



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

**SÍNTESE DE 5-HIDRÓXI-3-(1,1-DIMETOXIETAN-2-IL)-5-  
TRIFLUORMETIL-2-PIRAZOLINAS E 3-(1,1-DIFLUORETAN-2-IL)-  
1H-PIRAZÓIS ANÁLOGOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**LILIANE M. FAVERO PORTE**

**Santa Maria-RS, Brasil**

**2008**

**SÍNTESE DE 5-HIDRÓXI-3-(1,1-DIMETOXIETAN-2-IL)-5-TRIFLUORMETIL-2-PIRAZOLINAS E 3-(1,1-DIFLUORETAN-2-IL)-1H-PIRAZÓIS ANÁLOGOS**

*ELABORADA POR*

**LILIANE M. FAVERO PORTE**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Química ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria - RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

**SANTA MARIA**

**2008**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,**

**APROVA a Dissertação de Mestrado**

**SÍNTESE DE 5-HIDRÓXI-3-(1,1-DIMETOXIETAN-2-IL)-5-TRIFLUORMETIL-2-  
PIRAZOLINAS E 3-(1,1-DIFLUORETAN-2-IL)-1H-PIRAZÓIS ANÁLOGOS**

*ELABORADA POR:*

**LILIANE MEDIANEIRA FAVERO PORTE**

como requisito parcial para a obtenção do Grau de  
**MESTRE em QUÍMICA.**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

---

Prof. Dr. Alex F. Flores – UFSM

---

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UNIFRA

Santa Maria – RS, Fevereiro de 2008.

*“Como a sinfonia precisa de cada nota, como o livro precisa de cada página, como a casa precisa de cada tijolo, como a colheita precisa de cada grão, como o oceano precisa de cada gota, eu também preciso de ti, como único e insubstituível.”*

Michel Quoist

Dedico este trabalho aos meus pais, que jamais mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus sonhos, e que tantas vezes tiveram de abrir mão dos seus projetos em favor dos meus. A vocês, por todo amor e incentivo, muito obrigada.

*“Tu és eternamente responsável por aquilo  
que cativas...”*  
Saint Exupéry

De modo especial, agradeço ao meu irmão, Anderson, pelo incentivo ao longo de toda jornada, por me fazer seguir em frente e por estar sempre presente com seu amor, apesar da distância.

*“A maior graça que recebemos de Deus, é a capacidade de evoluir.”*

*A Deus, por ter me dado força e paciência para continuar. Pelos momentos de alegria compartilhados e pela luz quando tudo parecia difícil. Obrigada por permitir que este dia chegasse.*

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

*A todas as pessoas importantes da minha vida,  
que dividem comigo este caminho, ou que um  
dia estiveram ao meu lado, obrigada por terem  
acreditado no meu sonho e por compartilharem  
comigo o seu carinho.*

## AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Cleber, Michelle, Adriana, Renata, Tatiana, Gisele, Jussara, Guilherme, Everton, Ronan, Fábio e Carolina pelo apoio, dedicação e amizade.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

A aluna de iniciação científica, Carolina Guerra, pela disponibilidade, eficiência e boa vontade na realização de tarefas e de muitas colunas ao longo deste projeto.

Ao aluno Everton Deon, pela disponibilidade e colaboração na execução da parte experimental deste trabalho.

Aos amigos Jussara, Guilherme e Fernanda, pela amizade, apoio e companhia desde os tempos de graduação. Obrigada pelo incentivo, pelo riso e pela parceria em todos os momentos desta jornada.

Ao amigo Cleber Cechinel, pela amizade, companhia, paciência e colaboração na execução deste trabalho. Obrigada pela parceria, pelo carinho e por todas as sugestões construtivas no dia-a-dia.

A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial a Prof<sup>a</sup> Dra. Mara Fortes Braibante e Prof. Dr. Alex F. C. Flores pelas sugestões no exame de qualificação e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao NAPO, pela oportunidade oferecida, e aos colegas de trabalho.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e secretária Valéria Velásquez.

Aos funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros.

Ao Departamento de Química e a entidade financiadora CAPES.

A todos os amigos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

*“A amizade é um amor que nunca morre.”*

Mário Quintana

*"Toda uma corrente de acontecimentos brota da decisão, fazendo surgir a nosso favor toda a sorte de incidentes, encontros e assistência material que nenhum homem sonharia que viesse em sua direção. Qualquer coisa que possa fazer, ou sonhe que possa fazer, comece a fazê-la agora. A ousadia tem em si genialidade, força e magia."*

Johann Wolfgang Von Goethe

# ÍNDICE

<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>xvi</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>xxi</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xxii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xxiii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>8</b>
2.1. Síntese de 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas	8
2.2. Métodos de Obtenção de Pirazóis .....	11
2.2.1. Síntese de Pirazóis a partir de 1,3-Dieletrófilos Trialometil-Substituídos e Hidrazinas.....	13
2.3. Desproteção da Função Acetal.....	21
2.4. Reações de Fluoração utilizando DAST .....	24
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	31

3.2.	Síntese de Acetal ( <b>2</b> ) .....	37
3.3.	Síntese de 4,6,6-Trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona ( <b>3</b> ) .....	38
3.3.1.	Purificação do Composto <b>3</b> .....	38
3.3.2.	Identificação Espectroscópica do Composto <b>3</b> .....	39
3.3.2.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H} .....	39
3.3.2.2.	Espectrometria de Massas .....	42
3.4.	Síntese de 5-Hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>4a-e</b> ) .....	44
3.4.1.	Purificação dos Compostos <b>4a-e</b> .....	44
3.4.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>4a-e</b> .....	45
3.4.2.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H} .....	45
3.4.2.2.	Espectrometria de Massas .....	49
3.4.3.	Mecanismo proposto para a Ciclização de β-Alcoxivinil Trialometil Cetona com Hidrazinas.....	51
3.5.	Reação de Fluoração de 5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pirazóis Substituídos .....	52
3.5.1.	Mecanismo Proposto para a Reação de Desidratação utilizando DAST .....	53

3.6.	Reações de Desidratação dos Compostos 5-Hidróxi-3-(1,1-Dimetoxietan-2-il)-5-Trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis Substituídos ( <b>4a-e</b> ) ..	54
3.6.1.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>5a-e</b> .....	57
3.6.1.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} .....	57
3.6.1.2.	Espectrometria de Massas .....	60
3.7.	Reação de Fluoração dos 5-Trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis Substituídos ( <b>5a-e</b> ) .....	62
3.8.	Síntese de 3-(Formilmetil)-5-Trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis Substituídos ( <b>6a-e</b> ) .....	63
3.8.1.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>6a-b</b> .....	65
3.8.1.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H} .....	65
3.8.1.2.	Espectrometria de Massas .....	68
3.8.2.	Mecanismo proposto para a Desproteção do Substituinte 1,1-dimetoxietil .....	70
3.9.	Síntese de 3-(1,1-Difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis Substituídos ( <b>7a-b</b> ).....	71
3.9.1.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>7a-b</b> .....	72
3.9.1.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H} .....	72
3.9.1.2.	Espectrometria de Massas .....	76

3.9.2.	Mecanismo Proposto para a Reação de Obtenção dos 3-(1,1-Difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis substituídos ( <b>7a-b</b> ) .....	77
<b>4.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>79</b>
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados .....	79
4.1.1.	Reagentes .....	79
4.1.2.	Solventes .....	79
4.2.	Aparelhos utilizados .....	80
4.2.1.	Espectroscopia de RMN.....	80
4.2.2.	Ponto de Fusão .....	81
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS) .....	81
4.2.4.	Análise Elementar .....	81
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos .....	82
4.3.1.	Síntese do Acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano ( <b>2</b> ) .....	82
4.3.2.	Síntese da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona ( <b>3</b> ) .....	82
4.3.3.	Síntese de 5-Hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol Substituído ( <b>4a-e</b> ) .....	82

4.3.4.	Reação de Desidratação dos compostos <b>4a-e</b> .....	83
4.3.5.	Reação de Desidratação utilizando DAST .....	83
4.3.6.	Síntese de 3-(Formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis Substituídos <b>(6a-b)</b> .....	83
4.3.7.	Síntese de 3-(1,1-Difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis substituídos <b>(7a-b)</b> .....	84
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>86</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXOS I</b> .....	<b>91</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS II</b> .....	<b>108</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b> – Exemplos de compostos que possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular .....	1
<b>Figura 02</b> – Exemplos de Fenil-pirazóis que apresentam atividade biológica ....	2
<b>Figura 03</b> – Estrutura do Dietilamino trifluoreto de enxofre – DAST .....	5
<b>Figura 04</b> – Esquema geral para a reação de aldeídos e cetonas com DAST .....	5
<b>Figura 05</b> – Estrutura de um pirazol e 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol .....	12
<b>Figura 06</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona, em clorofórmio-d <sub>1</sub> ( <b>3</b> ) .....	40
<b>Figura 07</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C {H} a 100,61 MHz de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona ( <b>3</b> ), em clorofórmio-d <sub>1</sub> .....	41
<b>Figura 08</b> – Espectro de massas de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona ( <b>3</b> ) .....	43
<b>Figura 09</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>4a</b> ), em dimetilsulfóxido-d <sub>6</sub> .....	46
<b>Figura 10</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C {H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>4a</b> ), em dimetilsulfóxido-d <sub>6</sub> .....	47
<b>Figura 11</b> – Espectro de massas de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>4a</b> ) .....	50

<b>Figura 12 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>5a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ ..	57
<b>Figura 13 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ {H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>5a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .....	58
<b>Figura 14 -</b>	Espectro de massas de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>5a</b> ) .....	61
<b>Figura 15 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>6a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .....	66
<b>Figura 16 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ {H} a 100,61 MHz de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>6a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .....	67
<b>Figura 17 -</b>	Espectro de massas de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>6a</b> ) .....	69
<b>Figura 18 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-1-(2-furanoil)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ ...	73
<b>Figura 19 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ {H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-1-(2-furanoil)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .....	74
<b>Figura 20 -</b>	Espectro de massas de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-1-(2-furanoil)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7a</b> ) .....	77
<b>Figura 21 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 1,1,3,3-tetrametoxibutano ( <b>2</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .....	92
<b>Figura 22 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona ( <b>3</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .....	93

<b>Figura 23 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>4a</b> ), em dimetilsulfóxido- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	94
<b>Figura 24 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)- 5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol ( <b>4b</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	95
<b>Figura 25 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol ( <b>4c</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	96
<b>Figura 26 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol ( <b>4d</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	97
<b>Figura 27 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol ( <b>4e</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	98
<b>Figura 28 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>5a</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	99
<b>Figura 29 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol ( <b>5b</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	100
<b>Figura 30 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol ( <b>5c</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	101
<b>Figura 31 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol ( <b>5d</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	102
<b>Figura 32 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol ( <b>5e</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	103
<b>Figura 33 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>6a</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	104

<b>Figura 34 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol ( <b>6b</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	105
<b>Figura 35 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7a</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	106
<b>Figura 36 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(pentafluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7b</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	107
<b>Figura 37 -</b>	Espectro de Massas do composto 1,1,3,3-tetrametoxibutano ( <b>2</b> ).....	109
<b>Figura 38 -</b>	Espectro de Massas do composto 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona ( <b>3</b> ) .....	109
<b>Figura 39 -</b>	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>4a</b> ) ...	110
<b>Figura 40 -</b>	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol ( <b>4b</b> )	110
<b>Figura 41 -</b>	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol ( <b>4c</b> ).....	111
<b>Figura 42 -</b>	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol ( <b>4d</b> ) .....	111
<b>Figura 43 -</b>	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol ( <b>4e</b> ).....	112
<b>Figura 44 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>5a</b> ) .....	112

<b>Figura 45 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenilpirazol ( <b>5b</b> ) .....	113
<b>Figura 46 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol ( <b>5c</b> ) .....	113
<b>Figura 47 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol ( <b>5d</b> ).....	114
<b>Figura 48 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol ( <b>5e</b> ) .....	114
<b>Figura 49 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>6a</b> ) .....	115
<b>Figura 50 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenilpirazol ( <b>6b</b> ) .....	115
<b>Figura 51 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7a</b> ).....	116
<b>Figura 52 -</b>	Espectro de Massas do composto 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(pentafluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>7b</b> ).....	116

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b>	Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>1- 7</b> .....	31
<b>Tabela 02</b>	Propriedades Físicas do Composto <b>2</b> .....	37
<b>Tabela 03</b>	Propriedades Físicas do Composto <b>3</b> .....	39
<b>Tabela 04</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ {H} do composto <b>3</b> .....	41
<b>Tabela 05</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>4a-e</b> .....	45
<b>Tabela 06</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ {H} dos compostos <b>4a-e</b> .....	48
<b>Tabela 07</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>5a-e</b> .....	56
<b>Tabela 08</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ {H} dos compostos <b>5a-e</b> .....	59
<b>Tabela 09</b>	Condições Reacionais para a etapa de desproteção .....	64
<b>Tabela 10</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>6a-b</b> .....	65
<b>Tabela 11</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ {H} dos compostos <b>6a-b</b> .....	68
<b>Tabela 12</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>7a e 7b</b> .....	72
<b>Tabela 13</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ {H} dos compostos <b>7a-b</b> .....	75

## RESUMO

### Síntese de 5-hidróxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-2-pirazolinas e 3-(1,1-difluoretan-2-il)-1*H*-pirazóis análogos

**Autora: Liliane M. Favero Porte**

**Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso**

A presente dissertação descreve, inicialmente, a síntese de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona através da reação de acilação do acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano, com rendimento de 65%. Subsequentemente é descrita a síntese de uma nova série de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, que possuem como substituinte uma função aldeído protegida sob a forma de acetal, obtidos a partir da reação de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona com hidrazinas (NH<sub>2</sub>NHR, R= 2-furanoil, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, COOMe, COMe, Nicotinoil), com rendimentos de 90-97%.

Numa etapa posterior, são descritas as reações de desidratação dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, as quais levaram ao isolamento dos respectivos 1*H*-pirazóis. Além disso, são propostas neste trabalho metodologias para a fluoração do substituinte acetal dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e 1*H*-pirazóis, utilizando Dietilamino Trifluoreto de Enxofre (DAST).

Finalmente, é descrito neste trabalho a etapa de desproteção do substituinte acetal para obtenção do composto carbonílico correspondente e posterior reação de fluoração levando ao isolamento dos análogos difluorados com rendimentos de 55-60%.

Os compostos foram caracterizados por experimentos de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e por Espectrometria de Massas, e sua pureza comprovada por Análise Elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA  
SANTA MARIA, FEVEREIRO-2008

## ABSTRACT

### Synthesis de 5-hydroxi-3-(1,1-dimethoxyetan-2-yl)-5-trifluoromethyl-2-pyrazolines e 3-(1,1-difluoroetan-2-yl)-1*H*-pyrazoles analogues

**Author: Liliane M. Favero Porte**

**Advisor: Helio Gauze Bonacorso**

This work describes, at first, the synthesis of 4,6,6-trimethoxy-1,1,1-trifluorohex-3-en-2-one by the acylation reaction of 1,1,3,3-tetramethoxybutane, in 65% yields. Afterwards, the synthesis of a new series of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, which contain a ketal-protected aldehyde function as substituent, is described. These compounds are obtained by the reaction of 4,6,6-trimethoxy-1,1,1-trifluorohex-3-en-2-one with hydrazines (NH<sub>2</sub>NHR, R= 2-furoyl, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, COOMe, COMe, Nicotinoyl), in 90-97% yields.

In a subsequent step, dehydration reactions of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles are reported, leading to 1*H*-pyrazoles. In addition, this work proposes a fluorination methodology of the ketal substituent of the 4,5-diidro-1*H*-pyrazoles and 1*H*-pyrazoles using diethylaminosulfur trifluoride (DAST).

Finally, this work reports the desprotection of the ketal substituent to obtain the respective carbonyl compound and the subsequent fluorination reaction leading to the difluorinated analogues, in 55-60% yields.

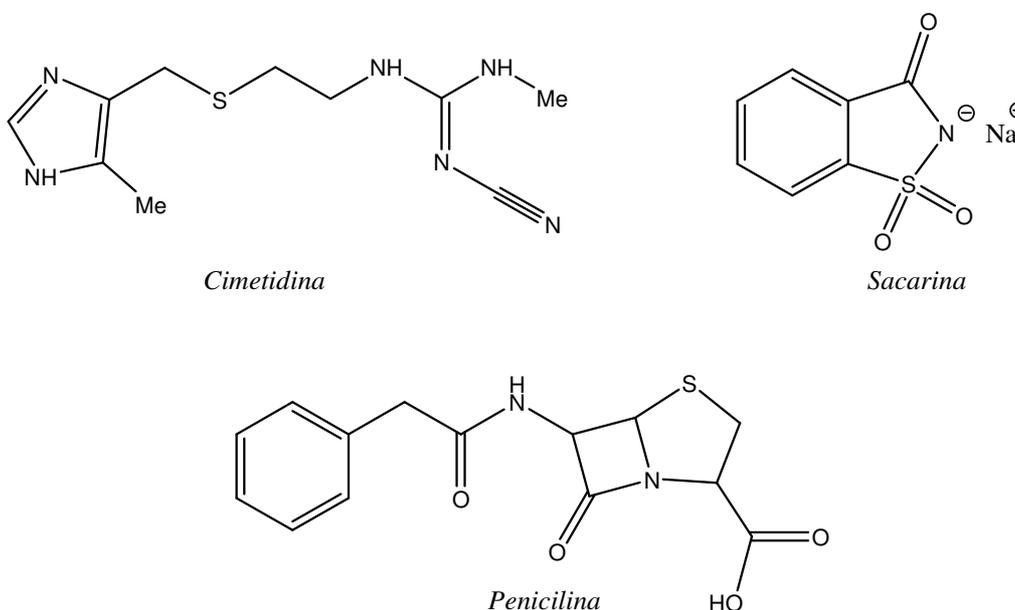
The compounds were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR experiments and by Mass Spectrometry, and their purity was confirmed by elemental analysis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY  
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY  
SANTA MARIA, FEBRUARY - 2008

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

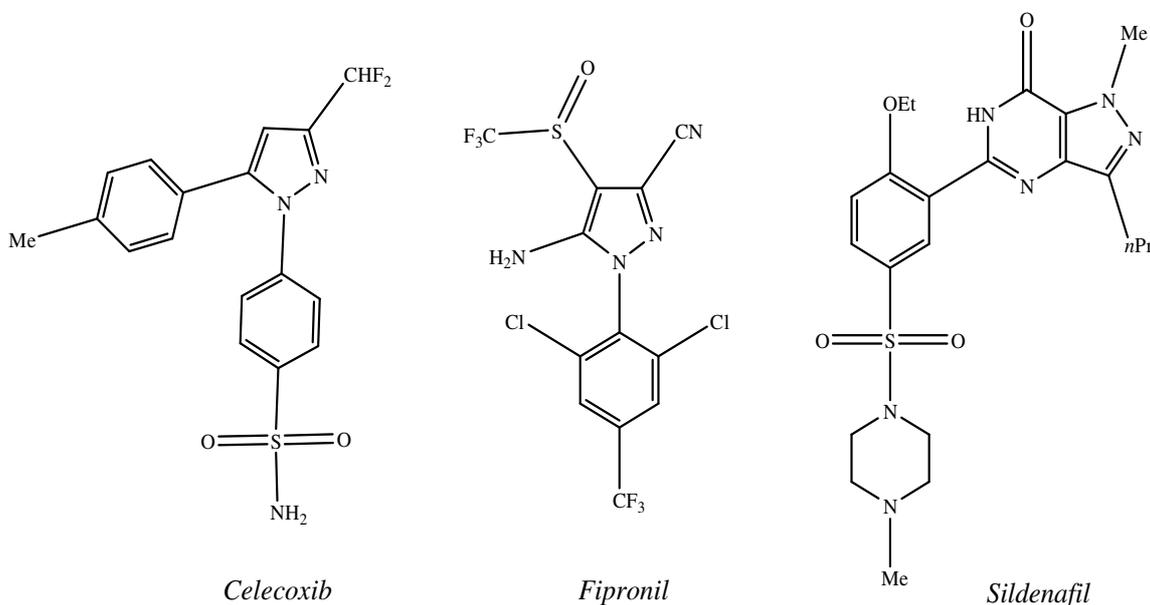
Compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas interessantes, além de uma elevada aplicabilidade nos mais variados campos da Química Moderna. Substâncias com diferentes atividades biológicas como a Cimetidina<sup>®</sup>, utilizada contra a gastrite, o adoçante Sacarina e o antibiótico Penicilina, possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular (Figura 01).

O sucesso no uso desses compostos em muitos campos da química aplicada e em estudos fundamentais e teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural. Isto tem levado a uma série ilimitada de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, com grande espectro de reatividade e estabilidade<sup>1</sup>. Entre os heterociclos, aqueles que apresentam como substituintes grupos halogenados têm mostrado um papel importante, tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos ou do ponto de vista biológico, apresentando atividade farmacológica. Núcleos pirazolínicos, isoxazolínicos e pirimidínicos merecem uma atenção especial, uma vez que possuem aplicações em diferentes ramos da indústria, com segmentos na química medicinal, corantes e agroquímicos, entre outros.



**Figura 01.** Exemplos de compostos que possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura molecular.

Entre as várias classes de compostos heterocíclicos, os pirazóis apresentam uma posição de destaque devido a sua grande aplicabilidade. Os pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. De maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas<sup>2</sup>. Estes compostos são muito importantes por apresentarem uma ampla faixa de propriedades interessantes, tais como atividade analgésica, antiinflamatória, antipirética, hipnótica e sedativa<sup>3</sup>. Muitos compostos que apresentam em sua estrutura fenil-pirazóis são conhecidos por apresentarem atividades farmacológicas significantes, como por exemplo, o Celecoxib (Celebra<sup>®</sup>) antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2),<sup>4</sup> que é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Por se tratar de inibição específica, ao contrário da maioria dos demais antiinflamatórios, têm mínimo impacto sobre estômago, rins e intestino. Outros compostos importantes que possuem em sua estrutura o anel pirazólico são o Fipronil, que pertence a uma segunda geração de inseticidas (carrapaticida) N-fenilpirazóis<sup>5</sup> e o citrato de sildenafil (Viagra<sup>®</sup>), usado contra a disfunção erétil (Figura 02).



**Figura 02.** Exemplos de Fenil-pirazóis que apresentam atividade biológica

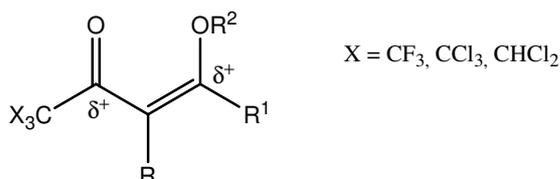
Devido à importância desta classe de compostos, desde a década de 80, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade

Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo rotas sintéticas, visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, que oferecem possibilidades de derivatizações químicas, conduzindo a substâncias, ou a seus análogos estruturais, com aplicações comprovadas. Desta maneira, a síntese de pirazóis que possuem como substituinte a função aldeído, protegido sob a forma de acetal, obtidos em passo reacional único, merece considerável atenção, visto que este substituinte apresenta uma grande versatilidade na síntese de derivados, conferindo ao pirazol a possibilidade de atuar como intermediário em uma ampla faixa de rotas sintéticas.

Os pirazóis têm sido sintetizados através de reações de ciclocondensação a partir de dois blocos sintéticos do tipo [3+2], envolvendo um bloco eletrofílico CCC e um nucleofílico NN. Geralmente os blocos eletrofílicos CCC são derivados de compostos 1,3-dicarbonílicos e os blocos NN de 1,2-dinucleófilos (hidrazinas)<sup>3,6,7</sup>.

Em nosso grupo de pesquisa NUQUIMHE precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos tem sido obtidos a partir da haloacilação de enoléteres<sup>8-11</sup>, e acetais<sup>12-17</sup>.

A diferença de reatividade entre o carbono- $\beta$  e o carbono carbonílico destes precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos tem possibilitado a obtenção regioespecífica de diversos tipos de heterociclos de 5, 6 e 7 membros, como por exemplo, pirazóis<sup>18-23</sup>, pirimidinas<sup>24, 25</sup> e benzodiazepinos<sup>26, 27</sup>, respectivamente.



De acordo com o grande número de ciclocondensações realizadas, têm-se observado que, durante o procedimento de ciclização, o grupo triclorometil tem permanecido como substituinte no anel formado, ou tem sido substituído por outros grupamentos.<sup>28, 29</sup> Pesquisas realizadas pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) apontam que a presença de grupos halometílicos em precursores tem conduzido a reações regioespecíficas<sup>9, 17, 19,30-35</sup>.

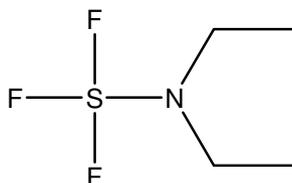
Por outro lado, o grupo trifluormetil, devido à sua propriedade estereoeletrônica única, é um dos mais importantes substituintes na Química Orgânica. Devido à proximidade entre os raios de Van-Der-Waals (CF<sub>3</sub> = 1,35Å, CH<sub>3</sub> = 1,29Å), um composto contendo um

substituinte trifluormetila é comparável com seu análogo metilado, desempenhando um importante papel na interação droga-receptor por ser estericamente indistinguível para o sítio ativo das moléculas <sup>36</sup>. Além disso, a alta eletronegatividade do grupo CF<sub>3</sub> resulta em uma diferença considerável na distribuição de densidade eletrônica e significantes mudanças na reatividade da molécula, pois estudos demonstram que o átomo de flúor mimetiza o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e o átomo de oxigênio quanto à eletronegatividade. Este substituinte também afeta a reatividade de grupos funcionais devido ao seu efeito retirador de elétrons. <sup>36-41</sup>

A influência do substituinte trifluormetila na atividade fisiológica deve-se principalmente ao aumento da lipofilicidade que este substituinte confere às moléculas, ocasionando assim, uma maior permeabilidade celular.

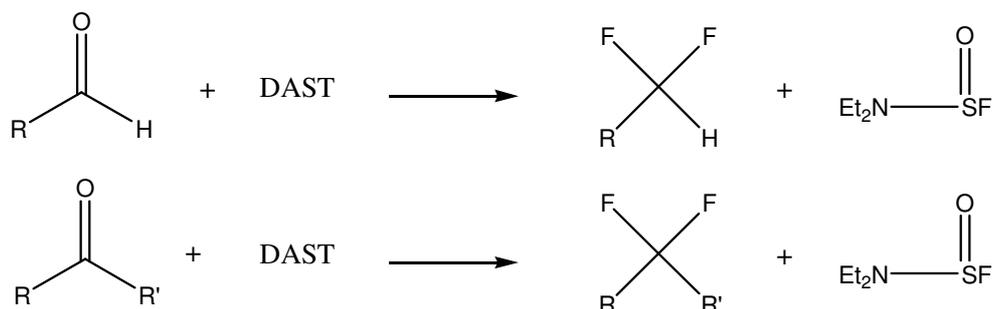
Até o momento, o NUQUIMHE tem realizado a introdução de átomos de flúor em moléculas heterocíclicas através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos originários de reação de trifluoracetilação de enoléteres ou acetais com anidrido trifluoracético. Isso se deve ao fato de que os métodos existentes para fluoração direta ou trifluormetilação de compostos orgânicos nem sempre permite a introdução de átomos de flúor na posição desejada da molécula, sendo necessárias abordagens sintéticas baseadas na utilização de compostos contendo flúor. A preparação de compostos fluorados pode envolver reações de substituição nucleofílica, com conseqüente inversão de configuração (mecanismo SN<sub>2</sub>)<sup>42</sup>.

Entretanto, o ânion fluoreto e reagentes fluorantes demonstram pequeno caráter nucleofílico e a basicidade do íon fluoreto pode catalisar reações de eliminação desde que a molécula possua um átomo de hidrogênio em posição antiperiplanar em relação ao grupo de saída. Um caminho alternativo consiste em utilizar reagentes que, em um primeiro passo, transformem o grupo de saída em uma espécie ativada, a qual será substituída pelo fluoreto em um segundo passo. Dentro desta proposta alternativa, um reagente importante e amplamente utilizado na fluoração de nucleosídeos, carboidratos e outros compostos orgânicos é o DAST (Dietilamino trifluoreto de enxofre) (Figura 03) <sup>43-45</sup>.



**Figura 03:** Estrutura do Dietilamino trifluoreto de enxofre – DAST

A reação com DAST tem sido conduzida a baixas temperaturas, ou a temperatura ambiente, em solventes não polares, como diclorometano e benzeno, e é bastante utilizada para reações de fluoração de álcoois, aldeídos e cetonas, entre outros. É um reagente bastante conveniente para substituir o oxigênio carbonílico de aldeídos e cetonas, e particularmente útil para introduzir átomos de flúor em aldeídos e cetonas que são sensíveis a condições ácidas, ou que contenham outros grupos funcionais que sejam instáveis nestas condições (Figura 04) <sup>44</sup>.

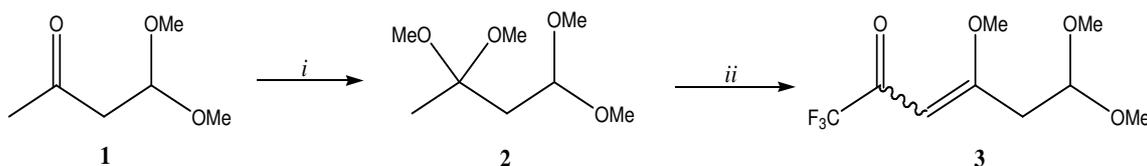


**Figura 04:** Esquema geral para a reação de aldeídos e cetonas com DAST.

Assim, considerando toda pesquisa desenvolvida pelo NUQUIMHE na área de síntese de precursores de heterociclos trifluormetil substituídos e da crescente importância para o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de compostos fluorados, o presente trabalho apresenta os seguintes objetivos:

1. Sintetizar o dieletrófilo 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) a partir da reação de acilação do acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano (**2**), visando a obtenção de um precursor para a síntese de heterociclos que permita obter os mesmos com a função aldeído protegida sob a forma de acetal. (Esquema 05);

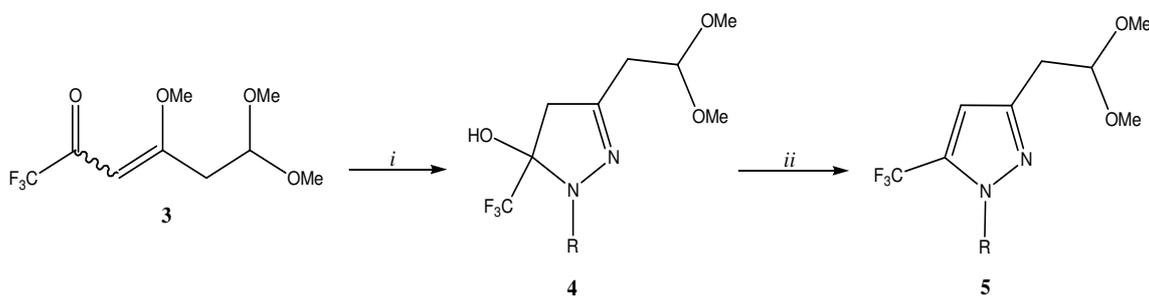
### Esquema 05:



Reagentes: (i) =  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$ , TsOH; (ii) =  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$

2. Sintetizar 4,5-diidro-1H-pirazóis (**4**) a partir da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**), procedendo uma posterior reação de desidratação para a formação dos respectivos 1H-pirazóis (**5**), obtendo assim, pirazóis com a função aldeído protegida sob a forma de acetal (Esquema 06);

### Esquema 06:

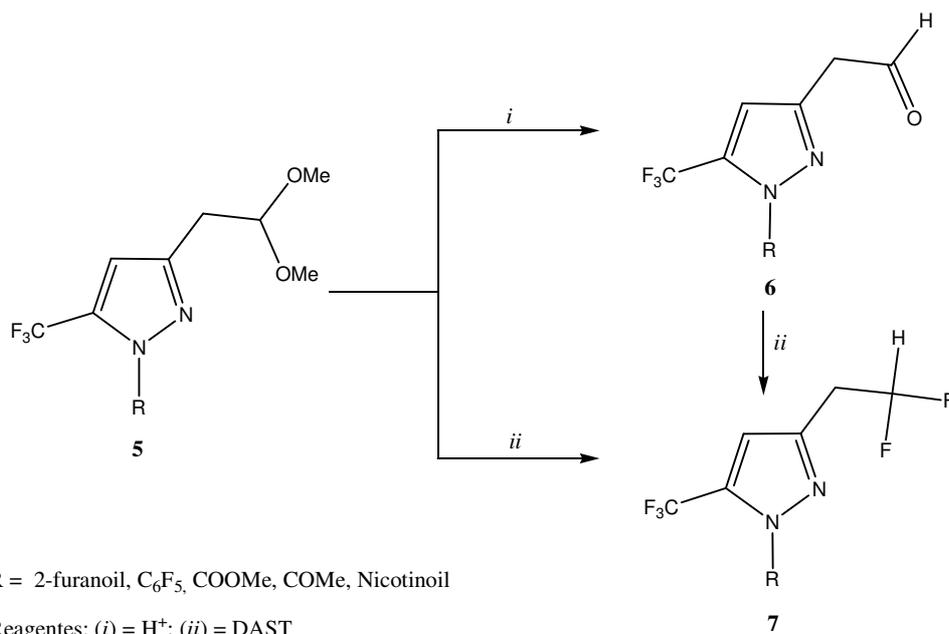


R = 2-furanoil,  $\text{C}_6\text{F}_5$ , COOMe, COMe, Nicotinoil

Reagentes: (i) =  $\text{NH}_2\text{NHR}$ ; (ii) =  $\text{H}^+$ ,  $\Delta$

3. Sintetizar pirazóis contendo um substituinte difluoretil na posição 3 do anel pirazolínico (**7**), a partir da reação dos 1*H*-pirazóis (**5**), ou seu análogo desprotegido (**6**) com o DAST (Esquema 07).

**Esquema 07:**



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

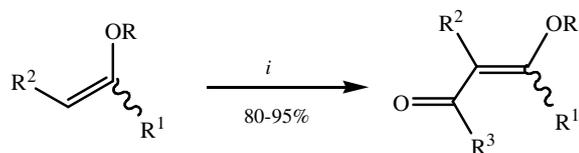
Esta revisão da literatura aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres. Posteriormente, será abordada a síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e dos produtos de sua reação de desidratação, 1*H*-pirazóis. Na seqüência, serão mostradas reações de desproteção do substituinte acetal e também de fluoração, utilizando como agente fluorante o DAST (Dietilamino trifluoreto de enxofre).

### 2.1 Síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas

Desde a década de 70, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger *et al.*<sup>9,10</sup> e a seguir por Hojo *et al.*<sup>11,12</sup>

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas ou regioespecíficas.

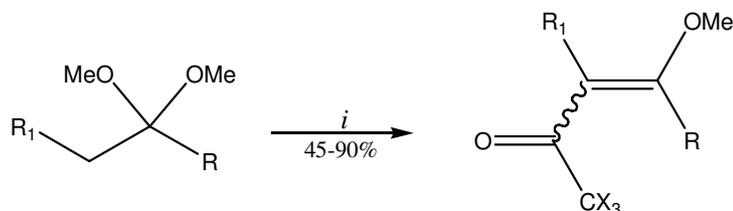
Assim, foram obtidas 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila. As reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, foram realizadas usando diclorometano como solvente; e nas reações de enoléteres com anidrido trifluoracético foi usado éter etílico como solvente.<sup>7</sup>(Esquema 08)

**Esquema 08:**

$i = R^3COZ$ , Piridina,  $-10$ - $25^\circ C$ , 16 h

$R^3$	Z	R	$R^2$	$R^1$
$CHCl_2$	Cl	Et	H	H
$CCl_3$	Cl	Me	H	Me
$CF_3$	$CF_3CO_2$	Et	Me	H
		$-(CH_2)_2-$		H
		$-(CH_2)_3-$		H
		$-(CH_2)_2-$		Me

A metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*<sup>11,12</sup> foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>14</sup>, propiofenonas *p*-substituídas<sup>46</sup> e alquilcetonas<sup>14,47</sup> com rendimentos de moderados a bons (Esquema 09).

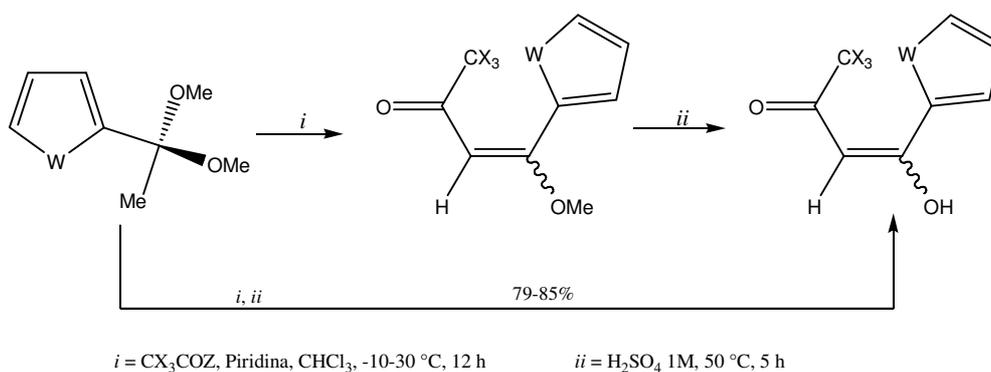
**Esquema 09:**

$i = CX_3COZ$ , Piridina,  $CHCl_3$ ,  $0$ - $70^\circ C$ , 5-24 h

X	Z	R	$R^1$
Cl	Cl	Et	H
F	$CF_3CO_2$	Pr	H
		<i>i</i> -Pr	H
		<i>i</i> -Bu	H
		<i>t</i> -Bu	H
		$-(CH_2)_2OMe$	H
		Ph	H, Me
		4-MePh	H, Me
		4-MeOPh	H, Me
		4-FPh	H, Me
		4-ClPh	H, Me
		4-BrPh	H, Me
		4-NO <sub>2</sub> Ph	H, Me

Acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 10) foram realizadas para obtenção de 4-heteroaril-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano<sup>49</sup>.

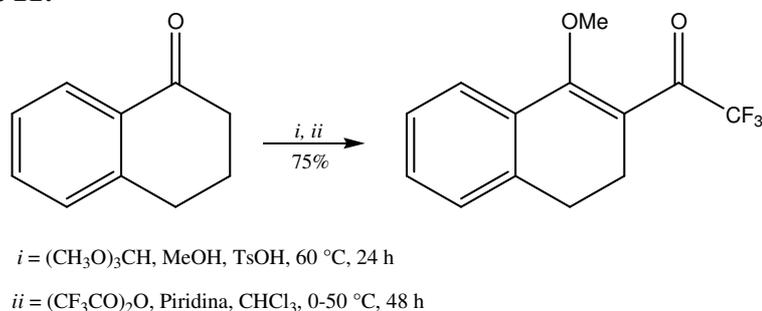
**Esquema 10:**

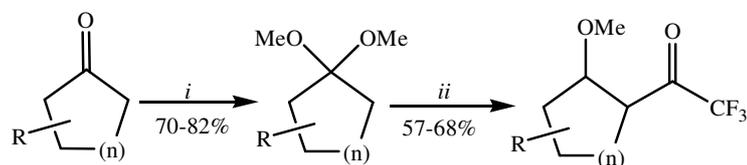


Bonacorso *et al.*<sup>50</sup> em 2005, obtiveram o 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da  $\alpha$ -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 11). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, onde um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas (Esquema 12) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 13), com anidrido trifluoracético<sup>51</sup>.

Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas consultar também as revisões publicadas por Martins *et al.*<sup>52</sup> e por Balenkova *et al.*<sup>36</sup>

**Esquema 11:**

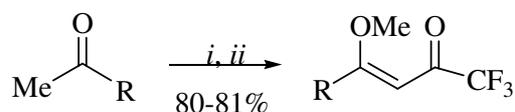


**Esquema 12:**

i = (MeO)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat.TsOH, t.a., 24 h.

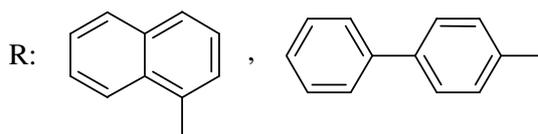
ii = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-45° C, 16 h.

<b>R</b>	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
<b>n</b>	1	2	2	2	2	3	4	8

**Esquema 13:**

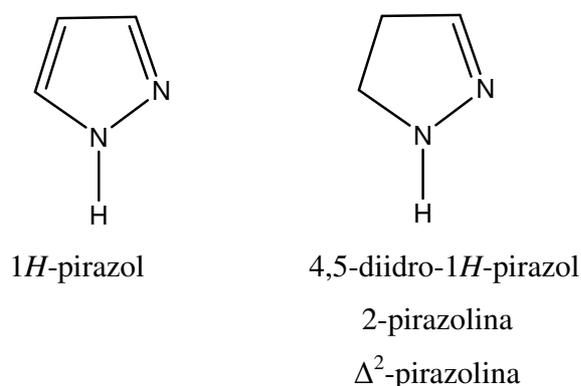
i: (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat.TsOH, t. a., 24h.

ii: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-45°C, 16h.



## 2.2. Métodos de Obtenção de Pirazóis

Os 1,2-azóis são uma classe de heterociclos amplamente utilizada em várias áreas tecnológicas. Importantes representantes dessa classe são os pirazóis, que denominam-se 4,5-diidro-1*H*-pirazóis quando possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos como 2-pirazolinas ou Δ<sup>2</sup>-pirazolinas (Figura 05).



**Figura 05.** Estrutura de um pirazol e 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

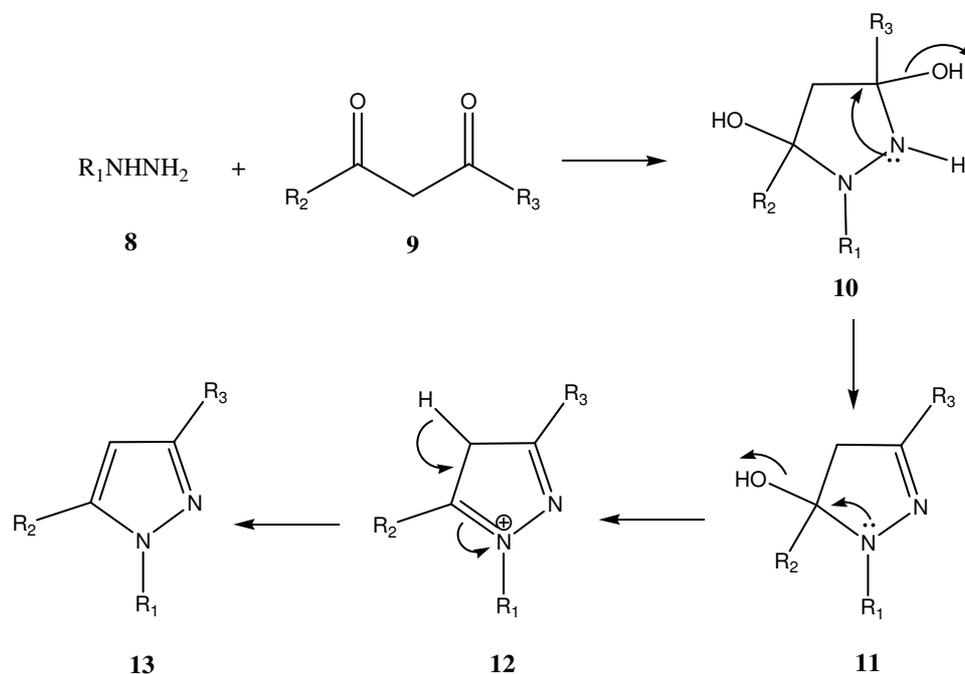
As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazolínicos têm sido sintetizadas a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos e um 1,2-dinucleófilo. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3 + 2], usando blocos [CCC] + [NN]. Além desta metodologia, já foram relatadas síntese do tipo [3 + 2] usando outras combinações de átomos como reagentes de partida, por exemplo, [CCN + CN] e [CNN + CC].

Neste trabalho são de maior relevância os métodos sintéticos envolvendo hidrazinas (bloco NN) e compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC). Estes são os métodos mais estudados do ponto de vista da aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico<sup>2</sup>.

### 2.2.1. Síntese de Pirazóis a partir de 1,3-Dieletrófilos Trialometil-Substituídos e Hidrazinas

A síntese de pirazóis a partir da condensação de 1,3-dicarbonílicos trifluormetil substituídos com hidrazinas tem sido estudada por vários grupos de pesquisa<sup>53</sup>. Selivanov e Ershov<sup>54</sup> foram os primeiros a caracterizar os intermediários 3,5-diidroxipirazolidinas e 5-hidroxi-4,5-pirazóis usando experimentos de RMN. Elguero e Yranzo<sup>53j</sup> foram os primeiros a isolar uma 3,5-diidroxipirazolidina a partir da 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentan-2,4-diona e hidrazina. Já em 2000, Singh, Elguero e colaboradores<sup>55</sup> propuseram que o passo de desidratação do 5-hidroxi-4,5-diidropirazol até o pirazol aromático envolve um intermediário catiônico do tipo **12** (Esquema 14). Isso explica o fato de que quando R<sup>1</sup> é um grupo retirador de elétrons o passo de desidratação é dificultado e algumas vezes não ocorre. O mecanismo descrito no Esquema 14 tem sido proposto tendo em vista experimentos com RMN a baixas temperaturas e alguns resultados qualitativos, geralmente ele é aceito para a síntese de pirazóis<sup>55</sup>.

Bonacorso *et al.*<sup>19</sup>, também comprovaram que a presença de grupos retiradores de elétrons na posição 1 do anel dificulta a desidratação de 2-pirazolininas aos pirazóis correspondentes, devido ao efeito de grupos retiradores de elétrons que desestabilizam o intermediário formado, o qual possui uma carga parcial positiva.

**Esquema 14:**

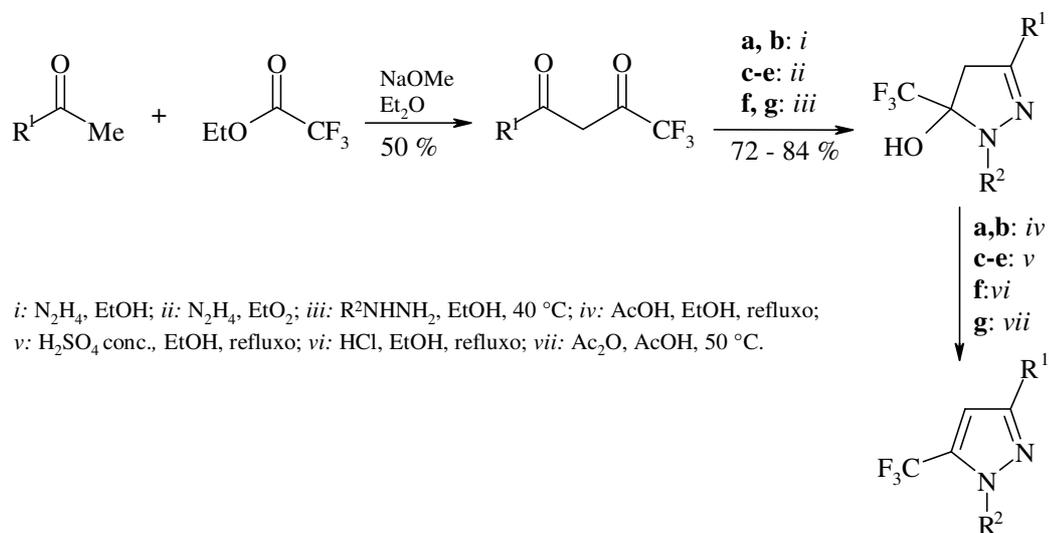
$R_1 = \text{Ph, 4-FPh, 4-NO}_2\text{Ph, 4-ClPh, CSNH}_2, \text{CONH}_2, \text{C}_6\text{F}_5$

$R_2 = \text{Me, Ph, 2-tienil, CF}_3$

$R_3 = \text{Me, CF}_3, \text{CCl}_3$

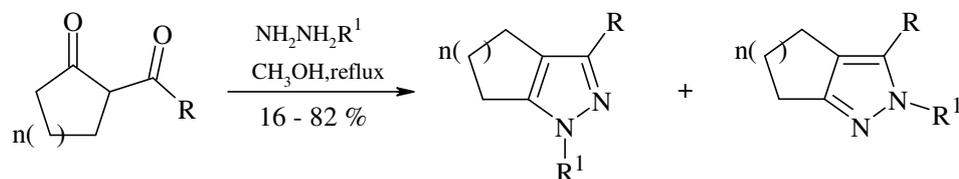
Os resultados obtidos nas condensações de  $\beta$ -dicetonas perfluoralquil substituídas com hidrazinas demonstram que essas reações são regioseletivas formando principalmente os produtos com o grupo perfluoralquil na posição 5 do pirazol, conforme demonstrado por Singh e colaboradores<sup>53a</sup> (Esquema 15). Além disso, o substituinte perfluoralquil na posição 5 e um substituinte retirador de elétrons na posição 1 são fatores que estabilizam os respectivos 5-hidroxi-4,5-diidropirazóis **11** (Esquema 14).

Entretanto, alguns autores, nos estudos sobre a regioseletividade das condensações entre  $\beta$ -dicetonas trifluormetil substituídas e hidrazinas monosubstituídas tem afirmado que é difícil racionalizar a razão entre os isômeros 3-trifluormetil ou 5-trifluormetil-substituídos<sup>55,56</sup>. Analisando o Esquema 15 observa-se que a regioseletividade está relacionada ao isolamento da pirazolina, pois sempre que a mesma é isolada o isômero 5-trialometil substituído é obtido.

**Esquema 15:**

	a	b	c	d	e	f	g
R <sup>1</sup>						CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>

Rösenthaller *et al.*<sup>53i</sup> descreveram a síntese de polimetilenopirazóis perfluoralquil substituídos a partir de 2-polifluoracilcicloalcanonas e hidrazinas, gerando misturas de pirazóis 3 e 5-perfluoralquil substituídos, conforme demonstra o Esquema 16.

**Esquema 16:**

	n	R
a	1	CF <sub>3</sub>
b	1	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>
c	2	CF <sub>3</sub>
d	2	CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
e	2	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>

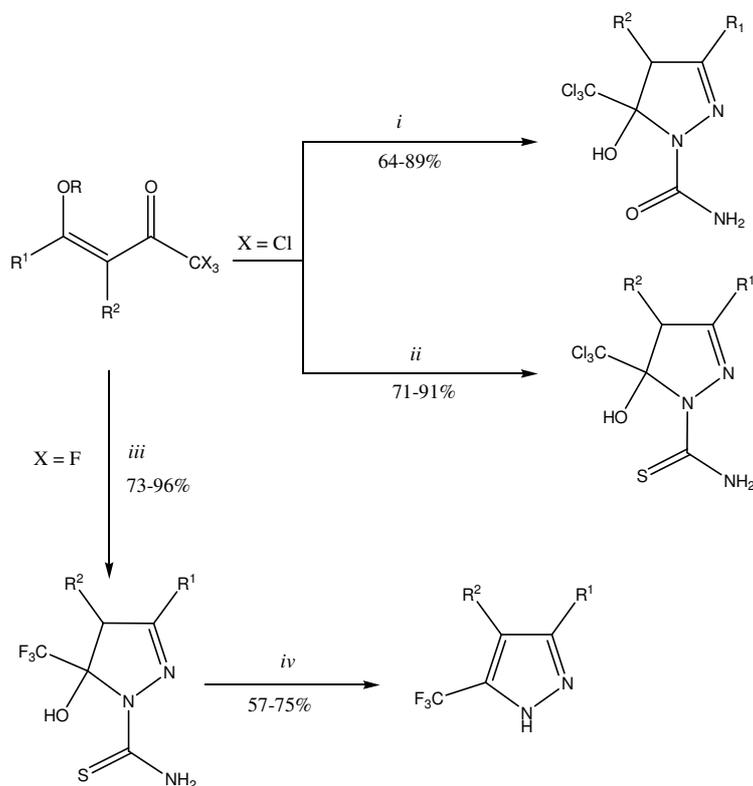
R<sup>1</sup> = H, Me, Ph, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>

Além de  $\beta$ -dicetonas, as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas têm sido muito usadas na síntese de pirazóis, onde ocupa lugar de destaque a colaboração feita pelo NUQUIMHE.

Bonacorso *et al.*<sup>57a-b</sup> sintetizaram regioespecificamente séries de 3-aryl(alquil)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de 4-alcóxi-4-aryl(alquil)-1,1,1-tricloro[flúor]-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 17).

Observou-se que 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono-5 e também a carboxiamida ou tiocarboxiamida ligados ao nitrogênio-1 do respectivo anel. A tentativa de obtenção do 5-trifluormetil-1-tiocarboxiamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água utilizando ácido sulfúrico não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxiamida, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxiamida.

**Esquema 17:**

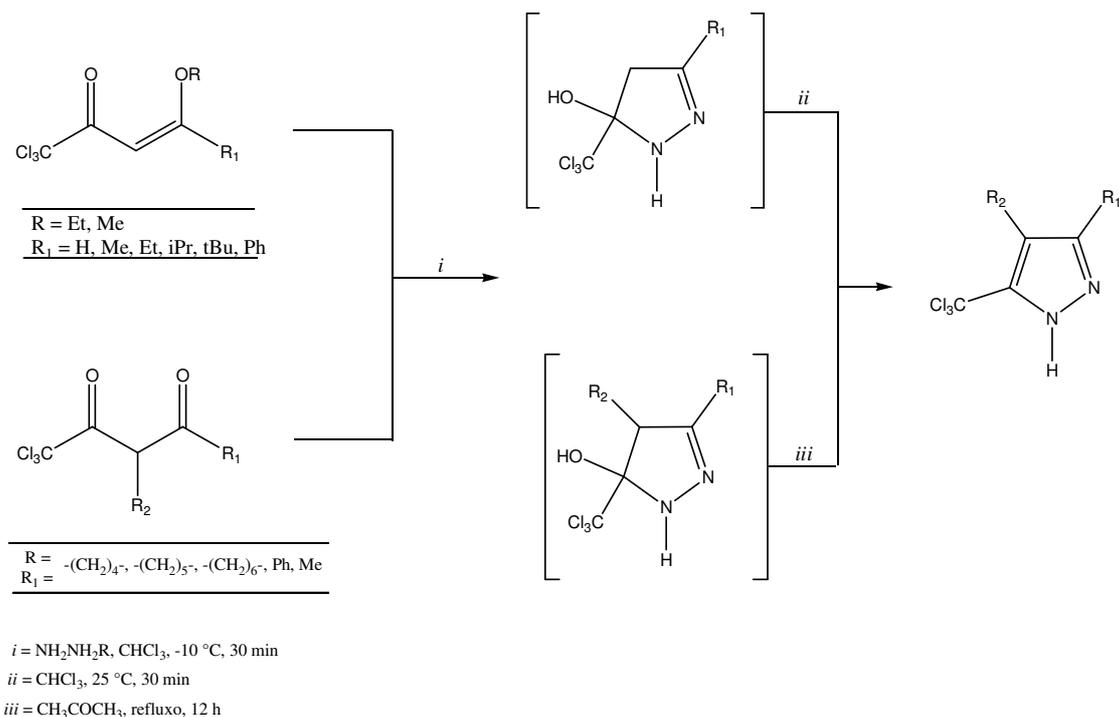


*i*:  $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$ , MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 20-85 °C, 16-20 h, 64-89%; *ii*:  $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$ , MeOH, 20-45 °C, 24 h, 71-91%; *iii*:  $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$ , MeOH, 25-45 °C, 20-24 h, 73-96%; *iv*:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -96%, refluxo, 4 h, 57-75%.

R: Me, Et;  $\text{R}^1$ : H, Me, Ph, 4-MePh, 4-BrPh, 4- $\text{NO}_2$ Ph;  $\text{R}^2$ : H, Me

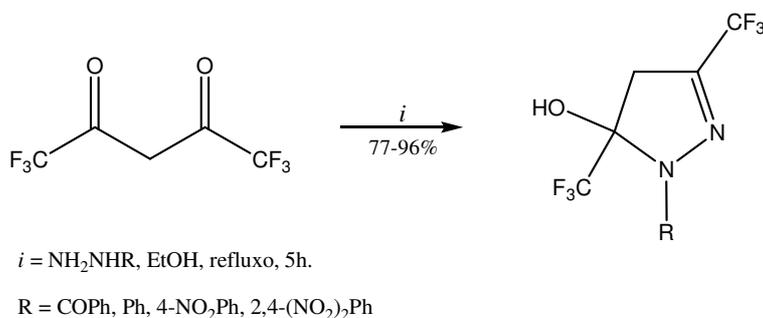
Flores *et al.*<sup>23a</sup> produziram séries de 5-triclorometil-1*H*-pirazóis reagindo 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alqueno-2-onas e β-dicetonas triclorometil substituídas com hidrazina anidra ou fenilhidrazina (Esquema 18). A formação dos 5-triclorometil-4,5-diidropirazóis intermediários foi demonstrada por estudos de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, porém não foram isolados.

**Esquema 18:**



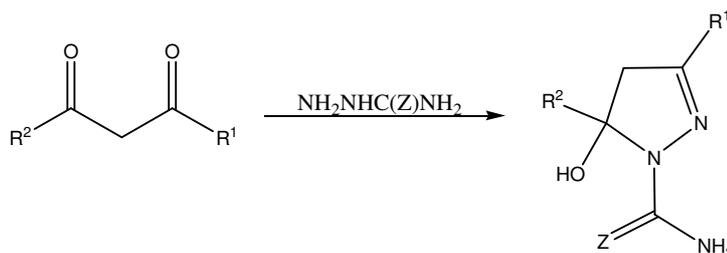
Em 1993, Threadgil *et al.*<sup>58</sup>, estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 3,5-bis-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis com bons rendimentos (Esquema 19).

**Esquema 19:**



Em 2000, Pashkevich *et al.*<sup>59</sup> também sintetizaram séries de 4,5-diidro-1*H*-carboxiamida(tiocarboxiamida)pirazóis a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 20).

**Esquema 20:**



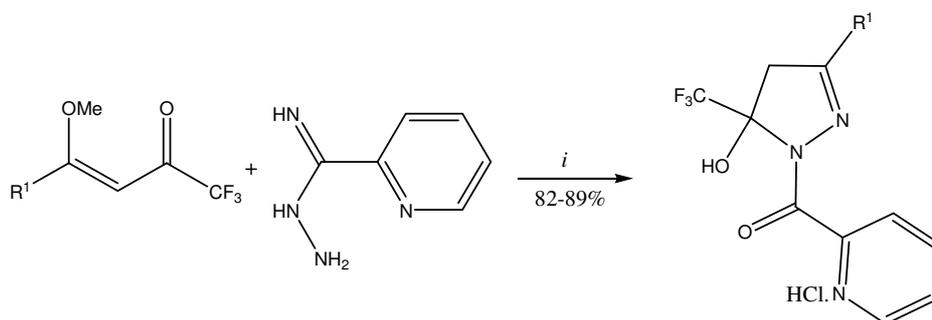
Z : O,S

R<sup>1</sup>: Ph, Me, Et, *t*-Bu, 4-BrPh, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>HF<sub>4</sub>, 2-tienil.

R<sup>2</sup>: CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>HF<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>2</sub>HF<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>.

Em 2003, Bonacorso *et al.*<sup>60</sup> sintetizaram uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-piconoilpirazóis em passo reacional único e com bons rendimentos (82-89%), a partir da reação entre 1,1,1-trifluoro-4-metóxi-3-buten-2-onas e 2-piridinocarboxiamidrazona, utilizando uma solução de etanol e ácido clorídrico como solvente (Esquema 21).

**Esquema 21:**

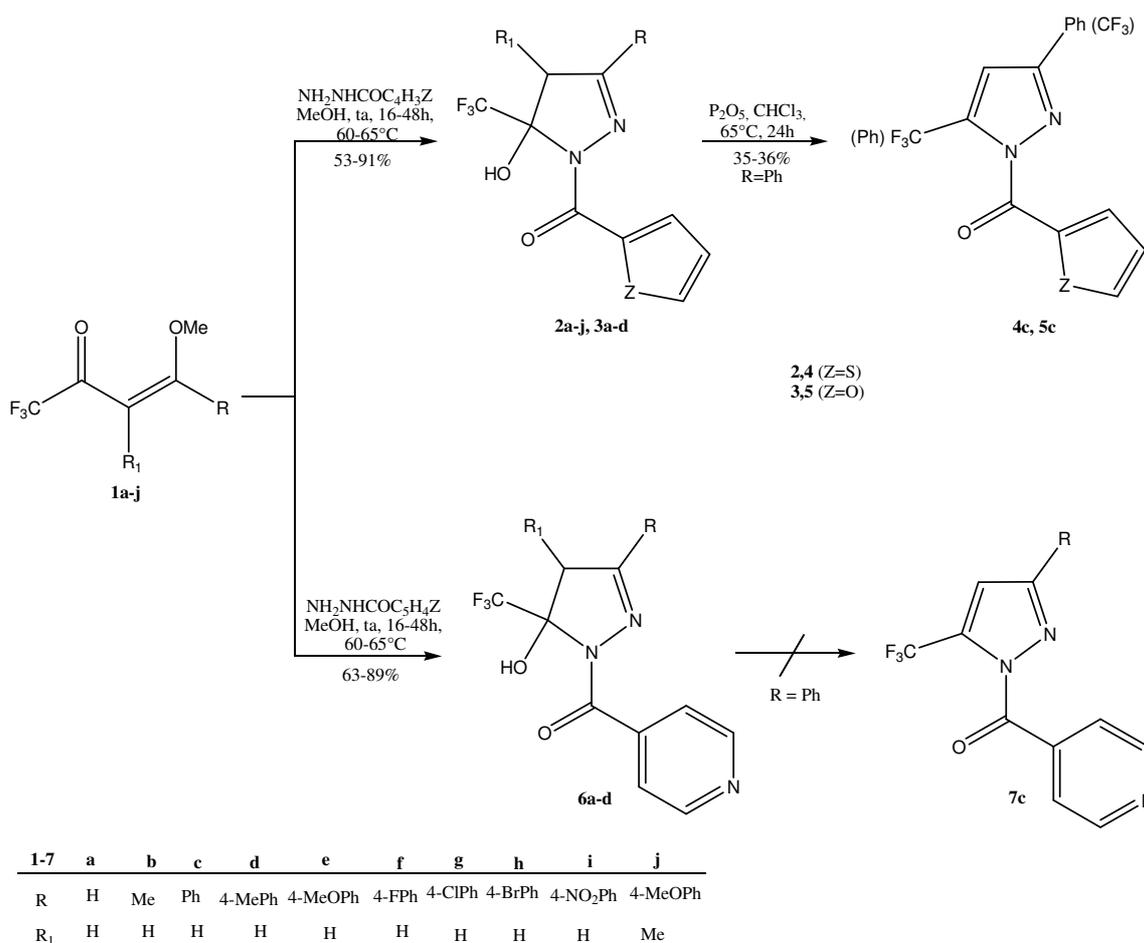


*i*: EtOH/HCl, 78 °C, 2,5 h.

R<sup>1</sup> : Ph, 4-MePh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh

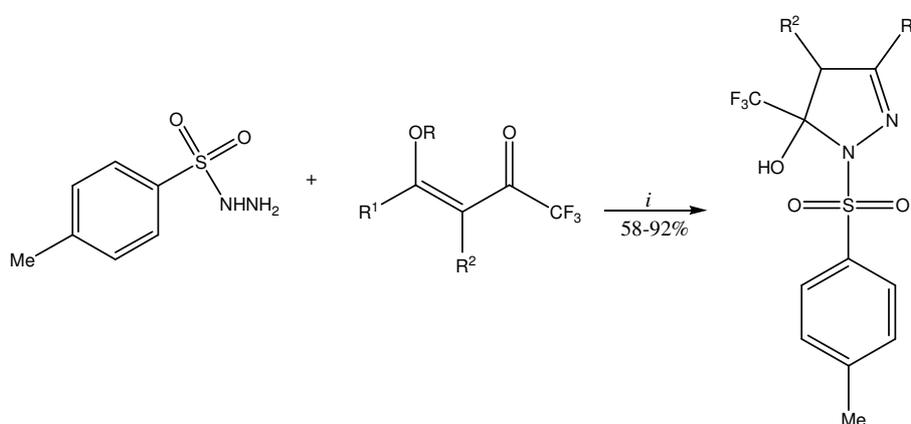
Em 2005, Bonacorso *et al.*<sup>61</sup> sintetizaram uma série de pirazóis através da ciclocondensação de  $\beta$ -alcóxi vinil trifluormetilcetonas com 2-tenoilhidrazina, 2-furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina em metanol a temperatura ambiente ou 60-65 °C. O tempo reacional variou de 16 a 48 horas. Desta maneira uma série de 2-pirazolinas trifluormetiladas foi obtida com rendimentos variando entre 53-91%. Os produtos foram recristalizados em metanol ou acetona. As 2-pirazolinas foram submetidas a condições de desidratação para obtenção do pirazol utilizando clorofórmio e pentóxido de fósforo a 65 °C por 24 horas. A reação de eliminação não ocorreu para o isonicotinoil-pirazol, entretanto a desidratação de tenoil e furoilpirazóis levou a uma mistura de dois isômeros (1:1) (Esquema 22).

Esquema 22:



Em 2006, Bonacorso *et al.*<sup>62</sup> sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-buten-2-onas com *p*-tosilhidrazina, em tolueno como solvente. Os compostos sintetizados tiveram suas atividades avaliadas *in vitro* contra fungos e bactérias. O composto 4-FPh substituído apresentou uma atividade promissora nos ensaios realizados (Esquema 23).

**Esquema 23:**



*i*: tolueno, refluxo, 4 h.

R<sup>1</sup>: H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-BrPh, 4-ClPh, 4-FPh

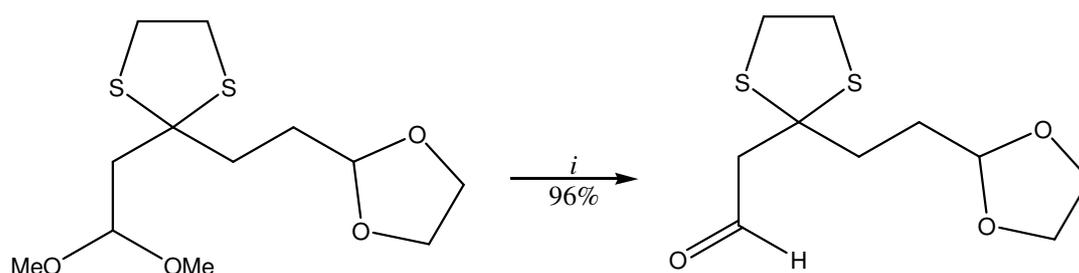
R<sup>2</sup>: H, Ph; R: Me, Et

### 2.3. Desproteção da Função Acetal

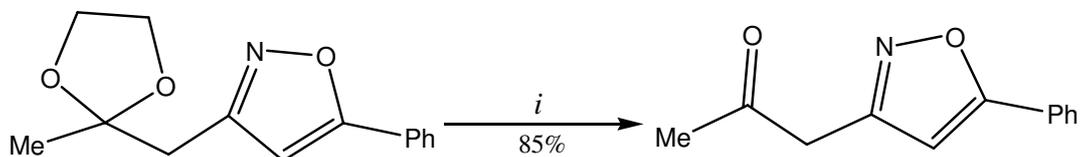
Há muitos métodos citados na literatura para a conversão de acetais ao correspondente composto carbonílico, no entanto, o sucesso da metodologia depende da estabilidade do grupo protetor diante de diferentes reagentes, e da maneira através da qual ele pode ser removido<sup>63</sup>.

Em 1975, Elisson *et al.*<sup>64</sup> descreveram a hidrólise seletiva do dimetilacetal durante a síntese de hidroxíciclopentenonas, utilizando uma mistura de clorofórmio e ácido trifluoroacético (2:1) a temperatura de 0° C e tempo reacional de 90 minutos (Esquema 24). Esta metodologia permitiu a obtenção do aldeído desejado com rendimento elevado.

**Esquema 24:**

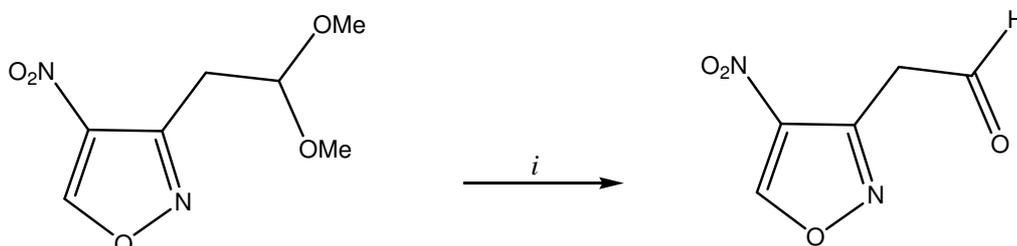


Outro procedimento para a obtenção do composto carbonílico a partir do acetal foi proposto por Li *et al.*<sup>65</sup>, os quais descreveram a desproteção do grupamento acetal de isoxazóis intermediários (Esquema 25) na síntese de piran-4-onas. O melhor resultado foi obtido com solução aquosa de ácido fórmico a 60° C, onde os isoxazóis desejados foram isolados com bons rendimentos.

**Esquema 25:**

$i = 80\% \text{ HCO}_2\text{H (aq), HOAc, } 60^\circ \text{ C, 3h}$

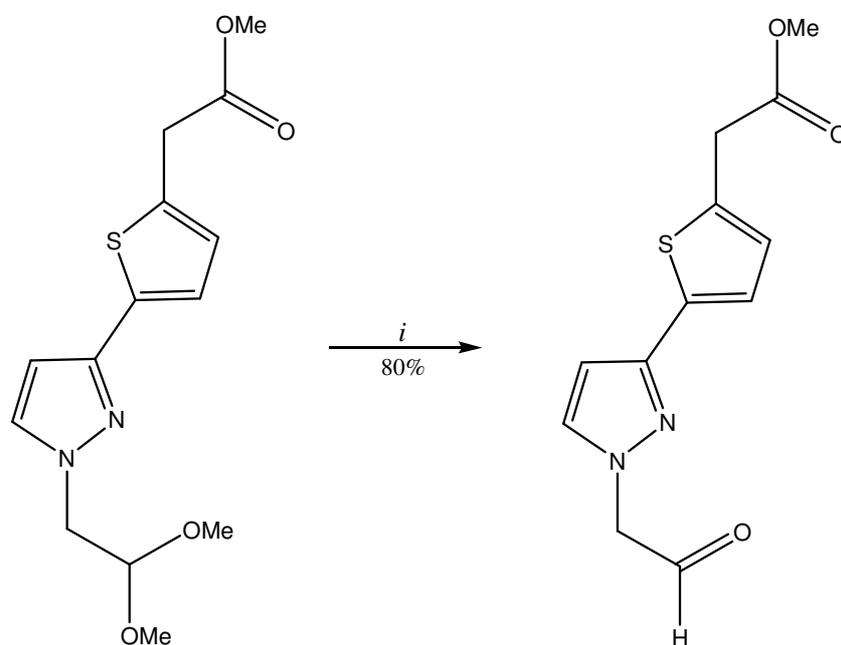
Devido a importância dos isoxazóis como intermediários sintéticos, Keana *et al.*<sup>66</sup> descreveram a síntese de nitroisoxazóis substituídos, tendo como etapa intermediária a desproteção do substituinte dimetilacetal para a obtenção do aldeído correspondente no anel isoxazolínico (Esquema 26).

**Esquema 26:**

$i = \text{AcOH, CF}_3\text{CO}_2\text{H, H}_2\text{O, } 95^\circ \text{ C, 30min}$

Recentemente, durante a síntese de uma série de pirazóis substituídos, Price *et al.*<sup>67</sup> descreveram em etapa intermediária a desproteção do acetal para formação do composto carbonílico correspondente, utilizando para esta conversão hidrólise ácida e energia de microondas (Esquema 27).

Esquema 27:



*i* = HCl, THF,  $\mu$ W, 150°C, 1,4 min

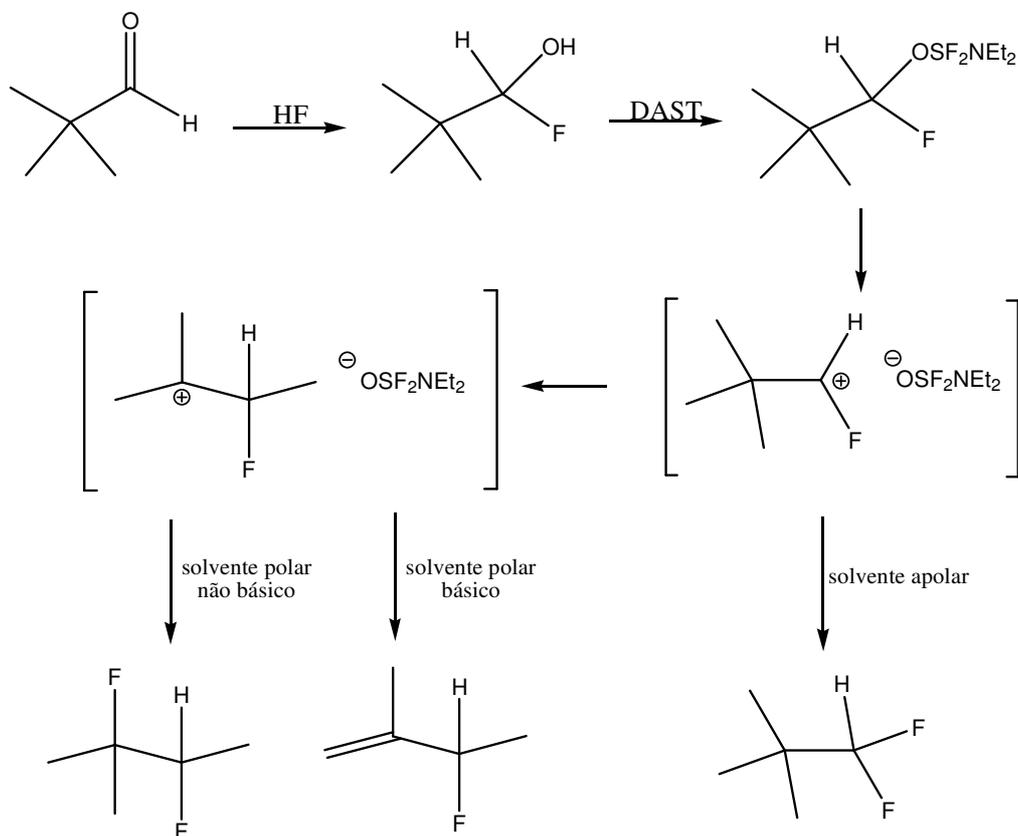
#### 2.4. Reações de Fluoração Utilizando DAST

A fluoração é uma modificação estrutural importante para diversas classes de compostos. A introdução de átomos de flúor ou grupos fluorados em moléculas orgânicas altera suas propriedades físicas, químicas e biológicas, resultando em maior estabilidade e lipofilicidade da molécula<sup>43</sup>.

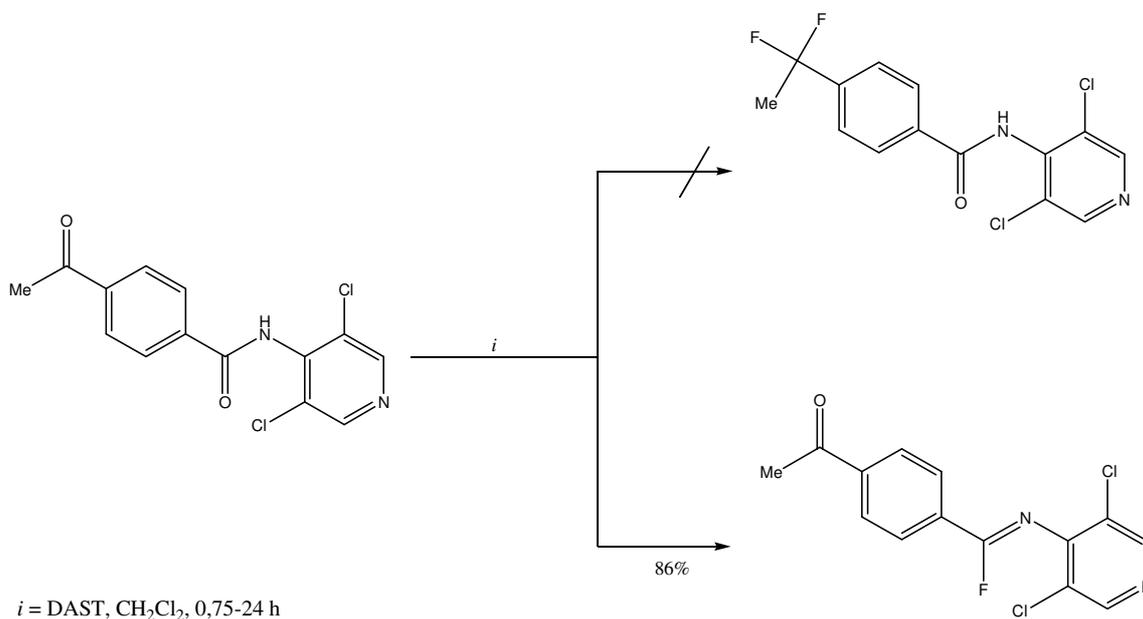
Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST) é um reagente amplamente utilizado para reações de fluoração, e teve sua origem no trabalho pioneiro de Middleton<sup>44</sup>. Este reagente apresenta vantagens em relação a outros agentes fluorantes, pelo fato de ser relativamente fácil de manusear e apresentar boa seletividade, sendo conseqüentemente, menos propenso a reações de eliminação ou rearranjos intramoleculares<sup>68</sup>.

Em 1975, Middleton<sup>44</sup> realizou a síntese de diversos compostos fluorados através da reação de álcoois, aldeídos e cetonas com DAST, com bons rendimentos, demonstrando através deste trabalho, a influência do solvente na formação do produto e a proposta mecanística para a reação de fluoração com DAST (Esquema 28).

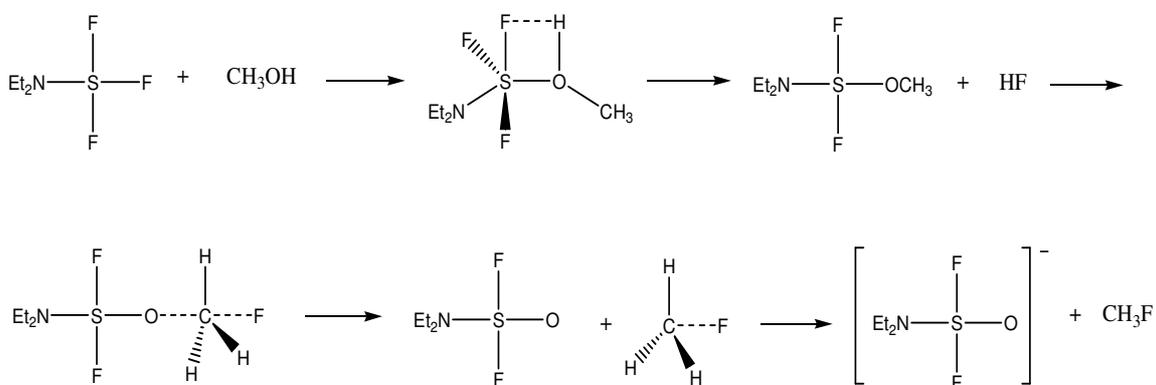
Esquema 28:



Também, na tentativa de obter a substituição do oxigênio carbonílico por átomos de flúor, Ratcliffe *et al.*<sup>69</sup> realizaram a reação de diversas amidas secundárias com excesso de DAST, em diclorometano, sob atmosfera inerte. No entanto, os produtos obtidos foram fluoriminas, com rendimentos elevados e nenhuma formação do composto previamente esperado (Esquema 29).

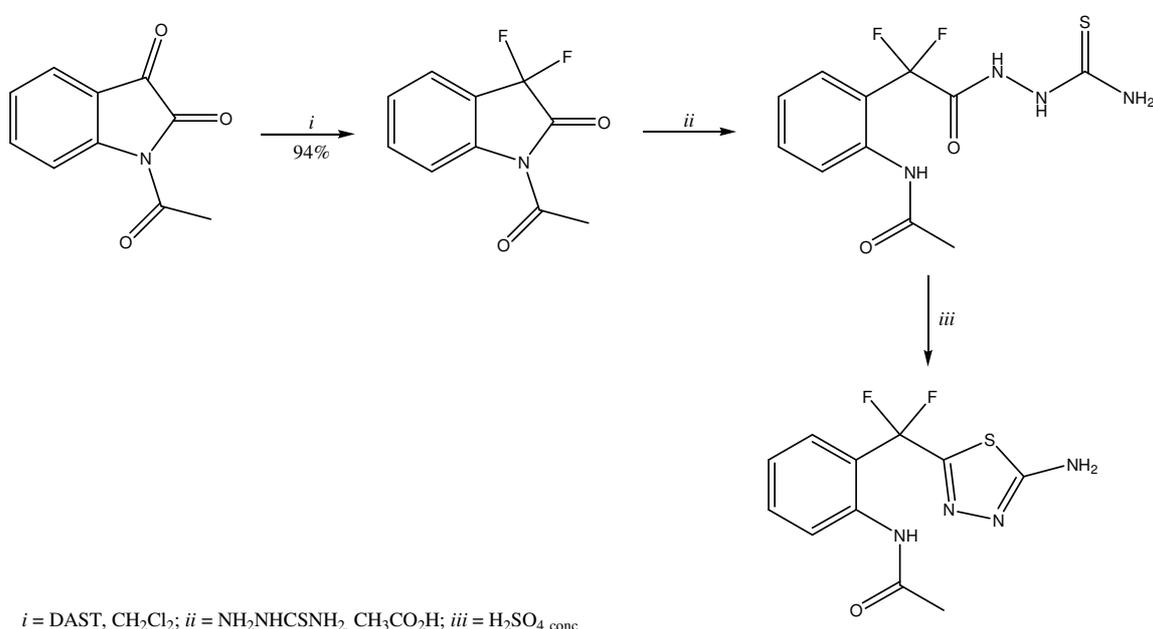
**Esquema 29:**

Baptista *et al.*<sup>43</sup> realizaram um estudo para analisar o mecanismo de fluoração do metanol com DAST, a fim de determinar as principais características desta reação, as quais podem ser comuns a sistemas mais complexos que envolvam o grupo hidroxila. O estudo realizado pela equipe sugere que o mecanismo global ocorre pela formação de uma espécie ativada e de HF, onde a espécie ativada formada reage, num primeiro passo, com o íon fluoreto, em um mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  (Esquema 30).

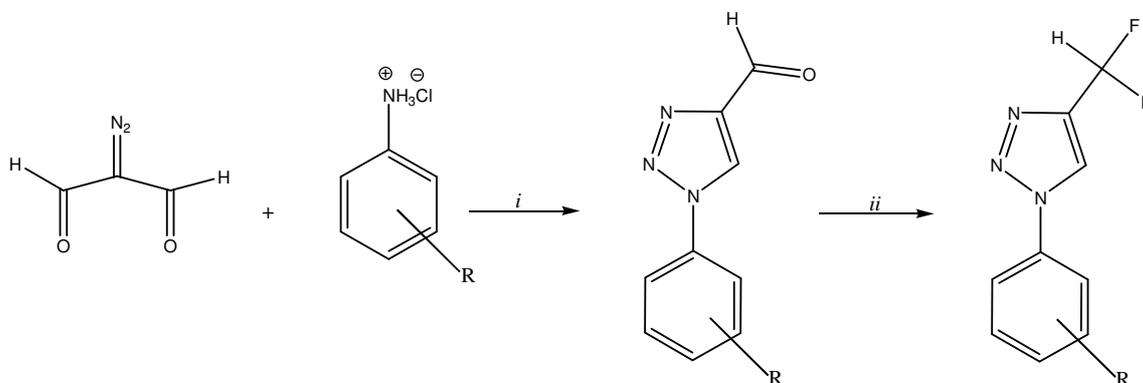
**Esquema 30:**

Em 1999, Torres *et al.*<sup>70</sup> descreveram a síntese da amina fluorada 2-[(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-difluormetil]-fenilacetamida, a partir da reação da isatina *N*-acetilada com DAST, em diclorometano, e posterior reação com tiosemicarbazida em ácido acético. Nesta etapa ocorre a ciclização intramolecular do intermediário formado, realizada em ácido sulfúrico concentrado (Esquema 31). Esta metodologia apresentou rendimentos excelentes para a etapa de fluoração.

**Esquema 31:**



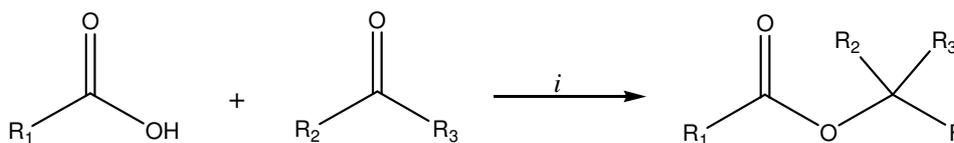
Em 2006, Costa *et al.*<sup>71</sup> realizaram a fluoração de triazóis com DAST, convertendo o correspondente carbaldeído em novos derivados difluormetilados com bons rendimentos, com o objetivo de investigar a influência do grupo difluormetileno destes compostos na atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* (Esquema 32).

**Esquema 32:**

*i* = H<sub>2</sub>O, 24h; *ii* = DAST, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

R = 3-CN; 4-CN; 2-OMe; 4-OMe; 2,5-OMe; 3,4-OMe; 3-Cl; 4-Cl; 4-Br; 4-Me; 4-NO<sub>2</sub>

Recentemente, Rye *et al.*<sup>72</sup> descreveram a síntese de uma série de 1-fluoralquil-carboxilatos através da reação de um ácido carboxílico e uma cetona ou aldeído com DAST (Esquema 33). Este método mostrou-se muito útil para a obtenção de 1-fluoralquil-carboxilatos em passo reacional único, considerando que, até então, a maioria das metodologias para sintetizar estes compostos exigia mais de uma etapa reacional, ou levava à formação dos mesmos como produto minoritário da reação.

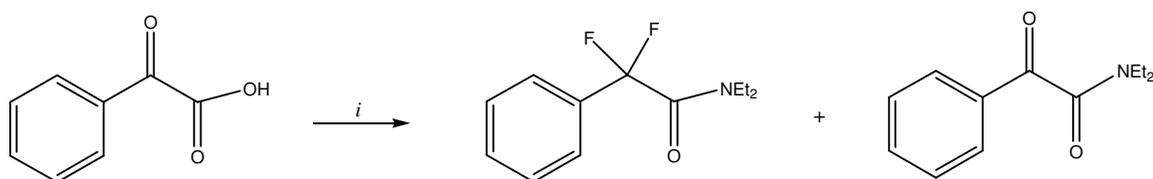
**Esquema 33:**

*i* = DAST, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2-4 h

Singh *et al.*<sup>73</sup> realizaram a síntese de  $\alpha,\alpha$ -difluoramidas e  $\alpha$ -cetoamidas a partir de compostos dicarbonílicos através da fluoração direta, utilizando DAST como agente fluorante, em passo reacional único (Esquema 34). O rendimento dos produtos depende do tempo reacional e da proporção estequiométrica dos reagentes.

Tempos reacionais longos (~36 h), com uma proporção de 1:2 de  $\alpha$ -cetoácidos e DAST levaram a obtenção de  $\alpha,\alpha$ -difluoramidas, enquanto que tempos reacionais mais curtos (~1h) produziram  $\alpha$ -cetoamidas como produto majoritário. Reações em uma proporção de 1:1 resultaram na obtenção de  $\alpha$ -cetoamidas somente.

**Esquema 34**



*i* = DAST, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo será apresentada a numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

Na primeira etapa deste trabalho será descrita a síntese da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) a partir da reação de acilação do acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano (**2**), conforme metodologia descrita por Hojo *et al.*<sup>12,13</sup> e sistematizada por Martins *et al.*<sup>14,30</sup>

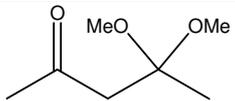
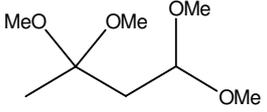
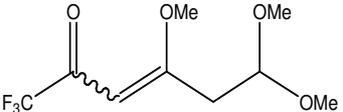
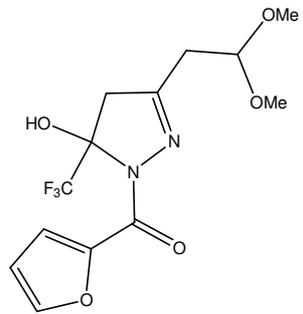
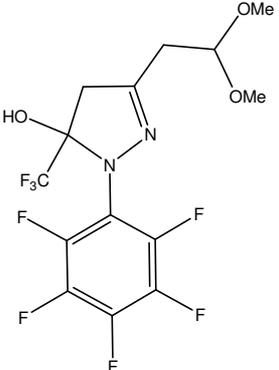
Na seqüência, apresenta-se a síntese de uma série de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4a-e**) obtidos a partir da reação da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) com diferentes hidrazinas monossustituídas, e posteriormente, descrita a etapa relativa as reações de desidratação de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4a-e**) que levaram à obtenção de compostos 1*H*-pirazóis (**5a-e**). São também descritas nesta etapa do trabalho as reações de fluoração da função acetal do substituinte do anel pirazolínico.

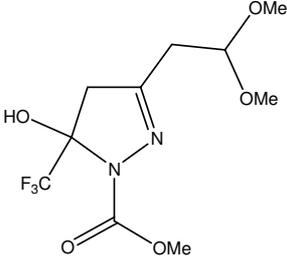
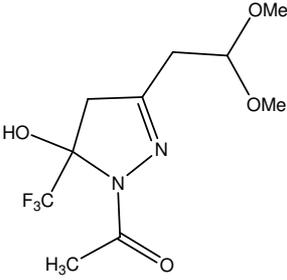
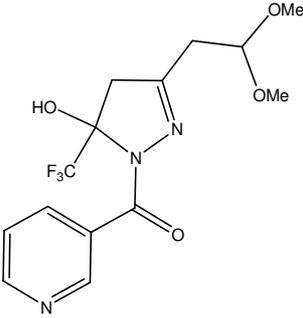
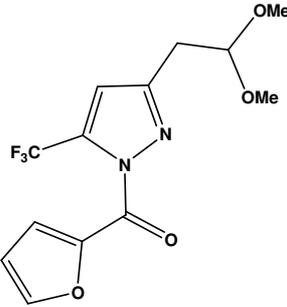
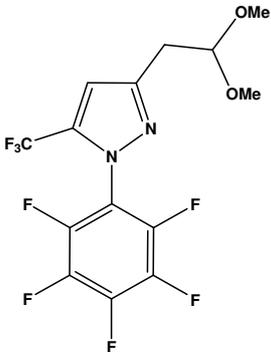
Subseqüentemente, serão apresentados os resultados das reações de desproteção da função acetal na posição 3 do anel pirazolínico (**6a-b**) e a etapa de fluoração da função formilmetílica, levando aos análogos difluorados (**7a-b**).

### 3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

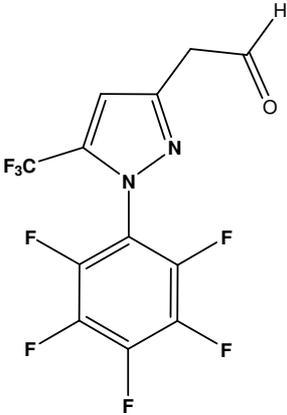
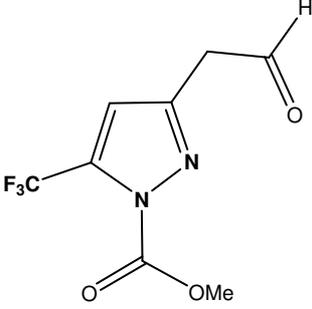
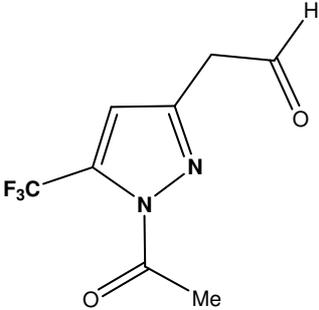
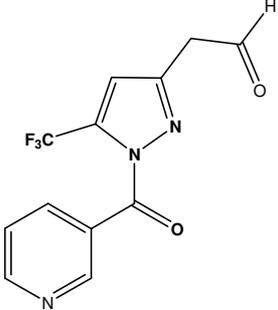
A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo o *Chemical Abstract*, estão representadas na Tabela 01.

**Tabela 01** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos 1- 7.

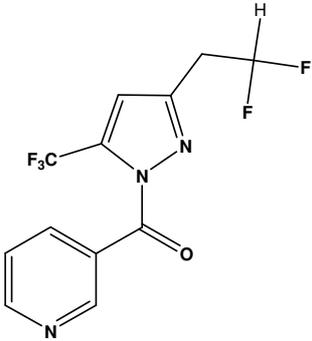
	Compostos	Nomenclatura
1		4,4-dimetoxibutan-2-ona
2		1,1,3,3-tetrametoxibutano
3		4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona
4a		5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol
4b		5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(pentafluorfenil)pirazol

Compostos	Nomenclatura	
4c		5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol
4d		5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol
4e		5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol
5a		3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
5b		3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol

Compostos	Nomenclatura
5c	3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol
5d	3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol
5e	3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol
6a	3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol

Compostos	Nomenclatura
<b>6b</b> 	3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol
<b>6c</b> 	3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol
<b>6d</b> 	3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-acetilpirazol
<b>6e</b> 	3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol

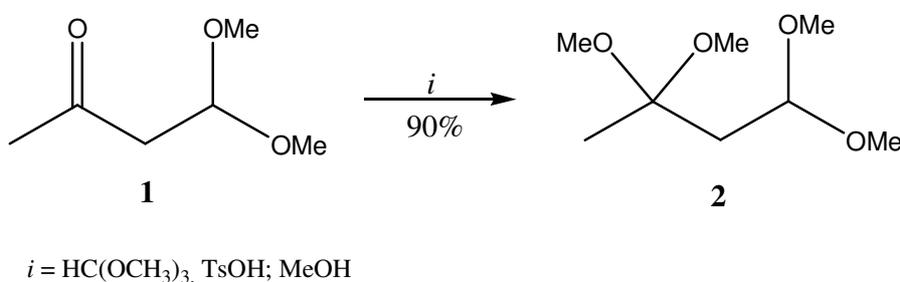
Compostos	Nomenclatura
7a	3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1 <i>H</i> -pirazol
7b	3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(pentafluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
7c	3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-carboximetil-1 <i>H</i> -pirazol
7d	3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-acetil-1 <i>H</i> -pirazol

Compostos	Nomenclatura
<p data-bbox="231 459 268 492">7e</p>  <p>The chemical structure shows a 1H-pyrazole ring with a trifluoromethyl group (F<sub>3</sub>C-) at the 5-position and a 1,1-difluoroethyl group (-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H) at the 3-position. The nitrogen at the 1-position of the pyrazole is linked via a carbonyl group (-C(=O)-) to the 3-position of a pyridine ring.</p>	<p>3-(1,1-difluoro-2-yl)-5-(trifluorometil)-1-nicotinoil-1<i>H</i>-pirazol</p>

### 3.2. Síntese de Acetal (2)

A reação de obtenção do acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano (2) (Esquema 35) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins *et al.*<sup>18</sup>, a partir da cetona 4,4-dimetoxibutan-2-ona (1) com ortoformiato de trimetila na presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico e metanol anidro como solvente.

#### Esquema 35:



A Tabela 02 mostra as propriedades físicas do acetal isolado (2) e os dados da literatura a respeito do mesmo<sup>74</sup>.

**Tabela 02:** Propriedades Físicas do Composto 2.

Composto	Rend. (%)	P.E. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)
	90 <sup>a</sup> [55] <sup>c</sup>	40 <sup>b</sup> [90] <sup>d</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> (178,12)

<sup>a</sup> Rendimento do produto destilado; <sup>b</sup> Pressão (mbar) = 2,3; <sup>c</sup> Rendimento Literatura <sup>74</sup>  
<sup>d</sup> Pressão (mbar) = 38 (segundo dados da literatura <sup>74</sup>)

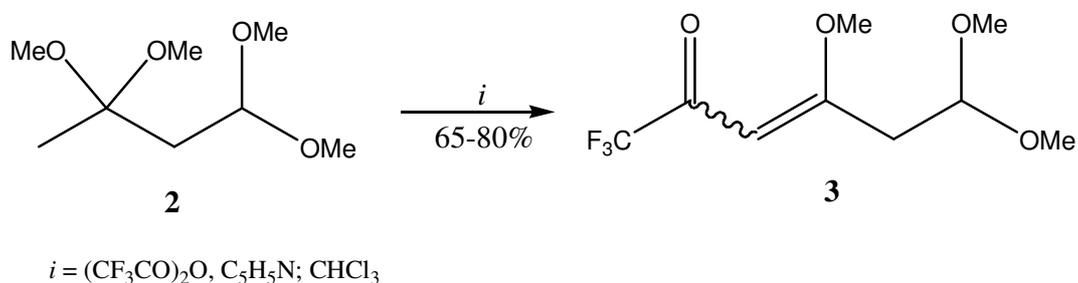
### 3.3. Síntese de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (3)

A síntese do composto **3** está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE <sup>14,30</sup>.

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura de acetal e piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente.

Para que ocorresse acilação do acetal foram necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque, o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do acilante na formação do enoléter, com a consequente saída do trifluoracetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona desejada. A piridina no meio reacional atua como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais (Esquema 36).

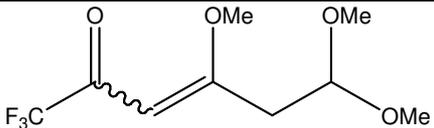
#### Esquema 36:



#### 3.3.1. Purificação do Composto 3

O produto 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) foi obtido sob a forma líquida e purificado por meio de destilação a pressão reduzida, tendo sua pureza comprovada por análise elementar. As propriedades físicas do composto trifluormetilado estão descritas na Tabela 03.

**Tabela 03:** Propriedades Físicas do Composto 3.

Composto	Rend. (%) <sup>a</sup>	P.E. (°C) <sup>b</sup>	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc/Exp.	
				C	H
	65	78	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (242,08)	44,63 44,85	5,41 5,13

<sup>a</sup> Rendimento do Composto purificado; <sup>b</sup> Pressão (mbar) = 2,3

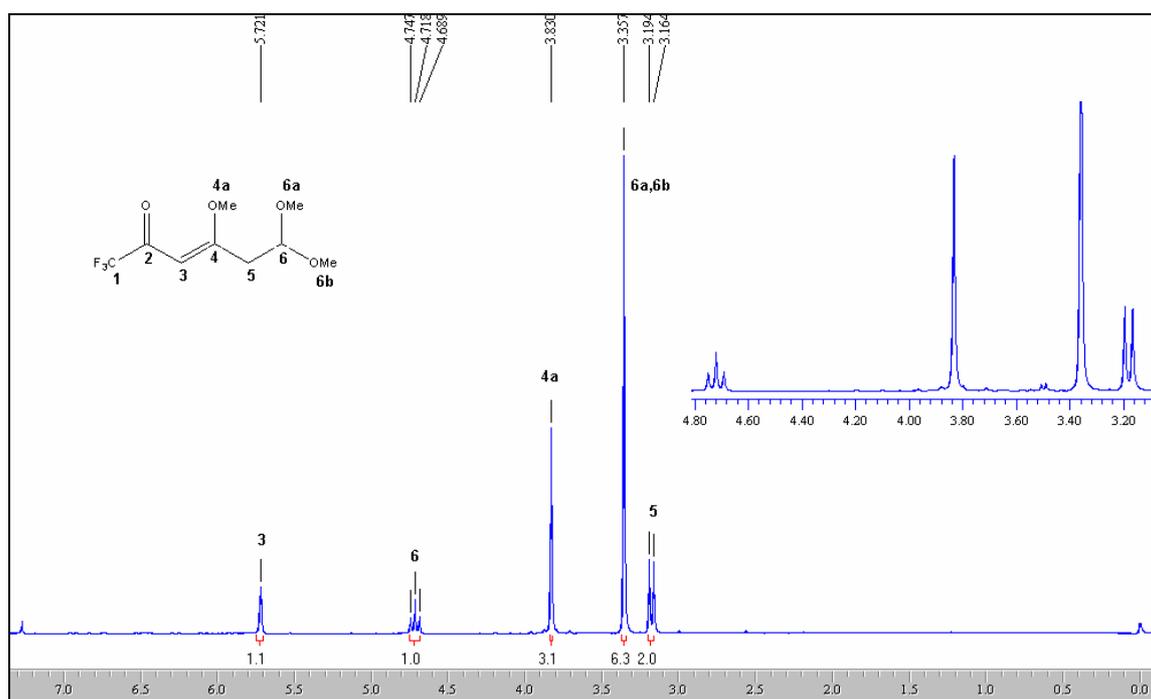
### 3.3.2. Identificação Espectroscópica do Composto 3

#### 3.3.2.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H}

A identificação do composto **3** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

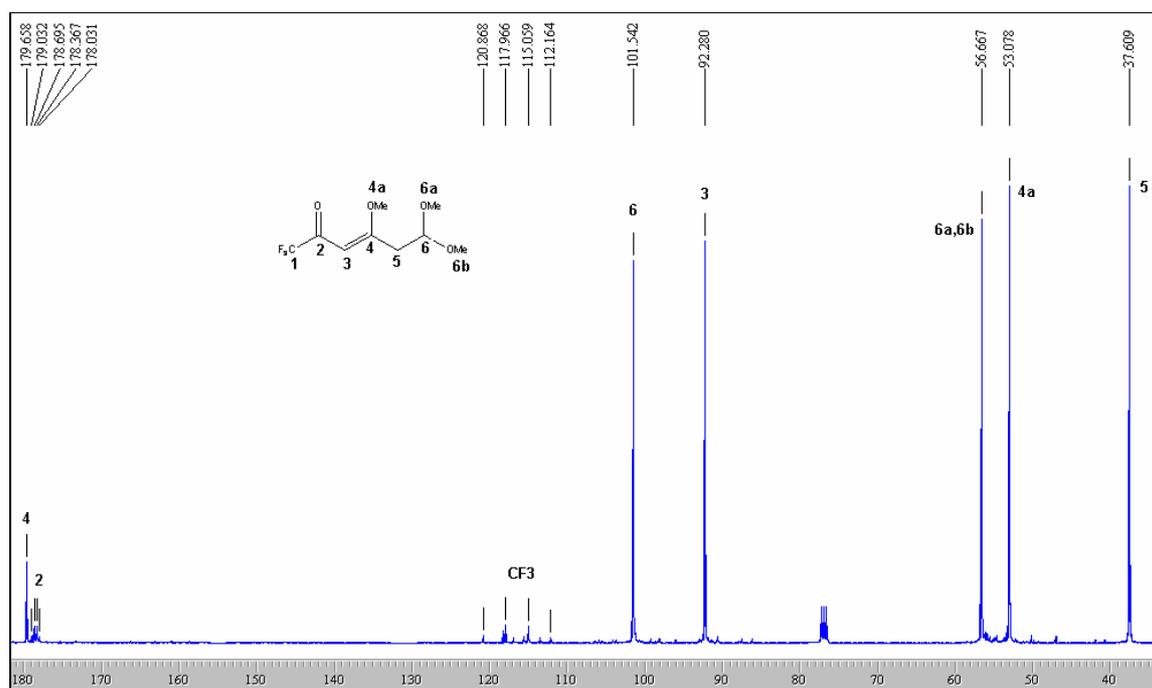
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3** (Figura 06) mostrou um singlete em 5,7 ppm referente ao hidrogênio vinílico e um tripleto em 4,7 ppm com  $J=6,0$ , referente ao H6. Os sinais referentes ao substituinte metoxila na posição 4 aparece na região de 3,8 ppm, enquanto que os dois substituintes metoxilas da posição 6 aparecem em 3,3 ppm. O dublete que aparece em 3,1 ppm, com  $J=6,0$ , refere-se aos hidrogênios metilênicos na posição 5.



**Figura 06:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona, em clorofórmio- $d_1$ .

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **3** (Figura 07) apresentou um sinal em 179,6 ppm referente ao C2, sob a forma de um quarteto, com uma constante de acoplamento ( $J$ ) de 33 Hz. Já o carbono do grupo  $\text{CF}_3$  apresentou um sinal também sob a forma de quarteto em 118 ppm com  $J=292$  Hz. Os substituintes OMe apresentaram sinais característicos na região de 53-56 ppm. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  deste composto encontram-se descritos na Tabela 04.



**Figura 07:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} a 100,61 MHz de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**), em clorofórmio- $d_1$ .

**Tabela 04:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **3**.

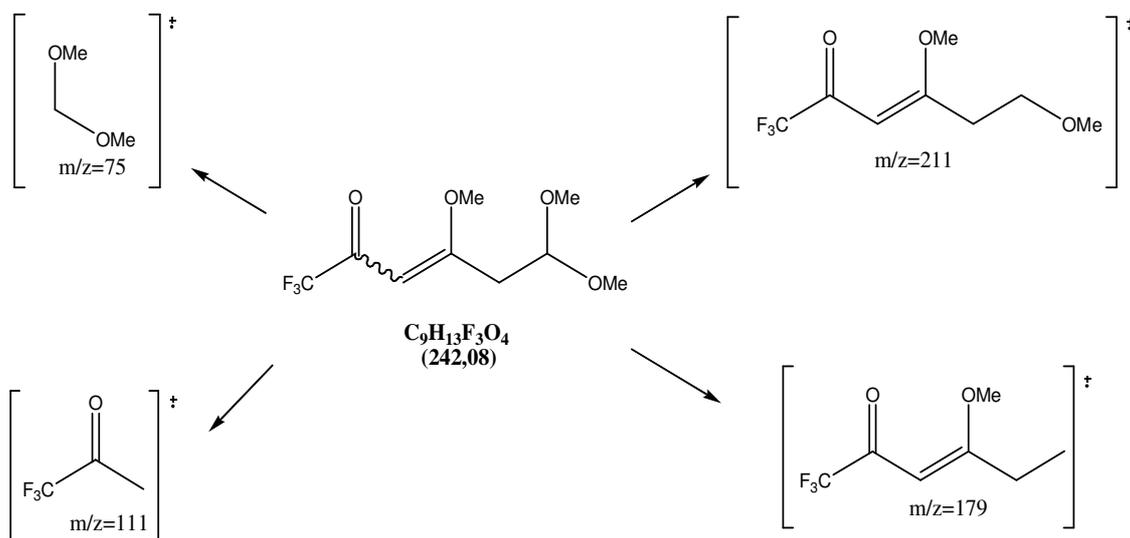
Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)
	5,7 (s, 1H, H-3); 4,7 (t, 1H, $J=6,0$ , H-6); 3,8 (s, 3H, H-4a); 3,3 (s, 6H, H6a-b); 3,1 (d, 2H, $J=6,0$ , H-5).		179,6 (C4); 178,6 (q, $^2J=33$ , C2); 118,2 (q, $J=292$ ); 101,5 (C6); 92,2 (C3); 56,6 (C6a-b); 53,1 (C4a); 37,6 (C5).	

<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$  {H} 100,61 MHz clorofórmio- $d_1$  (**3**) como solvente e TMS como referência interna.

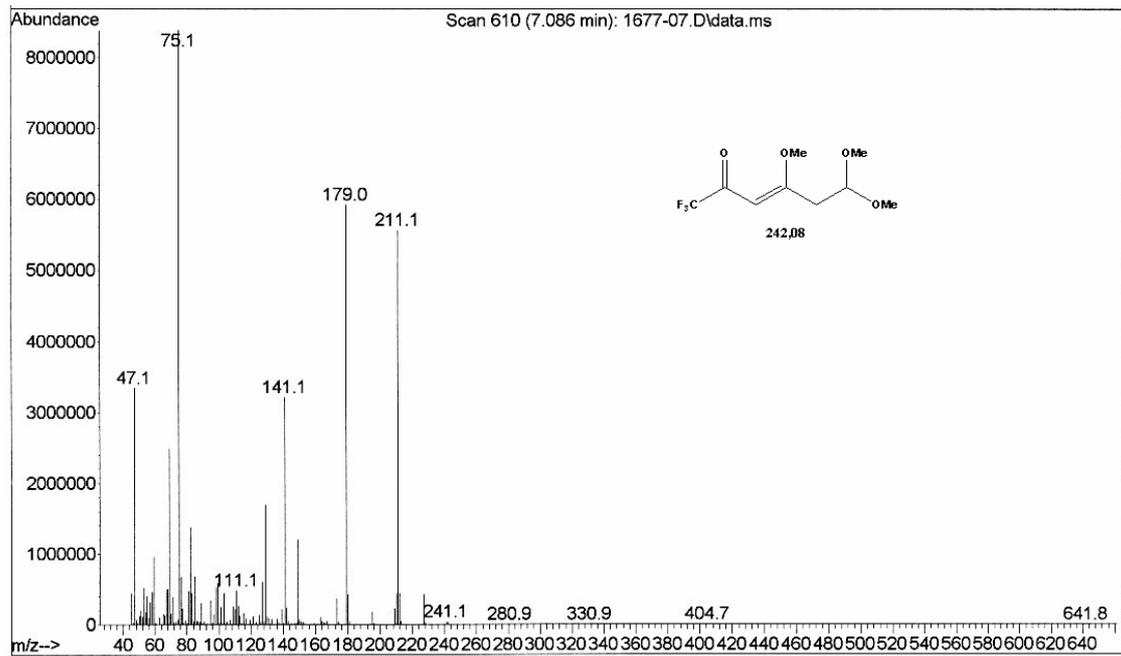
### 3.3.2.2. Espectrometria de Massas.

O espectro de massa do composto **3** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação está representado no Esquema 37 e Figura 08. Os principais fragmentos são (Esquema 37): o íon relativo ao substituinte acetal ( $m/z=75$ ), o fragmento resultante da perda de um substituinte metoxila ( $m/z=211$ ), o fragmento resultante da perda de um segundo substituinte metoxila ( $m/z=179$ ) e o íon do grupamento  $-CF_3COC-$  ( $m/z=111$ ).

**Esquema 37:**



### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

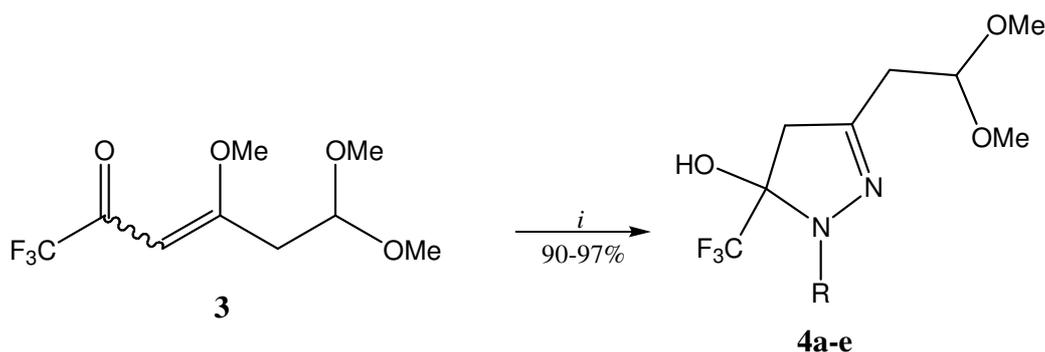


**Figura 08:** Espectro de massas de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**)

### 3.4. Síntese de 5-Hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis Substituídos (**4a-e**)

Neste tópico serão relatadas as reações da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) com hidrazinas monossubstituídas, as quais permitiram o isolamento de uma nova série de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis substituídos (**4a-e**) (Esquema 38).

Esquema 38:



$i = \text{NH}_2\text{NHR}$ , EtOH, 4-20 h, refluxo

<b>4</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
<b>R</b>	2-furanoil	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	COOMe	COMe	nicotinoil

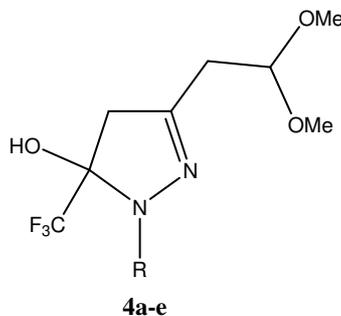
Para realizar esta síntese, foram testadas várias condições reacionais, parte delas com base em trabalhos já publicados. As melhores condições foram em EtOH, em tempos reacionais que variaram de 4 (**4b**) a 20 horas (**4a**, **4c-e**), sob temperatura de refluxo, com rendimentos de 90-97%. A diferença nos tempos reacionais deve-se, possivelmente, ao fato de que os substituintes **b-e** são grupos que possuem em sua estrutura uma carbonila, sendo assim grupos retiradores de elétrons, causando uma maior desestabilização no intermediário e necessitando, conseqüentemente, um tempo reacional maior para a formação de produto.

#### 3.4.1. Purificação dos Compostos **4a-e**.

Os compostos **4a-e** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) sob a forma de sólido (**4a**) e óleos (**4b-e**). O sólido foi recristalizado em éter e os óleos não foram submetidos a nenhum processo de purificação, sendo que foram isolados do meio reacional

de forma pura. A pureza dos compostos **4a-e** foi comprovada por análise elementar. A Tabela 05 mostra as propriedades físicas dos compostos.

**Tabela 05:** Propriedades Físicas dos Compostos **4a-e**.



Composto	R	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc/Exp.		
					C	H	N
<b>4a</b>	2-furanoil	97	120-122	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (336,09)	46,43 46,95	4,50 4,46	8,33 8,49
<b>4b</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	90	óleo	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (408,07)	41,19	2,96	6,86
<b>4c</b>	COOMe	93	óleo	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (300,09)	40,00 39,69	5,04 4,73	9,33 10,00
<b>4d</b>	COMe	93	óleo	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (284,1)	42,26	5,32	9,86
<b>4e</b>	Nicotinoil	90	óleo	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (347,11)	48,42 48,30	4,64 4,44	12,10 12,57

[a] Rendimentos dos compostos purificados; [b] Ponto de fusão não corrigido.

### 3.4.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos **4a-e**

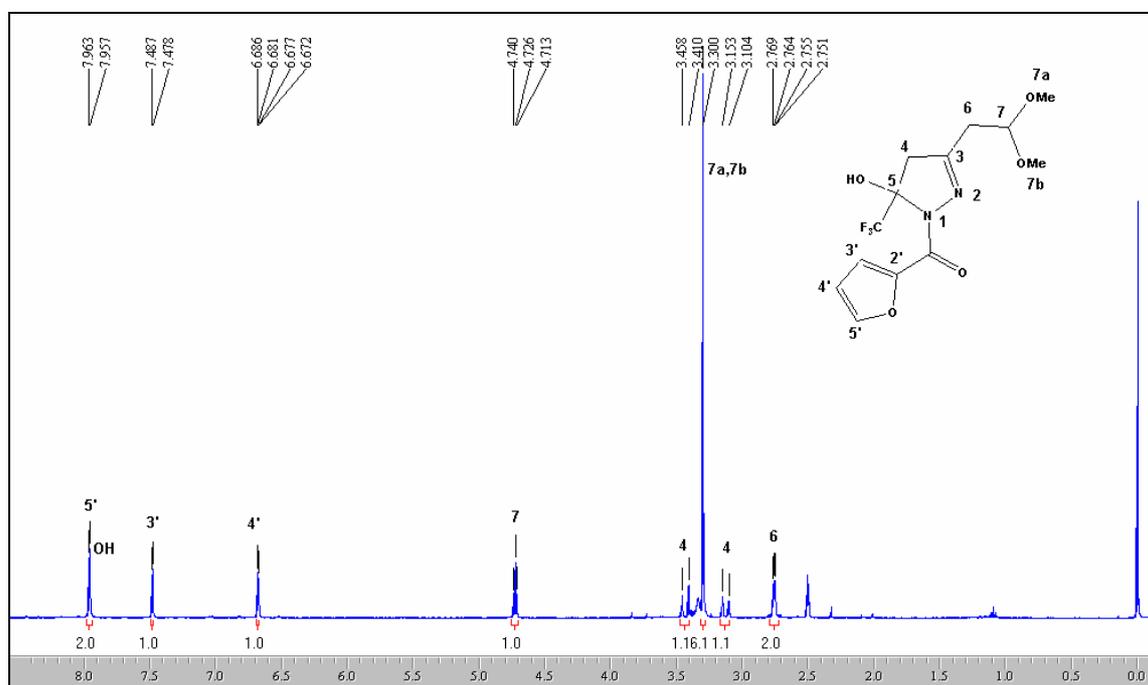
#### 3.4.2.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H}

A identificação dos compostos **4a-e** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H devem-se aos efeitos dos substituintes. Os espectros foram registrados em clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterados, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4a-e**) apresentaram em seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} sinais característicos, visto que apenas o substituinte na posição 1 do anel pirazolínico foi modificado no decorrer da série. Para interpretação destes sinais foi utilizado como base o composto **4a**.

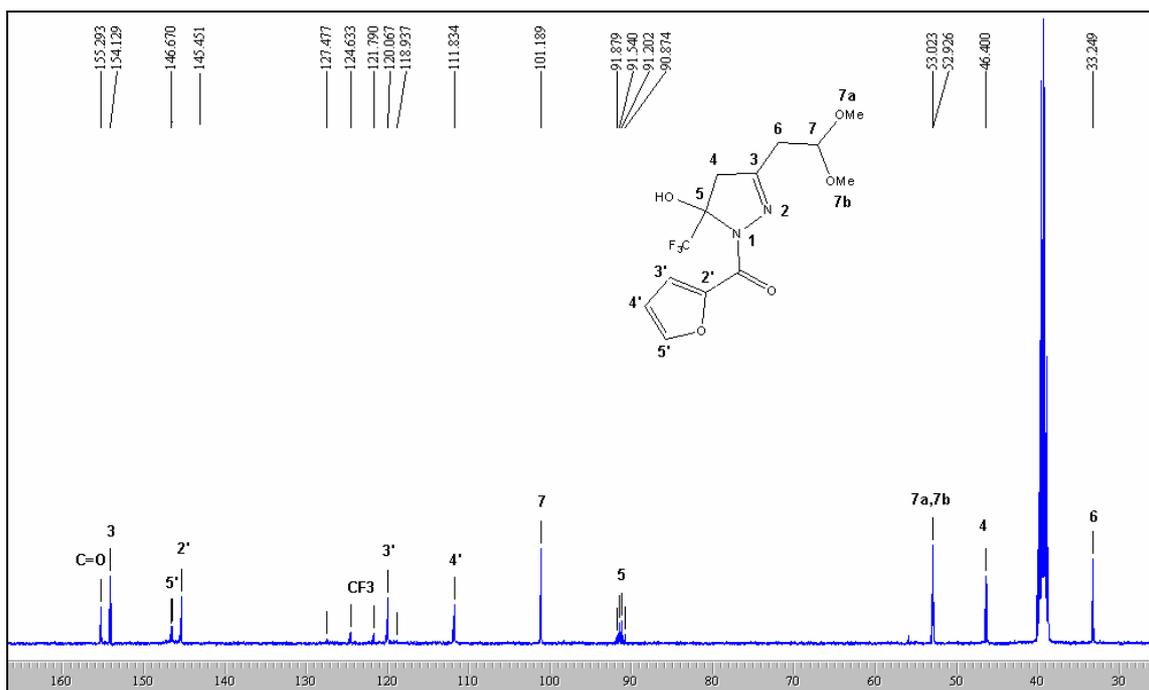
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** (Figura 09) mostrou um singlete em 7,9 ppm, referente ao deslocamento químico do hidrogênio da hidroxila ligada ao anel pirazolínico, um singlete em 7,9 ppm, um dubleto em 7,5 ppm e um multipletto em 6,7 ppm referentes, respectivamente, aos deslocamentos químicos dos hidrogênios 5',3' e 4' do substituinte furanoil, um tripleto em 4,7 ppm referente ao deslocamento químico do hidrogênio metínico do substituinte 3 do anel pirazolínico, um dubleto de dubletos em 3,4 e 3,1 ppm referentes ao deslocamento químico dos dois hidrogênios metilênicos do anel, um singlete em 3,3 ppm referente ao deslocamento químico dos seis hidrogênios das metoxilas do substituinte na posição 3, e um dubleto em 2,7 ppm referente ao deslocamento químico do H-6. Para o composto **4b**, no qual o substituinte  $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$ , observou-se que ocorreu um desdobramento nos sinais dos hidrogênios do substituinte na posição 3 do anel pirazolínico, devido, possivelmente, à interação deste com os átomos de flúor do substituinte  $\text{C}_6\text{F}_5$ .



**Figura 09:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**4a**), em dimetilsulfóxido- $d_6$ .

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

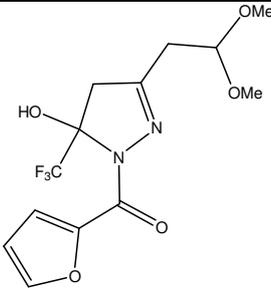
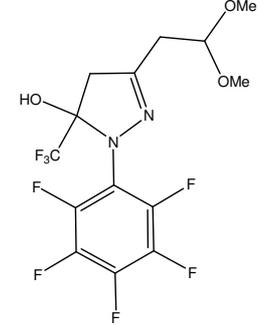
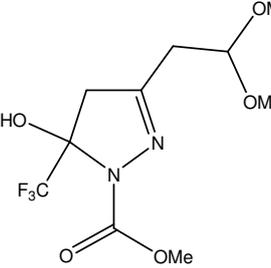
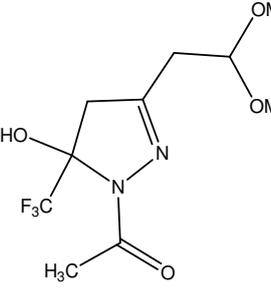
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **4a** (Figura 10) apresentou um sinal em 155,3 ppm referente ao carbono carbonílico, o sinal em 154,1 ppm referente ao carbono 3 do anel pirazolínico, os sinais em 146,6 e 145,4 ppm referentes, respectivamente, aos carbonos 5' e 2' do substituinte furanoil. Já o quarteto referente ao grupo  $\text{CF}_3$  apareceu em 122 ppm com  $^1J_{\text{C-F}} = 286$  Hz; o sinal em 121,8 ppm é referente ao deslocamento químico do carbono 3' do substituinte furanoil e o sinal em 111,8 ppm referente ao carbono 4' deste mesmo substituinte. Apresentou também um sinal em 101,8 ppm referente ao deslocamento químico do carbono 7, um quarteto em 91,5 ppm com  $^2J_{\text{C-F}} = 33$  Hz resultante do carbono 5 ligado ao grupo  $\text{CF}_3$ , um sinal em 53,1 ppm referente aos dois substituintes metoxila do substituinte, um sinal em 46,9 ppm referente ao carbono 4 do anel e um sinal em 33,2 ppm referente ao carbono 6.



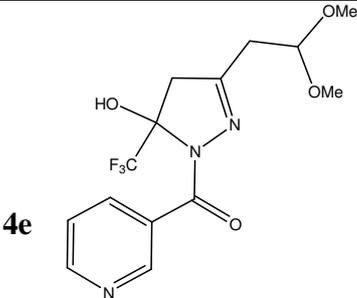
**Figura 10:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**4a**), em dimetilsulfóxido- $d_6$ .

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} dos compostos **4a-e** estão descritos na Tabela 06. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

**Tabela 06:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} dos compostos **4a-e**.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>4a</b> 	7,9 (s, 1H, OH); 7,9 (s, 1H, H-5'); 7,5 (d, 1H, $J=3,0$ , H-3'); 6,7 (m, 1H, H-4'); 4,7 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,4 (d, 1H, $J=19$ , $H_{4a}$ ); 3,3 (s, 6H, H7a-b); 3,1 (d, 1H, $J=19$ , $H_{4b}$ ); 2,7 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6).	155,2 (C=O); 154,1 (C3); 146,6 (C2'); 145,4 (C5'); 123,3 (q, $\text{CF}_3$ , $J=286$ ); 120,1 (C3'); 111,8 (C4'); 101,1 (C7); 91,3 (q, $^2J=33$ , C5); 52,9 (C7a-b); 46,3 (C4); 32,2 (C6).		
<b>4b</b> 	4,6 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,4 (d, 6H, $J=5,0$ , H7a-b); 3,3 (d, 1H, $J=18$ , $H_{4a}$ ); 3,2 (d, 1H, $J=18$ , $H_{4b}$ ); 2,8 (dd, 1H, $J=6,0$ , $H_{6a}$ ); 2,6 (dd, 1H, $J=6,0$ , $H_{6b}$ ).	149,2 (C3); 147,6; 145,1; 142,5; 138,7; 136,2 (6C, Ar); 123,5 (q, $\text{CF}_3$ , $J=282$ ); 102,3 (C7); 93,2 (q, $^2J=39$ , C5); 54,4; 52,9 (C7a-b); 45,6 (C4); 33,3 (C6).		
<b>4c</b> 	4,5 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,8 (s, 3H, OMe); 3,4 (d, 1H, $J=18$ , $H_{4a}$ ); 3,4 (s, 6H, H7a-b); 3,2 (d, 1H, $J=18$ , $H_{4b}$ ); 2,7 (dd, 2H, $J=3,0$ , H-6).	154,4 (C3); 153,7 (C=O); 123,4 (q, $\text{CF}_3$ , $J=286$ ); 102,5 (C7); 90,8 (q, $^2J=33$ , C5); 54,1 (C2'); 53,7 (C7a-b); 46,1 (C4); 33,9 (C6).		
<b>4d</b> 	4,5 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,3 (s, 6H, H7a-b); 3,3 (d, 1H, $J=19,5$ , $H_{4a}$ ); 3,1 (d, 1H, $J=19,5$ , $H_{4b}$ ); 2,6 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6); 2,3 (s, 3H, OMe)	172,6 (C=O); 154,4 (C3); 125,1 (q, $\text{CF}_3$ , $J=287$ ); 102,1 (C7); 90,5 (q, $^2J=34$ , C5); 54,8 (C7a-b); 46,2 (C4); 33,8 (C6); 22,5 (C2').		

**Tabela 06:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} dos compostos **4a-e**. Continuação.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)
	9,1 (s, 1H, Py); 8,7 (m, 1H, Py); 8,2 (m, 1H, Py); 7,4 (m, 1H, Py); 4,5 (t, 1H, $J=6$ , H-7); 3,4 (d, 1H, $J=18$ , H <sub>4a</sub> ); 3,3 (d, 6H, $J=3$ , H7a-b); 3,2 (d, 1H, $J=18$ , H <sub>4b</sub> ); 2,6 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6).	168,1(C=O); 155,5; 152,1; 147,7; 137,6; 122,7 (Py); 150,8 (C3); 120,6 (q, CF <sub>3</sub> , $J=286$ ); 102,1 (C7); 92,2 (q, $^2J=34$ , C5); 53,9; 53,7 (C7a-b); 46,1 (C4); 33,8 (C6).		

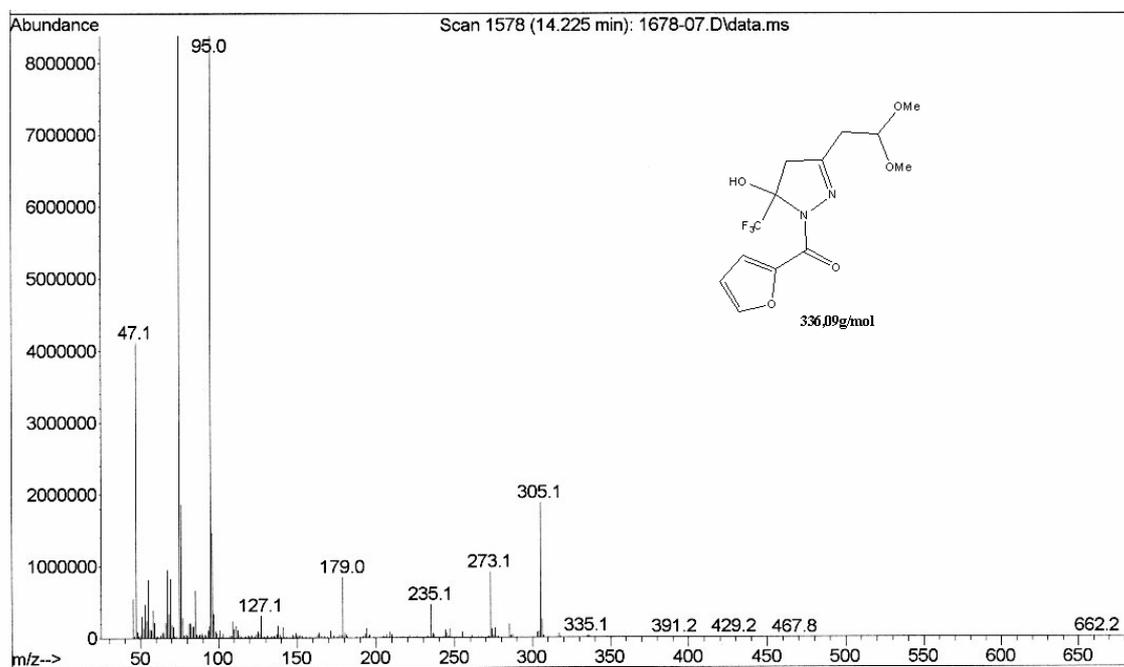
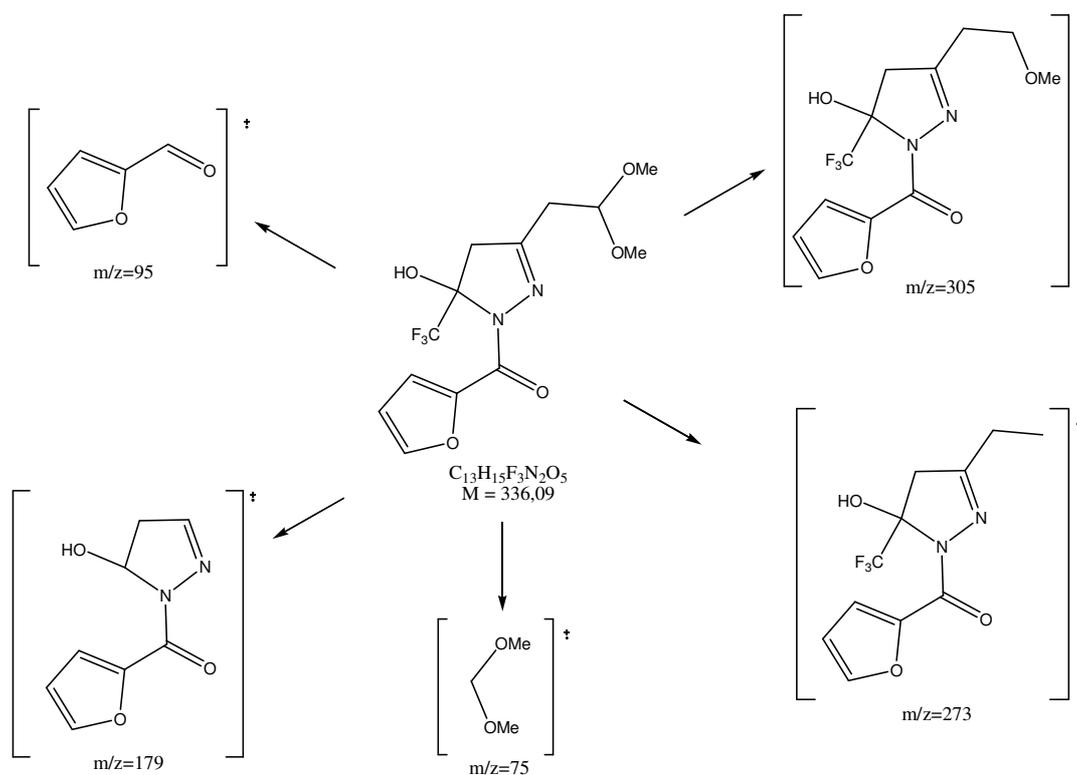
<sup>a</sup> Espectros de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } 100,61 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$  (**4a**) e clorofórmio- $d_1$  (**4b-e**) como solvente e TMS como referência interna.

### 3.4.2.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **4a-e** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **4a-e** está representado no Esquema 39 e Figura 11, observado como exemplo o composto **4a**. Os principais fragmentos (Esquema 39) são: o íon relativo à perda de um substituinte metoxila ( $m/z=305$ ), o íon relativo à perda do segundo substituinte metoxila ( $m/z=273$ ), o íon relativo à perda do substituinte da posição 3 junto com o grupo CF<sub>3</sub> ( $m/z=179$ ), o íon relativo ao substituinte na posição 1 ( $m/z=95$ ), e o íon relativo ao substituinte acetal ( $m/z=75$ ).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Esquema 39:**



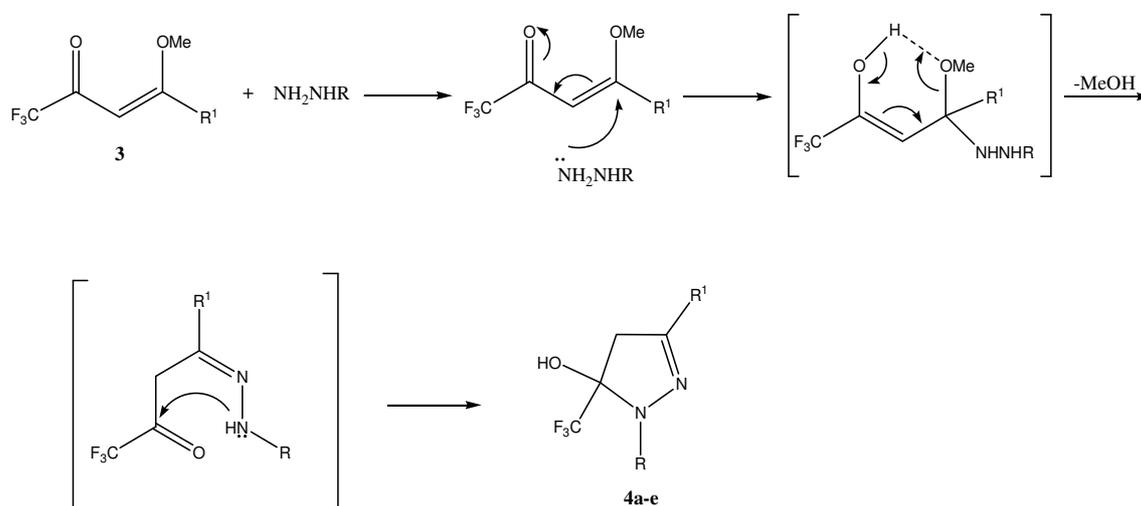
**Figura 11:** Espectro de massas de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**4a**)

### 3.4.3. Mecanismo Proposto para a Ciclização de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetona com Hidrazinas.

Considerando que a  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona **3** possui dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e o carbono olefínico C-4 é um centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, e que, por sua vez, as hidrazinas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados devido aos N-substituintes, que demonstram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, concluiu-se que o primeiro passo da reação foi o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono olefínico (C-4) com posterior saída do grupamento metoxila. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros.

A partir das considerações anteriores, podemos propor o mecanismo para as ciclocondensações que levam a obtenção de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis (**4a-e**) (Esquema 40).

**Esquema 40:**



R = 2-furanoil, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, COOMe, COMe, Nicotinoil

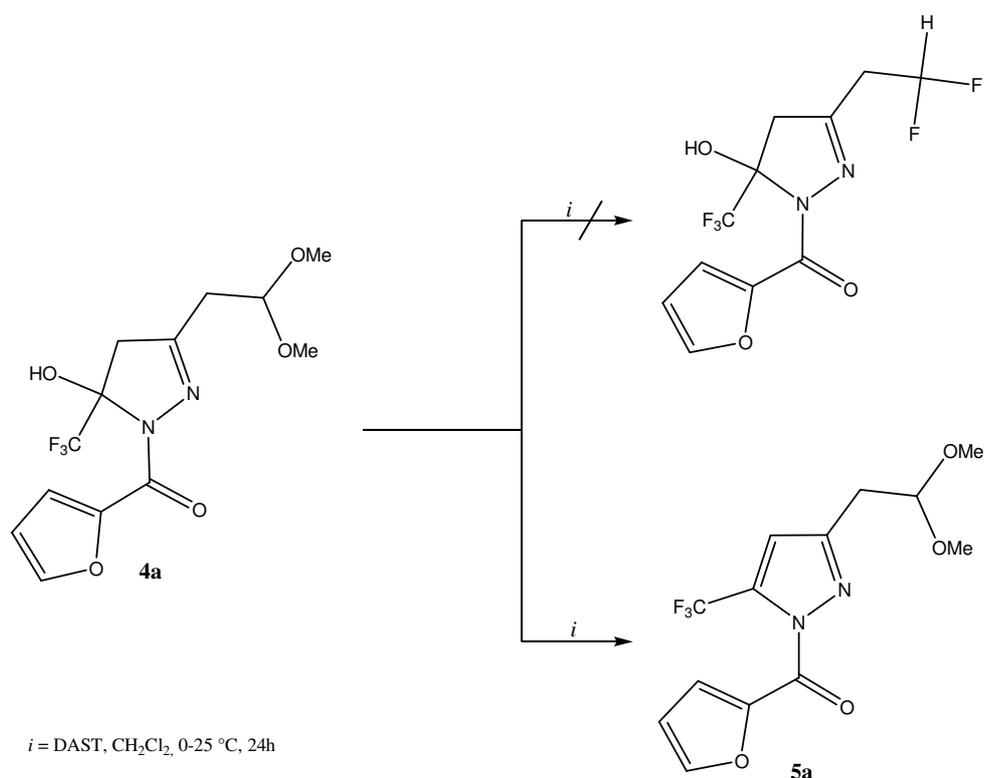
R<sup>1</sup> = 1,1-dimetoxietil

### 3.5. Reação de Fluoração de 5-Hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis Substituídos (4a-e)

Considerando que a obtenção de heterociclos fluorados é de grande importância, optou-se também como objetivo deste trabalho empregar os compostos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis (**4a-e**) na reação com DAST (Dietilamino trifluoreto de enxofre) para obtenção do seu análogo difluorado. O DAST é um reagente fluorante bastante empregado para reações onde se deseja introduzir átomos de flúor na molécula, de maneira específica. O objetivo desta reação é, portanto, substituir o grupamento acetal, o qual é uma forma de proteção do composto carbonílico, por átomos de flúor.

Para esta metodologia, utilizou-se o composto **4a** em diclorometano seco e DAST. No entanto, o produto difluorado esperado não foi obtido, e como resultado desta reação, isolou-se o composto aromatizado, ou seja, o 5-trifluormetil-1*H*-1-pirazol correspondente (**5a**) (Esquema 41).

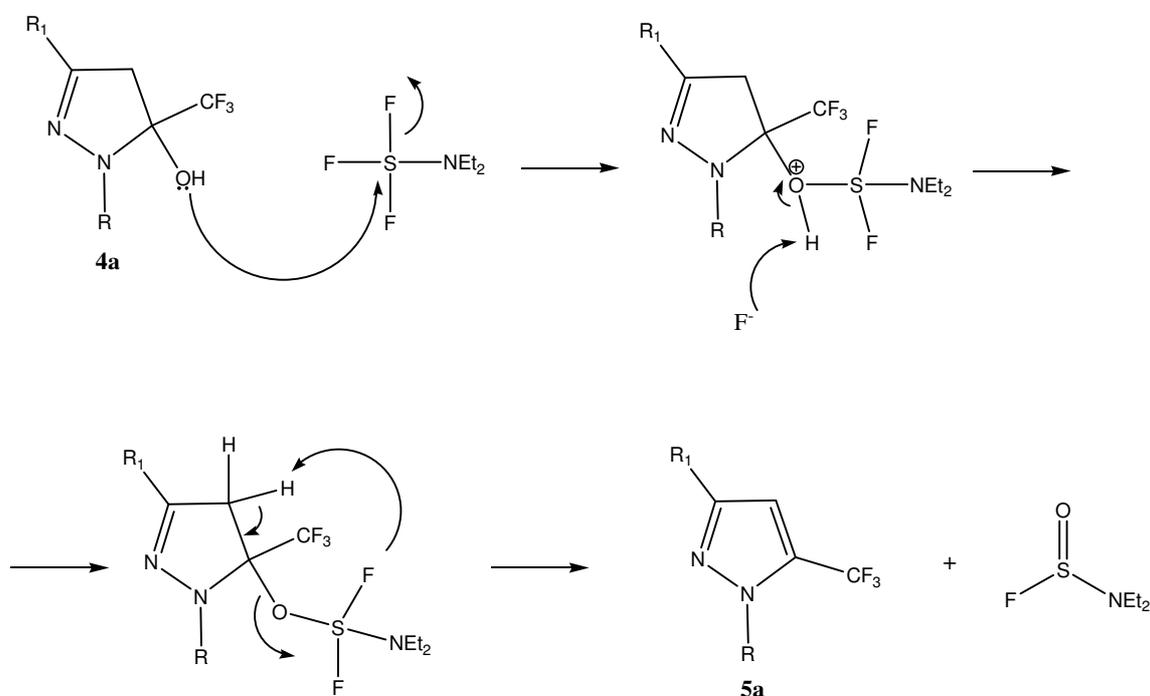
**Esquema 41:**



### 3.5.1. Mecanismo Proposto para a Reação de Desidratação Utilizando DAST

A proposta mecanística para a desidratação do composto 4,5-diidro-1*H*-pirazol (**4a**) está baseada na proposta descrita por Smith *et al.*<sup>75</sup> e consiste primeiramente no ataque do par de elétrons do oxigênio da hidroxila ao átomo de enxofre, levando a formação do primeiro intermediário. Posteriormente, o íon fluoreto abstrai o átomo de hidrogênio da hidroxila, e a seguir, ocorre a aromatização do composto a partir da perda de um hidrogênio e liberação do grupo –OSFNEt<sub>2</sub> (Esquema 42).

**Esquema 42:**



R = 2-furanoil

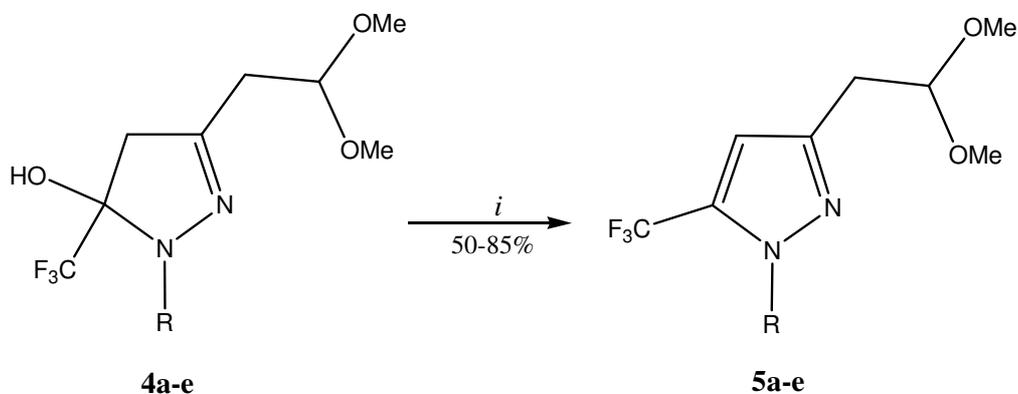
R<sub>1</sub> = 1,1-dimetoxietil

### 3.6. Reações de Desidratação dos Compostos 5-Hidróxi-3-(1,1-Dimetoxietan-2-il)-5-Trifluormetil-1*H*-pirazóis Substituídos (4a-e)

Embora a síntese de heterociclos trifluormetilados substituídos venha sendo bastante explorada, compostos 1*H*-pirazóis trifluormetilados que contém como substituinte um grupo aldeído, protegido sob a forma de acetal, ainda não foram descritos. Assim, diante da observação de que a reação de fluoração utilizando DAST não ocorria nos compostos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis (**4a-e**), optou-se como metodologia neste trabalho, realizar previamente a desidratação destes compostos, e a partir dos seus respectivos 5-trifluormetil-1*H*-1-pirazóis realizar a síntese dos seus análogos difluorados.

Na busca por processos eficientes de desidratação para 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis, vários pesquisadores desenvolveram metodologias<sup>53a</sup> utilizando ácido sulfúrico concentrado, ou com solventes como: ácido acético/etanol ou ácido acético/anidrido acético ou pentóxido de fósforo em clorofórmio. Porém, quando há grupos retiradores de elétrons e sensíveis a hidrólise ligados no N1 da 2-pirazolina, normalmente a eliminação de água ocorre acompanhada da perda do grupo ligado ao N1<sup>12, 62, 76</sup>.

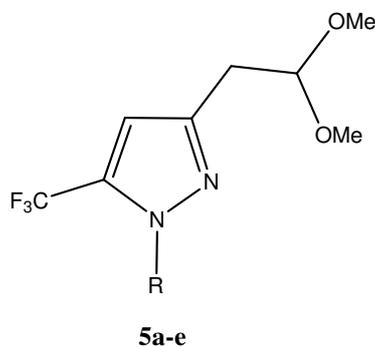
Primeiramente, para obtenção dos compostos 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos testou-se algumas das condições citadas acima, mas não foi possível o isolamento do composto devido à formação de uma mistura de compostos de difícil identificação, e em outros, houve a perda do grupamento ligado ao N1. Dentre os testes para se conseguir a eliminação, a metodologia descrita por Padwa<sup>77</sup>, foi a que mostrou melhores resultados e assim foi empregada para a reação de eliminação nos compostos **4a-e**. Este procedimento permitiu a obtenção de heterociclos aromatizados, com a vantagem de manter o grupamento aldeído protegido sob a forma de acetal e também de evitar a perda do substituinte no N1 do anel pirazolínico (Esquema 43).

**Esquema 43:**

$i = \text{SOCl}_2, \text{Py}, \text{Benzeno}, 0-80\text{ }^\circ\text{C}, 1\text{h}$

$\text{R} = 2\text{-furanoil}, \text{C}_6\text{F}_5, \text{COOMe}, \text{COMe}, \text{nicotinoil}$

Os compostos desejados foram obtidos sob a forma de óleos, e não foram submetidos a nenhum processo de purificação, sendo que foram isolados do meio reacional de forma pura. Os compostos tiveram suas purezas confirmadas por análise elementar. A Tabela 07 mostra as propriedades físicas dos compostos **5a-e**.

**Tabela 07:** Propriedades Físicas dos Compostos **5a-e**

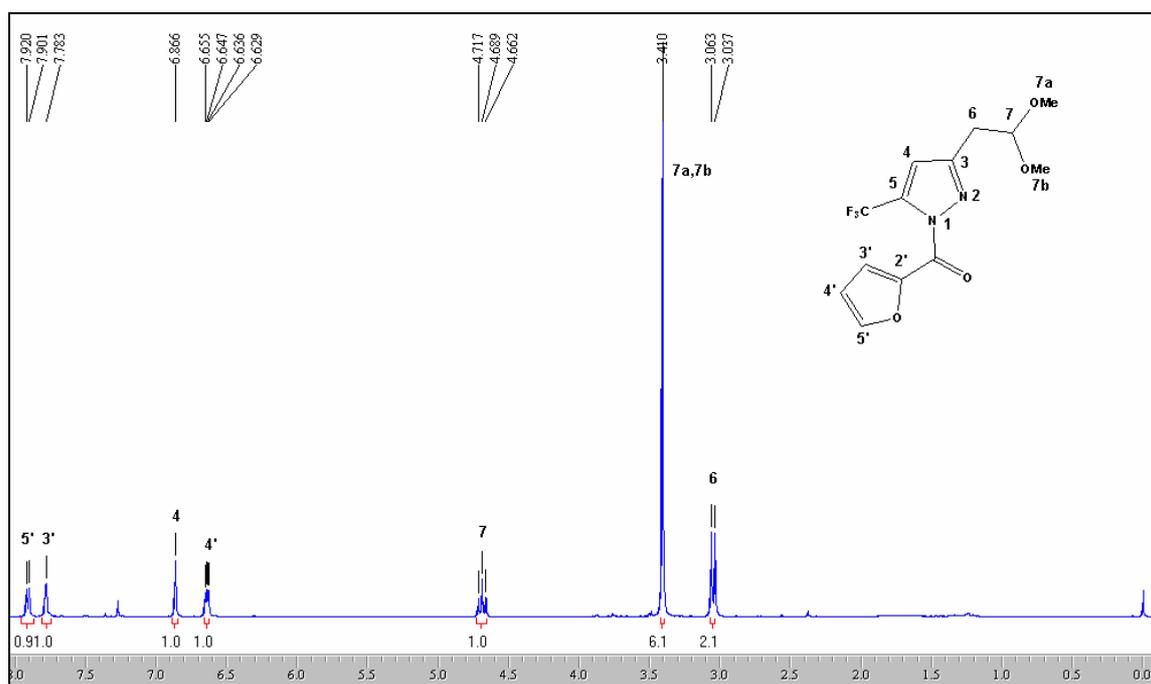
Composto	R	Rend. (%)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc/Exp.		
				C	H	N
<b>5a</b>	2-furanoil	75	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (318,08)	49,06 48,91	4,12 4,22	8,80 9,29
<b>5b</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	85	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (390,06)	43,09 43,03	2,58 2,48	7,18 7,01
<b>5c</b>	COOMe	85	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (282,08)	42,56	4,64	9,93
<b>5d</b>	COMe	83	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (266,09)	45,12	4,92	10,52
<b>5e</b>	Nicotinoil	72	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (329,1)	51,07 51,21	4,29 4,53	12,76 12,81

### 3.6.1. Identificação Espectroscópica dos Compostos 5a-e

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

A identificação dos compostos **5a-e** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas.

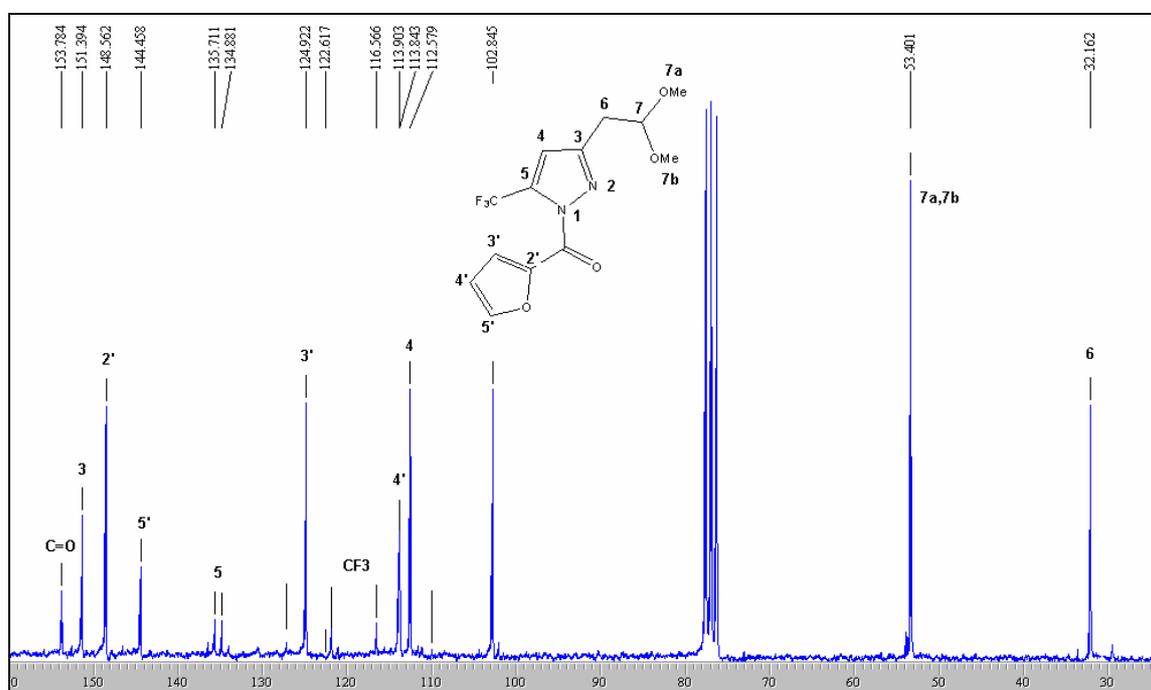
Observando como exemplo os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 12) e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (Figura 13) do composto **5a**, podemos verificar os principais sinais comuns aos 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos (**5a-e**), como singletos na região de 6,7-6,9 ppm referente ao H-4 do anel pirazolínico, o tripleto na região de 4,5-4,7 ppm, o singlete na faixa 3,1-3,4 ppm e o dubleto na região 3,0-3,3 ppm referentes ao substituinte 1,1-dimetoxietil. Aparecem também os sinais referentes aos hidrogênios do substituinte ligado ao N1 dos pirazóis.



**Figura 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**), em clorofórmio- $d_1$ .

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

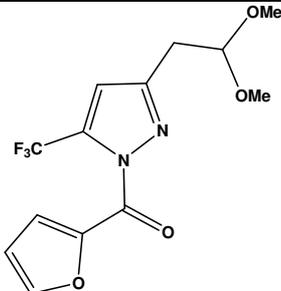
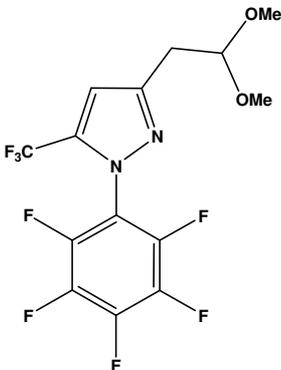
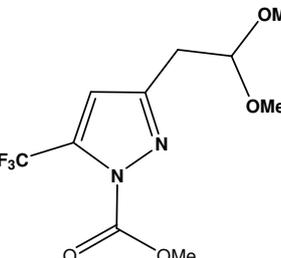
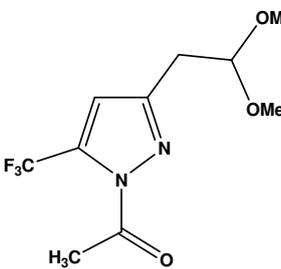
Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos pirazólicos **5a-e** mostraram um sinal na região de 148,4-153,1 ppm referente ao C3 que está ligado ao substituinte 1,1-dimetoxietan-2-il, um sinal em 132,8-135,2 ppm em forma de quarteto com  $^2J=39$  Hz, referente ao C5 que está ligado ao  $\text{CF}_3$ . O carbono do grupo  $\text{CF}_3$  aparece como um quarteto com  $^1J=269$  Hz em 117,6-120,5 ppm e o C4 aparece em 109,5-122,9 ppm. Os carbonos correspondentes ao CH,  $\text{CH}_2$  e OMe do substituinte 1,1-dimetoxietil aparecem, respectivamente, nas regiões de 102,8-103,3 ppm, 31,8-32,1 ppm e 53,4-53,5 ppm. Aparecem também os sinais referentes aos carbonos do substituinte ligado ao N1 dos pirazóis.



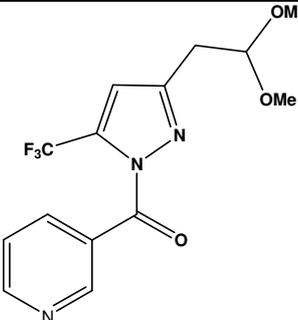
**Figura 13:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**), em clorofórmio- $d_1$ .

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5a-e** estão descritos na Tabela 08. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

**Tabela 08:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} dos Compostos **5a-e**.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>5a</b> 	7,9 (d, 1H, $J=4,0$ , H-5'); 7,7 (s, 1H, H-3'); 6,8 (s, 1H, H-4); 6,6 (m, 1H, H-4'); 4,7 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,4 (s, 6H, H-7a-b); 3,0 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6).	153,7 (C=O); 151,3 (C3); 148,5 (C2'); 144,4 (C5'); 135,2 (q, $^2J=41$ , C5); 124,9 (C3'); 120,5 (q, CF <sub>3</sub> , $J=269$ ); 113,9 (C4'); 112,5 (C4); 102,8 (C7); 53,4 (C7a-b); 32,1 (C6).		
<b>5b</b> 	6,8 (s, 1H, H-4); 4,6 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,3 (s, 6H, H-7a-b); 3,0 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6).	151,4 (C3); 145,9; 144,2; 143,7; 141,6; 138,8; 136,3 (6C, Ar); 135,2 (q, $^2J=39$ , C5); 119,8 (q, CF <sub>3</sub> , $J=269$ ); 109,5 (C4); 103,3 (C7); 53,5 (C7a-b); 32,1 (C6).		
<b>5c</b> 	6,8 (s, 1H, H-4); 4,6 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 4,1 (s, 3H, H-2'); 3,3 (s, 6H, H-7a-b); 3,0 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6).	151,6 (C3); 148,3 (C=O); 134,3 (q, $^2J=41$ , C5); 117,6 (q, CF <sub>3</sub> , $J=269$ ); 113,9 (C4); 102,9 (C7); 55,2 (C2'); 53,5 (C7a-b); 32,1 (C6).		
<b>5d</b> 	6,7 (s, 1H, H-4); 4,6 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,3 (s, 6H, H-7a-b); 2,9 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6); 2,7 (s, 3H, H-2').	168,2 (C=O); 150,8 (C3); 133,9 (q, $^2J=41$ , C5); 117,9 (q, CF <sub>3</sub> , $J=269$ ); 114,1 (C4); 102,9 (C7); 53,4 (C7a-b); 32,1 (C6); 22,6 (C2').		

**Tabela 08:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} dos Compostos **5a-e**. Continuação.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>5e</b> 	9,2 (d, 1H, Py); 8,8 (m, 1H, Py); 8,3 (m, 1H, Py); 7,4 (m, 1H, Py); 6,9 (m, 1H, H-4); 4,6 (t, 1H, $J=6,0$ , H-7); 3,3 (s, 6H, H-7a-b); 2,9 (d, 2H, $J=6,0$ , H-6).	163,7 (C=O); 153,1; 151,8; 139,0; 127,6; 114,5 (Py); 152,2 (C3); 134,7 (q, $^2J=41$ , C5); 122,9 (C4); 120,5 (q, $\text{CF}_3$ , $J=269$ ); 102,8 (C7); 53,5 (C7a-b); 32,1 (C6).		

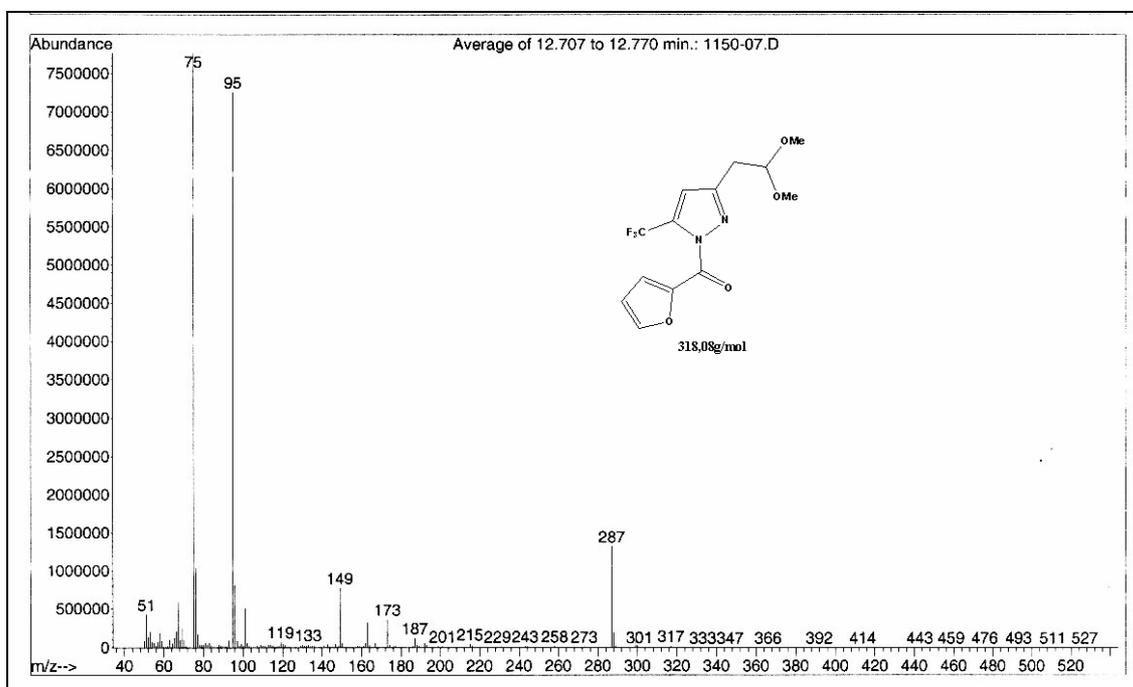
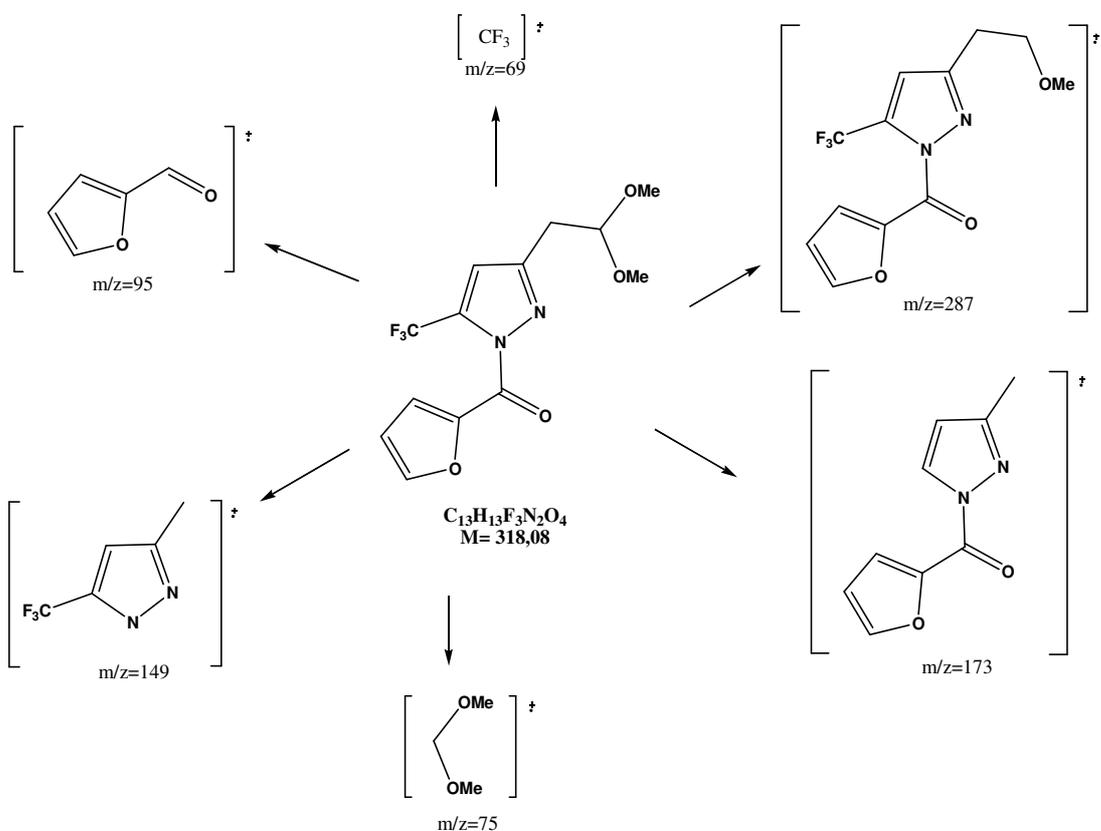
<sup>a</sup> Espectros de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } 100,61 MHz clorofórmio- $d_1$  (**5a-e**) como solvente e TMS como referência interna.

### 3.6.1.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **5a-e** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **5a-e** está representado no Esquema 44 e Figura 14, observado como exemplo o composto **5a**. Os principais fragmentos (Esquema 44) que podem ser observados são: o fragmento resultante da perda de um grupo metoxila ( $m/z=287$ ), o fragmento resultante da perda do grupamento  $-\text{CH}(\text{OMe})_2$  ( $m/z=173$ ) e o íon relativo a este grupo ( $m/z=75$ ), o íon relativo ao substituinte do N1, 2-furanoil ( $m/z=95$ ), o fragmento resultante da perda do substituinte na posição 1 do anel pirazolínico e do grupamento  $\text{CH}(\text{OMe})_2$  do substituinte na posição 3 ( $m/z=149$ ).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Esquema 44:**



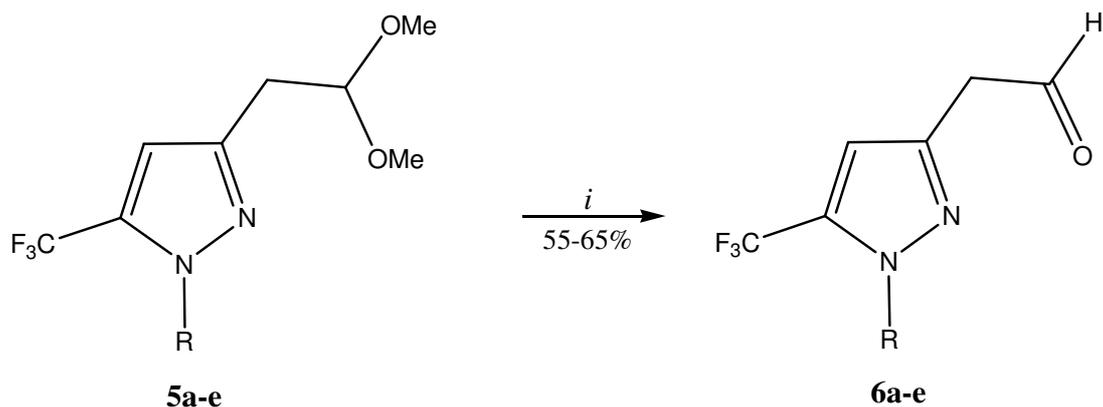
**Figura 14:** Espectro de massas de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**)

### 3.7. Reação de Fluoração dos 5-Trifluormetil-1*H*-pirazóis Substituídos (**5a-e**)

Após a reação de desidratação dos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis substituídos (**4a-e**), buscou-se realizar a fluoração dos compostos aromatizados, 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos (**5a-e**) (Esquema 45).

No entanto, os produtos desejados não foram isolados. Como resultado da reação isolou-se o material de partida, ou seja, os 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos, demonstrando assim que o composto DAST não reage com o substituinte acetal, mesmo quando este está ligado a um heterociclo aromatizado, como é o caso dos compostos **5a-e**.

**Esquema 45:**



$i = \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}, \text{H}_2\text{O}, \text{CHCl}_3, 30^\circ\text{C}, 4\text{h}$

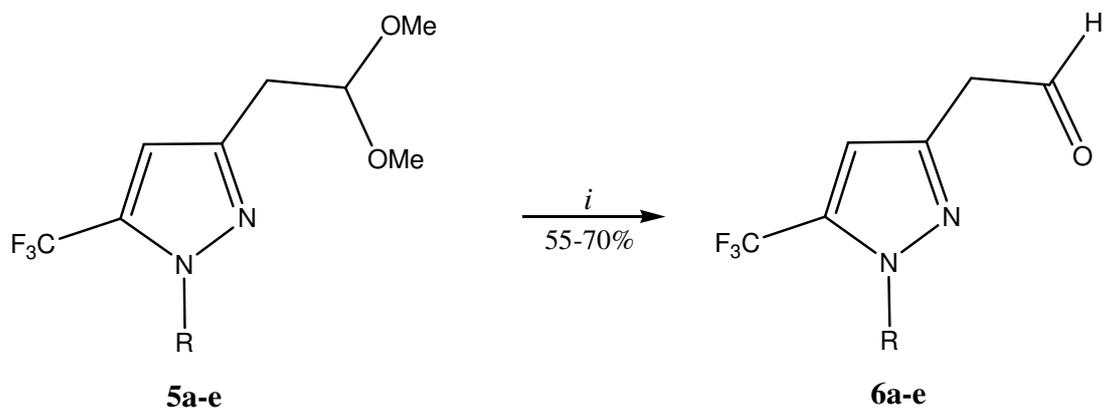
$\text{R} = 2\text{-furanoil}, \text{C}_6\text{F}_5, \text{COOMe}, \text{COMe}, \text{nicotinoil}$

É importante destacar que, mesmo quando o substituinte no N1 do anel pirazolínico possui uma carbonila, nenhuma alteração ocorre na molécula, nas condições empregadas.

### 3.8. Síntese de 3-(Formilmetil)-5-Trifluormetil-1*H*-pirazóis Substituídos (6a-e)

Diante do fato observado de que os 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos (**5a-e**) não reagem em presença de DAST, buscou-se rotas alternativas para realizar a fluoração destes compostos. A metodologia proposta neste trabalho para esta reação, consiste na desproteção do substituinte acetal do anel pirazolínico, levando à obtenção do correspondente composto carbonílico (Esquema 46), e a partir deste, a introdução de átomos de flúor na molécula.

**Esquema 46:**



$i = \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}, \text{H}_2\text{O}, \text{CHCl}_3, 30\text{-}60\text{ }^\circ\text{C}, 4\text{h}$

$\text{R} = 2\text{-furanoil}, \text{C}_6\text{F}_5, \text{COOMe}, \text{COMe}, \text{nicotinoil}$

Diversas rotas sintéticas foram testadas para realizar a desproteção do acetal, no entanto, devido à sensibilidade dos grupos funcionais presentes, muitas delas não apresentaram o resultado desejado. A Tabela 09 mostra as diferentes condições reacionais testadas para esta etapa do processo.

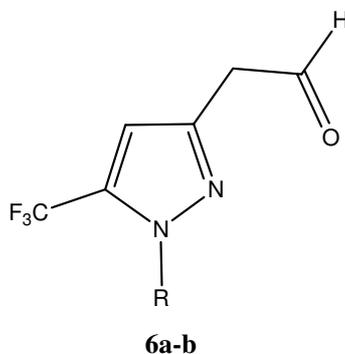
**Tabela 09:** Condições Reacionais para a Etapa de Desproteção

<b>Reação</b>	<b>Condição Reacional</b>
<b>1</b>	HCl, H <sub>2</sub> O, 2-4 h, 30-60 °C
<b>2</b>	AcOH, CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, H <sub>2</sub> O, 95 °C, 30 min
<b>3</b>	AcOH, CHCl <sub>3</sub> , 6 h, 60 °C
<b>4</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (aq), CHCl <sub>3</sub> , 0 °C, 30 min
<b>5</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (aq), CHCl <sub>3</sub> , 30 °C, 4 h

Dentre as metodologias testadas, a que apresentou melhores resultados foi a reação 4, descrita por Elisson *et al.*<sup>64</sup>. No entanto, na temperatura e tempo reacional utilizados pelo autor, os resultados não foram satisfatórios, havendo sobra de material de partida. Para solucionar este problema, testou-se a reação em diferentes tempos e temperaturas e após a otimização dos resultados, verificou-se que as melhores condições foram aquelas descritas na reação 5, com temperatura de 30 °C e tempo reacional de 4 horas.

Porém, nem todos os 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos tiveram seu substituinte desprotegido como esperado. Em muitos casos, não foi possível o isolamento do produto devido à formação de uma mistura de compostos de difícil identificação (**6c-e**).

Os compostos (**6a-b**) foram isolados do meio reacional sob a forma de sólido (**6a**) e óleo (**6b**). O sólido foi recristalizado em éter e o óleo purificado através de coluna cromatográfica. A pureza dos compostos (**6a-b**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 10 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

**Tabela 10:** Propriedades Físicas dos Compostos **6a-b**

Composto	R	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc/Exp.		
					C	H	N
<b>6a</b>	2-furanoil	55	123-124	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (272,04)	48,54	2,59	10,29
					48,63	2,78	10,04
<b>6b</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	65	óleo	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O (344,02)	41,88	1,17	8,14

[a] Rendimentos dos compostos purificados; [b] Ponto de fusão não corrigido.

### 3.8.1. Identificação Espectroscópica dos Compostos **6a-b**

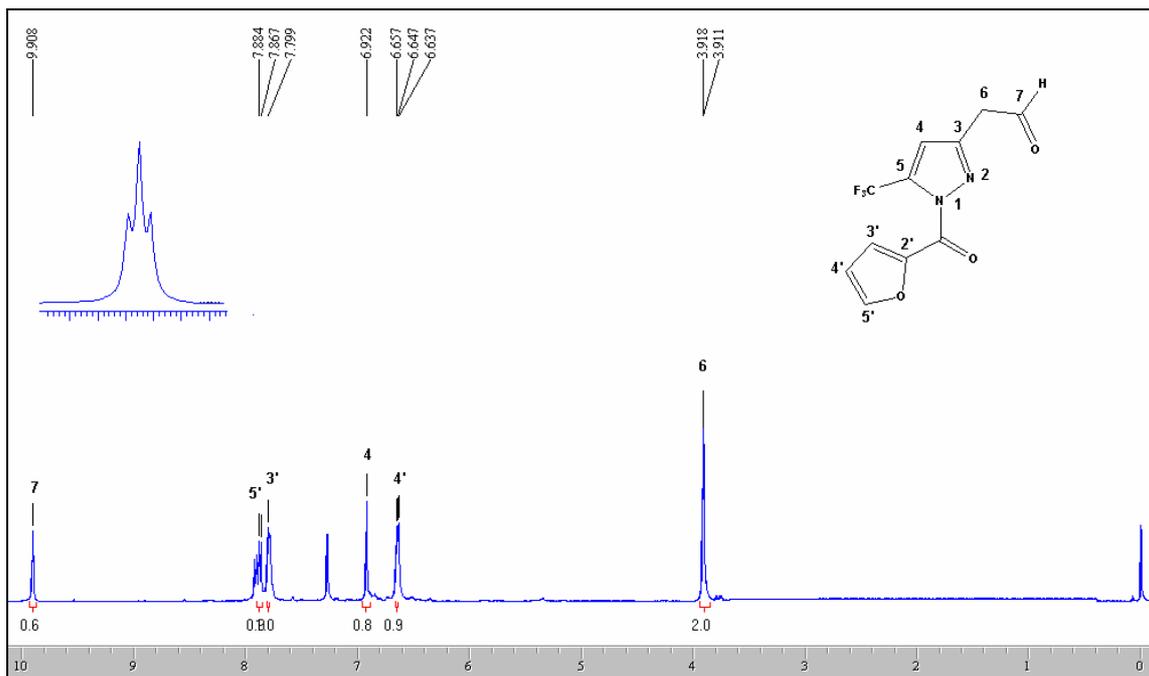
#### 3.8.1.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}

A identificação dos compostos **6a-b** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Observando como exemplo os espectros de RMN <sup>1</sup>H (Figura 15) e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (Figura 16) do composto **6a**, podemos verificar os principais sinais comuns aos 3-(formilmetil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazóis substituídos (**6a-b**).

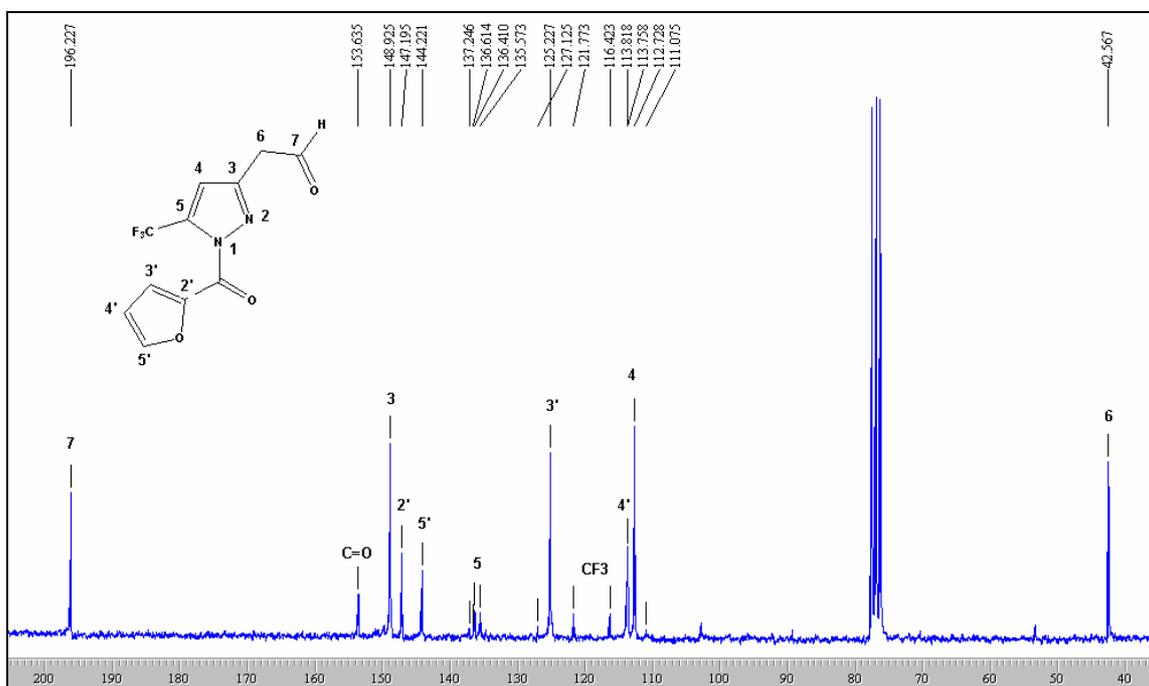
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na região 9,8-9,9 ppm há um tripleto referente ao deslocamento químico do átomo de hidrogênio da função aldeído, em 6,7-6,9 ppm há um singlete referente ao H4 e em 3,8-3,9 ppm um dubleto correspondente aos dois átomos de hidrogênio vizinhos à carbonila. Aparecem também os sinais referentes aos hidrogênios do substituinte ligado ao N1 dos pirazóis.



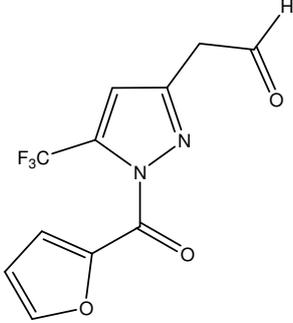
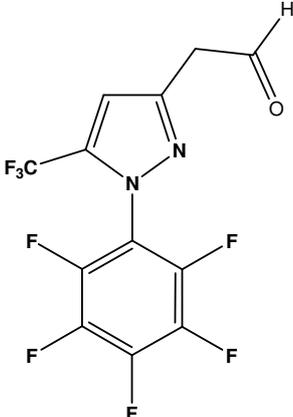
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos pirazólicos **6a-b** mostraram um sinal em 196 ppm referente ao carbono do grupamento aldeído, um sinal na região de 147-149 ppm referente ao C3 e um quarteto na região de 134-135 ppm com  $^2J=39$  Hz, referente ao C5 ligado ao grupo  $\text{CF}_3$ . O carbono do grupo  $\text{CF}_3$  apresentou deslocamento químico em 120 ppm, com  $J=269$  Hz. O C4 e C6 apresentaram deslocamento químico nas regiões de 109-112,7 ppm e 42-43 ppm, respectivamente. Além disso, aparecem também os sinais referentes aos carbonos do substituinte ligado ao N1 dos pirazóis.



Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **6a-b** estão descritos na Tabela 11. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

**Tabela 11:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} dos Compostos **6a-b**

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$	
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)
 <p><b>6a</b></p>	9,9 (t, 1H, $J=2,0$ , H-7); 7,9 (d, 1H, $J=4,0$ , H-5'); 7,7 (s, 1H, H-3'); 6,9 (s, 1H, H-4); 6,6 (m, 1H, H-4'); 3,9 (d, 2H, $J=2,0$ , H-6).	196,2 (CH=O, C7); 153,6 (C=O); 148,9 (C3); 147,1 (C2'); 144,2 (C5'); 135,7 (q, $^2J=41$ , C5); 125,2 (C3'); 120,8 (q, $\text{CF}_3$ , $J=269$ ); 113,8 (C4'); 112,7 (C4); 42,5 (C6).		
 <p><b>6b</b></p>	9,8 (t, 1H, $J=2,0$ , H-7); 6,8 (s, 1H, H-4); 3,8 (d, 2H, $J=2,0$ , H-6).	196,5 (CH=O); 147,2 (C3); 145,8; 144,4; 143,2; 141,8; 138,9; 136,3 (6C, Ar); 134,2 (q, $^2J=39$ , C5); 120,2 (q, $\text{CF}_3$ , $J=269$ ); 109,7 (C4); 42,4 (C6).		

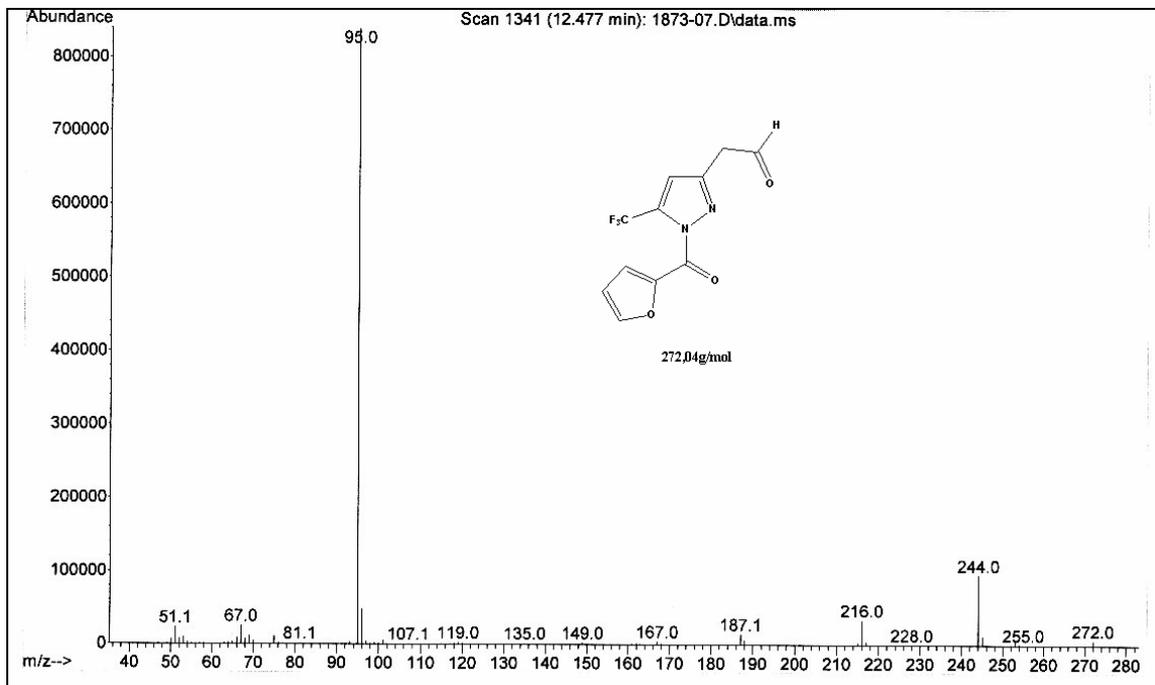
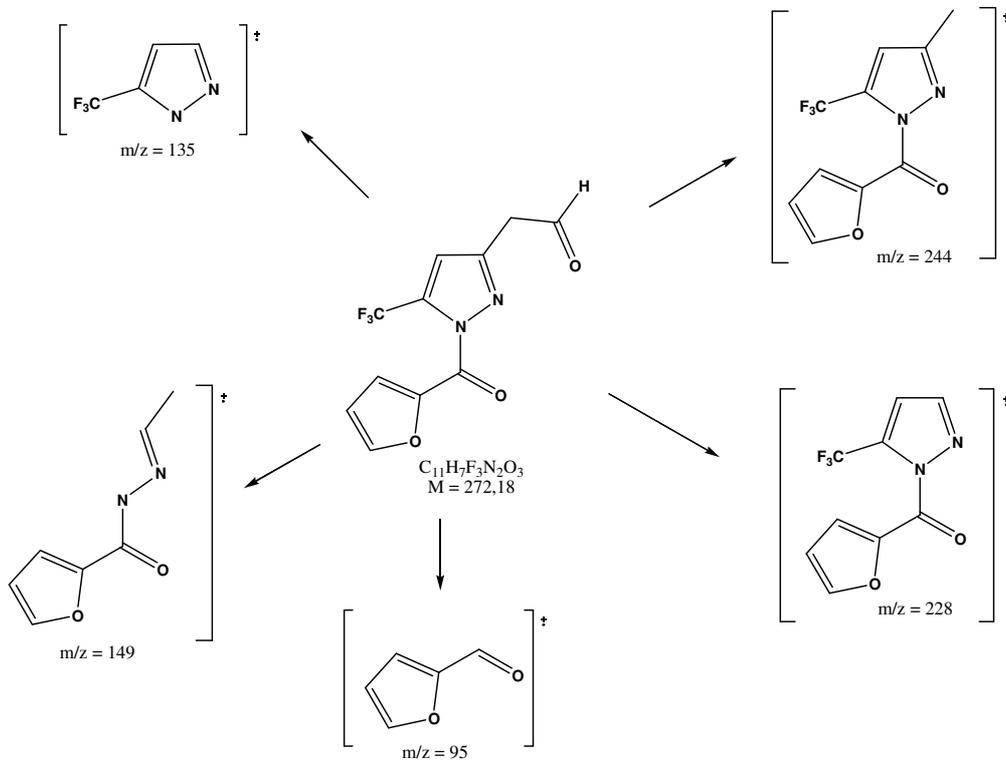
<sup>a</sup> Espectros de RMN  $^1\text{H}$  à 200,13 MHz e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } 100,61 MHz, clorofórmio- $d_1$  (**6a-b**) como solvente e TMS como referência interna.

### 3.8.1.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **6a-b** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **6a-b** está representado no Esquema 47 e Figura 17, observado como exemplo o composto **6a**. Os principais fragmentos (Esquema 47) que podem ser observados são: o íon molecular ( $m/z=272$ ), o fragmento resultante da perda do grupo aldeído ( $m/z=244$ ), o fragmento resultante da perda do substituinte na posição 3 do anel pirazolínico ( $m/z=228$ ), o fragmento resultante da perda dos substituintes 1 e 3 do anel ( $m/z=135$ ) e o íon relativo ao substituinte do N1, 2-furanoil ( $m/z=95$ ).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Esquema 47:**

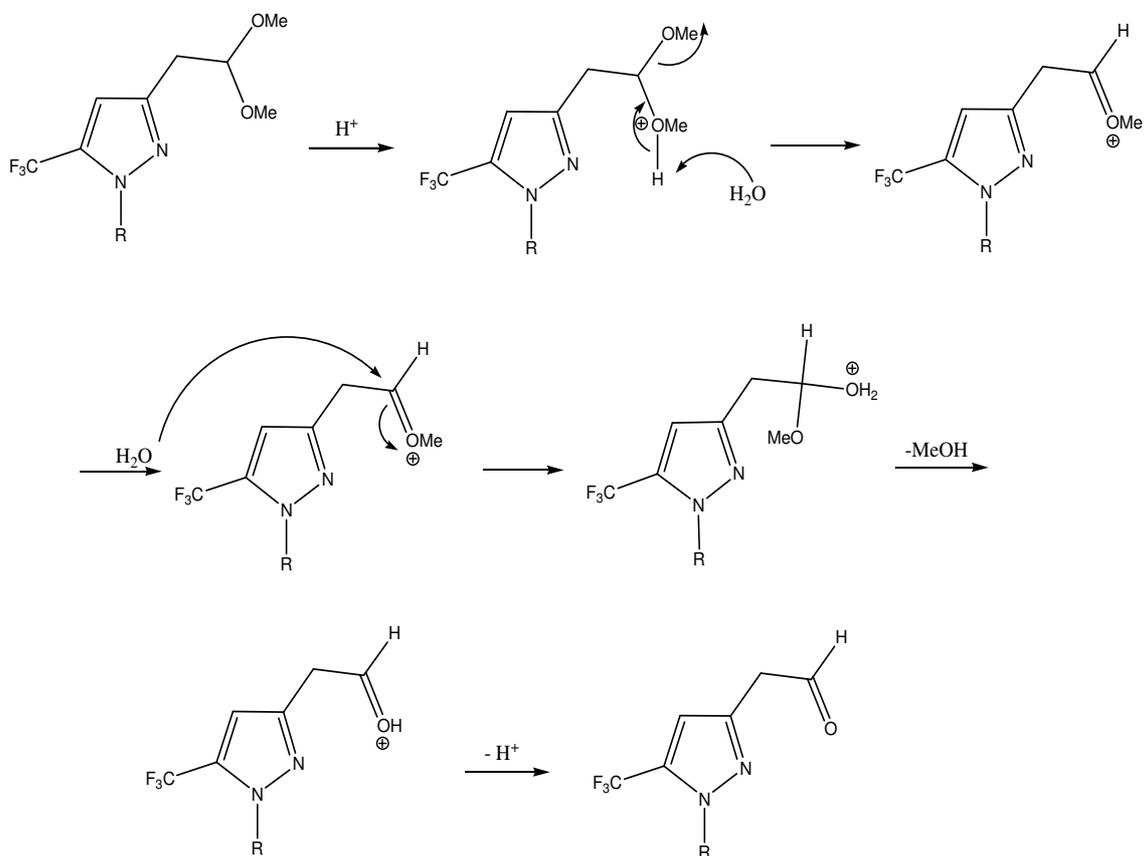


**Figura 17:** Espectro de massas de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (6a).

## 3.8.2. Mecanismo proposto para a Desproteção do Substituinte 1,1-Dimetoxietil

A desproteção do acetal, substituinte na posição 3 do anel pirazolínico (Esquema 48), ocorre sob condições de hidrólise ácida, com base na metodologia descrita por Elisson *et al.*<sup>65</sup>. Para este procedimento utilizou-se ácido trifluoracético em meio aquoso e clorofórmio como solvente, em tempo reacional de 4 horas e temperatura de 30°C.

Esquema 48:

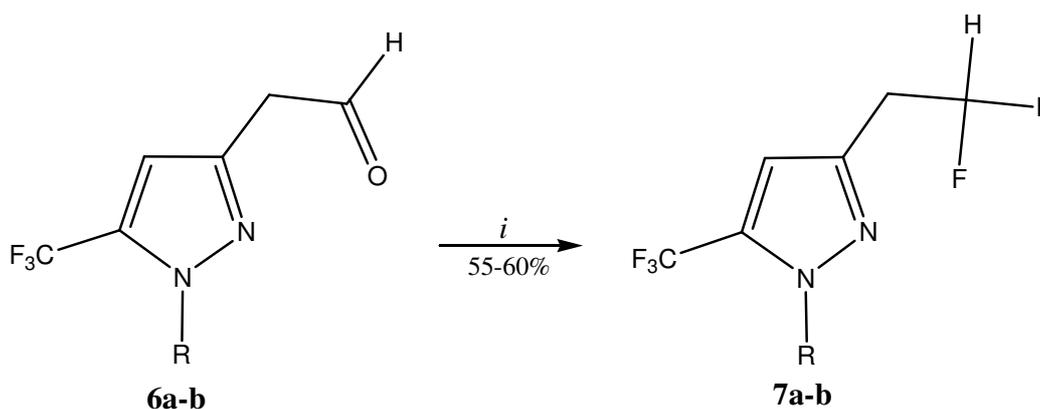


### 3.9. Síntese de 3-(1,1-Difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis Substituídos (7a-b)

A partir da observação de que o DAST não reagia com o grupamento acetal, nas condições descritas neste trabalho, optou-se por realizar a fluoração do composto carbonílico, obtido a partir da desproteção do acetal, com o objetivo de isolar os análogos difluorados 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis substituídos (**7a-b**).

A metodologia utilizada consiste na reação entre os compostos 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos (**6a-b**) com DAST, em diclorometano (Esquema 49).

**Esquema 49:**

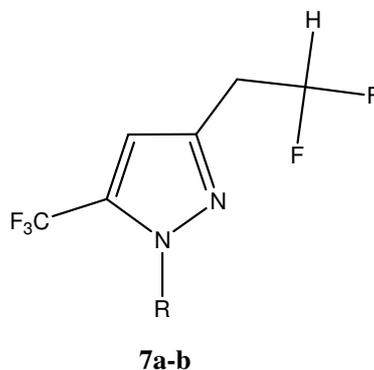


*i* = DAST, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-25 °C, 24h

R = 2-furanoil, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

Os compostos **6a** e **6b** foram fluorados com sucesso, levando, respectivamente, aos compostos **7a** e **7b** isolados.

O composto **7a** foi obtido sob a forma de sólido, e recristalizado em éter. Já o composto **7b** foi isolado do meio reacional sob a forma de óleo e purificado através de coluna cromatográfica. A pureza dos compostos (**7a e 7b**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 12 mostra as propriedades físicas dos compostos.

**Tabela 12:** Propriedades Físicas dos Compostos **7a** e **7b**

Composto	R	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc/Exp.		
					C	H	N
<b>7a</b>	2-furanoil	55	128-130	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (294,04)	44,91	2,40	9,52
<b>7b</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	60	óleo	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> F <sub>10</sub> N <sub>2</sub> (366,02)	39,36	1,10	7,65
					39,21	1,24	7,51

[a] Rendimentos dos compostos purificados; [b] Ponto de fusão não corrigido.

### 3.9.1. Identificação Espectroscópica dos Compostos **7a-b**

#### 3.9.1.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}

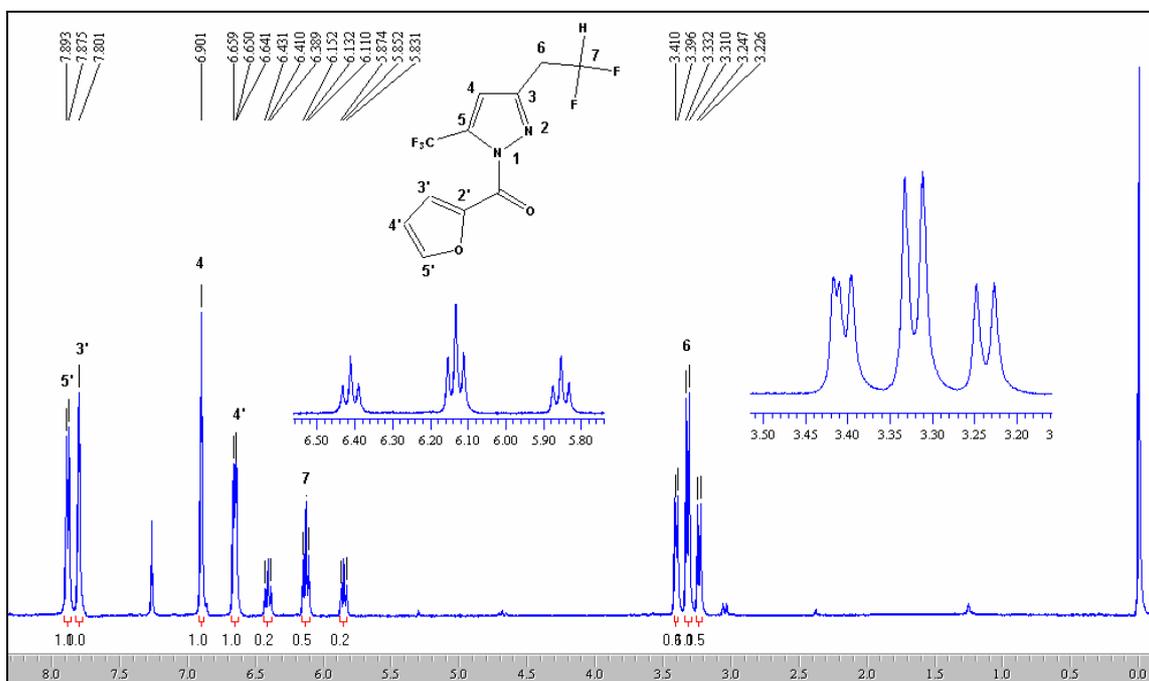
A identificação dos compostos **7a-b** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Observando como exemplo os espectros de RMN <sup>1</sup>H (Figura 18) e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (Figura 19) do composto **7a**, podemos verificar os principais sinais comuns aos 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis substituídos (**7a-b**).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Uma característica marcante destes compostos é a presença de um tripleto de tripletos na região de 6,1-6,2 ppm, resultante do acoplamento do H-7 com os dois átomos de flúor, com  $J=55$  Hz e com os dois átomos de hidrogênio metilênicos, com uma constante de acoplamento  $J= 5,0$  Hz. Outra característica é a presença de um tripleto de dubletos na região de 3,2-3,3 ppm referente ao H-6 que acopla com os dois átomos de flúor resultando em um tripleto, com  $J= 17$  Hz e com o átomo de hidrogênio H-7 resultando em dubleto, com  $J= 5$  Hz.

O outro sinal característico dos compostos (**7a-b**) é o hidrogênio vinílico do anel pirazolínico que aparece na região de 6,8-6,9 ppm. Aparecem também, no caso do composto **7a**, os sinais referentes aos hidrogênios do substituinte ligado ao N1 do pirazol.

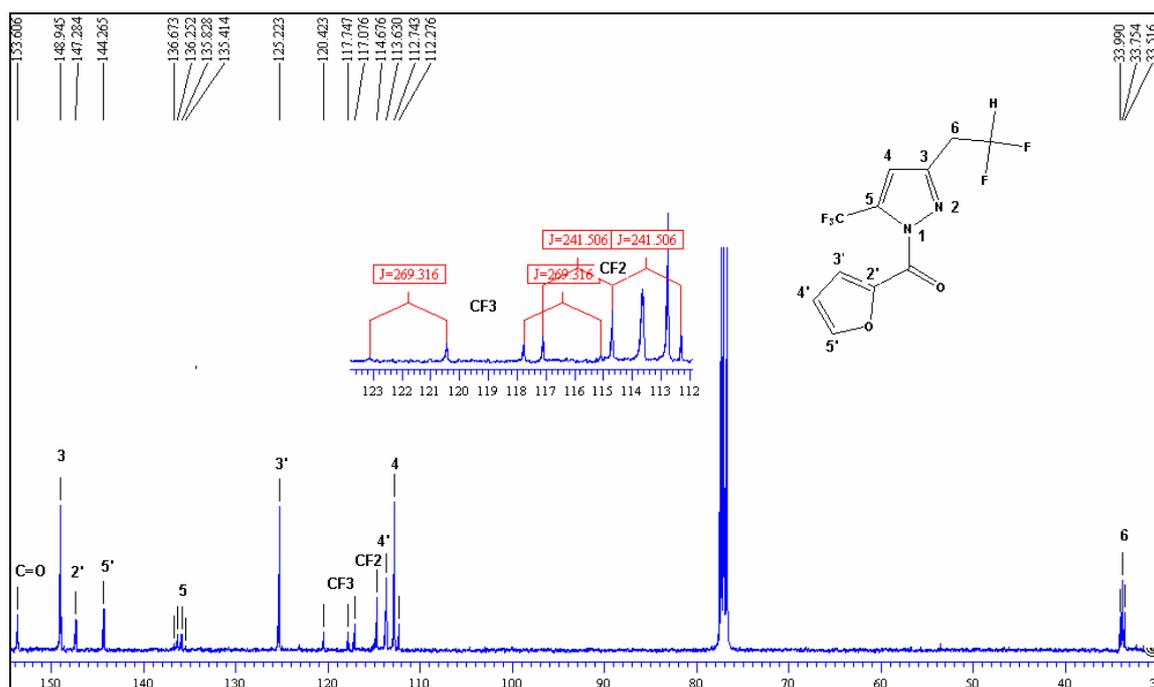


**Figura 18:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1H-pirazol (**7a**), em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Quanto aos espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  pode-se destacar como característica dos compostos **7a-b** a presença de um tripleto na região de 114 ppm referente ao carbono do grupamento  $\text{CF}_2$  da molécula, com uma constante de acoplamento  $J=241$  Hz e outro tripleto na região de 33 ppm referente ao carbono C6, com  $J=24$  Hz, ambos resultantes do acoplamento C-F. Na figura 15, o espectro do composto **7a** demonstra, no detalhe, os sinais característicos com suas respectivas constantes de acoplamento.

Além destes, pode-se verificar um sinal em 147-148 ppm referente ao C3, um quarteto em 135 ppm resultante do C5 ligado ao  $\text{CF}_3$ , outro quarteto em 119-120 ppm referente ao grupo  $\text{CF}_3$  com  $J=269$  Hz e dois sinais em 109 e 33,6 ppm referentes, respectivamente, ao C4 e C6. Aparecem também os sinais referentes aos carbonos do substituinte ligado ao N1 dos pirazóis.



**Figura 19:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1H-pirazol (**7a**), em clorofórmio- $d_1$ .

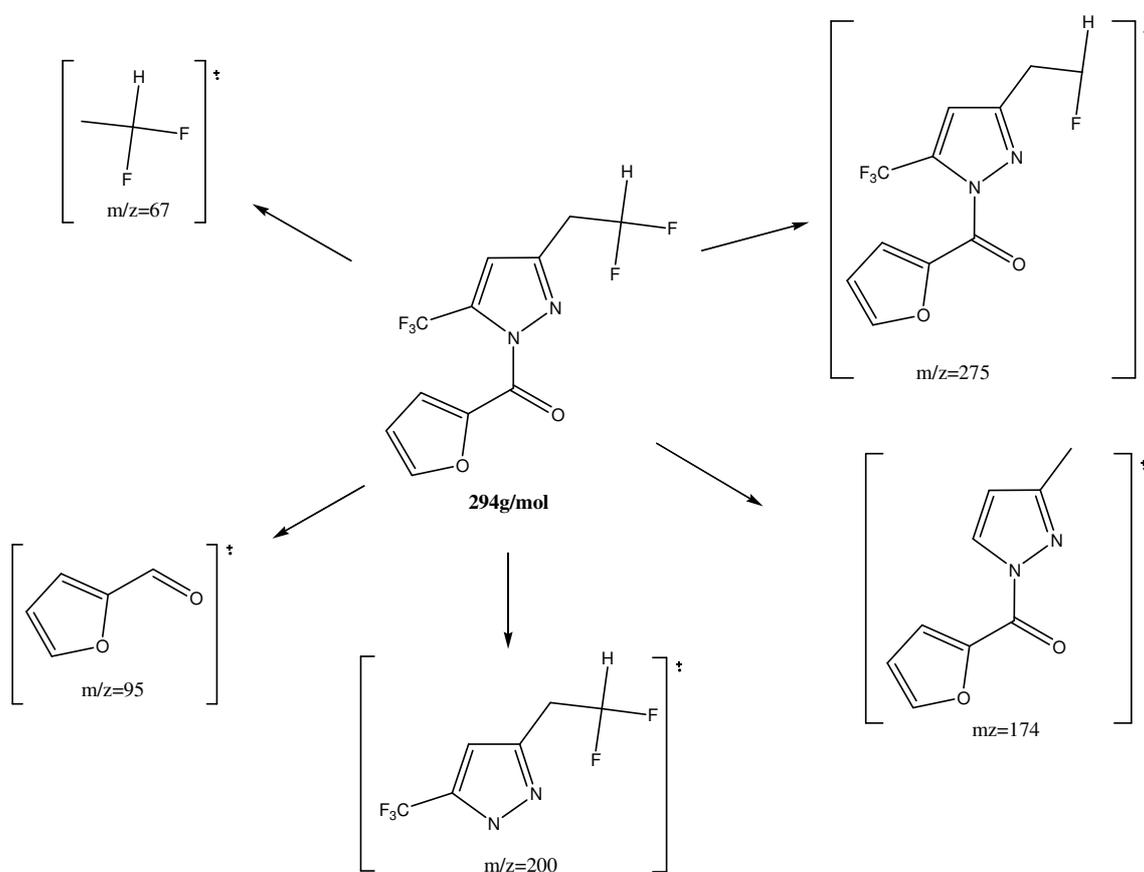
Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **7a-b** estão descritos na Tabela 13. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

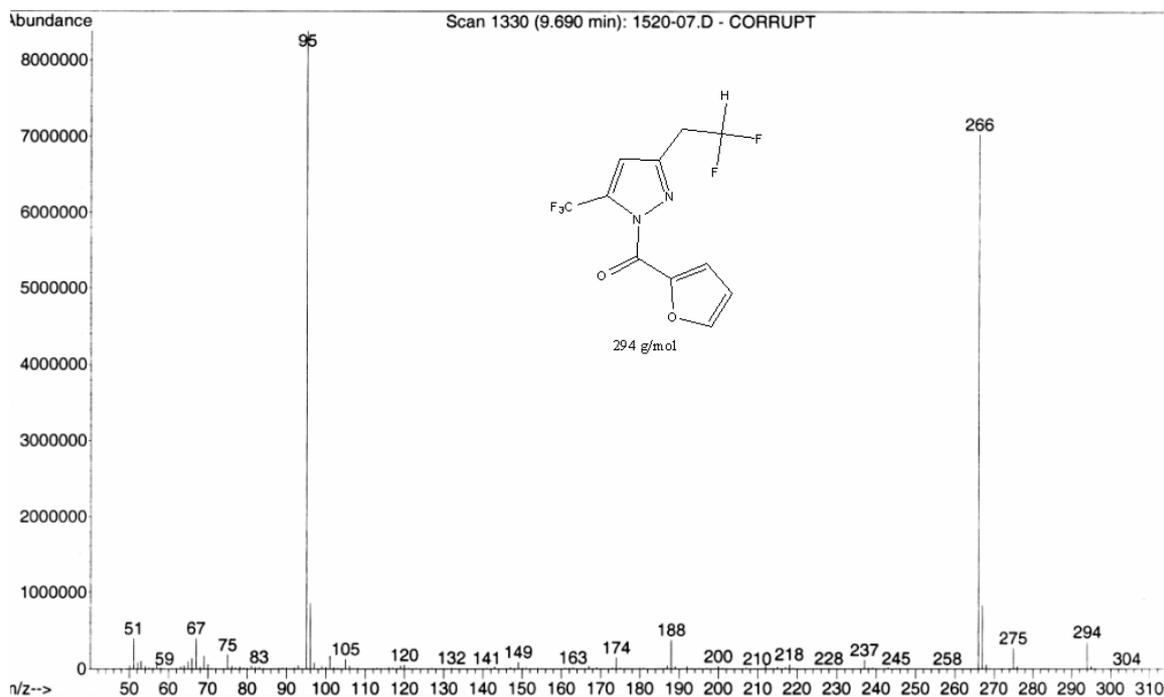


### 3.9.1.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **7a-b** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **7a-b** está representado no Esquema 50 e Figura 20, observado como exemplo o composto **7a**. Os principais fragmentos (Esquema 50) que podem ser observados são: o íon molecular ( $m/z=294$ ), o fragmento resultante da perda de um átomo de flúor ( $m/z=275$ ), o fragmento resultante da perda do substituinte na posição N1 ( $m/z=200$ ) e o fragmento da perda do grupamento  $\text{CHF}_2$  ( $m/z=174$ ). Também aparece no espectro de massa o íon relativo ao substituinte 2-furanoil ( $m/z=95$ ) e o íon do grupamento  $\text{CHF}_2$  ( $m/z=67$ ).

**Esquema 50:**

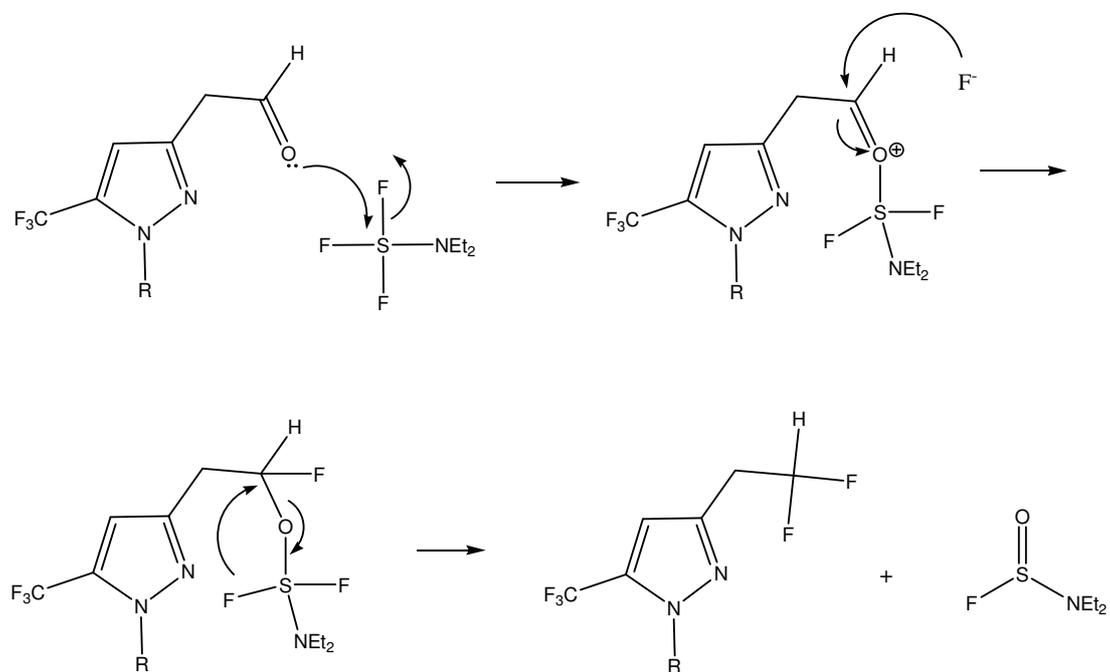




**Figura 20:** Espectro de massas de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1H-pirazol (**7a**).

### 3.9.2. Mecanismo Proposto para a Reação de Obtenção dos 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis Substituídos (**7a-b**).

A formação do composto difluorado (**7a-b**) consiste, inicialmente (Esquema 51), no ataque nucleofílico do par de elétrons do átomo de oxigênio ao átomo de enxofre, com conseqüente liberação de um íon fluoreto. Posteriormente, ocorre o ataque do íon fluoreto ao carbono carbonílico, formando uma espécie intermediária, que através de uma transferência intramolecular, leva ao composto difluorado.

**Esquema 51:**

R = 2-furanoil,  $\text{C}_6\text{F}_5$

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentaram qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório<sup>78</sup>. Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

#### 4.1.1. Reagentes

- Acetilacetaldéido Dimetilacetal (4,4-dimetoxibutan-2-ona)
- 2-Furanoilhidrazina (Aldrich)
- Pentafluofenilhidrazina
- Acetal (1,1,3,3-tetrametoxibutano) sintetizado e purificado conforme técnica descrita.
- Ácido *p*-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich)
- Anidrido trifluoracético (Vetec): utilizado sem prévia purificação
- Carboximetilhidrazina
- Cloreto de Tionila
- Acetilhidrazina
- Nicotinoilhidrazina (Sigma)
- Ácido Trifluoracético
- Piridina (Merck): destilada sob KOH
- Trimetil ortoformiato (Aldrich)
- Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST)

#### 4.1.2. Solventes

- Álcool etílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Álcool metílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Benzeno P.A. (Vetec)
- Clorofórmio P.A. (Vetec): destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

- Éter etílico P.A. (Vetec)
- Diclorometano: destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

## 4.2. Aparelhos Utilizados

### 4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para <sup>1</sup>H e 50,32 MHz para <sup>13</sup>C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para <sup>1</sup>H e 100,61 MHz para <sup>13</sup>C.

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para <sup>1</sup>H e 50,32MHz para <sup>13</sup>C; *lock* interno pelo <sup>2</sup>D; largura de pulso 9,9μs para (<sup>1</sup>H) e 19,5μs para (<sup>13</sup>C), tempo de aquisição 3,9s para (<sup>1</sup>H) e 2,8s para (<sup>13</sup>C); janela espectral 2400Hz para (<sup>1</sup>H) e 11500Hz para (<sup>13</sup>C); número de varreduras de 8 a 32 para (<sup>1</sup>H) e 2000 a 20000 para (<sup>13</sup>C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (<sup>1</sup>H) e 0,17994 para (<sup>13</sup>C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) ou clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para <sup>1</sup>H e 100,61MHz para <sup>13</sup>C; *lock* interno pelo <sup>2</sup>D; largura de pulso 8,0μs para (<sup>1</sup>H) e 13,7μs para (<sup>13</sup>C); tempo de aquisição 6,5s para (<sup>1</sup>H) e 7,6s para (<sup>13</sup>C); janela espectral 2400Hz para (<sup>1</sup>H) e 11500Hz para (<sup>13</sup>C); número de varreduras de 8 a 32 para (<sup>1</sup>H) e 2000 a 20000 para (<sup>13</sup>C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (<sup>1</sup>H) e 0,371260 para (<sup>13</sup>C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

#### **4.2.2. Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0. (Pontos de fusão não corrigidos).

#### **4.2.3. Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)**

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325 °C - (30mx0.32mm., 0.25µm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10µL, com injeção de 1µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70eV no espectrômetro de Massas.

#### **4.2.4. Análise Elementar**

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

### 4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

#### 4.3.1. Síntese do acetal 1,1,3,3-tetrametoxibutano (2)

À uma solução da 4,4-dimetoxibutan-2-ona (30 mmol, 3,96 g) e ortoformiato de trimetila (36 mmol, 3,81 g) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rota-evaporador e o acetal foi destilado a pressão reduzida (40 °C, 2,3 mbar, 90%).

#### 4.3.2. Síntese da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (3)

À uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi deixada durante 24 horas, a t.a. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3x, 15mL) e água (1x, 15mL). Secou-se a fase orgânica com carbonato de sódio anidro e o solvente foi removido por rota-evaporação. O produto **3** foi purificado através de destilação sob pressão reduzida (78 °C, 2,3 mbar, 65%).

#### 4.3.3. Síntese de 5-Hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)- 5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazóis Substituídos (4a-e)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) (2 mmol) em etanol (15 mL), foi adicionada a hidrazina correspondente (NH<sub>2</sub>NHR, R= 2-furanoil, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, COOMe, COMe, nicotinoil) (2 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 20h (**4a**, **4c-e**) e 4h (**4b**). Após o tempo reacional o solvente foi retirado por rota-evaporação e os compostos secos sob vácuo, com rendimentos de 90-97%.

#### 4.3.4. Reação de Desidratação dos Compostos 4a-e

A uma solução de 4,5-diidro-1*H*-pirazol (**4a-e**) (2,6 mmol) em piridina (33,8 mmol) e benzeno (50 mL) resfriada em banho de gelo (~5 – 10 °C), foi adicionado lentamente uma solução de cloreto de tionila (16,8 mmol) em benzeno (25mL). Após a adição, retira-se o banho de gelo e a solução resultante retorna lentamente a temperatura ambiente e é refluxada por 1 hora, seguida da extração com benzeno (2x 10 mL). Posteriormente a fase orgânica é seca em carbonato de sódio, o solvente orgânico é evaporado e os compostos são secos sob vácuo, com rendimentos de 72-85%.

#### 4.3.5. Reação de Desidratação Utilizando DAST

A uma solução de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (4a) (2 mmol) em diclorometano seco (15 mL), sob banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, DAST (3 mmol) em diclorometano seco (5 mL). Após a adição, retirou-se o banho de gelo e a solução retorna a temperatura ambiente. A mistura permanece sob agitação magnética por 24 h. Depois deste tempo, foi adicionada lentamente à mistura reacional uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar a efervescência. A extração foi realizada com diclorometano, e a fase orgânica seca com carbonato de sódio. O solvente é removido e o produto seco sob vácuo.

#### 4.3.6. Síntese de 3-(Formilmetil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis Substituídos (6a-b)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**5a-e**) (2mmol), em clorofórmio (8mL) foi adicionado solução aquosa (1:1) de ácido trifluoracético (4mL). A mistura reacional foi aquecida a 30 °C por 4 horas. Após o tempo reacional a solução foi lavada com água destilada (2x 15 mL) e extraída com clorofórmio. Posteriormente a fase orgânica é seca em carbonato de sódio, o solvente orgânico é evaporado e os compostos são purificados através de recristalização em éter (**6a**) e coluna cromatográfica (CHCl<sub>3</sub>/Hexano) (**6b**), com rendimentos de 55-65%.

#### 4.3.7. Síntese de 3-(1,1-Difluoretan-2-il)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis Substituídos (7a-b)

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, agitação e banho de gelo, foi colocado o 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol substituído (**6a-b**) (1mmol) e diclorometano (10mL). Em um funil de adição foi colocado DAST (2mmol) em 5mL de diclorometano, que foi adicionado lentamente à mistura reacional. Após a adição completa, o banho de gelo foi retirado e a solução resultante retorna lentamente a temperatura ambiente. A mistura permanece sob agitação magnética por 24 h. Depois deste tempo, foi adicionada lentamente à mistura reacional uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar a efervescência. A extração foi realizada com diclorometano, e a fase orgânica seca com carbonato de sódio. O solvente é removido e o produto seco sob vácuo.

Os produtos isolados foram purificados através de recristalização em éter (**7a**) e coluna cromatográfica (**7b**) (CHCl<sub>3</sub>/Hexano), com rendimentos de 55-60%.

## 5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados, foi possível concluir que:

1. O composto 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) foi obtido com bom rendimento a partir da acilação do 1,1,3,3-tetrametoxibutano (**2**), isolando assim um novo precursor para a síntese de diversos compostos.

2. As reações de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3**) com hidrazinas ocorrem de forma regioespecífica, levando a obtenção de compostos inéditos, 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, substituídos com uma função aldeído protegida sob a forma de acetal (**4a-e**) em rendimentos excelentes (90-97%).

3. Os compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4a-e**) são desidratados utilizando SOCl<sub>2</sub> e benzeno, assim como utilizando DAST (**4a**), levando a obtenção de 1*H*-pirazóis (**5a-e**), mantendo o substituinte aldeído protegido sob a forma de acetal, sem a perda do substituinte ligado ao N1 do anel pirazólico, em bons rendimentos e alto grau de pureza.

4. A fluoração do substituinte acetal dos compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**4a-e**) e mesmo dos 1*H*-pirazóis aromatizados (**5a-e**) não ocorre, demonstrando assim que o DAST não reage com a forma protegida do composto carbonílico.

5. Os 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis substituídos (**6a-b**) reagem de maneira eficaz com DAST, levando a obtenção dos compostos difluorados (**7a-b**), com bons rendimentos.

**6. BIBLIOGRAFIA**

1. a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3. b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
2. Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995**.
3. Karci, F. *Dyes and Pigments* **2008**, *76*, 97.
4. Penning, T.D. *J.Med.Chem.* **1997**, *40*, 1347.
5. Stevens, M. M.; Helliwell, S.; Warren, G. N. *Field Crops Research* **1998**, *57*, 195.
6. Kost, A. N.; Grandberg, L. I. *Advances in Heterocycles Chemistry* **1966**, 347.
7. Elnagdi, M. H.; Elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles* **1985**, *23*, 3121.
8. Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
9. Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
10. Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
11. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis* **1986**, *4*, 340.
12. Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.
13. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
14. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
15. Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
16. 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.
17. Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
18. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, *12*, 1491.
19. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.

20. Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159
21. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Organicheskoi Khimii*, **1990**, *26*, 1877. (versão em inglês **1991**, 1623).
22. Martins, M.A.P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
23. (a) Flores, A.F.C.; Martins, M.A.P.; Rosa, A.; Flores, D.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585. (b) Martins, M.A.P.; Pereira, M.P.P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M.V.M.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (c) Bonacorso, H. G. ; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M.A.P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646.
24. Zanatta, N.; Pachoski, I, L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **1991**, *31*, 8, 355.
25. (a) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clereci, E.; Martins, M.A.P. *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.
26. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.
27. (a) Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 45. (b) Bonacorso, H.G.; Marques, L.M.L.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.
28. Elnagdi, M. H.; Elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles* **1985**, *23*, 3121.
29. Mayer, R.; Coenen, Von M.; Faust, J.; Ringel, C. *J. Prakt. Chem.* **1965**, 239.
30. Martins, M.A.P ; Colla, A.; Clar, G.;; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
31. a) Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Sinhorin, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293. (b) Martins, M.A.P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, M.P.P.; Sinhorin, A. P. ; Blanco, R.F.; Peres R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005. (c) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N.E.K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Bastos, G. *Synthesis* **2001**, *13*, 1959.
32. Martins, M.A.P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; ; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.

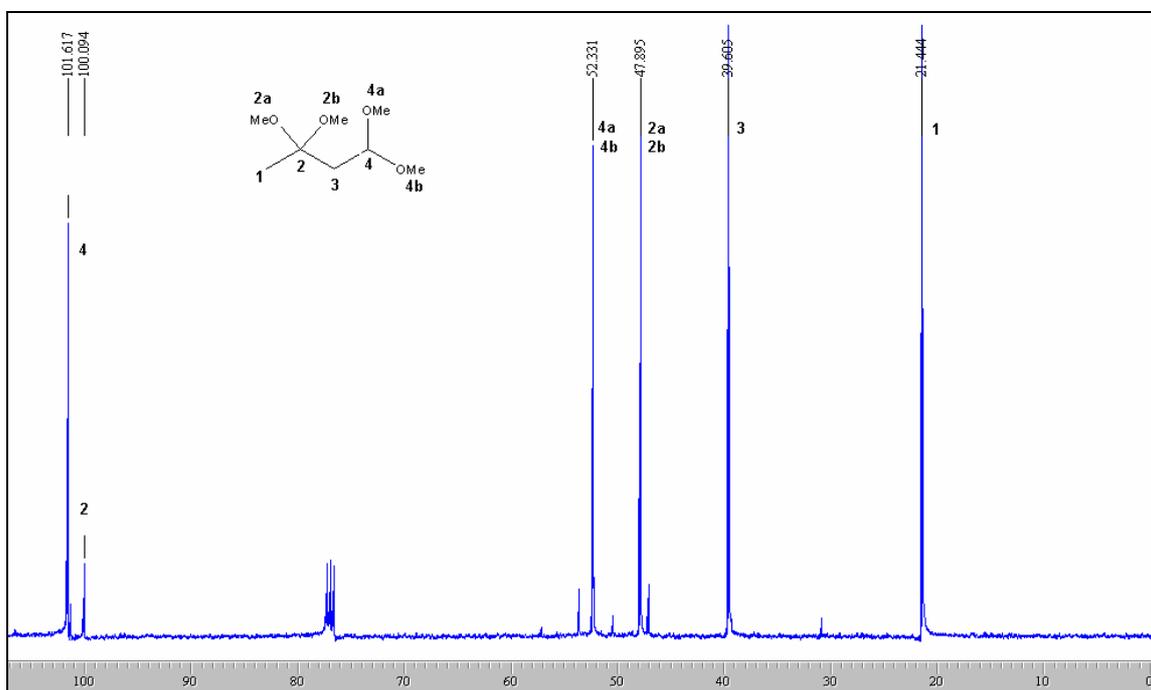
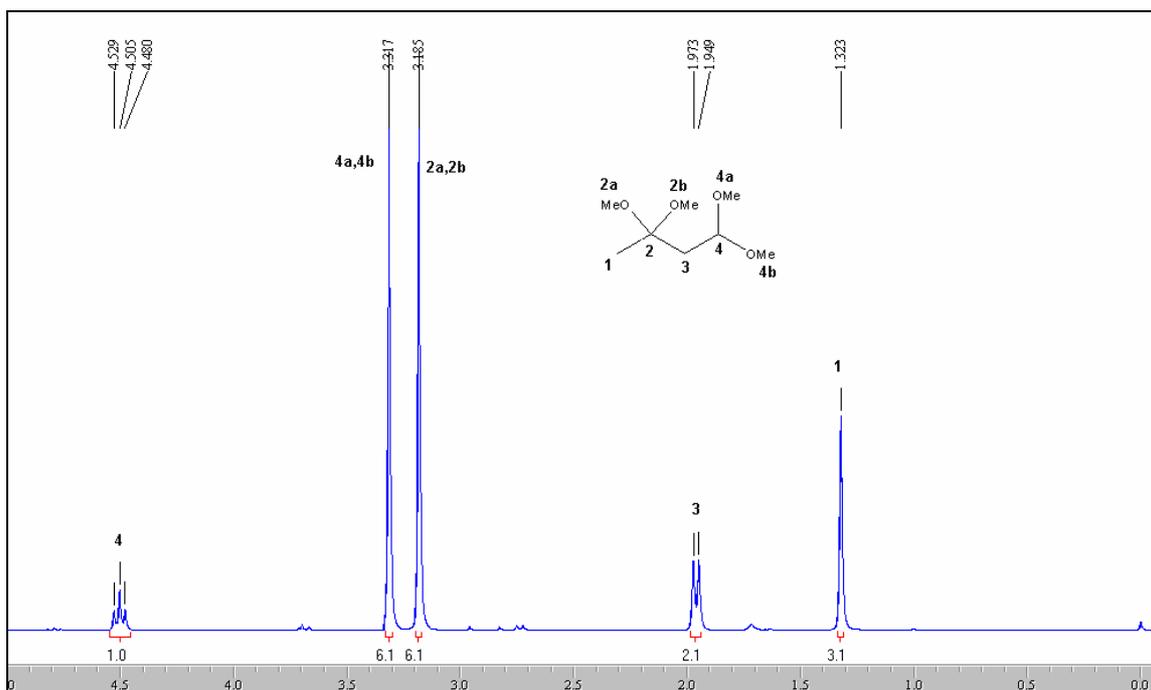
33. (a) Pascholski, I.L.; Blanco, I.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D. ; Flores, A. F. C. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (c) Bonacorso, H. G. ; Costa, M.B.; Lopes, I.S.; Oliveira, M.R.; Drekenner, R.L.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *Synth. Commum.* **2005**, *35*, 3055.
34. Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.
35. (a) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213. (b)Zanatta, N.; Pacholski, I.L.; Faoro, D.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synth. Commum.* **2001**, *31*, 2855. (c) Bonacorso, H. G. ; Wentz, A. P. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2001**, *10*, 1505.
36. Balenkova, E; Druzhinin, S.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
37. Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 1109.
38. Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
39. Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V.P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
40. Lin P., Jiang J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
41. Schetinger, M. R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M. B. *Neurochem. Research.* **2000**, *25*, 919.
42. Pankiewicz, K.W.; Watanabe, K.A. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *64*, 15.
43. Baptista, L.; Bauerfeldt, G. F.; Arbilla, G.; Silva, E. C. *J. Mol. Struct.* **2006**, *761*, 73.
44. Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
45. Ayoso, V.Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 429; Ayoso, V.Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2031; D.F. Shellhamer, et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, *5*, 973.
46. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483.
47. Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
48. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.

49. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, Adriano; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
50. Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384.
51. (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
52. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Current Organic Synthesis* **2004**, *1*, 391.
53. a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199. b) Karp, G. M.; Samant, D.; Mukhopadhyay, S.; Condon, M. E.; Kleemann, A. *Synthesis* **2000**, *8*, 1078. c) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. d) Bravo, P.; Diliddo, D.; Resnati, G. *Tetrahedron* **1994**, *50* (29), 8827. e) Burgart, Y. V.; Fokin, A. S.; Kuzueva, O. G.; Chupakhin, O. N.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 101. f) Bumgardner, C. L.; Sloop, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 141. g) Foces-Foces, C.; Trofimenko, S.; López, C.; Santa María, M. D.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *J. Mol. Structure* **2000**, *526*, 59. h) Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Van Meervelt, L.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183. i) Rösenthaller, G.V.; Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 183. j) Elguero, J.; Yranzo, G. I. *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 120.
54. Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Ershov, B. A.; Selivanov, S. I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 709.
55. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero J.; *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
56. Threadgill, M. D.; Sing, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
57. (a) Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D. Muniz, M.N.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synthesis* **2002**, 1079. (b) Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 1457.

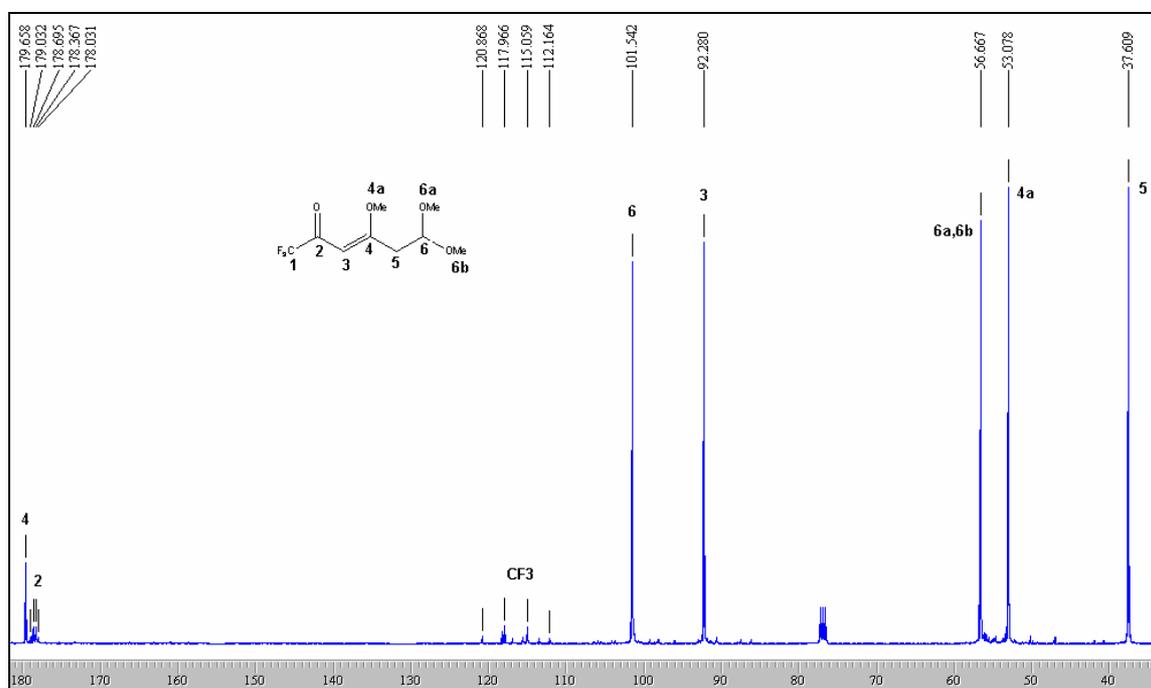
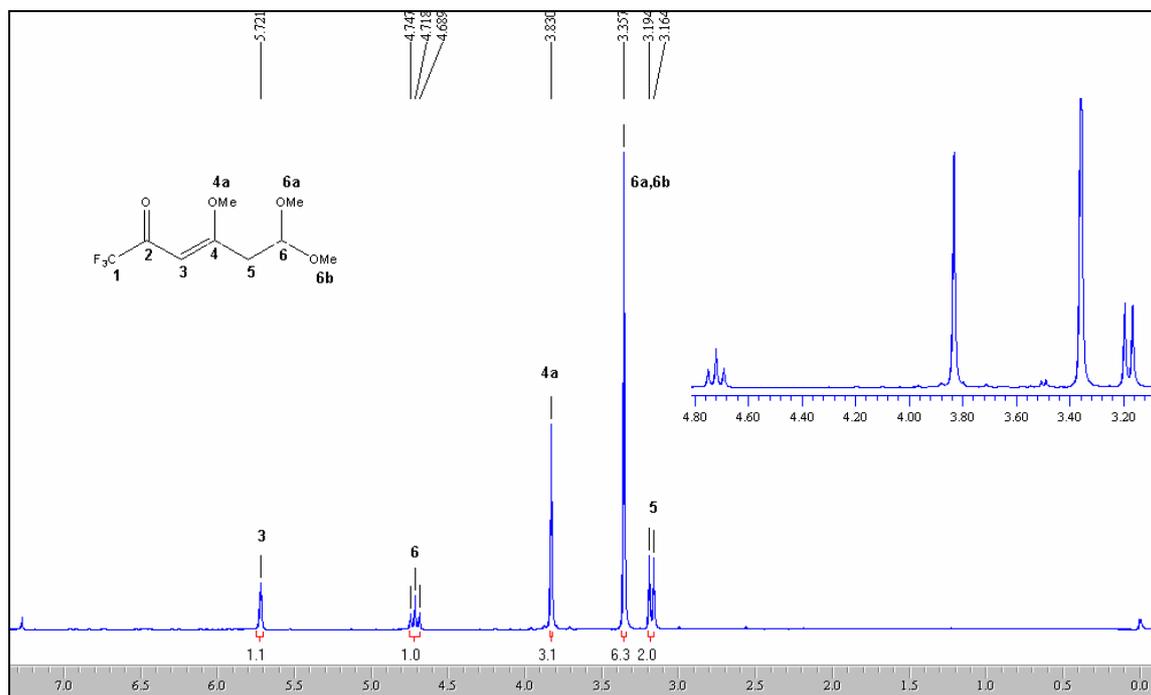
58. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 65, 21.
59. Pashkevic, K.I.; Khomutov, O.G.; Sevenard, D.V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 1144.
60. Bonacorso, H.G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R.L.; Costa, M.B.; Pereira, C.P.P.; Wastowski, A.D.; Peppe, C.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159.
61. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Silva, L. B.; Wasowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 631.
62. Bonacorso, H.G.; Wentz, A.; Lourega, R.; Cechinel, C.A.; Moraes, T.; Coelho, H.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Horner, M.; Alves, S. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1066.
63. Mandal, P. K.; Dutta, P.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7271.
64. Ellison, R.; Lukenbach, E.; Chiu, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 8, 499.
65. Li, C.; Lacasse, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3565.
66. Keana, J.; Little, G. *Heterocycles.* **1983**, 7, 1291.
67. Price, S.; Bordogna, W.; Bull, R.; Clark, D. ; Dyke, H.; Harris, N.; Mullett, J.; White, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 370.
68. Baptista, S.F.; *Synlett*, **2006**, 7, 1130.
69. Ratcliffe, A.; Warner, I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3881.
70. Torres, J.C.; Garden, S.J.; Pinto, A.C.; da Silva, F.S.Q.; Boechat, N. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1881.
71. Costa, M.; Boechat, N.; Rangel, E.; Silva, F.; Souza, A.; Rodrigues, C.; Castro, H.; Junior, I.; Lourenço, M.; Wardell, S.; Ferreira, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8644.
72. Rye, C.; Baell, J.; Street, I. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3306.
73. Singh, R.P.; Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6063.
74. Elguero, J. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **1966**, 1, 293.
75. Smith, K.M.; Snow, K.M.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3270.
76. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis*, **1986**, 12, 1016.
77. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1274.
78. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>nd</sup> Edition, Pergamon Press, São Paulo, SP. **1980**.

## **7. ANEXO I**

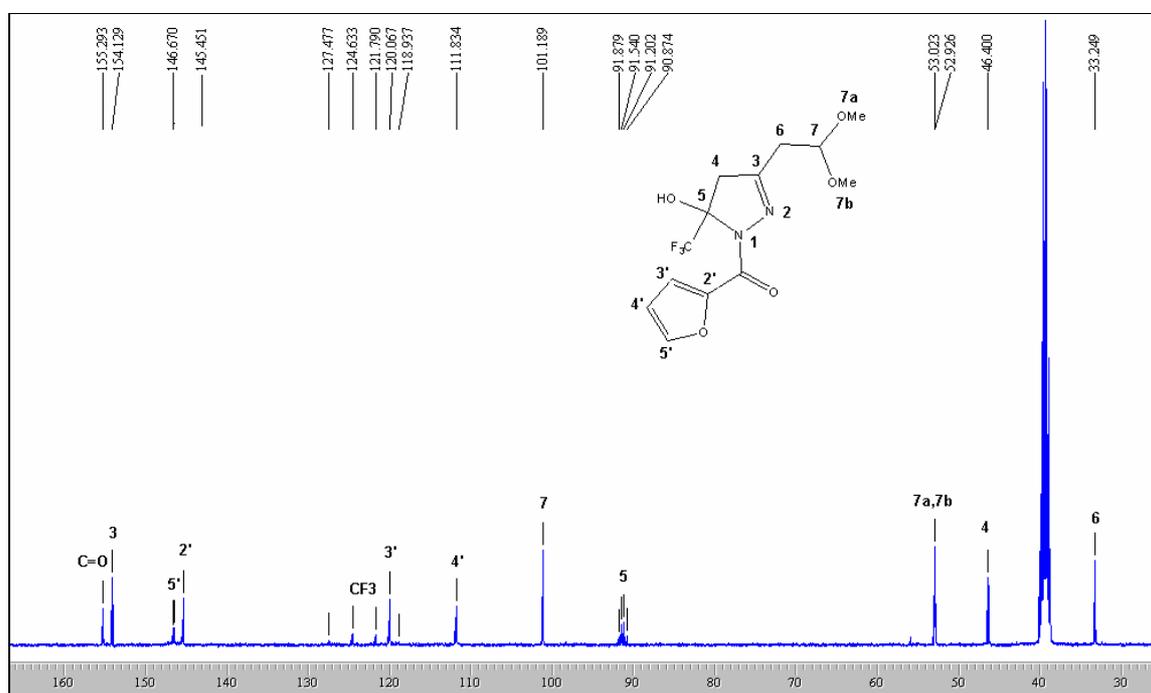
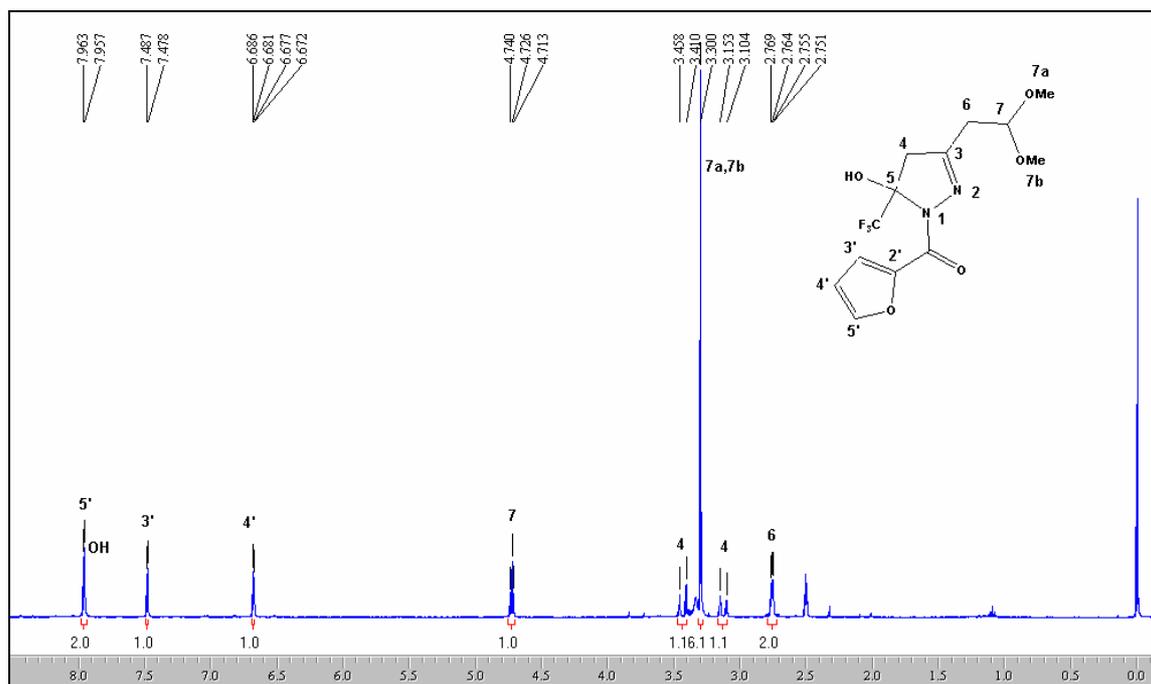
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos obtidos e citados na dissertação**



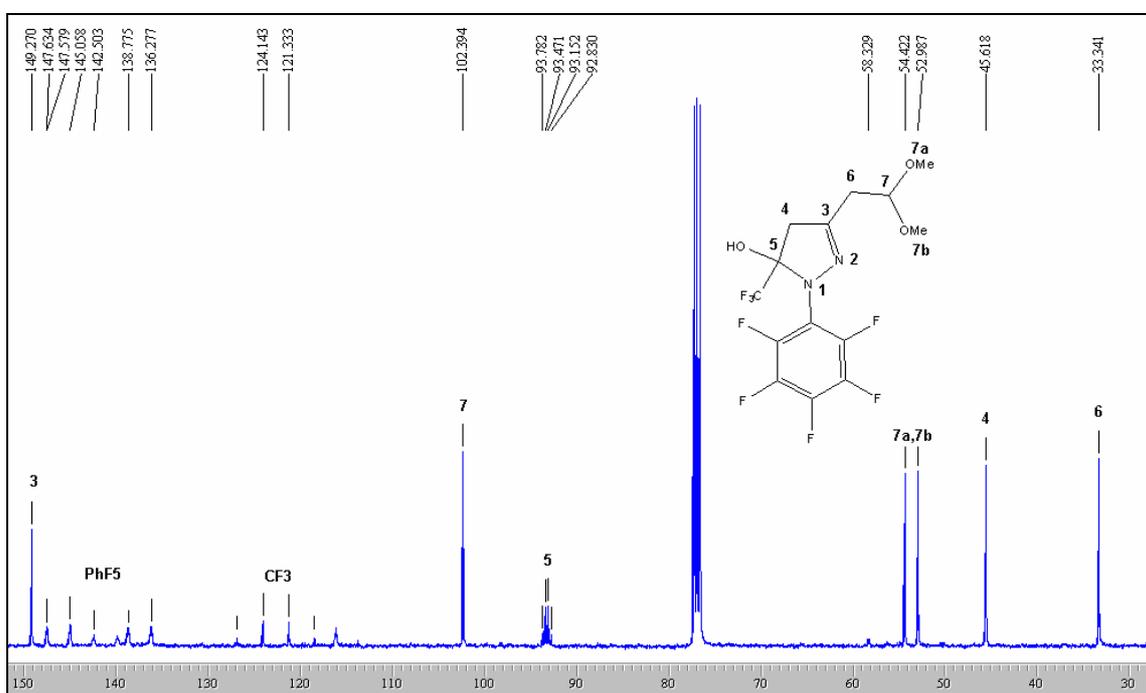
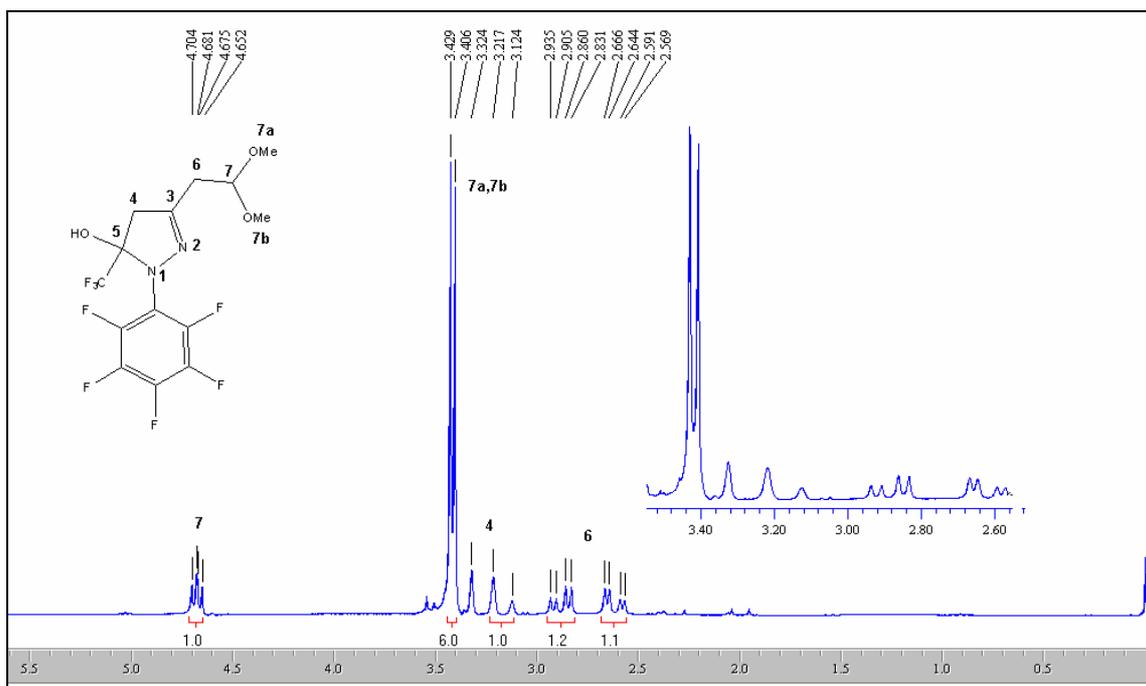
**Figura 21:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1,1,3,3-tetrametoxibutano (**2**), em clorofórmio- $d_1$ .



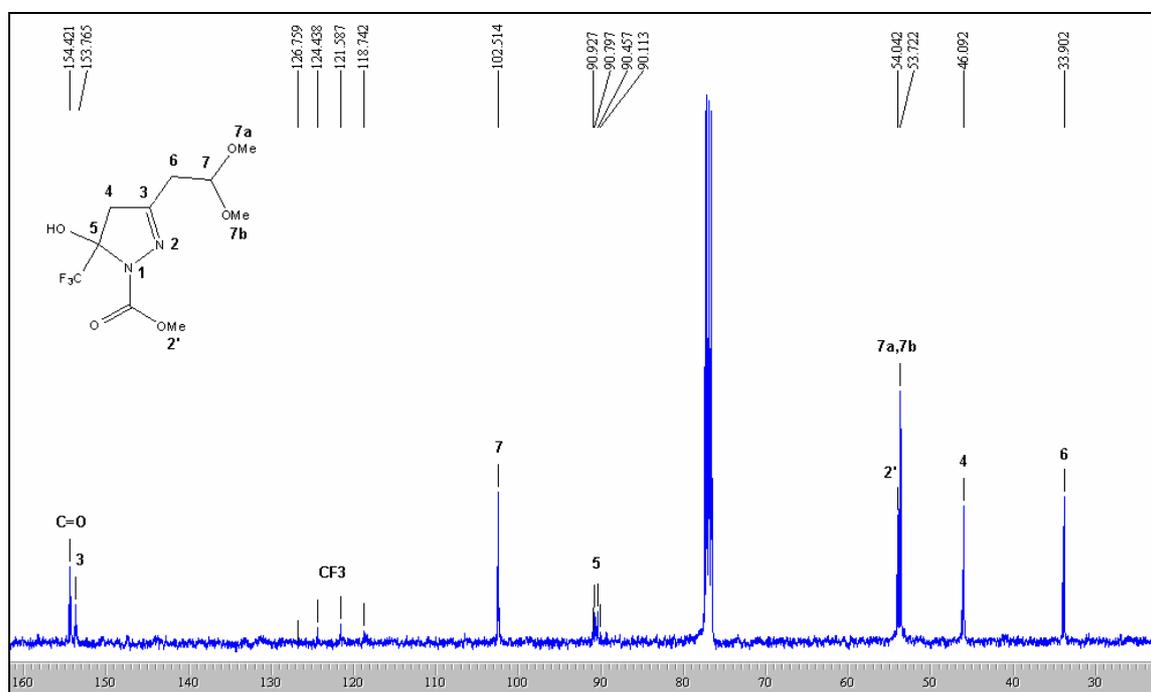
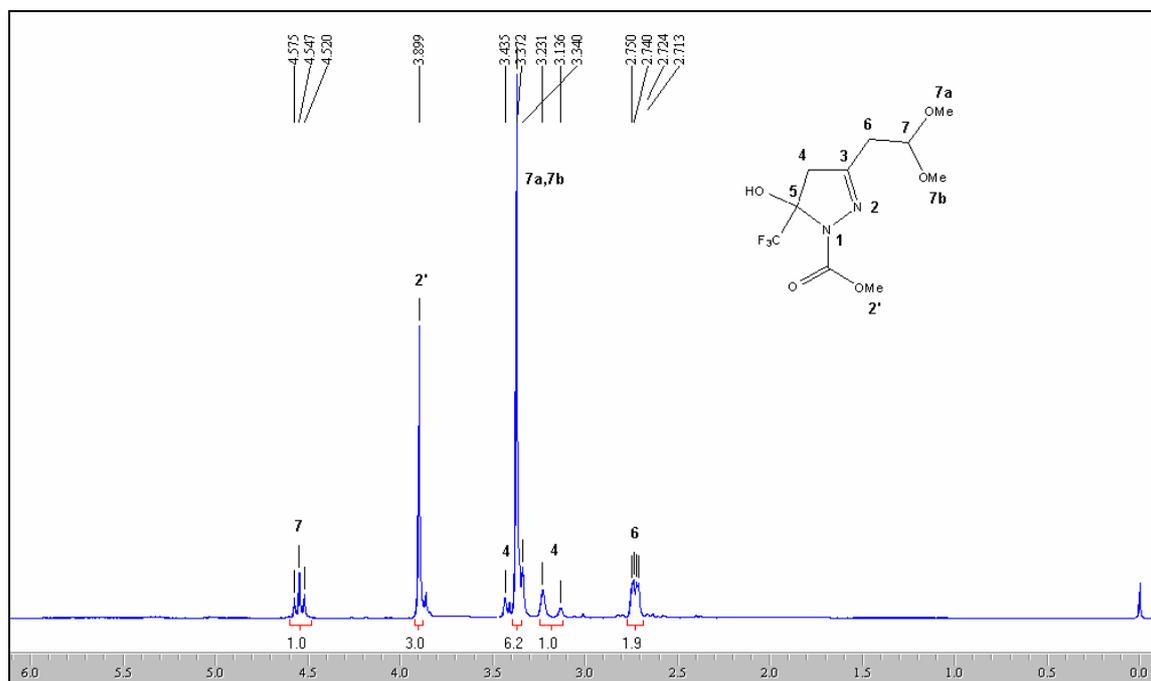
**Figura 22:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (3), em clorofórmio-  $d_1$ .



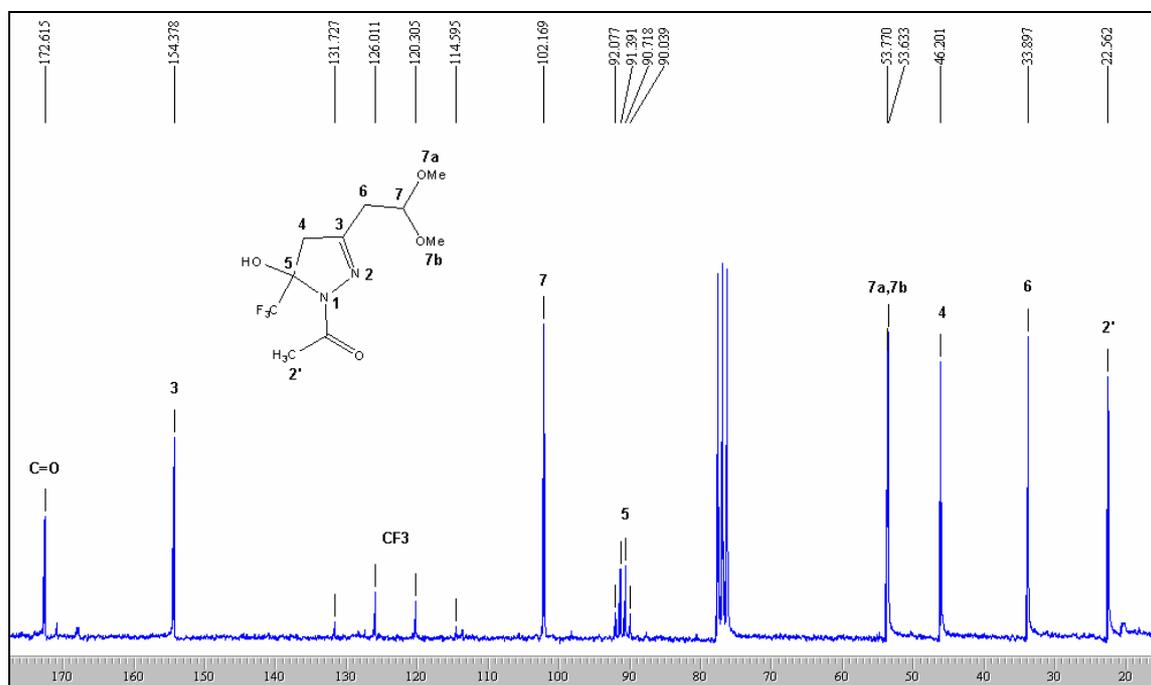
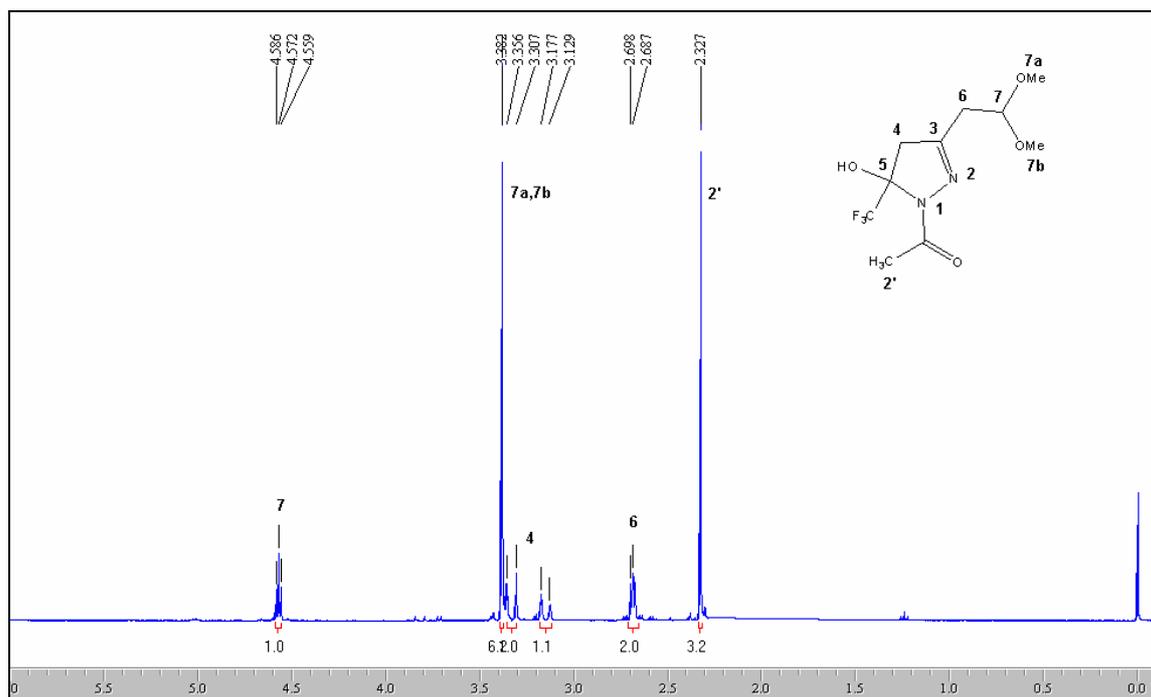
**Figura 23:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**4a**), em dimetilsulfóxido- $d_6$ .



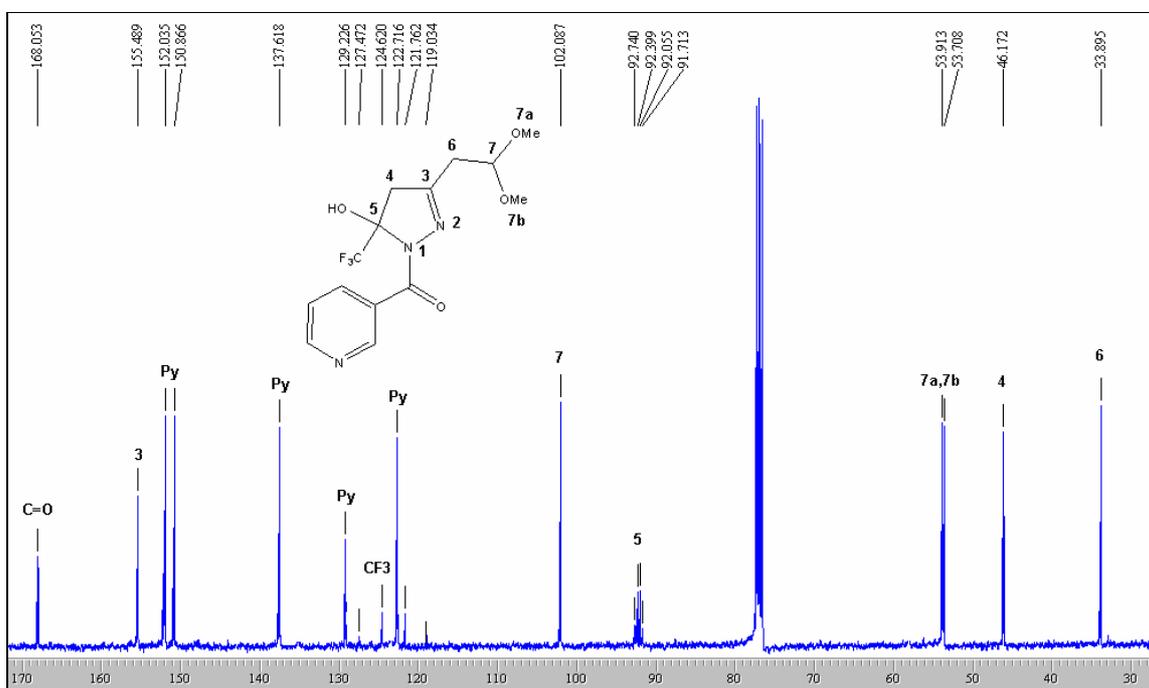
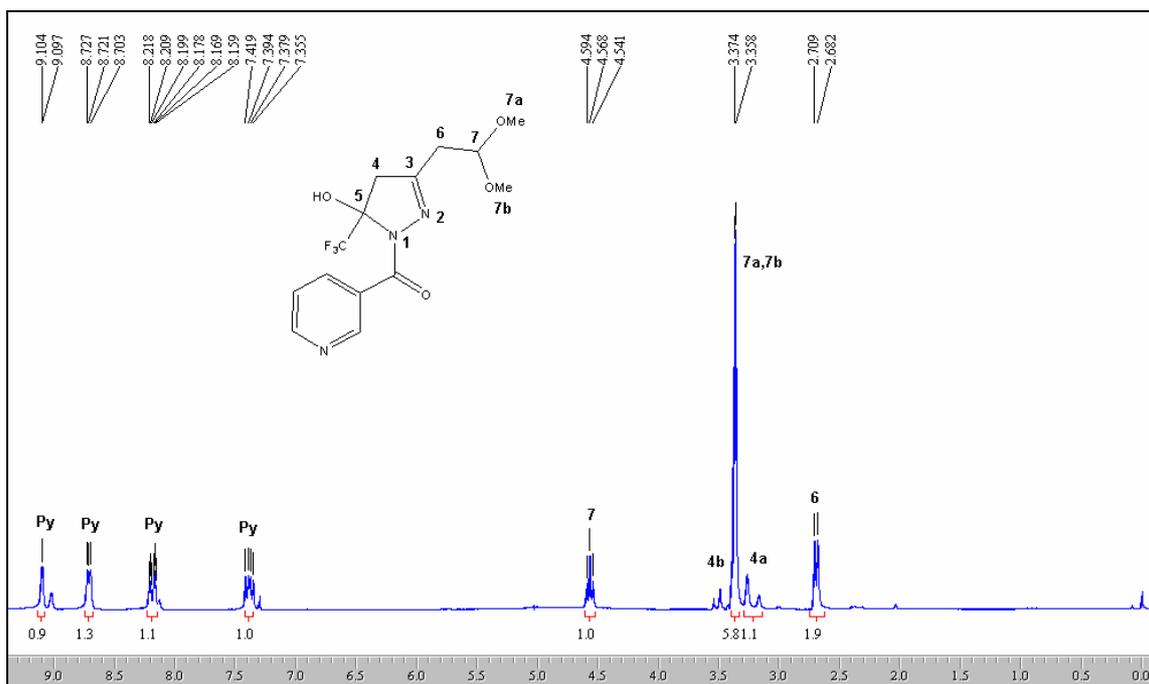
**Figura 24:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-(pentafluorfenil)pirazol (**4b**), em clorofórmio- $d_1$ .



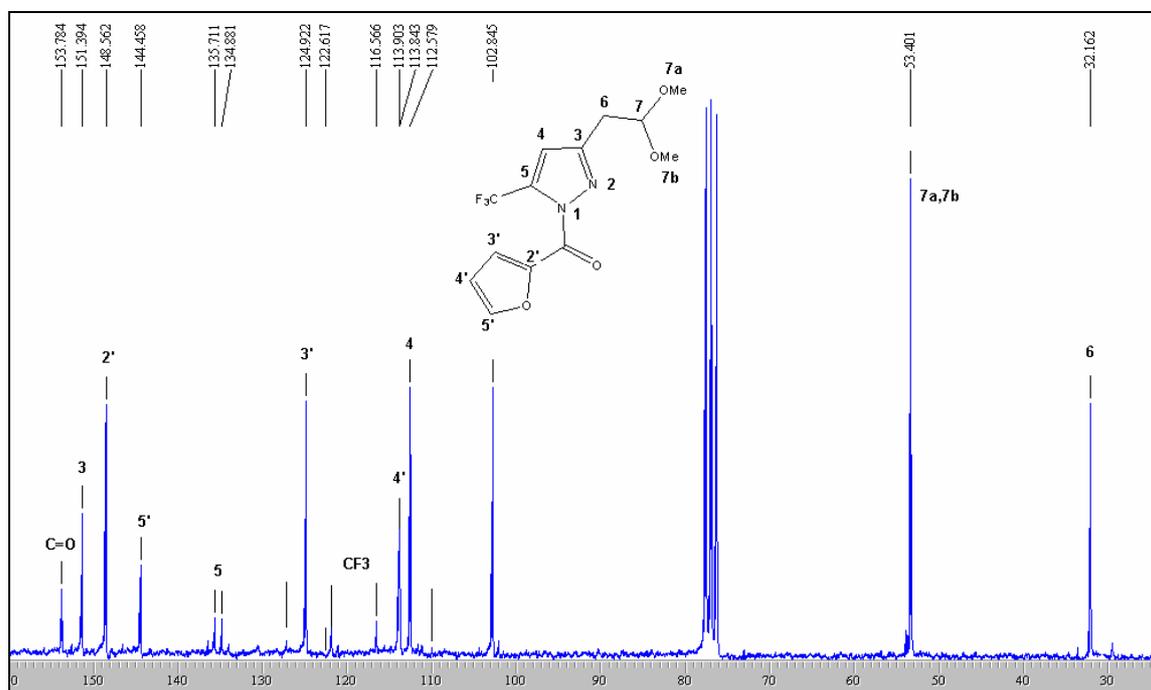
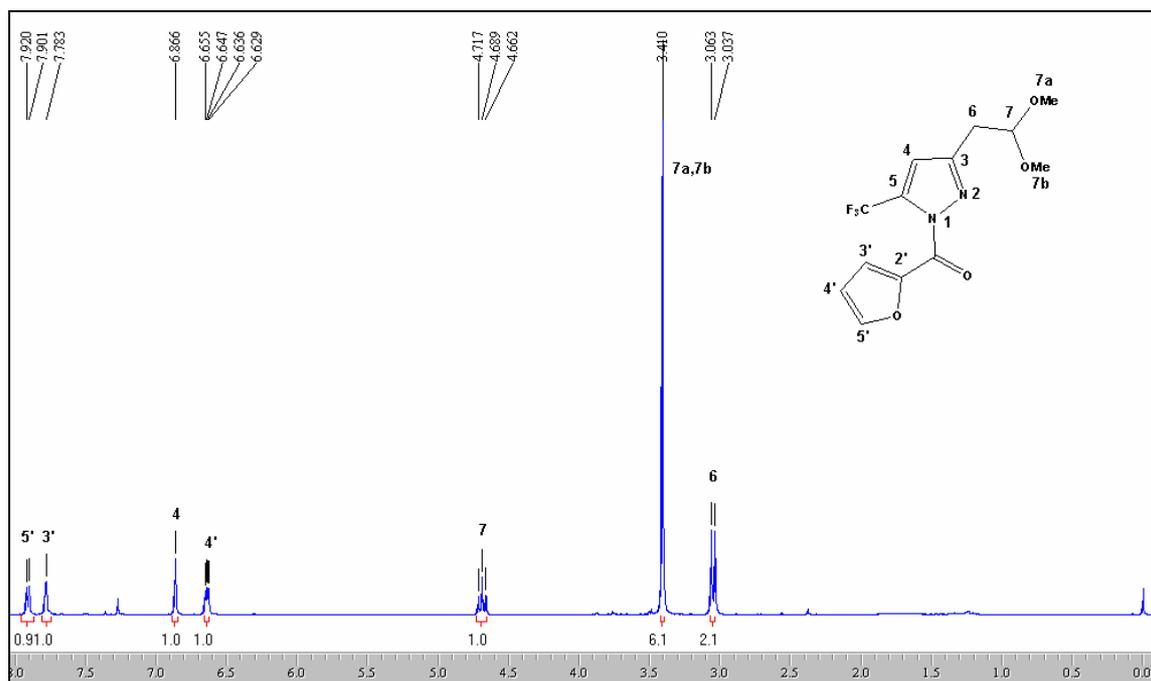
**Figura 25:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol (**4c**), em clorofórmio- $d_1$ .



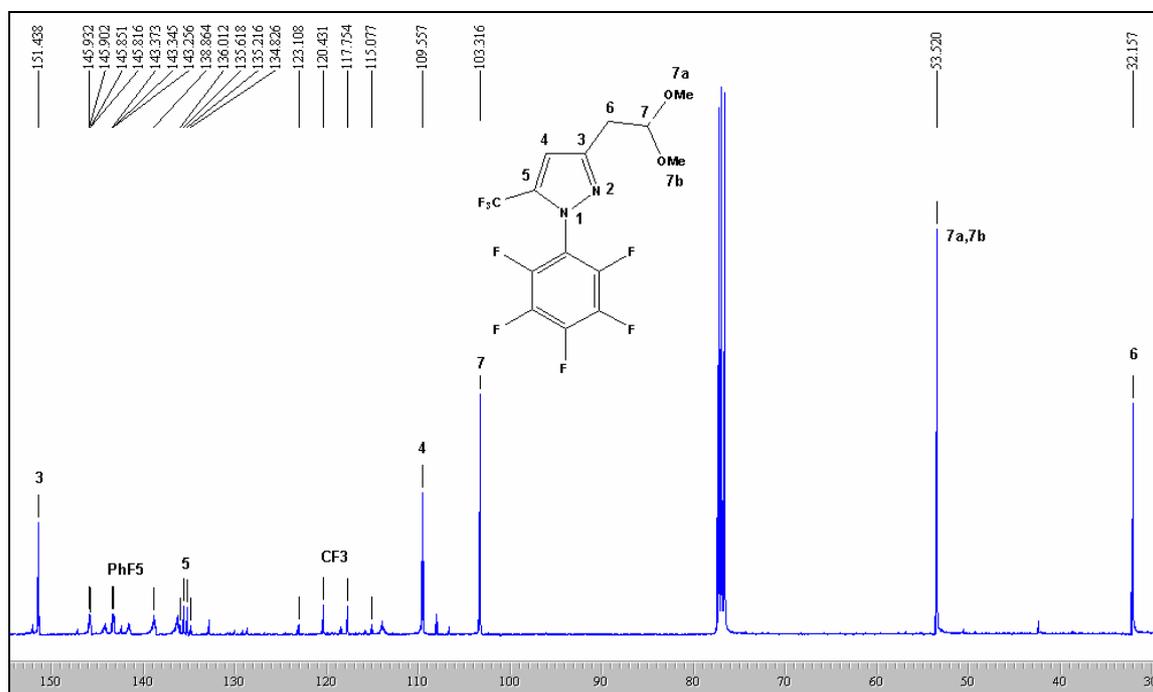
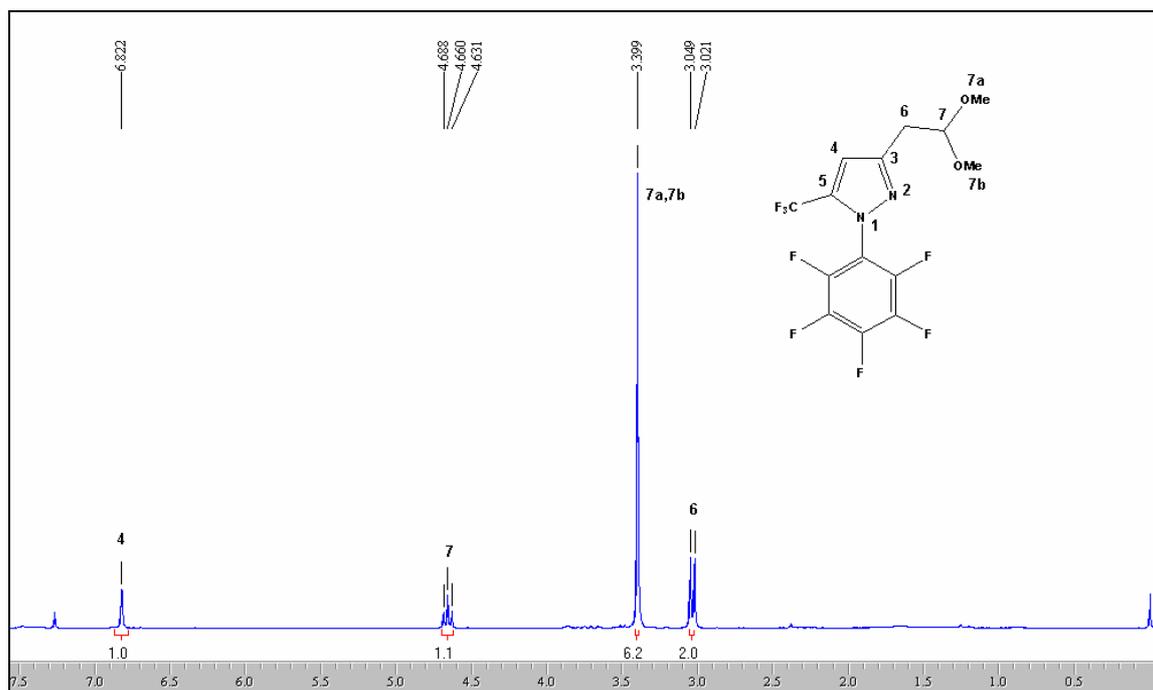
**Figura 26:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-acetilpirazol (**4d**), em clorofórmio- $d_1$ .



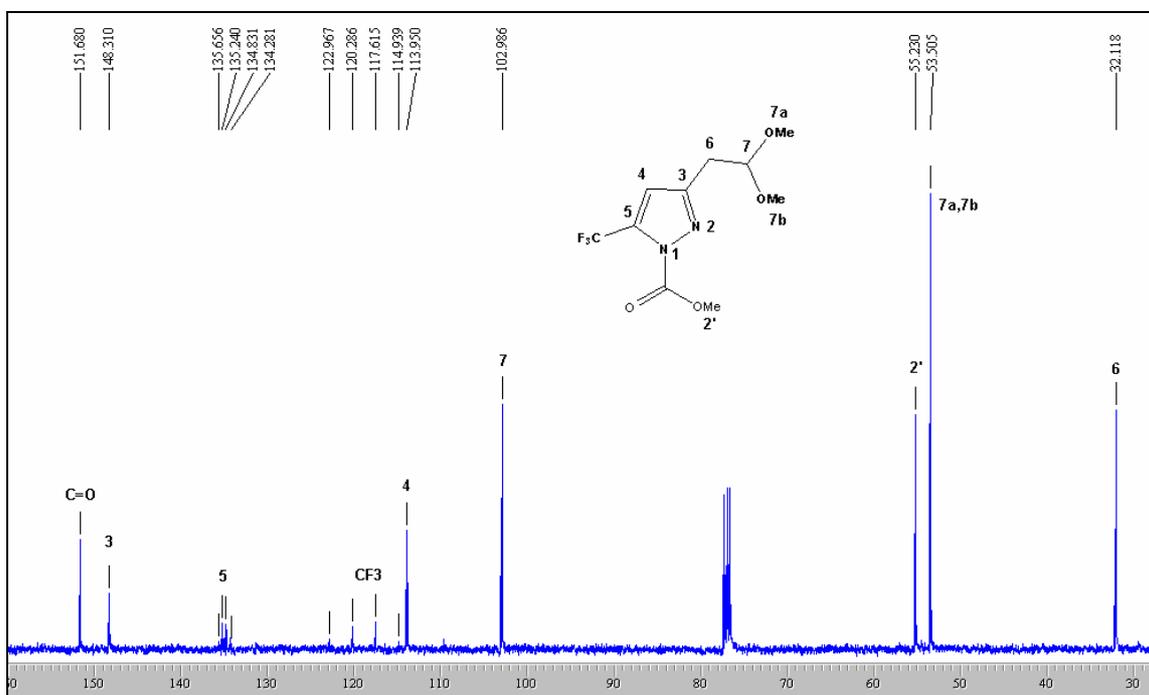
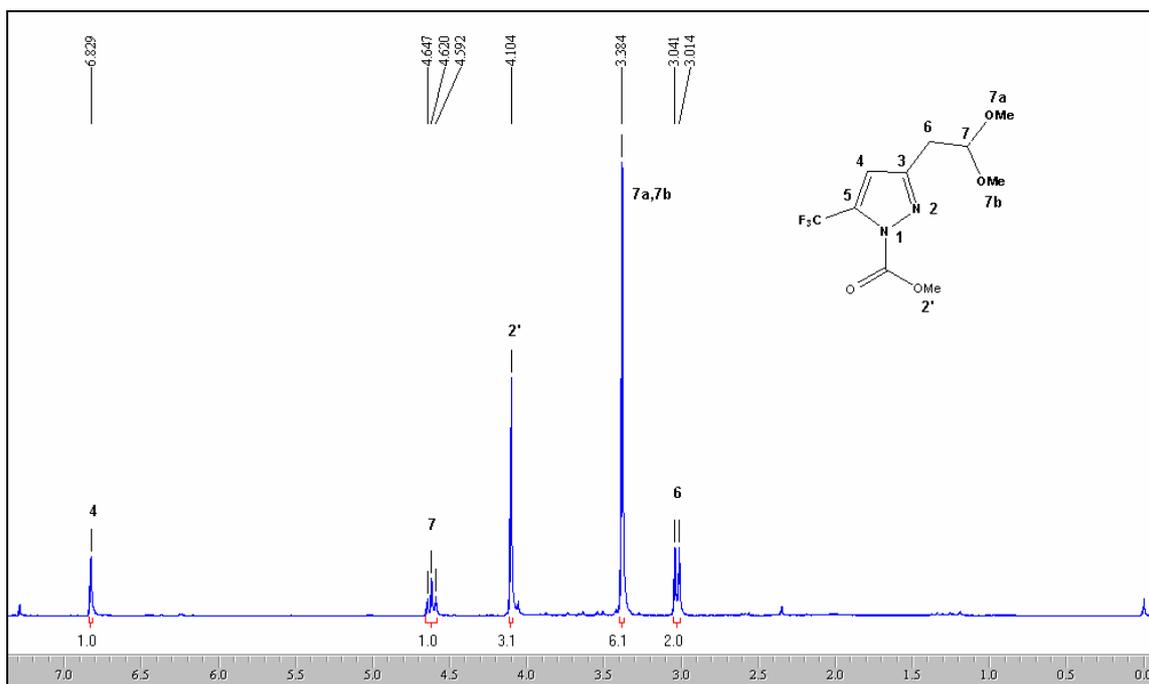
**Figura 27:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-nicotinoilpirazol (**4e**), em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.



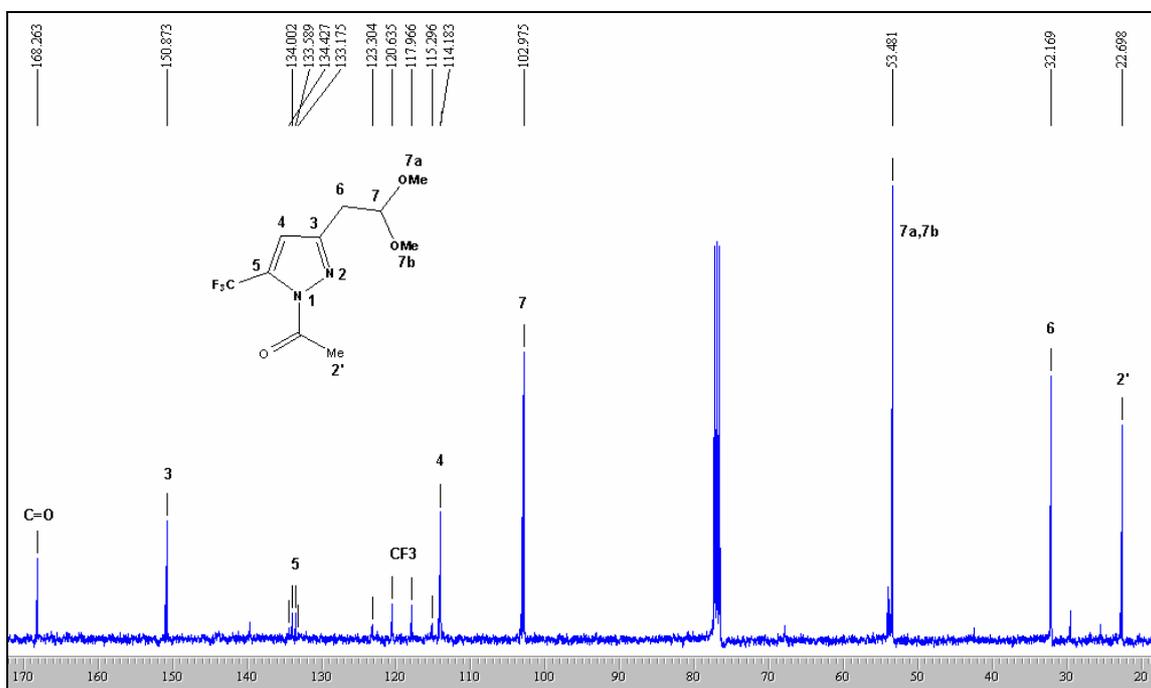
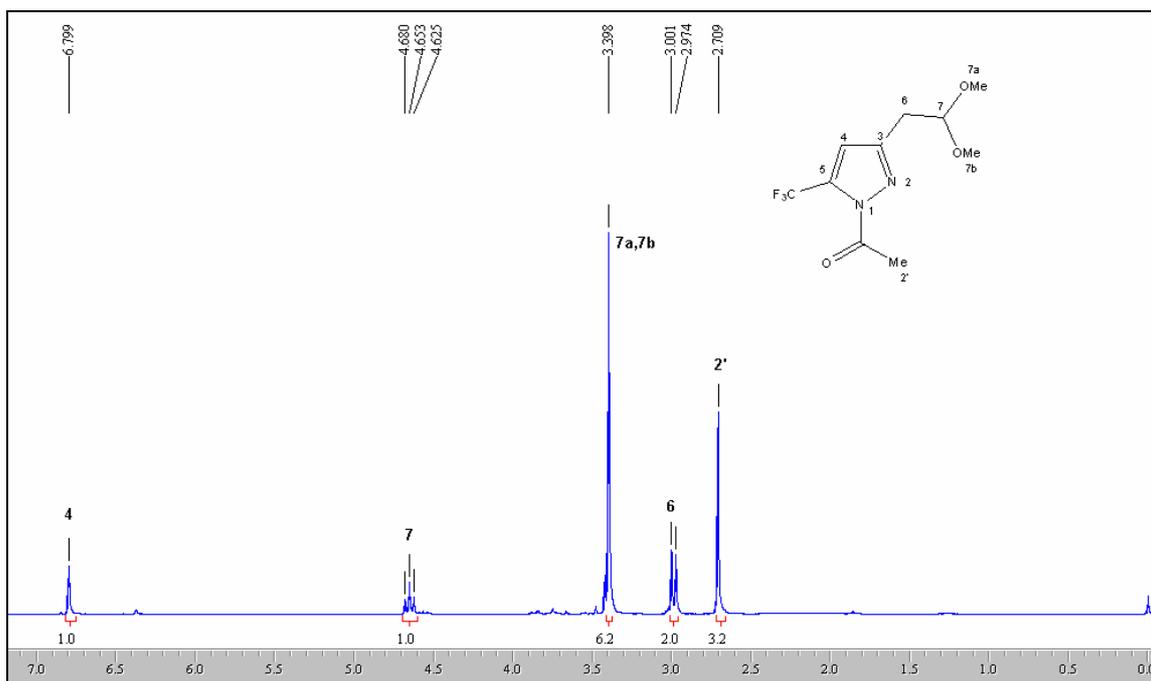
**Figura 28:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**), em clorofórmio- d<sub>1</sub>.



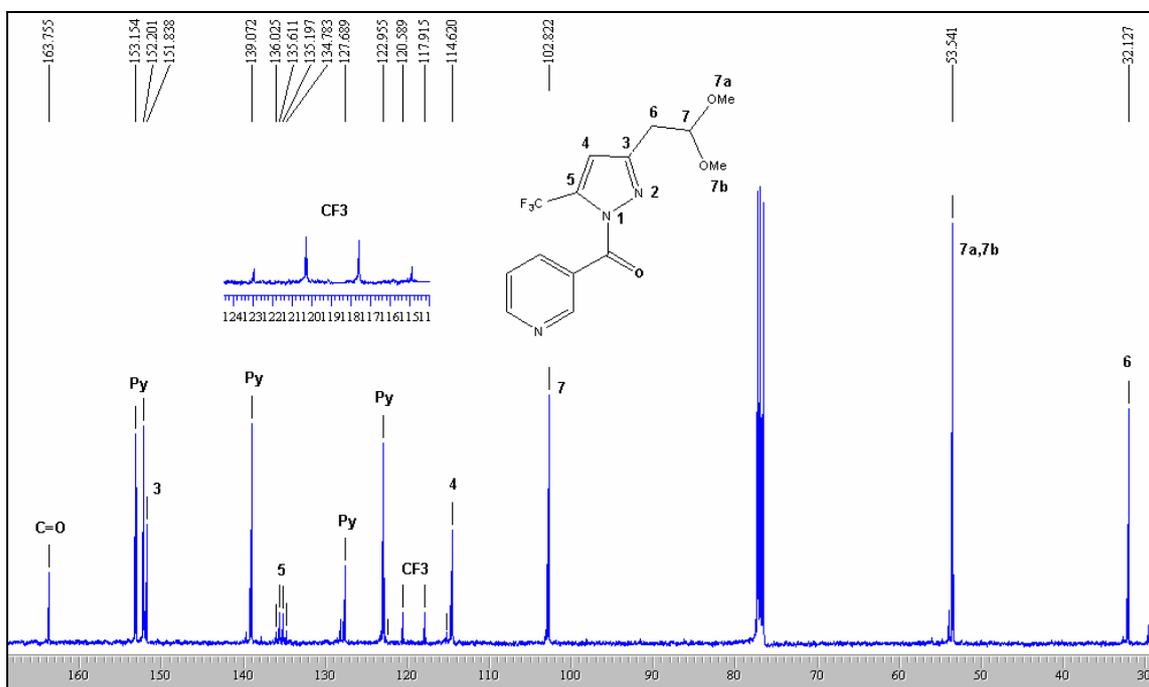
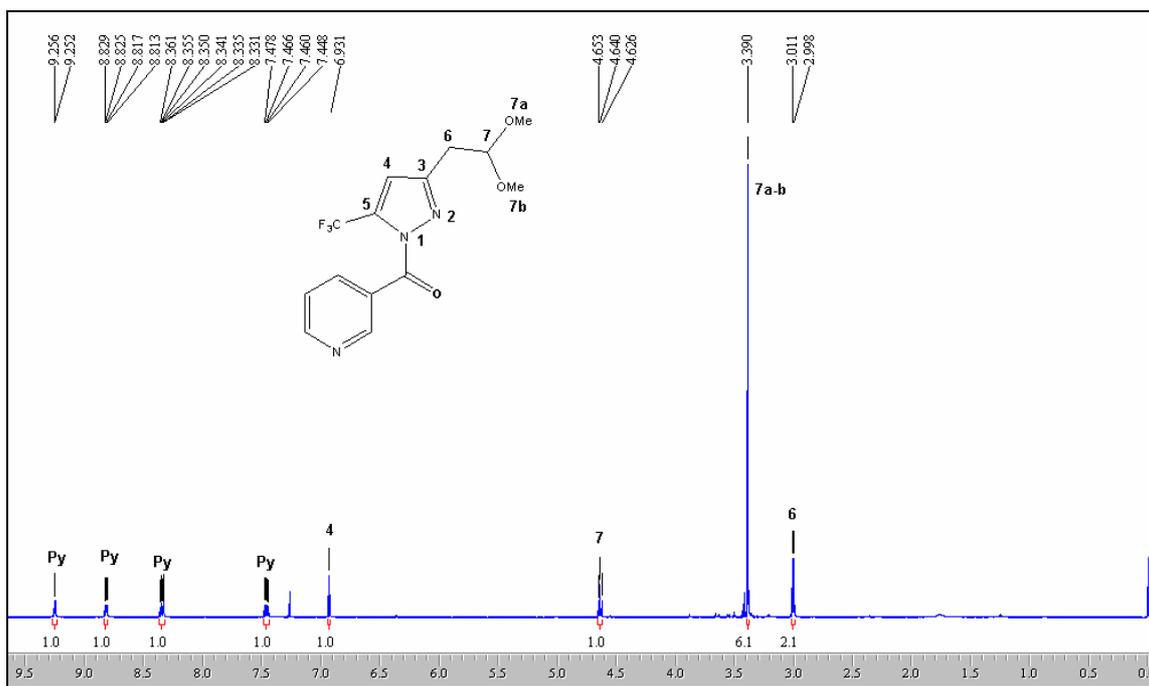
**Figura 29:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1H-1-(pentafluorfenil)pirazol (**5b**), em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.



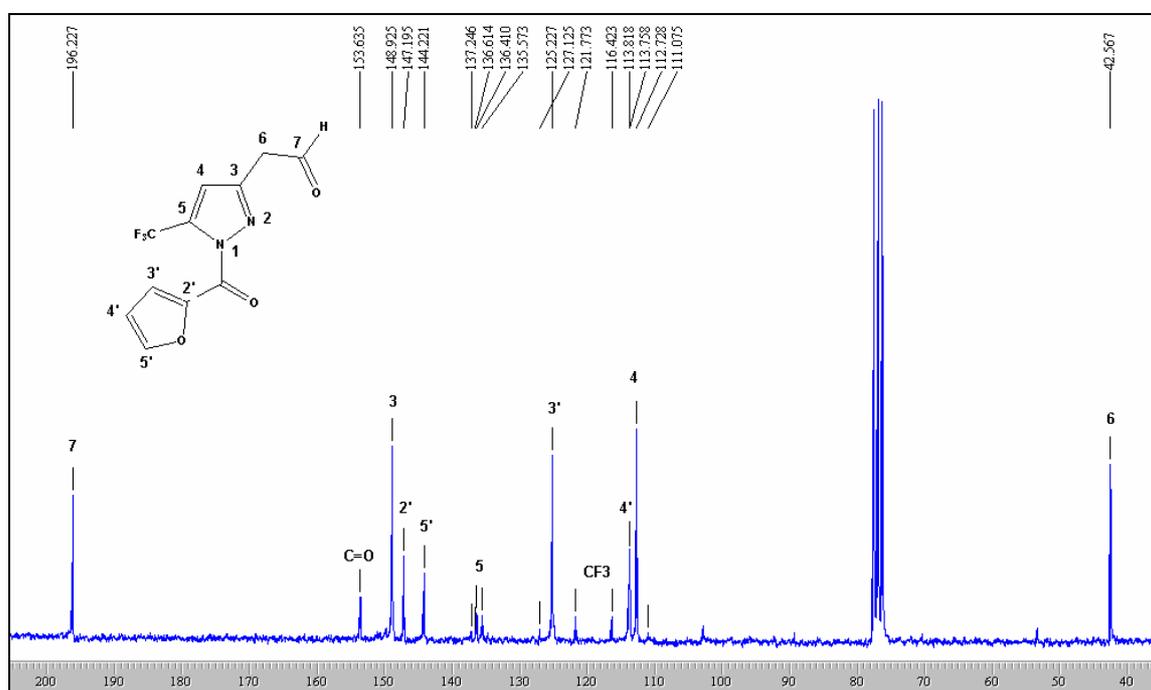
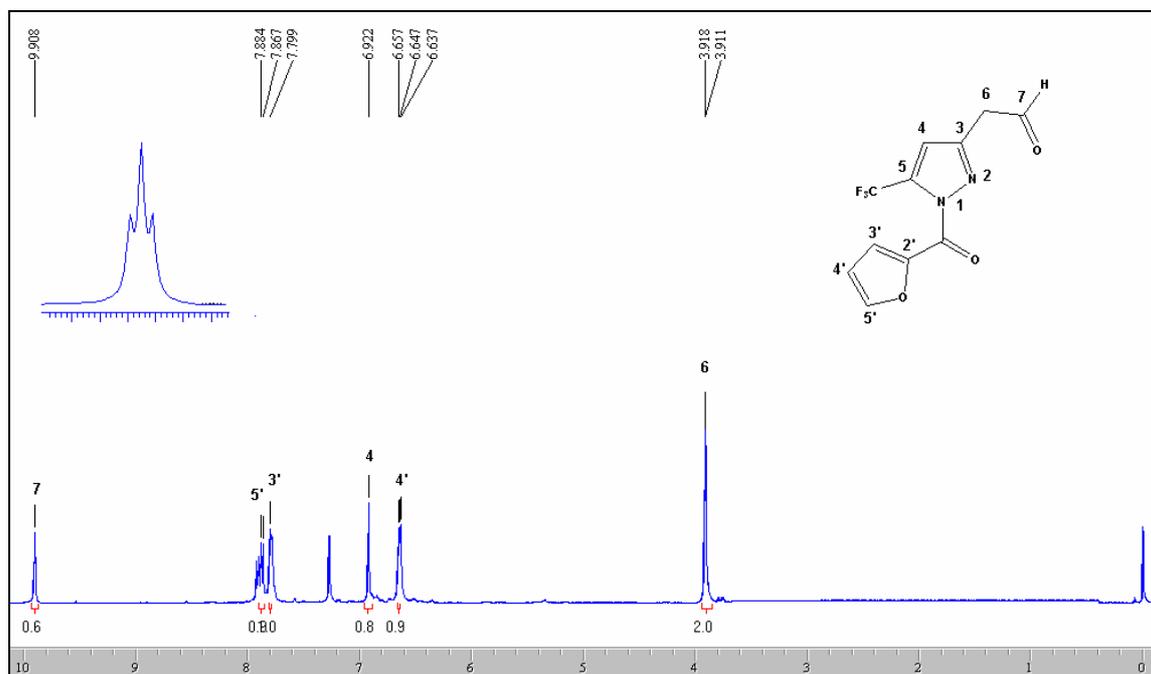
**Figura 30:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1*H*-1-carboximetilpirazol (**5c**), em clorofórmio- $d_1$ .



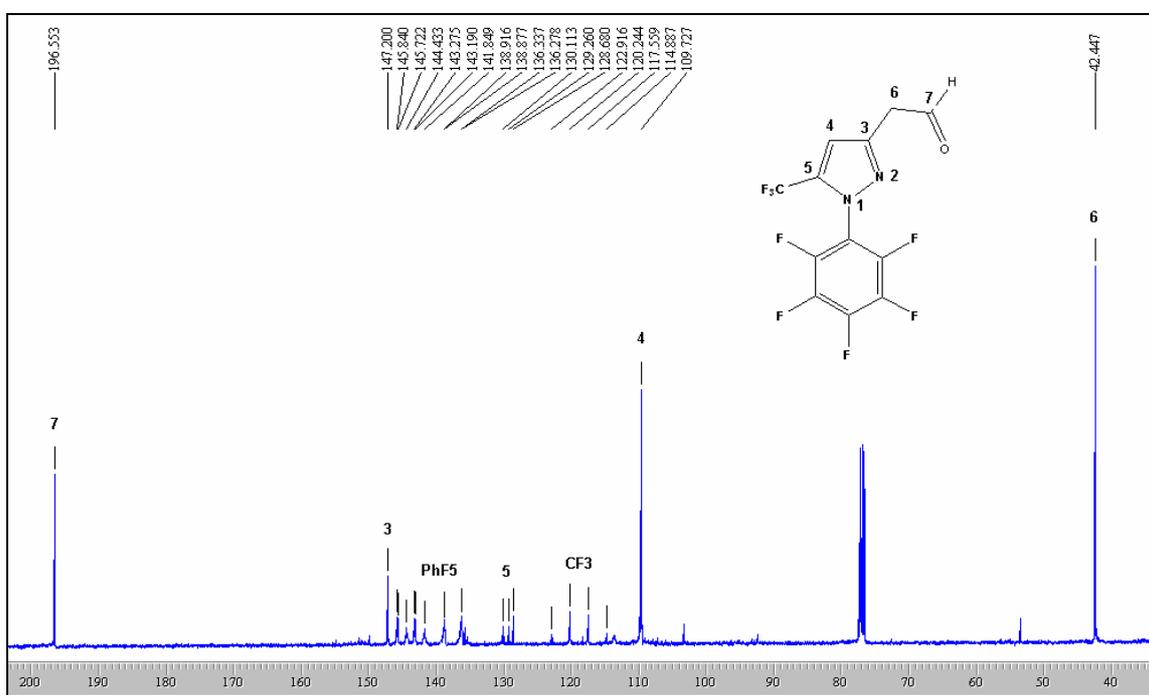
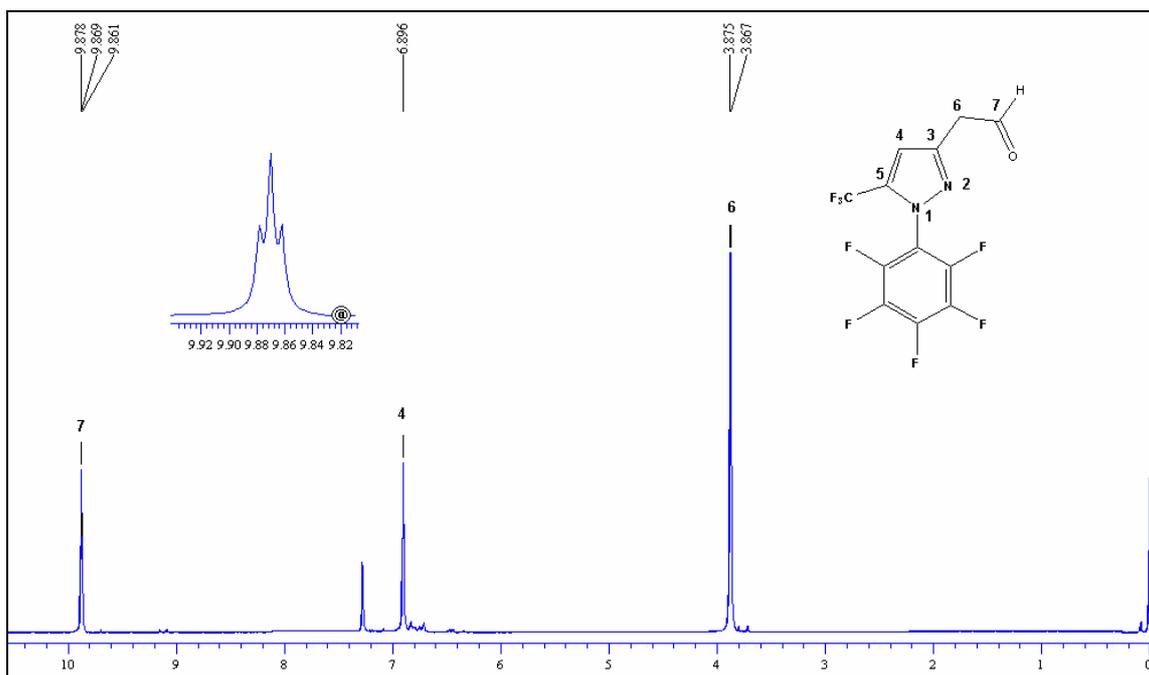
**Figura 31:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1*H*-1-acetilpirazol (**5d**), em clorofórmio- $d_1$ .



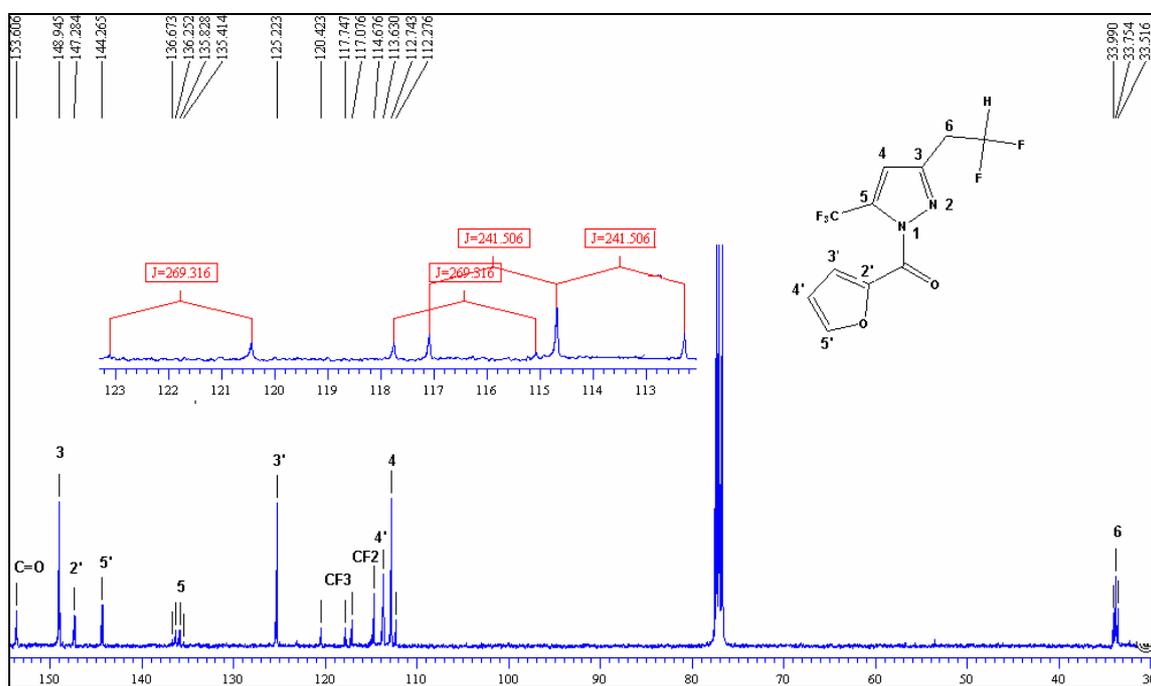
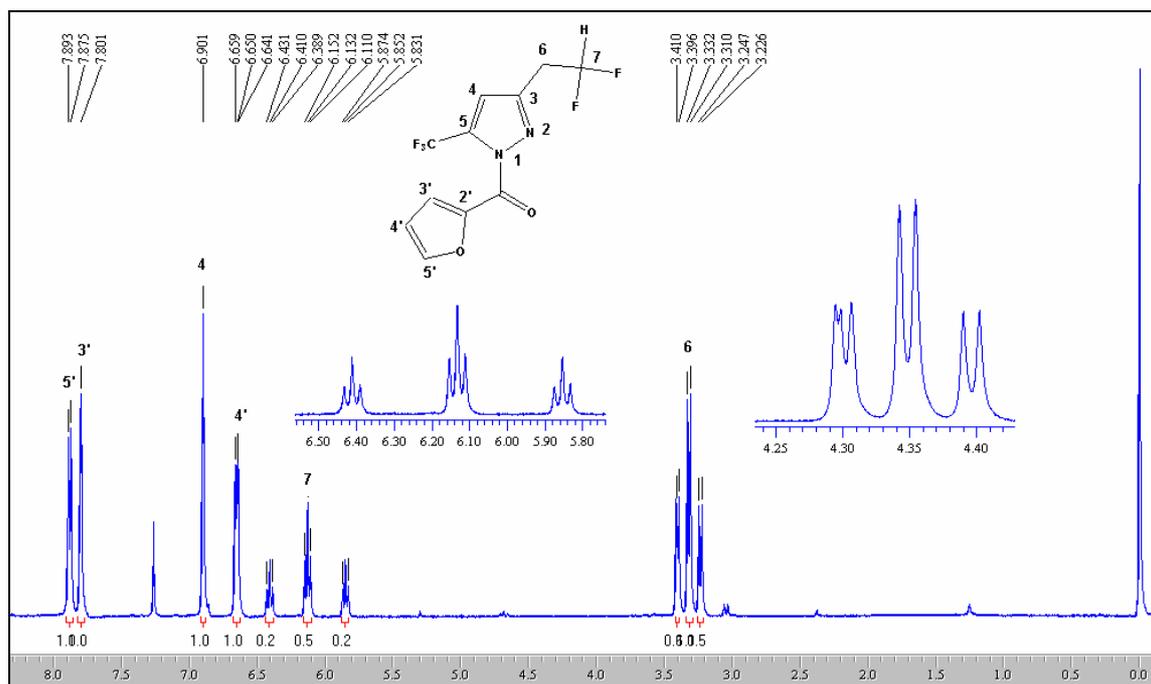
**Figura 32:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-1H-1-nicotinoilpirazol (**5e**), em clorofórmio- $d_1$ .



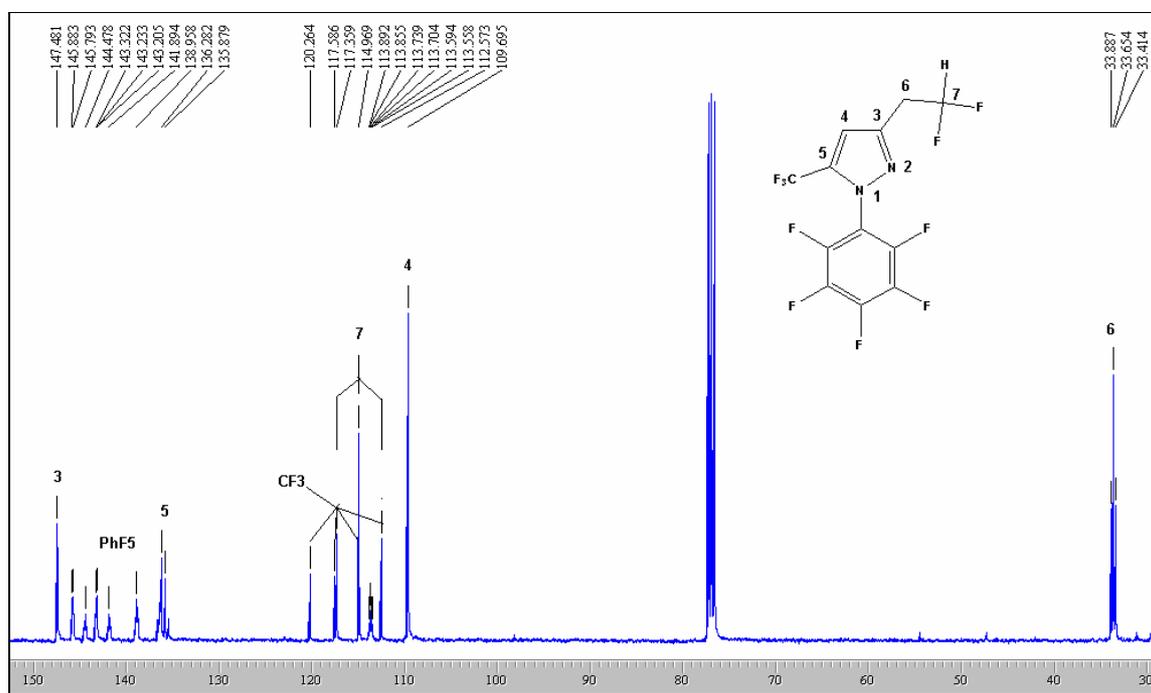
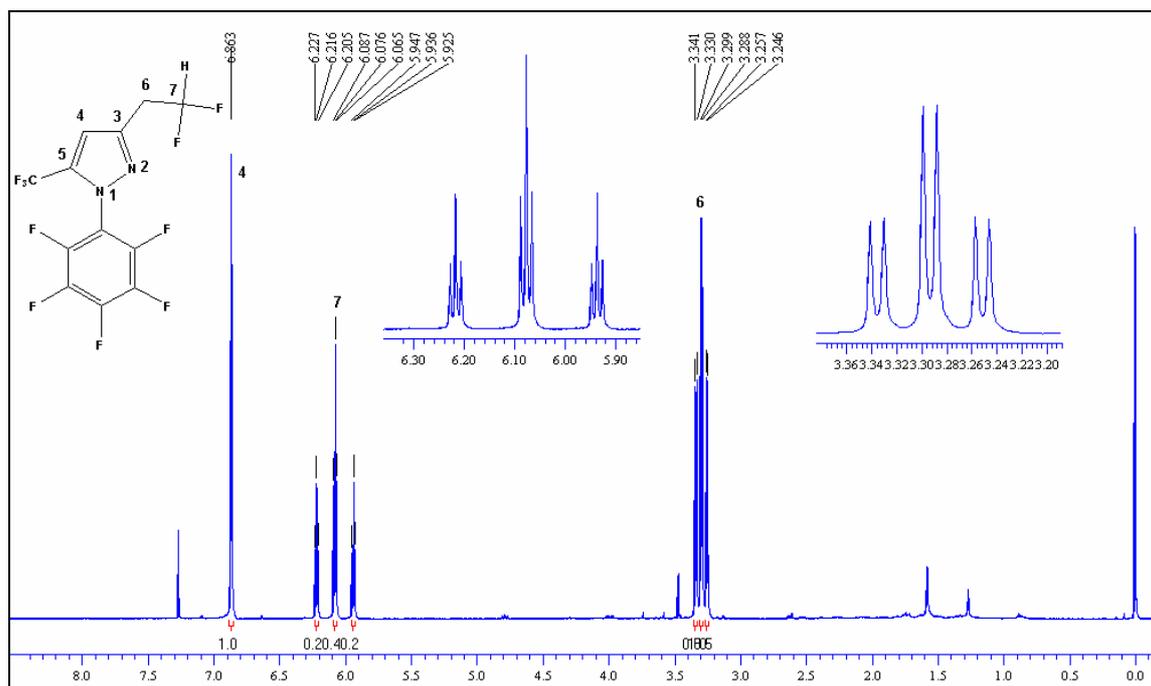
**Figura 33:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6a**), em clorofórmio- $d_1$ .



**Figura 34:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(formilmetil)-5-trifluorometil-1*H*-1-(pentafluorfenil)pirazol (**6b**), em clorofórmio- $d_1$ .



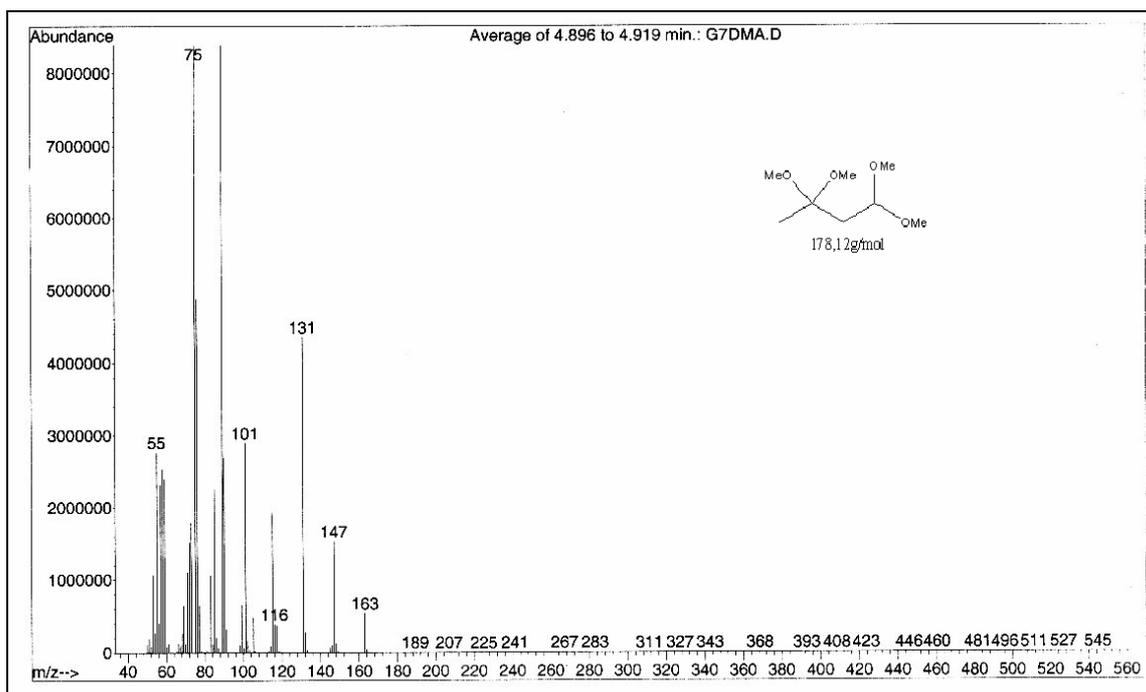
**Figura 35:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluorometil-1-(2-furanoil)-1H-pirazol (7a), em clorofórmio- d<sub>1</sub>.



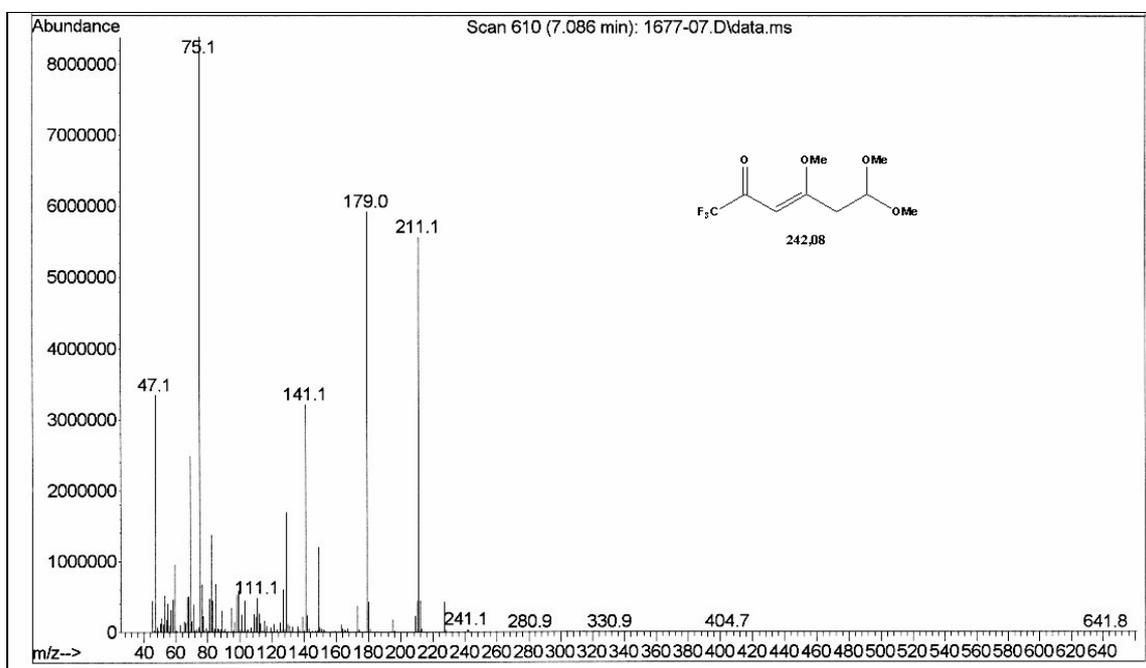
**Figura 36:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluometil-1-(pentafluorofenil)-1H-pirazol (7b), em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.

## **8. ANEXO II**

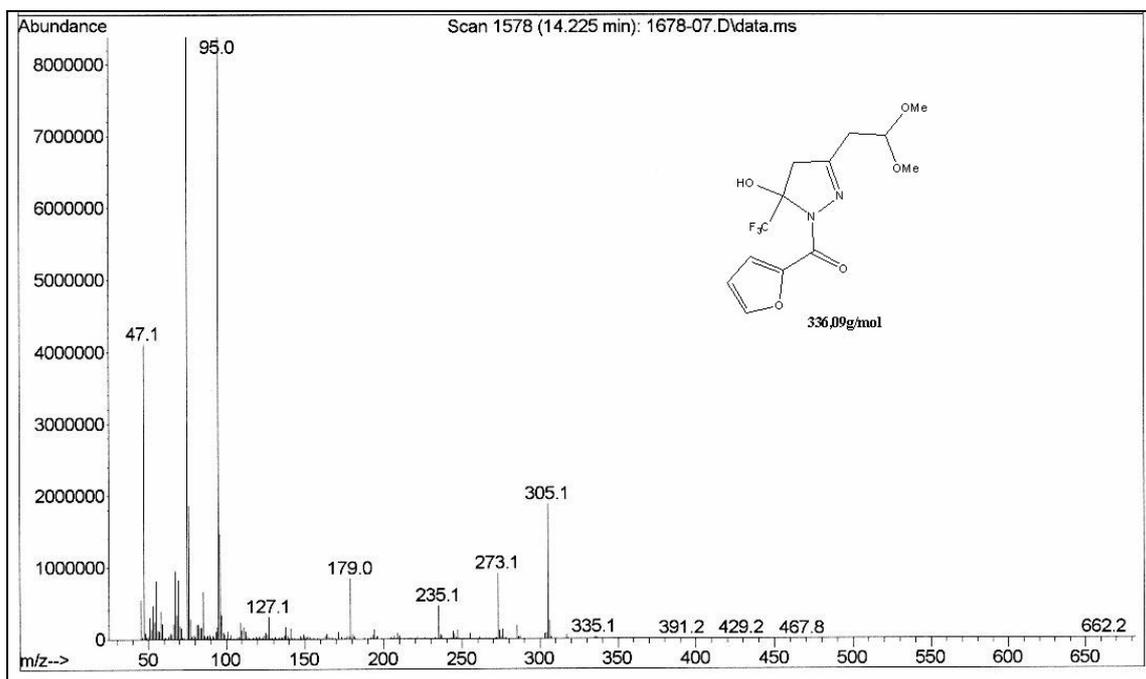
**Espectros de MASSAS dos compostos obtidos e citados na dissertação**



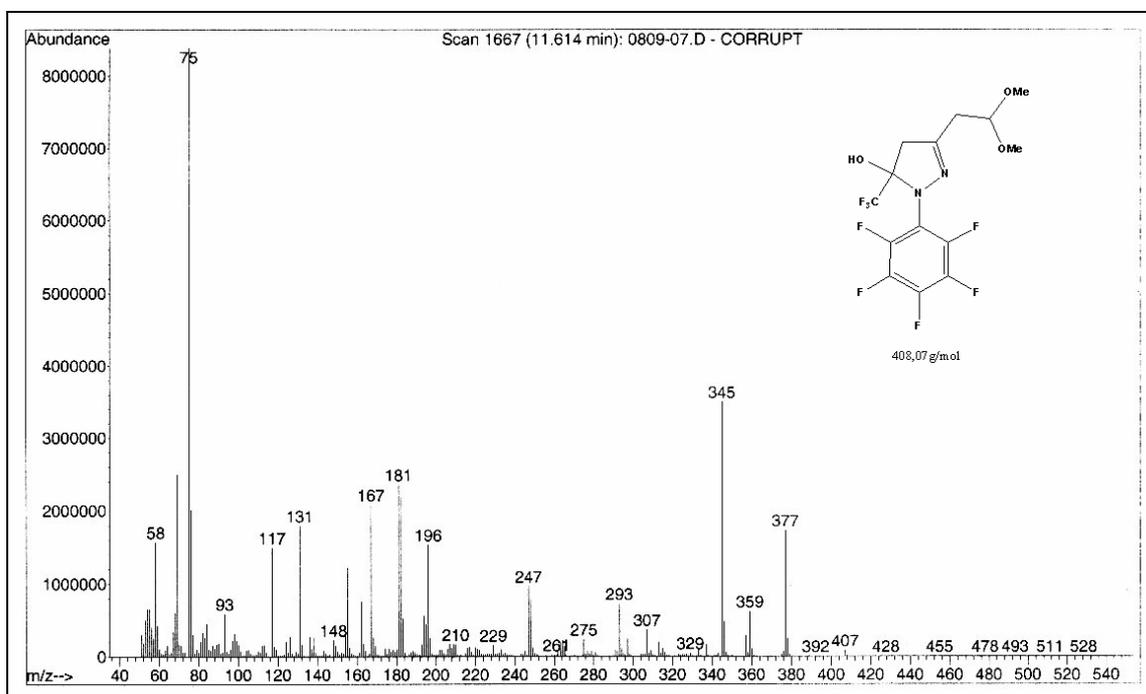
**Figura 37:** Espectro de Massas do composto 1,1,3,3-tetrametoxibutano (2)



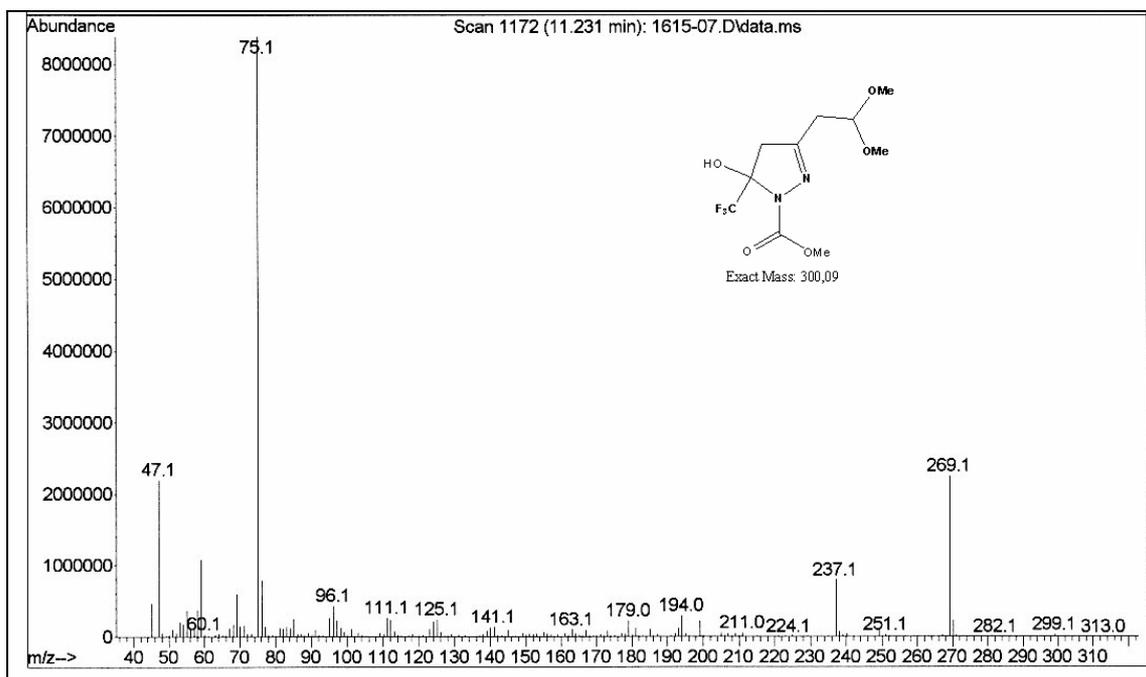
**Figura 38:** Espectro de Massas do composto 4,6,6-trimethoxy-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (3)



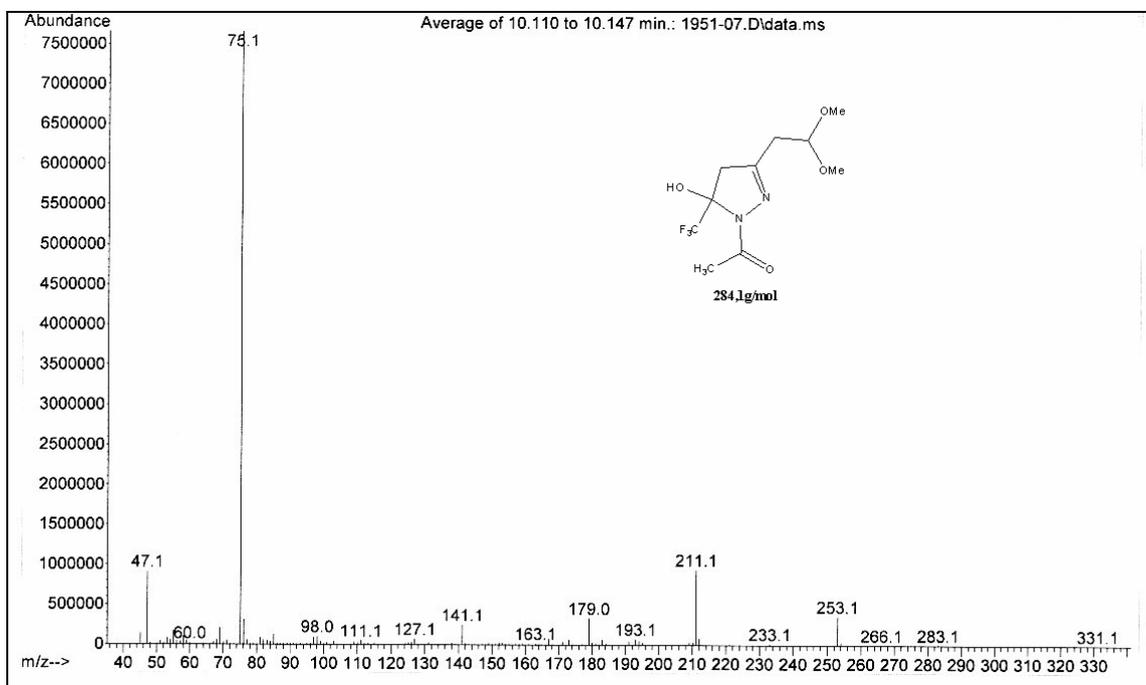
**Figura 39:** Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**4a**).



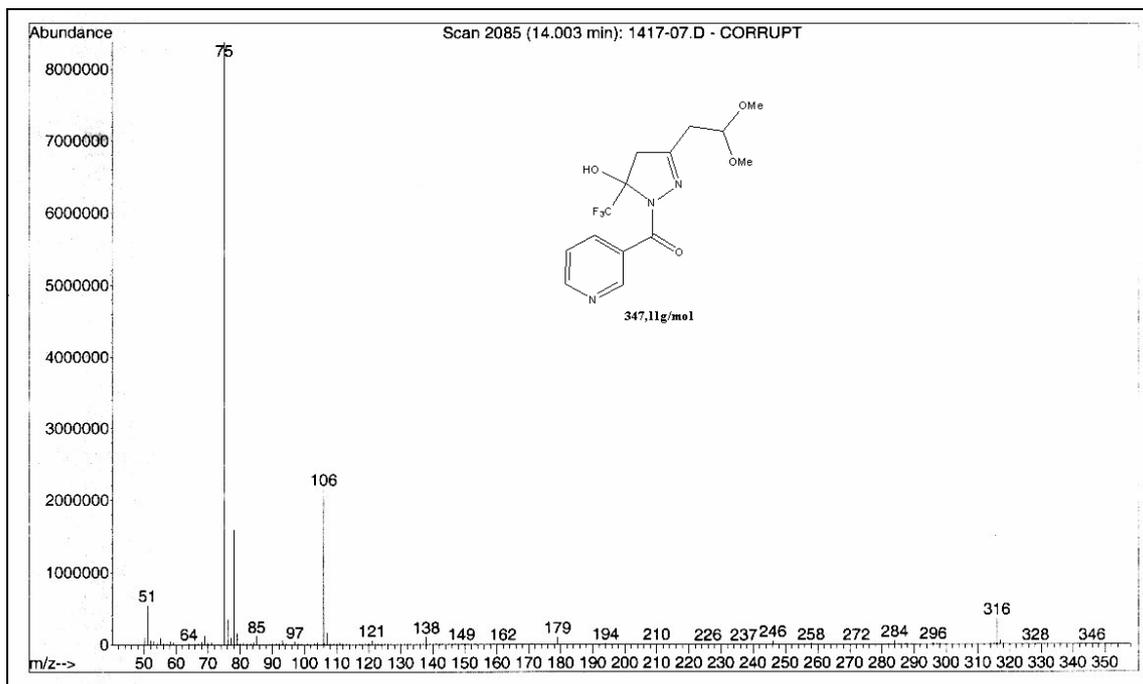
**Figura 40:** Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(pentafluorfenil)pirazol (**4b**).



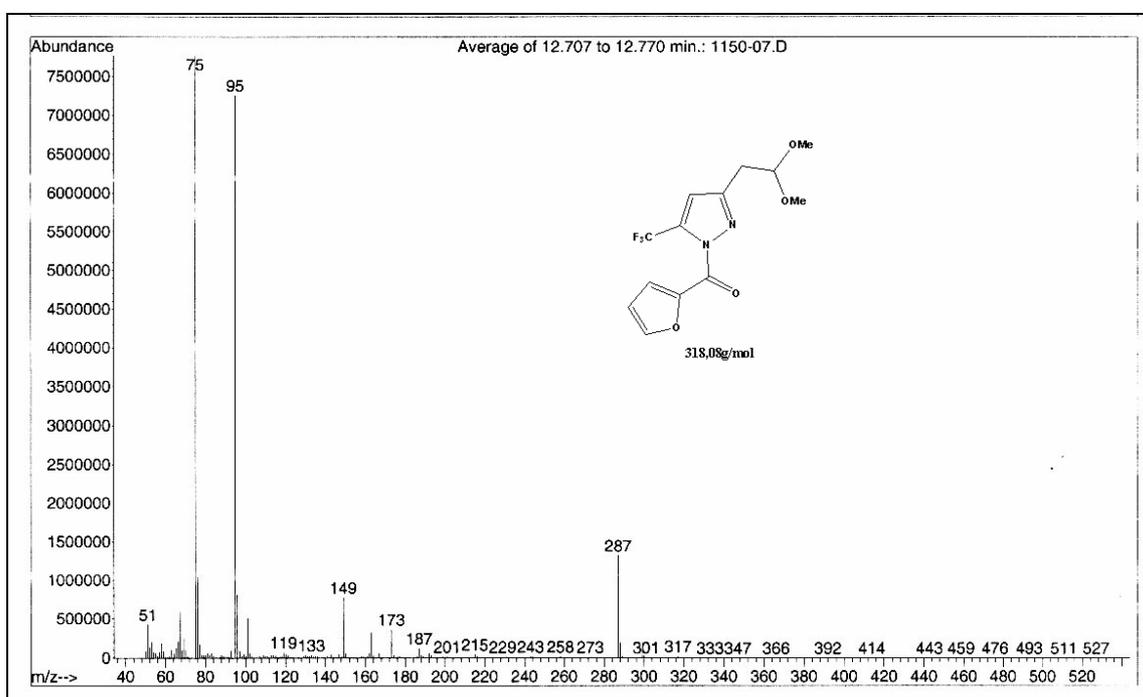
**Figura 41:** Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol (**4c**).



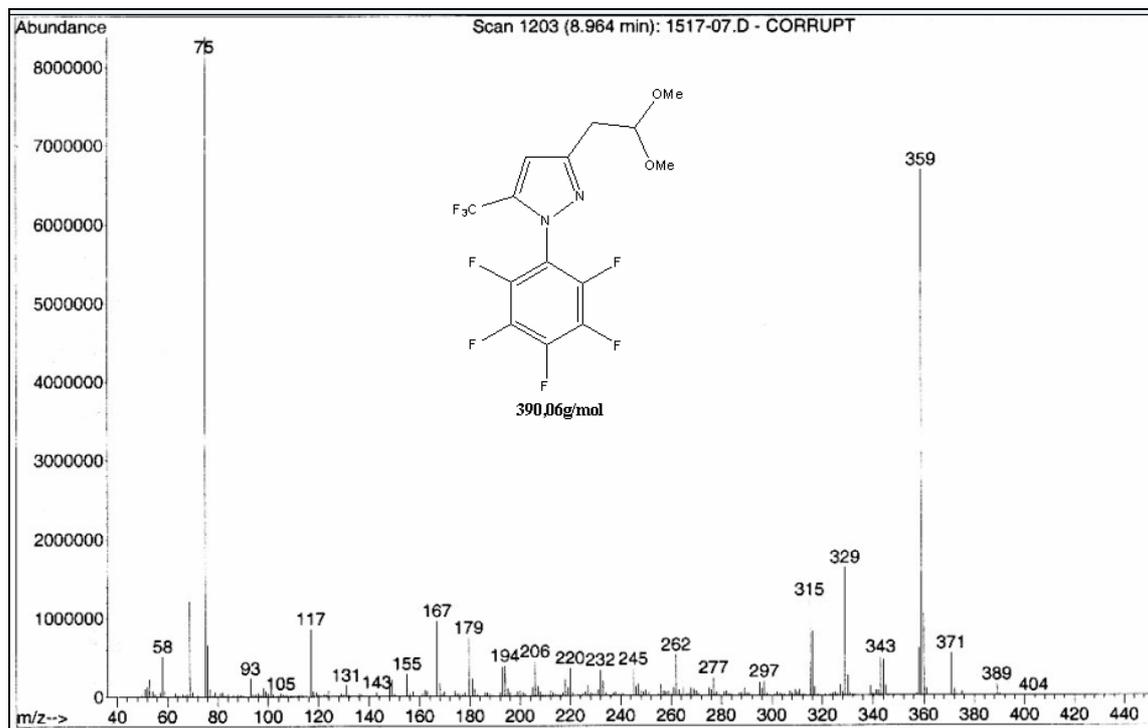
**Figura 42:** Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-acetilpirazol (**4d**).



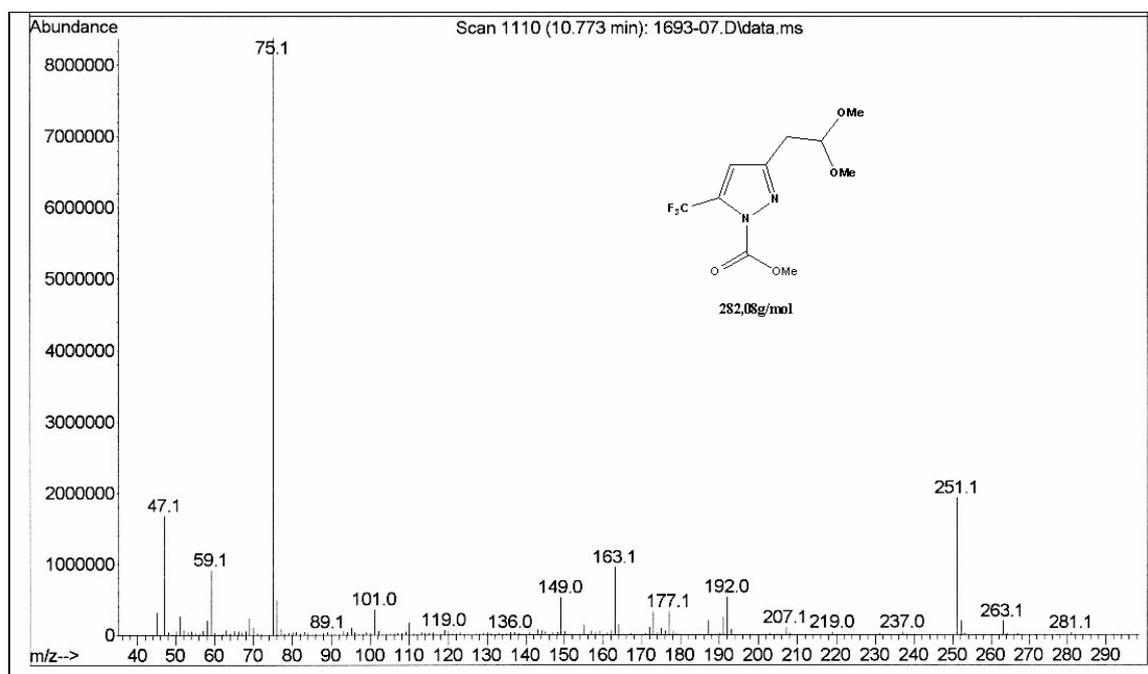
**Figura 43:** Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-nicotinoilpirazol (**4e**).



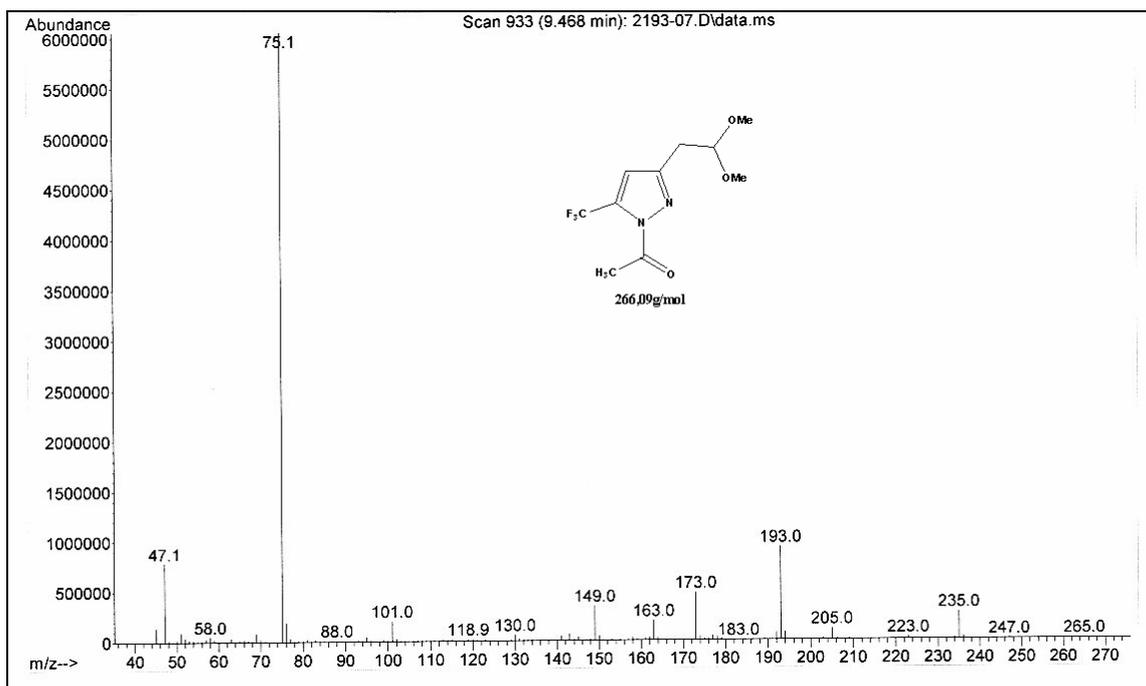
**Figura 44:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**).



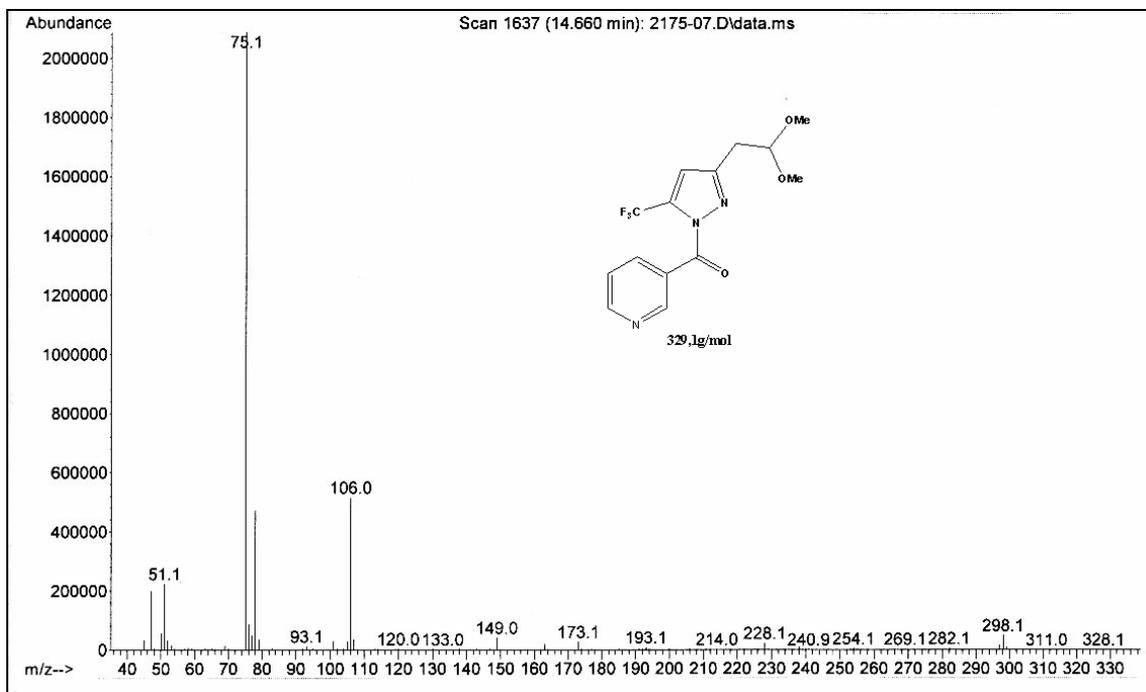
**Figura 45:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxyetan-2-il)-5-trifluorometil-1H-1-pentafluorfenilpirazol (**5b**).



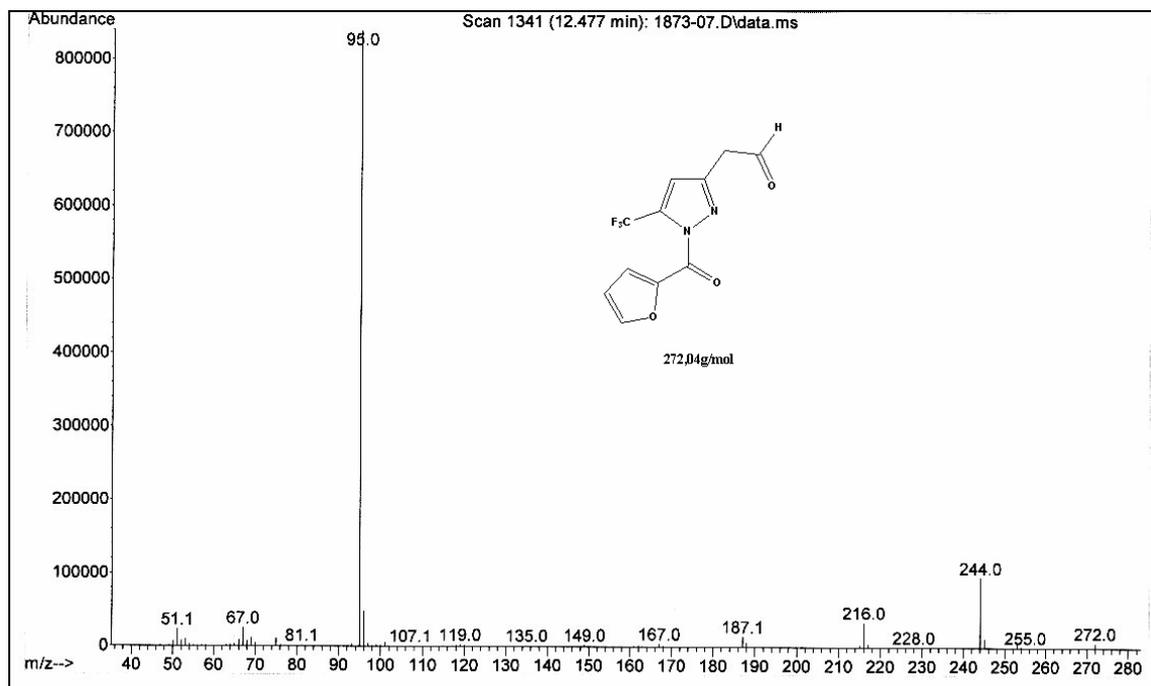
**Figura 46:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxyetan-2-il)-5-trifluorometil-1H-1-carboximetilpirazol (**5c**).



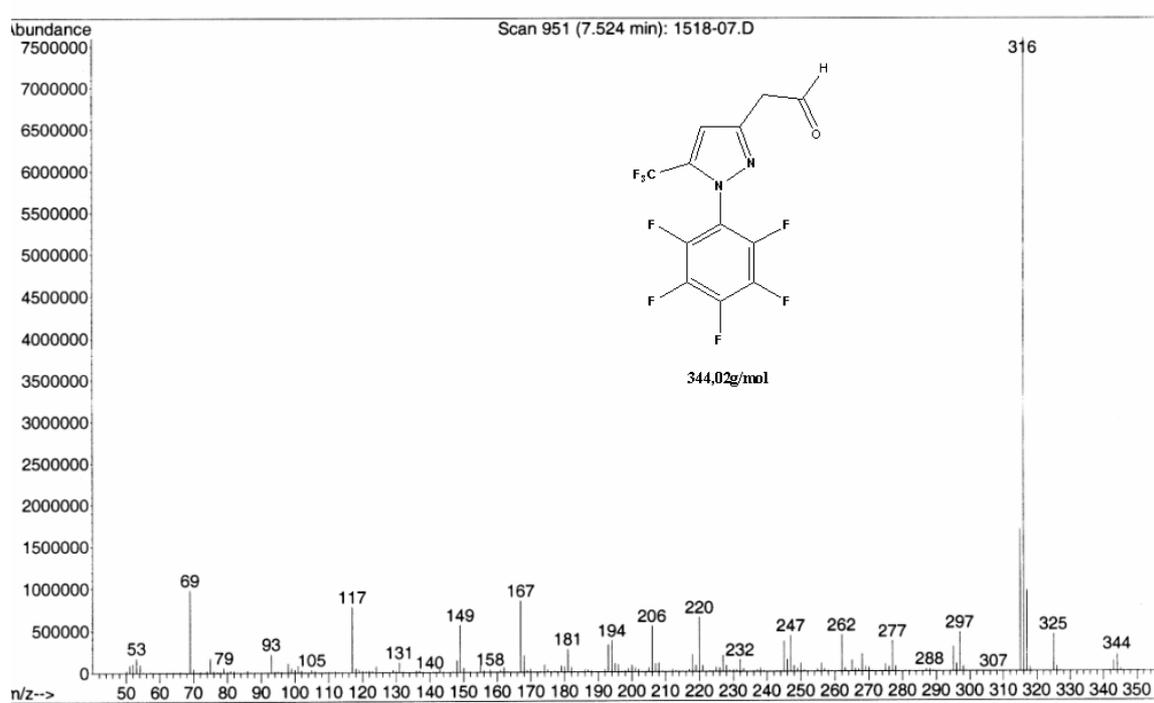
**Figura 47:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1*H*-1-acetilpirazol (**5d**).



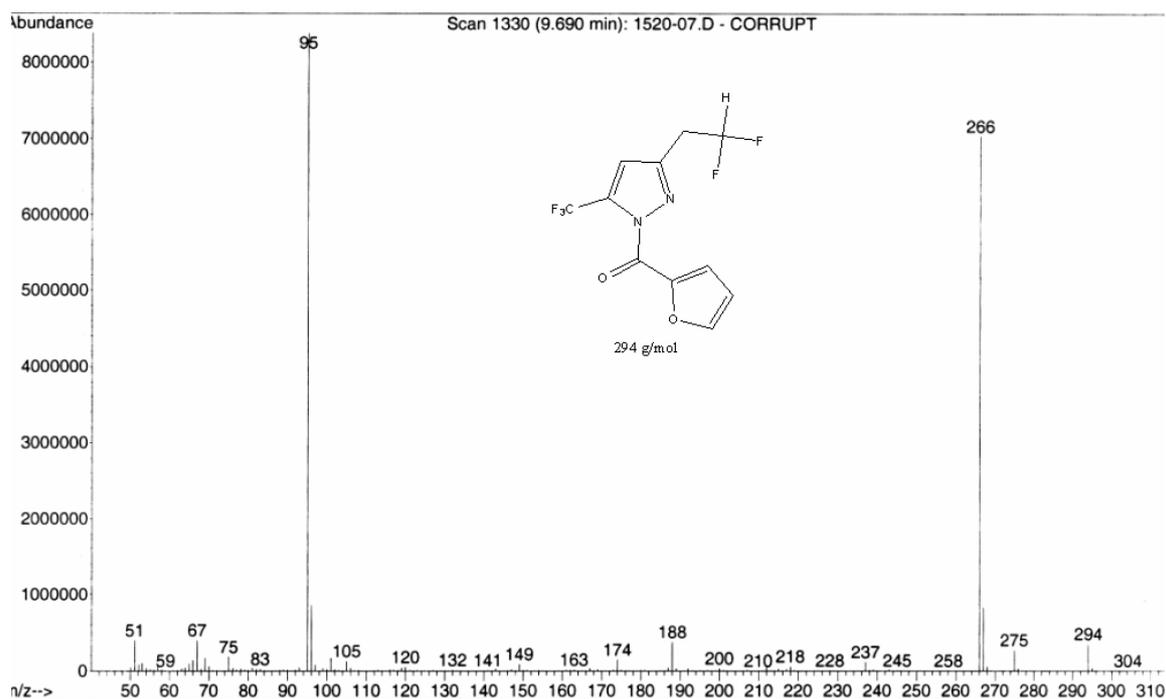
**Figura 48:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-dimetoxietan-2-il)-5-trifluormetil-1*H*-1-nicotinoilpirazol (**5e**).



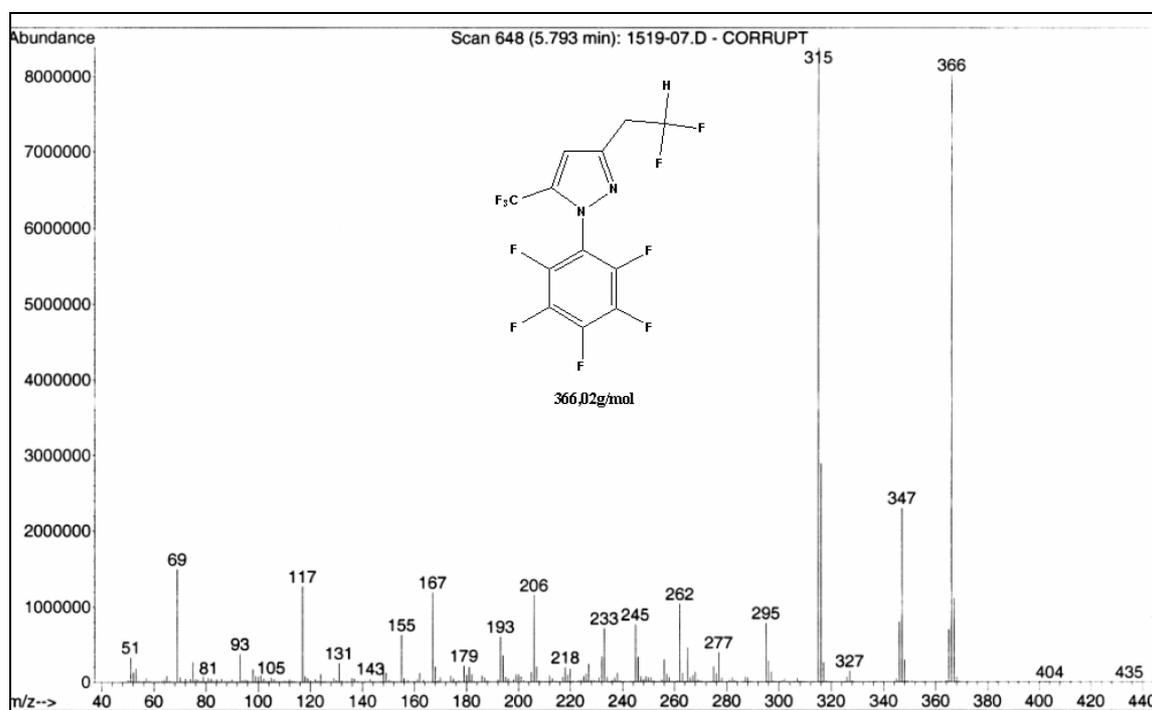
**Figura 49:** Espectro de Massas do composto 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6a**).



**Figura 50:** Espectro de Massas do composto 3-(formilmetil)-5-trifluormetil-1H-1-pentafluorfenilpirazol (**6b**).



**Figura 51:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(2-furanoil)-1*H*-pirazol (**7a**).



**Figura 52:** Espectro de Massas do composto 3-(1,1-difluoretan-2-il)-5-trifluormetil-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol (**7b**).