,8	153,6	88,9	11,1
4 b	153,3	103,7	140,2	90,9	11,2
4 d	145,0	108,6	147,2	86,9	13,3
4 e	147,8	109,9	148,6	86,4	13,3
4 f	146,7	109,7	150,3	85,7	13,4
4 g	147,3	113,9	148,7	86,3	13,6
5 a	141,2	106,9	142,1	154,7	11,0
5 b	142,0	108,1	139,9	162,4	14,1
5 c	140,2	111,0	139,2	162,8	14,6
5 d	144,9	108,5	140,2	159,6	13,9
5 e	145,0	113,7	150,4	159,0	14,0

^b Espectro registrado em um espectrômetro Bruker DPX 400, (100,6 MHz para ^{13}C) em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

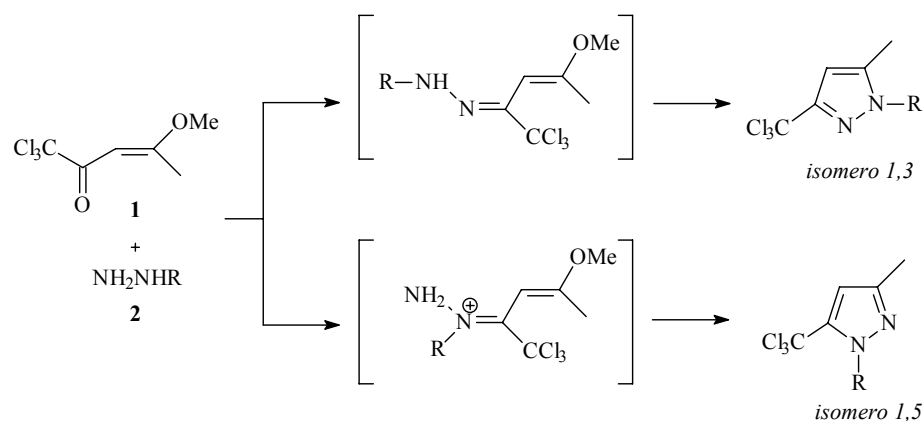
A determinação isomérica foi feita através de análise de RMN utilizando a técnica bidimensional de HMBC associado com a técnica de RMN de ^{13}C acoplado. Esses dados serão discutidos no capítulo posterior. Para maiores detalhes veja os espectros no **Anexo 1**.

4.3 – Determinação da regiospecificidade destas reações

Numerosos métodos sintéticos para a produção de pirazóis 1,3,5-trisubstituídos são conhecidos.²⁸ Um dos mais utilizados é o que faz uso de 1,3-dicarbonílico como 1,3-dieletrófilo com hidrazinas, que são ciclocondensações do tipo [3 + 2].³⁰ Esses blocos 1,3-dieletrófilos podem ser substituídos por cetonas α,β -insaturadas por exemplo.⁵⁷ No entanto, geralmente o resultado dessas reações são misturas isoméricas de pirazóis. Por conseqüência, essa aparentemente simples reação de ciclocondensação constitui em um grande problema, haja vista, na literatura, a existência de um grande número procedimentos sintéticos onde ocorre a formação de mistura de produtos (isômeros *1,3* e *1,5*). Singh e col.³⁰ já haviam discutido problema mecanístico semelhante para reações entre 1,3-dicetonas assimétricas com diferentes hidrazinas, chegando, dessa forma, também a dois diferentes regioisômeros. O que temos são duas possibilidades de produtos, de acordo com o sítio de ataque do nitrogênio, como podemos observar nos **Esquemas 34 e 35**.

A determinação isomérica é feita de acordo com os substituintes presentes nos ciclos. Neste caso, os isômeros são determinados pela localização do grupamento triclorometila nos referidos ciclos. Desta forma, esses grupamentos podem estar ligados no carbono **3** em relação ao nitrogênio substituído (posição 1), sendo este considerado o isômero *1,3*. Ainda pode ocorrer a forma inversa disso, sendo o grupamento triclorometila ligado ao carbono **5**, sendo esse o isômero *1,5*.

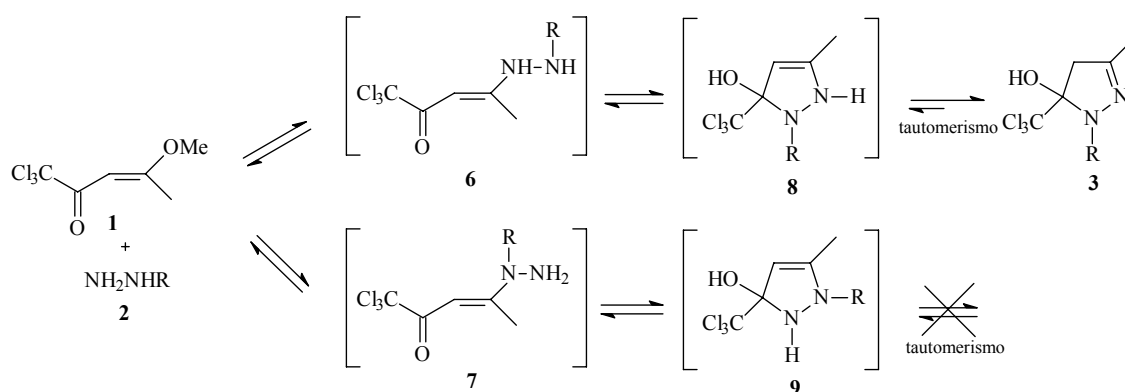
⁵⁷ Coispeau, G.; Elguero, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2717;



Esquema 34

No **Esquema 34**, o que vemos é uma das possibilidades de ataque dos nitrogênios da hidrazina sobre o carbono carbonílico, formando hidrazonas, no entanto, não se tem registro da formação desses compostos quando ocorre reação entre aminas ou hidrazinas com estes blocos 1,3-dieletrofilicos formando enonas derivadas.

No entanto, pela experiência adquirida em nosso grupo de pesquisa na produção de enaminas,⁵⁸ e ainda pelos diversos artigos presentes na literatura, sobre a adição de aminas a essas 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-buten-2-onas, definimos que primeiramente deve ocorrer uma adição do tipo Michael, onde o nitrogênio mais nucleofílico reage com o carbono vinílico como mostra o **Esquema 35**. Embora as enaminoxinas intermediárias (**6**, **7**) também não tenham sido isoladas, várias outras enaminoxinas já o foram a partir de reação do precursor **1** com aminas primárias e secundárias.⁶¹



Esquema 35

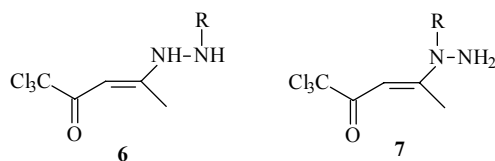
⁵⁸ (a) Zanatta, N.; Squizani, A.M.C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F.M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 16, 2409; (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A.P.; Bittencourt, S.R.T.; Marques, L.M.L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 335; (c) Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M.M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.

Como foi descrita na revisão de literatura (**Item 3.3**), com o passar dos anos surgiram alguns procedimentos sintéticos os quais podem ser obtidos esses pirazóis regioespecificamente. Há uma característica comum aos procedimentos que é a possibilidade de isolar o intermediário anterior ao pirazol, que se forma regioespecificamente repassando esta característica ao heterociclo seguinte (pirazol). Como por exemplo, o apresentado por Sing e col.⁴¹ que condensaram compostos 1,3-dicarbonílicos trifluormetil substituídas com aril hidrazinas obtendo primeiramente os 4,5-diidropirazóis intermediários, e esses quando desidratados sob ação de ácido acético ou sulfúrico levaram seletivamente aos pirazóis correspondentes (**Esquema 14**). Da mesma forma, Martins e col.¹⁸ⁱ em recente publicação, se utilizaram das 1,1,1-tricloro-4,4-dietoxi-3-alquen-2-onas também em reação com fenil hidrazina, observando a formação dos 4,5-diidropirazóis derivados através de alíquotas retiradas da mistura reacional em um tempo de 5 minutos (**Esquema 19**). Pelas condições reacionais adotadas por esses autores, (CCl₄ como solvente, temperatura de 0 °C, e ainda um tempo de 5 minutos) para a observação desse intermediário, foi determinado que o mesmo é extremamente instável. No entanto, esta observação relaciona a formação deste heterociclo não aromático com a seletividade na formação do pirazol. Então como vemos nestes dados (**Item 3.1**), esta característica comum de formação seletiva do intermediário determina uma possibilidade de formação também seletiva dos pirazóis correspondentes, sendo, porém já demonstrado por outros autores sínteses seletivas de pirazóis sem a observação dos intermediários.³⁴ Em trabalhos anteriores, Bonacorso e col.^{18c} já haviam determinado que a estabilidade dos 4,5-diidropirazóis tinha relação com os substituintes presentes, neste caso carboxiamida e tiocarboxiamida, que agiam como grupos protetores por seus efeitos retiradores de elétrons, impedindo a eliminação de água. Nesse procedimento sintético apresentado, observamos a mesma característica, onde a condensação de 1,1,1-tricloro-4-metil-4-metoxi-3-alquen-2-onas com diferentes hidrazinas substituídas leva, na maioria dos casos, primeiramente aos 4,5-diidropirazóis intermediários, de acordo com os substituintes presentes na hidrazina. Existe uma relação entre a estabilidade desses intermediários e os efeitos apresentados pelos substituintes como percebemos nas tabelas (**Tabelas 2-6**) onde são apresentados os dados experimentais dessas sínteses.

De acordo com os dados experimentais, essa ciclocondensação ocorre de forma regioespecífica, governada pela estabilidade termodinâmica dos produtos. Isto pode ser visualizado com auxílio dos dados obtidos a partir dos cálculos semiempíricos. Para esse trabalho foram utilizados cálculos semiempíricos do tipo AM1 (*Austin Model 1*), implementado no pacote *HyperChem 7.01*,⁵⁹ minimizando completamente as geometrias das moléculas envolvidas sem fixar nenhum parâmetro, com um gradiente $\geq 0,01 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Dessa forma, percebemos nos dados apresentados na **Tabela 10**, onde são listadas as diferenças energéticas (ΔE) entre os compostos de cadeia aberta **6** e **7**, que a estabilidade dos enamino intermediários **6**, que levam aos isômeros 1,5, são mais estáveis por $10 \pm 3 \text{ kcal/mol}$. No entanto, devemos considerar o equilíbrio existente entre o precursor **1** (1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona) e essas enamino intermediárias (**Esquema 36**). Embora essas enamino nunca tenham sido isoladas ou identificadas nesses procedimentos sintéticos, o favorecimento na formação da enaminona precursora 1,5 (composto **6**) é bastante evidente. Ainda assim deve ocorrer o rápido equilíbrio entre os compostos **6** e **7** com o precursor **1**, por esse motivo, a ocorrência de seletividade de formação dos produtos não deve ter relação com esses intermediários.

⁵⁹ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Ame. Chem. Soc.* **1990**, 107, 3902; (b) Stewart, J. J. P. *Reviews of Computational Chemistry*, Liplovitz K.; Boyd, D. B. eds, VCM Publishers, New York, **1990**;

Tabela 10. Diferença entre as *Binding Energy* das enaminas intermediárias determinadas por cálculos de OM do tipo AM1



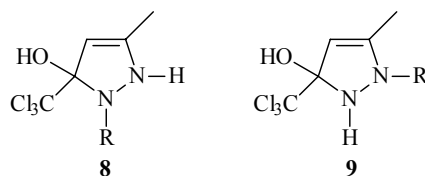
Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Substituintes	ΔE^a (6 – 7)
b	- 7,268
c	- 10,680
d	- 10,857
e	- 11,388
f	- 12,535
g	- 13,090
h	- 8,856

^a Diferença em kcal/mol;

Os dados apresentados na **Tabela 11** demonstram a estabilidade dos heterociclos formados pelo fechamento do anel a partir das enaminonas 6 e 7 (**Esquema 35**). O que se percebe, é uma estabilidade pouco acentuada dos intermediários **9**, que levam aos isômeros 1,3, em relação aos intermediários **8** por uma variação de -1,5 – 2,0 kcal/mol.

Tabela 11. Diferença entre as *Binding Energy* dos intermediários 4,5-diidropirazóis (**8** e **9**) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1



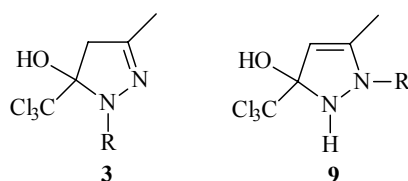
Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Substituintes	ΔE^a (8 – 9)
b	0,074
c	1,250
d	1,839
e	1,985
f	0,236
g	2,009
h	- 1,675

^a diferença energética total em kcal/mol;

No entanto, a molécula **8** possui um equilíbrio tautomérico possível, que leva a um composto de grande estabilidade, sendo que o isômero **9** não tem possibilidade de formação deste tautômero. Essa diferença energética entre este tautômero possível **3** e o intermediário **9** esta na faixa de $13,5 \pm 3$ kcal/mol (**Tabela 12**) sendo que a diferença energética apresentada pelos compostos que apresentam o substituinte Ph-4NO₂ (**e**), foi retirado desta faixa pois não é representativo da série.

Tabela 12. Diferença entre as *Binding Energy* dos intermediários 4,5-diidropirazóis (**3** e **9**) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1



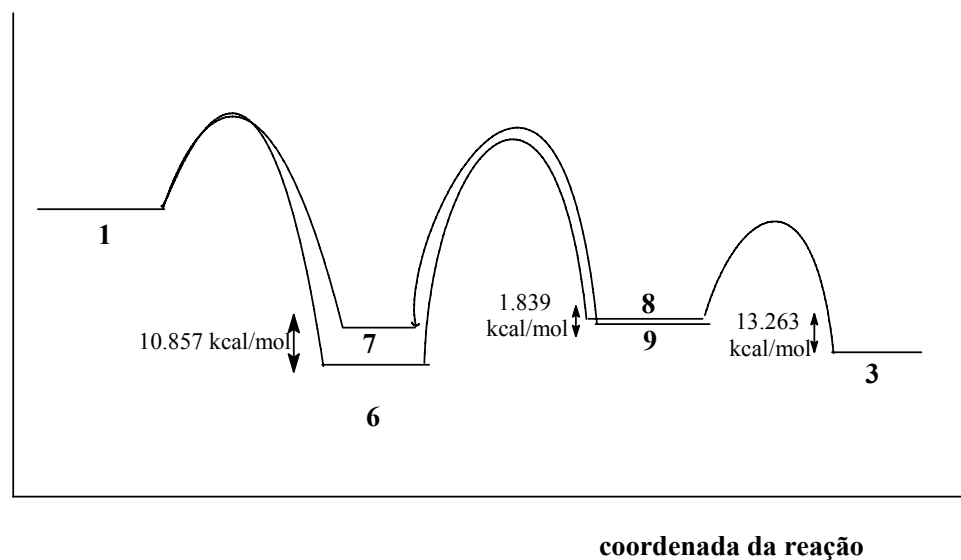
Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Substituintes	ΔE^a (4 – 9)
a	- 14,415
b	- 13,949
c	- 10,528
d	- 13,263
e	- 34,791
f	- 12,468
g	- 15,045
h	- 16,734

^a diferença energética total em kcal/mol;

Desta forma, considerando a regioseletividade com resultado de uma pequena diferença de energia (0.1 – 3 kcal/mol) entre os dois diferentes estados de transição desses diastereoisômeros, podemos inferir que quando existem condições ideais para a formação do tautômero **3**, devido a ação dos substituintes, temos o deslocamento de todo equilíbrio reacional em direção a esta molécula, o que é demonstrado pela possibilidade de isolamento deste composto. Por consequência, temos uma seletividade sintética, devida a estabilidade desses tautômeros **3**, que pode ser repassada aos ciclos aromáticos.

Como exemplo (**Figura 3**), temos uma coordenada ilustrativa para a reação entre o substrato **1** com a hidrazina **2 d**, não levando-se em conta os dados cinéticos, ou seja os valores das energias de transição (ΔG^\ddagger).



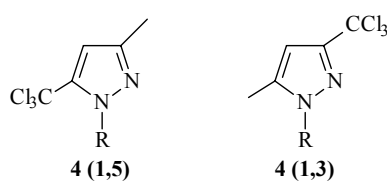
Dados energéticos (*Binding energy* em kcal/mol):

1 = - 1679,144; **6** = - 2811,390; **7** = - 2800,534; **8** = -2791,228; **3** = -2806,329; **9** = -2793,066.

Figura 3. Caminho reacional qualitativo para a obtenção do produto **4 d**.

Nas **Tabelas 13** e **14** são mostrados os dados referentes às minimizações energéticas dos pirazóis e carboxietil pirazóis isômeros respectivamente. Nos dois casos existe uma tendência dos isômeros *1,3* serem os mais estáveis, mas, no entanto, como discutimos anteriormente, a seletividade reacional se dá em um passo anterior a esse.

Tabela 13. Diferença entre as *Binding Energy* dos pirazóis (**4 (1,5)** e **4 (1,3)**) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1

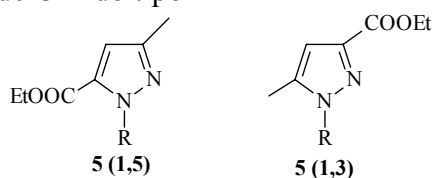


Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	C ₆ F ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Substituintes	ΔE^a (4 (1,5) – 4 (1,3))
a	0,536
d	- 3,254
c	8,212
e	3,684
g	6,004
h	6,672
f	3,033
b	1,965

^a diferença em kcal/mol;

Tabela 14. Diferença entre as *Binding Energy* dos carboxietilpirazóis (**5** (1,5) e **5** (1,3)) determinadas por cálculos de OM do tipo AM1



Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Substituintes	ΔE^a (5 (1,5) – 5 (1,3))
a	- 1,392
b	- 0,774
c	0,426
d	1,758
e	1,128
f	0,521
g	3,162
h	4,164

^a diferença energética total em kcal/mol;

As condições reacionais são de extrema importância para a manutenção desta seletividade, principalmente para alguns casos. Substituintes pouco capazes de

estabilizar o intermediário 4,5-diidropirazol, ou seja, que não possuem esta característica de drenar a densidade eletrônica do anel, como é o caso do hidrogênio (substituinte **a**) e o fenil (substituinte **b**) para a síntese apresentada, devem passar por condições reacionais controladas. Por exemplo, Martins e col.^{21b} já haviam apresentado a síntese em um passo de 1-metil e 1-fenil pirazóis-3(5)-etil ésteres, através da mesma espécie de reação de condensação, utilizando os mesmos precursores apresentados neste procedimento. Porém estes autores utilizaram condições sintéticas mais drásticas (etanol, refluxo, 2-4 horas) o que levou a esta mistura isomérica. Esta relação, entre as condições reacionais e os produtos, indica que o passo determinante, é a formação dos intermediários **8** e **9**, e a seletividade sintética é decorrente da estabilidade destes precursores, já que sob condições mais drásticas, o que ocorre são misturas isoméricas provenientes da facilidade de formação dos sistemas aromáticos (através da desidratação e transformação) para estas espécies. Ou seja, sob condições drásticas, e sem o auxílio do efeito do substituinte ligado ao nitrogênio, a ampla energia existente pode levar a formação, de modo rápido, as moléculas aromáticas geradas a partir dos precursores **8** e **9** pela rápida desidratação dos mesmos. Da mesma forma, a necessidade de condições mais drásticas para a formação dos intermediários quando temos substituintes retiradores, indicam o efeito destes substituintes sobre a capacidade nucleofílica dos blocos 1,2-dinucleofilos, facilitando a seletividade sintética.

Os substituintes fortemente doadores como metil e *tert*-Bu levam aos isômeros 1,3 como pode ser observado nos espectros de RMN de duas dimensões do tipo HMBC. Nesta espécie de experimento o que ocorre é uma correlação entre ¹H e ¹³C, através das ligações químicas na ordem de 2 a 3 ligações de diferença.

Na **Figura 4** visualizamos essa espécie de experimento de RMN proveniente do pirazol **4 b**. O que percebemos é a correlação entre a metila ligada ao nitrogênio e o carbono 5 do ciclo. Depois de identificado o carbono 5, vemos uma correlação do mesmo com o grupamento metil proveniente do precursor **1**. Desta forma, podemos indicar que ocorre a formação apenas do isômero 1,3 para este caso.

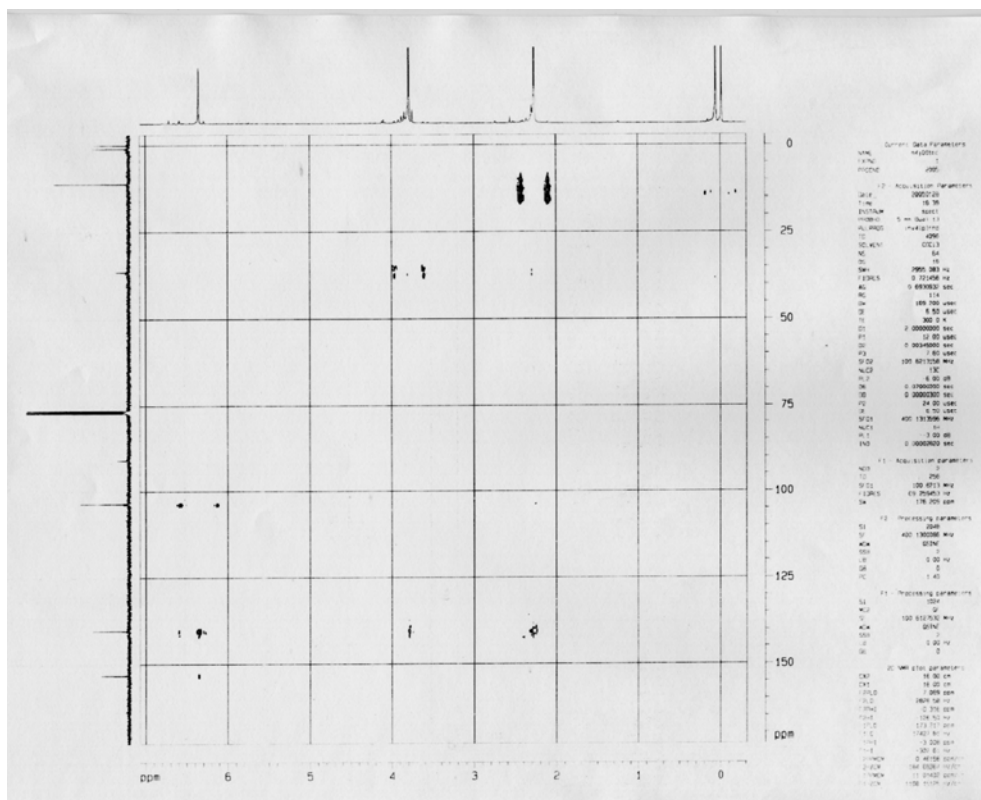


Figura 4. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 3-triclorometil-5-metil-1*H*-1-metilpirazol (**4b**)

Isto indica que para este caso ocorrem modificações no modo de ação da hidrazina, indicando uma modificação na nucleofelicidade dos nitrogênios. Desta forma, podemos indicar como fez Singh e col.³⁰ que ocorre modificações na cinética da reação, sendo que a estabilidade termodinâmica dos intermediários não influi no resultado final da reação.

Desta forma, podemos indicar que o grupamento alquila aumenta a nucleofelicidade do nitrogênio substituído, e este reage primeiramente com o carbono vinílico. Então forma-se o intermediário, que sofre rápida desidratação, já que não possui estabilidade necessária para ser isolado, passando diretamente ao pirazol correspondente. Isto explica a não possibilidade de identificação do intermediário para esta reação de ciclocondensação, como aparece em diversas referências citadas.^{18a,40,42}

Bishop e col.⁴⁹ também já havia percebido esta diferença de seletividade referente a mudança dos N-substituintes. Este autor, após reagir aril cetonas acetilênicas com fenil e metil hidrazina percebeu uma grande seletividade, obtendo como produtos principais o pirazóis *1,5* e *1,3* respectivamente para cada hidrazina nestas ciclocondensações.

Enquanto isto, no espectro do pirazol **4 a**, podemos determinar que ocorre a formação de apenas uma forma isomérica desse composto. Neste caso, visualizamos uma correlação entre a metila proveniente do precursor **1** e apenas um carbono do ciclo além do carbono 4.

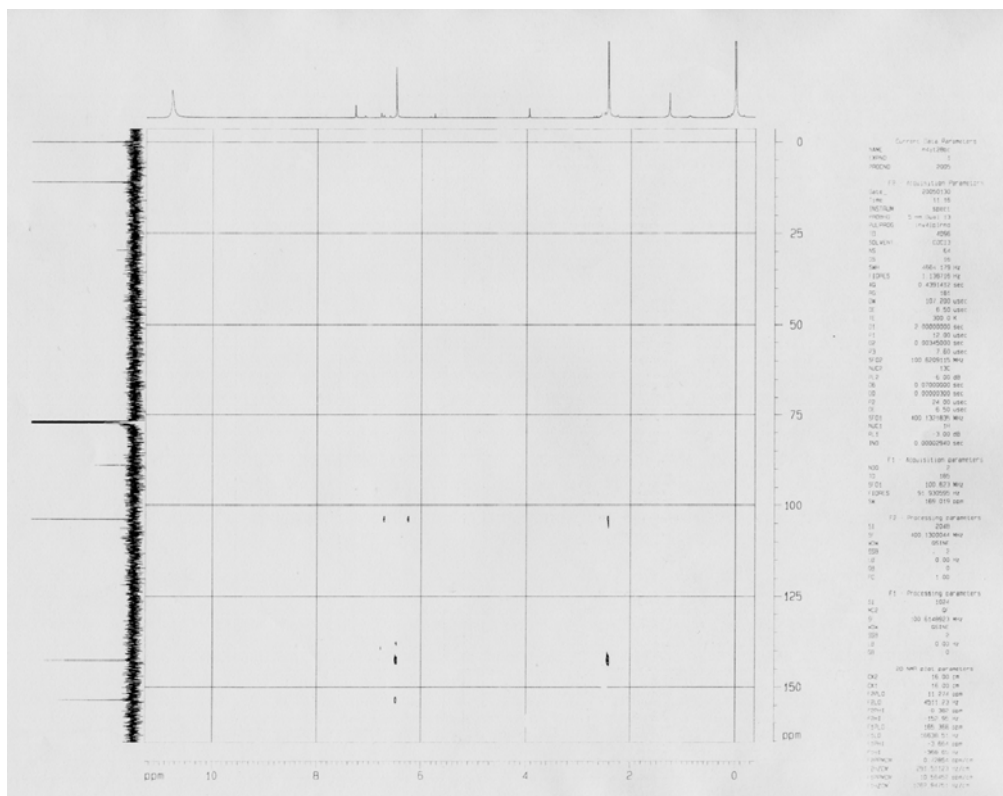


Figura 5. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**)

A identificação dos carbonos desse ciclo pode ser feita através da técnica de RMN de ^{13}C acoplado. Nesta técnica, como vemos na **Figura 6**, os prótons fazem com que os sinais dos carbonos desdobrem em outros sinais de acordo com o número de prótons ligados, por exemplo, o carbono **7** (CH_3 ligado ao ciclo, em torno de 11 ppm) se torna um quarteto com uma constante de acoplamento de aproximadamente 200 Hz.

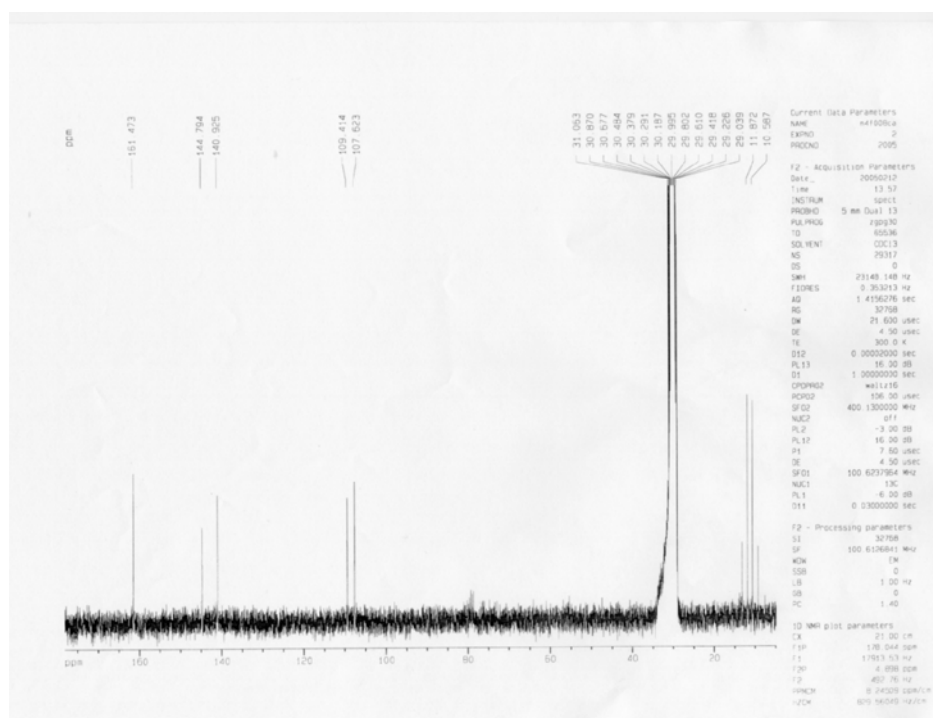


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C acoplado do composto do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**), em $(\text{CD}_5)_2\text{CO}$, com TMS como padrão interno, a 100 MHz.

Através desse experimento, podemos identificar o carbono 3, como sendo o sinal em 144 ppm em relação ao TMS, pelo quarteto formado com constante de aproximadamente 8 Hz, pelo acoplamento deste carbono com os três prótons provenientes da metila a ele ligado. Esta pequena constante de acoplamento é característica de carbonos distantes duas ligações dos prótons, como este caso.

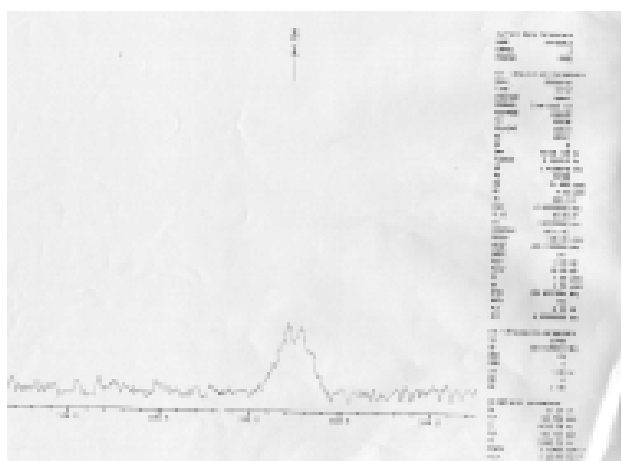


Figura 7. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C acoplado do composto do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**), em $(\text{CD}_5)_2\text{CO}$, com TMS como padrão interno, a 100 MHz.

Relacionando as duas técnicas (HMBC e ^{13}C acoplado) identificamos que o isômero formado é o 1,5 para o composto **4 a**. Podemos inferir que com exceção do N-substituintes doadores (R = Me e *tert*-Butil), que todos os outros substituintes levam aos isômeros 1,5 de forma regioespecífica. Essa afirmação está baseada na formação dos intermediários (4,5-diidropirazóis), e ainda nos experimento de RMN de ^{13}C e ^1H os quais não indicam misturas de isoméricas.

Enquanto isto, a partir do experimento de HMBC para o pirazol **5 c** (**Anexo 1**) não podemos indicar que exista regioespecificidade de formação de nenhum dos isômeros. Isso decorre da mínima diferença entre os sinais dos carbonos 5 e 3, sendo impossível determinar se existe mistura isomérica ou regioespecificidade de formação.

4.4 – Verificação da relação existente entre a teoria da perturbação e a regioespecificidade encontrada

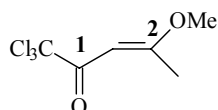
De acordo com a revisão de literatura (**Item 3.4**) vemos que a teoria dos orbitais moleculares se aplica a sínteses específicas de heterociclos, normalmente cicloadições dipolares, sendo possível a determinação da seletividade sintética.

Segundo Fukui,⁸⁶ o método dos OM afirma que perturbações mútuas entre os orbitais dos reagentes, dá ênfase inicial a cicloadição, sendo em geral, o elemento que governa o desenvolvimento da estereoquímica da transformação. Evidentemente, as interações energéticas positivas se procedem entre o orbital molecular ocupado de um dos reagentes (dipolo) e um orbital atômico vacante de outro (dipolarofilo). Desta forma, otimizações globais de energia, utilizando a teoria de OM, devem dar uma idéia sobre os coeficientes de HOMO e LUMO destes dipolos e dipolarofilos respectivamente, determinando de que forma os mesmos reagirão.

No entanto estas teorias não explicam estas espécies de ciclocondensações, pois de acordo com os coeficientes sobre os átomos de carbono do LUMO do precursor **1** (**Tabela 15**), o carbono vinílico seria o mais “mole”, enquanto isto os nitrogênios substituídos das hidrazinas são os que possuem um maior coeficiente (**Tabela 16**), com exceção do **2 b**, onde ocorre o inverso. Por consequência, para estas reações

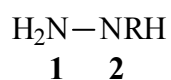
esperaríamos que ocorresse a formação dos isômeros 1,3, por uma primeira reação entre o nitrogênio substituído e o carbono vinílico em uma adição de Michael. E com relação ao composto substituído por metila, seria esperada a formação do isômero 1,5.

Tabela 15. Coeficiente de LUMO na 1,1,1-tricloro-4-metil-4-metoxi-3-alquen-2-ona determinado por cálculos de OM do tipo AM1



	LUMO
C-1	0,49756
C-2	0,54631

Tabela 16. Coeficiente de HOMO nas hidrazinas **2 a-h**, determinados por cálculos de OM do tipo AM1



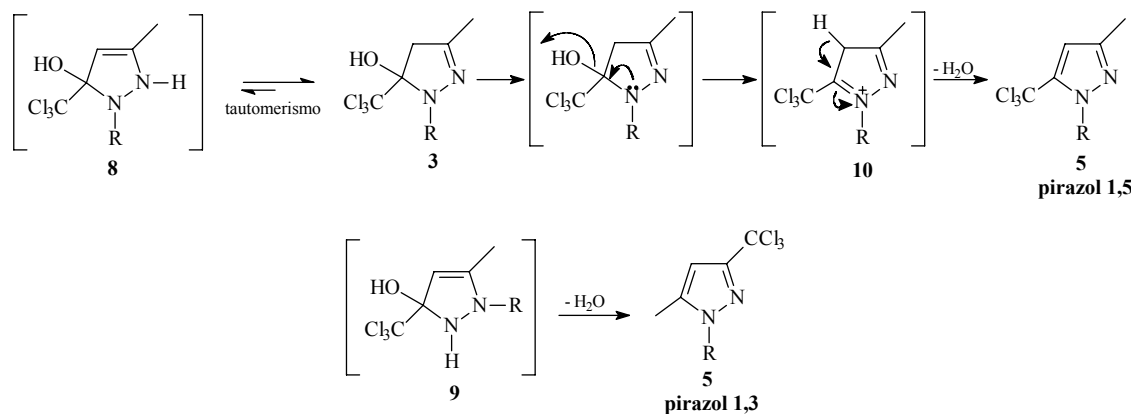
Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Comp.	N-2	N-1
2 a	0,00036	0,00034
2 b	0,40269	-0,45872
2 c	-0,59018	0,20895
2 d	0,49811	-0,10685
2 e	-0,53158	0,11255
2 f	0,49381	-0,10743
2 g	-0,66305	0,14473
2 h	0,56765	-0,45033

4.5 – Efeito dos *N*-substituintes sobre:

(i) a desidratação dos 4,5-diidropirazóis;

Uma questão importante, principalmente em relação a esta espécie de reação, é a da desidratação destes intermediários obtidos (**Esquema 37**).



Esquema 37

De acordo com o proposto Singh e col.³⁰ a desidratação de 4 → 5 envolve o intermediário 10, o que explica por que grupamentos que retirem a densidade eletrônica dificultam a desidratação ou mesmo levam a não ocorrer.

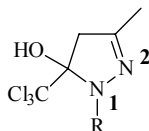
Por exemplo, Bonacorso e col.^{18c} já haviam demonstrado que o uso de grupamentos triclorometil associados a outros grupos retirantes permitiam o isolamento dos 5-hidroxi-1*H*-pirazol, pelos efeitos decorrentes destes grupos. Ainda os mesmos autores,⁶⁰ ao tentarem a desidratação destes 3-aryl[alquil]-5-hidroxi-5-trifluor-4,5-diidro-1*H*-1-pirazoltiocarboxiamida não obtiveram o compostos desidratado desejado, mas sim o 3-aryl[alquil]-5-trifluor-1*H*-pirazol por simultânea remoção do grupamento tiocarboxiamida sob condições drásticas (ácido sulfúrico 96 % sob refluxo por 4 horas).

Outros heterociclos foram obtidos na forma não aromática por nosso grupo de pesquisa como, por exemplo, os 4,5-diidroisoxazóis, onde só condições drásticas de desidratação levam aos respectivos sistemas aromáticos.^{11b} Ainda, mistura de

⁶⁰ Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23;

pirimidinas e seus tetraidro derivados^{14c} e também pirimidinonas e seus derivados não aromáticos⁶¹ foram obtidos a partir das 1,1,1-trihalo-3-alquen-4-alcoxi-4-alkil-2-onas. Desta forma o que se percebe, que além da relação entre os efeitos dos grupamentos presentes nos anéis, como na síntese realizada neste trabalho, onde grupamento com grande capacidade retiradora dos substituintes PhF₅, CO₂Me, CONH₂ determinam a possibilidade de isolamento dos 4,5-diidropirazóis correspondentes, ainda sendo necessárias condições drásticas para a desidratação dos mesmos, existe uma dependência da densidade eletrônica presente nos anéis para a obtenção dos derivados não aromáticos, e por conseqüência da sua desidratação. Esta relação entre os efeitos dos grupamentos presentes nestes pirazois e a desidratação pode ser facilmente visualizada na **Tabela 17** abaixo, onde se determinou a carga média sobre cada átomo de nitrogênio das moléculas **3** através de cálculos de MO do tipo AM1.

Tabela 17. Carga de cada átomo determinado por cálculos de OM do tipo AM1 dos 4,5-diidropirazois **3**.



Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Comp.	N – 1	N – 2	(N – 1) – 3 a (N – 1)	(N – 2) – 3 a (N – 2)
3a	- 0,231	- 0,043	-	-
3b	- 0,203	- 0,033	0,028	0,010
3c	- 0,201	- 0,034	0,030	0,009
3d	- 0,178	- 0,019	0,053	0,024
3e	- 0,168	- 0,033	0,063	- 0,010
3f	- 0,241	0,005	- 0,010	- 0,048
3g	- 0,229	0,005	0,002	- 0,048
3h	- 0,261	- 0,035	- 0,030	- 0,008

Pelos dados da tabela, conseguimos explicar a estabilidade dos intermediários **3 f-h** dos isômeros 1,5, percebemos que os respectivos substituintes agem retirando

⁶¹ Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 11, 118;

densidade eletrônica sobre o átomo de nitrogênio, dado este verificado principalmente sobre o átomo de nitrogênio substituído. Os dados da **Tabela 17** indicam que o grupamento mais retirante é o CONH₂, seguido pelo PhF₅ e CO₂Me.

(ii) a transformação do grupamento triclorometil dos pirazóis

Embora a transformação do grupamento triclorometil em derivados carboxílicos em meio de ácido sulfúrico já tivesse sido reportado em 1975 para reações do cloral,⁶² o primeiro trabalho o qual apresenta a transformação do grupamento triclorometil associado a um heterociclo derivado foi reportado em 1986 por Spiegler e Götz.⁶³ Esta espécie de transformação sob condições moderadas, em grupamentos carboxílicos tem recebido especial atenção.^{64,21c} Isto é devido principalmente aos 3(5)-alcoxicarbonilpirazóis e seus derivados serem importantes intermediários na preparação de agroquímicos, microbiocidas, herbicidas,⁶⁵ reguladores do crescimento de plantas e protetores.⁶⁶

Em trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa^{67,21a,b} foram obtidas uma seqüência de misturas isoméricas de 3(5)-etoxicarbonilpirazóis em sínteses em um passo sob condições drásticas. Porém, neste procedimento apresentado o que temos são condições muito menos drásticas, que levam a síntese regioespecíficas, mantendo a configuração dos pirazóis precursores, por exemplo, a transformação dos pirazóis **4 a, b, d** se dá pela simples adição de álcool, levando de forma específica aos etoxi pirazóis correspondentes (**Esquema 38**). Diferente disto, é a obtenção do composto **5 e**, que também se dá de forma regioespecífica, mas no entanto sob condições mais drásticas (ver **Tabela 5**), isto deve-se a grande estabilidade do pirazol **4 e**, que é certamente o que primeiro se forma nesta reação.

⁶² Luknitskii, F. I. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 259;

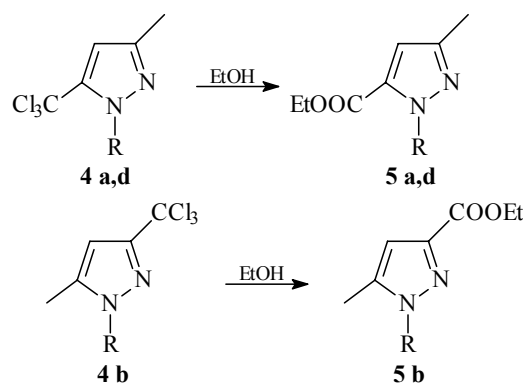
⁶³ Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, 69;

⁶⁴ Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959;

⁶⁵ (a) Moser, H.; Boehner, B.; Forey, W. *Eur. Pat. Appl. EP* 268 554; *Chem. Abstr.* **1988**, 110, 23879; (b) Ishii, T.; Shimotori, H.; Tanaka, Y.; Ishikawa, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 01168675; *Chem. Abstr.* **1989**, 112, 35854; (c) Okada, I.; Yoshida, K.; Sekine, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 02292263; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 185497;

⁶⁶ Sohn, E.; Handle, R.; Midenberger, H.; Buerstell, H.; Bauer, K.; Bieringer, H. *German Patent* 3633840; *Chem. Abstr.* **1988**, 110, 8202;

⁶⁷ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 249;



Subst.	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	<i>tert</i> -Bu	Ph	Ph-4NO ₂	PhF ₅	CO ₂ Me	CONH ₂

Esquema 38

Da mesma forma que a desidratação, a transformação do grupamento CCl_3 tem relação direta com o efeito dos substituintes presentes nestes pirazóis. No entanto, há uma necessidade maior de doação para que ocorra esta transformação, um caso típico que exemplifica isto, são os grupamentos CO_2Me e PhF_5 , que são capazes de sofrer desidratação, no entanto mesmo sob condições drásticas não sofrem transformação do grupamento triclorometila.

Esta transformação também está relacionada à densidade eletrônica disponível no anel, sendo necessária uma grande disponibilidade eletrônica, maior do que para ocorrer à desidratação. Como vimos anteriormente pirimidinas e seus tetrahydro derivados^{14c} e também pirimidinonas e seus derivados não aromáticos⁶⁰ até sofrem desidratação sob condições drásticas, no entanto não são capazes de sofrer transformação do grupamento triclorometila. Outros ciclos obtidos pelo grupo como benzodiazepines,⁶⁸ também são incapazes de sofrerem esta espécie de transformação.

⁶⁸ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9155;

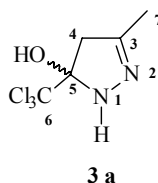
5 – PARTE EXPERIMENTAL

5.1- Procedimento experimental de síntese e identificação dos compostos

- I. Síntese dos 4,5-diidropirazóis **3 a, d**;
- II. Síntese do 4,5-diidropirazol **3 e**;
- III. Síntese dos 4,5-diidropirazóis **3 f-h**;
- IV. Síntese dos pirazóis **4 a, b, d**;
- V. Síntese do pirazol **4 e**;
- VI. Síntese dos pirazóis **4 f, g**;
- VII. Síntese dos carboxietilpirazóis **5 a, b, d**;
- VIII. Síntese dos carboxietilpirazóis **5 c, e**;

- I. Síntese dos 4,5-diidropirazóis **3 a, d**, procedimento experimental:

Em um balão de uma boca, foi colocado a 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-buten-2-ona (1 mmol, 0.217 g) em benzeno(10 mL). A esta solução, foi adicionada a respectiva hidrazina (1,2 mmol) sob banho de gelo (0 °C). Esta mistura foi agitada com auxílio de agitador magnético. Manteve-se desta forma por cerca de 30 minutos, então foi evaporado o solvente sob pressão reduzida. Este produto foi lavado com água (1 × 20 mL), posteriormente foi seco com sulfato de magnésio, seguido de uma filtração e nova evaporação do solvente sob pressão reduzida, onde foram obtidos os produtos desejados.



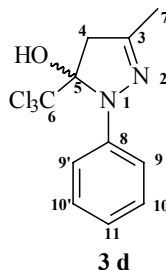
5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3 a**): C₅H₇Cl₃N₂O; p.m. 217.48; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H7**, 1.95 (s, 3 H); **H4**, 2.93 (d, 1 H, *J* = 18.4); **H4'**, 3.42 (d, 1 H, *J* = 18.4); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C7**, 15.7; **C4**, 47.6; **C6**, 100.9; **C5**, 152.6; **C3**, 128.2; Dados de Massa: 196 (M⁺ - H - H₂O, 87); 99 (100), 81 (M⁺ - CCl₃, 5); 69 (31); 57 (28);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 64; número de níveis duplamente ocupados: 32; carga do sistema: 0; total de orbitais: 51;

Energias e gradiente

Energia total: -59760.2841917 (kcal/mol); binding energia: -1615.1551097 (kcal/mol); energia atômica isolada: -58145.1290820 (kcal/mol); energia eletrônica: -264459.4508304 (kcal/mol); calor de formação: -23.4621097 (kcal/mol); gradiente: 0.0085366 (kcal/mol/Ang.); grupo pontual molecular: C1.



5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-fenilpirazol (**3 d**): C₁₁H₁₁Cl₃N₂O; p.m. 293,58; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H7**, 2.05 (s, 3 H); **H4**, 3.20 (d, 1 H, *J* = 18.1); **H4'**, 3.65 (d, 1 H, *J* = 18.0); **H9**, **H9'**, **H10**, **H10'**, **H11** 7.25-7.52 (m, 5 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C7**, 13.2; **C4**, 49.9; **C6**, 97.9; **C5**, 102.9; **C3**, 147.2; **C8**, **C9**, **C9'**, **C10**, **C10'**, **C11**, 129.3-128.3; Dados de Massa: 274 (M⁺ - H₂O, 100); 239 (40); 203 (65); 169 (32); 77 (81);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 92; número de níveis duplamente ocupados: 46; carga do sistema: 0; total de orbitais: 79;

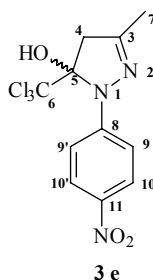
Energias e gradiente

Energia total: -78719.4980823 (kcal/mol); binding energia: -2806.3297203 (kcal/mol); energia atômica isolada: -75913.1683620 (kcal/mol); energia eletrônica: -458613.6688110 (kcal/mol); calor de formação: 19.1112797 (kcal/mol); gradiente: 0.0098187 (kcal/mol/Ang.); grupo pontual molecular: C1.

II. Síntese do 4,5-diidropirazol **3 e**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, foi colocada a 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-ona (1 mmol, 0.217 g) em CCl₄ (20 mL). A esta solução, foi adicionada a respectiva hidrazina (1,2 mmol, 0.184 g) sob banho de gelo (0 °C). Esta mistura foi agitada com auxílio de agitador magnético. Manteve-se desta forma por cerca de 30 minutos.

Posteriormente, foi retirado o banho de gelo e colocado a uma temperatura de 40 °C por mais 4 horas. Decorrido o tempo, o produto foi lavado com água (2 × 20 mL), posteriormente foi seco com sulfato de magnésio, seguido de uma filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida. Posteriormente recristalizou-se o produto com uma mistura de hexano/dicloro (1:0.2) a quente, onde foram obtidos os produtos desejados.



5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-fenil[4-nitro]pirazol (**3 e**):
 $C_{11}H_{10}Cl_3N_3O_3$; p.m. 338,57; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 1.95 (s, 3 H); **H4**, 3.18 (d, 1 H, $J = 19.1$); **H4'**, 3.46 (d, 1 H, $J = 19.0$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 15.4; **C4**, 49.0; **C6**, 93.0; **C5**, 106.7; **C3**, 150.4; **C8**, 121.0; **C9**, **C9'**, 118.; **C10**, **C10'**, 124.3; **C11**, 140.3; Dados de Massa: 319 ($M^+ - H_2O$, 100); 203 ($M^+ - (CCl_3 + H_2O)$, 58);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 108; número de níveis duplamente ocupados: 54; carga do sistema: 0; total de orbitais: 90;

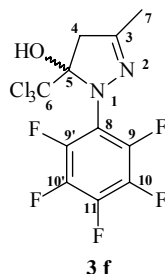
Energias e gradiente

Energia total: -97901.3906805 (kcal/mol); binding energia: -3004.1303865 (kcal/mol); energia atômica isolada: -94897.2602940 (kcal/mol); energia eletrônica: -581393.7478814 (kcal/mol); calor de formação: 1.3266135 (kcal/mol); gradiente: 0.0060959 (kcal/mol/Ång.); grupo pontual molecular: C1.

III. Síntese dos 4,5-diidropirazóis **3 f-h**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, colocou-se da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-ona (1 mmol, 0.217 g) em etanol (30 mL). A esta solução, foi adicionada a respectiva hidrazina (1,2 mmol). Esta mistura foi agitada com auxílio de agitador magnético. Posteriormente aqueceu-se a temperatura de 60 °C por 3 – 4 horas. Decorrido o tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, depois foi adicionado diclorometano,

então lavado com água (2×30 mL), seco com sulfato de magnésio, seguido de uma filtração e nova evaporação do solvente sob pressão reduzida. Depois estes compostos foram purificados por recristalização com hexano a quente.



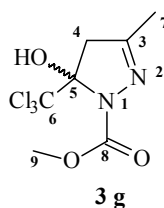
5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-pentafluorfenilpirazol (**3 f**): $C_{11}H_6Cl_3F_5N_2O$; p.m. 383,53; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 2.06 (s, 3 H); **H4**, 3.49 (d, 1 H, $J = 19.1$); **H4'**, 3.73 (d, 1 H, $J = 19.0$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 15.4; **C4**, 49.8; **C5**, 101.6; **C6**, 103.3; **C9**, **C9'**, 136.4 (m); **C10**, **C10'**, 138.9 (m); **C11**, 145.7 (m); **C8**, 148.2 (m); **C3**, 151.6; Dados de Massa: 364 (M^+ - OH, 8); 329 (100); 167 ($Ph(F)_5^+$);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 122; número de níveis duplamente ocupados: 61; carga do sistema: 0; total de orbitais: 94;

Energias e gradiente

Energia total: -133058.7502847 (kcal/mol); binding energia: -2849.0339477 (kcal/mol); energia atômica isolada: -130209.7163370 (kcal/mol); energia eletrônica: -754018.3128112 (kcal/mol); calor de formação: -189.6529477 (kcal/mol); gradiente: 0.0090045 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.



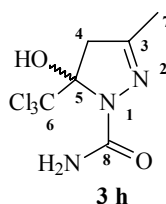
5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximetil (**3 g**): $C_7H_9Cl_3N_2O_3$; p.m. 275,51; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 2.02 (s, 3 H); **H4**, 3.20 (d, 1 H, $J = 18.8$); **H4'**, 3.44 (d, 1 H, $J = 18.9$); **H9**, 3.82; RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 15.6; **C4**, 49.6; **C9**, 53.6; **C5**, 100.3; **C6**, 103.6; **C3**, 155.0; **C8**, 156.5; Dados de Massa m/z (%): 157 (M^+ - CCl_3 , 100); 125 (M^+ - (CCl_3 + OH + Me), 92);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 86; número de níveis duplamente ocupados: 43; carga do sistema: 0; total de orbitais: 69;

Energias e gradiente

Energia total: -81069.7211077 (kcal/mol); binding energia: -2247.5459617 (kcal/mol); energia atômica isolada: -78822.1751460 (kcal/mol); energia eletrônica: -425172.1110339 (kcal/mol); calor de formação: -90.7509617 (kcal/mol); gradiente: 0.0081245 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.



5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida (**3 h**):
 $C_6H_8Cl_3N_3O_2$; p.m. 260.50; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 2.04 (s, 3 H); **H4**, 3.26 (d, 1 H, $J = 19.2$); **H4'**, 3.51 (d, 1 H, $J = 18.9$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 15.6; **C4**, 50.2; **C5**, 100.6; **C6**, 104.2; **C3**, 155.4; **C8**, 157.9; Dados de Massa m/z (%): 142 ($M^+ - CCl_3$, 10); 99 ($M^+ - CCl_3 - CONH_2$, 100);

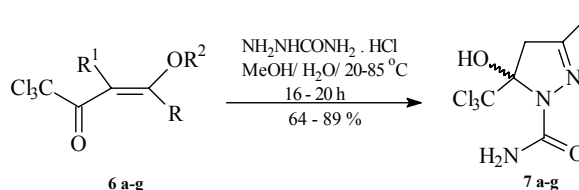
Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 80; número de níveis duplamente ocupados: 40; carga do sistema: 0; total de orbitais: 64;

Energias e gradiente

Energia total: -75189.2972388 (kcal/mol); binding energia: -2037.9142368 (kcal/mol); energia atômica isolada: -73151.3830020 (kcal/mol); energia eletrônica: -381546.1941436 (kcal/mol); calor de formação: -50.6702368 (kcal/mol); gradiente: 0.0088948 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.

Síntese publicada por Bonacorso e col.¹⁹



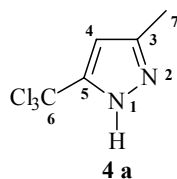
Comp. 6,7	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	H	Ph	<i>p</i> -MePh	<i>p</i> -BrPh	<i>p</i> -NO ₂ Ph
R¹	H	H	Me	H	H	H	H
R²	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me

Procedimento experimental:

A uma solução de 4-alcoxi-4-aril[alquil]-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona, 6 a-g, (5 mmols) em 6 mL de metanol, foi adicionada uma solução de cloreto de semicarbazida (5 mmols) em 2 mL de água a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 horas a 80-85 °C (**7 c-g**), 16 horas a 30-35 °C para o **7 a**, 17 horas a 50-55 °C para o **7 b**. O produto precipitou pela adição de 15 mL de água gelada a reação. Os cristais sólidos (**7 a-g**) foram filtrados e recristalizados em metanol.¹⁹

IV. Síntese dos pirazóis **4 a, b, d**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, foi colocado a 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-buten-2-ona (1 mmol, 0.217 g) em de tetracloreto de carbono (20 mL). A esta solução, foi adicionada a respectiva hidrazina (1,2 mmol), sob banho de gelo (0 °C). Esta mistura foi agitada com auxílio de agitador magnético. Posteriormente foi retirado o banho de gelo e deixou-se a temperatura ambiente por 1 – 3 horas. Decorrido o tempo, a mistura for lavada com água (2 × 30 mL), seca com sulfato de magnésio, seguido de uma filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida. Estes compostos foram obtidos em bons graus de pureza, sem a necessidade de purificação.



5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4 a**): C₅H₅Cl₃N₂; p.m. 199,46; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H7**, 2.42 (s, 3 H); **H4**, 6.48 (s, 1 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C7**, 11.1;

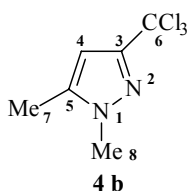
C4, 103.8; **C6**, 88.9; **C5**, 142.5; **C3**,153.5; Dados de Massa m/z (%): 196 (M^+ - H, 22); 127 (M^+ - Cl_2 , 63); 99 (100), 81 (M^+ - CCl_3 , 5); 69 (42); 57 (31);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 56; número de níveis duplamente ocupados: 28; carga do sistema: 0; total de orbitais: 45;

Energias e gradiente

Energia total: -51718.2393238 (kcal/mol); binding energia: -1388.2986538 (kcal/mol); energia atômica isolada: -50329.9406700 (kcal/mol); energia eletrônica: --205709.7623132 (kcal/mol); calor de formação: 39.6313462 (kcal/mol); gradiente: 0.0095111 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.



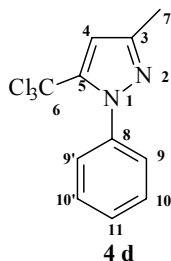
3-triclorometil-5-metil-1*H*-1-metilpirazol (**4 b**): $C_6H_7Cl_3N_2$; p.m. 213,49; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 2.26 (s, 3 H); **H8**, 3.79 (s, 3 H), **H4**, 6.35 (s, 1 H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 11.2; **C8**, 36.5; **C4**, 103.7; **C6**, 90.9; **C5**, 140.2; **C3**,153.3; Dados de Massa m/z (%): 212 (M^+ , 2); 179 (77); 177 (100);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 62; número de níveis duplamente ocupados: 31; carga do sistema: 0; total de orbitais: 51;

Energias e gradiente

Energia total: -55299.7757357 (kcal/mol); binding energia: -1658.0909777 (kcal/mol); energia atômica isolada: -53641.6847580 (kcal/mol); energia eletrônica: -239231.0430582 (kcal/mol); calor de formação: 44.9330223 (kcal/mol); gradiente: 0.0083785 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.



5-triclorometil-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**4 d**): C₁₁H₉Cl₃N₂; p.m. 275,56; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H7**, 2.32 (s, 3 H); **H4**, 6.66 (s, 1 H); **H9, H9', H10, H10', H11**, 7.53-7.42 (m, 5 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C7**, 13.3; **C6**, 86.9; **C4**, 108.6; **C10, C10'**, 128.4; **C9, C9'**, 128,6; **C11**, 129.38; **C8**, 140.0 **C5**, 147.2; **C3**, 145.0; Dados de Massa *m/z* (%): 274 (M⁺, 21); 239 (72); 203 (100); 169 (32); 77 (43);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

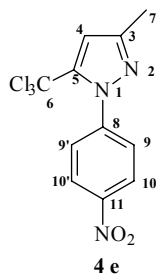
Número de elétrons: 84; número de níveis duplamente ocupados: 42; carga do sistema: 0; total de orbitais: 73;

Energias e gradiente

Energia total: -70676.2471515 (kcal/mol); binding energia: -2578.2672015 (kcal/mol); energia atômica isolada: -68097.9799500 (kcal/mol); energia eletrônica: -385537.8976443 (kcal/mol); calor de formação: 83.4107985 (kcal/mol); gradiente: 0.0042207 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.

V. Síntese do pirazol **4 e**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, foi colocado a 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-buten-2-ona (1 mmol, 0,217 g) em etanol (30 mL). A esta solução, foi adicionada a respectiva hidrazina (1,2 mmol, 0,184 g). Esta mistura foi agitada com auxílio de agitador magnético, e deixada por 3 horas a 60 °C. Decorrido o tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, então a mistura for lavada com água (2 × 30 mL), seca com sulfato de magnésio, seguido de uma filtração e evaporação do solvente sob pressão reduzida. Depois o produto foi recristalizado com hexano a quente, sendo obtido em alto grau de pureza.



5-triclorometil-3-metil-1*H*-feni[4-nitro]pirazol (**4 e**): C₁₁H₈Cl₃N₃O₂; p.m. 320,56; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H7**, 2.33 (s, 3 H); **H4**, 6.74 (s, 1 H); **H9, H9'**, 7.77 (d, 2 H, *J* = 7.2); **H10, H10'**, 8.33 (d, 2 H, *J* = 7.1); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C7**, 13.3; **C6**,

86.4; **C4**, 109.9; **C9**, **C9'**, 124.0; **C10**, **C10'**, 129.0; **C8**, 145.3; **C11**, 145.5; **C5**, 148.6; **C3**, 147.8; Dados de Massa m/z (%): 319 (M^+ , 18); 284 (58); 203 (- CCl_3 , 100);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

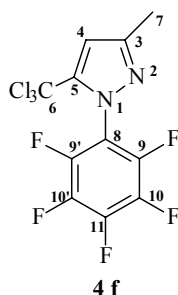
Número de elétrons: 100; número de níveis duplamente ocupados: 50; carga do sistema: 0; total de orbitais: 84;

Energias e gradiente

Energia total: -89834.9671540 (kcal/mol); binding energia: -2752.8952720 (kcal/mol); energia atômica isolada: -87082.0718820 (kcal/mol); energia eletrônica: -503587.9079531 (kcal/mol); calor de formação: 88.7987280 (kcal/mol); gradiente: 0.0061773 (kcal/mol/Å); grupo pontual molecular: C_{1s} .

VI. Síntese dos pirazóis **4 f**, **g**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, foi colocado o respectivo 4,5-diidropirazol (**4 f**, **g**, 1 mmol), sendo o sistema foi resfriado a aproximadamente 0 °C com auxílio de um banho de gelo. Posteriormente foi adicionado H_2SO_4 (3 mL, 96%). Esta mistura foi agitada com auxílio de um agitador magnético (ca. de 30 minutos) a esta temperatura. Então o banho de gelo foi retirado a temperatura ambiente sob agitação por mais 4 – 8 horas. Decorrido o tempo foi adicionada água (ca. de 100 mL), e dicloro metano (20 mL), sendo que as fases foram separadas com auxílio de um funil de separação. A parte orgânica (dissolvido em CH_2Cl_2) foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se os compostos desejados em alto grau de pureza.



5-triclorometil-3-metil-1*H*-1-pentafluorfenilpirazol (**4 f**): $C_{11}H_4Cl_3F_5N_2$; p.m. 265,51; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 2.33 (s, 3 H); **H4**, 6.73 (s, 1 H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 13.4; **C6**, 85.7; **C4**, 109.7; **C9**,**C9'**, 136.4 (m); **C10**, **C10'**, 138.8

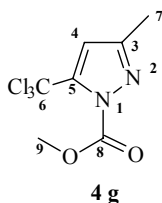
(m); **C11**, 143.8 (m); **C8**, 146.3 (m); **C5**, 150.3; **C3**, 146.7; Dados de Massa m/z (%): 364 (M^+ , 3); 329 (100); 275 (21); 167 (22); 117 (23);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 114; número de níveis duplamente ocupados: 57; carga do sistema: 0; total de orbitais: 88;

Energias e gradiente

Energia total: -125014.0407885 (kcal/mol); binding energia: -2619.5128635 (kcal/mol); energia atômica isolada: -122394.5279250 (kcal/mol); energia eletrônica: -666625.0395024 (kcal/mol); calor de formação: -123.8948635 (kcal/mol); gradiente: 0.0051209 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.



5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol-1-carboximetil (**4 g**): $C_7H_7Cl_3N_2O_2$; p.m. 257,50; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) – **H7**, 2.31 (s, 3 H); **H9**, 4.08 (s, 3 H); **H4**, 6.80 (s, 1 H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – **C7**, 13.6; **C9**, 55.1; **C6**, 86.3; **C4**, 113.9; **C5**, 148.7; **C3**, 147.3; **C8**, 150.4; Dados de Massa m/z (%): 256 (M^+ , 12); 221 (100); 177 (73); 99 (46); 73 (34);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 78; número de níveis duplamente ocupados: 39; carga do sistema: 0; total de orbitais: 63;

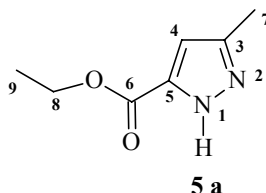
Energias e gradiente

Energia total: -73018.8928476 (kcal/mol); binding energia: -2011.9061136 (kcal/mol); energia atômica isolada: -71006.9867340 (kcal/mol); energia eletrônica: -353960.2971035 (kcal/mol); calor de formação: -18.8741136 (kcal/mol); gradiente: 0.0087256 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.

VII. Síntese dos carboxietilpirazóis **5 a, b, d**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, foi colocado o respectivo pirazol (**5 a, b, d**, 1 mmol). Posteriormente foi adicionado etanol (20 mL, previamente purificado). A mistura

reacional foi agitada com auxílio de um agitador magnético por 1 minuto a 8 horas de acordo com o pirazol (**5 a** por 1 minuto; **5 b** por 10 minutos; **5 d** por 8 horas) a temperatura ambiente. Posteriormente foi retirado o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o respectivos compostos 6 em altos graus de pureza.



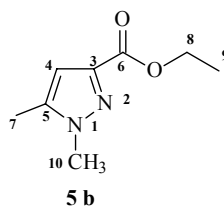
5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-pirazol (**5 a**): C₇H₁₀N₂O₂; p.m. 154,16; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) — **H9**, 1.32 (t, 3 H, J = 7.1); **H7**, 2.35 (s, 3 H); **H8**, 4.32 (q, 2 H, J = 7.2); **H4**, 6.55 (s, 1 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – C₉, 11.0; C₇, 14.0; C₈, 60.6; C₄, 106.9; C₅, 142.1; C₃ 142.2; C₆, 162.2 ; Dados de Massa *m/z* (%): 154 (M⁺, 48); 126 (M⁺ - Et, 46); 109 (M⁺ - OEt, 100); 82 (M⁺ - COOEt, 22); 52 (43);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 60; número de níveis duplamente ocupados: 30; carga do sistema: 0; total de orbitais: 54;

Energias e gradiente

Energia total: -48139.7839559 (kcal/mol); binding energia: -2094.1619879 (kcal/mol); energia atômica isolada: -46045.6219680 (kcal/mol); energia eletrônica: -226242.2715986 (kcal/mol); calor de formação: -31.7939879 (kcal/mol); gradiente: 0.0058659 (kcal/mol/Ang); grupo pontual molecular: C1.



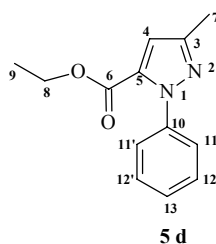
3-etoxicarbonil-5-metil-1*H*-1-metilpirazol (**5 b**): C₈H₁₂N₂O₂; p.m. 168,19; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H7**, 1.29 (t, 3 H, J = 7.1); **H6**, 2.21 (s, 3 H); **H10**, 3.76 (s, 3 H); **H8**, 4.29 (q, 2 H, J = 7.0); **H4**, 6.47 (s, 1 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – C₉, 11.4; C₆, 162.4; C₁₀, 36.7; C₈, 60.6; C₄, 108.1; C₅, 139.9; C₃, 142.0; C₇, 14.1; Dados de Massa *m/z* (%): 168 (M⁺, 13); 123 (M⁺ - OEt, 100); 96 (M⁺ - COOEt, 32); 56 (21);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 66; número de níveis duplamente ocupados: 33; carga do sistema: 0; total de orbitais: 60;

Energias e gradiente

Energia total: -51719.3650130 (kcal/mol); binding energia: -2361.9989570 (kcal/mol); energia atômica isolada: -49357.3660560 (kcal/mol); energia eletrônica: -258806.7774145 (kcal/mol); calor de formação: -24.5369570 (kcal/mol); gradiente: 0.0082857 (kcal/mol/Å); grupo pontual molecular: C1.



5-etoxicarbonil-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**5 d**): C₁₃H₁₄N₂O₂; p.m. 230,26; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H9**, 1.21 (t, 3 H, J = 7.2); **H7**, 2.31 (s, 3 H); **H8**, 4.21 (q, 2 H, J = 7.2); **H4**, 6.80 (s, 1 H); **H11**, **H11'**, **H12**, **H12'**, **H13**, 7.40-7.53 (m, 5H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C9**, 13.2; **C7**, 13.9; **C8**, 60.9; **C4**, 108.5; **C5**, 140.2; **C3**, 144.9; **C6**, 159.6; **C10**, **C11**, **C11'**, **C12**, **C12'**, **C13**, 125.9 – 129.4; Dados de Massa *m/z* (%): 230 (M⁺, 100); 201 (M⁺ - Et, 36); 185 (M⁺ - OEt, 62); 158 (M⁺ - COOEt, 26); 117 (29); 77 (Ph⁺, 53); 51 (28);

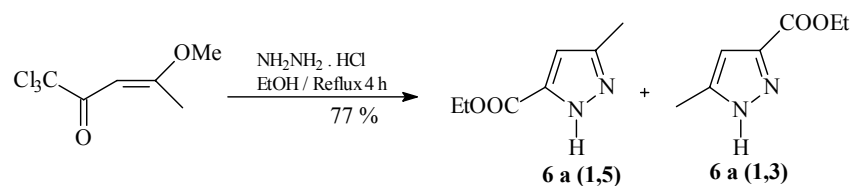
Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 88; número de níveis duplamente ocupados: 44; carga do sistema: 0; total de orbitais: 82;

Energias e gradiente

Energia total: -67092.5592859 (kcal/mol); binding energia: -3278.8980379 (kcal/mol); energia atômica isolada: -63813.6612480 (kcal/mol); energia eletrônica: -414332.2155162 (kcal/mol); calor de formação: 17.2179621 (kcal/mol); gradiente: 0.0044529 (kcal/mol/Å); grupo pontual molecular: C1.

Procedimento experimental apresentado por Martins e col.



Procedimento Experimental:

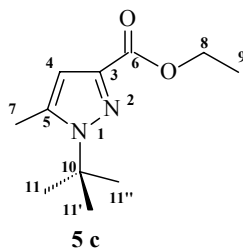
A uma solução de hidrazina (0.82 g, 12 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionada a 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-ona (2.175 g, 10 mmol), rapidamente a temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob refluxo por 4 horas (78 °C). O excesso de hidrazina foi filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi extraído em CH_2Cl_2 , e a solução foi lavada com HCl 0.1 N (3×15 mL), então com água (15 mL) e seco durante a noite (Na_2CO_3). Depois o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado em uma mistura hexano/acetato (1:1).^{20, 69}

Dados experimentais, Ref. 20 e 21.

VIII. Síntese dos carboxietilpirazóis **5 c**, **e**, procedimento experimental

Em um balão de uma boca, foi colocada a 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-ona (1 mmol, 0.217 g) em etanol (30 mL). A mistura foi agitada com auxílio de um agitador magnético, ainda foi adicionada a respectiva hidrazina (1,2 mmol). Para a síntese do composto **5 c**, ainda foi adicionada piridina (1,2 mmol, 0,120 g) como base. Posteriormente deixou-se a temperatura de 80 °C por 48 horas, para a síntese do composto **5 c**, e 70 °C por 18 horas, para a síntese do composto **5 e**. Decorrido o tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Posteriormente foi adicionado diclorometano (20 mL), então a mistura foi lavada com água (2×30 mL), seca com sulfato de magnésio, filtrada, sendo então novamente evaporado o solvente sob pressão reduzida.

⁶⁹ Martins, M. A. P.; Freitag, R.; da Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 217.



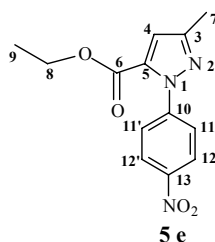
5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (**5 c**): C₁₁H₁₈N₂O₂; p.m. 210,27; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H8**, 4.35 (q, 2 H, *J* = 7.2); **H11**, **H11'**, **H11''**, 1.66 (s, 9 H); **H9**, 1.36 (t, 3 H, *J* = 7.2); **H7**, 2.46 (s, 3 H); **H4**, 6.54 (s, 1 H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C8**, 60.9; **C9**, 14.3; **C11**, **C11'**, **C11''**, 29.7; **C7**, 14.6; **C10**, 61.1; **C4**, 111.0; **C5**, 139.2; **C3**, 140.2; **C6**, 162.8; Dados de Massa *m/z* (%): 275 (M⁺, 100); 250 (12); 230 (M⁺ - OEt, 18); 187 (M⁺ - (OEt + Me), 19); 169 (53); 109 (32); 76 (35); 50 (28);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 84; número de níveis duplamente ocupados: 42; carga do sistema: 0; total de orbitais: 78;

Energias e gradiente

Energia total: -62489.1700843 (kcal/mol); binding energia: -3196.5717643 (kcal/mol); energia atômica isolada: -59292.5983200 (kcal/mol); energia eletrônica: -383727.4016915 (kcal/mol); calor de formação: -33.8277643 (kcal/mol); gradiente: 0.0063647 (kcal/mol/Å); grupo pontual molecular: C1.



5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-1-fenil[4-nitro]pirazol (**5 e**): C₁₄H₁₇N₃O₄; p.m. 291,30; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) – **H8**, 4.28 (q, 2 H, *J* = 7.2); **H9**, 1.30 (t, 3 H, *J* = 7.2); **H7**, 2.17 (s, 3 H); **H4**, 6.87 (s, 1 H); **H12**, **H12'**, 7.63 (d, 2 H, *J* = 7.0); **H11**, **H11'**, 8.31 (d, 2 H, *J* = 7.0); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – **C8**, 61.4; **C9**, 13.3; **C7**, 14.0; **C4**, 113.7; **C11**, **C11'**, 123.9; **C10**, 123.9; **C12**, **C12'**, 126.3; **C13**, 134.1; **C5**, 145.0; **C3**, 150.4;

C6, 159.0; Dados de Massa m/z (%): 275 (M^+ , 100); 250 (12); 230 (M^+ - Oet, 18); 187 (M^+ - (Oet, Me), 19); 169 (53); 109 (32); 76 (35); 50 (28);

Dados de Cálculos Semiempíricos do tipo AM1:

Número de elétrons: 104; número de níveis duplamente ocupados: 52; carga do sistema: 0; total de orbitais: 93;

Energias e gradiente

Energia total: -86257.1605501 (kcal/mol); binding energia: -3459.4073701 (kcal/mol); energia atômica isolada: -82797.7531800 (kcal/mol); energia eletrônica: -526868.8644800 (kcal/mol); calor de formação: 16.7246299 (kcal/mol); gradiente: 0.0087041 (kcal/mol/Ång); grupo pontual molecular: C1.

5.2- Reagentes

Com exceção dos reagentes preparados e mencionados no trabalho de dissertação, todos os demais reagentes e solventes empregados são comerciais.

5.3- Equipamentos

Foram utilizados alguns equipamentos disponíveis na Central Analítica do Departamento de Química da UFSM e do NUQUIMHE: Espectrômetro de Ressonância Magnética Multi-Nuclear, 400 MHz Bruker DPX 400; Espectrômetro de Ressonância Magnética Multi-Nuclear, 200 MHz Bruker DPX 200; Workstation DELL Precision 330, 1.4 GHz com impressora; Índice de Refração; Cromatógrafo Hewlett Packard à Gás HP 6890 acoplado à Espectrômetro de Massas HP (GC-MS), e Workstation Pentium; Aparelho de ponto de fusão Kofler Reichert-Thermovar.

5.4- Espectroscopia de Massas

Os espectros de massas e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao detector de massas seletivo HP 5963, tipo de coluna HP 5 ms, diâmetro interno 0,32 mm e fase estacionária, 0,25 Å. Onde foram obedecidos os seguintes parâmetros para a rampa de aquecimento: 50 °C para o primeiro minuto; e, logo após, 10 °C/mim até atingir os 280 °C, patamar de temperatura em que a amostra permaneceu por 6 minutos. E então os espectros foram adquiridos.

5.5- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e bidimensional do tipo HMBC foram obtidos em Espectrômetros Bruker DPX 400.

Os espectro de ^1H foram adquiridos em espectrômetros Bruker DPX 400, à 400,13 MHz em tubos de 5 mm, temperatura de 303 K (CDCl_3), lock interno pelo ^2D ; tempo de aquisição 3,9 s; largura de pulso de 9,9 μs ; janela espectral 965 Hz/ponto, número de varreduras 8, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada em $\pm 0,01$ ppm.

Os espectros de ^{13}C foram adquiridos em espectrômetros Bruker DPX 400, à 100 MHz em tubos de 5 mm, temperatura de 303 K (CDCl_3), lock interno pelo ^2D ; tempo de aquisição 2,8 s; largura de pulso de 19,5 μs ; janela espectral 5000 Hz/ponto, número de varreduras 2000-20000, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,179994. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada em $\pm 0,01$ ppm.

Os espectros bidimensionais do tipo HMBC foram adquiridos em espectrômetros Bruker DPX 400 à 100 MHz em F1 (^{13}C) e 400 MHz em F2 (^1H), em tubos de 5 mm, temperatura de 303 K (CDCl_3), lock interno pelo ^2D ; tempo de aquisição 2,8 s. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada em $\pm 0,01$ ppm.

5.6 – Cálculos semiempíricos do tipo AM1

Uma série de trabalhos⁷⁰ foram desenvolvidos a partir de dados quantitativos fornecidos por modelos de mecânica quântica molecular. Desta forma muitos químicos se utilizam destes dados em práticas experimentais, em particular em melhoramento de reações químicas e análises de mecanismos reacionais.

No entanto, muitas espécies de cálculos, como por exemplo, do tipo *ab-initio*, que se utilizam destas equações provenientes da mecânica quântica, necessitam de um tempo computacional muito elevado, sendo por isto pouco útil, ainda mais quando se tem moléculas grandes. Algumas outras metodologias, como os semiempíricos, por aproximações feitas nestas equações, diminuem o tempo computacional, no entanto, tem o inconveniente de diminuir a precisão dos dados. Ainda assim, estes últimos são de grande utilidade para a obtenção de alguns dados que facilitam a química sintética.

Os cálculos de OM (orbital molecular), foram feitos pelo método semiempírico Austin Model 1 (AM1), implementado no pacote HyperChem 7.01 (2002), utilizando uma workstation Pentium III Dell, associado com uma impressora HP 720 C. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar nenhum parâmetro, trazendo assim todos os valores de suas variáveis em seu equilíbrio. O protocolo para a minimização de energia emprega o algoritmo Polak-Ribiere, conjugado a um método gradiente. A conversão ao um mínimo local é conseguida quando a energia do gradiente

⁷⁰ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Ame. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902;

$e < 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$. Os dados apresentados são referentes a mínimos globais, ou seja, o menor mínimo local.

6 – CONCLUSÕES

(i) As reações de ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pente-2-ona com hidrazinas monossubstituídas (RNHNH₂, onde R = H, Me, *tert*-Bu, Ph, Ph(F)₅, Ph-4-NO₂, CO₂Me e CONH₂) foram avaliadas, variando as condições reacionais (tempo, temperatura, solvente), sendo obtido pirazóis e derivados de forma regioespecífica;

(ii) Existe uma relação entre a preparação dos 4,5-diidropirazóis intermediários e os efeitos químicos dos N-substituintes presentes nas hidrazinas (R = H, Ph, Ph(F)₅, Ph-4-NO₂, CO₂Me e CONH₂), não sendo possível isolar os intermediários quando os substituintes possuíam caráter doador (R = Me, *tert*-butil);

(iii) Esses intermediários (4,5-diidropirazóis) se formam de modo regioespecífico, possibilitando repassar esta característica aos respectivos pirazóis através de reações de desidratação (R = CO₂Me, Ph(F)₅);

(iv) Alguns pirazóis foram obtidos também de forma regioespecífica em apenas um passo reacional (R = H, Me, Ph, Ph-4-NO₂) a partir do precursor **1**;

(v) Alguns grupamentos com efeitos doadores (R = Me, *tert*-butil) sofreram inversão isomérica determinada por modificação da nucleofelicidade dos nitrogênios das respectivas hidrazinas;

(vi) Cálculos de Orbitais Moleculares foram importantes na previsão da termodinâmica reacional, predizendo a estabilidade dessas moléculas, indicando que essas reações, sob as condições testadas, são controladas termodinamicamente (com exceção dos R = Me e *tert*-butil);

(vii) Esses cálculos se mostraram ineficientes na previsão de quais nitrogênios do 1,2-dinucleofilo reagiria com quais carbonos do 1,3-dieletrófilo pelos coeficientes de HOMO e LUMO desses reagentes respectivamente;

(viii) N-substituintes com capacidade de drenar a densidade eletrônica dos 4,5-diidropirazóis dificultaram a desidratação destes compostos ($R = \text{Ph}(\text{F})_5$ e CO_2Me). Ainda, outros facilitam, possibilitando a formação em um passo dos respectivos pirazóis ($R = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, \text{Ph-4-NO}_2$);

(viii) Esses efeitos dos N-substituintes são importantes na transformação do grupo triclorometil dos pirazóis em grupamentos carboxietil ocorrendo a mesma variação encontrada para desidratação de acordo com os efeitos químicos. No entanto substituintes fortemente retiradores ($R = \text{Ph}(\text{F})_5$ e CO_2Me) impossibilitaram essa transformação, identificando a grande importância dos efeitos provenientes desses para essas reações de hidrolise;

ANEXO 1

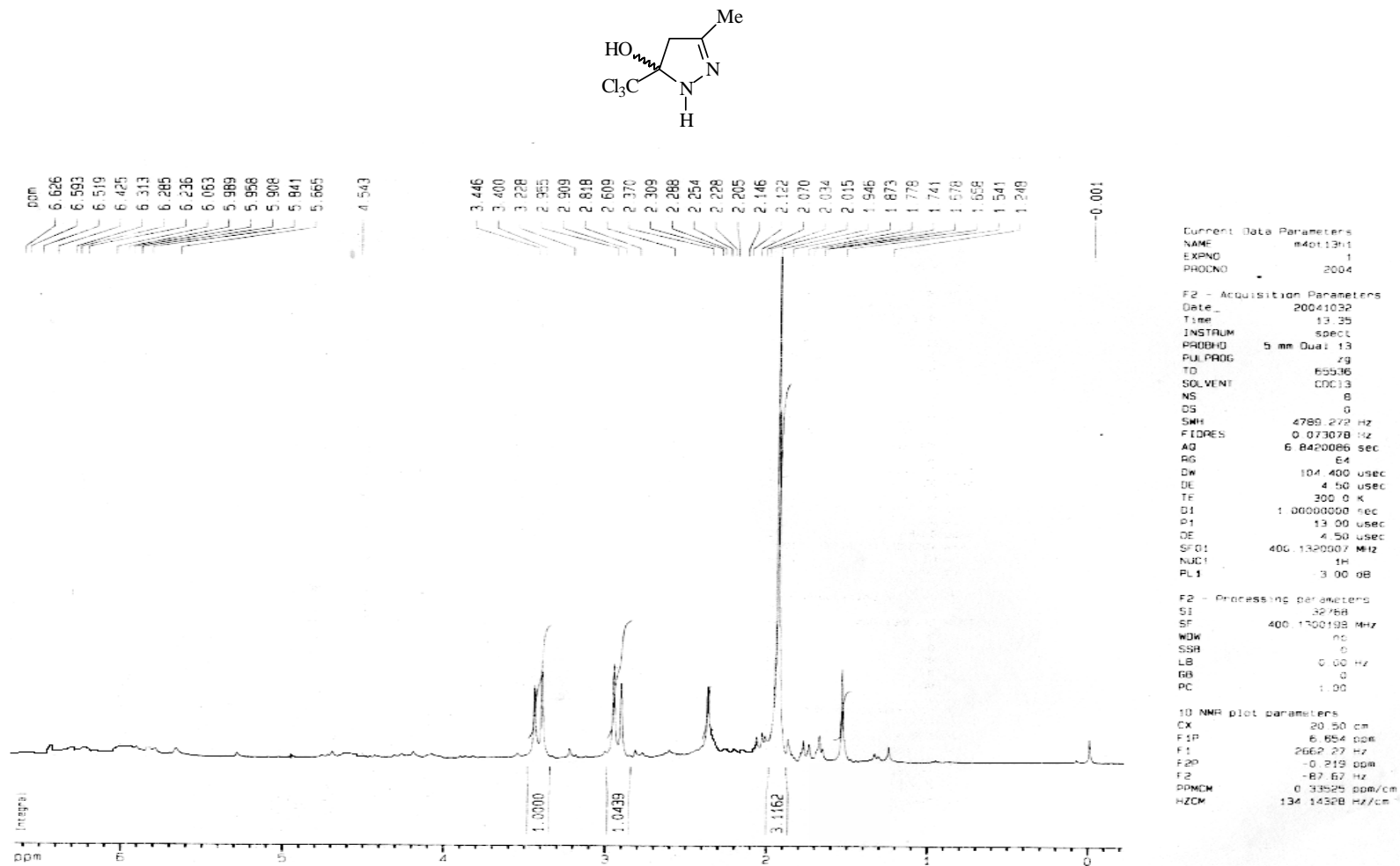


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**3a**) a 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

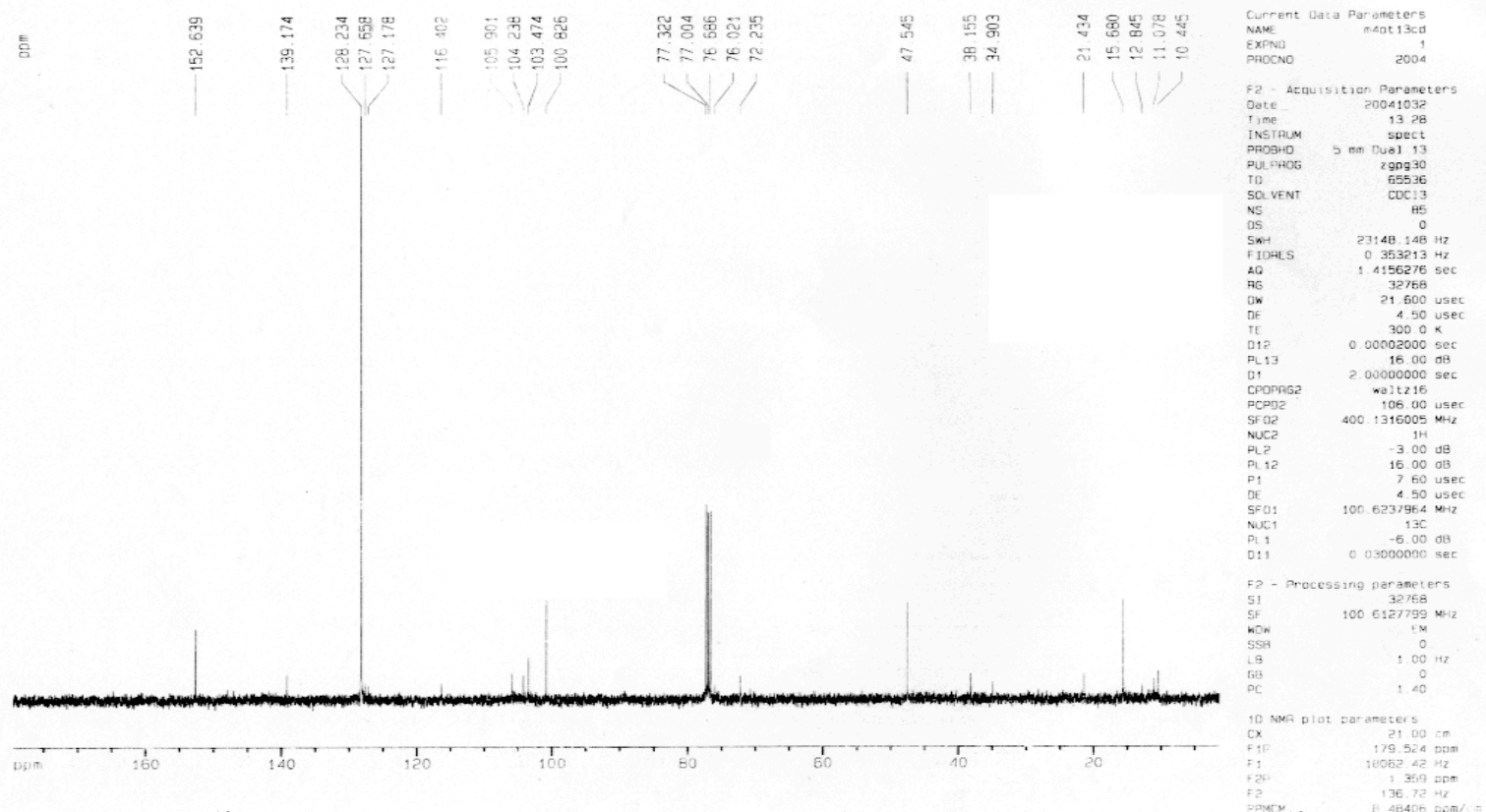
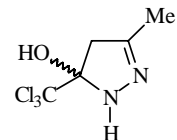


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol (**3a**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

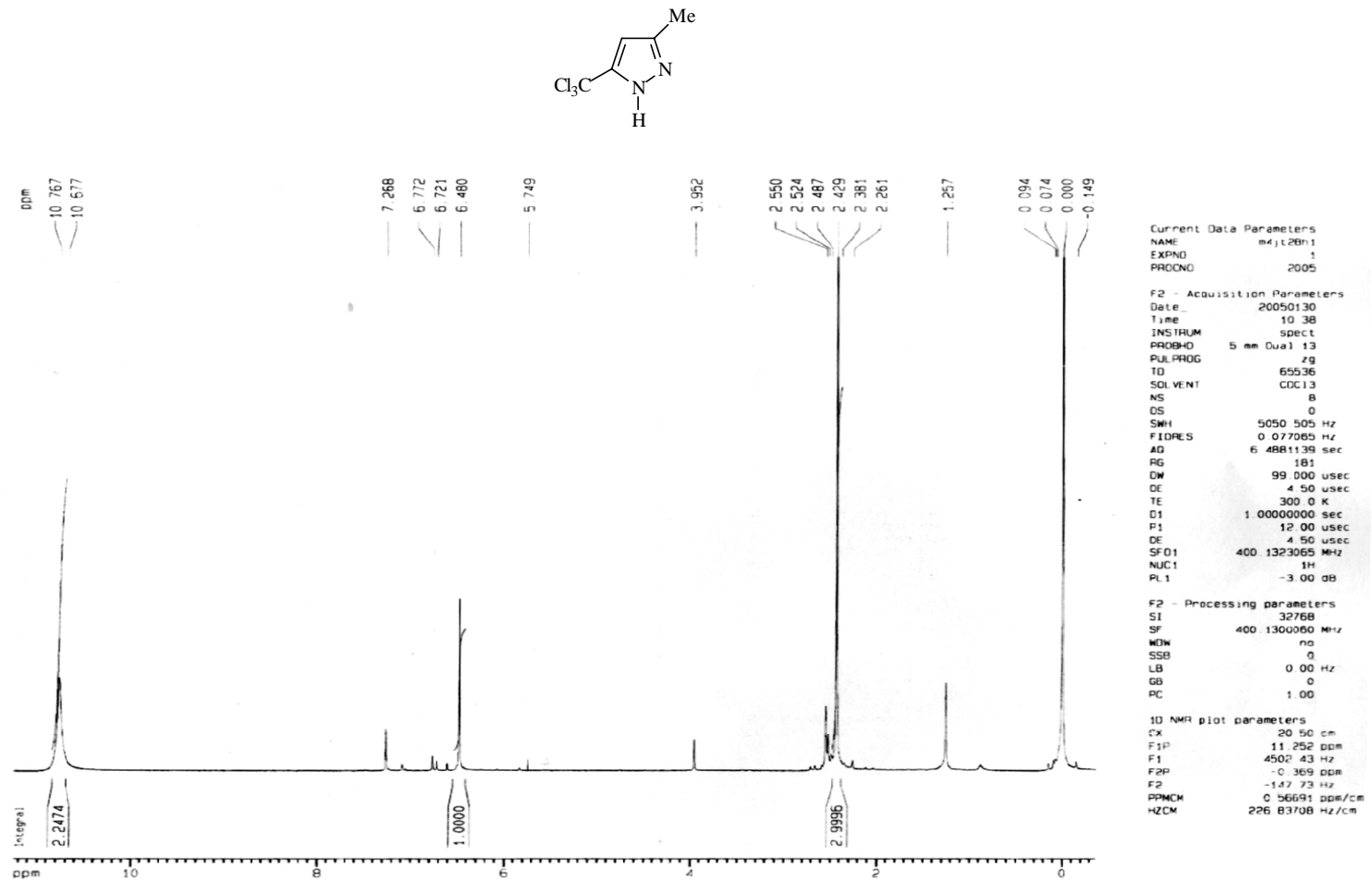


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol (**4a**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

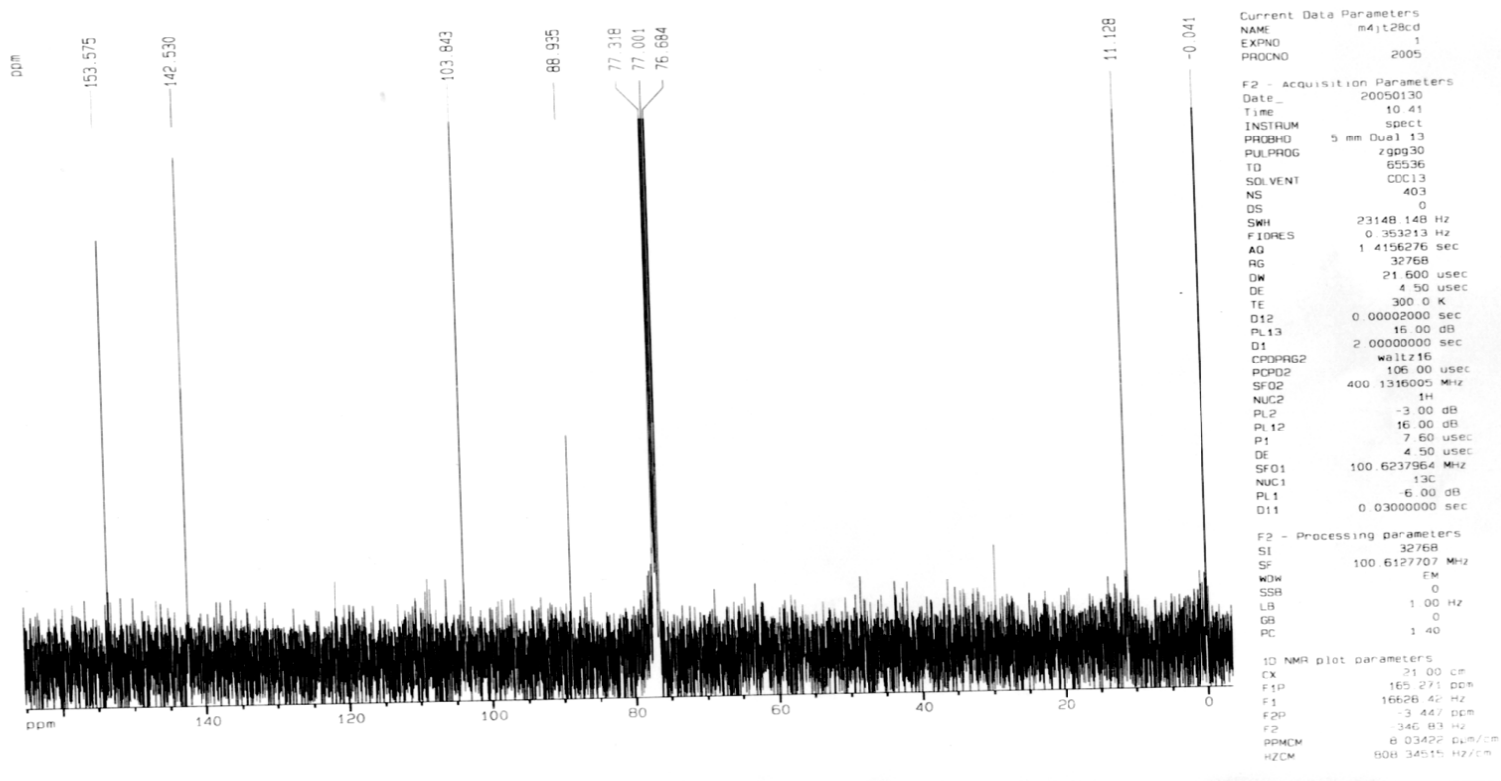
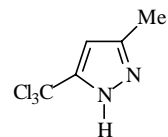


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1H-pirazol (**4a**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

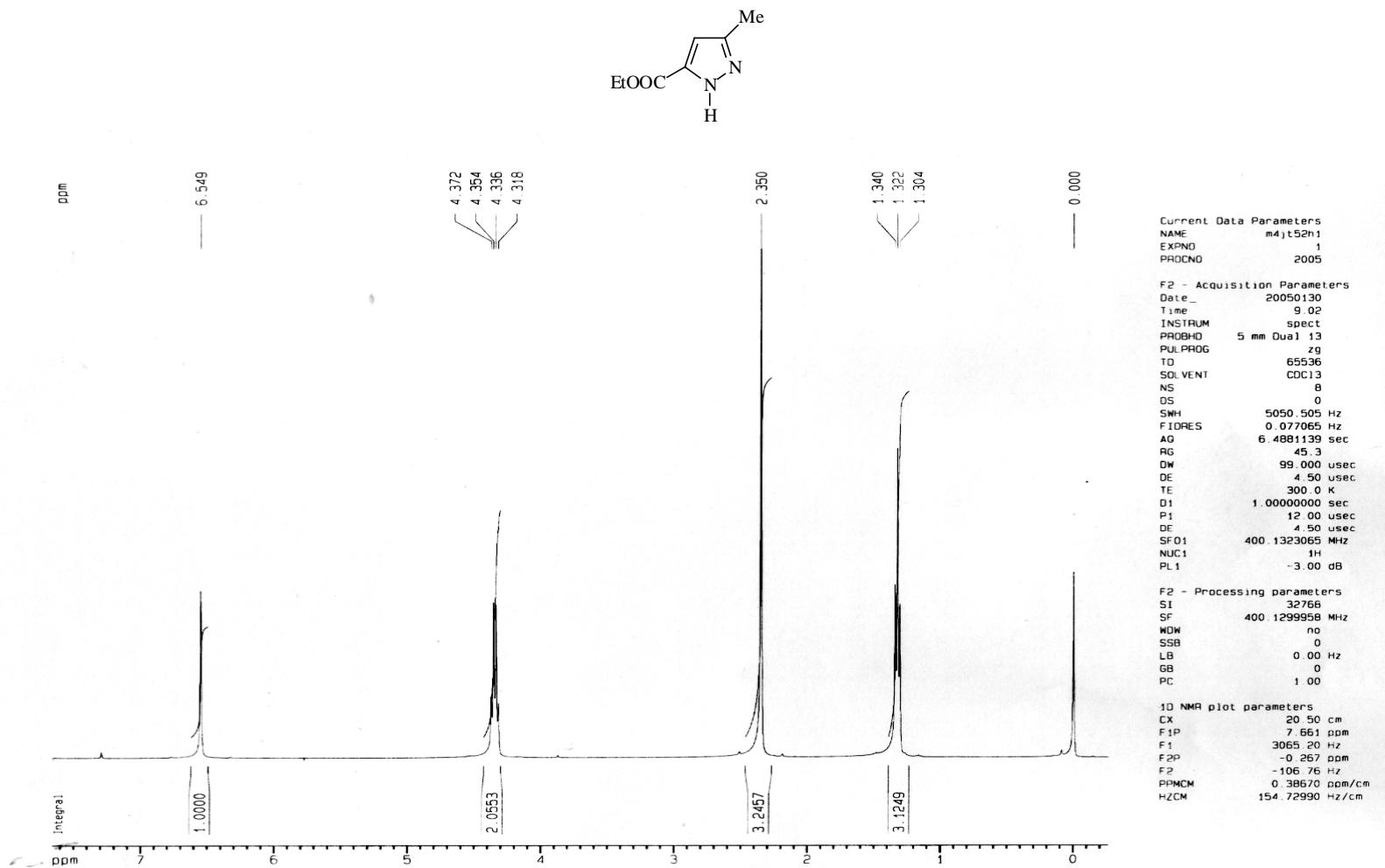


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-pirazol (**5a**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

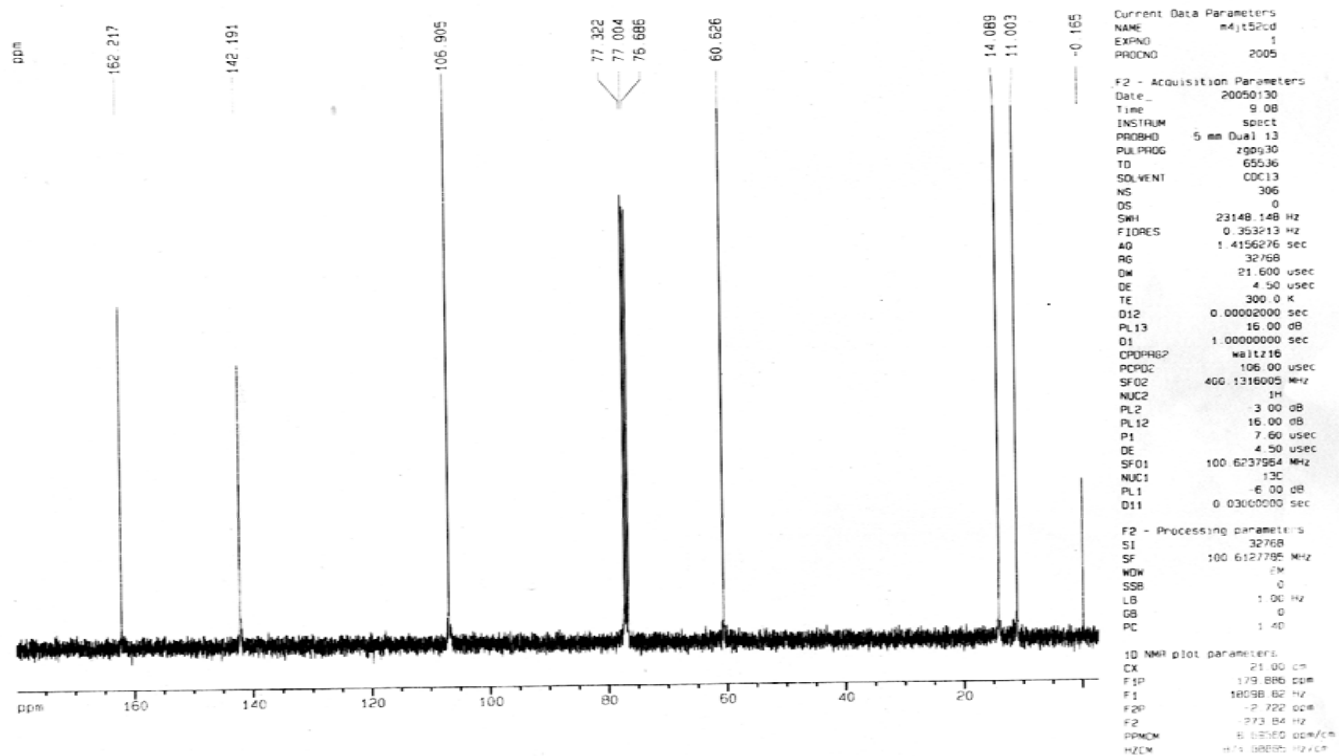
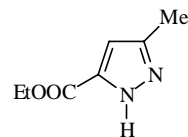


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C 5-etoxicarbonil-3-metil-1H-pirazol (**5a**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

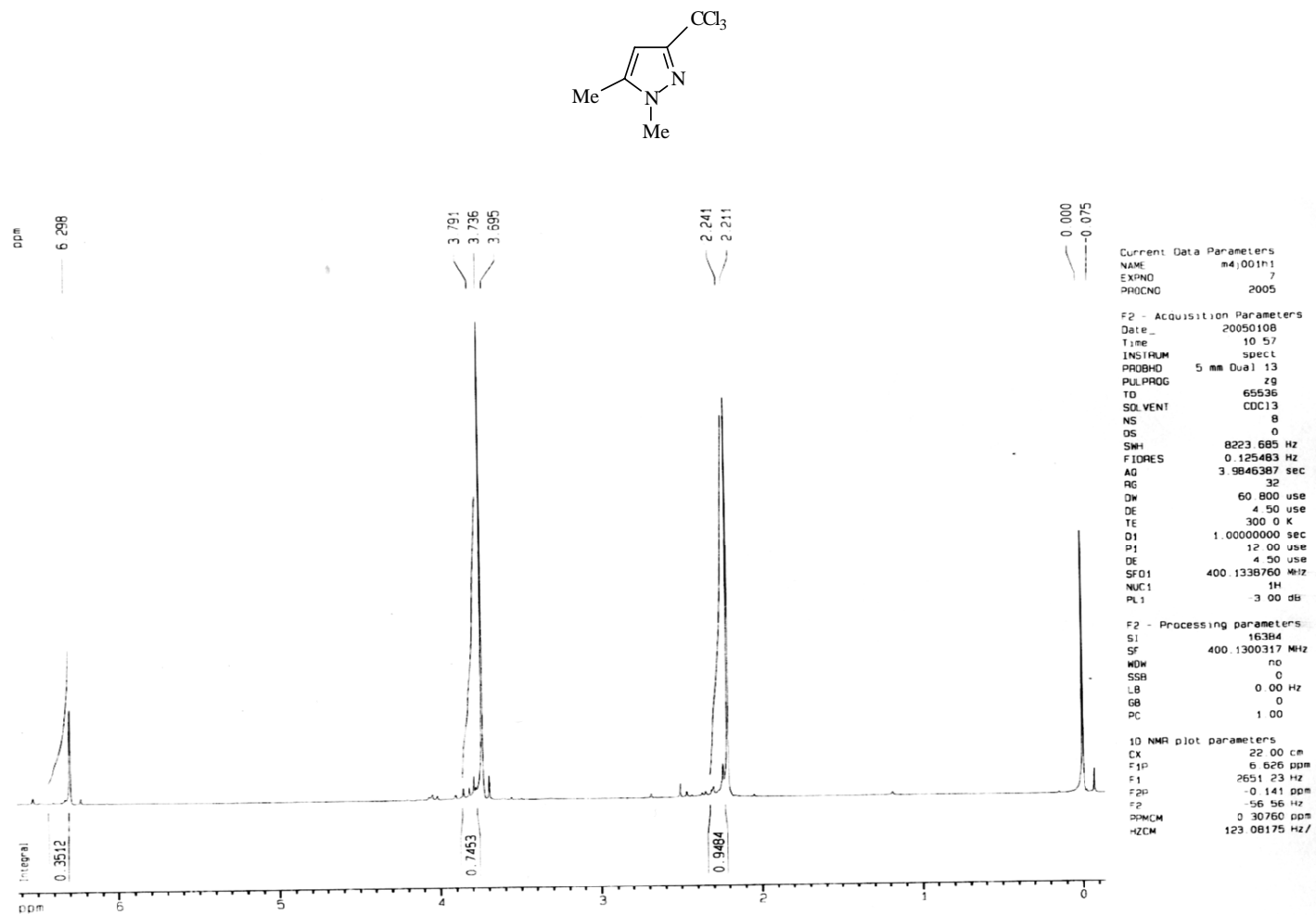


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do 3-triclorometil-5-metil-1H-1-metilpirazol (**4b**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

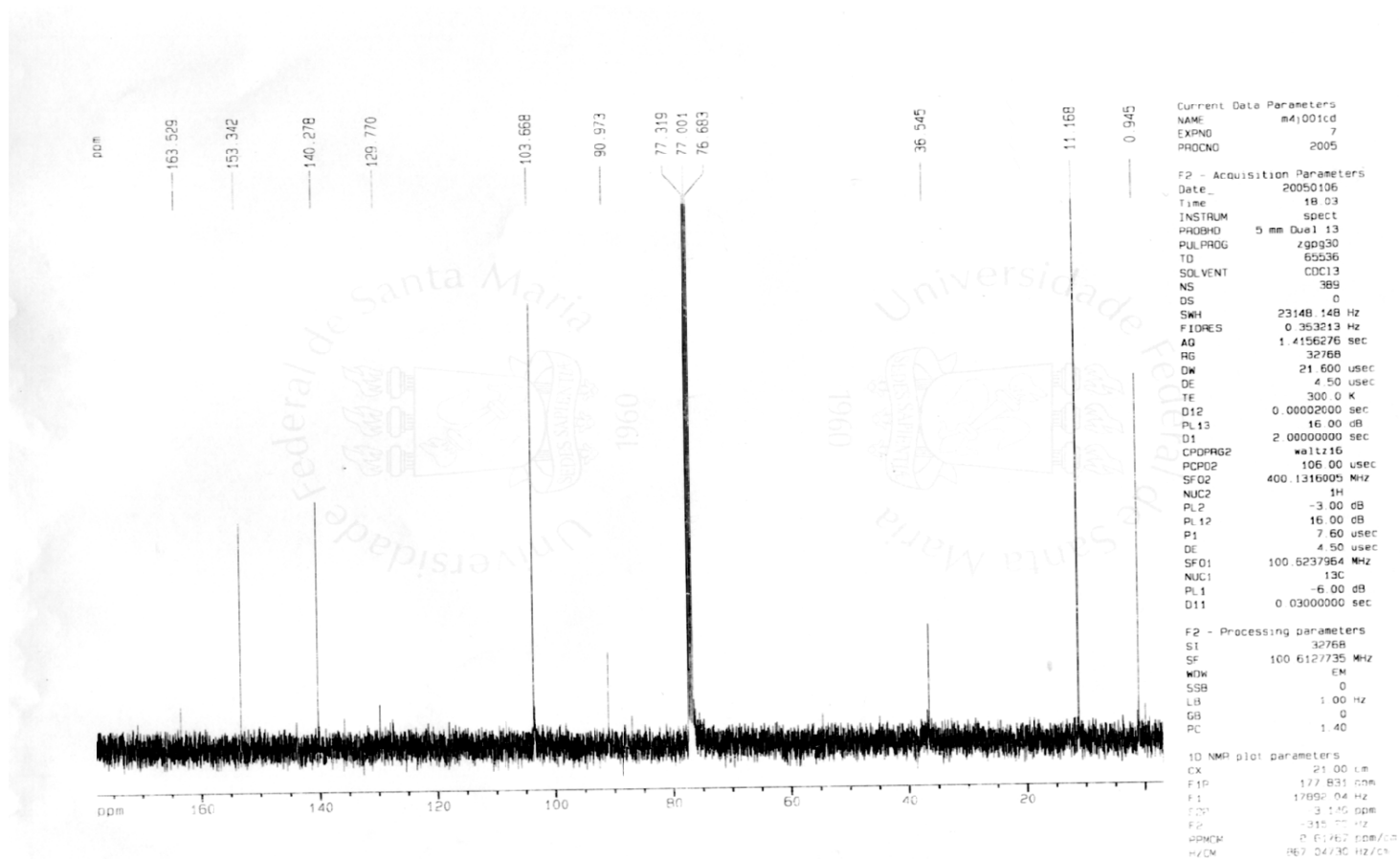
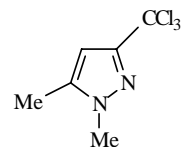


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-triclorometil-5-metil-1H-1-metilpirazol (**4b**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

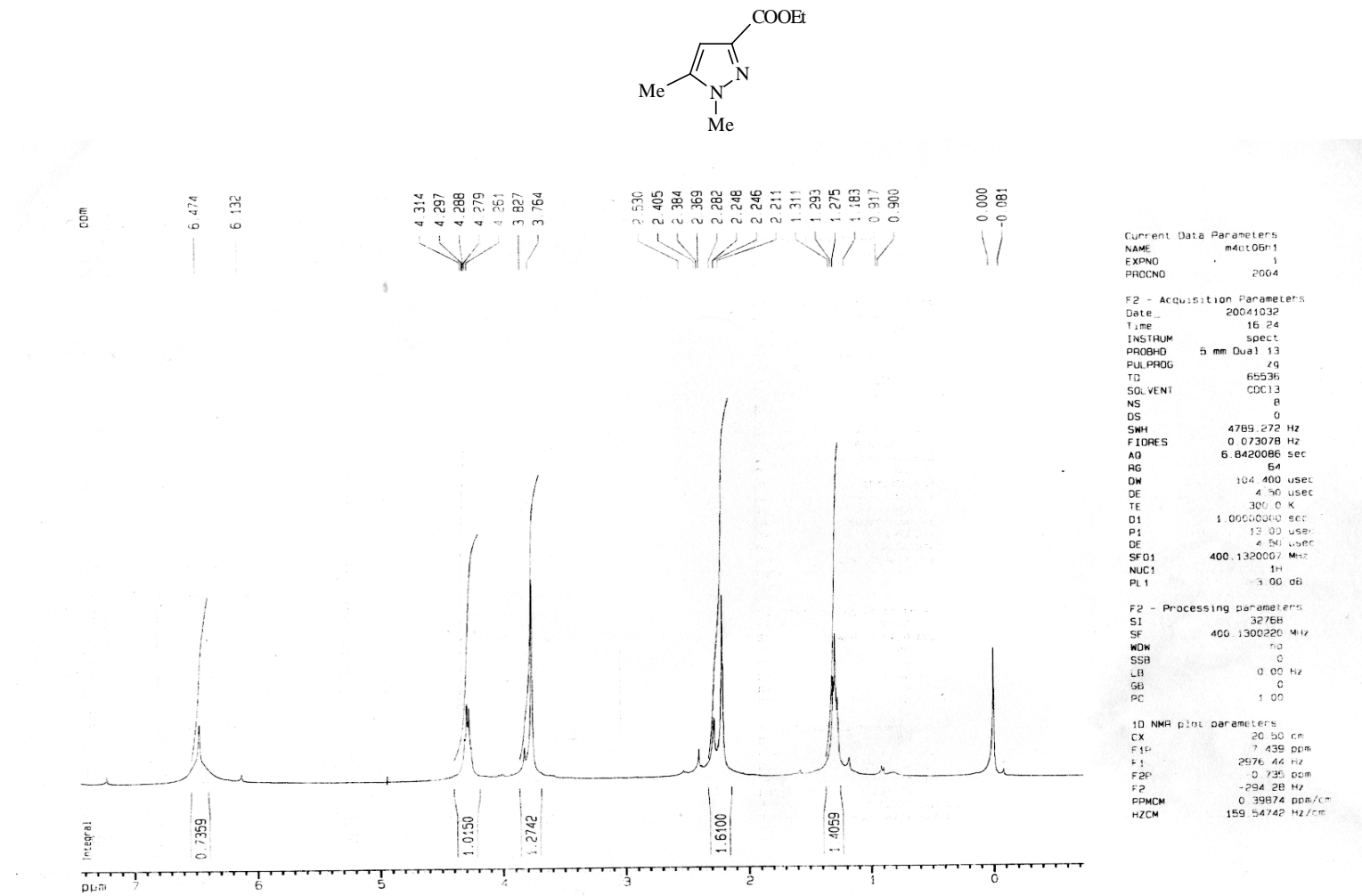


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-1H-pirazol (**5b**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

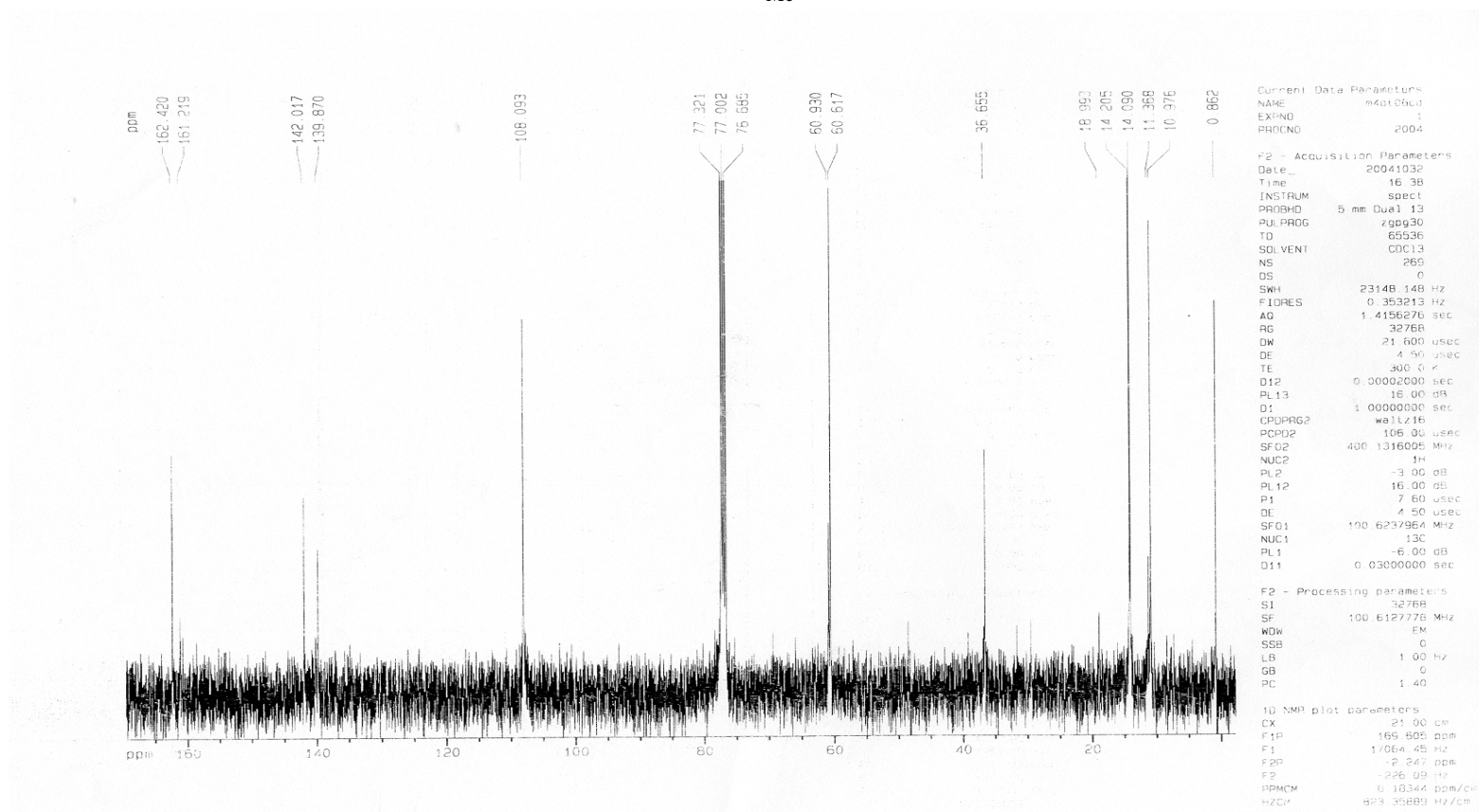
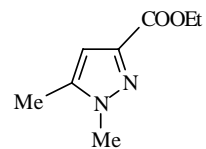


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-etoxicarbonil-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**5b**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

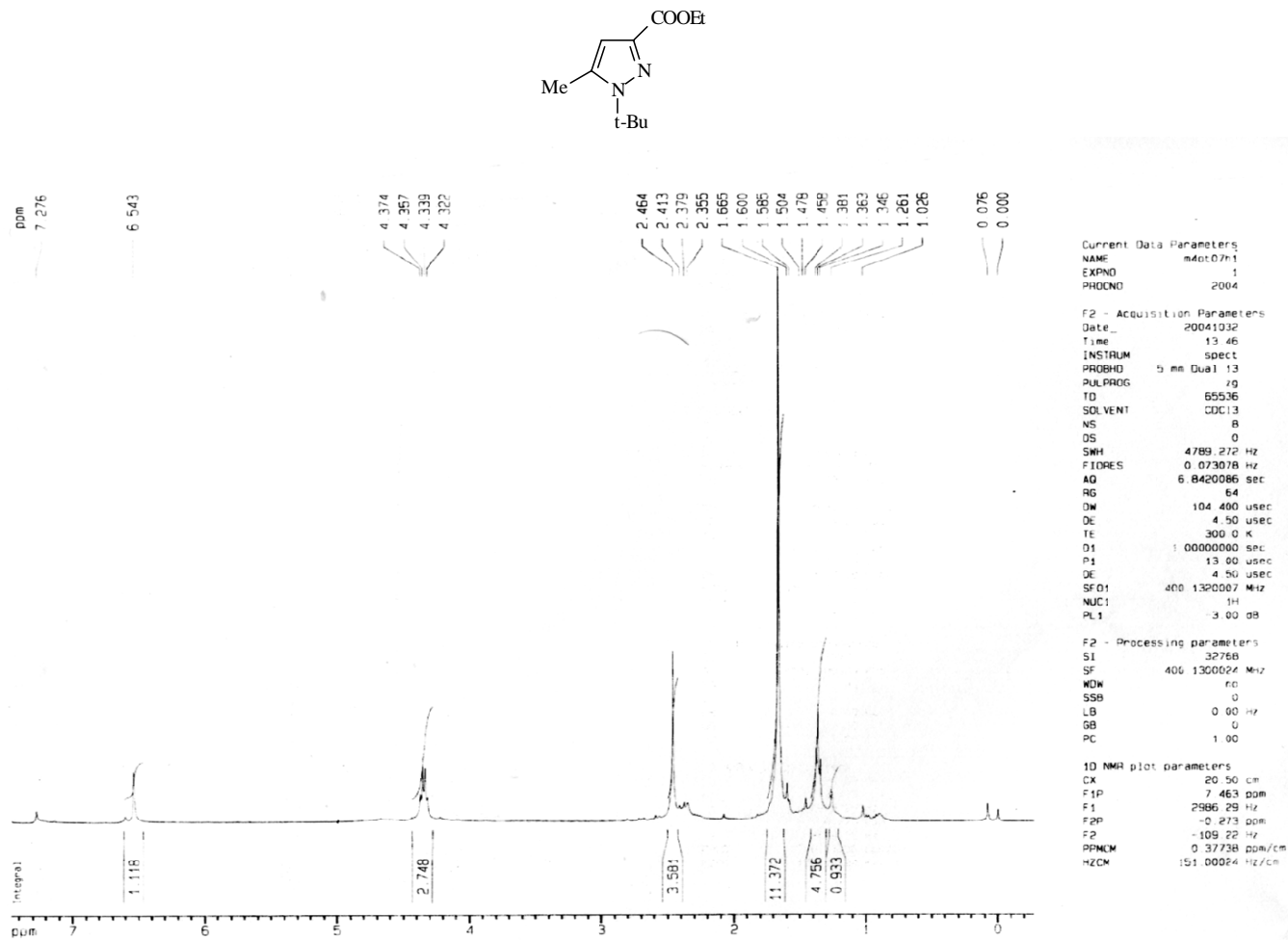


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (**5c**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

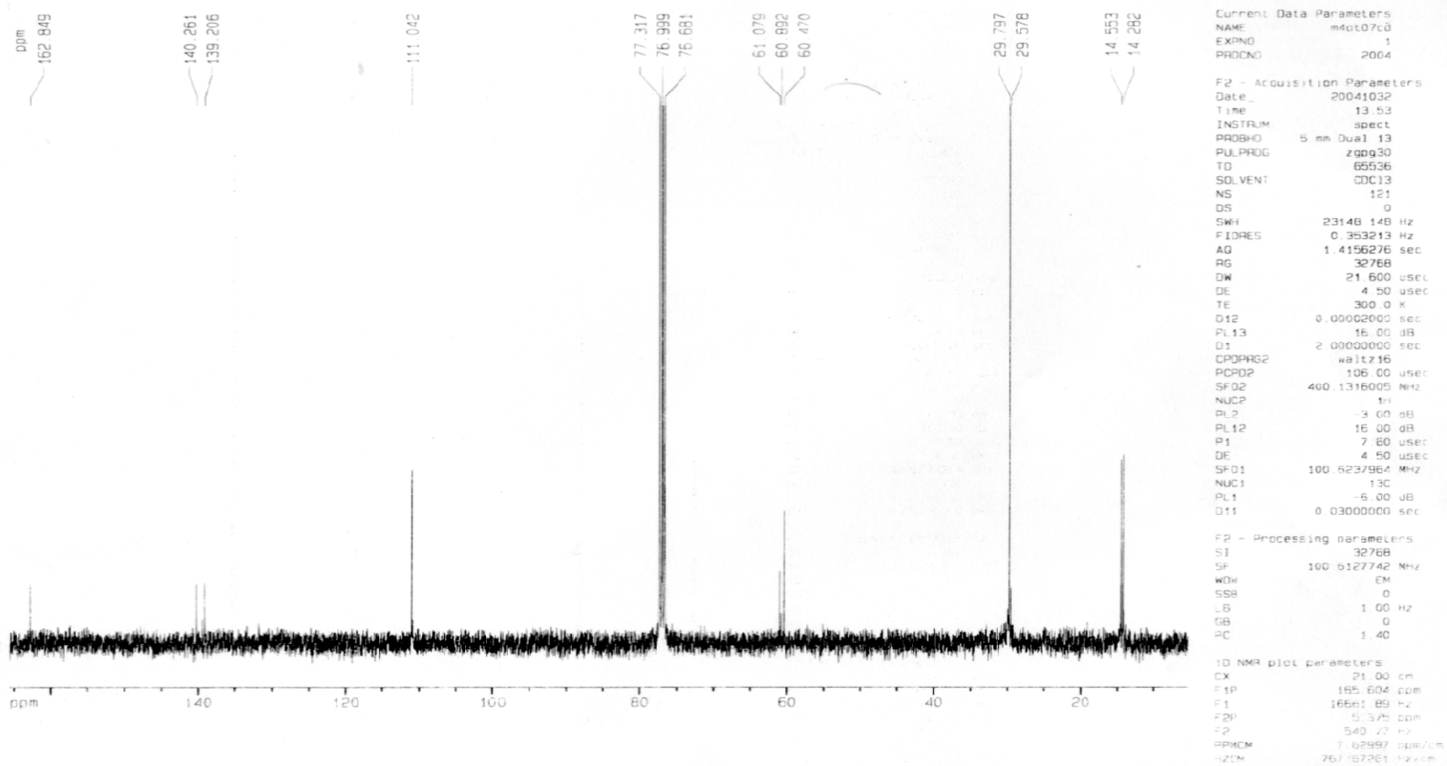
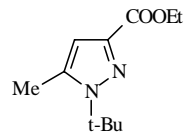


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (**5c**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

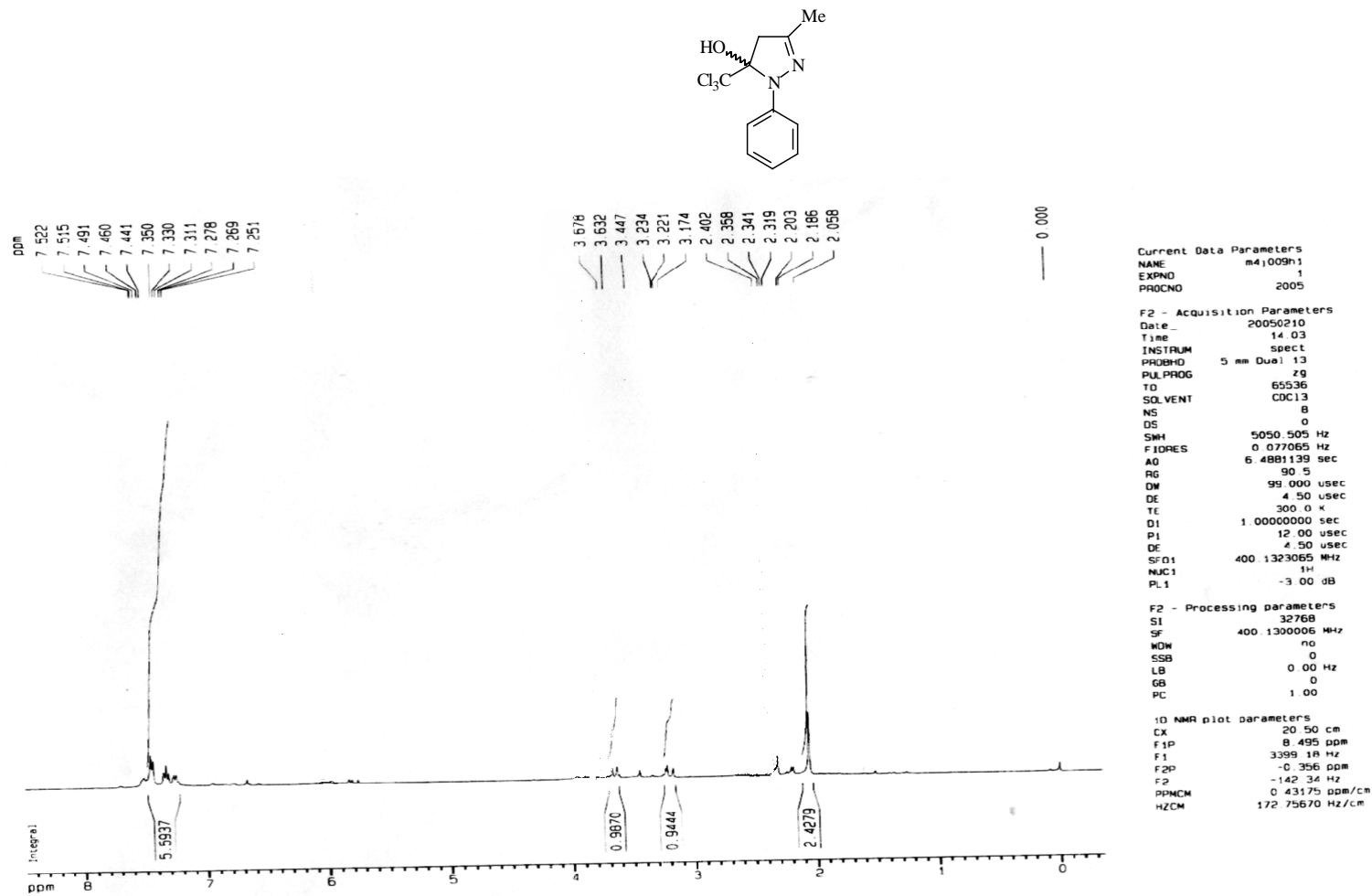


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-fenilpirazol (**3d**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

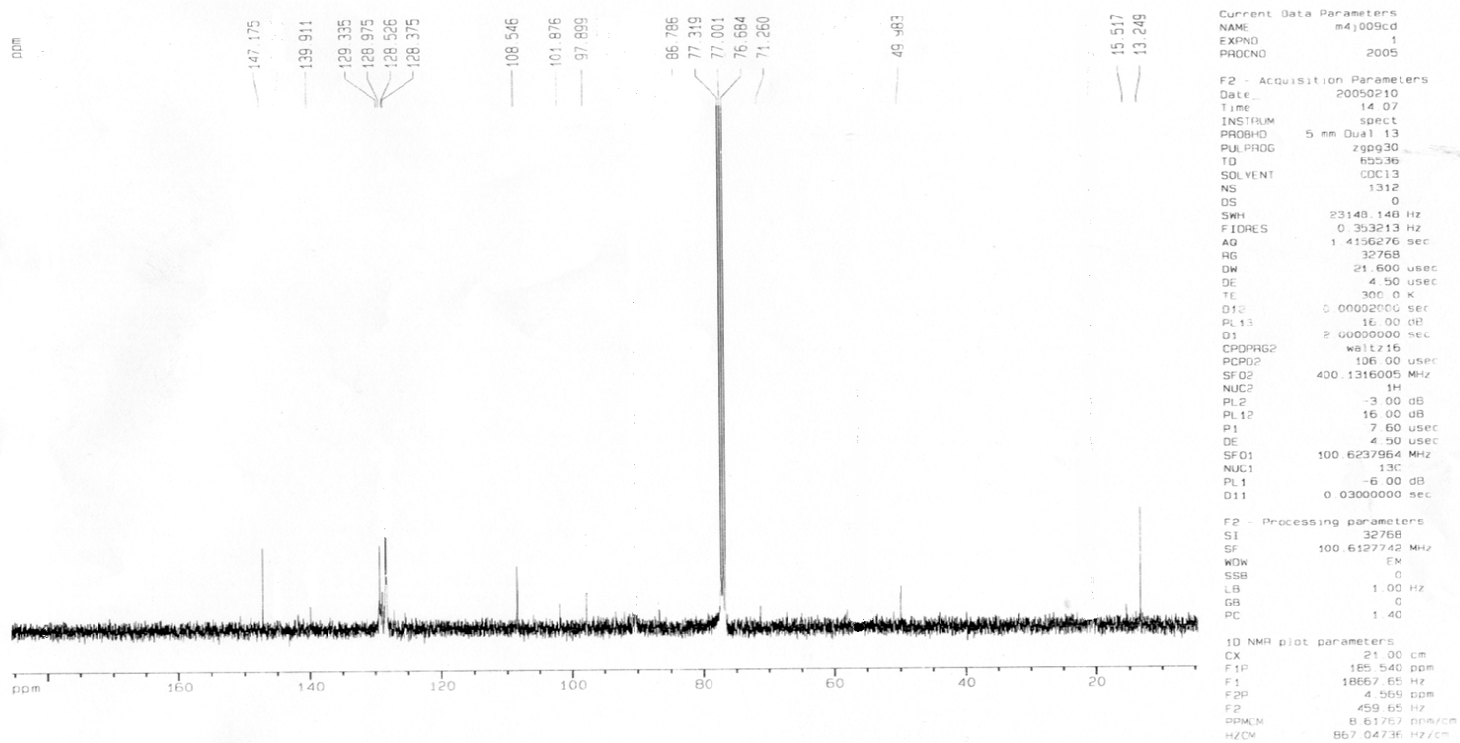
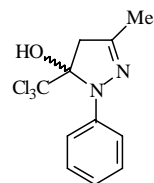


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-fenilpirazol (**3d**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0,5 M em CDCl_3 / TMS;

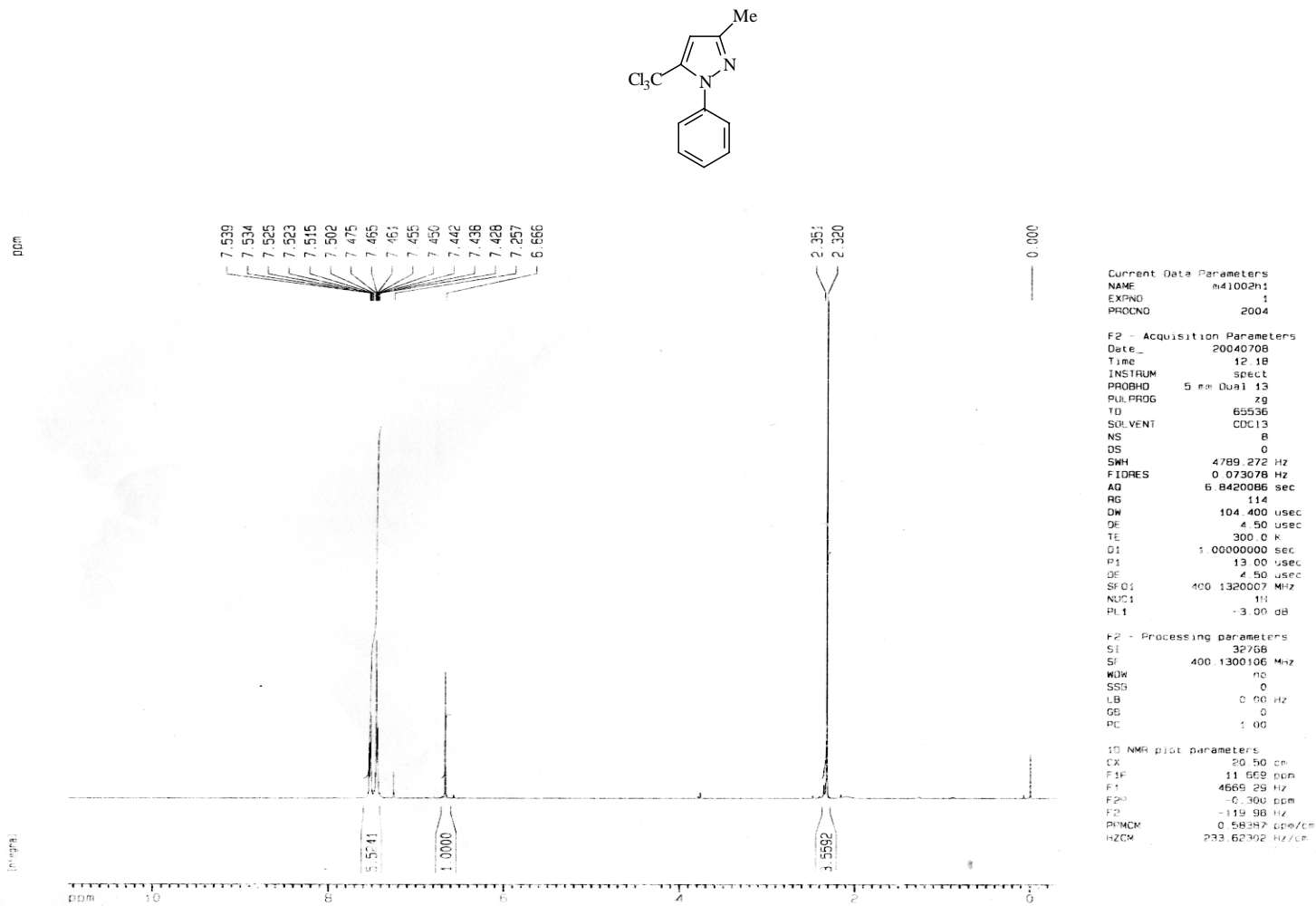


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**4d**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

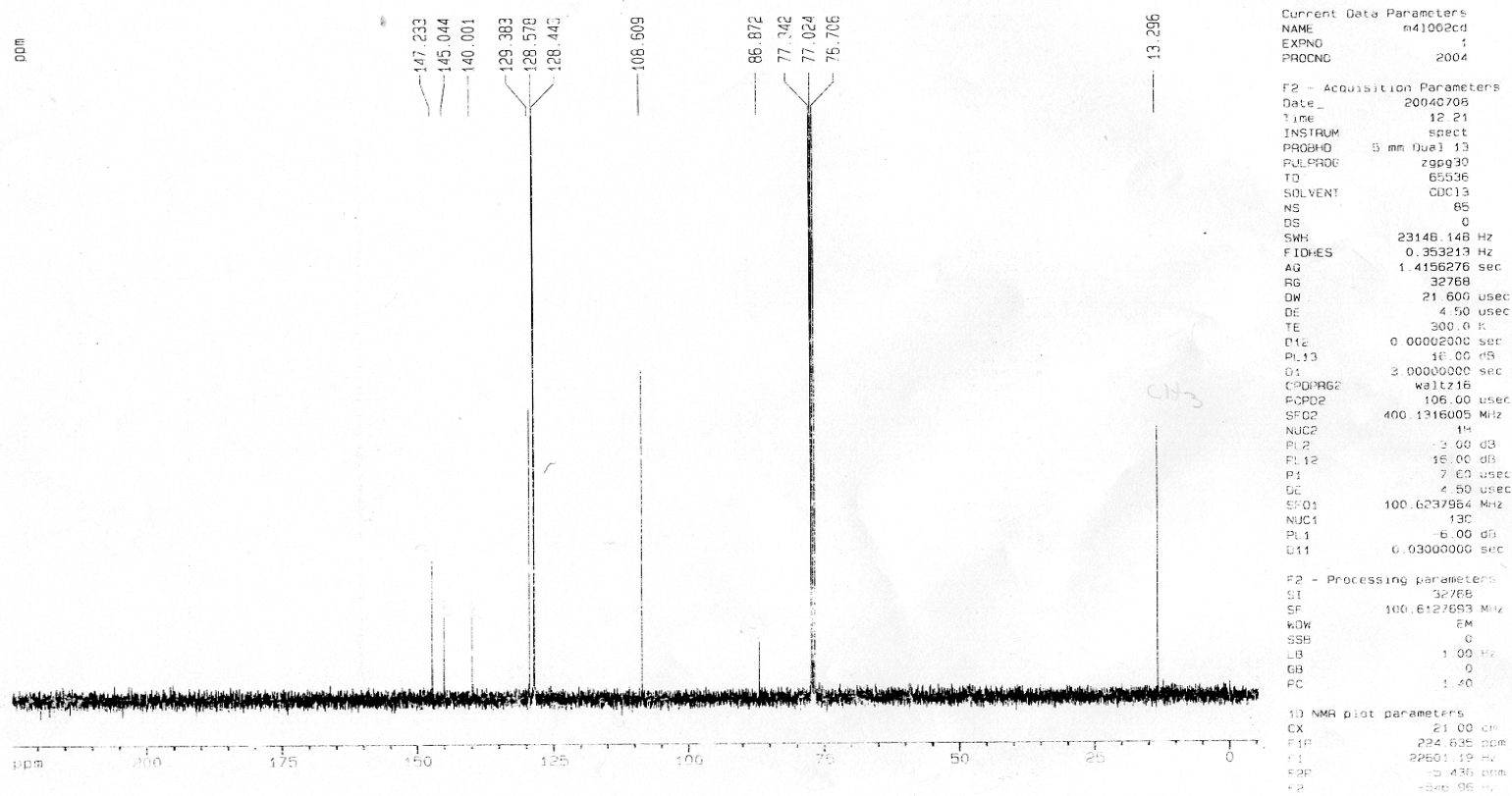
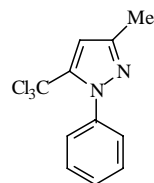


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**4d**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

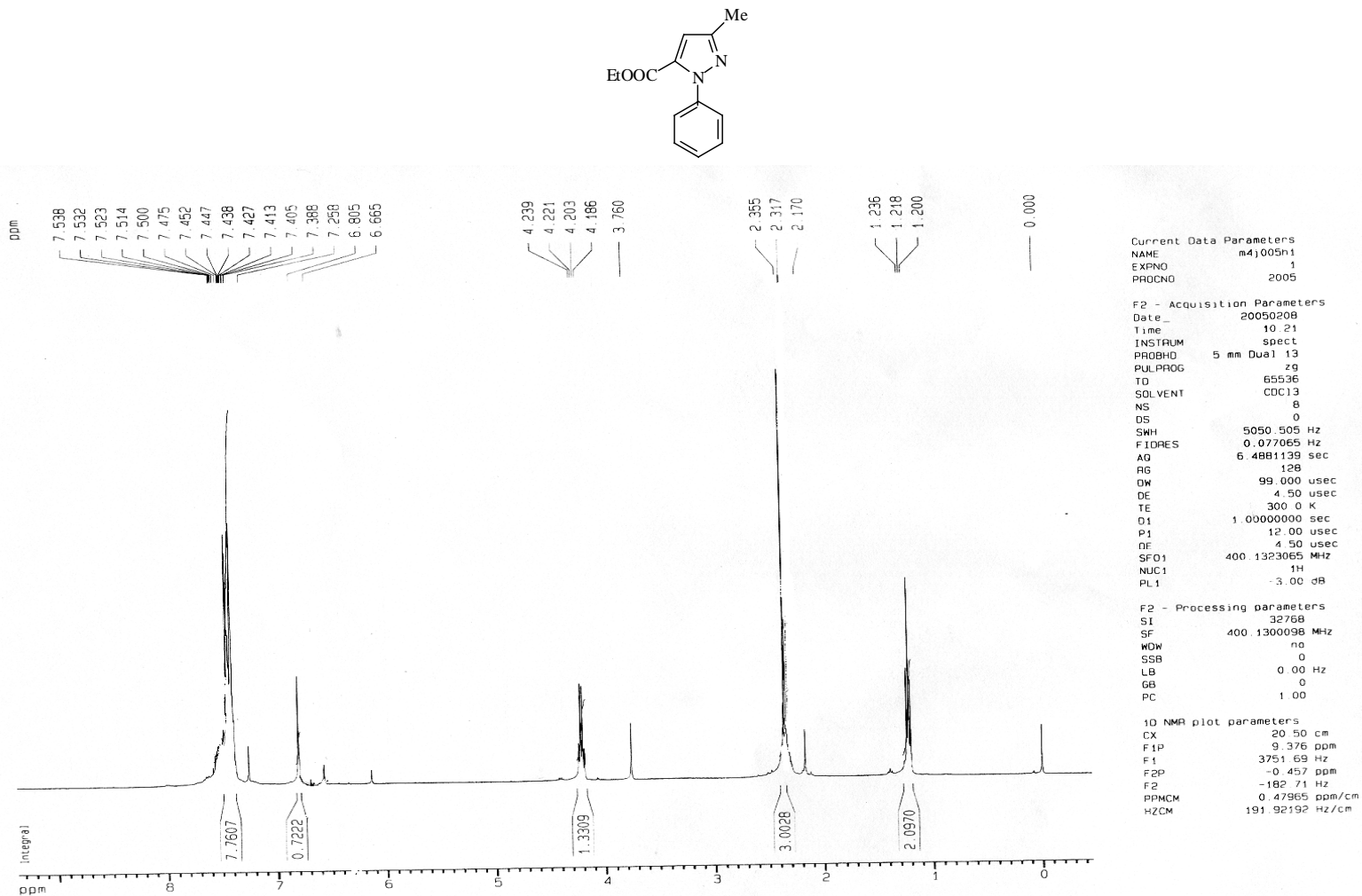


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do 5-etoxicarbonil-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**5d**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

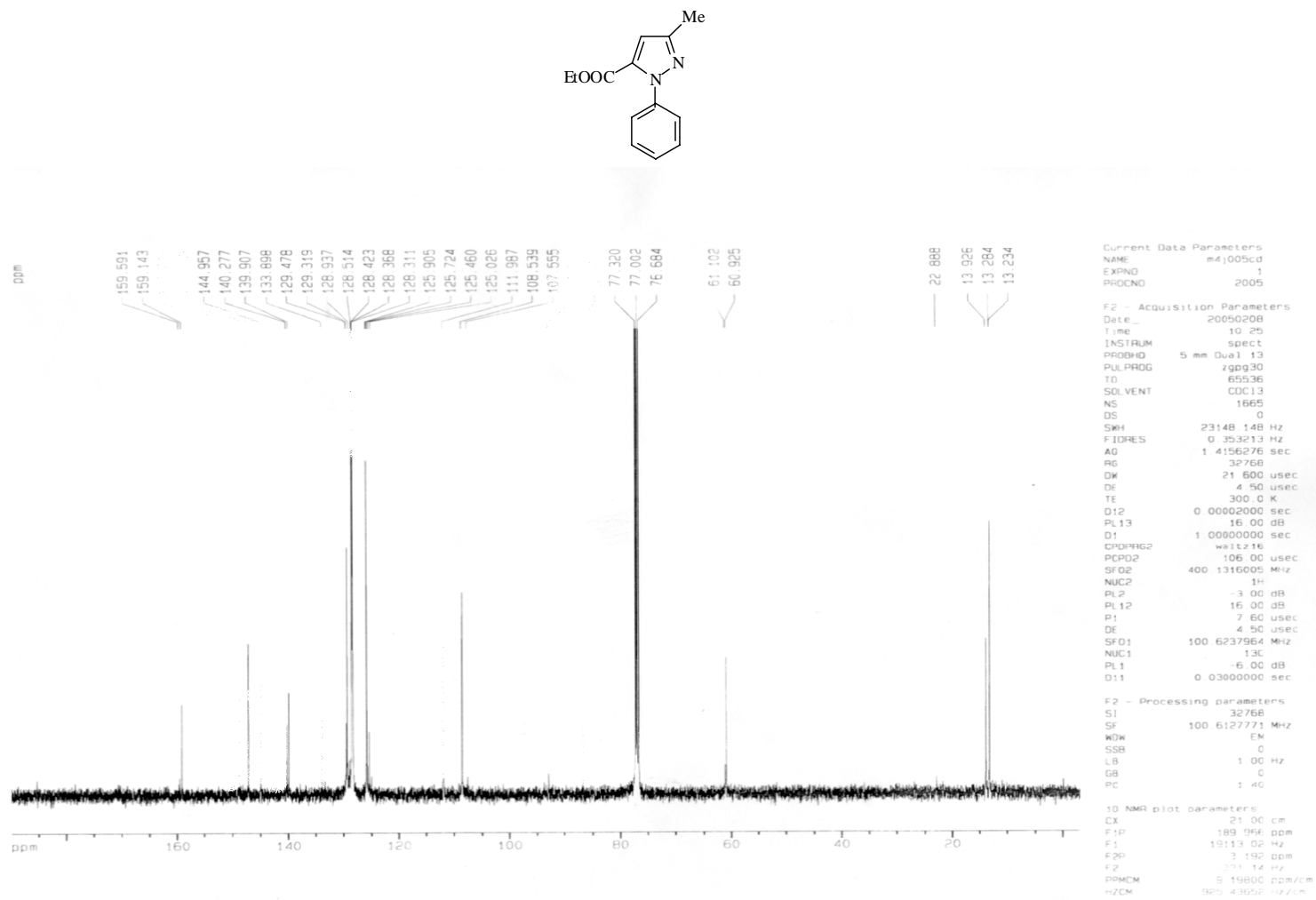


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-etoxicarbonil-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**5d**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

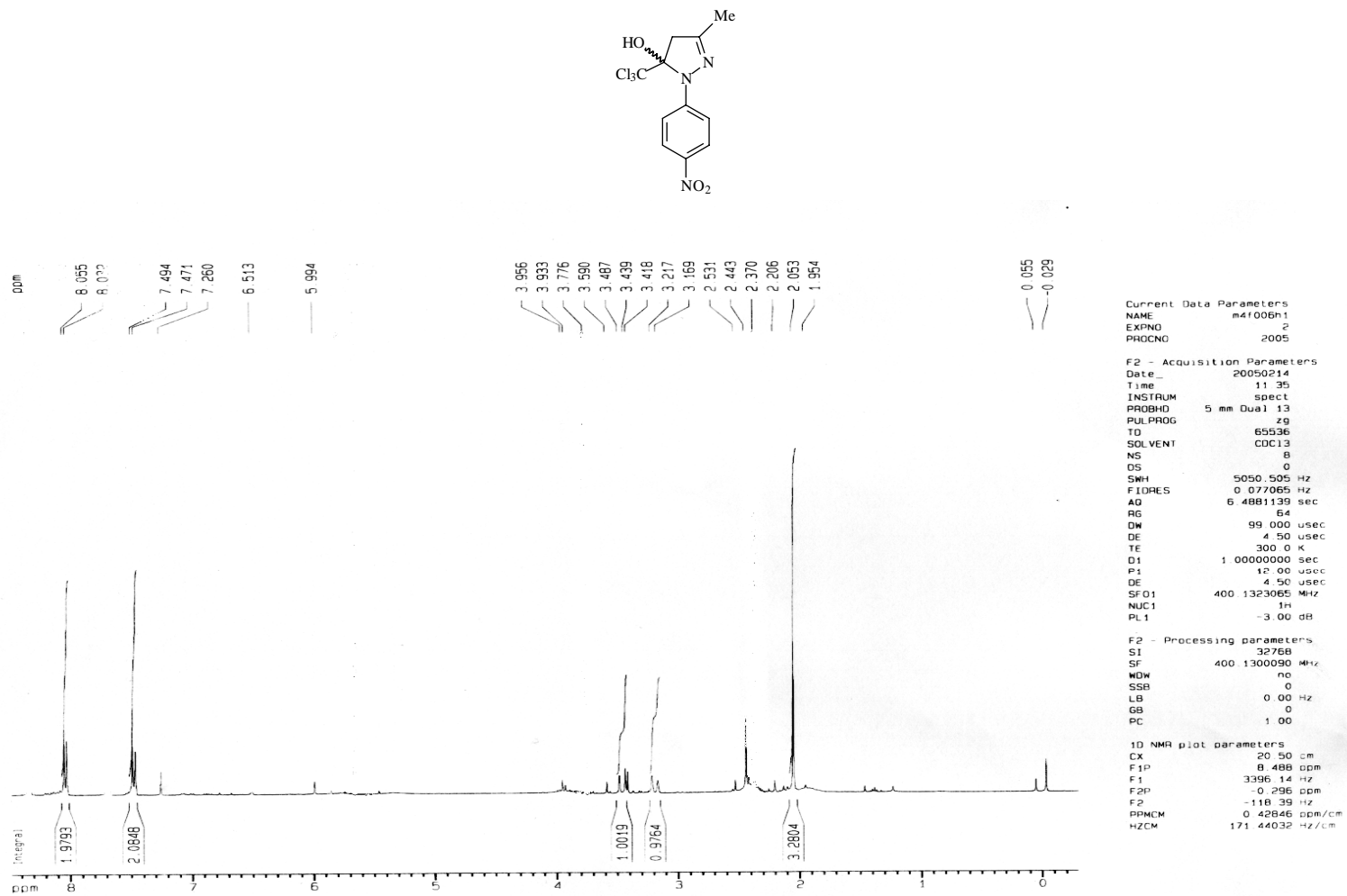


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-dihidro-1H-1- (4-nitro)fenil pirazol (**3e**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

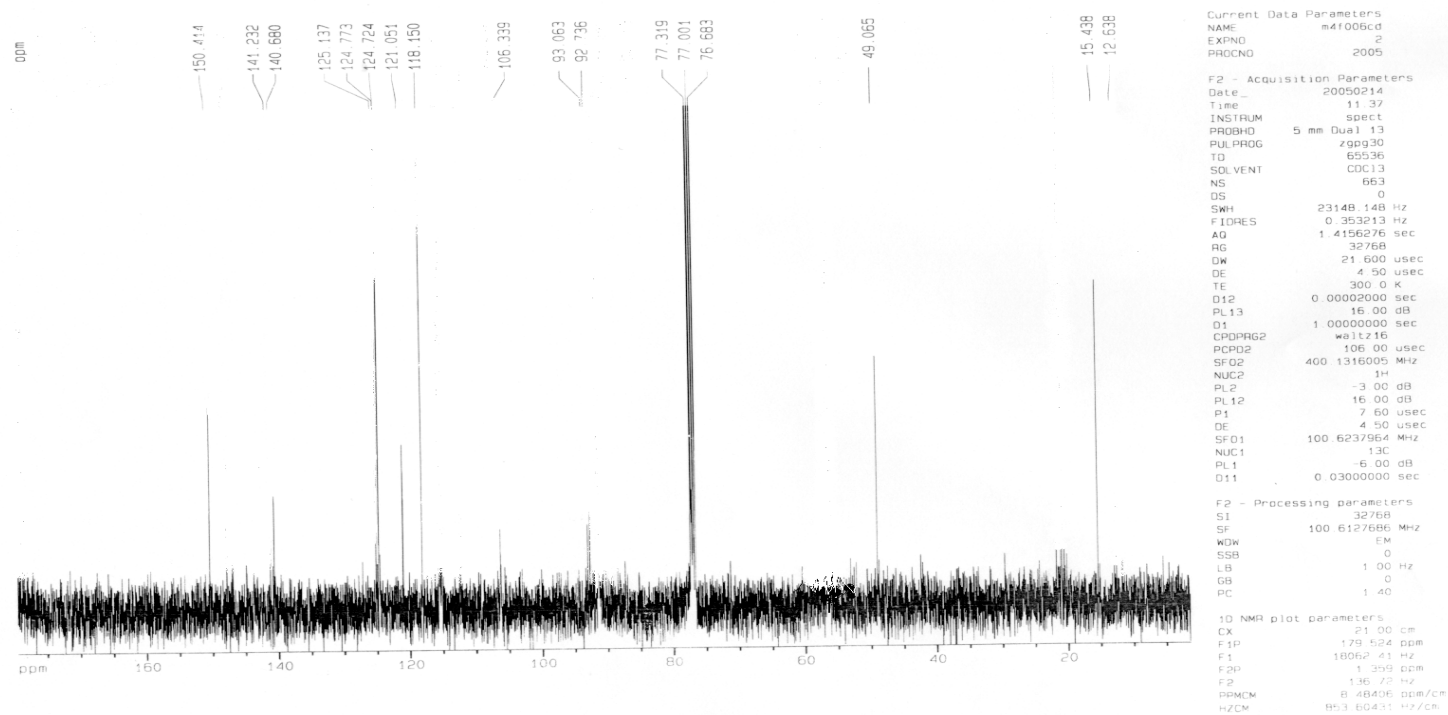
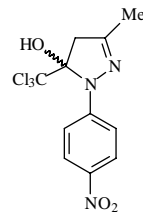


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(4-nitro)fenil pirazol (**3e**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

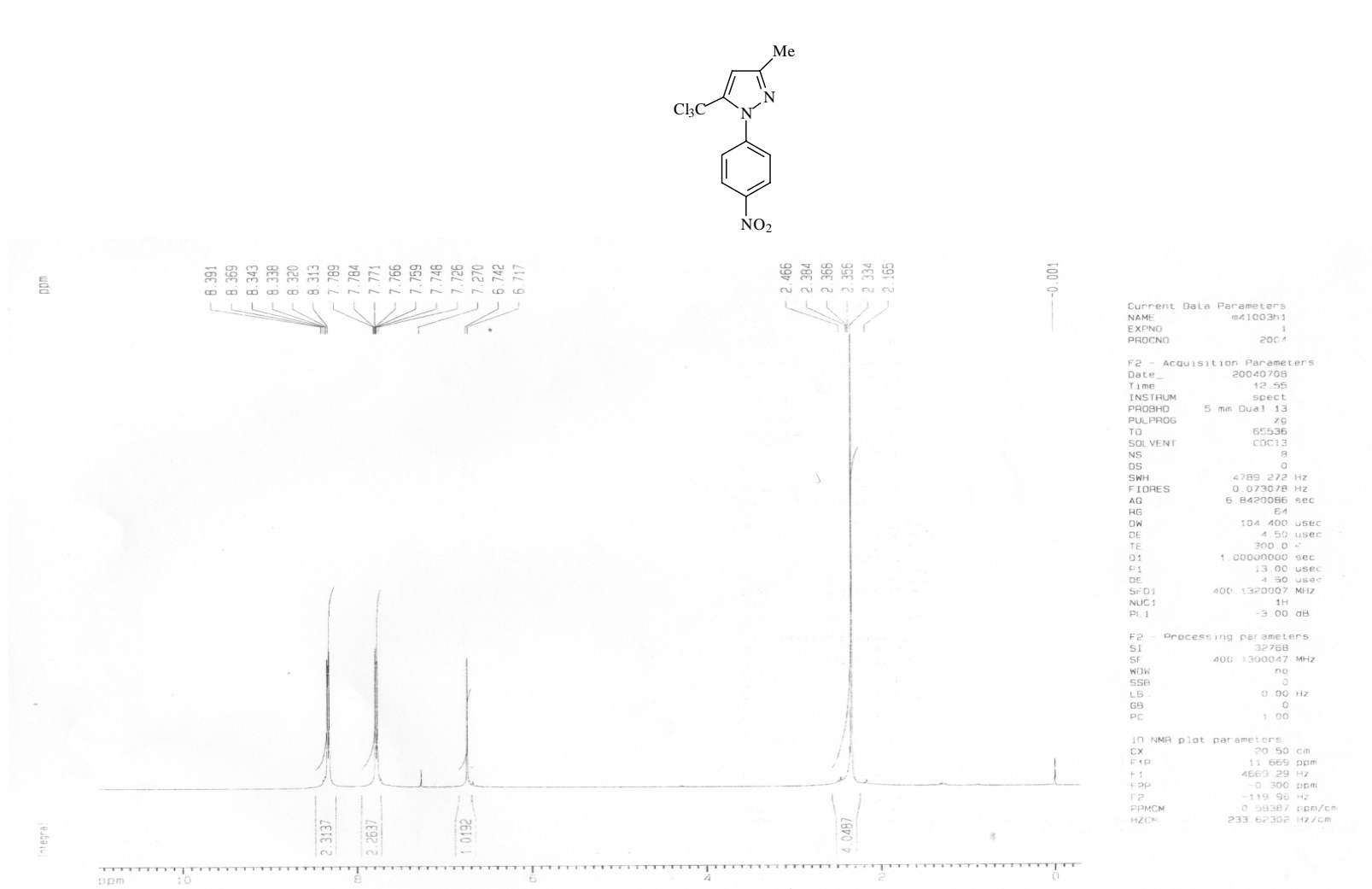


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1H-(4-nitro)fenil pirazol (**4e**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

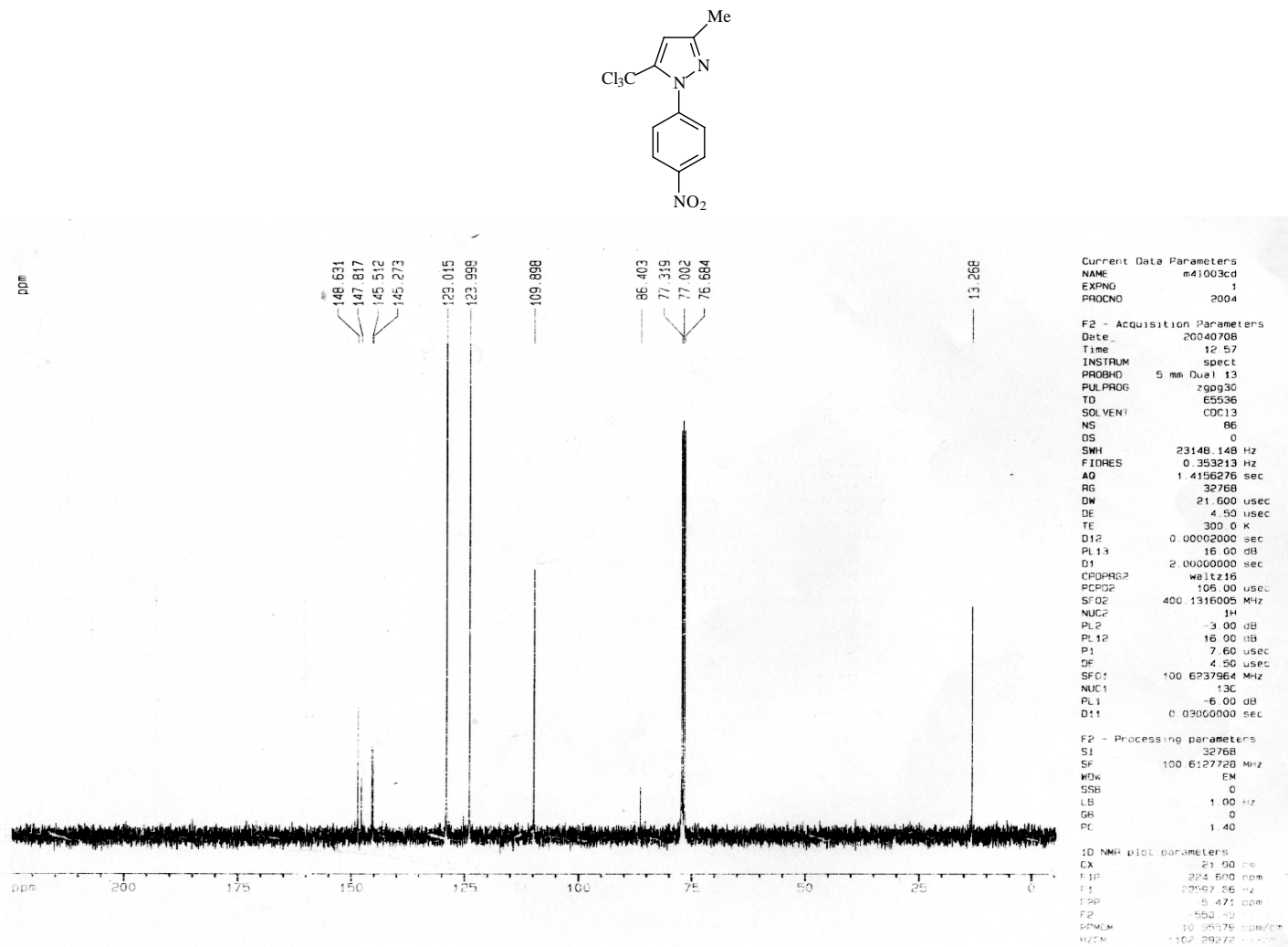


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-(4-nitro)fenil pirazol (**4e**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

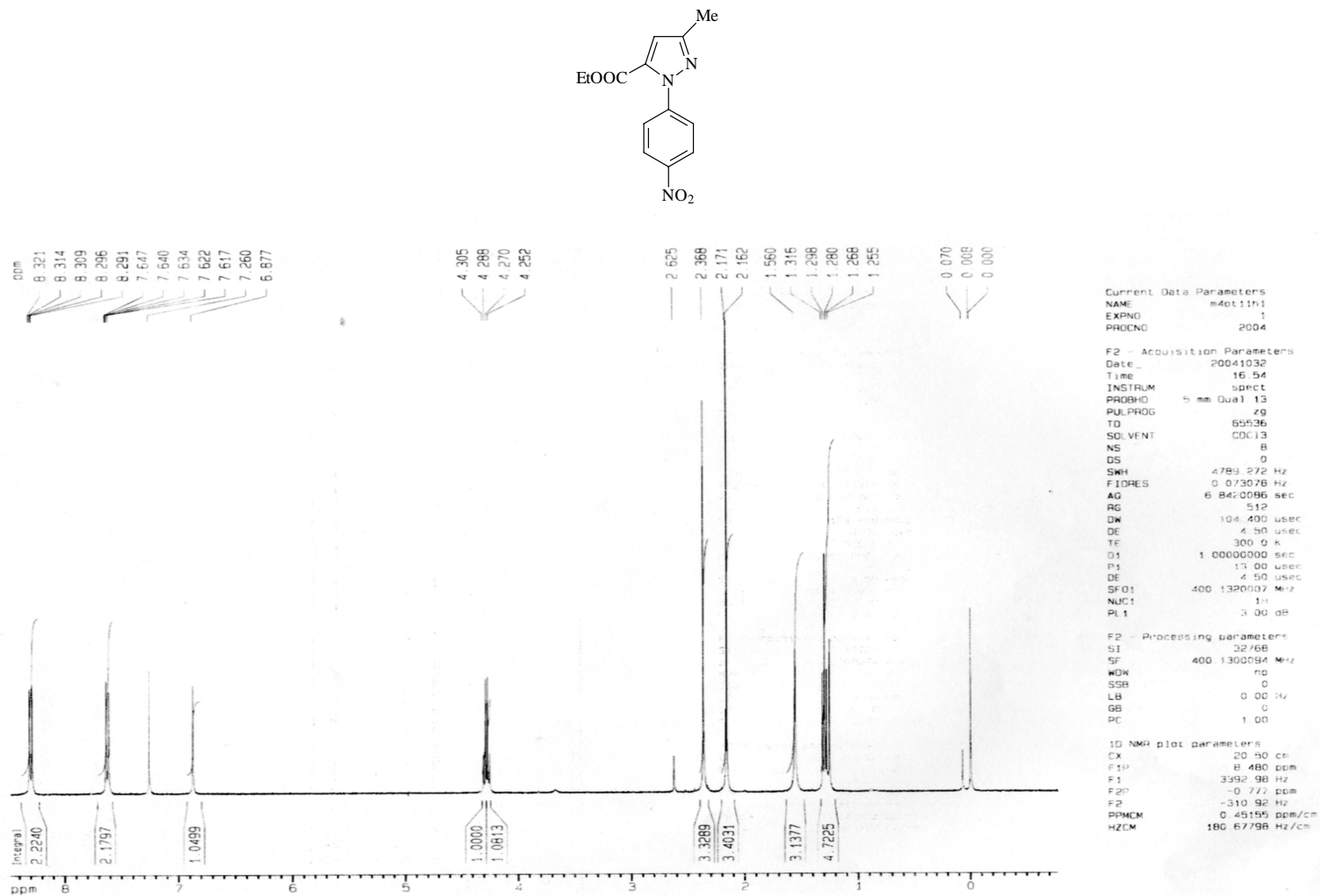


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H 5-etoxicarbonil-3-metil-1H-1-(4-nitro)fenil pirazol (**5e**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

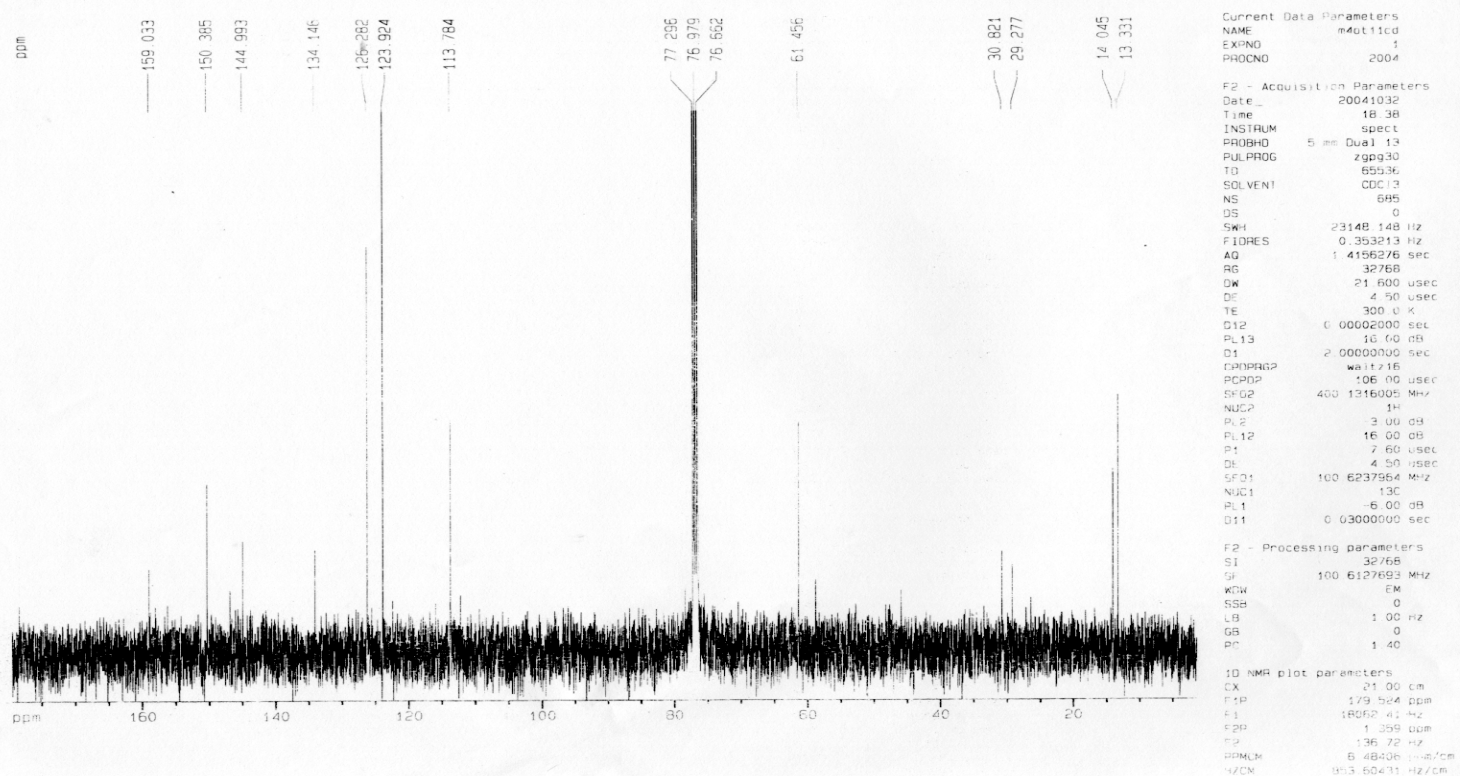
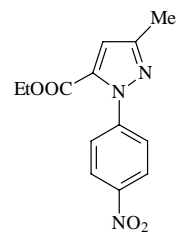


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C 5-etoxicarbonil-3-metil-1H-1-(4-nitro)fenil pirazol (**5e**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

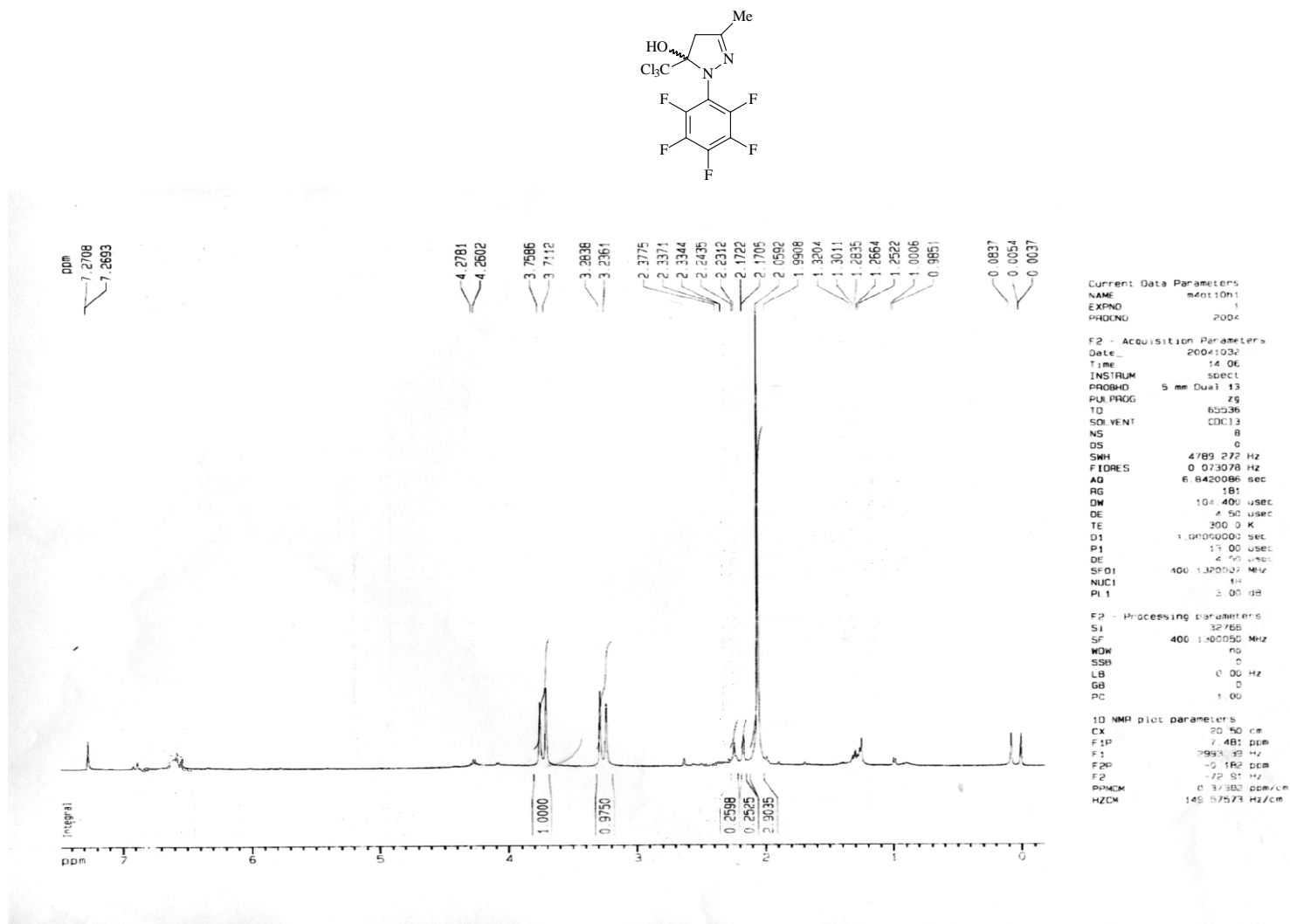


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2,3,4,5,6-pentafluor)fenilpirazol (**3f**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

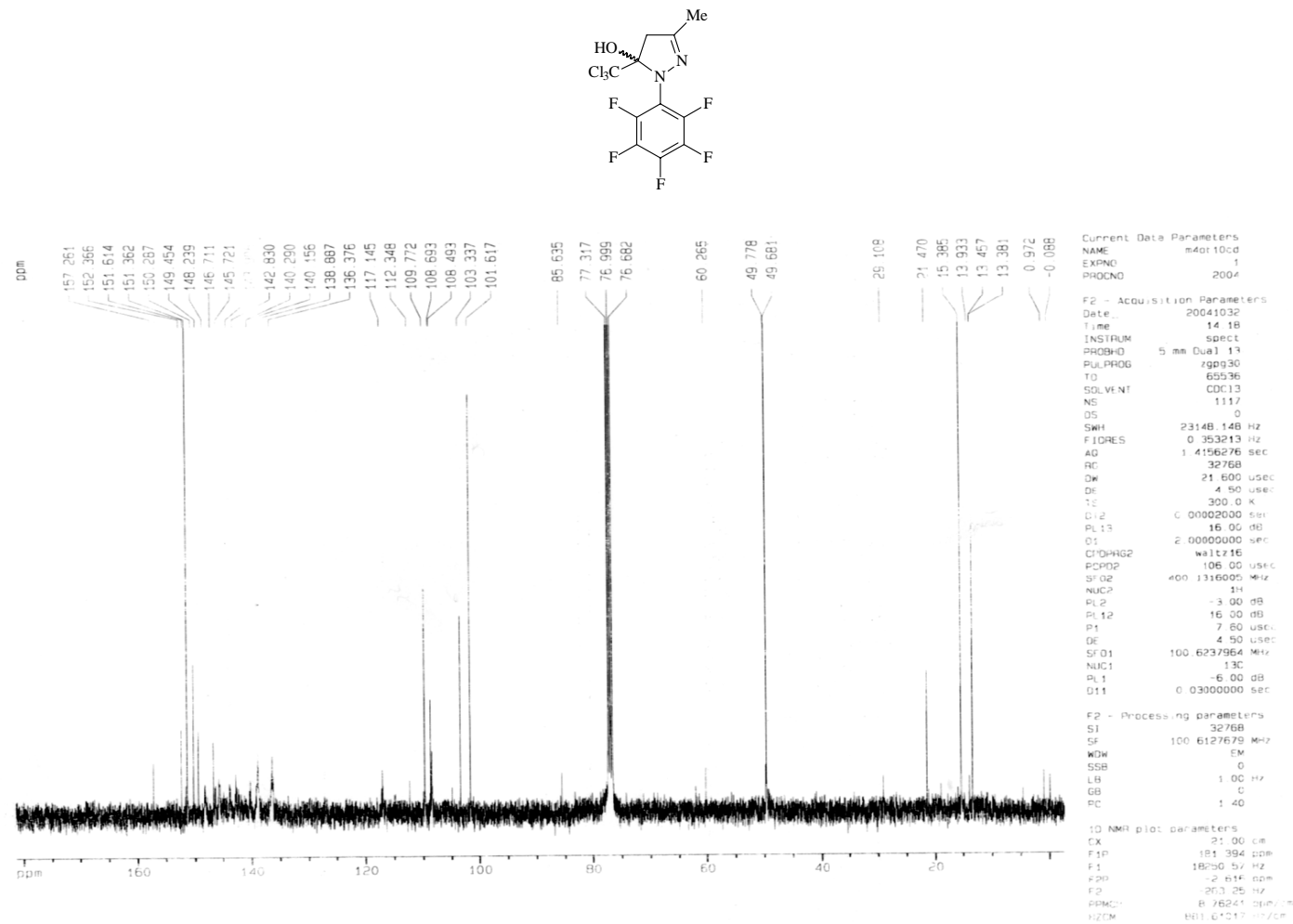


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2,3,4,5,6-pentafluor)fenilpirazol (**3f**) 100,0 MHz para ¹³C em solução 0.5 M em CDCl₃ / TMS;

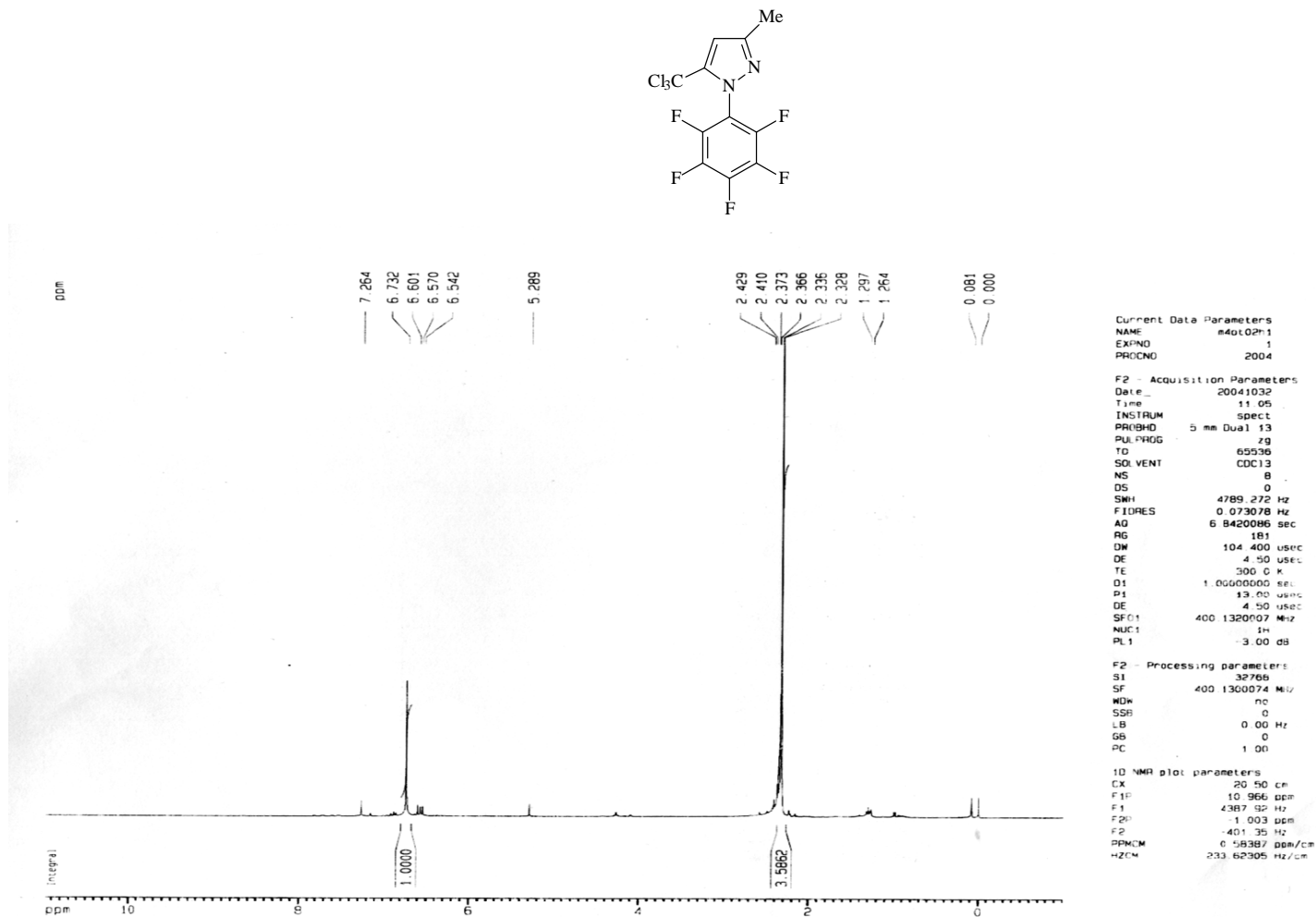


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do 5-triclorometil-3-metil-1H-1-(2,3,4,5,6-pentafluor)fenilpirazol (**4f**) 400,0 MHz para ^1H em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS

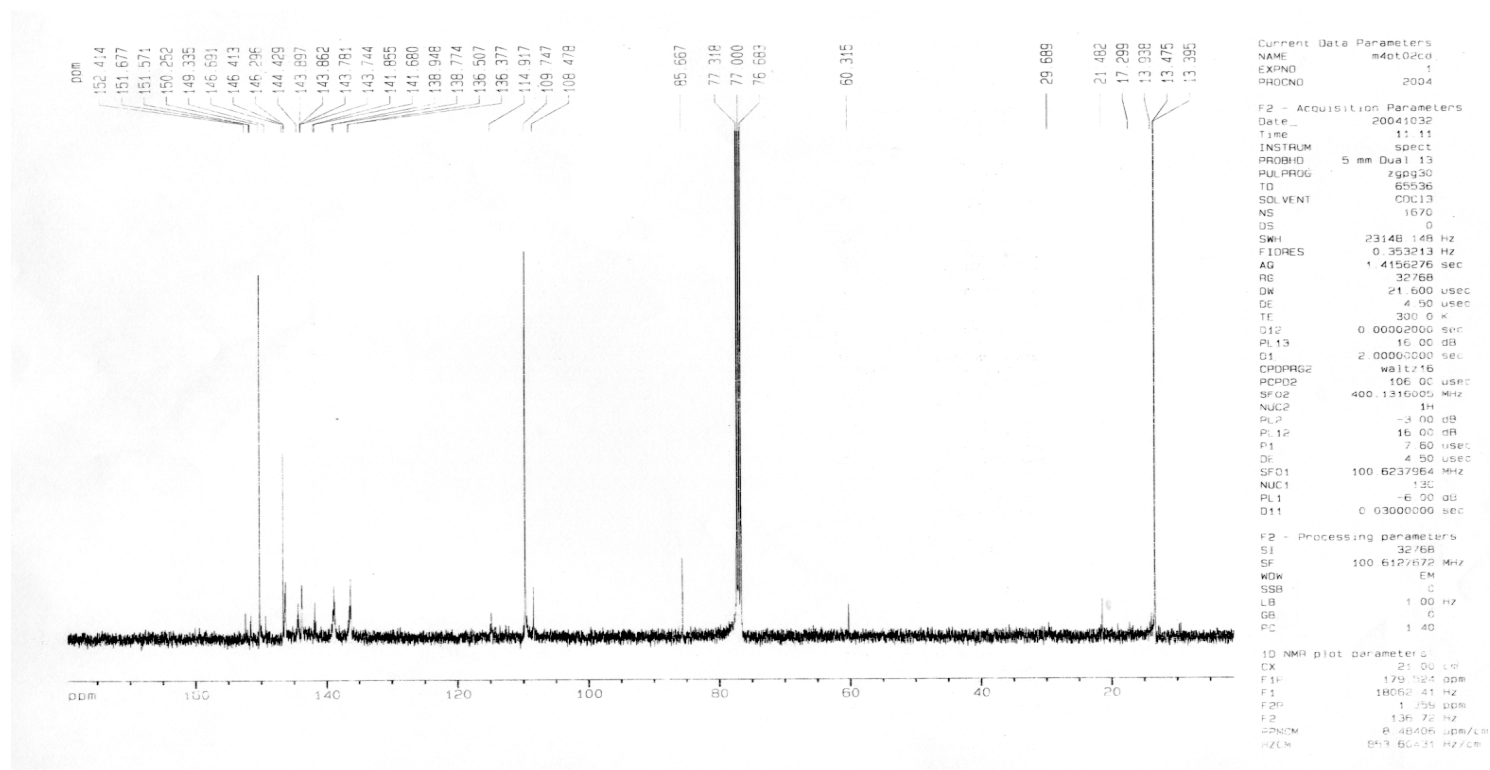
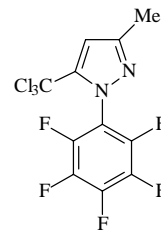


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-1-(2,3,4,5,6-pentafluor)fenilpirazol (**4f**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

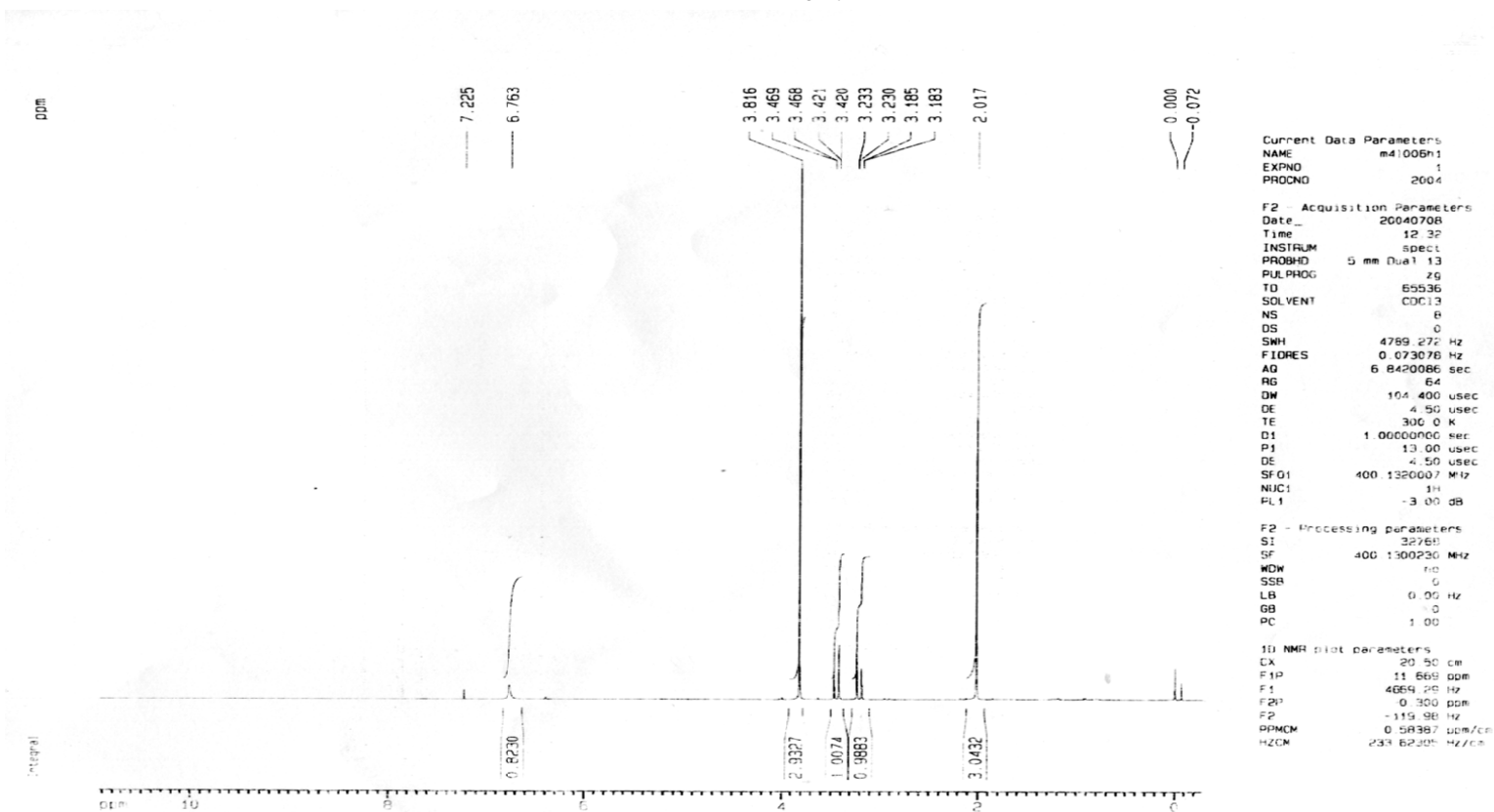
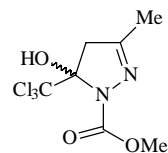


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximetil ester (3g) 400,0 MHz para ¹H em solução 0.5 M em CDCl₃ / TMS

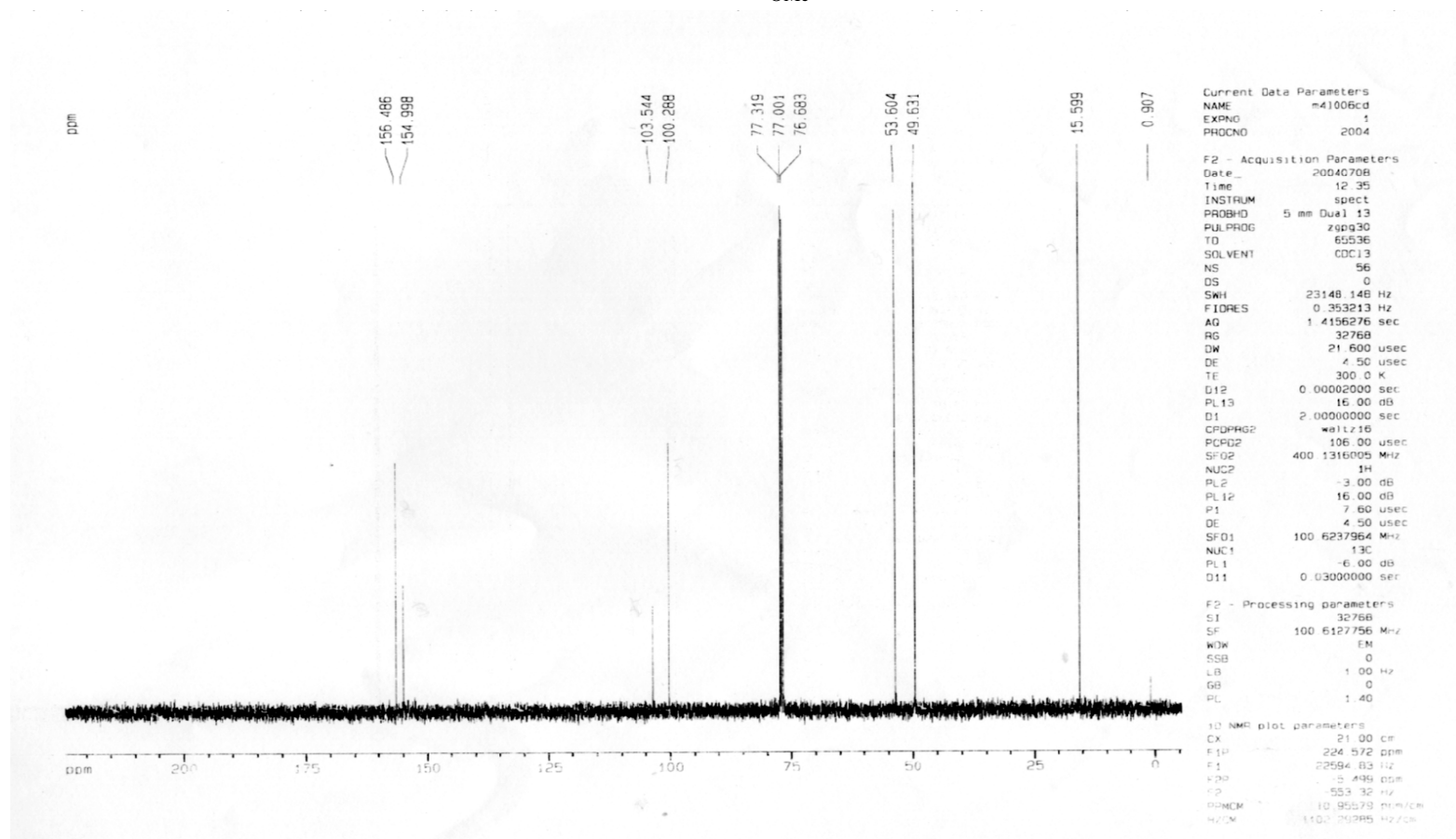
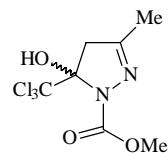


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximetil ester (**3g**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

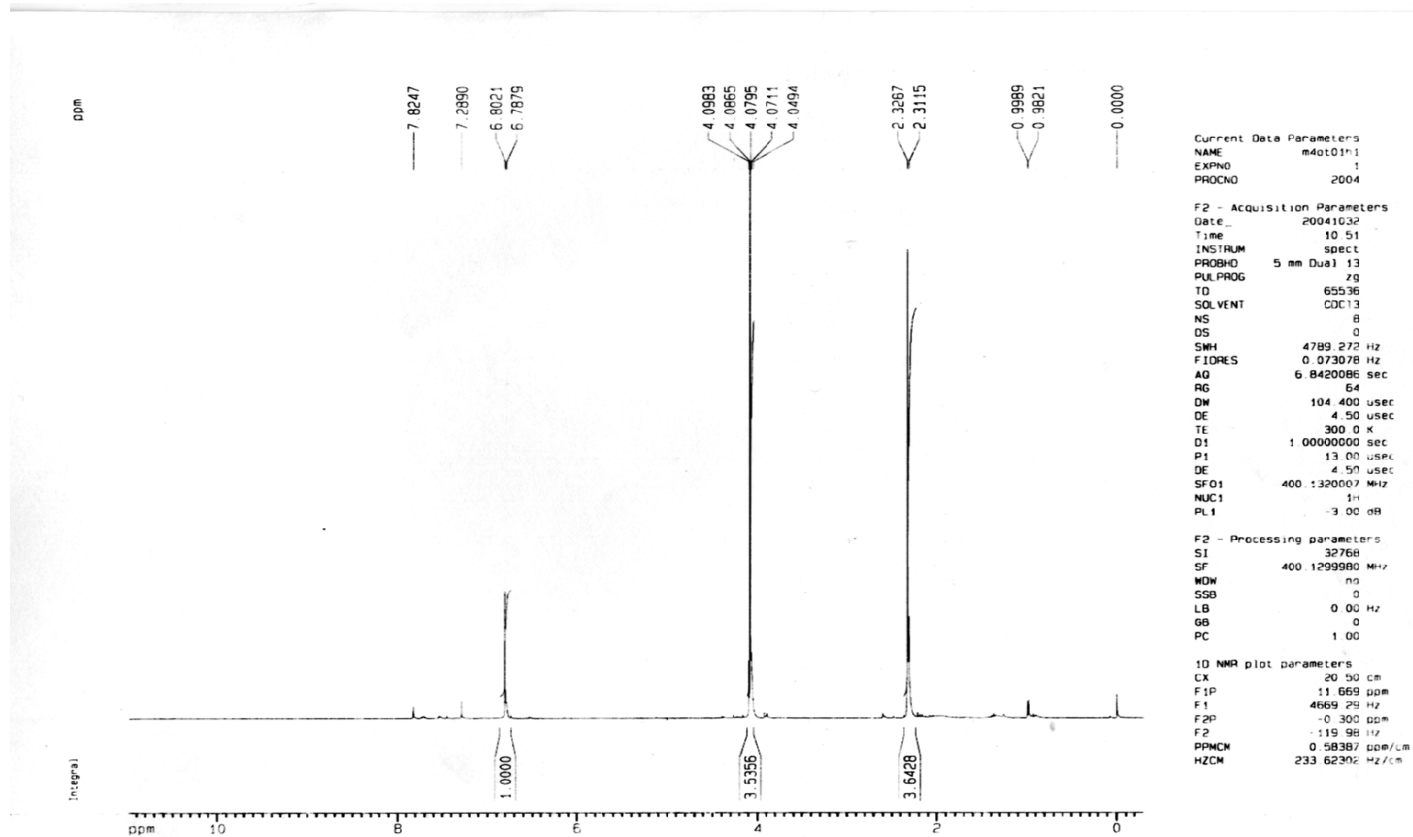
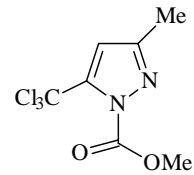


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H do 5-triclorometil-3-metil-1H-pirazol-1-carboximetil ester (**4g**) 400,0 MHz para ¹H em solução 0.5 M em CDCl₃ / TMS

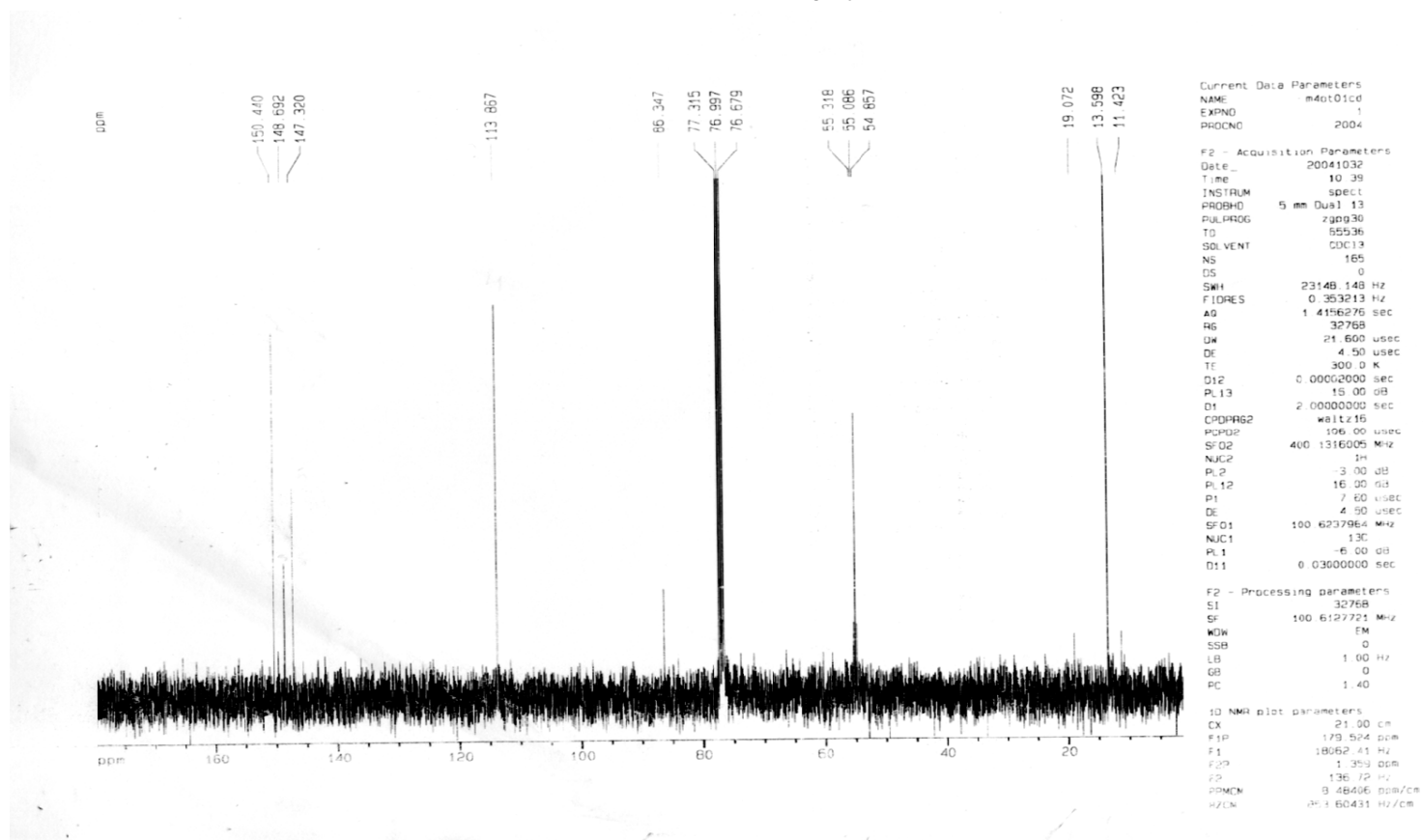
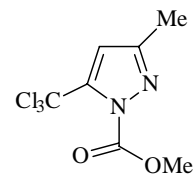


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-triclorometil-3-metil-1*H*-pirazol-1-carboximetil ester (**4g**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

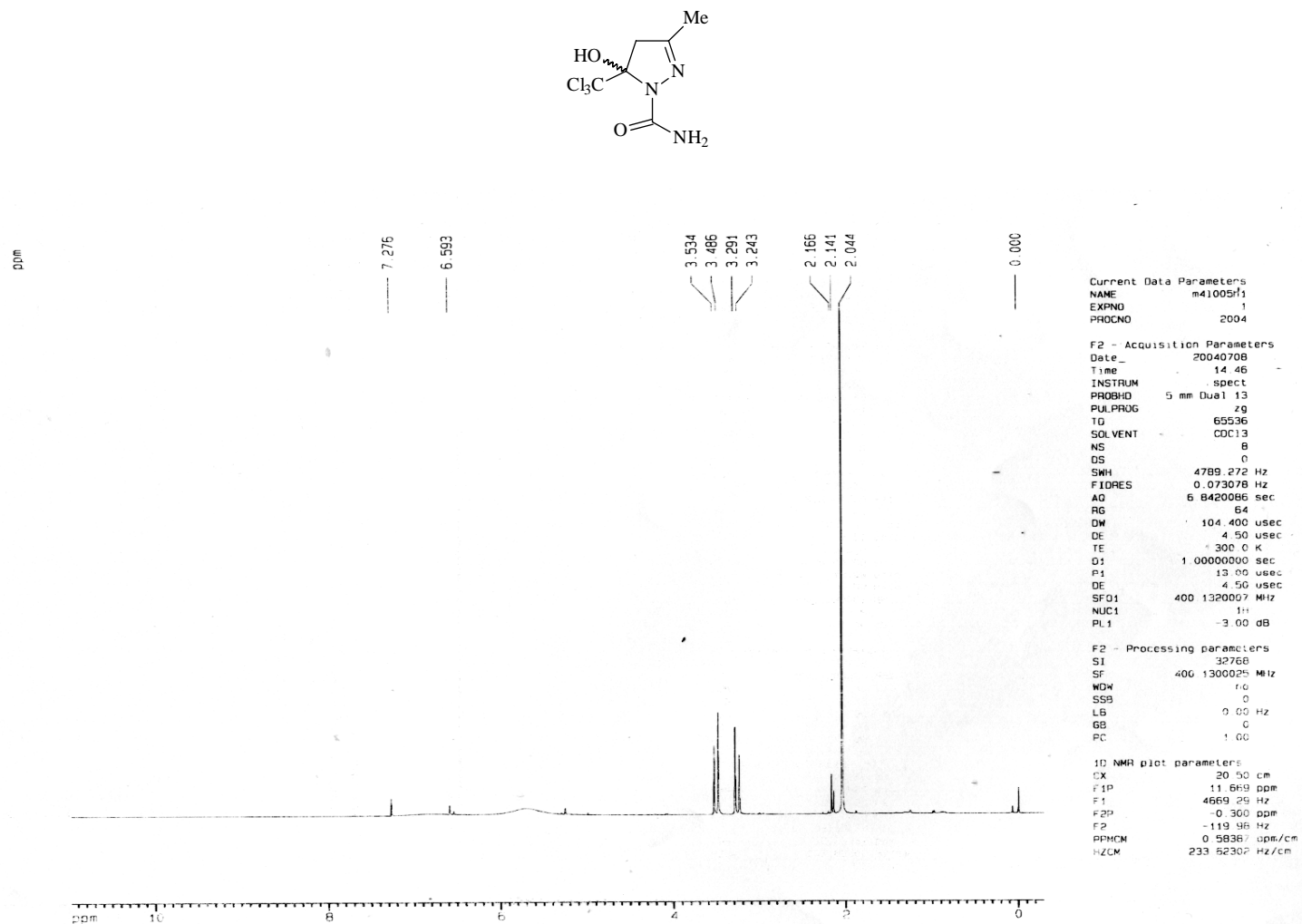


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**3h**) 400,0 MHz para ¹H em solução 0.5 M em CDCl₃ / TMS

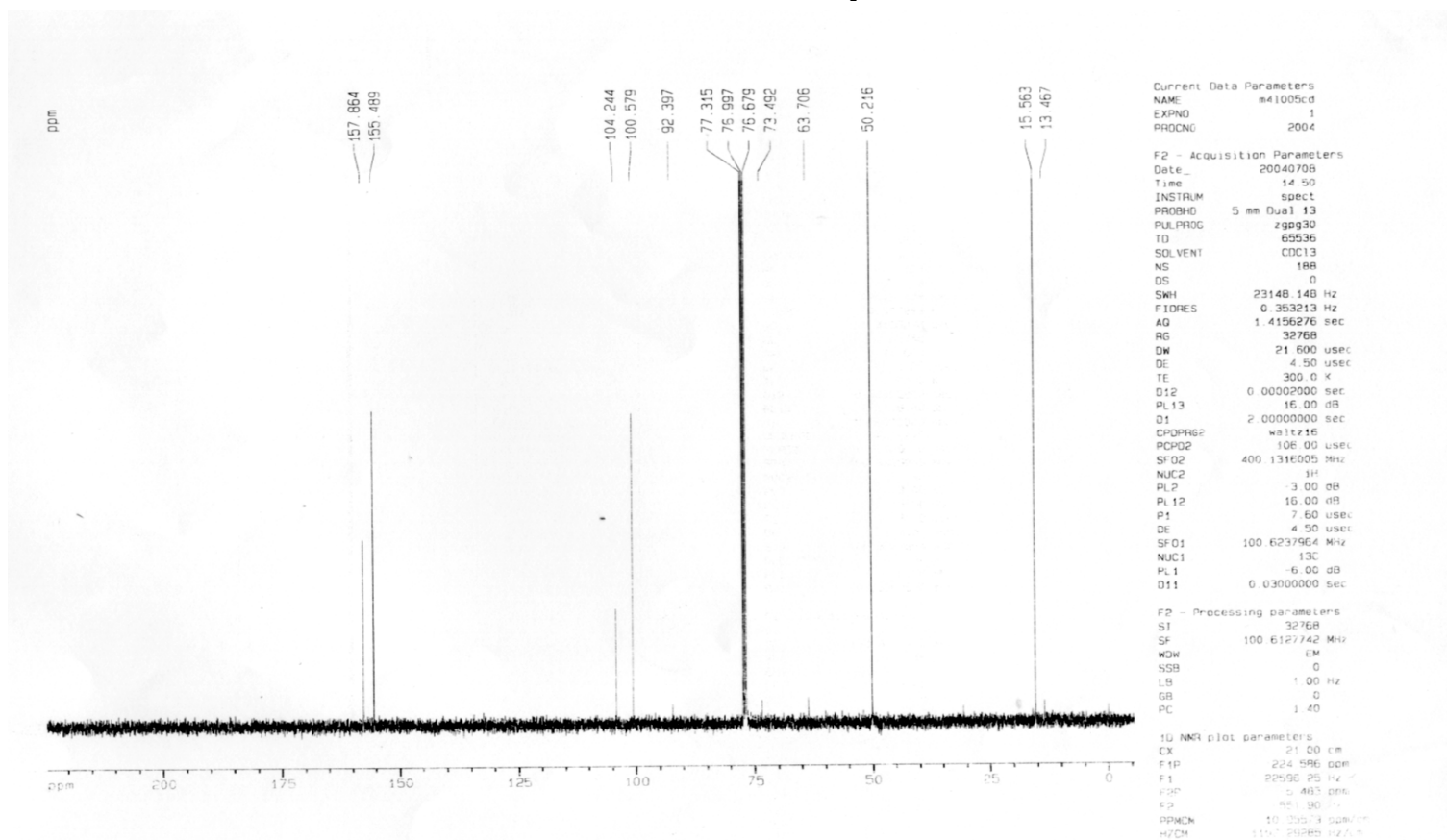
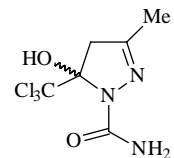


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-Hidroxi-3-metil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**3h**) 100,0 MHz para ^{13}C em solução 0.5 M em CDCl_3 / TMS;

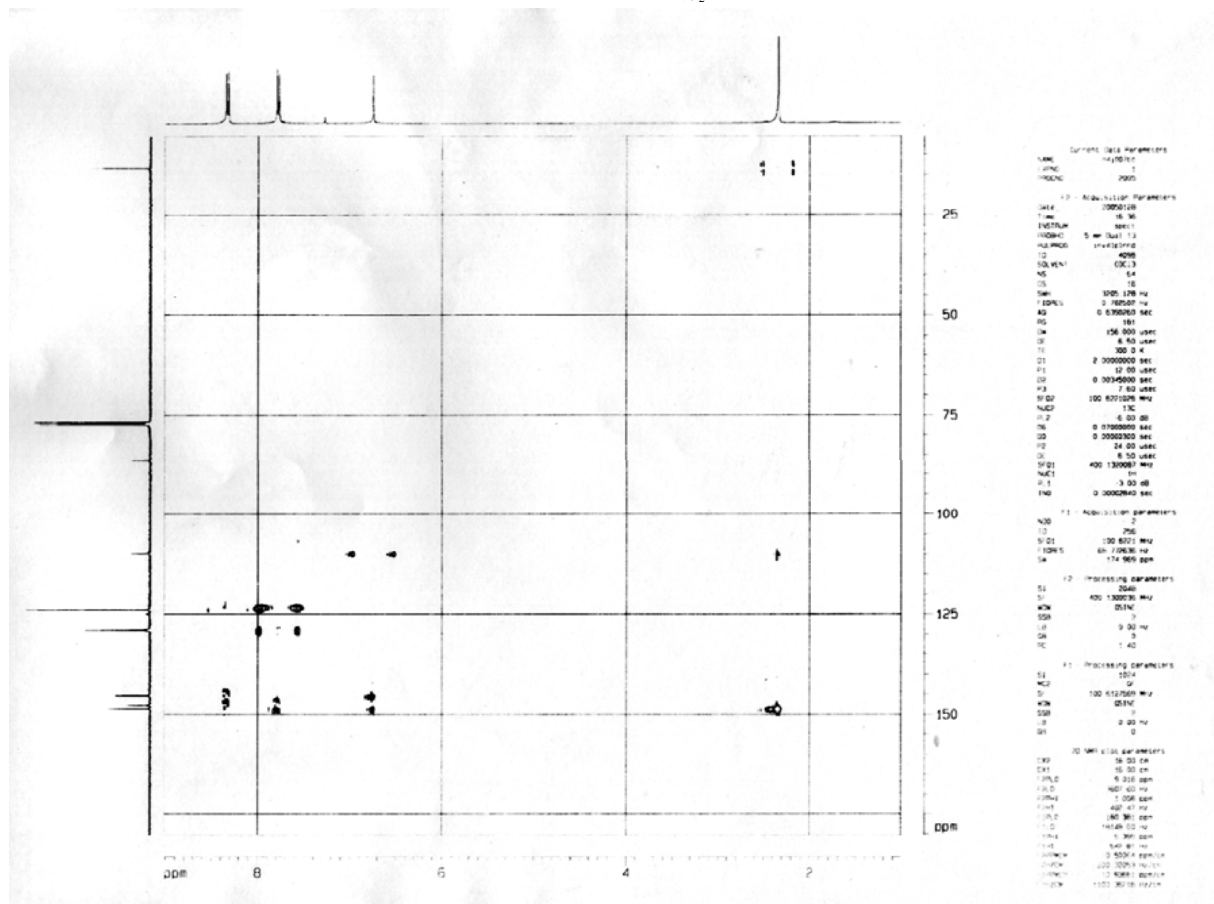
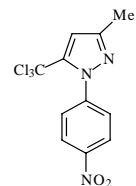


Figura 42. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 5-triclorometil-3-metil-1H-feni(4-nitro)pirazol (4e)

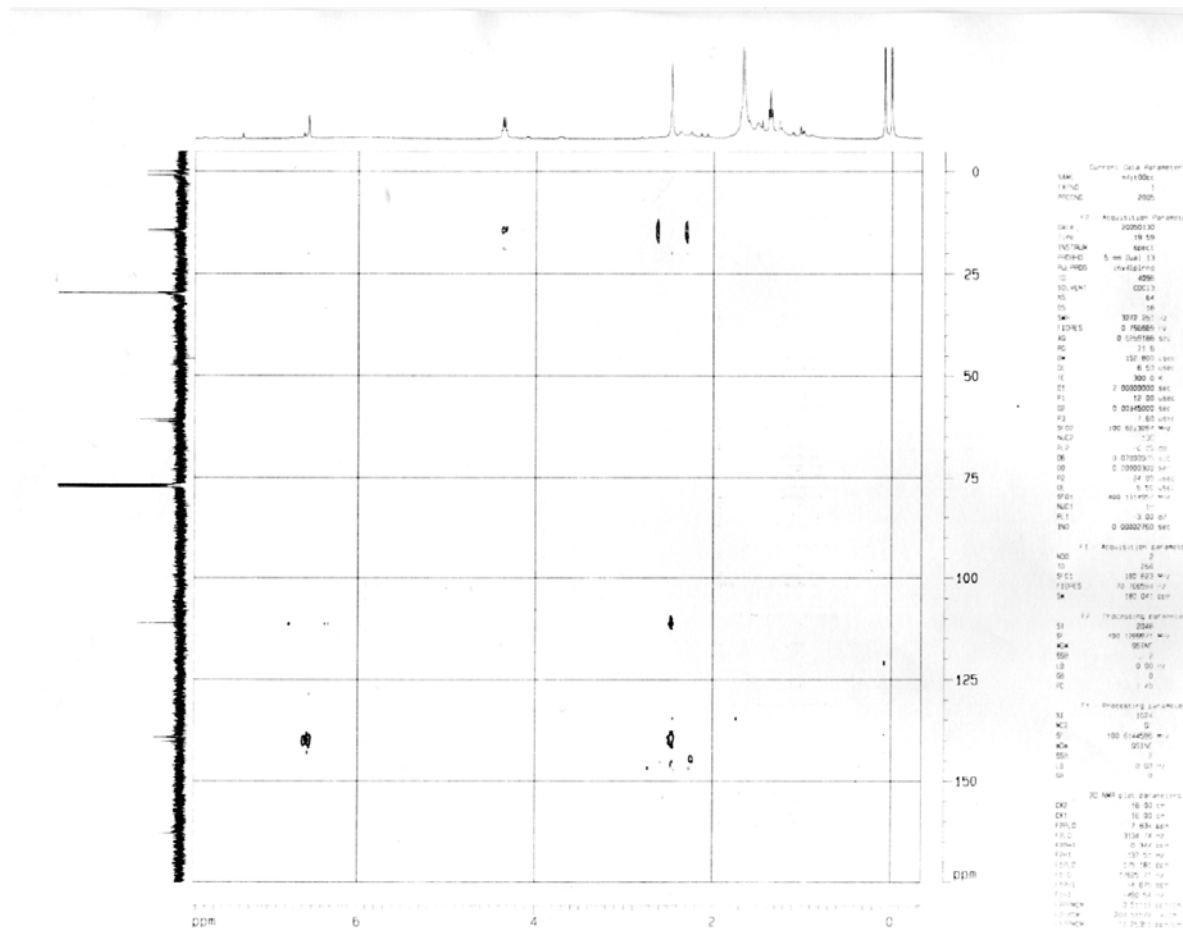
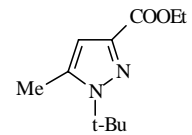


Figura 43. Espectro de RMN em duas dimensões HMBC do 5-etoxicarbonil-3-metil-1H-(1,1-dimetil)-1-etilpirazol (5c);