

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

**USO DE MICROONDAS NA SÍNTESE
DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-HIDRÓXI-5-TRICLOROMETIL-
4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-CARBOXIAMIDA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Paulo Isaias Rossato Muraro

**Santa Maria, Rs, Brasil
2005**

**USO DE MICROONDAS NA SÍNTESE
DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-HIDRÓXI-5-TRICLOROMETIL-
4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-CARBOXIAMIDA**

por

Paulo Isaias Rossato Muraro

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

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

Santa Maria, Rs, Brasil

2005

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

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

**USO DE MICROONDAS NA SÍNTESE
DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-HIDRÓXI-5-TRICLOROMETIL-
4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-CARBOXIAMIDA**

elaborada por
Paulo Isaías Rossato Muraro

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Marcos A. P. Martins, Dr.
(Presidente/Orientador)

Prof. Nilo Zanatta, Dr. (UFSM)

Pro. Daniel Jacinto Emmerich, Dr. (URI - Erechim)

Santa Maria, 01 de Março de 2005.

Agradeço a minha família em especial a meus pais, que nunca mediram esforços para que eu continuasse meus estudos e também a meus irmão que me apoiaram nas horas difíceis desde o tempo de graduação.

Ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins os meus sinceros agradecimentos pela dedicação, orientação e apoio ao trabalho desenvolvido, através de sua competente orientação.

Agradeço especialmente a minha namorada, que sempre me incentivava a continuar tentando, que procurava mostrar que os problemas e dificuldades não eram tão grandes assim. Agradeço muito a você por estar sempre ao meu lado.

Agradecimentos

Agradeço a todos os colegas de mestrado e também as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização desta Dissertação de Mestrado, de forma especial:

Aos colegas de laboratório que sempre com bom humor nos ajudam a superar as dificuldades, e colaborando sempre nos trabalhos.

AGRADEÇO EM ESPECIAL OS COLEGAS PAULO HENRIQUE BECK, PABLO MACHADO E MARCELO ROSSATO, PELO AUXÍLIO QUE A MIM PRESTARAM NO MOMENTO EM QUE ENTREI PARA O LABORATÓRIO E NO DECORRER DESTE TRABALHO.

A todo o corpo docente do mestrado, em especial aos professores Dr. Nilo Zanaatta, Dr. Alex F. C. Flores e Helio G. Bonacorso pelas sugestões para um melhor desenvolvimento deste trabalho.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, e as entidades financiadoras CNPq, CAPES, FAPERGS pela concessão de bolsas de pesquisa.

Aos colegas e funcionários do RMN pelo esforço, incentivo e paciência quando da minha aprendizagem e no desenvolvimento dos meus espectros.

Aos funcionários da coordenação nas pessoas de Ademir Sartori e Valéria Velásquez, que estavam sempre prontos para nos auxiliar em qualquer situação.

RESUMO

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

USO DE MICROONDAS NA SÍNTESE DE 3-ALQUIL(ARIL)-5-HIDRÓXI-5-TRICLOROMETIL- 4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-CARBOXIAMIDA

AUTORA: PAULO ISAIAS ROSSATO MURARO

ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 01 de março de 2005.

Uma série de 3-alkil(aril) 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidropirazol-1-carboxiamida, que possuem atividade biológica foram sintetizadas, em bons rendimentos, através da ciclocondensação, em microondas, de 4-alcoxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas com cloreto de semicarbazida e MeOH/H₂O como solvente. A vantagem obtida com o uso de irradiação de microondas em relação à metodologia clássica é a diminuição do tempo reacional e aumento de rendimento como será demonstrado.

Palavras-Chaves: microondas, ciclocondensação, tempo reacional.

ABSTRACT

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

MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF 3-ALQUIL(ARIL)-5-HYDROXY-5-TRICHLOROMETHYL- 4,5-DIHYDRO-1 H-PIRAZOLE-1-CARBOXIAMIDE

AUTHOR: PAULO ISAIAS ROSSATO MURARO

ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 01 de março de 2005.

A series of 3-alkyl and 3-aryl-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1H-pirazoles-1-carboxiamide that possess biological activity they were synthesized, in good yield, through the cyclocondensation, in microwaves, of 4-alcoxi-1,1,1-trihalometyl-3alquen-2-onas with semicarbazide chloride using MeOH/H₂O as solvent. The advantage obtained with the use of irradiation of microwaves in relation to the classic methodology it is the decrease of the time reacional and revenue increase as it will be demonstrated.

KEY WORDS: MICROWAVE, CYCLOCONDENSATION, REACTION TIMES.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Comparações entre o método de microondas e o método clássico na síntese de 4,5 diidroisoxazóis	11
TABELA 2 – Dados de nomenclatura e numeração dos compostos.....	15
TABELA 3 – Nomenclatura dos compostos 1a-k e 2a-k	15
TABELA 4 – Compostos 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas sintetizados...	20
TABELA 5 – Comparações entre o método clássico e o método de microondas na síntese de 4,5-diidropirazol-1-carboxiamida.....	22
TABELA 6 – Otimização da síntese de 3-alquil(aril)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol -1-carboxiamida.....	22
TABELA 7 – Dados espectroscópicos de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 1a-k e 2a-k	24
TABELA 8 – Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas dos 3-alquil(aril)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida.....	27

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1. Reações de Acilação	4
3.2. Síntese de Pirazóis e Derivados	6
3.2.1. Pirazóis a partir de 1,1,1-Trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.....	6
3.3. Uso de energia de microondas na síntese de heterociclos	9
3.3.1. Energia de microondas.....	9
3.3.2. Ciclocondensação em microondas.....	10
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	15
4.1. Apresentação dos Compostos	15
4.2. Síntese das 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas	20
4.3. Reações de ciclocondensação para síntese dos 3-alkil(aril)-5- hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida	21
4.4. Identificação dos 4,5-diidro-1H-pirazol -1-carboxiamida 2a-kK, por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	23
4.5. Mecanismo das reações de ciclocondensação das 1,1,1-tricloro-4- alcóxi-3-alquen-2-onas com cloreto de semicarbazida	28
5. CONCLUSÃO	30
6. MATERIAL E MÉTODOS	31
6.1. Reagentes e solventes Utilizados	31
6.2. Equipamentos Utilizados	31
6.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	32

6.2.2. Espectroscopia de Massas.....	32
6.2.3. Ponto de Fusão.....	32
6.2.4. Microondas.....	32
6.3. Síntese dos Compostos.....	33
6.3.1. Síntese de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas 1a-k.....	33
6.3.2. Síntese de 4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida 2a-k pelo método de microondas.....	33
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS.....	34
ANEXO I - Espectros de RMN DE ¹H e ¹³C dos compostos 2a-k.....	38
ANEXO II - Espectroscopia de Massas dos compostos 2a-k.....	61

1. INTRODUÇÃO

A investigação de compostos heterocíclicos desperta interesse dentro da síntese orgânica. Núcleos isoxazolínicos e pirazolínicos merecem uma atenção especial, uma vez que esses possuem representantes em várias ramificações da indústria, sendo empregados como corantes¹, agroquímicos² e com segmento na química medicinal³.

Alguns derivados de heterociclos possuem propriedades farmacológicas de interesse; em particular representantes como os benzodiazepínicos⁴, muscimol⁵ e análogos anticonvulsivantes, penicilinas, antibióticos análogos da Quinina (importante antimalárico), inclusive o trifluorometil fenil-pirazol Celecoxib (Celebra[®]), considerado um anti-inflamatório de segunda geração, por não causar efeitos gastrointestinais⁶. No entanto, compostos heterocíclicos que possuem substituintes halogenados também são de grande interesse em síntese. É neste âmbito, que os derivados pirazolínicos foram reconhecidos como altamente úteis na química orgânica, em especial, são conhecidos muitos azóis trialometil substituídos que exibem atividades reconhecidas na medicina² e na agricultura⁷. Estes são utilizados como fármacos^{8,9,10}, bactericidas, antifúngicos, antivirais, antiparasíticos e agentes inseticidas¹¹⁻¹⁵. Além dessas importantes utilidades, compostos com substituintes triclorometil e tribromometil sofrem facilmente transformação destes grupos à derivados carbonílicos ou a outros grupos funcionais^{17,18,19} o que torna estes compostos de grande utilidade como intermediário na obtenção de outros compostos mais complexos.

Entre os heterociclos podem ser destacados os pirazóis, compostos aromáticos de cinco membros com dois nitrogênios nas posições 1 e 2 no anel. Estes compostos, de maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e grande reatividade química²⁰.

Particularmente, os pirazóis têm sido alvo de muitos estudos devido a sua diversidade de aplicação, propriedades físico-químicas e métodos sintéticos²⁰⁻²².

Considerando os estudos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa envolvendo planejamento sintético juntamente com a utilização de rotas alternativas, utilização de microondas^{23,24} para a obtenção de compostos

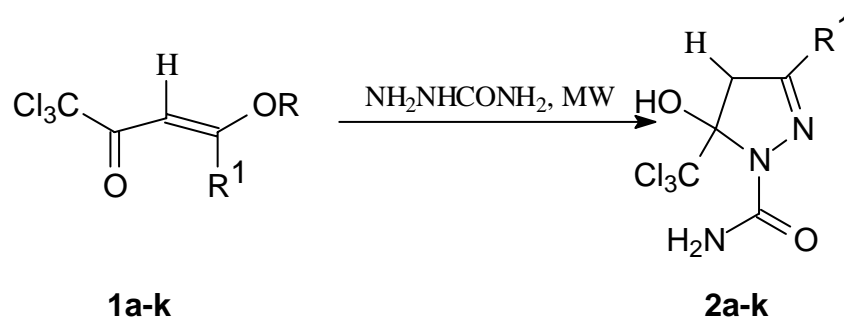
heterocíclicos de 5, 6, ou 7 membros, utilizando como precursores 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas ou 1,3-dicetonas como bloco precursor CCC^{4,25-32}, foi proposto ciclo-condensação dessas 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas ou 1,3-dicetonas com cloridrato de semicarbazida utilizando energia de microondas.

Deste modo, esperamos demonstrar a importância da utilização da energia de microondas na síntese de pirazóis - 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida - compostos com promissora atividade farmacológica como acima demonstradas.

2. OBJETIVO

O objetivo de nosso estudo é a comparação entre os métodos convencional³³ e microondas, para síntese de 3-alkil(aril) 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida **2**, utilizando precursores 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas **1** com cloreto de semicarbazida (Esquema 1).

Esquema 1.



Compostos 1,2	R	R ¹
a	Et	H
b	Me	Me
c	Me	Et
d	Me	<i>n</i> -Pr
e	Me	<i>iso</i> -Pr
f	Me	<i>iso</i> -Bu
g	Me	<i>terc</i> -bu
h	Me	C ₆ H ₅
i	Me	4-F-C ₆ H ₄
j	Me	4-Cl-C ₆ H ₄
k	Me	4-Br-C ₆ H ₄

3. REVISÃO DA LITERATURA

Devido ao vasto número de trabalhos existentes na literatura que mostram a síntese de pirazóis polialoalquil substituídos, nessa revisão foram selecionados somente alguns estudos sintéticos, com objetivo de demonstrar algumas das possibilidades para preparação destes azóis.

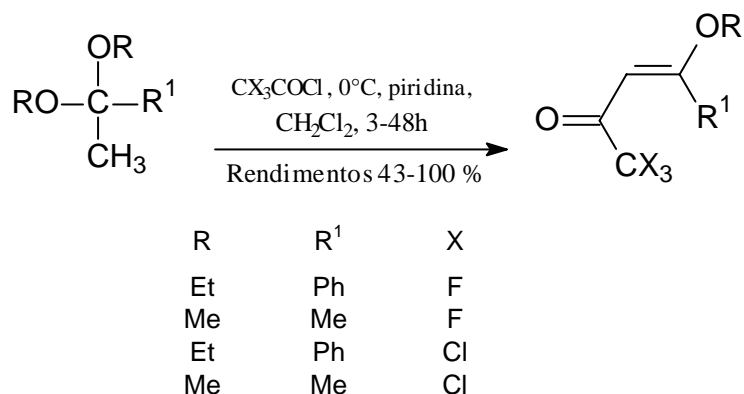
Não são apresentadas aqui, metodologias descrevendo a ciclo condensação de ciclo alcanonas polialoalquil funcionalizadas. Embora seja um tópico importante, foi definido pela exclusão desse item, pois esses precursores não foram utilizados nos estudos sintéticos realizados.

Dessa forma, espera-se proporcionar um melhor direcionamento e entendimento da pesquisa.

3.1 Reações de acilação

Hojo e colaboradores, demonstraram a trialoacilação de acetais em presença de piridina e anidrido apropriado. Para estas reações foram utilizados uma série de quatro acetais³⁴ para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (Esquema 2).

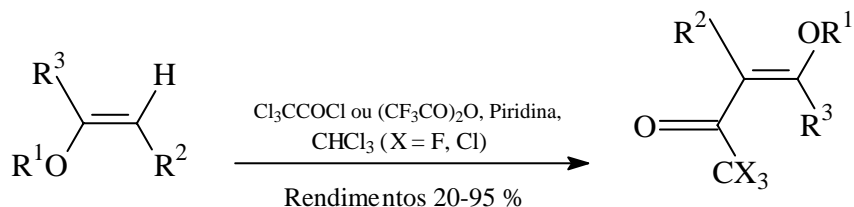
Esquema 2.



Martins e colaboradores, ainda propuseram um maior escopo do trabalho, descrevendo a trialoacilação de uma série de enol éteres, onde obtiveram 1,1,1-tricloro(fluor)- 4-alcoxi-3-alquen-2-onas, 4-tricloro[trifluor]acetil-3,4-diidrofuranos e 5-tricloro(trifluor)acetil-3,4-diidropiranos (Esquema 3). Compostos esses que mais

tarde demonstraram ser excelentes materiais de partida na síntese de heterociclos³⁵.

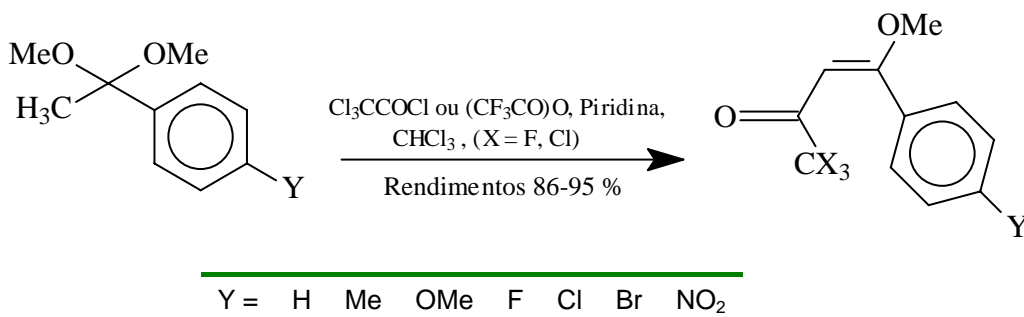
Esquema 3.



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

Posteriormente, *Martins e colaboradores* propuseram reação semelhante de acilação, onde uma série de acetais²⁹, derivados de acetofenonas substituídas, reagiram com halo-acilantes (Esquema 4).

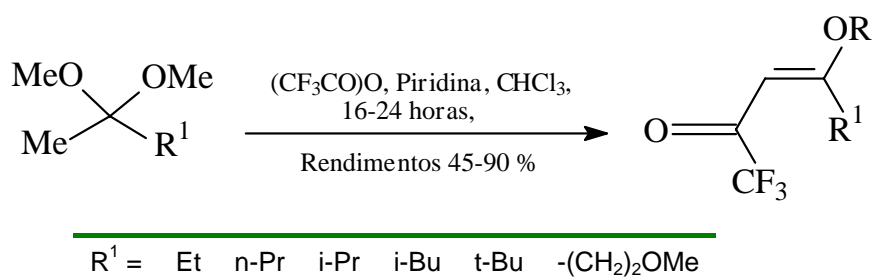
Esquema 4.



Y = H Me OMe F Cl Br NO₂

Dentro dessa sistemática de reações, *Bonacorso e colaboradores* demonstraram a preparação de uma nova série de 1,1,1-trifluormetil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, derivadas de cetais de cetonas não simétricas (Esquema 5). O trabalho publicado também demonstrou que as enonas são bons precursores de, pirimidinona, diidroisoxazol e pirazol³⁶.

Esquema 5.



3.2 Síntese de pirazóis e derivados

Azóis polialoalquil substituídos, em especial pirazóis, são heterociclos com histórica representatividade tanto na química medicinal quanto na indústria de agroquímicos^{1,3}. Nesse contexto, várias rotas sintéticas têm sido estudadas para preparação destes anéis pirazolínicos funcionalizados^{17,20-22,33}.

A preparação de precursores contendo blocos polialoalquil na estrutura molecular é um dos pontos importantes na preparação de heterociclos polialoalquil substituídos, pois este procedimento possibilita a introdução destes grupamentos no heterociclo.

3.2.1 Pirazóis a partir de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas

O grupo de pesquisa NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) desenvolveu uma metodologia para produção de heterociclos trialometil substituídos através da rota [3+2], empregando os precursores 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (bloco CCC. Tais precursores, em reação com hidrazinas (com ou sem substituinte), bloco NN, levou a diferentes derivados pirazolínicos¹⁷.

Detalhe sintético de relevante importância é a regio-química apresentada pelas 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, onde, em reações com hidrazinas, as quais são fortes dinucleófilos, verifica-se uma regioseletividade na formação dos pirazóis e derivados.

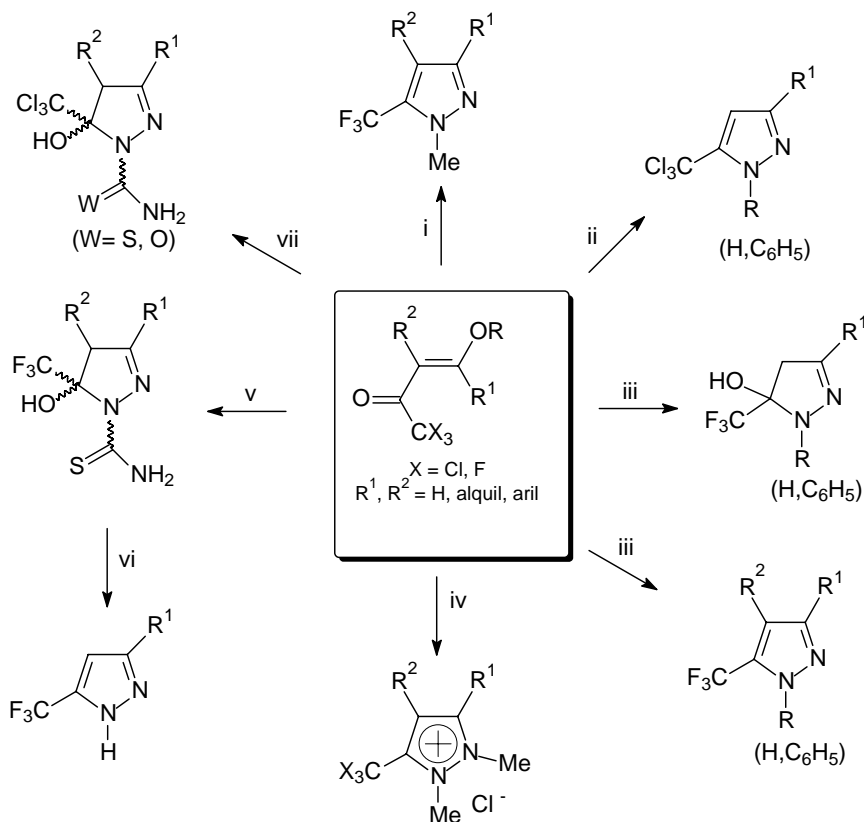
Ao longo dos vários estudos de nosso grupo de pesquisa, muitos trabalhos foram conferidos aos núcleos pirazolínicos, sempre empregando como

precursores as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, cuja as condições utilizadas estão todas descritas na literatura (Esquema 6).

O grupo de pesquisa NUQUIMHE explora, de maneira sistemática, o potencial sintético do grupamento $-CCl_3$. Em reações de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com hidrazinas, em condições especiais, podem levar ao isolamento de anéis pirazolínicos com o grupo $-CCl_3$ ligado diretamente ao anel^{17,33,37,38}. Ou ainda, podem levar a transformação *in situ* do grupamento triclorometil do pirazól em carboxialquil^{39,40} ou carboxiamido⁴¹. Foi descrita também a reação de 2-tricloroacetil alcanonas frente a hidrazina, dando origem a hidroxipirazóis⁴².

*Bonacorso*³³ e *colaboradores*, em 1999, sintetizaram uma serie de 3-alquil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida³³ e 3-alquil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-tiocarboxiamida conforme (Esquema 6) que demonstraram ser de interesse, devido sua atividade analgésica, antipirética e anti-reumática⁴³ (Esquema 6).

Esquema 6.



	Reagentes	[Referências]
i	NH ₂ NHMe	44
ii	NH ₂ NHR, R= H, C ₆ H ₅	35
iii	NH ₂ NHR, R= H, C ₆ H ₅	45
iv	CH ₃ NHNHCH ₃	X = Cl 38, X = F 46
v	NH ₂ NHC(S)NH ₂	47
vi	H ₂ SO ₄	47
vii	NH ₂ NHC(W)NH ₂ , W= O, S	40

Tendo em vista o bom perfil analgésico e antipirético da dipirona, muitos pesquisadores têm investido na síntese e avaliação da atividade farmacológica de novos derivados pirazolínicos, que aliem boa ação farmacológica e baixo índice de efeitos indesejáveis, principalmente agranulocitose que é característica da dipirona. É nesse sentido que nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo um trabalho em conjunto com o Laboratório de Neurotoxicologia e Psicofarmacologia (LABNEURO), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, buscando sintetizar compostos com atividade antinociceptiva, antipirética e

antiinflamatória. Algumas desta estrutura como **2b** representam compostos já sintetizados no NUQUIMHE e testados quanto à atividade antinociceptiva e antiinflamatória.

Devido à necessidade de analgésicos e antiinflamatórios mais efetivos e com menor incidência de efeitos colaterais, muitos dos compostos heterocíclicos tem sido sintetizados e avaliados quanto à sua atividade farmacológica. Neste contexto a síntese de compostos 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis-1-carboxiamida utilizando energia de microondas mostra-se vantajosa uma vez que ocorre uma diminuição do tempo reacional bem como uma menor formação de subprodutos na síntese de compostos com promissora atividade antinociceptiva.

3.3 Uso de energia de microondas na síntese de heterociclos

Vários trabalhos vêm sendo publicados sobre aplicações de energia de microondas em química. Recentemente diversas reações orgânicas têm sido realizadas com segurança em fornos de microondas domésticos, sendo inclusive, uma tecnologia promissora na indústria⁴⁸. Nestes casos observa-se que várias reações podem ser aceleradas, muitas vezes por um fator de 10^3 quando realizada em um forno de microondas caseiro ao invés do aquecimento convencional. Além disso, os rendimentos de reações realizadas em presença de microondas costumam ser maior, há menor formação de subprodutos e não ocorrem decomposições dos componentes⁴⁹.

3.3.1 Energia de microondas

A frequência de microondas situa-se na faixa de 10^8 a 10^{12} Hz, o que equivale a comprimentos de ondas na ordem de 1 m a 1mm. Fornos de microondas domésticos atuam com frequências na ordem de 2450 MHz (λ 12,2 e 33,3 cm). O efeito de aquecimento utilizado em reações orgânicas em microondas é devido principalmente à polarização dielétrica (habilidade de uma molécula em ser polarizada por um campo elétrico). Quando a molécula é irradiada com microondas, ela sofre uma rotação e se alinha ao campo aplicado. A frequência de rotação molecular é similar à frequência da radiação das microondas e

conseqüentemente a molécula tende continuamente a se realinhar ao campo, e com mudança da rotação a energia é absorvida. Solventes polares como água, metanol, dimetilformamida, acetato de etila, acetona, clorofórmio, ácido acético são todos aquecidos quando irradiados, já solventes não polares como hexano, tolueno, éter etílico e tetracloreto de carbono não aquecem com a irradiação de microondas.

Ainda não está claro se existem efeitos específicos de microondas. Muitos dos exemplos de “aumento de velocidade” podem ser atribuídos a efeitos térmicos, como o aquecimento dos solventes acima de seus pontos de ebulição⁵⁰. A comparação de reações orgânicas em microondas com aquelas que envolvem aquecimento convencional tornam-se um problema já que é difícil medir a temperatura interna, e a termólise das microondas deve dar uma distribuição de calor desigual. Porém, a simples observação da diversidade de reações que podem ser feitas rapidamente sob irradiação de microondas é de significativa importância científica e valor comercial. Existem inúmeras reações que ocorrem em microondas, que não são possíveis em aquecimento convencional.

3.3.2 Ciclocondensação em microondas

Em 2002, com o objetivo de demonstrar as vantagens do uso de energia de microondas na síntese orgânica, *Martins e colaboradores*, propuseram a ciclocondensação de uma serie de 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazóis com o uso de energia de microondas²³ (Esquema 7 e Tabela 1).

Esquema 7.

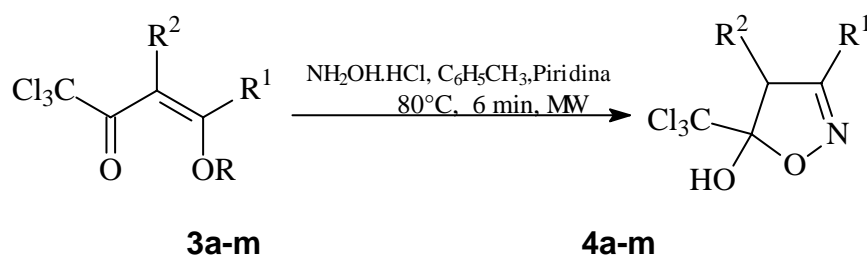
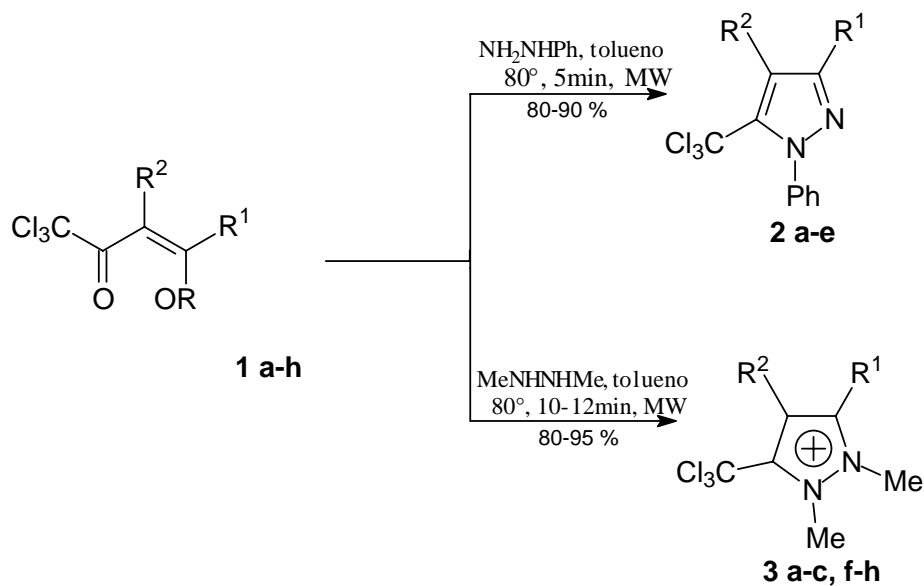


Tabela 1. Comparações entre o método de microondas e o método clássico na síntese de 4,5 diidroisoxazóis.

Produto	Método de Microondas			Método Clássico	
	R ¹	Tempo min.	Rend (%)	Tempo horas	Rend. (%)
4a	H	6	78	16	78
4b	Me	6	95	16	82
4c	Et	6	90	16	86
4d	<i>n</i> -Pr	6	90	16	86
4e	<i>iso</i> -Pr	6	95	16	81
2f	<i>ciclo</i> -Pr	6	91	16	79
4g	<i>n</i> -Bu.	6	85	16	80
4h	<i>iso</i> -Bu	6	87	16	86
4i	<i>terc.</i> -Bu	6	95	16	81
2j	<i>n</i> -Hex	6	85	16	80
4k	fenil	6	90	16	90
4l	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	6	82	16	87
4m	-(CH ₂) ₄ -	6	87	8	60

Dando continuidade aos trabalhos com energia de microondas *Martins e colaboradores*²⁴ em 2003, sintetizaram uma série de 5-triclorometil-1-fenil-1*H*-pirazol e cloreto de 5-triclorometil-1,2-dimetilpirazolineo comparando os rendimentos entre os métodos (Esquema 8).

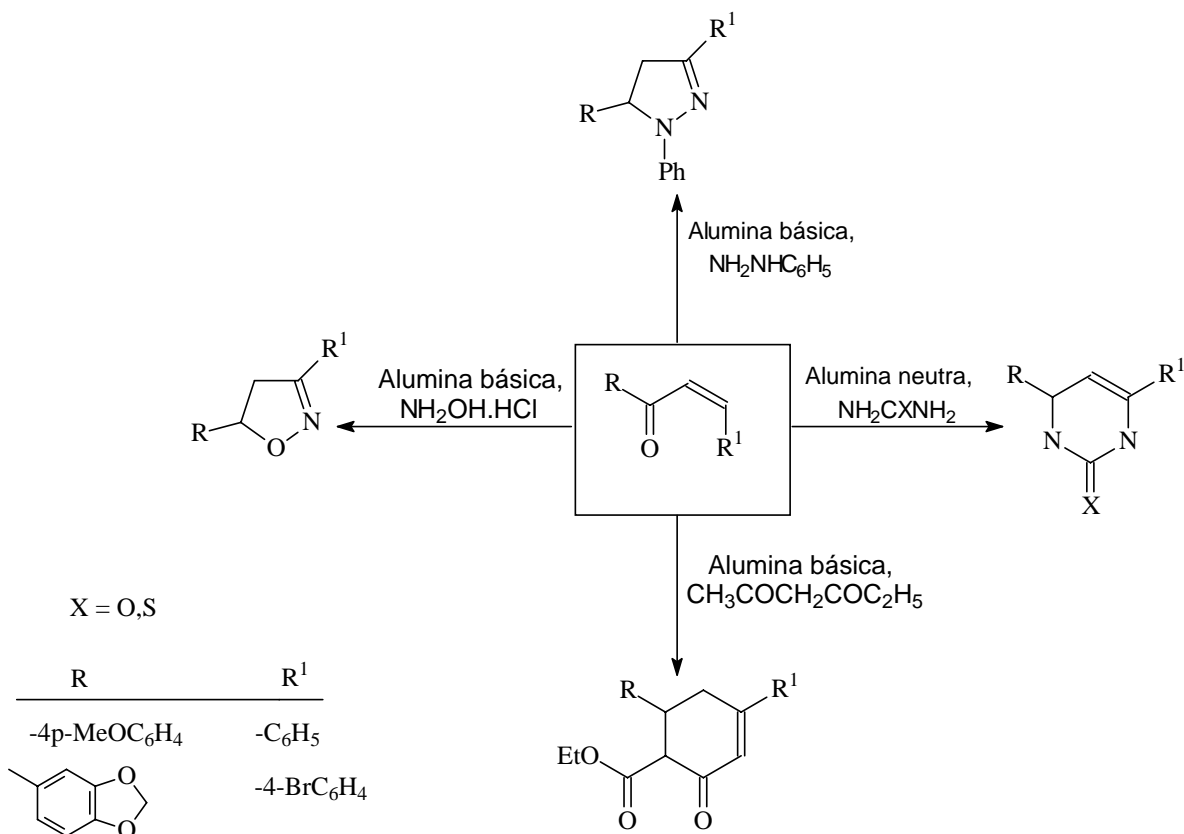
Esquema 8.



1,2,3	a	b	c	d	e	f	g	h
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	Et	<i>iso</i> -Pr	<i>terc.</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	fenil	H
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H

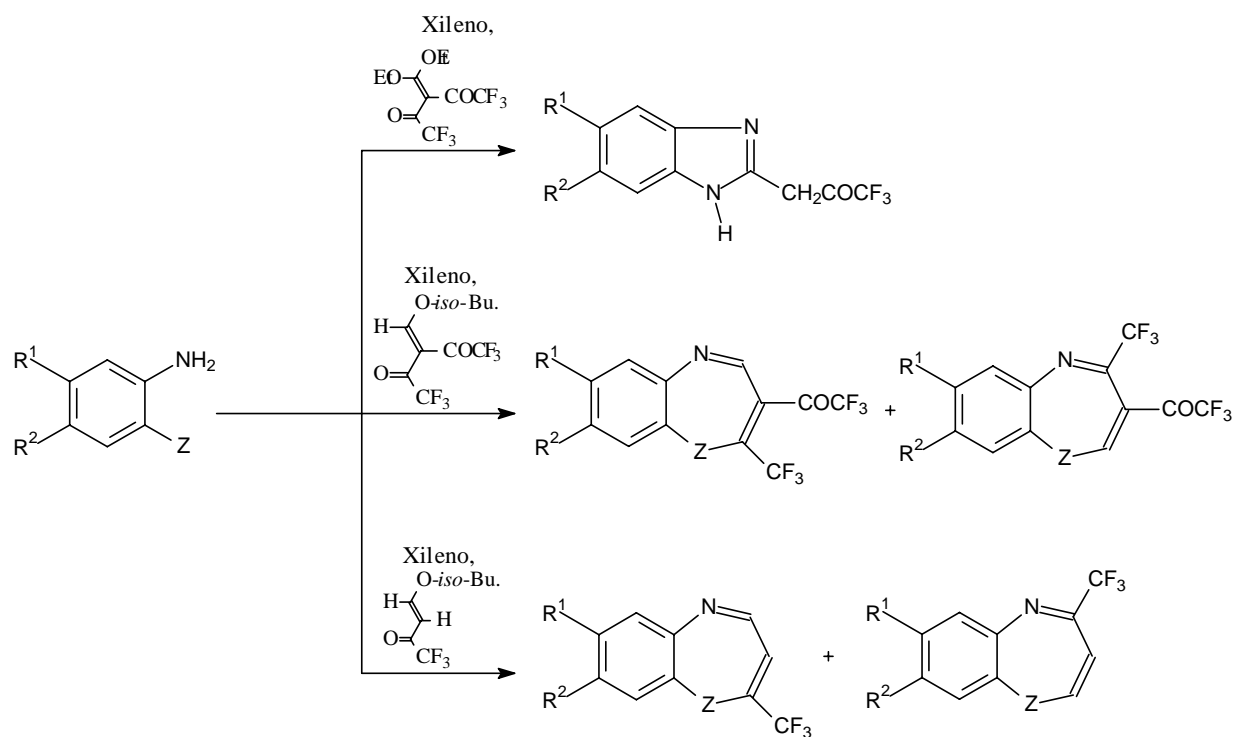
Em 1999, Kidwai e *col.*⁵¹ sintetizaram uma série de heterocícos, tais como: Pirimidinona, 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis derivados de compostos 1,3 dieletrófilos com dinucleófilos livre de solvente sob irradiação de microondas (Esquema 9).

Esquema 9.



Arildiazepinos fazem parte de uma classe de compostos com importantes propriedades medicinais. Em 1997 Venkataratnam e *col.*⁵² propuseram a s\u00edntese de uma s\u00e9rie de heterociclos, (contendo grupo trifluormetil como um dos substituintes), utilizando irradia\u00e7\u00e3o de microondas (Esquema 10).

Esquema 10



Z	N	O	S		
R ¹	H	CH ₃			
R ²	H	CH ₃	Cl	NO ₂	COC ₆ H ₅

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, inicialmente serão apresentadas: a) numeração e nomenclatura dos compostos; b) tópicos relativos às condições reacionais, purificação e identificação dos compostos; c) mecanismos para as reações de ciclocondensação.

Os resultados serão apresentados na forma de Tabelas e Esquemas.

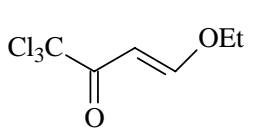
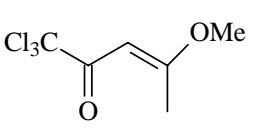
4.1 Nomenclatura dos compostos

A numeração e a nomenclatura oficial dos compostos sintetizados foi baseada no *Chemical Abstracts* e estão representadas na Tabela 2 e Tabela 3, respectivamente.

Tabela 2: Dados de nomenclatura e numeração dos compostos.

Compostos	Numeração adotada
1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas	1 a – k
3-alquil(aril) 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol -1-carboxiamida	2 a – k

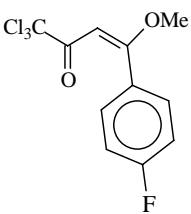
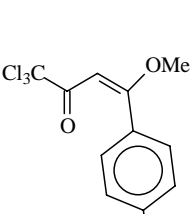
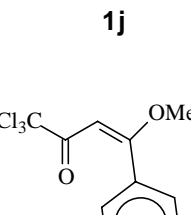
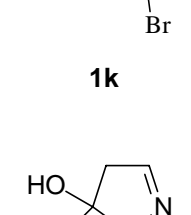
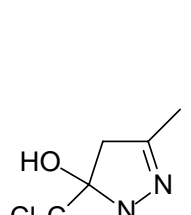
Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **1a-k** e **2a-k**.

1.6.1 Composto Estrutura	
Numeração	Nomenclatura
 <p>1 a</p>	1,1,1-tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona
 <p>1 b</p>	1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona

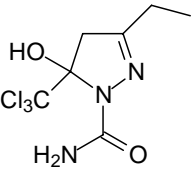
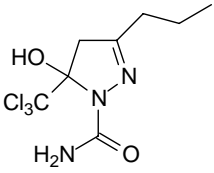
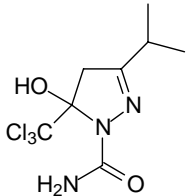
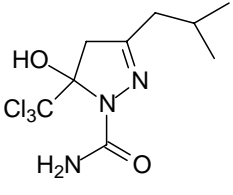
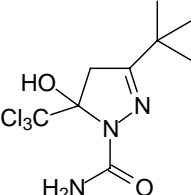
Continuação - Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 1a-k e 2a-k.

1.6.2 Composto Estrutura	Numeração	Nomenclatura
	1 c	1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hexen-2-ona
	1 d	1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hepten-2-ona
	1 e	1,1,1-tricloro-4-metóxi-5-metil-3-hexen-2-ona
	1 f	1,1,1-tricloro-4-metóxi-6-metil-3-hepten-2-ona
	1 g	1,1,1-tricloro-4-metóxi-2,2-dimetil-3-hexen-2-ona
	1 h	1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-fenil-3-buten-2-ona

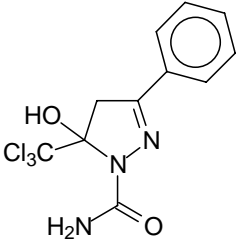
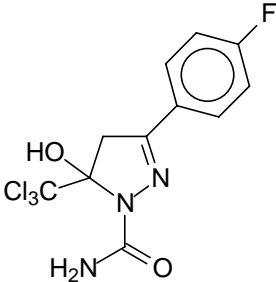
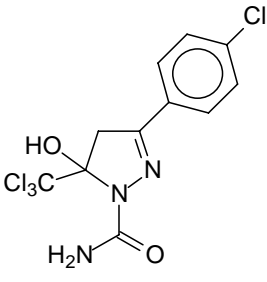
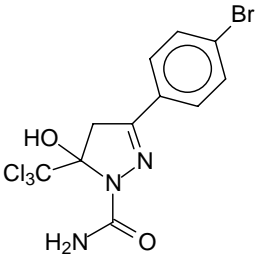
Continuação - Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **1a-k** e **2a-k**.

1.6.3 Composto	Estrutura	Nomenclatura
	Numeração	
	 <p data-bbox="379 651 411 685">1i</p>	1,1,1- triclora-4-metóxi-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona
	 <p data-bbox="379 931 411 965">1j</p>	1,1,1- triclora-4-metóxi-4-(4-clorofenil)-3-buten-2-ona
	 <p data-bbox="379 1211 411 1245">1k</p>	1,1,1- triclora-4-metóxi-4-(4-bromofenil)-3-buten-2-ona
	 <p data-bbox="379 1491 411 1525">2 a</p>	5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
	 <p data-bbox="379 1861 411 1895">2 b</p>	3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol- 1-carboxiamida

Continuação - Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **1a-k** e **2a-k**.

1.6.4 Composto Estrutura	Nomenclatura
Numeração	Nomenclatura
 <p data-bbox="375 613 416 645">2 c</p>	3-etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
 <p data-bbox="375 943 416 974">2 d</p>	3-propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
 <p data-bbox="375 1301 416 1332">2 e</p>	3-(1-metil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
 <p data-bbox="375 1644 416 1675">2 f</p>	3-(2-metil)propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida
 <p data-bbox="375 1964 416 1995">2 g</p>	3-(1,1-dimetil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida

Continuação - Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 1a-k e 2a-k.

1.6.5 Composto		
Estrutura	Nomenclatura	
Numeração		
	3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida	1-
2 h		
	3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida	
2 i		
	3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida	
2 j		
	3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxiamida	
2 k		

4.2 Síntese das 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas

Os compostos **1a-k** foram sintetizados a partir da reação do enoléter ou do acetal da cetona correspondente, com cloreto de tricloro acetila^{17,25,30, 53} (Esquema 11, Tabela 4).

Esquema 11.

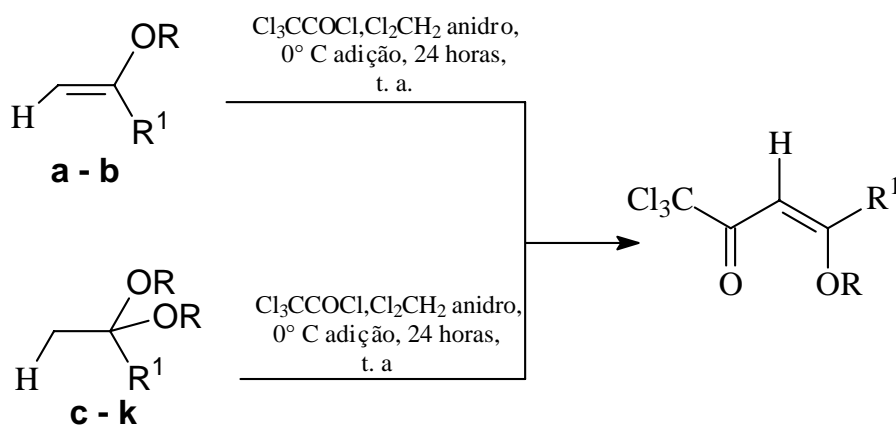


Tabela 4: Compostos 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas sintetizados.

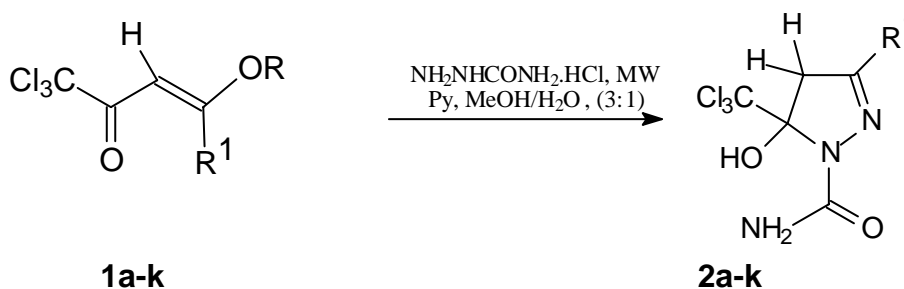
Compostos	R	R ¹
1a	Et	H
1b	Me	Me
1c	Me	Et
1d	Me	<i>n</i> -Pr
1e	Me	<i>iso</i> -Pr
1f	Me	<i>iso</i> -Bu
1g	Me	<i>terc</i> -Bu
1h	Me	C ₆ H ₅
1i	Me	4-F-C ₆ H ₄
1j	Me	4-Cl-C ₆ H ₄
1k	Me	4-Br-C ₆ H ₄

4.3 Reações de ciclocondensação para síntese dos 3-alkil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida

A síntese dos compostos foi realizada através da reação de ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alcuen-2-onas com cloreto de semicarbazida em uma relação molar de 1:1,2 em uma mistura de metanol e água (3:1) e submetidos a irradiação de microondas durante 3-6 minutos. A temperatura medida após a reação é de 65 °C (Esquema 12). A Tabela 5, mostra as condições reacionais e ou rendimentos obtidos pelo método clássico³³ e microondas para os produtos **2a-k**^{23,24}.

Na Tabela 6, são mostradas algumas tentativas de otimização da ciclização entre os compostos **1a-k** com cloreto de semicarbazida, utilizando o forno de microondas.

Esquema 12.



O método proposto para a síntese de formação do 3-alkil(aril)5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida **2a-k** sob irradiação de microondas ofereceu inúmeras vantagens: as reações são mais rápidas, rendimentos mais altos, equipamento de menor custo, enquanto que o método clássico envolve um processo mais demorado (16-20 horas)³³. Na Tabela 5, é possível observar que em média os rendimentos dos produtos obtidos através de microondas são cerca de 15% mais elevados que os obtidos pelo método clássico. O tempo de reação pelo método de microondas é o objetivo principal em relação a outro método onde a média de relação de tempo entre os dois é aproximadamente, 1:160.

Tabela 5. Comparações entre o método clássico e o método de microondas na síntese de 4,5-diidropirazol-1-carboxiamida.

1.6.6	Substituintes	1.7	Compos tos	Método Microondas 2 b	3	Método Clássico c
	R ¹	2		Tempo min.	4 Rend % a	5 Tempo (h.) Rend %
6	H	a		3	85	16 65 ^a
	Me	b		6	85	17 71
	Et	c		6	75	- ^d - ^d
	<i>n</i> -Pr	d		6	85	- ^d - ^d
	<i>iso</i> -Pr	e		6	85	- ^d - ^d
	<i>iso</i> -Bu	f		6	80	- ^d - ^d
	<i>tec</i> -Bu	g		6	80	- ^d - ^d
	Ph	h		6	95	20 89
	4-F-Ph	i		6	85	- ^d - ^d
	4-Cl-Ph	j		6	80	- ^d - ^d
	4-Br-Ph	k		6	90	25 84

a Rendimento para os produtos isolados.

b Condições reacionais: Metanol, água, Microondas, 65 °C, 45 W, 3-6min.(2a),(2b-k).

c Condições reacionais: Metanol, água, 20-85°C, 16-20 h.

[2a, 2b, 2h; Refs. 33]; Metanol, água, refluxo

d produtos não sintetizados pelo método clássico.

Tabela 6. Otimização da síntese de 3-alkil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol -1-carboxiamida.

	Solventes ^a	Tempo (min.)	Potencia (%)	Rend. (%) ^a
1a	MeOH	6	45	32
1a	MeOH	3	90	23
1a	Tolueno	6	45	-
1a	Tolueno	3	90	-
1a	H ₂ O	6	45	25
1a	H ₂ O	3	90	31
1a	MeOH/H ₂ O (1:1)	3	45	46
1a	MeOH/H ₂ O (3:1)	3	90	85

^a Rendimento do produto isolado.

^b Ver padronização de microondas em material e métodos

4.4. Identificação dos 4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida 2a-k, por espectroscopia de ressonância magnética nuclear

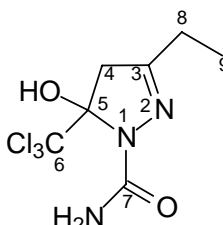
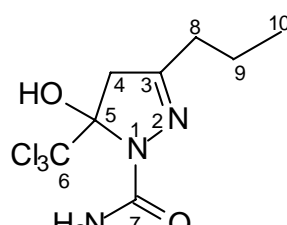
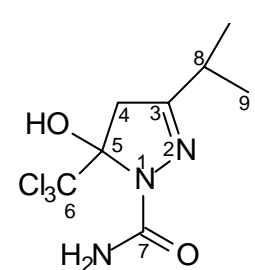
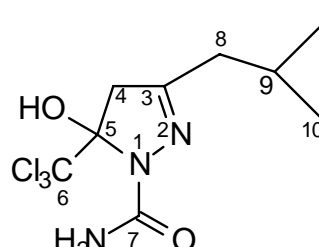
Os produtos obtidos nas ciclocondensações das 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alqueno-2-onas com cloreto de semicarbazida, tiveram suas estruturas determinadas através dos dados de RMN ^1H e ^{13}C (Tabela 7).

Os espectros de RMN ^1H , dos compostos 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida **2a-k**, apresentaram dubletes de dubletes na região de 3,0 – 4,0 ppm relativos aos hidrogênios H4a e H4b do C4. No composto **2a**, próximo a 7 ppm foi observado um singleto referente ao hidrogênio H3. Na região de campo mais alto, aparecem os sinais referentes aos substituintes alifáticos do C3, referente aos compostos 2a-f. Na região de 7,5 – 8,0 ppm foram identificados os sinais dos substituintes aromáticos dos compostos **2g-k**. Os espectros de RMN ^{13}C , 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida **2a-k**, apresentaram os sinais característicos de 145 – 165 ppm do C3, 45 – 50 ppm do C4, 99 – 101 ppm do C5, 99 – 104,5 ppm do CCl_3 e os demais sinais característicos referente aos substituintes do C3.

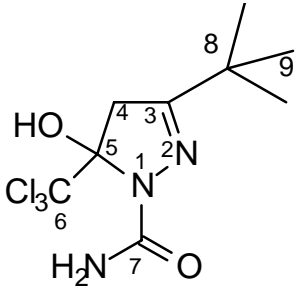
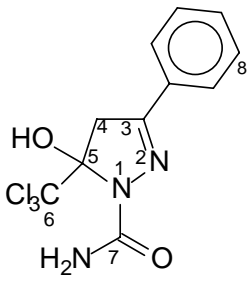
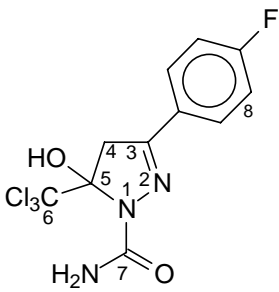
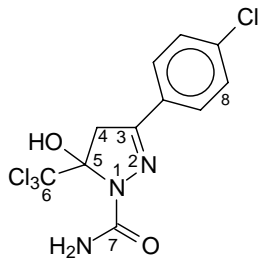
Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C **1a-ke 2a-k**.

Composto Estrutura	^1H RMN δ ppm (J_{HH} , Hz)	^{13}C RMN δ ppm, (J_{C} , Hz)
<p>2 a</p>	7,02 (d,d, 1H, H), 3,32 (d,d, 1H, $J_{\text{HH}} = 18$ Hz), 3,65 (d,d, 1H, $J_{\text{HH}} = 18$ Hz),	145,4 (C3), 45,1 (C4), 99,3 (C5), 100,0 (C6), 157,5 (C7).
<p>2 b</p>	2,04 (s, 3H, CH_3), 3,26 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 19$ Hz), 3,51 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 19$ Hz),	157,8 (C3), 50,1 (C4), 100,5 (C5), 104,2 (C6), 155,5 (C7), 15,5 (C8).

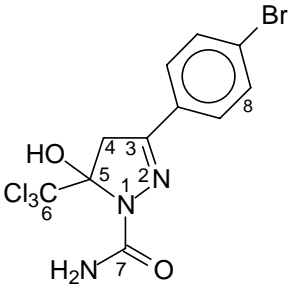
Continuação - Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C **1a-k** e **2a-k**.

Composto Estrutura	¹ H RMN δ ppm (<i>J</i> _{HH} , Hz)	¹³ C RMN δ ppm, (<i>J</i> _C , Hz)
 <p>2 c</p>	<p>1,18 (t, 3H, CH₃), 2,38 (q, 2H, CH₂), 3,25 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 19 Hz), 3,52 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 19 Hz),</p>	<p>159,9 (C3), 48,6 (C4), 100,3 (C5), 104,3 (C6), 157,9 (C7), 23,3 (C8), 10,3 (C9).</p>
 <p>2 d</p>	<p>0,99 (t, 3H, CH₃), 1,61-1,64 (m, 2H, CH₂), 2,33 (t, 2H, CH₂), 3,23 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 19 Hz), 3,52 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 19 Hz),</p>	<p>158,7 (C3), 48,7 (C4), 100,1 (C5), 104,2 (C6), 158,1 (C7), 31,6 (C8), 19,2 (C9), 13,5 (C10).</p>
 <p>2 e</p>	<p>1,18 (d, 6H, 2CH₃), 2,63-2,70 (m, 1H, CH), 3,24 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 19 Hz), 3,55 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 19 Hz),</p>	<p>163,1 (C3), 46,7 (C4), 100,2 (C5), 104,3 (C6), 158,1 (C7), 29,5 (C8), 19,5 (C9,9').</p>
 <p>2 f</p>	<p>0,99 (t, 6H, 2CH₃), 1,92-2,02 (m, 1H, 1CH), 2,69 (d, 2H, CH₂), 3,23 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 3,53 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz),</p>	<p>157,9 (C3), 48,7 (C4), 100,0 (C5), 104,4 (C6), 157,3 (C7), 38,0 (C8), 25,3 (C9), 22,3 (C10, 10').</p>

Continuação - Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C **1a-k** e **2a-k**.

Composto Estrutura	¹ H RMN δ ppm (<i>J</i> _{HH} , Hz)	¹³ C RMN δ ppm, (<i>J</i> _C , Hz)
 <p>2 g</p>	<p>1,20 (s, 3H, 3CH₃), 3,27 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 3,60 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz),</p>	<p>165,4 (C3), 45,9 (C4), 100,5 (C5), 104,3 (C6), 158,2 (C7), 34,1 (C8), 27,2 (C9,9', 9'').</p>
 <p>2 h</p>	<p>3,77 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 3,94 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 7,47-7,51-7,82 (t, 5H, C₆H₅),</p>	<p>157,6 (C3), 46,3 (C4), 100,8 (C5), 104,6 (C6), 152,6 (C7), 130,5-130,1-128,6-126,7 (C Ph).</p>
 <p>2 i</p>	<p>3,71(d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 3,98 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 7,03 (d,d, 2H, C₆H₄F), 7,82 (d,d, 2H, C₆H₄F), 7,87 (d, F, <i>J</i>_{HF} = 19 Hz),</p>	<p>152,3 (C3), 46,8 (C4), 101,0 (C5), 103,3 (C6), 151,8 (C7), 164,5-162,0-128,9-128,7- 126,7-115,9-115,6 (C Ph).</p>
 <p>2 j</p>	<p>3,89 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 3,98 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 7,42 (d, 2H, C₆H₄Cl), 7,68 (d, 2H, C₆H₄Cl).</p>	<p>155,0 (C3), 46,1 (C4), 100,7 (C5), 103,4 (C6), 153,8 (C7), 137,1-129,0-128,3-127,9 (C Ph).</p>

Continuação - Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C **1a-k** e **2a-k**.

Composto Extrutura	¹ H RMN δ ppm (<i>J</i> _{HH} , Hz)	¹³ C RMN δ ppm, (<i>J</i> _C , Hz)
 <p>2k</p>	<p>3,78 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 3,78 (d, 1H, <i>J</i>_{HH} = 18 Hz), 7,70 (d, 2H, C₆H₄Br), 7,73 (d, 2H, C₆H₄Br).</p>	<p>155,2 (C3), 46,6 (C4), 101,1 (C5), 103,3 (C6), 151,8 (C7), 131,7-129,3-128,3-123,9 (C Ph).</p>

Espectrometro Bruker DPX 200, ¹H em 200 MHz and ¹³C em 100.6 MHz com solução 0.5 M em DMSO D/ TMS

Espectrometro Bruker DPX 400, ¹H em 400 MHz and ¹³C em 100.6 MHz com solução 0.5 M em CDCl₃/ TMS

Através da Espectrometria de Massas, verificou-se a existência de fragmentos importantes para essas moléculas. Em relação aos 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida **2**, foi verificada a presença dos grupamentos triclorometil e também do íon molecular que mostra o fragmento sem este grupamento, para quase todos os produtos **2** (Tabela 8).

Tabela 8. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas dos 3-alquil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida **2a-k**.

Comp.	p.f. (°C)	rend. (%)	Fórmula molecular p.m. (g/mol)	MS [<i>m/z</i> (%)]
2 a	129-130	85	C ₅ H ₆ Cl ₃ N ₃ O ₂ 246.48	128 (M+, - CCl ₃ , 16), 85(100)
2 b	141-143	85	C ₆ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₂ 260.51	142 (M+, - CCl ₃ , 45), 117 (3,16), 99 (100), 82 (12),

Continuação - Tabela 8. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas dos 3-alkuil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida **2a-k**.

Comp.	p.f. (°C)	rend. (%)	Fórmula molecular p.m. (g/mol)	MS [<i>m/z</i> (%)]
2 c	127-128	75	C ₇ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₂ 274.53	156 (M+, - CCl ₃ 17), 113 (MH+, - CCl ₃ , -CONH ₂ , 100), 85(22),
2 d	95-97	85	C ₈ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ 288.56	170 (M+, - CCl ₃ 25), 98(14), 85(44),
2 e	92-95	85	C ₈ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ 288.56	170(M+, - CCl ₃ , 19), 127 (MH+, - CCl ₃ , -CONH ₂ , 100), 111(8), 85(65),
2 f	124-126	80	C ₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₂ 302.59	184 (M+, - CCl ₃ 41), 141 (M+, - CCl ₃ , -CONH ₂ , 100), 125(17), 85(82),
2 g	122-125	80	C ₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₂ 302.59	184(M+, - CCl ₃ , 41), 125(17), 141(100), 85(82), 57(78),
2 h	214-217	95	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₂ 322.58	a
2 i	184-186	85	C ₁₁ H ₉ Cl ₃ FN ₃ O ₂ 340.57	222(M+, -CCl ₃) 236(42), 191(36), 163 (18), 147(10), 120(100), 101(50),

Continuação - Tabela 8. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas dos 3-alkuil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida **2a-k**.

Comp.	p.f. (°C)	rend. (%)	Fórmula molecular p.m. (g/mol)	MS [<i>m/z</i> (%)]
2 j	188-192	80	C ₁₁ H ₉ Cl ₄ N ₃ O ₂ 357.02	194(M+, - CCl ₃ , - CONH ₂ , 100), 163(13), 137(85), 101 (60), 282(M+, -CCl ₃ , 6), 253 (100), 225(97)
2 k	190-193	90	C ₁₁ H ₉ BrCl ₃ N ₃ O ₂ 401.47	183 (63), 157(40), 102(35),

a não foi possível obter os dados do espectrômetro de massas.

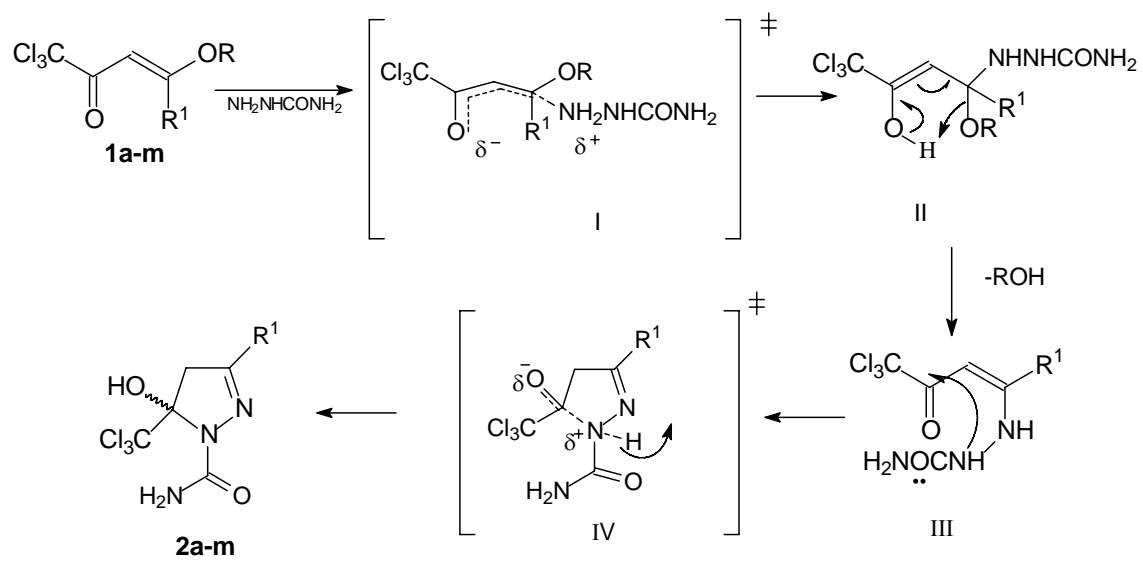
4.5 Mecanismo das reações de ciclocondensação das 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com semicarbazida

Considerando que as 1,3-dicetonas **1** possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e que, pela Teoria dos Orbitais de Fronteira, a energia do carbono olefínico C4 é menor que a do carbono carbonílico, deduz-se que: o C4 em presença de nucleófilos, é um centro eletrofílico mais rativo que C=O, nas 1,3-dicetonas **1**. Por sua vez as semicarbazidas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados devido aos N-substituídos, os quais mostram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos.

A partir das considerações acima, propomos um ataque nucleofílico do nitrogênio não substituído ao carbono C4 oleofínico do dieletrófilo, passando por um estado de transição **I**, este apresenta uma polarização parcial de acordo com o Esquema 13.

Apos chegar a estrutura **III**, teremos um novo ataque agora do nitrogênio substituído ao carbono carbonílico passando também por um estado de transição **IV** que apresenta uma polarização parcial, formando o ciclo de cinco membros.

Esquema 13.



5. CONCLUSÃO

1. Comparando-se o tempo reacional entre o método clássico e o uso de microondas, observamos significativa vantagem no uso de microondas no tempo de reação de ciclocondensação, atingindo um valor de 10^3 vezes menor sendo a média de relação de tempo entre os dois métodos é de aproximadamente 1:160.

2. A partir dos resultados obtidos concluímos que o uso de microondas melhorou os rendimentos das reações de ciclocondensação das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com cloridrato de semicarbnazida, quando comparados a metodologia clássica. Pelos resultados obtidos, devemos considerar que as reações que levam a um estado de transição com um aumento da polaridade em relação ao estado inicial levam vantagens em rendimento sobre os métodos de aquecimento convencionais.

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Reagentes e solventes utilizados

- Ácido p-tolueno sulfônico diidratado (Aldrich). p.f. 86-87^oC
- Metanol p.a (Merck). p.e. 65,5^oC
- Etanol p.a (Merck). tratado com Mg metálico e destilado. p.e. 78.5^oC
- Tolueno p.a (Merck)
- Clorofórmio (Merck) seco com CaCl₂ refluxo com P₂O₅ e dest. p.e. 64^oC
- Piridina (Merck), refluxada com KOH e destilada p.e. 115.5^oC
- Sulfato de magnésio anidro (Aldrich)
- Ácido clorídrico (Merck). 12M, d. 1.19 g/mL
- Cloreto de acetila (Merck). p.e. 52 ^oC. d.1,104 g/mL
- Cloreto de tricloroacetila para síntese (Merck) ou sintetizado a partir do ácido tricloroacético e cloreto de tionila. (p.e. 114-116 ^oC)
- Etil vinil éter (Aldrich) p.e 33 ^oC.
- Metóxi propeno (Aldrich) pe. 34-36 ^oC
- 1.1.1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas sintetizadas e purificadas conforme as técnicas descritas na parte experimental deste trabalho

6.2 Equipamentos utilizados

6.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 200 de 200,13 MHz para ¹H e/ou espectrômetro BRUKER DPX 400 de 400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C.

As amostras de RMN foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl₃), acetona deuterada (C₂D₆O) ou em dimetil sulfóxido deuterado (DMSO) formando soluções de 0,5 M para ¹H e 1 M para ¹³C. Como referência interna foi usado o tetrametilsilano (TMS) a 0,1%. As condições usadas para ¹H no espectrômetro BRUKER DPX 200 foram: SF 200,13 MHz; lock interno pelo ²D, largura do pulso

9,9 μ s: tempo de aquisição 3,89 s, janela espectral 965 Hz, número de varreduras 8 a 32, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875; temperatura de 300 K.

As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,32 para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D , largura do pulso 9,9 μ s (^1H) e 19,5 μ s (^{13}C): tempo de aquisição 3,98 s (^1H) e 1,41 s (^{13}C), janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C), número de varreduras 8 a 32 (^1H) e 500 a 60000 para ^{13}C dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C); temperatura de 300 K.

6.2.2. Espectroscopia de massas

Os espectros de massa e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado ao Detector de Massas Seletivo 5973, tipo de coluna HP 5 ms, diâmetro interno 0,32 mm e fase estacionária 0,25 A^0 . Onde foram obedecidos os seguintes parâmetros para rampa de aquecimento, de 50 ^0C para o primeiro minuto, e logo após 10 $^0\text{C}/\text{min}$ até atingir os 280 ^0C .

6.2.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR, (termômetro não aferido).

6.2.4. Microondas

Foi utilizado forno de microondas doméstico Electrolux ME27F e a calibração foi realizada conforme técnica descrita na literatura⁴⁸.

6.3. Síntese dos compostos

6.3.1. Síntese de 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas 1a-k

Os precursores 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-aquen-2-onas, foram sintetizados utilizando técnicas de acilação de enoléter e acetal com cloreto de tricloroacetila desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa²³.

6.3.2. Síntese de 4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida 2a-k pelo método de microondas

Uma mistura de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-buten-2-ona (1 mmol) e semicarbazida (1,2 mmol), piridina (1,2 mmol) (para a síntese do composto **2a-k** não foi utilizado piridina) e metanol/água (3/1), (1mL) (para os compostos **2a, i-k** foram utilizados 5 mL de solvente), agitou-se a mistura por alguns minutos e, a seguir esta mistura foi irradiada em microondas em uma potencia de 45 W entre 3-6 minutos, tempo suficiente para completar a reação (Tabela 8). O solvente foi removido em rotaevaporador. A mistura reacional foi extraída com clorofórmio e lavada com uma solução de HCl a 10% V/V (1 X 30 mL) (o composto **2a** não foi lavado com solução ácida) e água destilada (2 X 30 mL) o produto foi seco com MgSO₄, o solvente foi removido em rotaevaporador e os produtos foram obtidos puros, quando necessárias recristalizados em cicloexano.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. Enstschel, R.; Kaeppli, V. (Sandoz Ltd.), *Chem. Abstr.* **1970**, 74, 55.
2. Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 1116.
3. Djuric, S. W.; BaMaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron S.; Bauch, J.; Chen, Y.- W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2975.
4. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S.R.T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, (51) 9155-9156.
5. Eugster, C.H. *Fortschr. Chem Org. Naturst.* **1996**, **27**, **261**.
6. Talley, J. J.; Bronw, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Kobolt, C. M.; Mansferrer, J. L., Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 775.
7. Bloomquist, J. R. *Biochemical Sites of Insecticide Action and Resistance*, Ishaaya, I.; Ed. Springer (Berlin), **2001**, 17.
8. Regalia, H. A.; El-Bayonk, A. K.; Hammad, M. *Egypt. J. Chem.* **1979**, 20, 197.
9. Krishna, R.; Pande, B. R.; Bharthwal, S. P. Parmar, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, 15, 567.
10. Husain, M. I. Shukla, . *Ind. J. Chem.* **1986**, 25B, 983.
11. Roelfvan, S. G.; Arnold, C.; Wellnga, K. *J. Agric. Food Chem.* **1979**, 84, 406.
12. Kedar, R. M.; Vidhale, N. M.; Chincholkar, M. M. *Orient. J. Chem.* **1997**, 13, 143.
13. Katri, H. Z.; Vunii, S. A. *J. Ind. Chem. Soc.* **1981**, 58, 1968.
14. Holla, B. S.; Akaberali, P. M.; Shivanada, M. K. *Fármaco* **2000** ,55, 256.
15. Palaska, E.; Aytimir, M.; Tayfun, I. Erol, K; Dilek, E. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 539.
16. Cassida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1529

17. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P; Flores, A.F.C.; Bonacorso H.G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391.
18. Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis*, **1986**, 1, 69.
19. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 961.
20. Katritsky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, 5, cap. 4.04, Ed., New York, Pergamom Press, 167-303.
21. Kost, A. N. e Grandberg, L. I. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1966**, 347-423.
22. Elnagdi, M. H.; elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles*, **1985**, Vol. 23 (12), 3121-3152.
23. 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.
24. Martins, M.A.P.; Pereira, C.M.P.; Beck, P.; Teixeira, M.V.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669.
25. Martins, M. A. P.; Clar, G.; Colla, A.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483-486. - colla, A. *Dissertação de Mestrado*, **1987**, UFSM.
26. Braibante, M. E.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. heteroc. Chem* **1993**, 30, 1159-1160.
27. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. e Bonacorso, H. G. *J. Heteroc. Chem.* **1995**, 32, 739-740. – Zoch, A. N. *Dissertação de Mestrado*, **1990**, UFSM.
28. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heteroc. Chem.* **1995**, 32, 735.
29. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, 17 (4), 298. *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 230377z.
30. Siqueira, G. M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, 17, 24. *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 187063a.
31. Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 1, 118-120. *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 323443n.
32. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509.

33. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345.
34. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 12, 1013.
35. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
36. 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.
37. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585.
38. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 419.
39. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **1995**, 1491.
40. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217.
41. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossatto, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2004**.
42. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.
43. Souza F. R.; Souza V. T.; Ratzlaff V. ;Borges P. L.; Oliveira M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N; Martins, M. A. P. *European J of Pharmacology.* 2002, 141-147.
44. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2000**, 301, 457.
45. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159.
46. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P. ; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; N. Zanatta. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 69.
47. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Naue, J. A.; *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23.
48. Kingston, H. M.; Jassie, L. B. *Introduction to Microwave Sample Preparation—Theory and Practice*; ACS: Washington, **1988**.

49. Pecoraro, E.; Davolos, M. R.; Jafelicci, M., Jr. *Quimica Nova* **1997**, 20, 89.
50. Bougrin, K.; Loupy, A. ; Petit, A. ; Daou, B.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **2000**, 57,163 –168.
51. Kidwai, M.; Misra, P. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3237.
52. Reddy, S.C.; Rao, S.; Venkataratnam, V.R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5847-5854.
53. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.;. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309.

ANEXO I

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-k**.

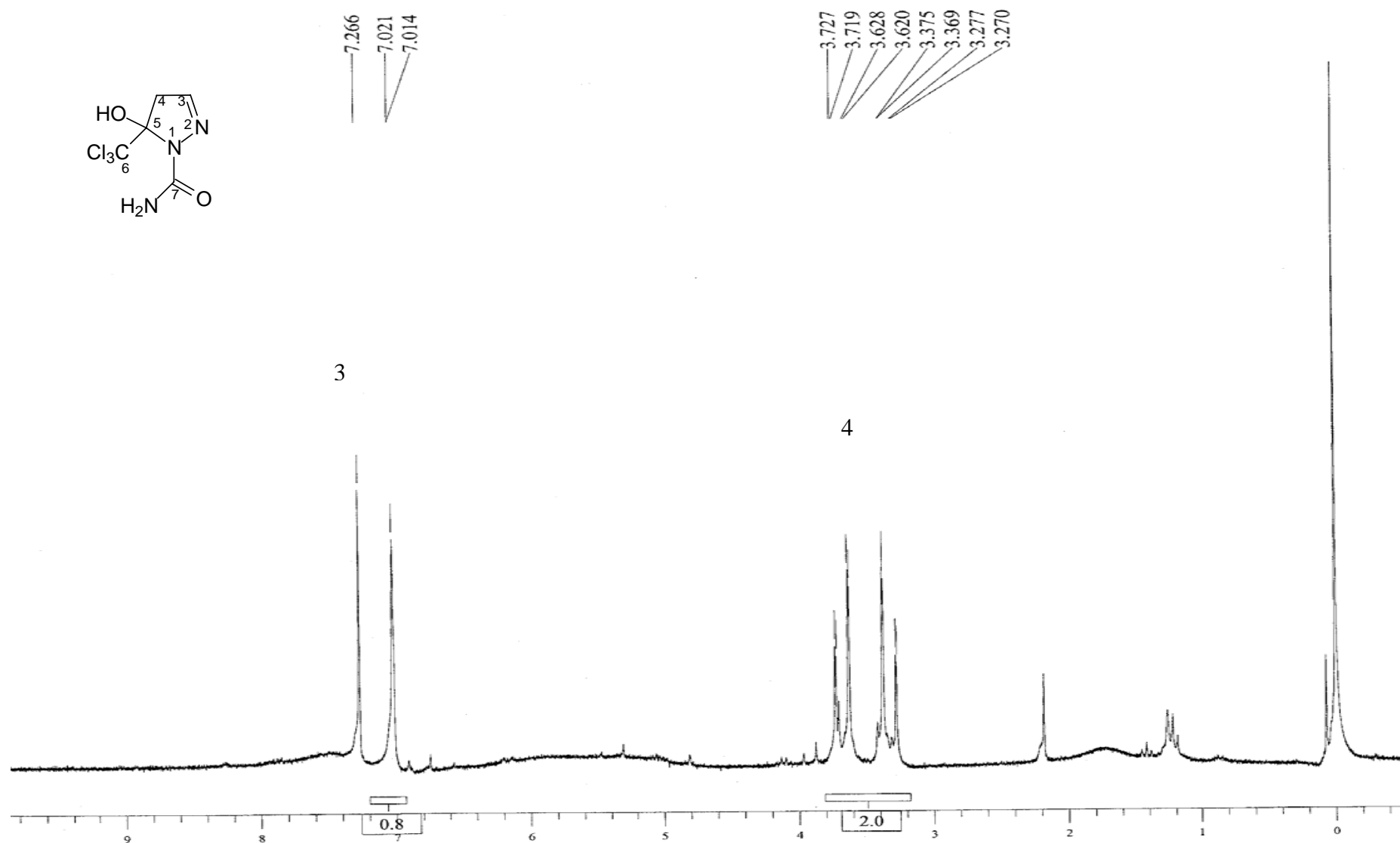


Figura 1. Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2a**).

NUQUIMHE

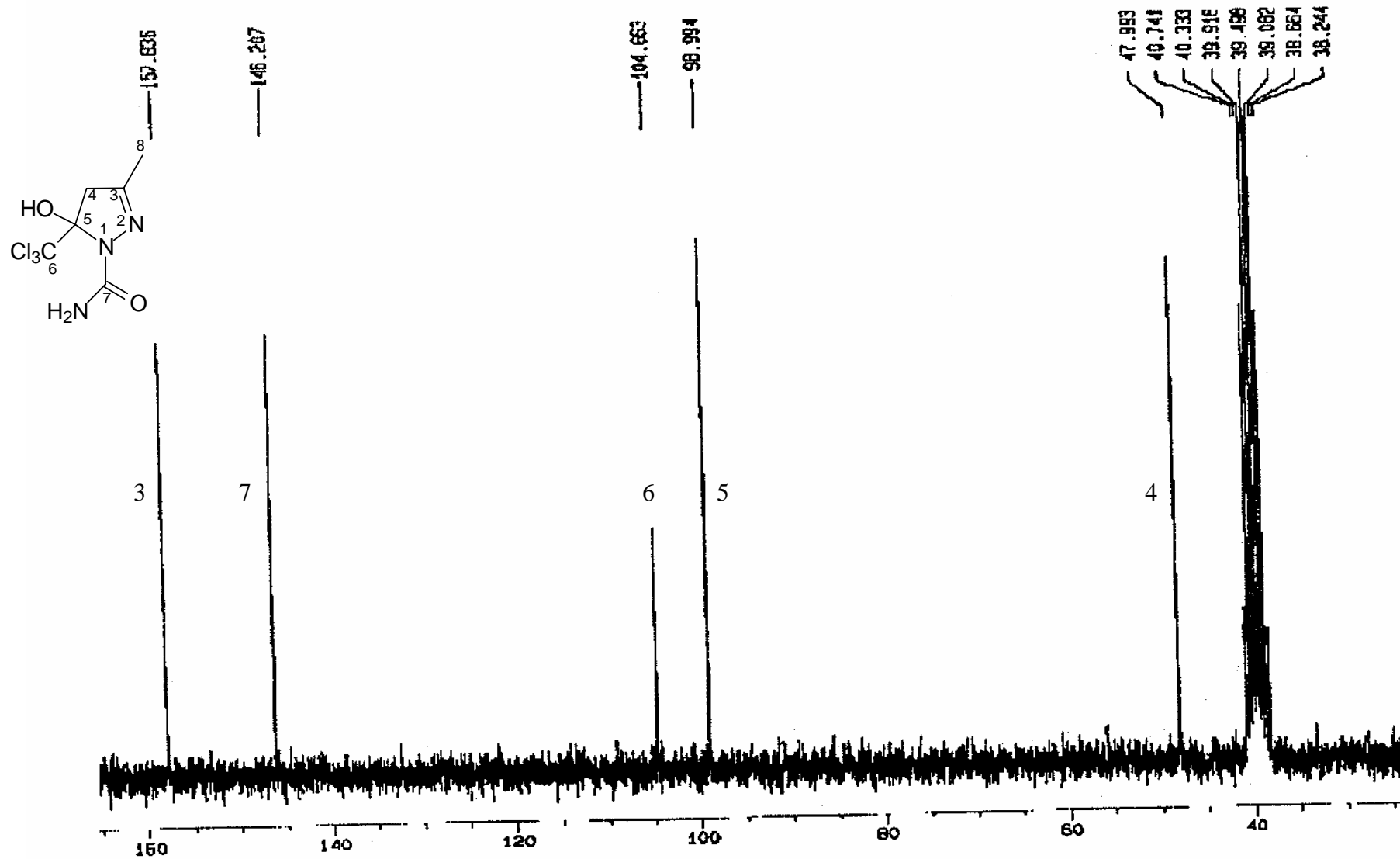


Figura 2. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (2a).

NUQUIMHE

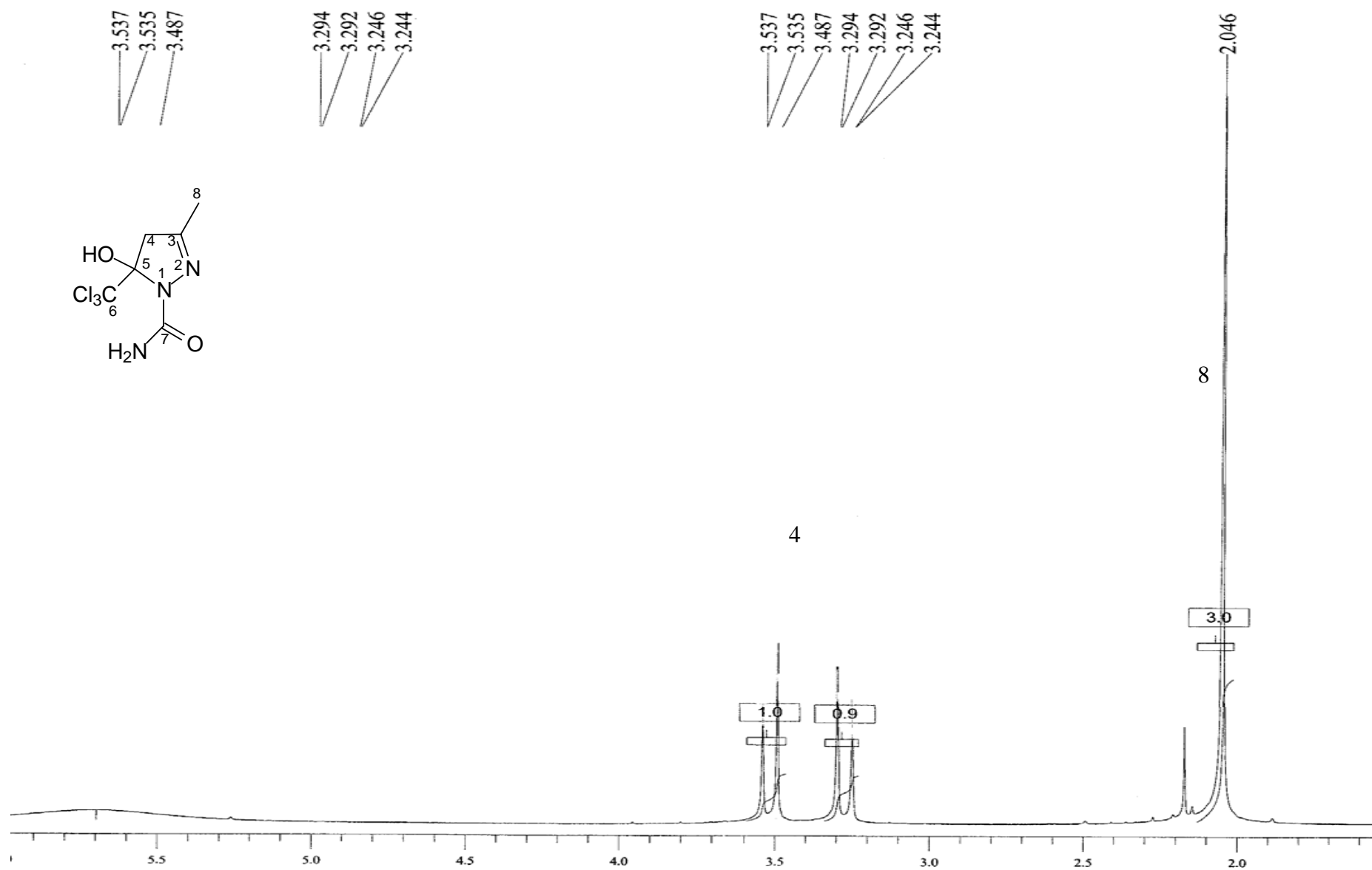


Figura 3. Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2b**).

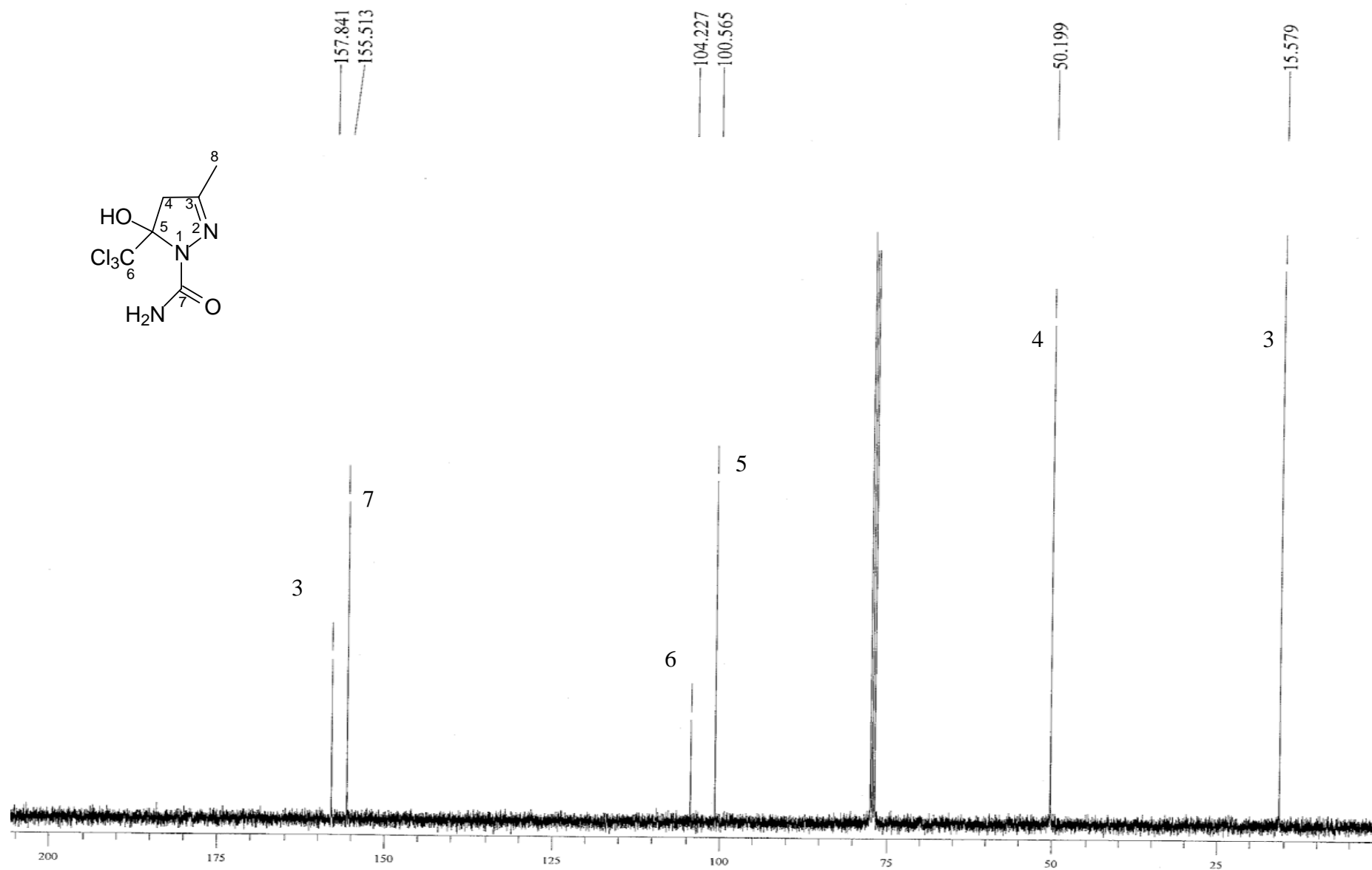


Figura 4. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2b**).

NUQUIMHE

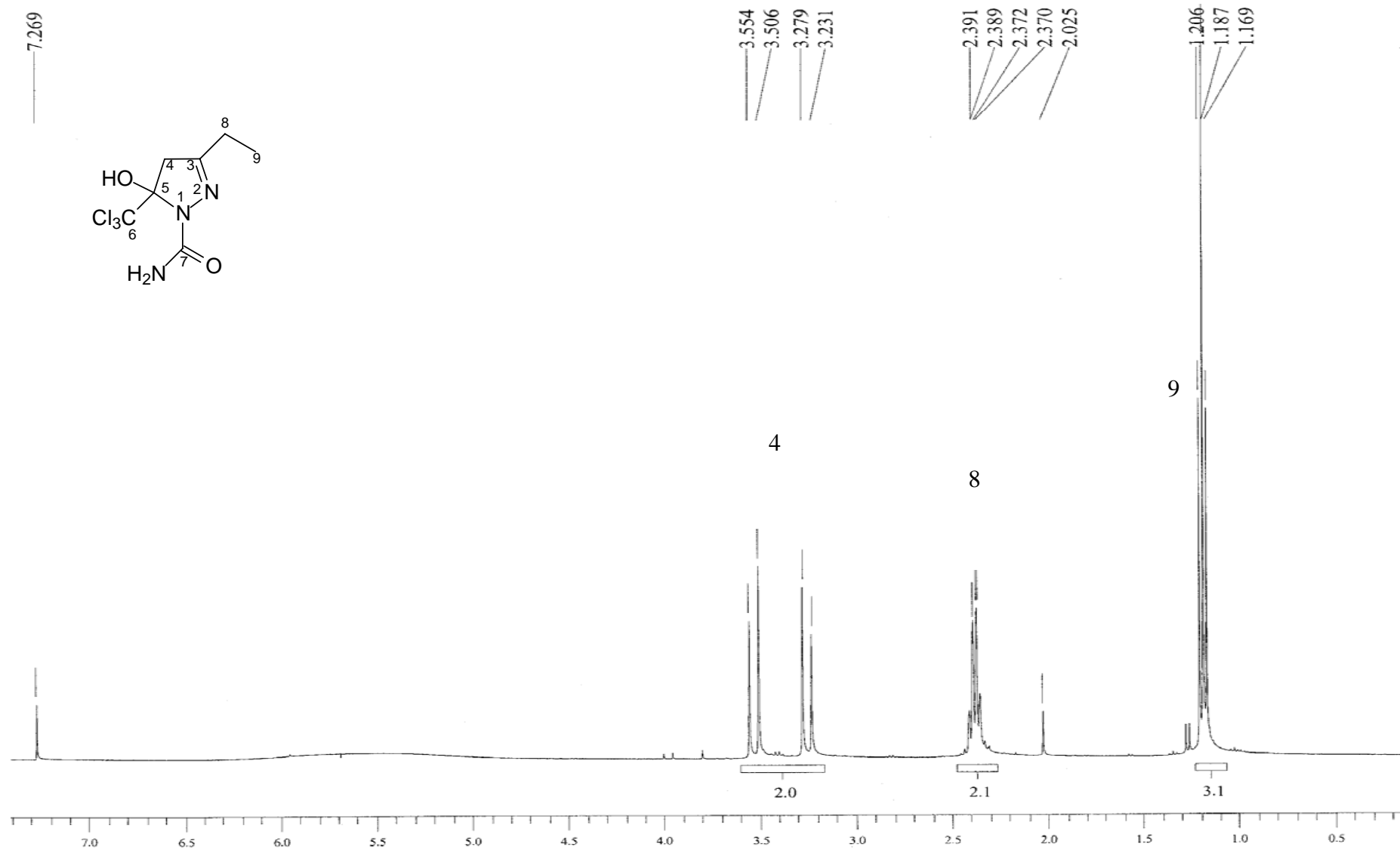


Figura 5. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2c**).

NUQUIMHE

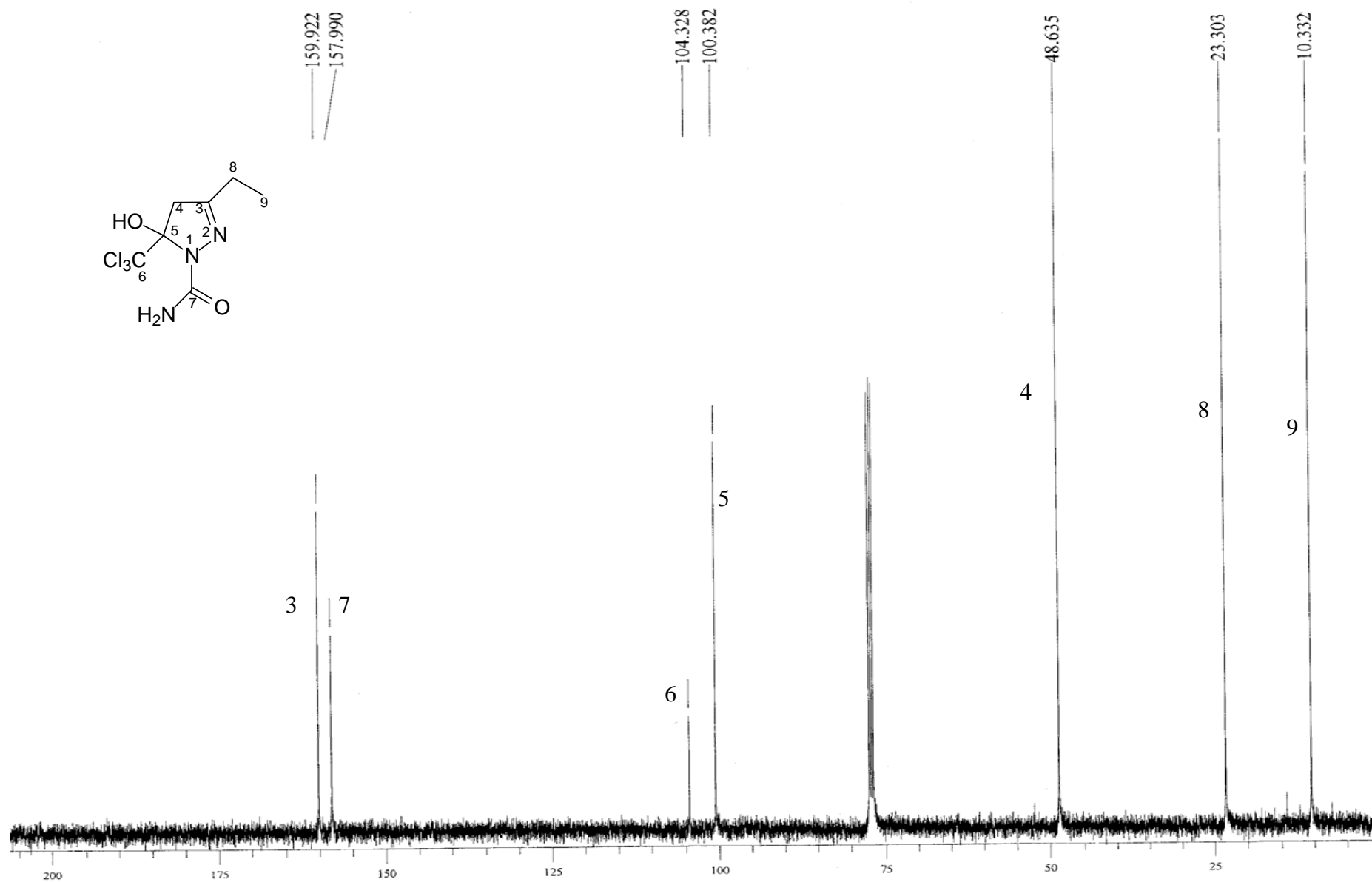


Figura 6. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2c**).

NUQUIMHE

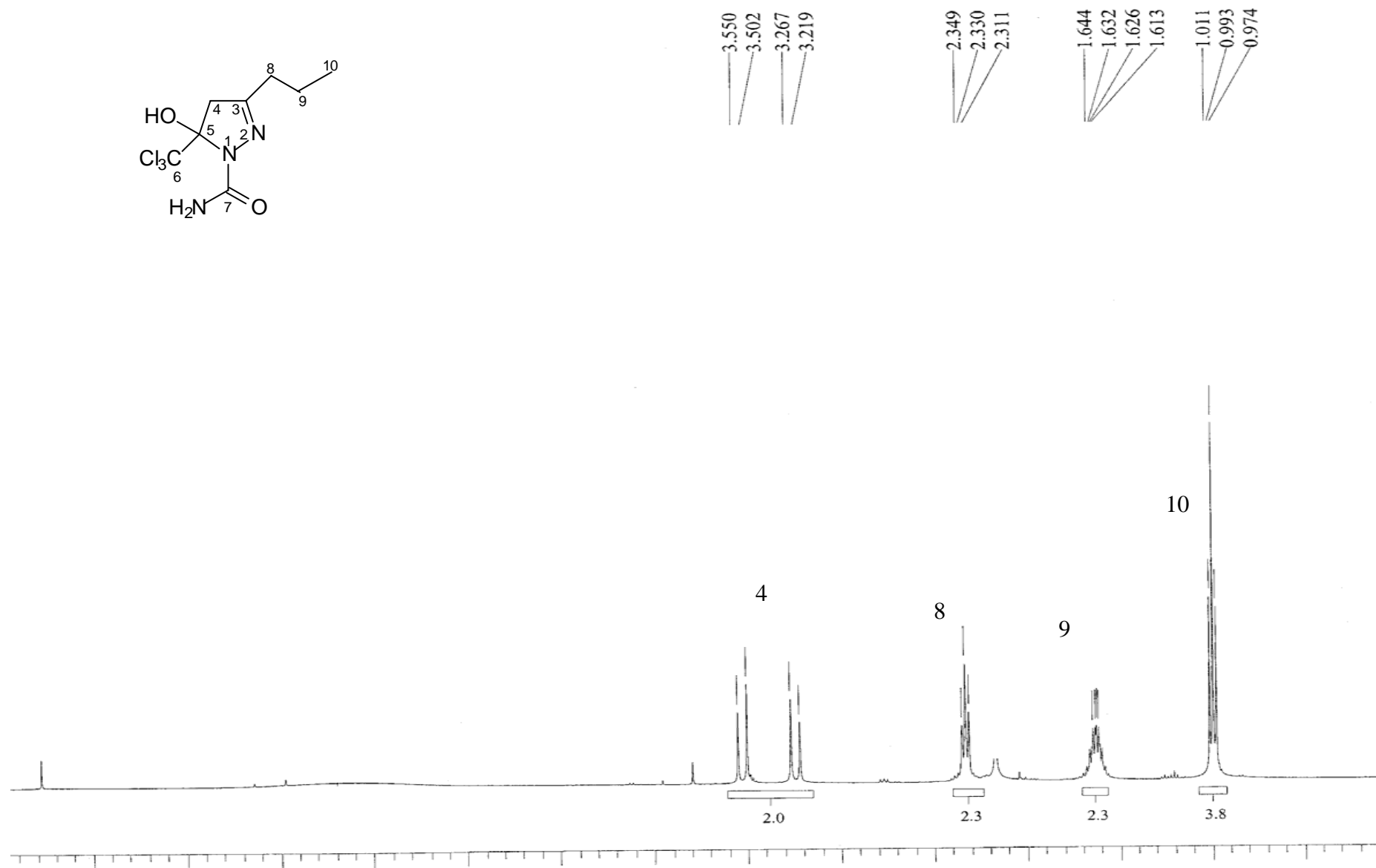


Figura 7. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2d**).

NUQUIMHE

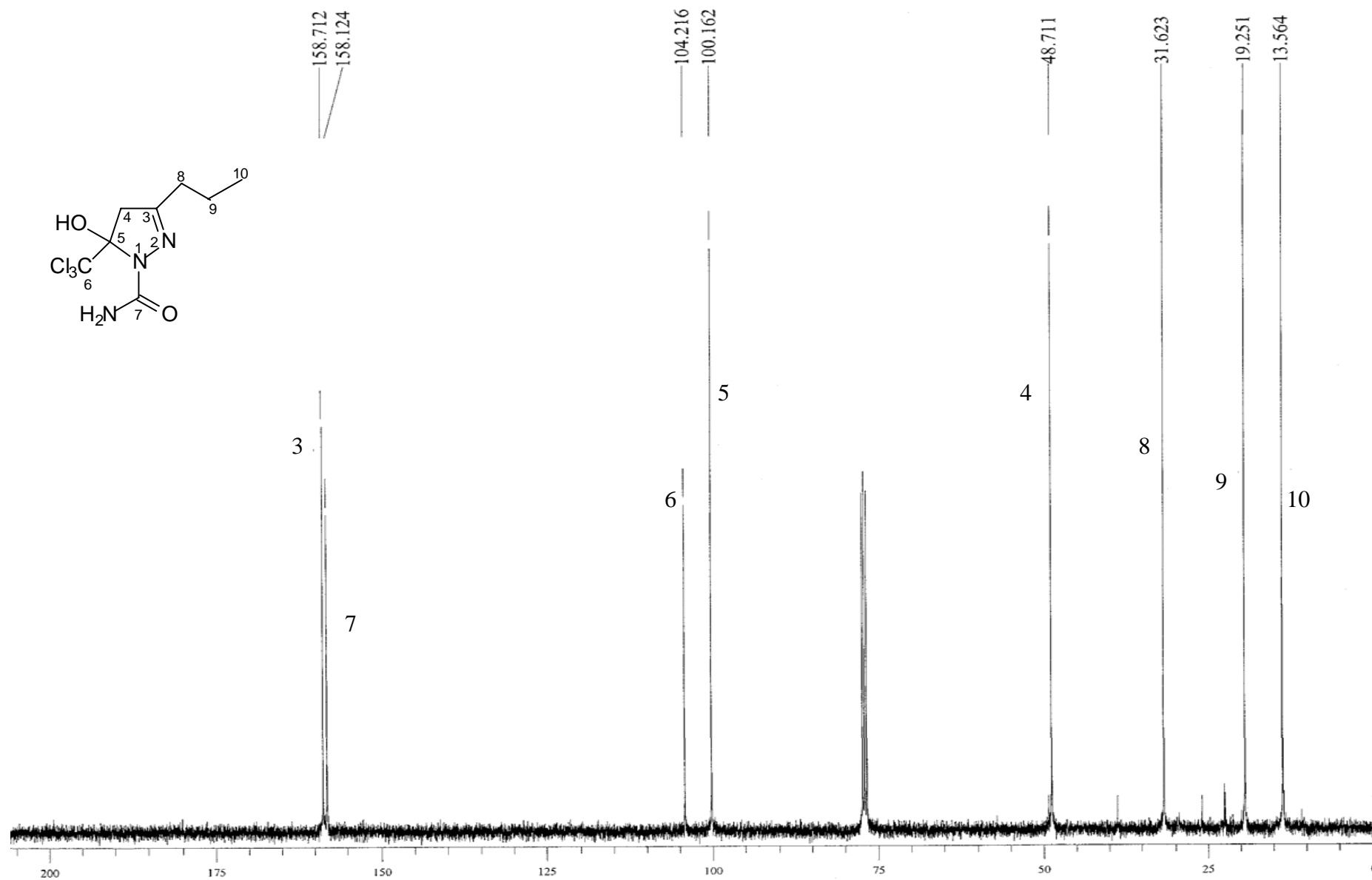


Figura 8. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2d**).

NUQUIMHE

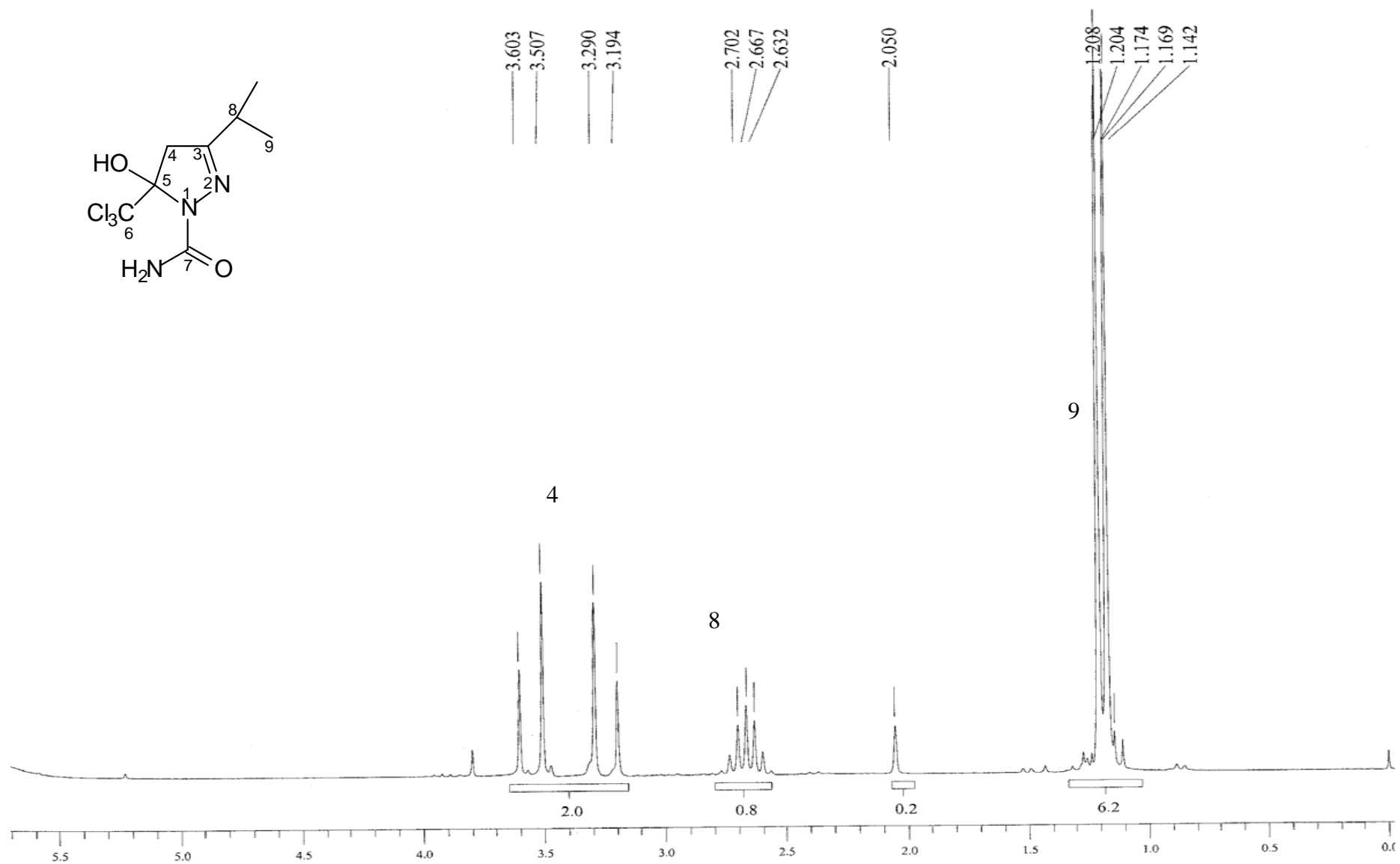


Figura 9. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-(1-metil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2e**).

NUQUIMHE

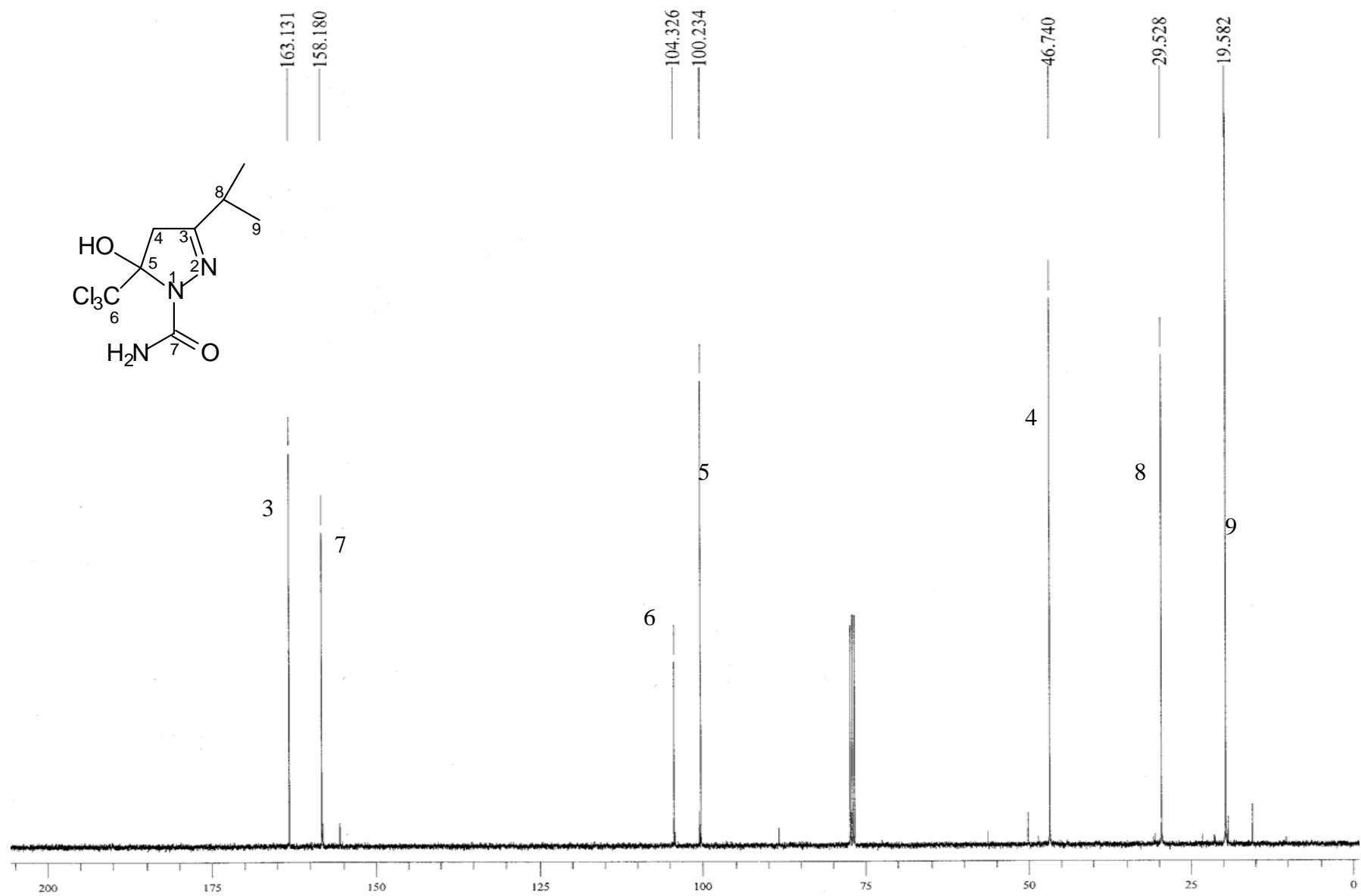


Figura 10. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-(1-metil)etil -5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (2e).

NUQUIMHE

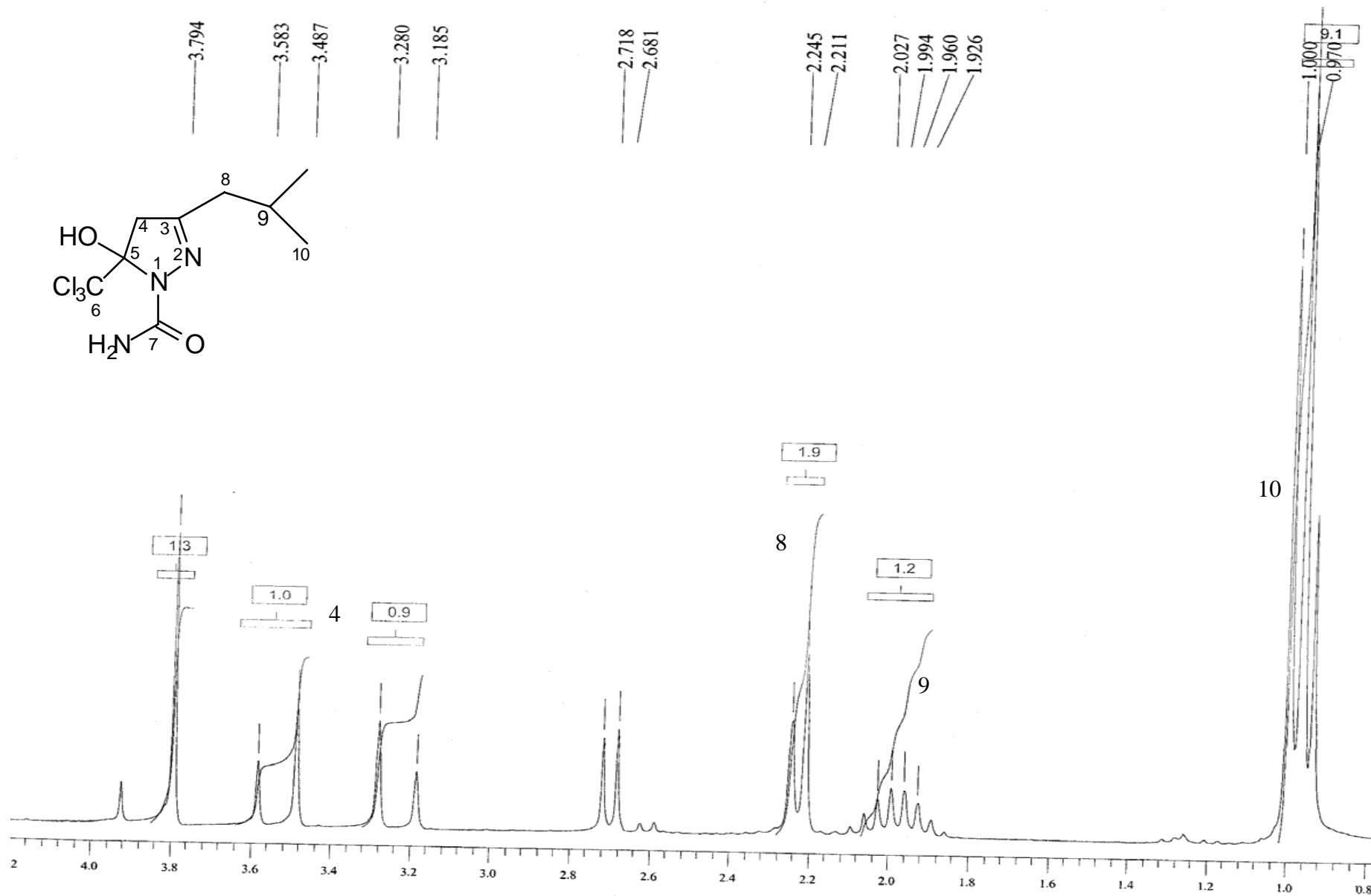


Figura 11. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-(2-metil)propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (2f).

NUQUIMHE

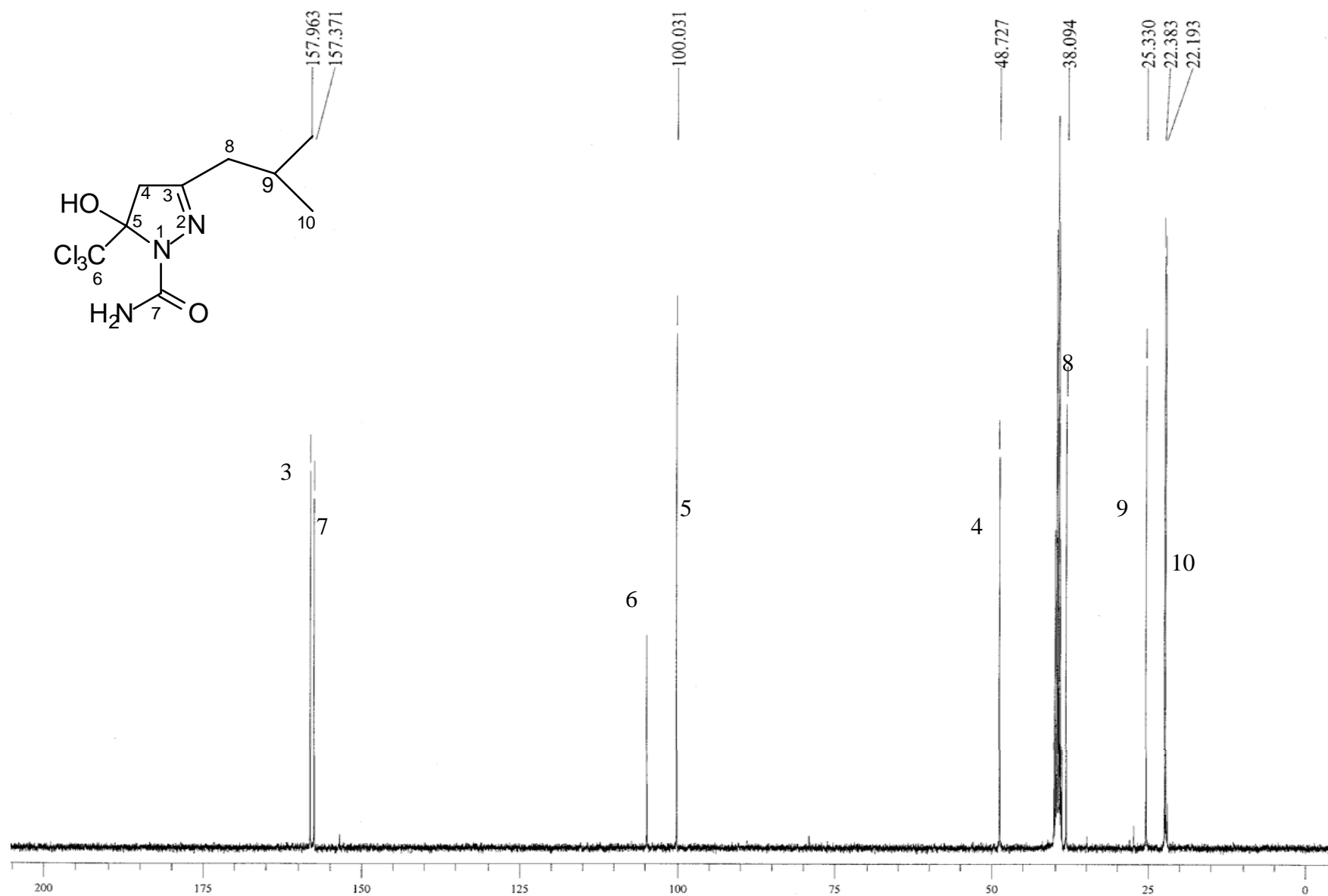


Figura 12. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-(2-metil)propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (2f).

NUQUIMHE

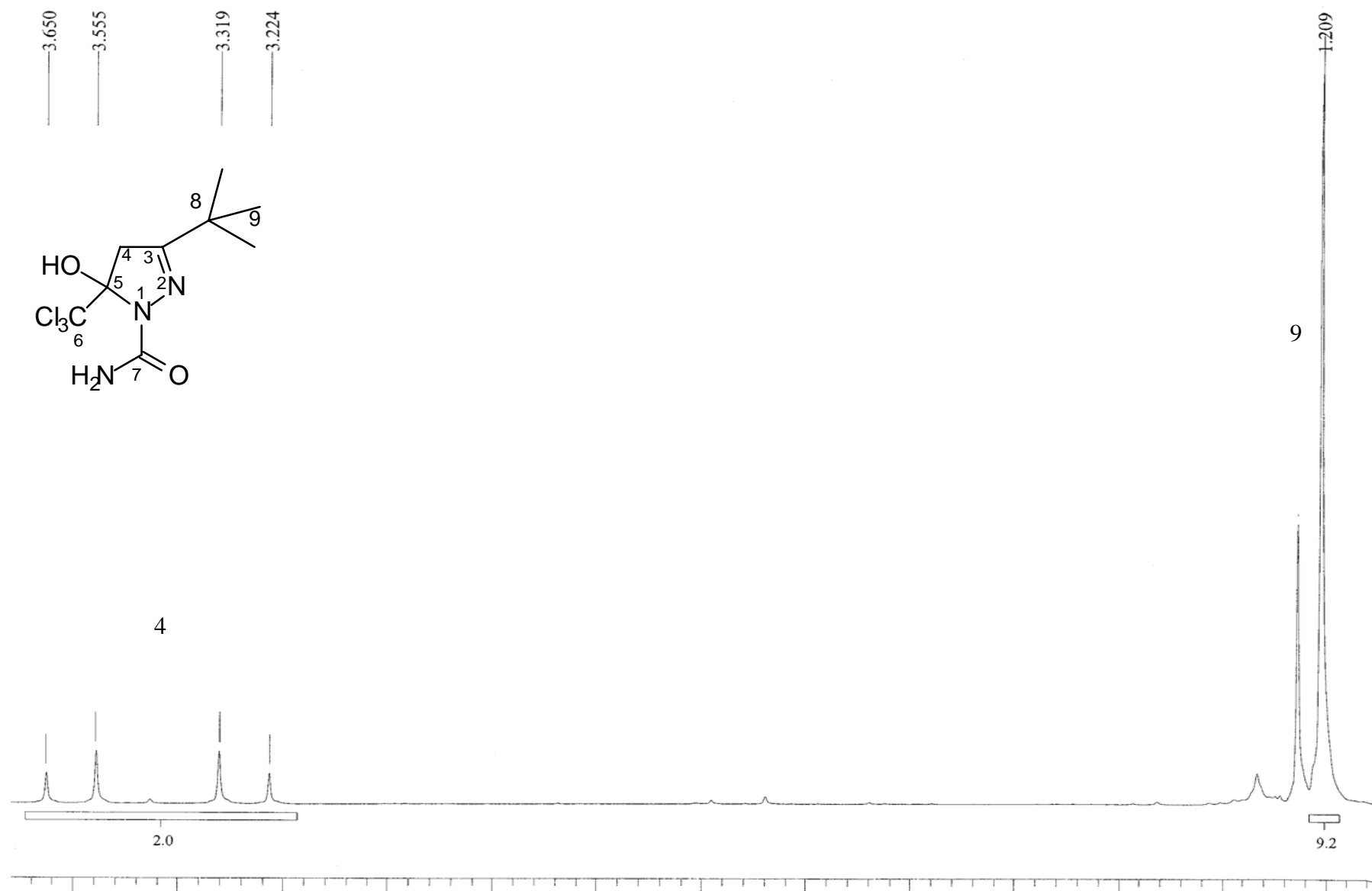


Figura 13. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-(1,1-dimetil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2g**).

NUQUIMHE

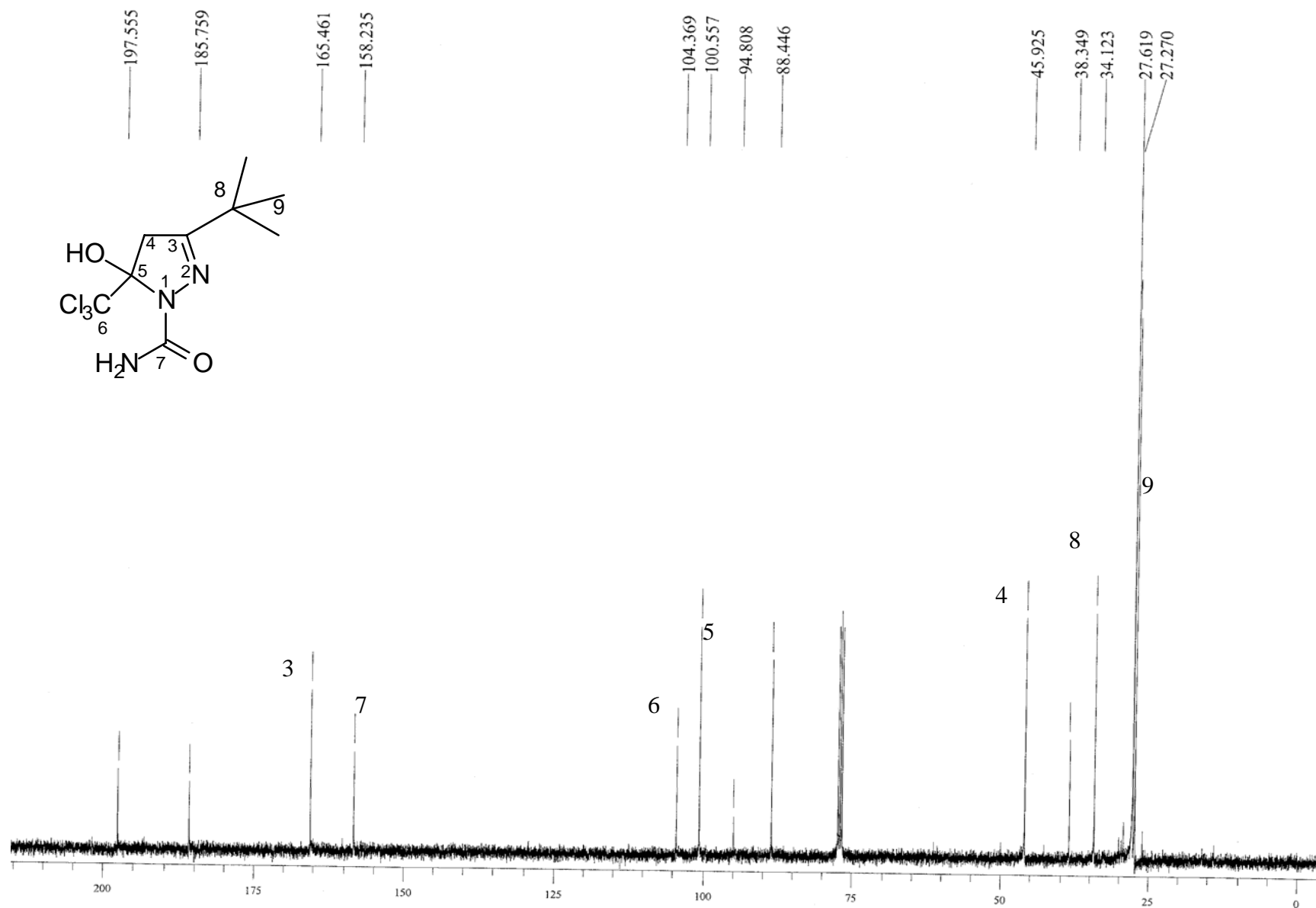


Figura 14. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-(1,1-dimetil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2g**)

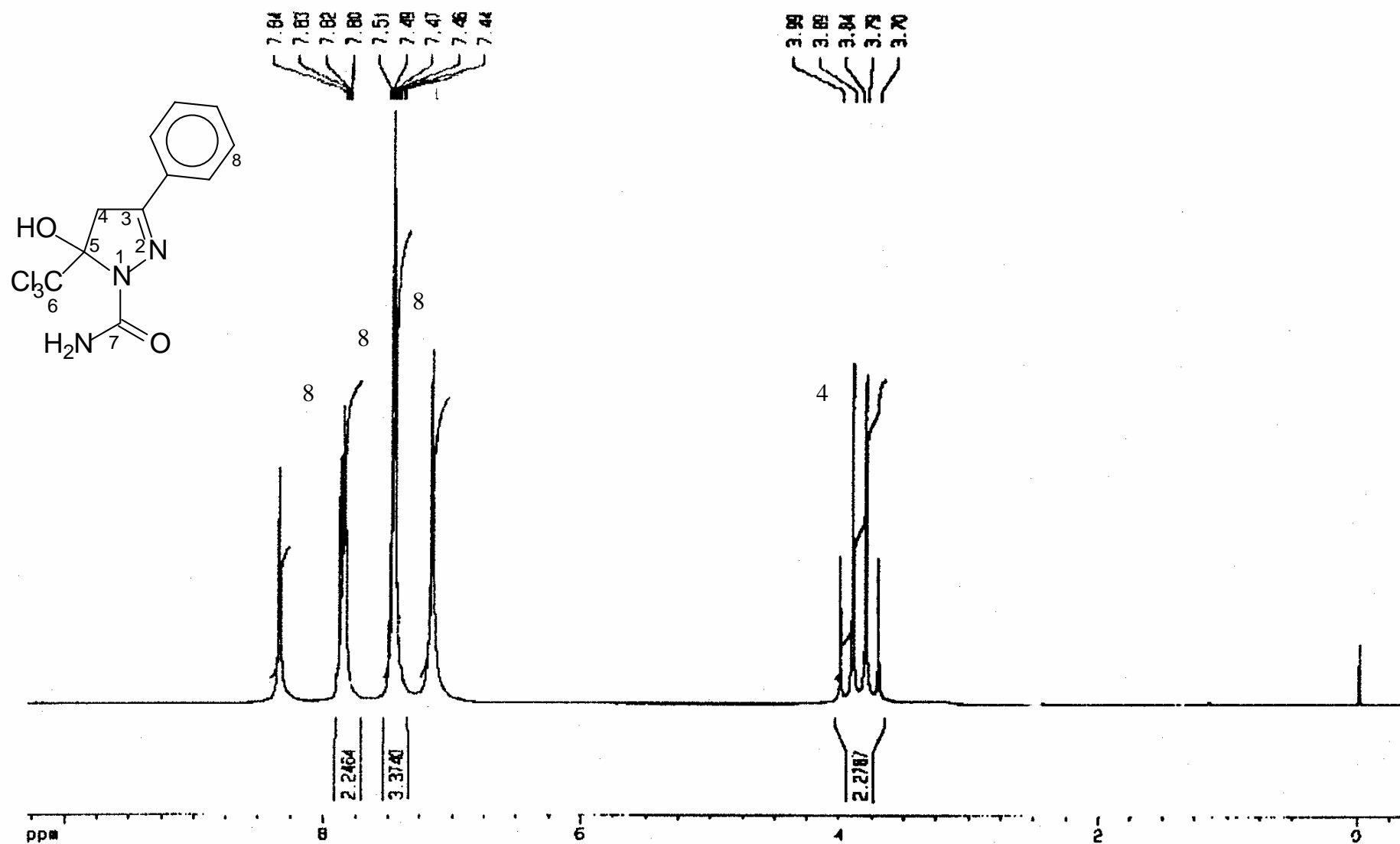


Figura 15. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2h**).

NUQUIMHE

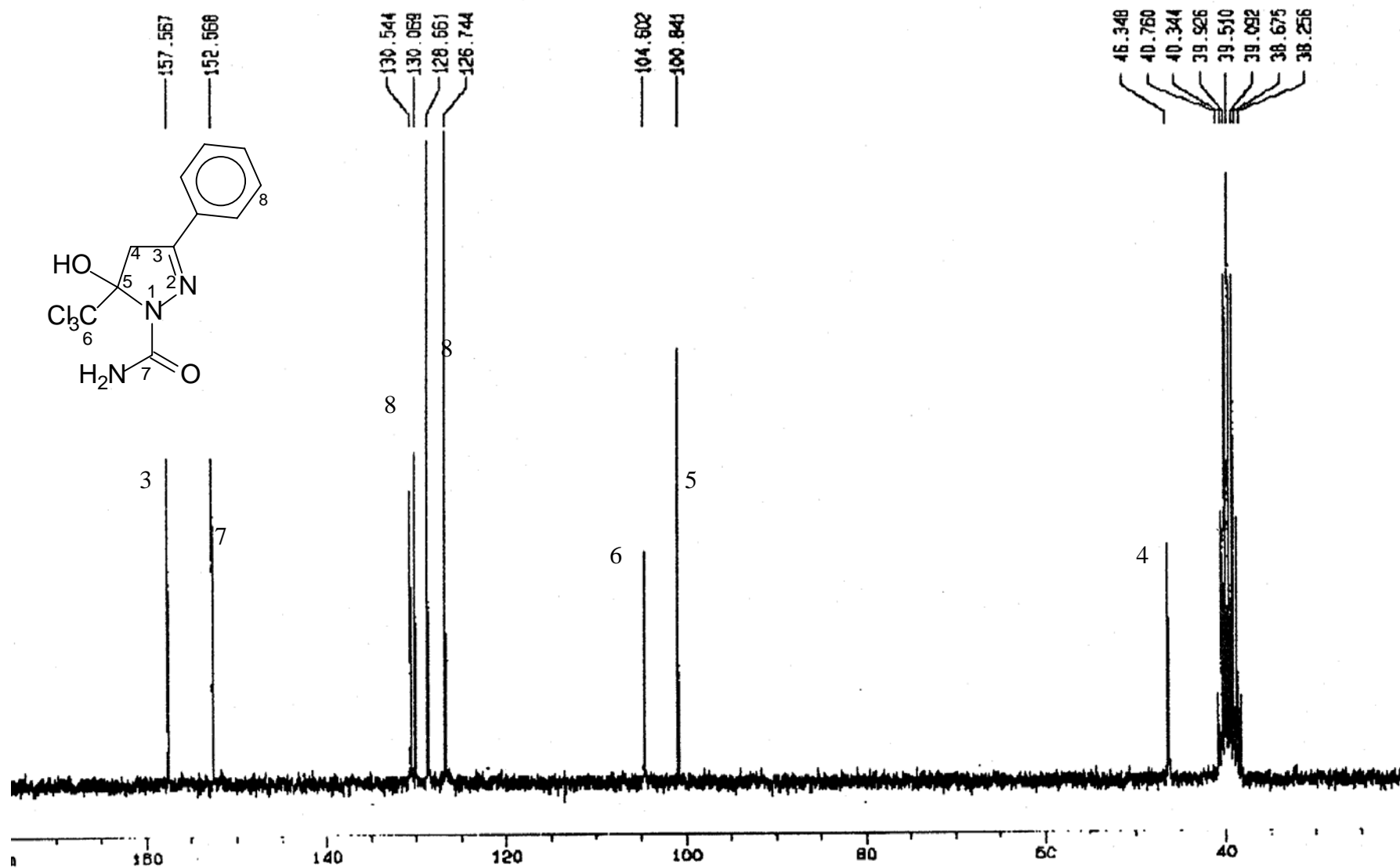


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2h**).

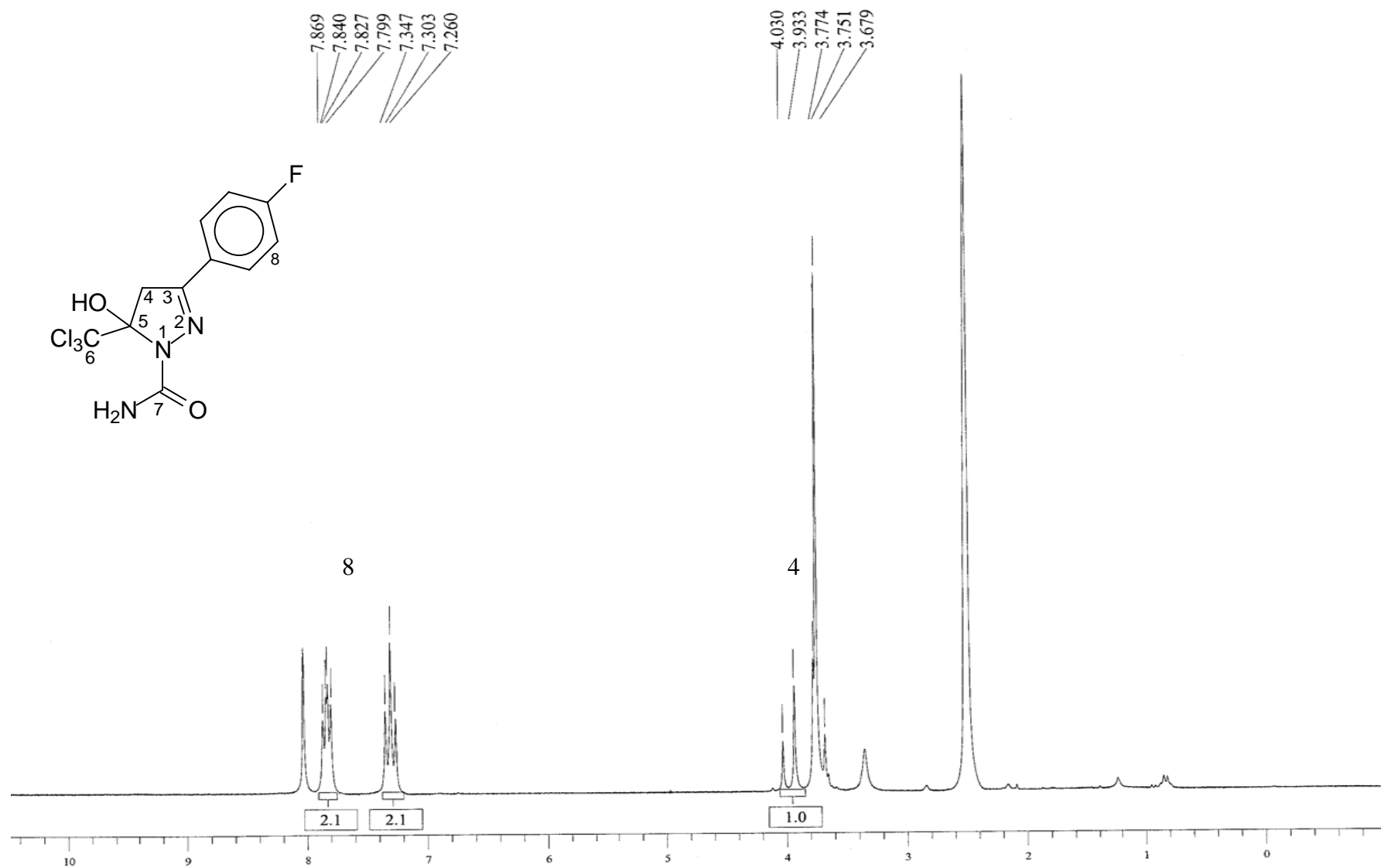


Figura 17. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-(4-flúorfenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (2i).

NUQUIMHE

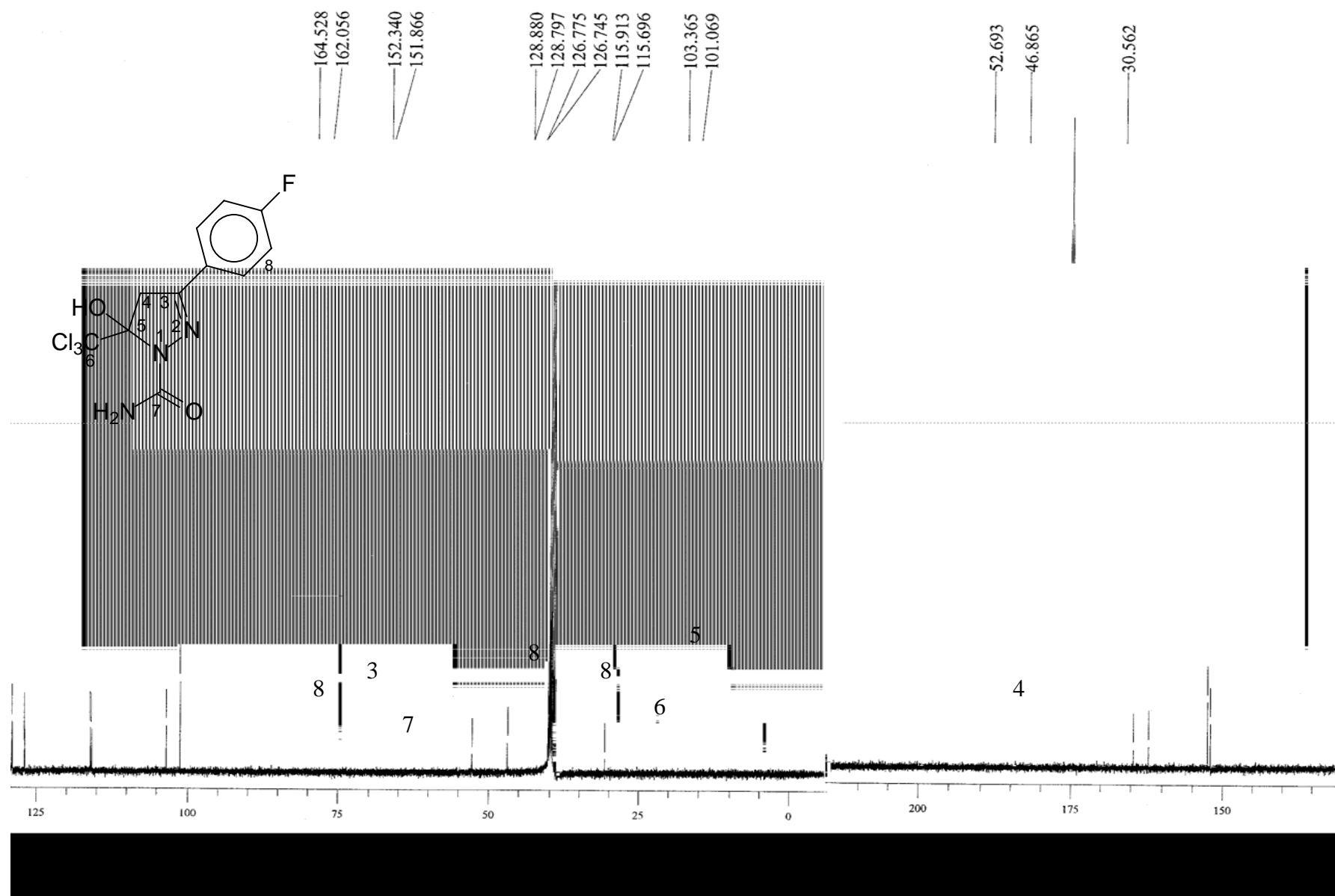


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-(4-flúorfenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (2i).

NUQUIMHE

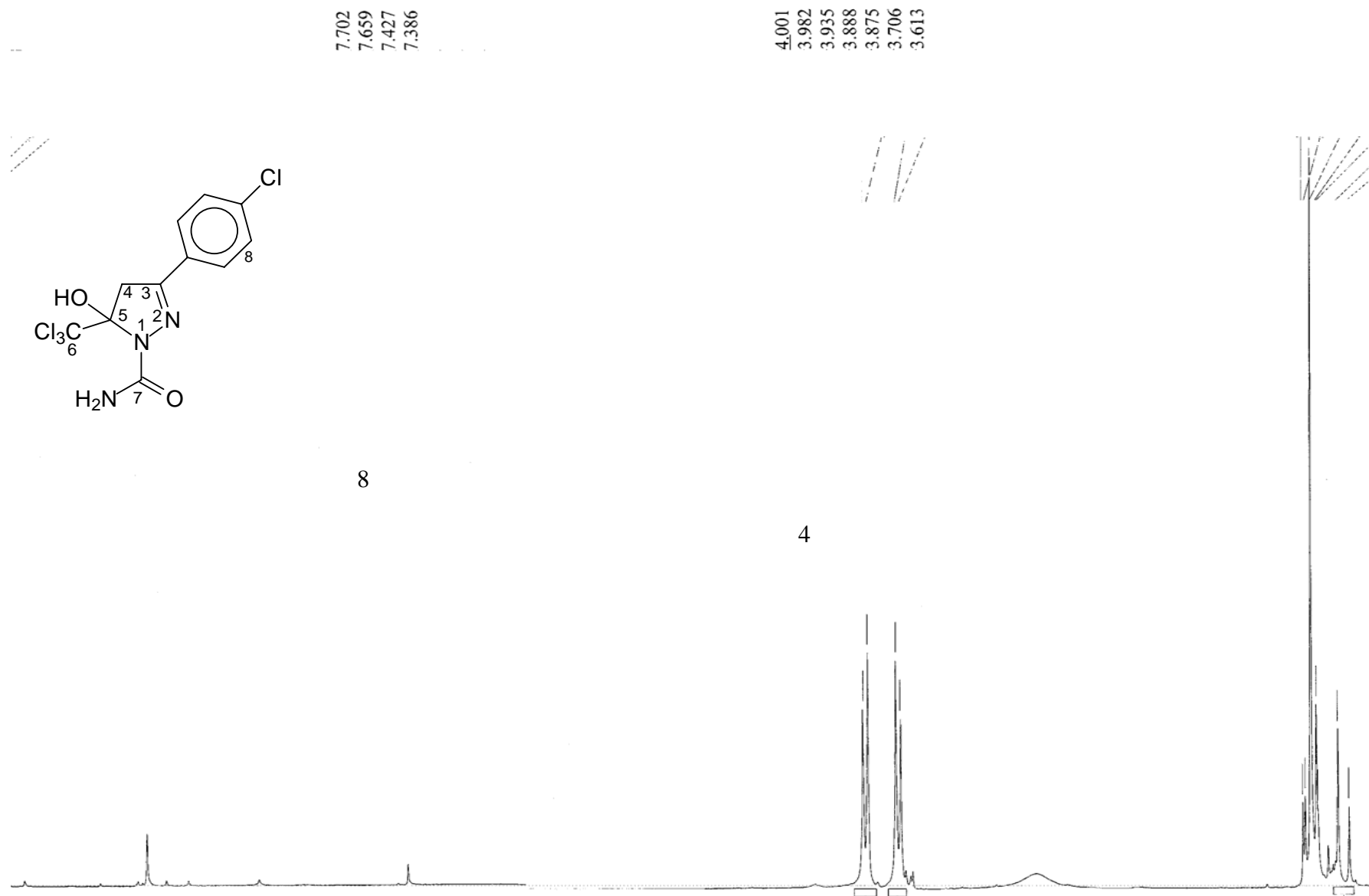


Figura 19. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2j**).

NUQUIMHE

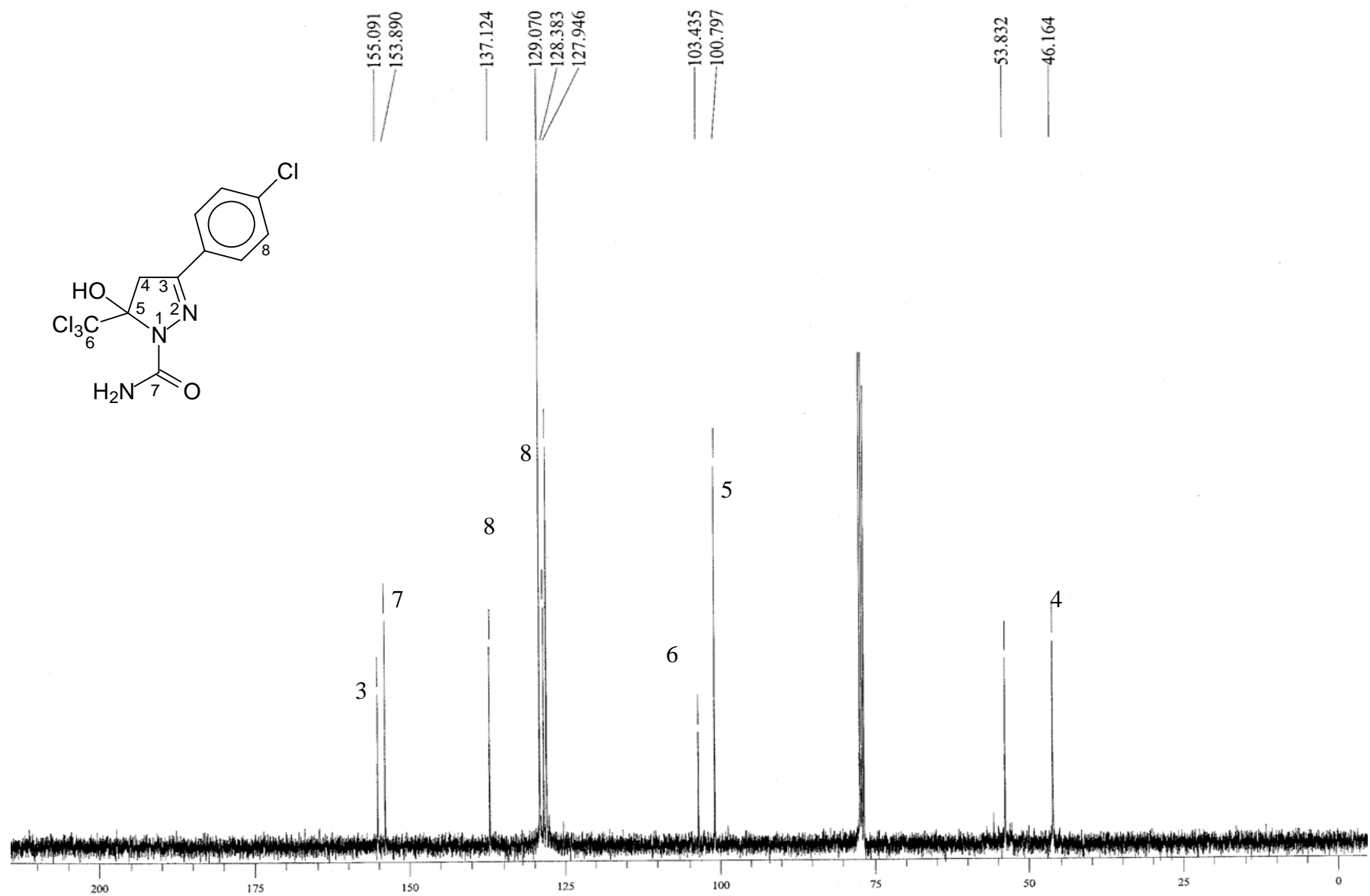


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2j**).

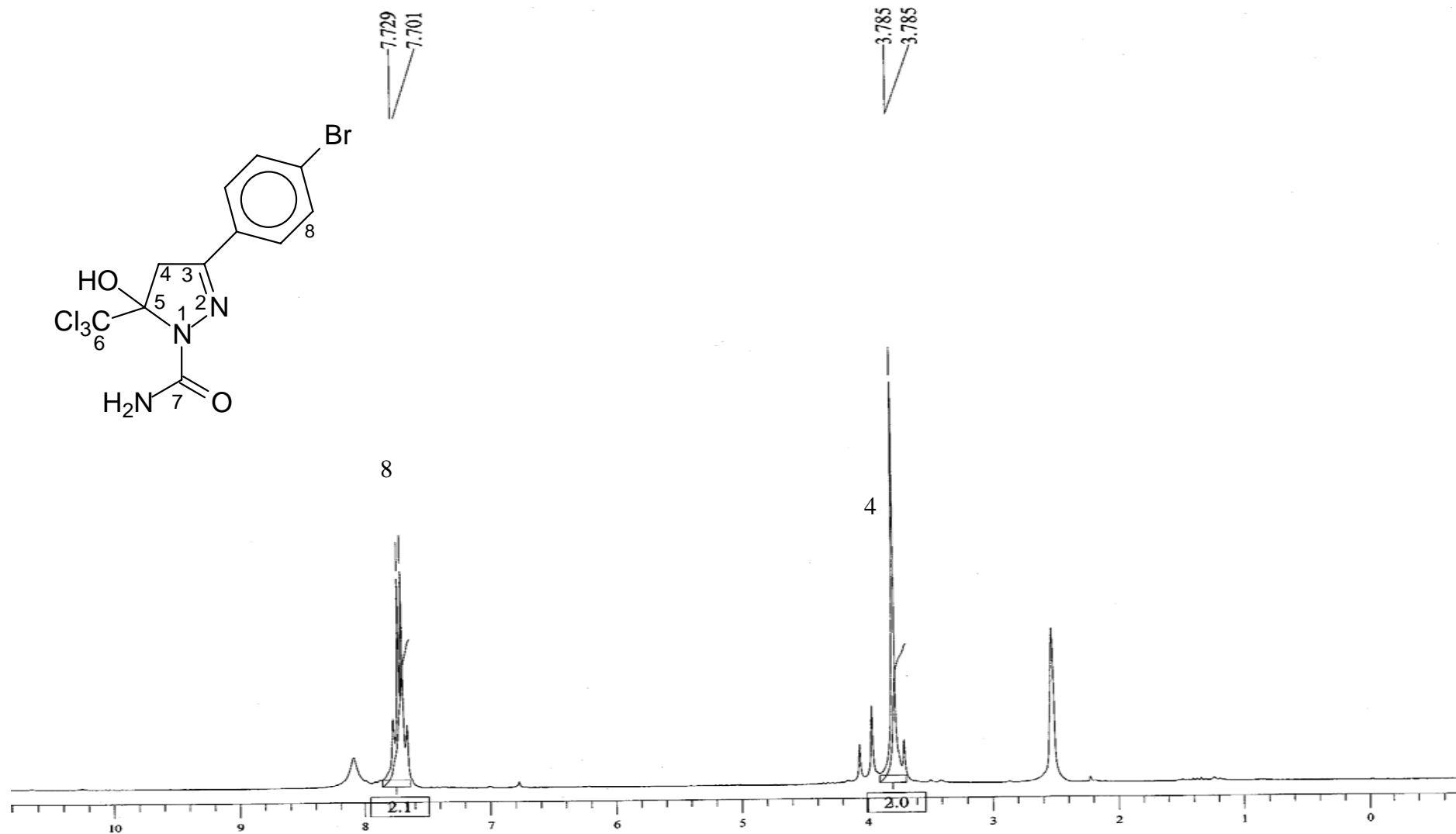


Figura 21. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2k**).

NUQUIMHE

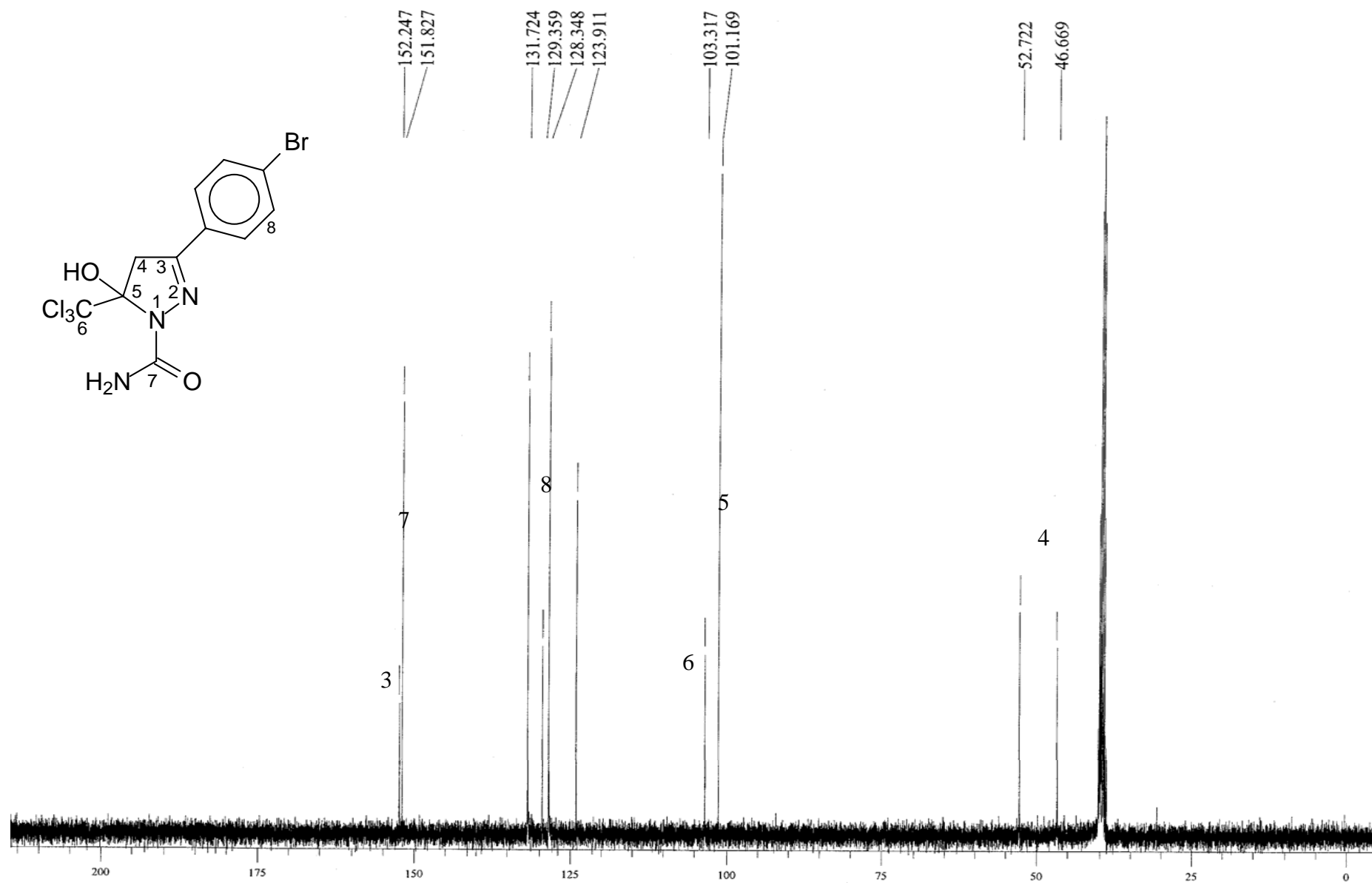


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado a 400 MHz do 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida(2k).

ANEXO II

Espectros de Análise Elementar de Massa dos compostos **2a-k**.

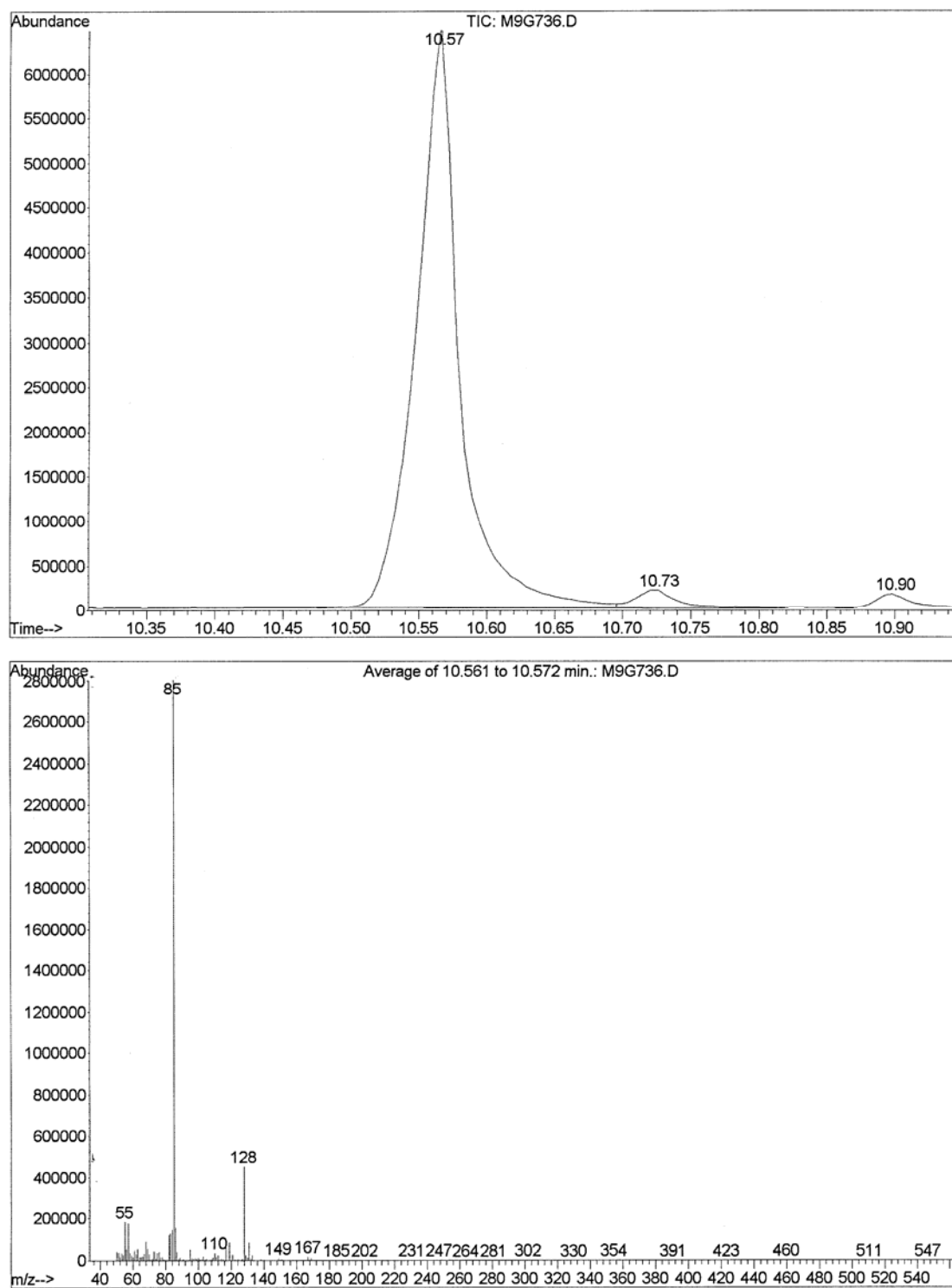


Figura 23. Análise Elemental de Massa do composto 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2a**).

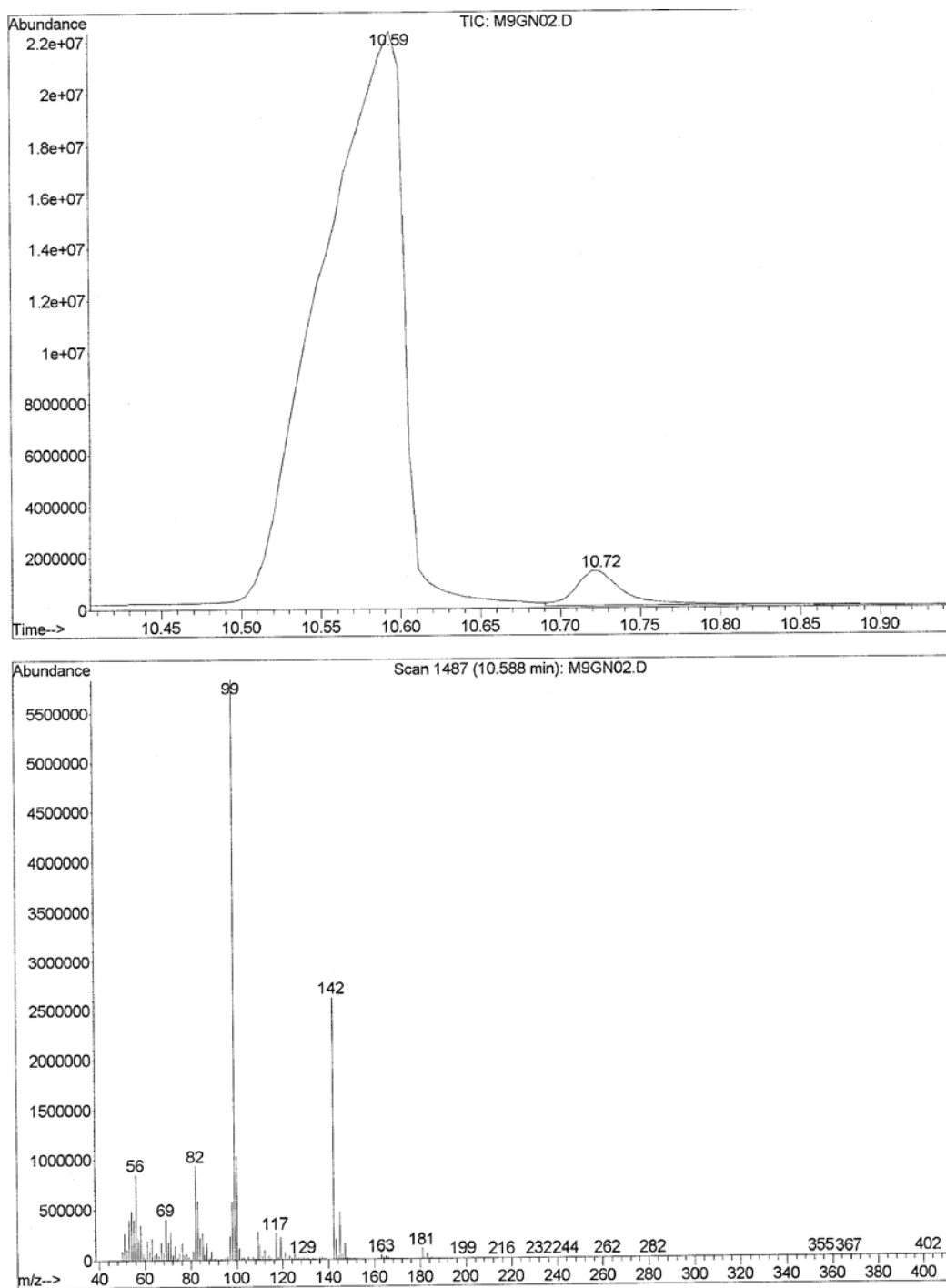


Figura 24. Análise Elementar de Massa do composto 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2b**).

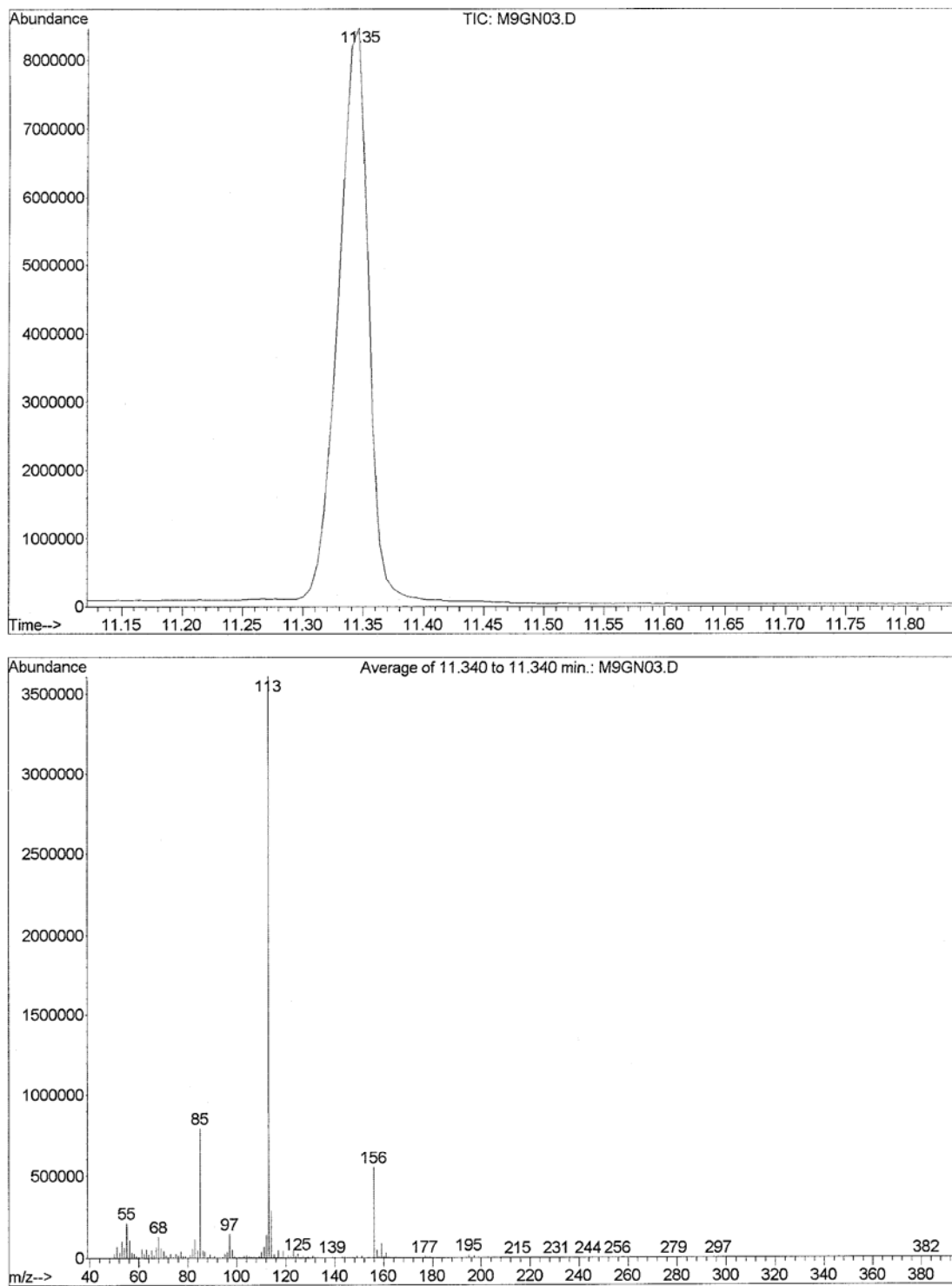


Figura 25. Análise Elemental de Massa do composto 3-etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2c**).

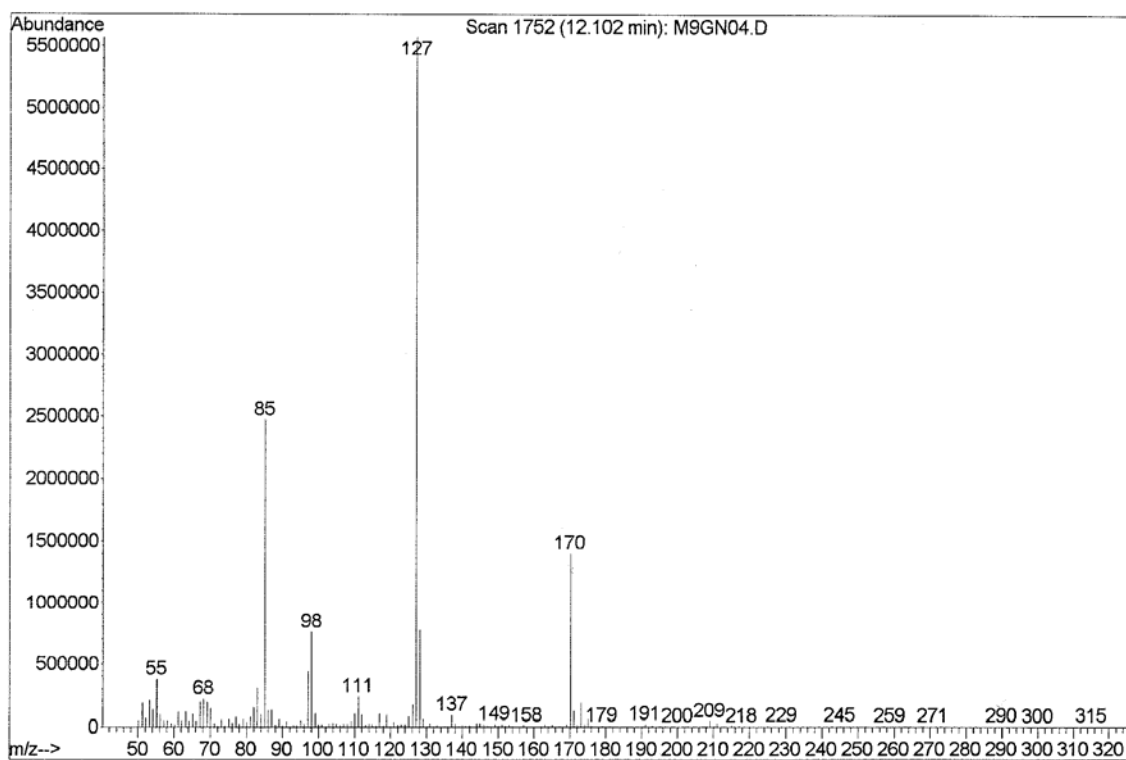
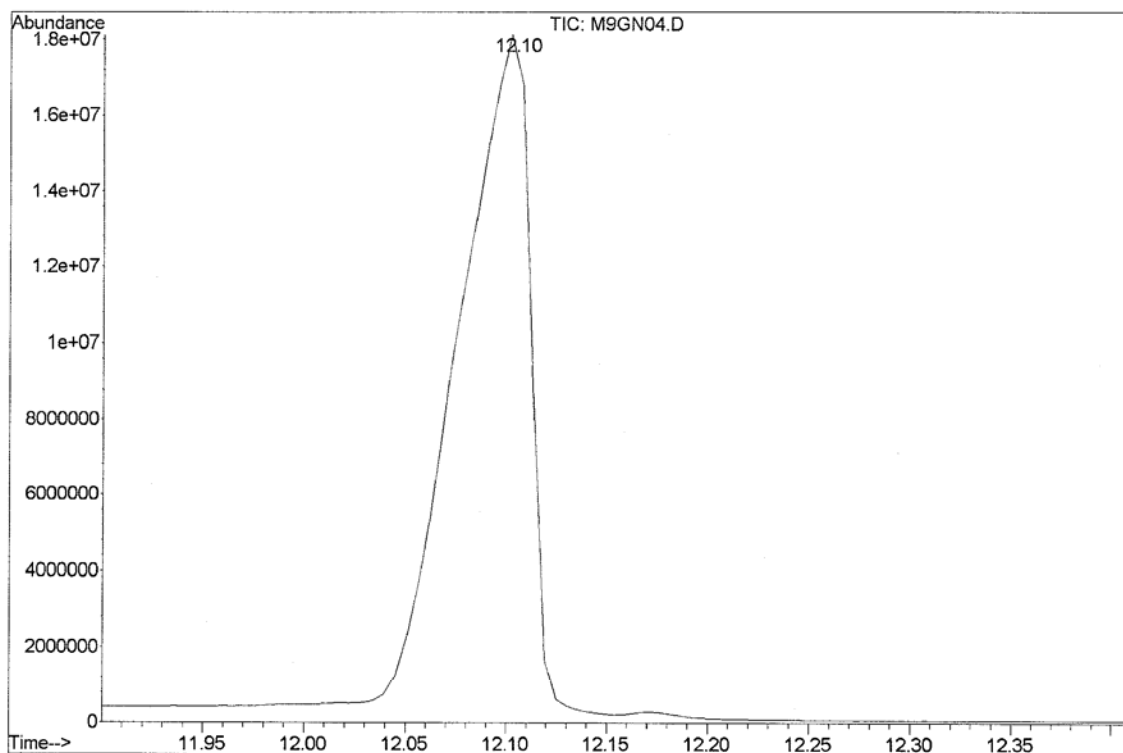


Figura 26. Análise Elementar de Massa do composto 3-propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2d**).

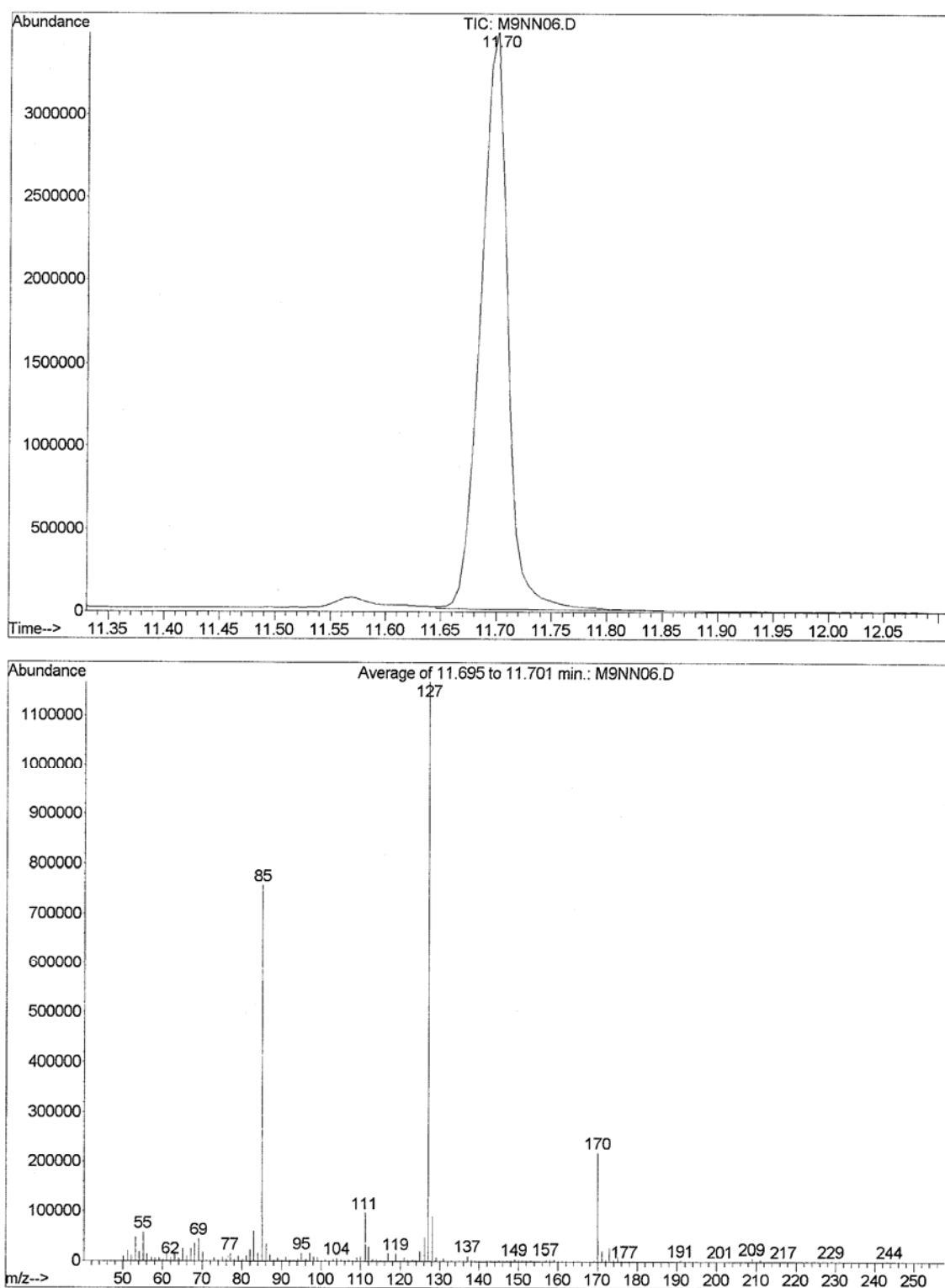


Figura 27. Análise Elemental de Massa do composto 3-(1-metil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2e**).

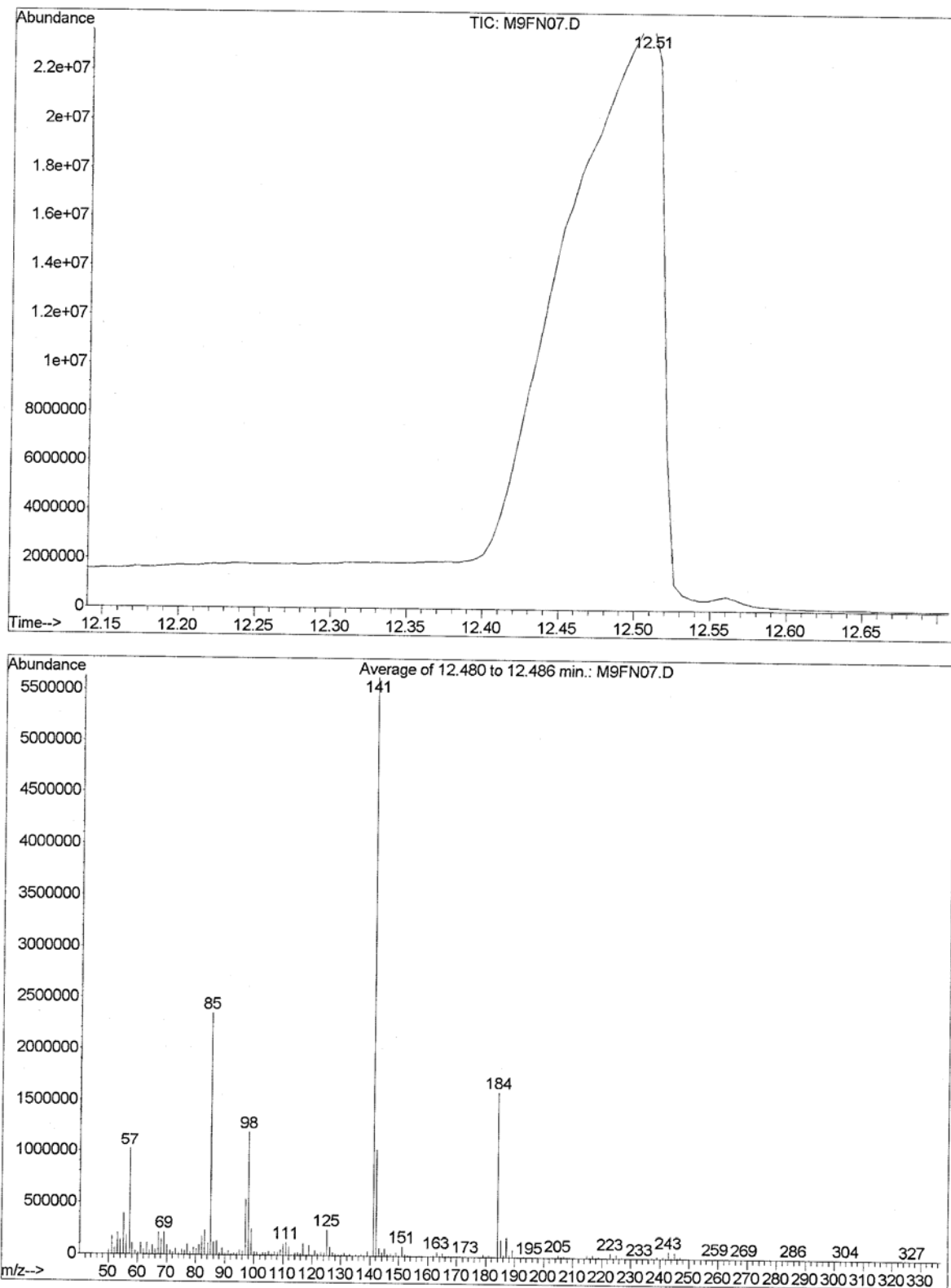


Figura 28. Análise Elemental de Massa do composto 3-(2-metil)propil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2f**).

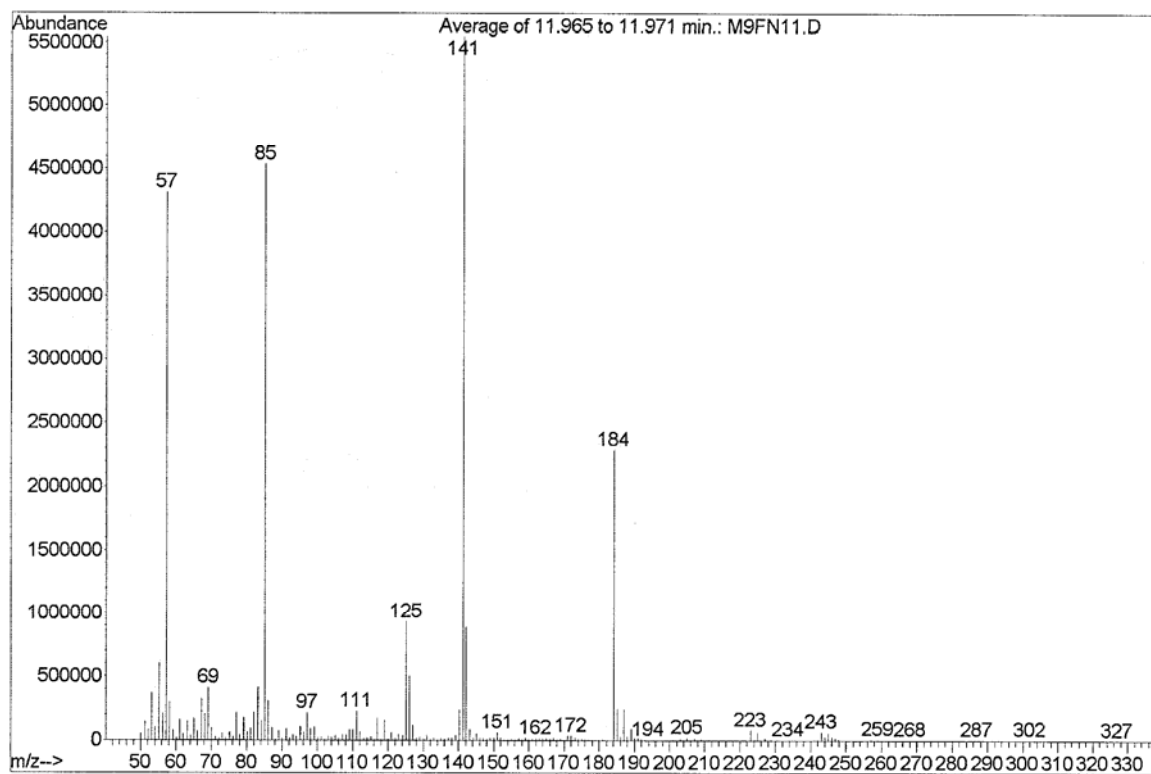
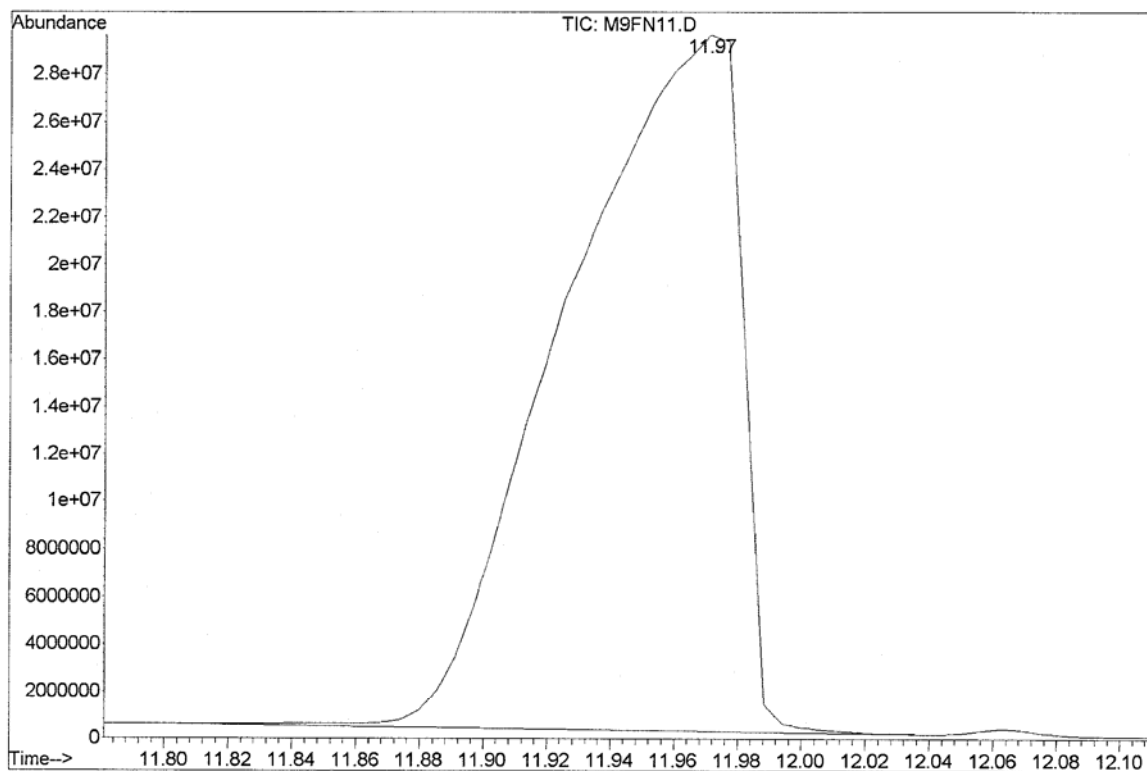


Figura 29. Análise Elemental de Massa do composto 3-(1,1-dimetil)etil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2g**).

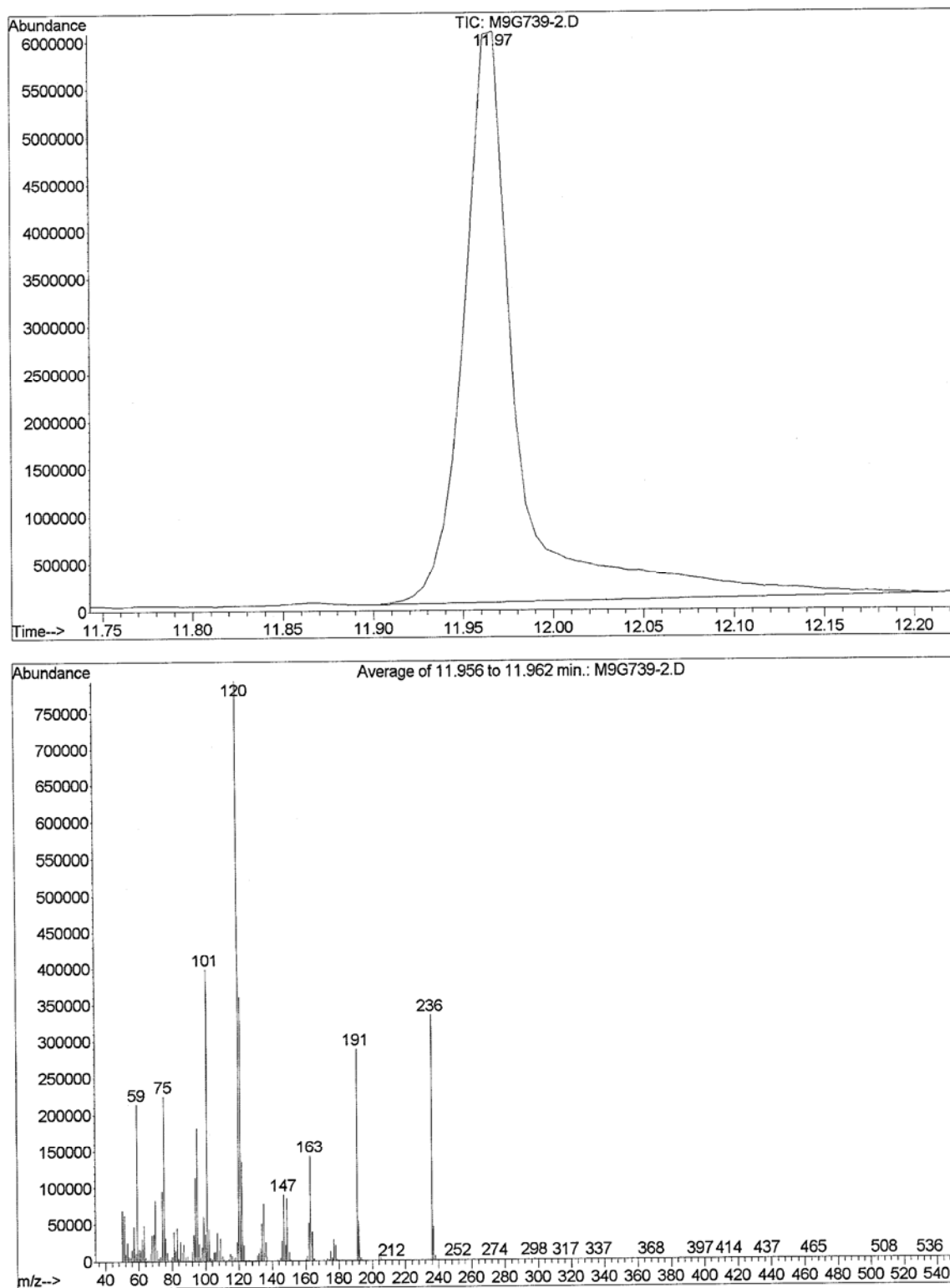


Figura 30. Análise Elemental de Massa do composto 3- (4-flúorfenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2i**).

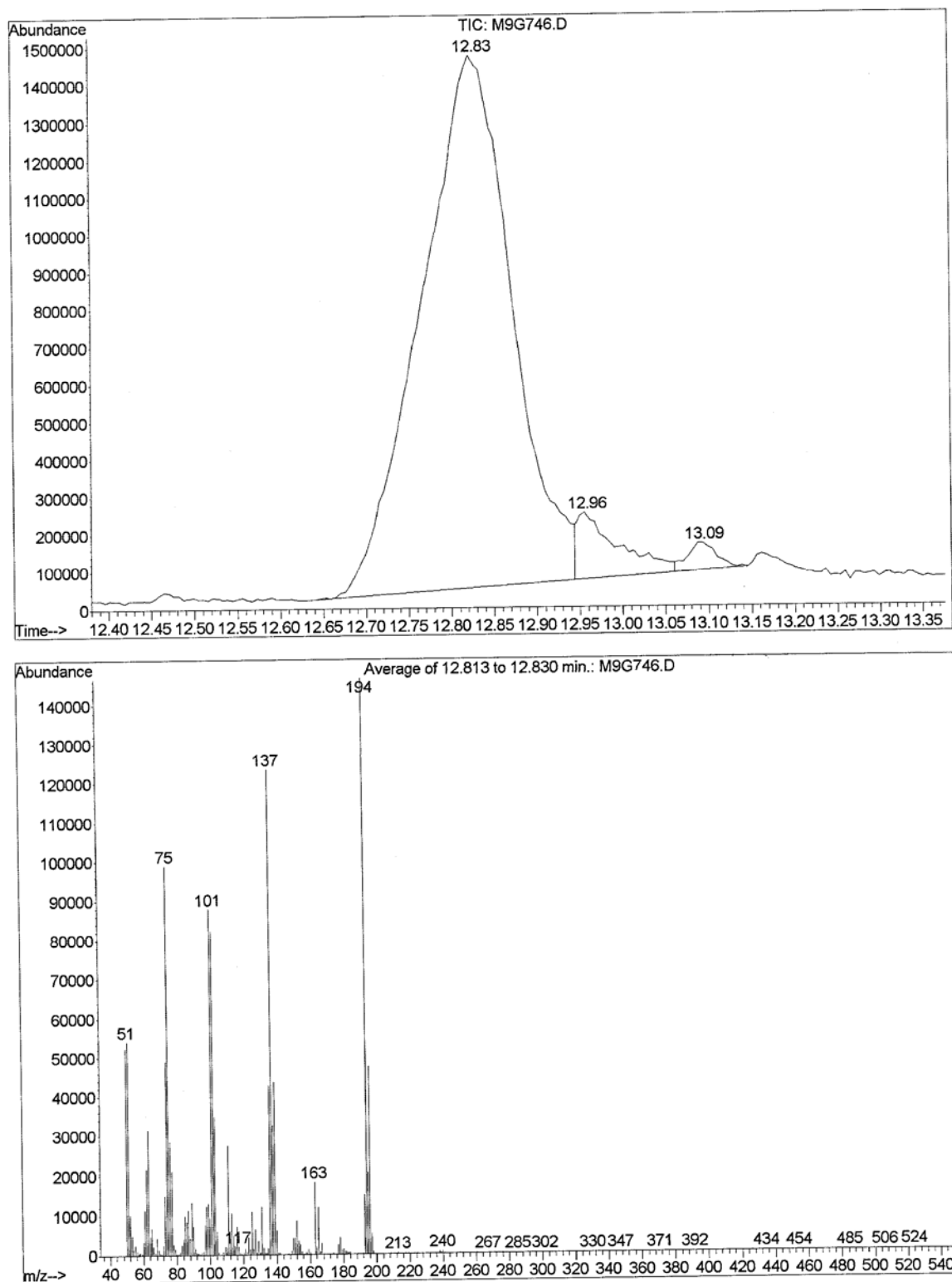


Figura 31. Análise Elemental de Massa do composto 3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2**).

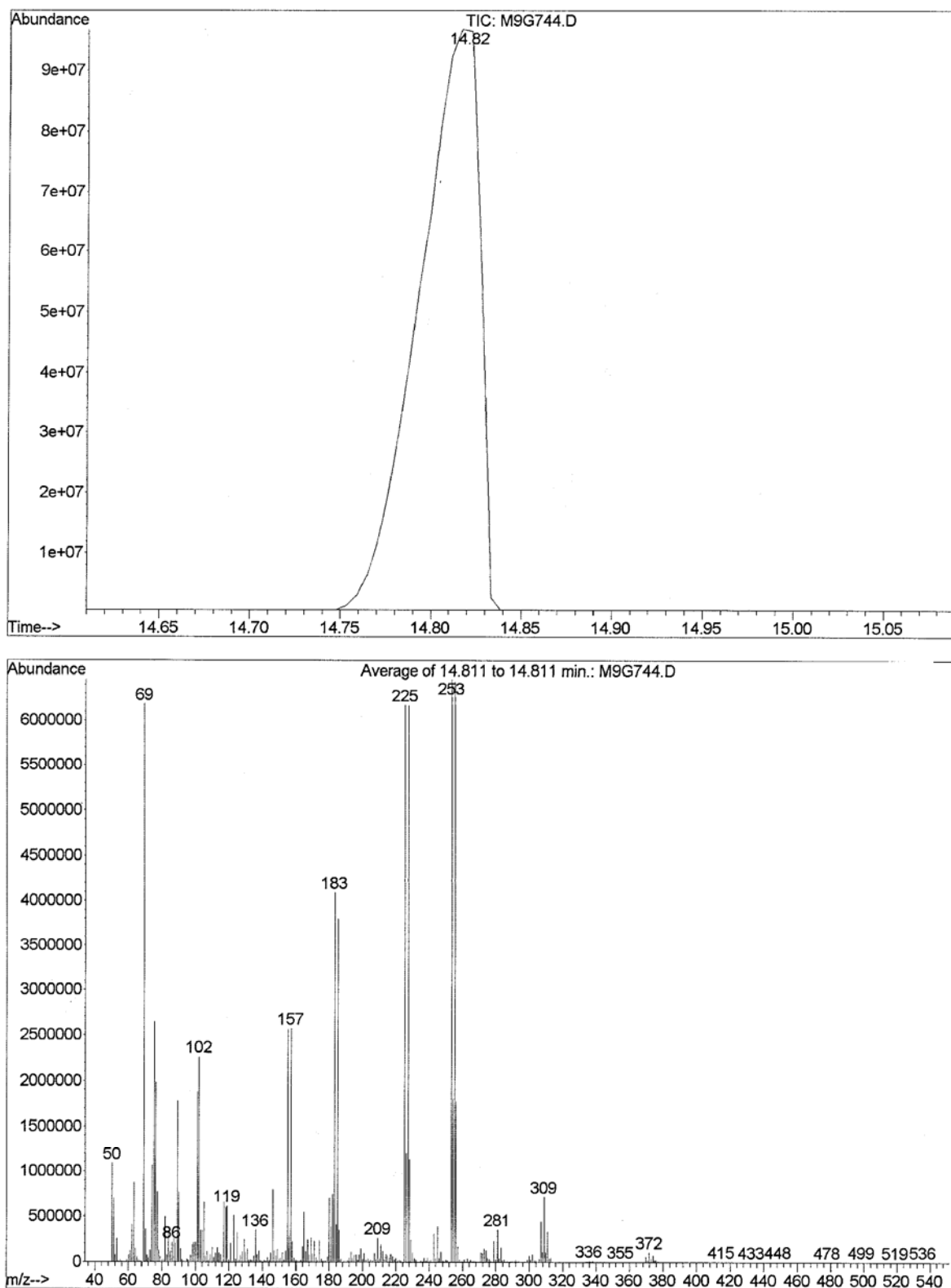


Figura 32. Análise Elementar de Massa do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxiamida (**2k**).