



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

**SÍNTESE DE 2-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)-5-(1*H*-  
PIRAZOL-1-IL-1-CARBONIL)PIRIDINAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**GISELE ROCHA PAIM**

**Santa Maria-RS, Brasil**

**2008**

**SÍNTESE DE 2-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)-5-(1*H*-PIRAZOL-  
1-IL-1-CARBONIL) PIRIDINAS**

ELABORADA POR

**GISELE ROCHA PAIM**

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 2-(1H-PIRAZOL-1-IL)-5-(1H-PIRAZOL-  
1-IL-1-CARBONIL) PIRIDINAS**

ELABORADA POR:  
**GISELE ROCHA PAIM**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

---

Prof. Dr. Marcos Antônio P. Martins - UFSM

---

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

Santa Maria-RS, 20 de fevereiro de 2008.

*Quando se está ao pé de uma  
montanha, ela parece enorme.  
Porém, basta olhar para cima,  
e ter como meta chegar ao seu  
topo, que a determinação parece  
encurtar o caminho.  
Inicia-se a escalada...  
O tempo não passa e a  
distância parece não diminuir...  
Mas, com coragem e perseverança,  
avança-se ...  
A cada passo dado, a base se forma.  
E ao chegar no topo, toda a montanha  
abaixo vira uma única vitória.  
O melhor prêmio é uma linda  
vista, mais perto das estrelas e do sol.  
Daí acontece o  
encontro com a felicidade!*

Á Deus...

Por permitir que este dia chegasse... Pela força que me fornece, trazendo confiança e fé de que eu conseguiria chegar até aqui com vontade, perseverança e responsabilidade.

Ao meu PAI que partiu dias antes de ver este meu sonho concretizado. Obrigada pela coragem e energia que me enviaste, para que eu enfrentasse este dia com calma e serenidade, e não adiasse, pois você sempre repetia, com suas palavras, aquele velho ditado: “Nunca deixe para amanhã o que se pode fazer hoje”.

Dedico esta dissertação à minha família que sempre me incentivou a alcançar meus objetivos. Em especial aos meus pais Eduardo(in memoriam) e Maria Lúcia, que muitas vezes deixaram seus sonhos de lado, para que eu pudesse realizar os meus. Obrigada por serem meus exemplos de vida, de virtude, de caráter, de bondade...

Obrigada pela vida! Obrigada pelo amor!

Ao meu namorado Márcio pelo amor, paciência, carinho, compreensão, apoio e incentivo a mim dedicado ao longo desta caminhada. Obrigada por tudo!

Amo muito vocês!

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Helio Gauze Bonacorso pela orientação, incentivo, paciência e apoio durante todo o trabalho desenvolvido.

Aos colegas de laboratório nas pessoas de Cleber, Liliane, Jussara, Michelle, Guilherme, Everton, Ronan, Carolina e Fábio pelo apoio, dedicação e amizade.

A aluna de iniciação científica Carolina pela ajuda e dedicação na parte experimental deste trabalho.

Aos amigos Tatiana e Cleber, pelo companheirismo, amizade e paciência durante este tempo de convivência, e pela colaboração na elaboração desta dissertação. A colega Liliane pela paciência na digitalização de alguns espectros.

Aos que já passaram por aqui: Alexandre, Adriana, Rogério, Renata e deixaram suas marcas.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins e Dr. Alex F. C. Flores pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho. Ao professor Nilo Zanatta pela ajuda na interpretação dos espectros.

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, ao Setor de Química e a entidade financiadora CAPES.

As minhas amigas “dos tempos da escola”: Dali, Daia, Fran, Lari e Tine, que estão sempre presentes e de alguma forma contribuíram para esta conquista.



# ÍNDICE

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xiii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xvii
<b>RESUMO</b> .....	xviii
<b>ABSTRACT</b> .....	xix
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	01
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	08
2.1 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-3-alkuen-2-onas	08
2.2 Síntese de 5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis-trialometil substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular.....	12
2.3 Síntese de Heteropolicíclicos Piridino Substituídos.....	21
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	27
3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos .....	28
3.2 Síntese de Acetais .....	37
3.3 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alkuen-2-onas substituídas ( <b>1a-i</b> e <b>2a-i</b> ).....	37
3.4 Reação de Ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril/heteroaril)- 3-alkuen-2-onas ( <b>1a-i</b> e <b>2a-i</b> ) com hidrazida 6-hidrazino nicotínica .....	38
3.4.1 Síntese de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas ( <b>3a-i</b> ).....	39

3.4.1.1	Purificação dos Compostos ( <b>3a-i</b> ).....	41
3.4.1.2	Identificação Espectroscópica dos Compostos ( <b>3a-i</b> ).....	43
3.4.1.2.1	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H}.....	43
3.4.1.2.2	Espectrometria de Massas .....	51
3.4.2	Síntese de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina( <b>4c-f</b> ).....	53
3.4.2.1	Purificação dos Compostos ( <b>4c-f</b> ).....	54
3.4.2.2	Identificação Espectroscópica dos Compostos ( <b>4c-f</b> ).....	55
3.4.2.2.1	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H}.....	55
3.4.3	Mecanismo proposto para obtenção de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas ( <b>3 e 4</b> ).....	60
3.5	Reação de Desidratação de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas ( <b>3 e 4</b> ).....	62
3.5.1	Identificação Espectroscópica dos Compostos ( <b>5a-c,h e 6c</b> ).....	64
3.5.1.1	RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C {H} e 2D-COLOQ .....	64
3.5.1.2	Espectrometria de Massas.....	72
3.6	Síntese do Ácido Nicotínico.....	75
3.6.1	Identificação Espectroscópica do Composto <b>7b</b> .....	76
3.6.1.1	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H}.....	76

<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 .....	80
4.2	Aparelhos Utilizados .....	80
4.2.1	Espectroscopia de RMN .....	80
4.2.2	Ponto de Fusão .....	81
4.2.3	Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	81
4.2.4	Análise Elementar.....	82
4.3	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	82
4.3.1	Síntese de Acetais. Procedimento Geral.....	82
4.3.2	Síntese de 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alquen-2-ona ( <b>1a-i</b> ) e ( <b>2a-i</b> ).....	83
4.3.3	Síntese de 2-[3-alquil(aril/heteroaril)- 5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas ( <b>3a-i</b> e <b>4c-f</b> ).....	83
4.3.4	Síntese de 2-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trialometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trialometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas ( <b>5a-c,h</b> e <b>6a</b> ).....	84
4.3.5	Síntese de ácido-2-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]nicotínico <b>7b</b> .....	84
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>85</b>
5.1	Sugestões para a continuidade do trabalho.....	86

<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>87</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXO I .....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO II .....</b>	<b>113</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b>	Estrutura molecular de fármacos constituídos por heterociclos nitrogenados.....	01
<b>Figura 02</b>	Exemplos de N-fenil-pirazóis.....	02
<b>Figura 03</b>	Estruturas heteropolicíclicas piridino substituídas.....	03
<b>Figura 04</b>	Centros eletrofílicos de β-alcoxivinil trialometil cetonas substituídas.....	09
<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 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina <b>3b</b> , em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	44
<b>Figura 07</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina <b>3b</b> , em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	45
<b>Figura 08</b>	Espectro de Massas de 2-[3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3b</b> ).....	51
<b>Figura 09</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> de 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>4c</b> ).....	56
<b>Figura 10</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H } a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>4c</b> ).....	57
<b>Figura 11</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ) em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	65

<b>Figura 12</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .....	66
<b>Figura 13</b>	Espectro de RMN 2D COLOQ a 100,61 MHz do composto 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .....	67
<b>Figura 14</b>	Expansão do espectro de RMN 2D COLOQ a 100,61 MHz do composto 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .....	68
<b>Figura 15</b>	Espectro de Massas de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ).....	73
<b>Figura 16</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico ( <b>7b</b> ) em acetona- $d_6$ .....	77
<b>Figura 17</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico ( <b>7b</b> ) em acetona- $d_6$ .....	78
<b>Figura 18</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$ e espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz em DMSO- $d_6$ de 2-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>3a</b> ).....	94
<b>Figura 19</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz e de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>3b</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .....	95
<b>Figura 20</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$ e espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz em DMSO- $d_6$ 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>3c</b> ).....	96
<b>Figura 21</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz e de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz 2-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3d</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .....	97

<b>Figura 22</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3e</b> ).....	98
<b>Figura 23</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3f</b> ).....	99
<b>Figura 24</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(1-naftil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(1-naftil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3g</b> ).....	100
<b>Figura 25</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(2-furil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(2-furil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3h</b> ).....	101
<b>Figura 26</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(2-tienil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(2-tienil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>3i</b> ).....	102
<b>Figura 27</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>4c</b> ).....	103
<b>Figura 28</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>4d</b> ).....	104
<b>Figura 29</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>4e</b> ).....	105

<b>Figura 30</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> 2-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina ( <b>4f</b> ).....	106
<b>Figura 31</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 2-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5a</b> ) em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	107
<b>Figura 32</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ) em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	108
<b>Figura 33</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 2-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5c</b> ) em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	109
<b>Figura 34</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 2-(3-furil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5i</b> ) em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .....	110
<b>Figura 35</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 2-(3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> ( <b>6c</b> ).....	111
<b>Figura 36</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de de ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico ( <b>7b</b> ) em acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	112
<b>Figura 37</b>	Espectro de Massas do compostos 2-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>3a</b> ).....	114
<b>Figura 38</b>	Espectro de Massas do composto 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>3b</b> ).....	114
<b>Figura 39</b>	Espectro de Massas do composto 2-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5a</b> ).....	115
<b>Figura 40</b>	Espectro de Massas do composto 2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina ( <b>5b</b> ).....	115



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b>	Numeração e Nomenclatura dos compostos <b>1-7</b> .....	28
<b>Tabela 02</b>	Otimização de síntese de 2-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina <b>3c</b> .....	41
<b>Tabela 03</b>	Propriedades físicas dos compostos <b>3a-i</b> .....	42
<b>Tabela 04</b>	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>3a-i</b> .....	46
<b>Tabela 05</b>	Propriedades físicas dos compostos <b>4c-f</b> .....	54
<b>Tabela 06</b>	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>4c-f</b> .....	58
<b>Tabela 07</b>	Propriedades físicas dos compostos <b>5a-c,h</b> e <b>6c</b> .....	63
<b>Tabela 08</b>	Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro 2D COLOQ do composto <b>5b</b> .....	69
<b>Tabela 09</b>	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>5a-c,h</b> e <b>6c</b> .....	70
<b>Tabela 10</b>	Propriedades físicas do composto <b>7b</b> .....	76
<b>Tabela 11</b>	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b</b> .....	78

## RESUMO

### SÍNTESE DE 2-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)-5-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)-1-CARBONIL) PIRIDINAS

**Autora: Gisele Rocha Paim**

**Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso**

Esta dissertação apresenta a síntese de uma nova série de 2-[3-alquil(aryl/heteroaryl)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aryl/heteroaryl)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas, obtida a partir de reações de ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-alquil(aryl/heteroaryl)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas  $[CX_3C(O)CH=CR^1OR]$ , onde R = Me, Et;  $R^1 = H, Me, Ph, 4-MeOPh, 4-NO_2Ph, 4,4'-Bifenil, 1-Naftil, Fur-2-il$  e Tien-2-il e X = F, Cl] com hidrazida 6-hidrazino nicotínica. Rendimentos de 67 a 97% foram obtidos quando as reações foram executadas em etanol como solvente a 78 °C por 4 horas.

Numa etapa posterior, são descritas as reações de desidratação intramolecular de 2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil) piridinas. Estas reações foram realizadas em meio piridina/benzeno, na presença de cloreto de tionila e levaram ao isolamento de uma série de 2-[3-alquil(aryl/heteroaryl)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aryl/heteroaryl)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridina, com rendimentos de 64 a 86%.

Os compostos foram caracterizados por experimentos de RMN de  $^1H$ , RMN de  $^{13}C$   $\{^1H\}$  e RMN – 2D COLOQ, espectroscopia de massas (GC-MSD) e as suas purezas foram determinadas por análise elementar CHN.

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

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF 2-(1*H*-PYRAZOL-1-IL)-5-(1*H*-PYRAZOL-1-IL-1-CARBONYL) PYRIDINES

**Author: Gisele Rocha Paim**

**Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso**

This work describes the synthesis of a new series of 2-[3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trihalomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-il]-5-[3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trihalomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-il-1-carbonyl]pyridines by the cyclocondensation reaction of 1,1,1-trihalo-4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-3-alken-2-ones [CX<sub>3</sub>C(O)CH=CR<sup>1</sup>OR, where R = Me, Et; R<sup>1</sup> = H, Me, Ph, 4-MeOPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4,4'-Biphenyl, 1-Naftyl, 2-Furyl, 2-Thienyl and X = F, Cl] with 6-hydraninonicotinic hydrazide hydrate. Yields of 67 to 97% was obtained when the reactions were performed in ethanol as a solvent to 78 °C for 4 hours.

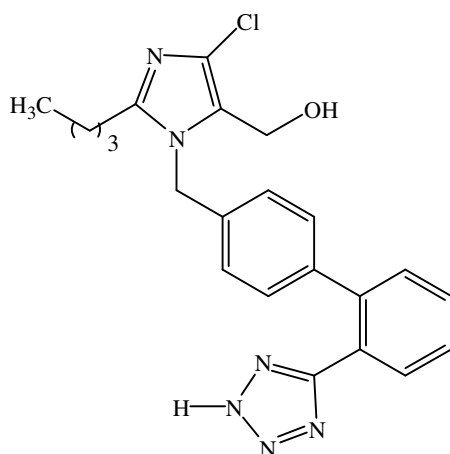
In a subsequent step are described the reactions of dehydration intramolecular of 2-(1*H*-pyrazol-1-yl)-5-(1*H*-pyrazol-1-yl-1-carbonyl)pyridines. These reactions were carried out in pyridine/benzene in the presence of thionyl chloride and led to the isolation of a series of 2- [3-alkyl (aryl/heteroaryl)-5-trihalomethyl-1*H*- pyrazol-1-yl]-5-3-alkyl (aryl/heteroaryl)-5-trihalomethyl-1*H*-pyrazol-1-yl-1-carbonyl]pyridine, with yields of 64 to 86%.

All compounds were characterized by analytical experiments <sup>1</sup>Hs and <sup>13</sup>Cs, 2D-COLOQ NMR, mass spectrometry (GC-MSD) and its purities they were determined by CHN elemental analysis.

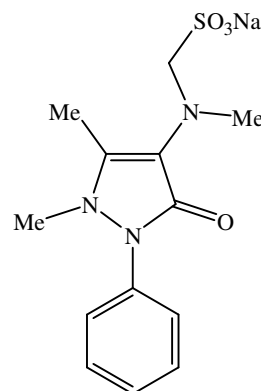
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY  
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY  
SANTA MARIA, FEVEREIRO–2008

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

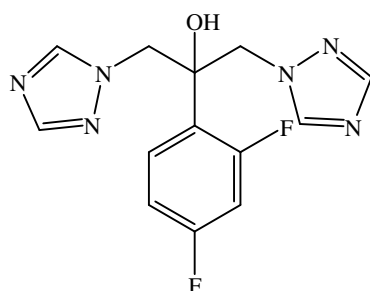
Compostos heterocíclicos, entre eles os ciclos nitrogenados, constituem-se em um dos principais segmentos da Química Orgânica, sendo extraídos normalmente da natureza ou obtidos sinteticamente. A importância destes compostos é incontestável, principalmente, no que se refere ao fato de suas inúmeras aplicações, seja na Química Medicinal ou na agricultura. Muitos desses compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente prescritos,<sup>1-2</sup> pois apresentam atividades farmacológicas diversificadas. Como exemplos podem ser citados: anti-hipertensivo (Losartan), antiinflamatório e analgésico (Dipirona), antifúngico (Fluconazol) e o antiviral (Acyclovir) (Figura 01).<sup>3-7</sup>



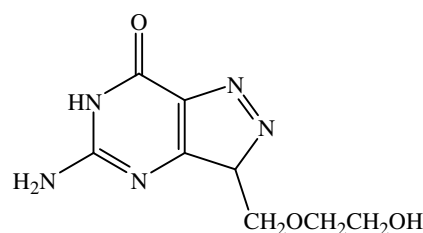
LOSARTAN



DIPIRONA



FLUCONAZOL

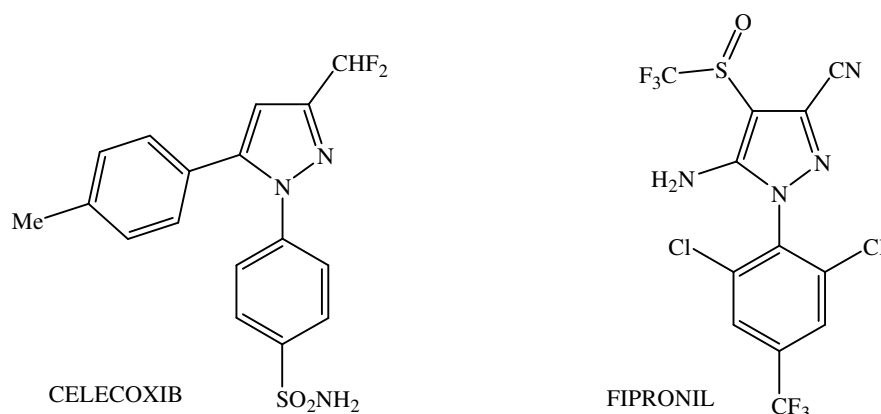


ACYCLOVIR

**Figura 01** - Estrutura molecular de fármacos constituídos por heterociclos nitrogenados.

Dos inúmeros heterociclos conhecidos, pode-se destacar as piridinas e os pirazóis. Embora, a piridina não seja encontrada livremente na natureza, seus derivados são encontrados em abundância como produtos naturais (nicotinamida, vitamina B6 e a nicotina). Os derivados da piridina possuem várias aplicações químicas, destacando-se principalmente os polímeros e os corantes, e também são utilizados na área farmacêutica como analgésicos, anestésicos e medicamentos psicofarmacológicos.<sup>8</sup>

Os pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Estes compostos, de maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química também bastante exploradas<sup>9</sup>. Muitos compostos que possuem em sua estrutura fenil-pirazóis são conhecidos por apresentarem importantes atividades farmacológicas,<sup>9</sup> como exemplo, o Celecoxib (Celebra<sup>®</sup>) antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2)<sup>10</sup> e responsável pela produção de prostaglandinas a partir da endoperoxidação do ácido araquidônico, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Salienta-se que o Celecoxib possui atividade antiinflamatória sem apresentar os efeitos gastroirritantes observados nos antiinflamatórios clássicos. Outro composto importante e que possui em sua estrutura o anel pirazolínico é o Fipronil. Esta substância pertence a uma segunda geração de inseticidas (carrapaticida) N-fenilpirazólicos<sup>11</sup> (Figura 02).

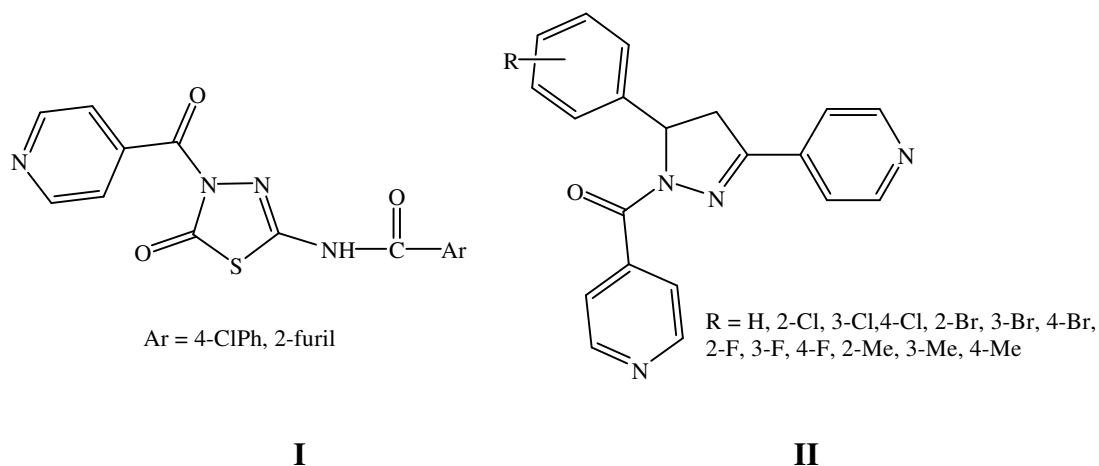


**Figura 02** - Exemplos de N-fenil-pirazóis.

Na abordagem da química de heterociclos tem-se observado que substituintes, funcionalizados ou não, têm influenciado suas propriedades físico-químicas e farmacológicas.

Entre os heterociclos, aqueles que apresentam como substituintes grupos halogenados têm demonstrado um papel importante, tanto do ponto de vista sintético como intermediários químicos ou do ponto de vista biológico, apresentando atividade farmacológica,<sup>12</sup> principalmente quando esse átomo é o flúor.<sup>13</sup> Por outro lado, heterociclos triclorometilados são relativamente raros, mas com atividade promissora. Por exemplo, benzodiazepinos triclorometil substituídos,<sup>14,15</sup> quinazolinas,<sup>16</sup> pirimidinas<sup>17</sup> e 4,5-diidro-pirazóis<sup>18,47</sup> têm exibido atividade inibidora da acetil colinesterase e ATPDase (adenosina trifosfato difosfohidrolase),<sup>14</sup> ansiolítica,<sup>15</sup> inibidor da CDKs (Quinase dependente de ciclina),<sup>18,47</sup> efeito inibidor na hidrólise do ATP (Adenosina trifosfato) e ADP (Adenosina difosfato) na sinaptossoma a partir do córtex cerebral de ratos.<sup>14</sup>

Algumas piridinas heteropolicíclicas substituídas, como 5-aroilamino-3-nicotinoil(isonicotinoil)-1,3,4-tiadiazol-2-(3*H*)-onas (Figura 03, **I**) têm exibido atividade antiinflamatória, mas é isenta de propriedade antipirética.<sup>19</sup> Além disso, 5-aril-1-isonicotinoil-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (Figura.03, **II**) tem apresentado atividade micobactericida *in vitro*.<sup>20</sup>



**Figura 03** - Estruturas heteropolicíclicas piridino substituídas.

Uma revisão da literatura<sup>21</sup> mostra a síntese de uma série de 2,6-bis-pirazolilpiridinas, sendo sintetizadas a partir de 2,6-dialopiridina que reage com um sal pirazolíneo utilizando um solvente com alto ponto de ebulição, pois a reação necessita de altas temperaturas e de um período de tempo longo, em média de 3 a 5 dias, com rendimentos variando de 31 a 87%. Recentemente Brien e colaboradores<sup>22</sup> também sintetizaram 2,6-bis-pirazolipiridinas, porém utilizando outro meio reacional, onde primeiro ocorreu a síntese da 2,6-bis-hidrazinopiridina e uma posterior reação com uma dicetona para obtenção do produto desejável.

Porém, a síntese sistemática de uma gama de piridinas substituídas nas posições 2 e 5 com heterociclos trialometilados ainda não foram estudadas. Até o presente momento, não foi investigada a possibilidade da aplicação de 4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas em reações com hidrazida 6-hidrazino nicotínica visando a obtenção de pirazolil-trialometilados-piridinas.

Desde a década de 80, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), vêm desenvolvendo rotas sintéticas, visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, que oferecem possibilidades de obtenção de derivados com aplicações comprovadas ou de análogos estruturais comerciais com aplicações conhecidas.

Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), tem sintetizado também heteropoliciclos. Por exemplo, Flores e colaboradores<sup>23</sup> utilizaram as  $\beta$ -alcoxivinil cetonas trialometiladas substituídas derivadas a partir do 2-acetiltofeno e 2-acetilfurano, reagindo com hidroxilamina, hidrazina e tiosemicarbazida obtendo 3-(tien-2-il) e 3(fur-2-il)azóis derivados. Posteriormente, Bonacorso e colaboradores<sup>24</sup> utilizaram as mesmas  $\beta$ -alcoxivinil cetonas trialometiladas substituídas derivadas a partir do 2-acetiltofeno e 2-acetilfurano reagindo com 2-tenoilhidrazina, 2-furanoilhidrazina e isonicotinoil hidrazina, obtendo uma série de compostos heteropolicíclicos.

Existem muitos métodos para a síntese de compostos heterocíclicos, geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. A maioria dos métodos clássicos para síntese desses compostos são reações de ciclocondensação.<sup>9,25,26</sup>

Grande parte dos pirazóis são sintetizados através das reações de ciclocondensação de dois blocos de síntese do tipo [3+2], que envolve um bloco eletrofílico "CCC" e compostos dinucleofílicos "NN". Geralmente os blocos eletrofílicos "CCC" são

compostos 1,3 dieletrófilos,  $\beta$ -dicarbonílicos ou derivados e os blocos “NN” são 1,2-dinucleófilos, como hidrazinas e derivados.<sup>9,27,28</sup>

Em nosso grupo de pesquisa, NUQUIMHE, precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos são obtidos a partir da haloacilação de enoléteres<sup>29-32,39</sup> e acetais,<sup>33-42</sup>. As revisões de Martins e col.<sup>62a</sup> e Balenkova e col.<sup>62b</sup> demonstram que este precursor tem provado ser blocos versáteis na construção de compostos heterocíclicos, de cinco, seis e sete membros, por exemplo, isoxazóis,<sup>39-44</sup> pirazóis,<sup>45-51</sup> pirimidinas,<sup>52-55</sup> pirimidinonas,<sup>56</sup> piridinas,<sup>57,58</sup> benzodiazepinas,<sup>59,60</sup> entre outros. Apresentando uma regioquímica muito definida, devido à diferença de reatividade entre o carbono- $\beta$  e o carbono carbonílico destes precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos, as reações destes precursores com dinucleófilos tem sido um dos melhores métodos para introduzir um grupo trialometila a vários heterociclos, principalmente 4,5-diidro-1*H*-pirazóis<sup>22,50b-c,61,62</sup>.

Mais especificamente tem-se observado que durante as reações de ciclização, o grupo triclorometila tem permanecido como substituinte do anel formado, ou tem sido substituído por outros grupamentos<sup>28,63</sup>. Nestes casos, tem-se constatado uma reação do tipo halofórmica com eliminação do grupamento CCl<sub>3</sub>, uma vez que este é reconhecidamente um bom grupo abandonador.

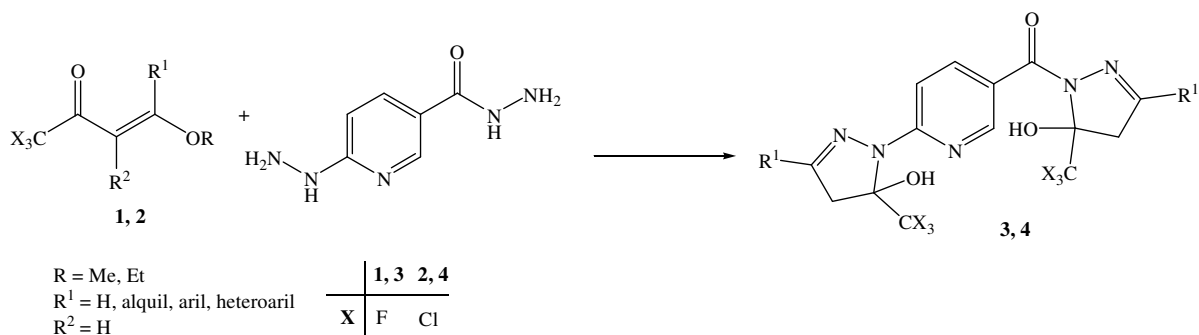
Os resultados do NUQUIMHE e dados da literatura sobre a síntese de pirazóis a partir de reações de  $\beta$ -dicetonas e derivados com hidrazinas<sup>9</sup> têm demonstrado que produtos cíclicos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, são estáveis e passíveis de isolamento e caracterização.

Dando continuidade aos trabalhos sintéticos desenvolvidos pelo NUQUIMHE, os quais ainda não descreveram a síntese de sistemas heteropolicíclicos trialometil-pirazolil-piridina, e com base em dados da literatura, o presente trabalho apresenta os seguintes objetivos:



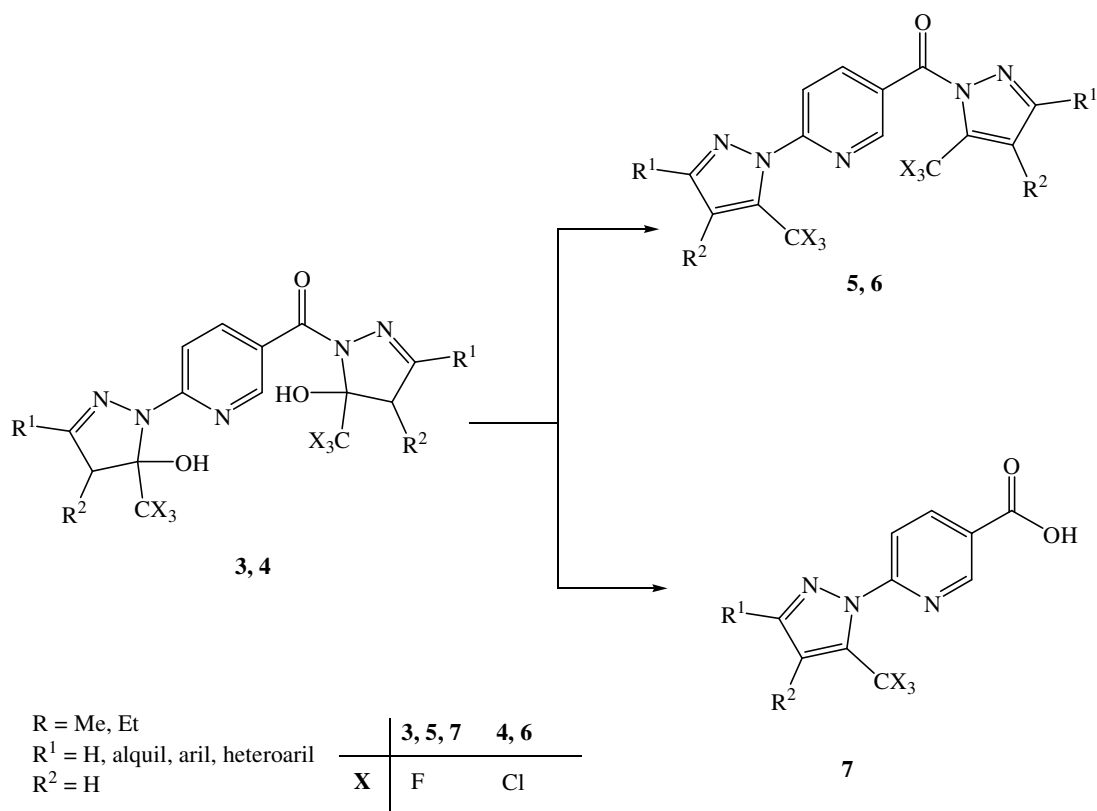
1. Estudar reações de 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1, 2**) com hidrazida 6-hidrazino nicotínica, com o objetivo de isolar e elucidar estruturalmente uma série de produtos trialometil-pirazolil-piridinas (**3, 4**) verificando a existência de reatividade diferenciada entre os sítios reacionais hidrazina e hidrazida no nucleófilo estudado (Esquema 01):

**Esquema 01:**



2. Sintetizar bis-pirazolil-piridinas (**5**, **6**) contendo anéis heterocíclicos aromáticos através da aplicação de metodologias de desidratação e/ou derivados do ácido-2-pirazolilnicotínico (**7**), realizando estudos sobre a quebra da ligação C(O)-N, através de métodos de hidrólise (Esquema 02).

Esquema 02:



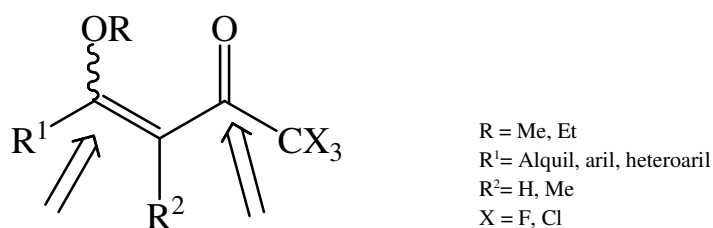
## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

Esta revisão da literatura tem o objetivo de descrever as referências que se relacionam com o estudo realizado neste trabalho. Desta forma, inicialmente serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alkuen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres, bem como dos compostos 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e 5-trialometil-1*H*-pirazóis. Finalmente, serão apresentadas as principais referências da literatura mostrando síntese de piridinas dissubstituídas com heterociclos.

### **2.1 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-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 e col.<sup>30,31</sup> e a seguir por Hojo e col.<sup>33,34</sup>.

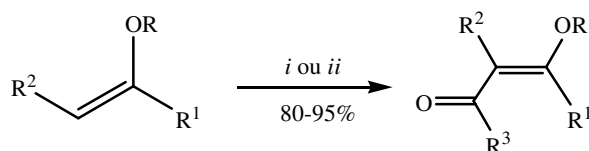
A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação 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 de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos (Figura 04).



**Figura 04.** Centros eletrofílicos de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-4-alkil(aril/heteroaril)-3-alken-2-onas.

Assim, foram obtidas 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alken-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>29,39</sup> (Esquema 03). Recentemente, Martins e col.<sup>79</sup>, reduziram drasticamente o tempo reacional desta síntese, permanecendo com rendimentos semelhantes, as vezes superiores ao da literatura, ao utilizar líquidos iônicos, em quantidades catalíticas, no meio reacional.

**Esquema 03:**



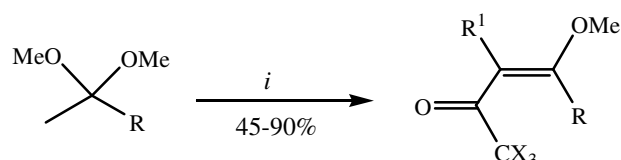
*i*: R<sup>3</sup>COZ, piridina, -10 – 25 °C, 16 h

*ii*: R<sup>3</sup>COZ, piridina, [BMIM]. BF<sub>4</sub> ou [BMIM]PF<sub>6</sub>, 0 °C a t.a., 1,5h.

R <sup>3</sup>	Z	R	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
CHCl <sub>2</sub>	Cl	Et	H	H
CCl <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Me
CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	Et	Me	H
		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
		Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

A metodologia desenvolvida por Hojo e col.<sup>33,34</sup> foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>35</sup>, propiofenonas *p*-substituídas<sup>63a</sup> e alquilcetonas<sup>36,37</sup> com rendimentos moderados a bons (Esquema 04).

**Esquema 04:**



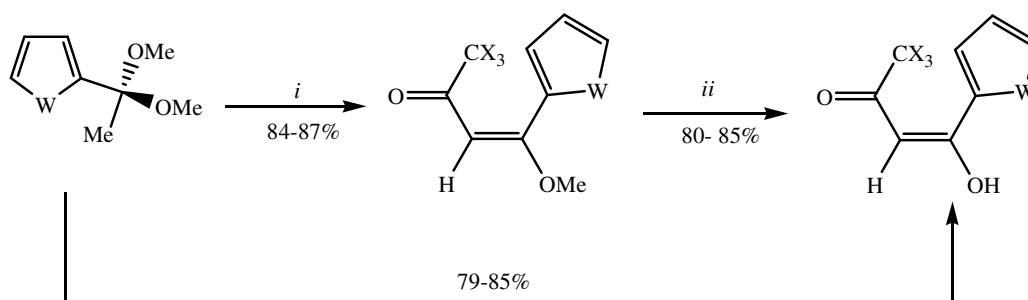
*i*: CX<sub>3</sub>COZ, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0 – 70 °C, 5 – 24h

R = Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph

R<sup>1</sup> = H, Me; X = F, Cl; Z = Cl, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>

Em 2002, foram realizadas acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 05) para obtenção de 1,1,1-trialo-4-heteroaril-4-metóxi-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano.<sup>23</sup>

**Esquema 05:**



W = O, S; X = F, Cl; Z = CF<sub>3</sub>COO, Cl

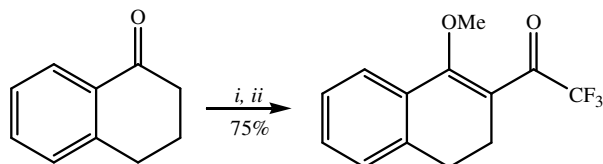
*i*: CX<sub>3</sub>COZ, piridina, CHCl<sub>3</sub>, -10 – 30 °C, 12 h

*ii*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M, 50 °C, 5h

Bonacorso e col.<sup>64</sup> em 2005, obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno, através da acilação da  $\alpha$ -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 06). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas (Esquema 07) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 08), com anidrido trifluoracético.<sup>62a</sup> Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e

reatividade das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas consultar também os artigos de revisão publicados por Martins e col.<sup>62a</sup> e por Balenkova e col.<sup>62b</sup>.

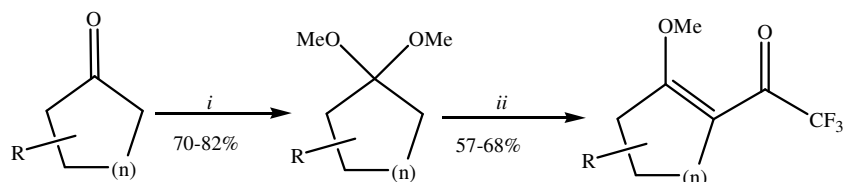
### Esquema 06:



*i*: (Me<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat. TsOH, 60 °C, 24 h

*ii*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-50 °C, 48h

### Esquema 07:

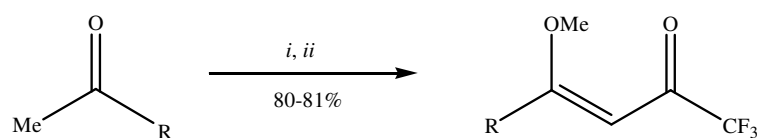


*i*: (Me<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat. TsOH, 60 °C, 24 h

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

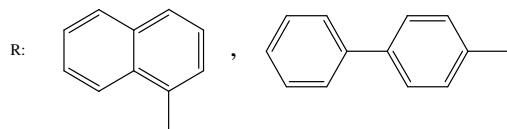
<b>R</b>	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
<b>n</b>	1	2	2	2	2	3	4	8

### Esquema 08:



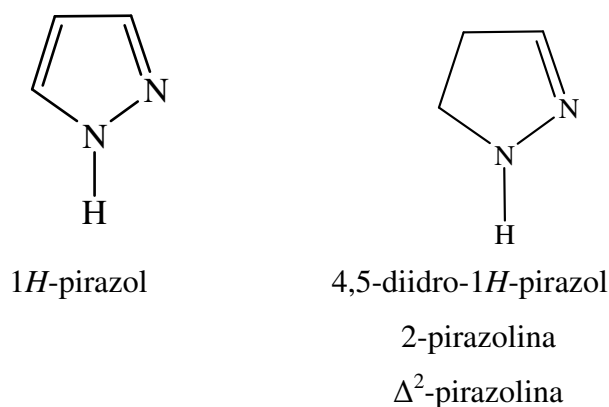
*i*: (Me<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, MeOH, Cat. TsOH, 60 °C, 24 h

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



## 2.2 Síntese de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis-trialometil substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular

Os 1,2 azóis são uma classe de heterociclos amplamente utilizada em várias áreas tecnológicas. Um dos principais 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  $\Delta^2$ -pirazolinas (Figura 05).



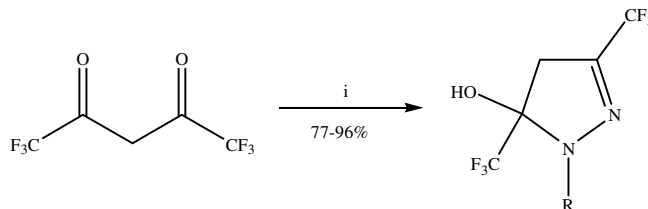
**Figura 05.** Estrutura de um pirazol e 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazólicos 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>9</sup>

Em 1993, Threadgil e col.<sup>65</sup>, estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 3,5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis com bons rendimentos (Esquema 09).

**Esquema 09:**



*i*: NH<sub>2</sub>NH-R, EtOH, refluxo, 5 h.

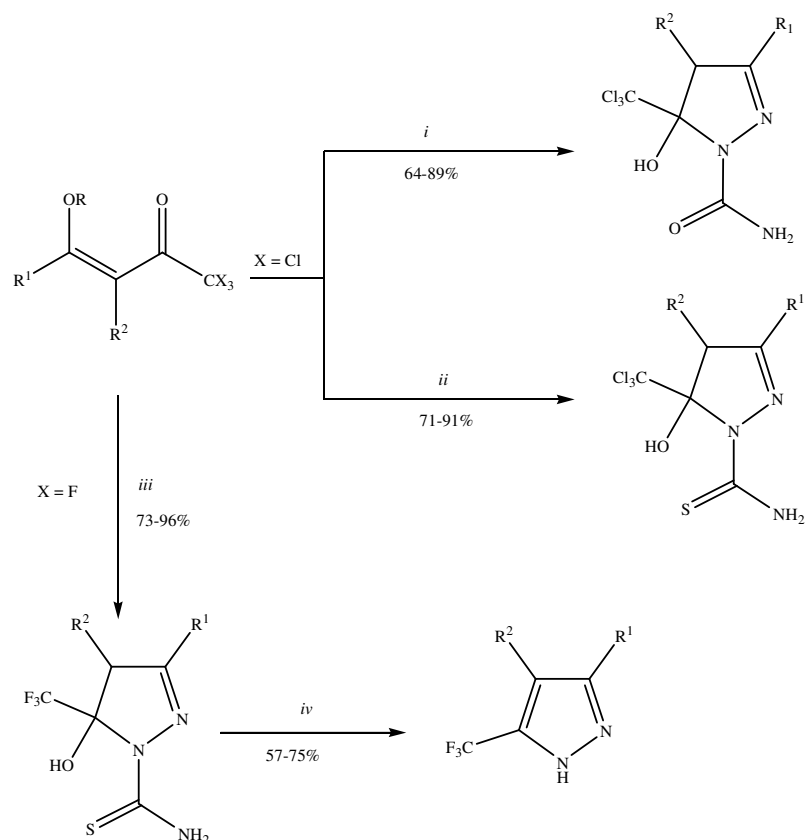
R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ph, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph

Em 1999, Bonacorso e col.<sup>46,69</sup> sintetizaram regioespecificamente séries de 3-aryl(alquil)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de 1,1,1-tricloro(flúor)-4-alcoxi-4-aryl(alquil)-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 10).

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



## Esquema 10:



*i*:  $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$ , HCl, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 20-85 °C, 16-20 h

*ii*:  $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$ , MeOH, 20-45 °C, 24h.

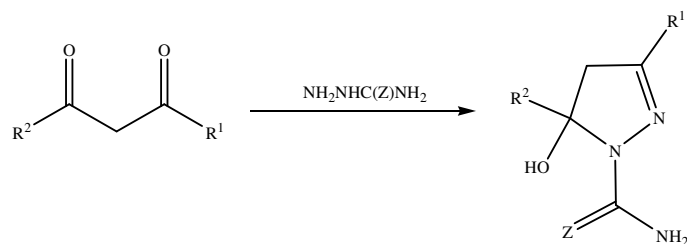
R: H, Me, Ph, 4-MePh, 4-BrPh, 4- $\text{NO}_2\text{Ph}$

$\text{R}^1$ : H, Me

$\text{R}^2$ : Me, Et

Em 2000, Pashkevich e col.<sup>66</sup> também sintetizaram séries de 4,5-diidro-1H-carboxamida(tiocarboxamida)pirazóis a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 11).

## Esquema 11:



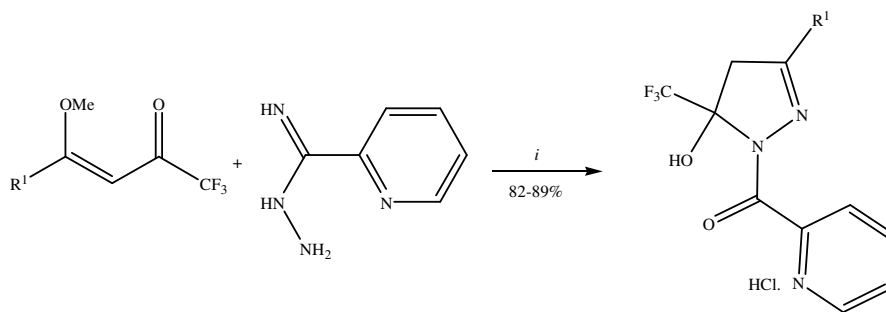
Z: O,S

$\text{R}^1$ : Ph, Me, Et, *t*-Bu, 4-BrPh,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{HF}_4$ , tien-2-il.

$\text{R}^2$ :  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{HF}_4$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{C}_3\text{F}_7$ ,  $\text{C}_2\text{HF}_4$ ,  $\text{C}_4\text{F}_9$ .

Em 2003, Bonacorso e col.<sup>67</sup> sintetizaram uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-piconoilpirazóis em passo reacional único e com bons rendimentos (82-89%), a partir da reação entre 4-metóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e 2-piridinocarboxiamidrazona, utilizando uma solução de etanol e ácido clorídrico como solvente (Esquema 12).

### Esquema 12:

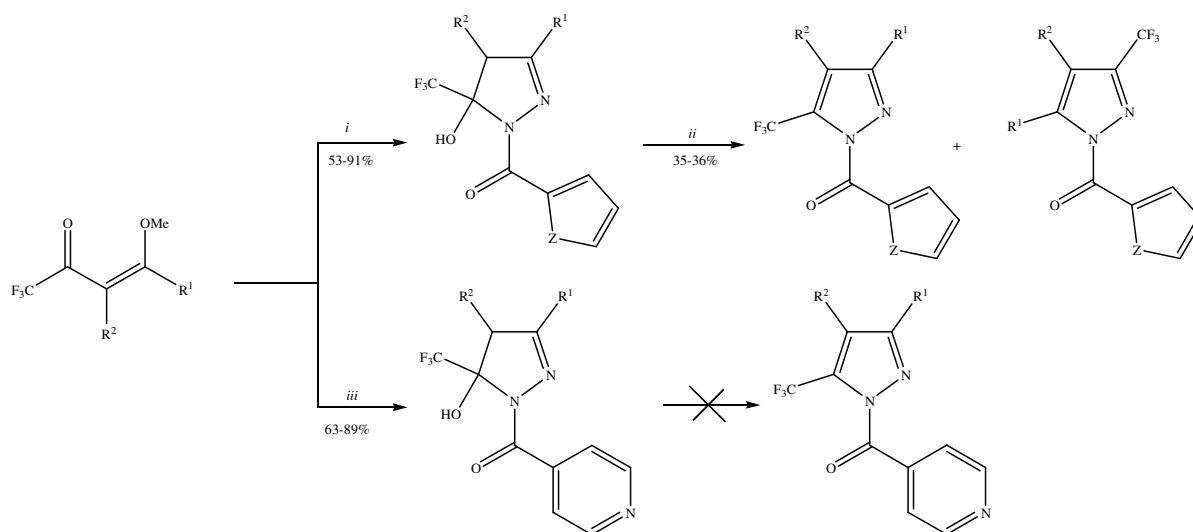


*i*: EtOH/HCl, 78 °C, 2,5 h.

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

Em 2005, Bonacorso e col.<sup>24a</sup>, propuseram a síntese de séries de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)-3-alkuil(aryl)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente. As três séries de compostos foram obtidas utilizando relação molar de 1:1 entre as hidrazinas e enonas, metanol como solvente e levando a obtenção dos produtos de maneira regioespecífica, em passo reacional único com rendimentos de moderados a bons. 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 13).

## Esquema 13:



*i*:  $\text{NH}_2\text{NHCOC}_4\text{H}_3\text{Z}$ , MeOH, t.a., 48 h; ou 60-65 °C, 16 h.

*ii*:  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 65 °C, 24 h.

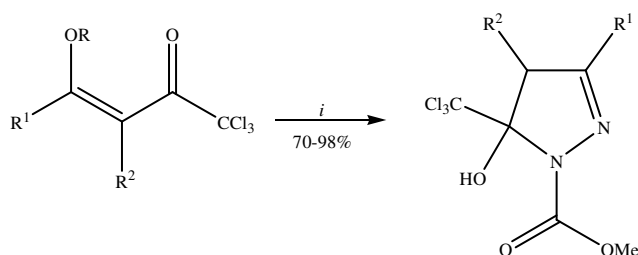
*iii*:  $\text{NH}_2\text{NHCOC}_3\text{H}_4\text{N}$ , MeOH, t.a.; ou 60-65 °C, 16 h.

Z = O, S

$\text{R}^1$ : H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4- $\text{NO}_2$ Ph

$\text{R}^2$ : H, Me

Martins e col.<sup>51</sup> publicaram recentemente um trabalho demonstrando a utilização de energia proveniente da irradiação de microondas na síntese de uma série de 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis. A reação entre as 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e carboximetilhidrazina foi realizada em um forno de microondas doméstico sem a necessidade do uso de solvente. A mistura foi aquecida por 6 minutos fornecendo 4,5-diidro-1-*H*-1-carboximetilpirazóis com bons rendimentos. O uso desta metodologia reduziu drasticamente o tempo reacional, de 24 h em refluxo de metanol no método tradicional, além disso, aumentou os rendimentos em aproximadamente 10% (Esquema 14).

**Esquema 14:**

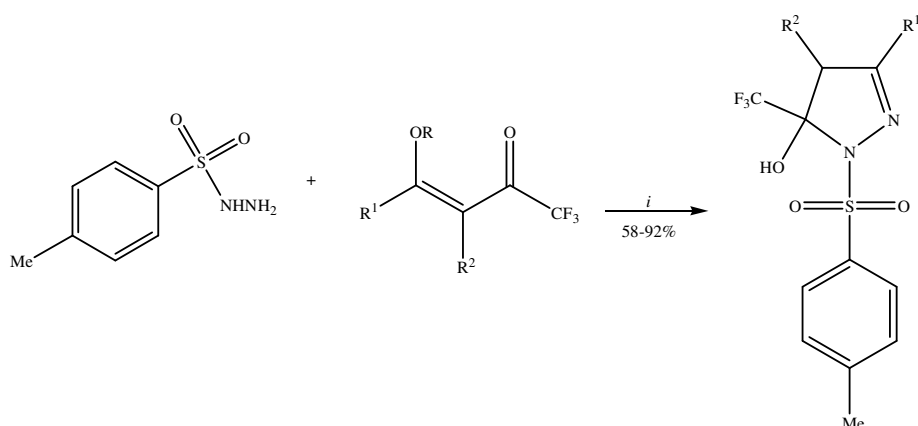
*i*: NH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Me, 45W, 50- 55 °C, 6 min.

R<sup>1</sup>: H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, ciclo-Pr, *i*-Bu, *t*-Bu, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>2</sup> : H, Me

R: Me, Et

Em 2006, Bonacorso e col.<sup>52b</sup> sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkil(aril)-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com *p*-tosilhidrazina, em tolueno como solvente. Os compostos sintetizados tiveram suas atividades avaliadas *in vitro* contra fungos e bactérias, os quais evidenciaram alta atividade frente a bactérias gram-positivas. O composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol apresentou uma atividade promissora nos ensaios realizados, onde mostrou-se importante por conferir alta sensibilidade das bactérias ao compostos em estudo. Sendo que a quantidade mínima para inibir o crescimento de *Staphilococcus aureus* foi de 0,78 µg (Esquema 15).

**Esquema 15:**

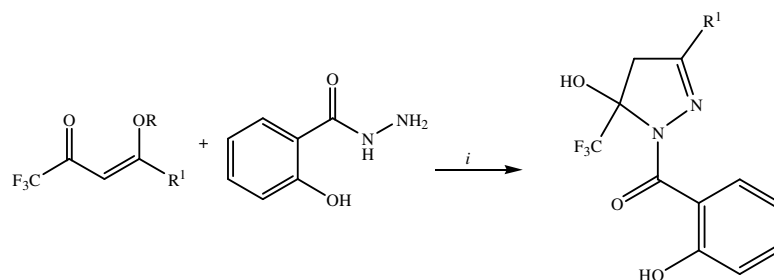
*i*: tolueno, refluxo, 4 h.

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

Em 2007, Martins e col.<sup>68</sup> sintetizaram 5-hidroxi-3-alkuil/aril-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol, utilizando 4-alcoxi-4-alkuil(aril)- 1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona e salicil hidrazina. Os compostos obtidos apresentaram rendimentos bons a ótimos (Esquema 16).

### Esquema 16:

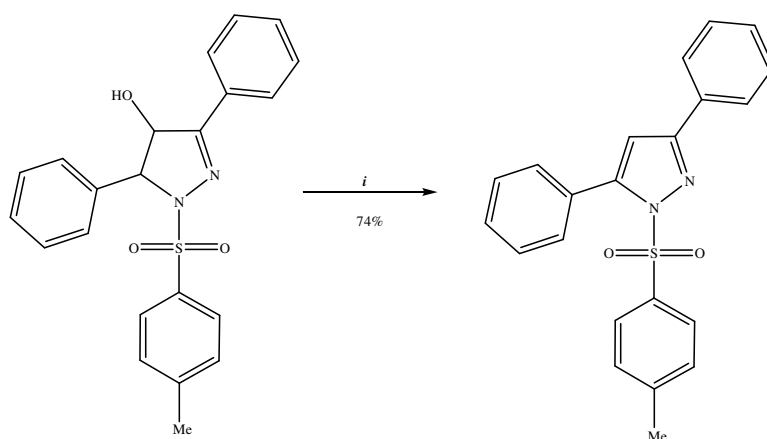


*i*: MeOH (EtOH), refluxo, 16 h.

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

Padwa<sup>80</sup>, em 1965, realizou uma desidratação da 4-hidroxipirazolina em cloreto de tionila e piridina em benzeno sob refluxo por uma hora resultou, em excelente rendimento, 1-*p*-toluenosulfonil-3,5-difenilpirazol (Esquema 17).

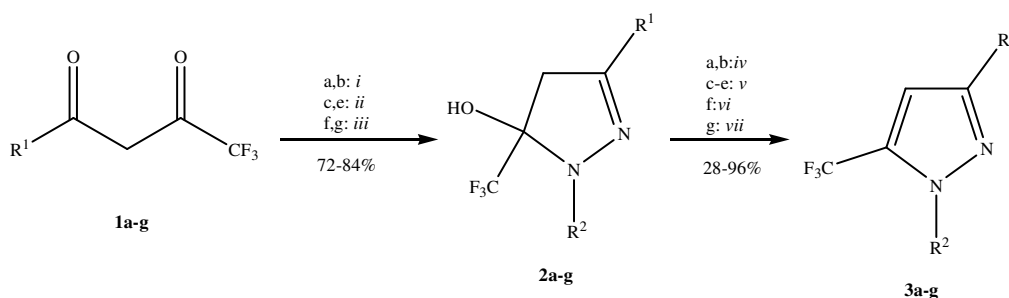
### Esquema 17:



*i*: Piridina, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, SOCl<sub>2</sub>, 1h, 80°C.

Em 1999, Singh e col.<sup>85</sup> sintetizaram uma série de 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-pirazóis utilizando hidrazinas substituídas, com posterior desidratação, ao utilizar meios ácidos, originando dessa forma pirazóis (Esquema 18).

Esquema 18:



*i*: N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, EtOH, 2h

*ii*: N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 3,5H, t.a.

*iii*: R<sup>2</sup>NHNH<sub>2</sub>, EtOH, refluxo, 5h

*iv*: AcOH, EtOH, refluxo, 5h

*v*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., EtOH, refluxo, 30 min.

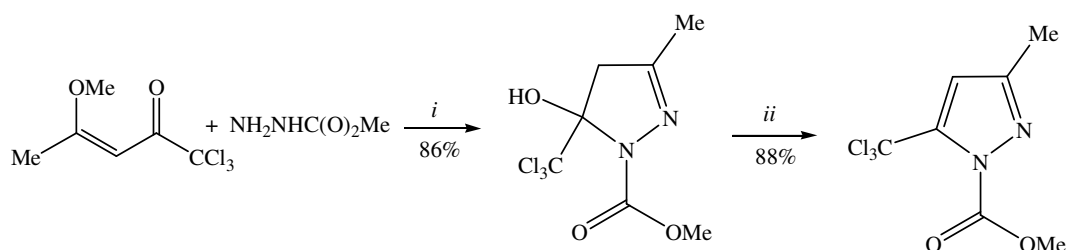
*vi*: HCl<sub>aq</sub>, EtOH, refluxo, 3 dias

*vii*: Ac<sub>2</sub>O, AcOH, refluxo, 16 h.

	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		

Em 2005, Martins e col.<sup>70</sup> realizou a síntese de vários pirazóis triclорометилados utilizando 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona reagindo com vários dinucleófilos. Desta forma, sintetizaram 3-metil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol com 86% de rendimento. Posteriormente, utilizaram ácido sulfúrico por 8 h a temperatura ambiente e obteve-se 3-metil-5-triclorometil-1*H*-pirazol-1-carboximetil com 88% de rendimento. Destaca-se que não ocorre a quebra da ligação N-C(O), mesmo após a utilização de meio ácido (Esquema 19).

## Esquema 19:

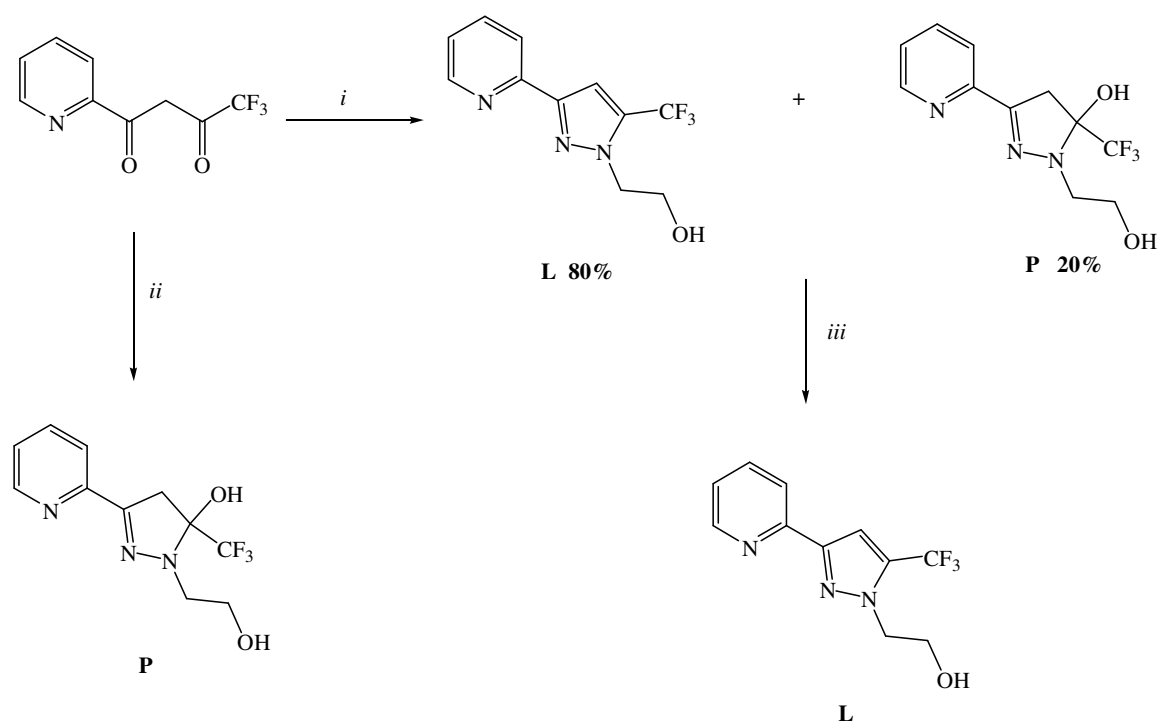


*i*: CCl<sub>4</sub>, 4 h, 40 °C.

*ii*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 8 h, t.a..

Em 2007, Montoya e col.<sup>86</sup> testaram uma hidrazina monossubstituída com uma β-dicetona não simétrica, com o intuito de observar ou não a formação de pirazóis isoméricos, dependendo do sitio de ataque nucleofílico inicial. Deste teste ocorreu a síntese de dois compostos: 2-(2-hidroxietil)-3-piridin-2-il-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol (P) e 2-(3-piridin-2-il-5-trifluormetil-pirazol-1-il)etanol (L), na proporção de 2:8, porém após tratamento de cromatografia em sílica gel, apenas o composto L é obtido. Mas outros testes confirmaram que o composto P pode ser obtido de forma pura utilizando outras condições reacionais (Esquema 20).

## Esquema 20:



*i*: NH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 25 °C, 15 h

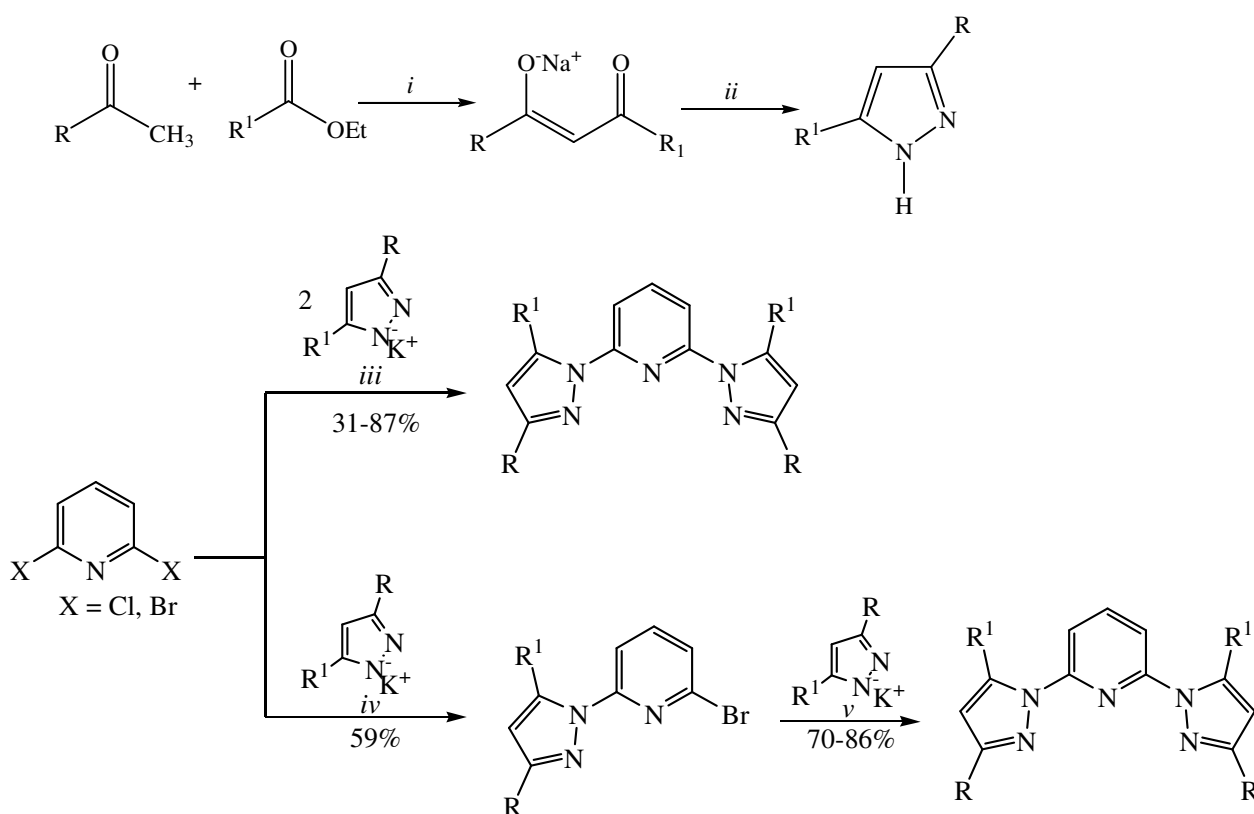
*ii*: NH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 0 °C, 7 h

*iii*: Cromatografia com sílica-gel

## 2.3 Síntese de Heteropolicíclicos Piridino Substituídos

Em 1990, Jameson e col.<sup>21</sup> sintetizaram 2,6-bis(*N*-pirazol)piridina, a partir da condensação de Claisen para formar o 1,3-dicarbonílico seguido pela ciclização com hidrazina. Este pirazol, então tratado com potássio, dando origem ao pirazol nucleofílico que é utilizado para efetuar a substituição dos halogênios na 2,6-dihalopiridina (Esquema 21). Para ocorrer a substituição dos dois haletos no anel piridínico é necessário um longo tempo reacional (3-5 dias) e temperaturas razoavelmente altas (110-125 °C), com rendimentos variáveis de 31 a 87%. Um artigo de revisão de Halcrow<sup>78</sup> cita esta metodologia e demonstra os inúmeros compostos já existentes de piridinas dissubstituídas com heterociclos, inclusive trifluormetilados.

Esquema 21:



*i*: NaH, Et<sub>2</sub>O.

*ii*: H<sup>+</sup>, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.

*iii*: diglime, 110-130 °C, 3-5 dias.

*iv*: diglime, 60 °C, 48 h.

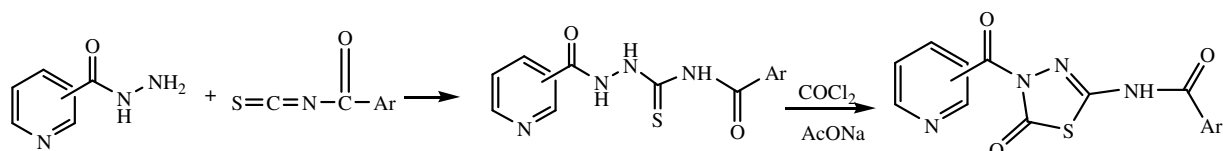
*v*: diglime, 110-130 °C, 3-5 dias.

R: H, Me, Ph, *t*-Bu; R<sup>1</sup>: H, Me



Em 1998, Shenone e col.<sup>19</sup> sintetizaram uma série de 1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-onas com um grupo nicotinoil/isonicotinoil na posição 3 e substituinte aroilamino na posição 5 do anel. Todos os compostos deste trabalho exibiram atividade antiinflamatória (Esquema 22).

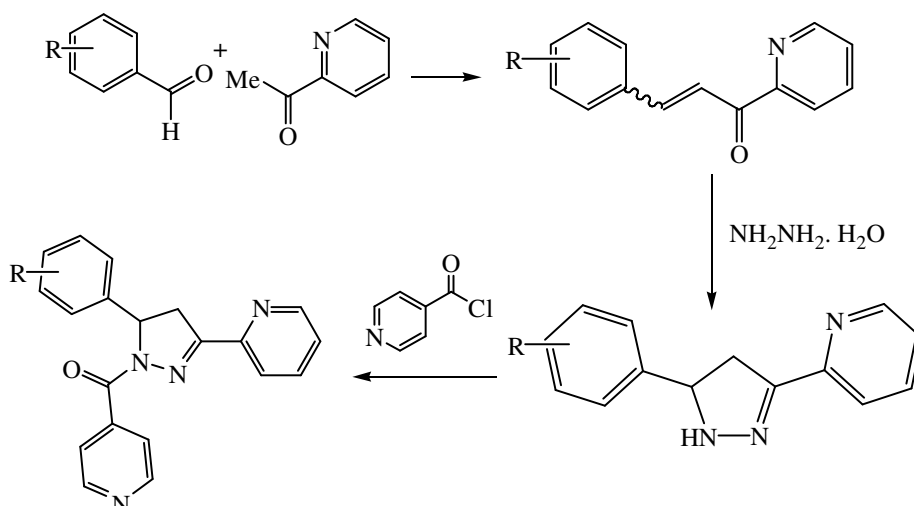
### Esquema 22:



Ar: Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-ClPh, 2-furil

Em 2001 Mamolo e col.<sup>20</sup> sintetizaram uma série de 5-aryl-1-isonicotinoil-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol em três passos reacionais com baixos rendimentos, os quais envolvem condensação aldólica seguida de ciclocondensação com hidrazina e *N*-acilação com cloreto de isonicotinoila. Estas 2-pirazolininas mostram uma interessante atividade micobactericida *in vitro* (Esquema 23).

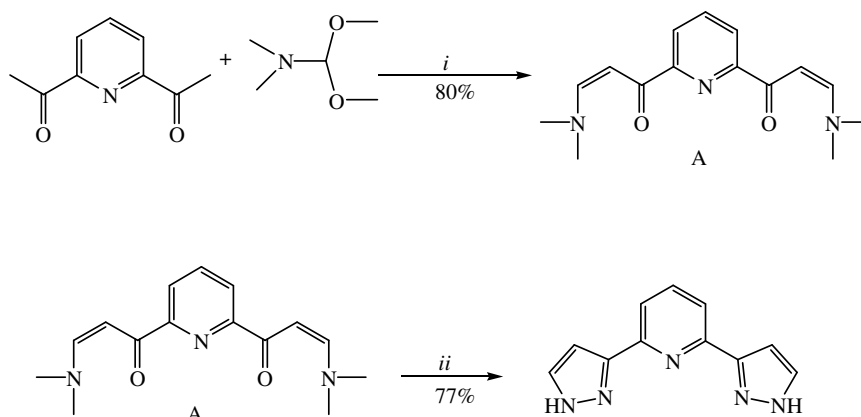
### Esquema 23:



R: H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Me, 3-Me, 4-Me

Gamez e col.<sup>71</sup>, em 2002, sintetizaram 2,6-bis(pirazol-3-il)piridina para posterior complexação com cobre. Partindo da 2,6-diacetilpiridina e adicionando *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal ocorreu a formação do composto acíclico **A** que foi tratado com hidrazina monohidratada e etanol, chegando ao composto desejado com 77% de rendimento (Esquema 24).

Esquema 24:

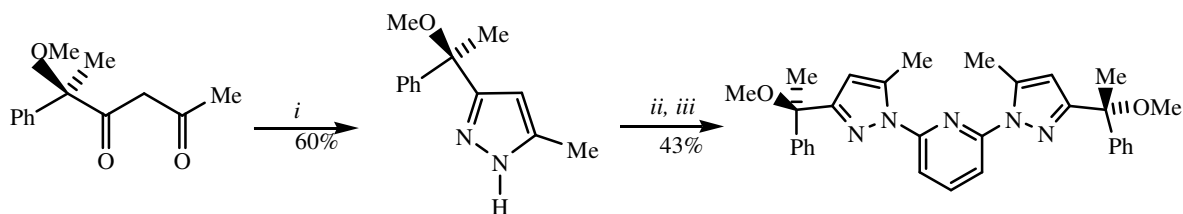


*i*: MeOH, refluxo.

*ii*:  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , EtOH, 60 °C, 30 min..

Kowalczyk e col.<sup>72</sup>, sintetizaram, *R,R*-2,6-bis[3-(1-metóxi-1-feniletil)-5-metilpirazol-1-il]piridina, primeiro obteve-se o pirazol pela reação da dicetona com hidrazina em meio alcóolico e posterior reação com potássio para tornar o pirazol um nucleófilo. No próximo passo reacional o pirazol reage com 2,6-dicloropiridina em dimetilformamida em altas temperaturas por um longo período de tempo (5 dias), levando a rendimentos razoáveis (43%) (Esquema 25).

Esquema 25:



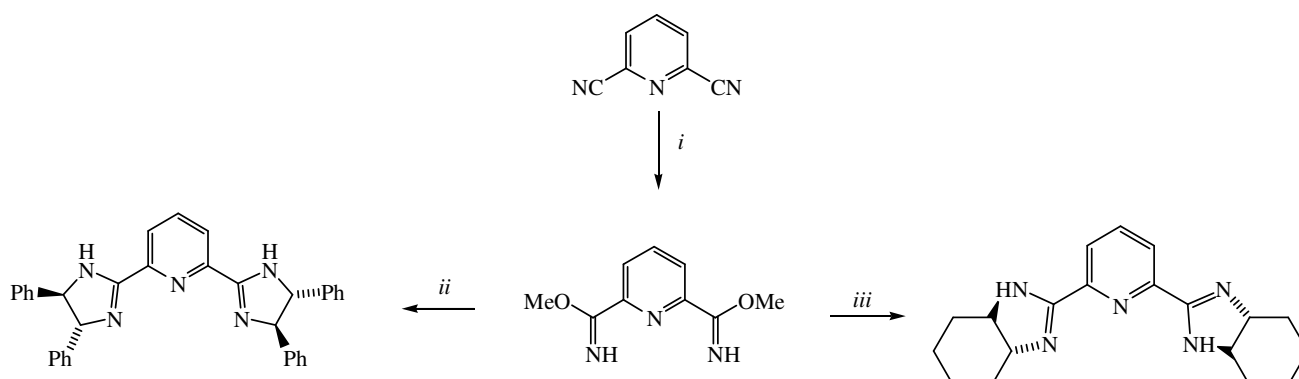
*i*:  $\text{N}_2\text{H}_4$ , EtOH.

*ii*: K, DMF.

*iii*: 2,6- $\text{C}_5\text{H}_3\text{NCl}_2$ , 70-110 °C, 5 dias.

Anilkumar e col.<sup>73</sup>, sintetizaram, piridinas dissustituídas nas posições 2 e 6. Utilizando como precursor 2,6-dinitrilapiridina com quantidades catalíticas de Na<sup>0</sup> em meio alcoólico, obteve-se um bisimidato. Este é tratado com diaminas que levam ao produto cíclico de diiminas derivadas (Esquema 26).

Esquema 26:



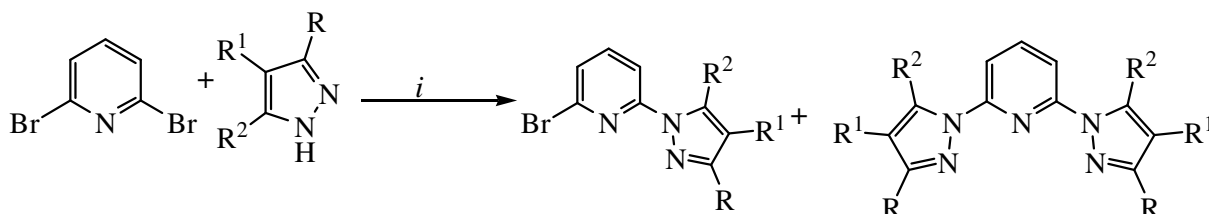
*i*: Na (10 mol%), MeOH, t.a..

*ii*: (1*R*,2*R*)-difeniletlenodiamino, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo, 2 dias.

*iii*: (1*R*,2*R*)-diaminociclohexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo, 2 dias.

Sun e col.<sup>74</sup>, realizou um estudo sobre o efeito da base, durante a síntese de 2,6-bis(pirazol-1-il)piridina, na presença ou não de catalisador. Observou-se que a utilização de base forte favorece a formação do produto dissustituído, tanto na presença, quanto na ausência do catalisador, e a base fraca fornece apenas o produto monossustituído (Esquema 27).

Esquema 27:



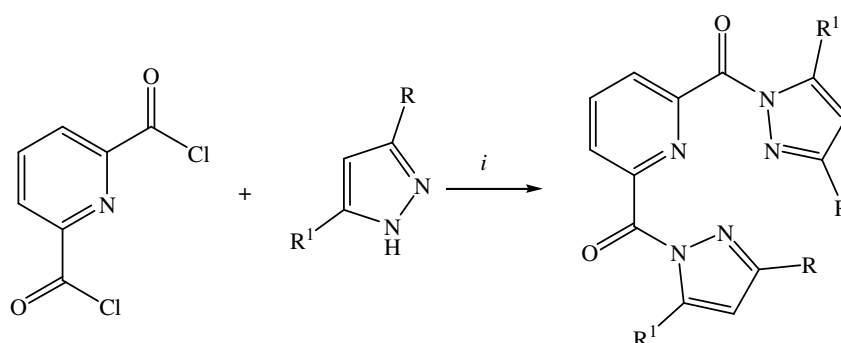
Base: KOtBu, NaOtBu.

*i*: 5-10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, base, dioxano, N<sub>2</sub>, refluxo, 48 h.

R: H, Me, Ph, *t*-Bu; R<sup>1</sup>: H, Me, CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>2</sup>: H, Me, Ph, *t*-Bu

Também em 2005, Mohlala e col.<sup>75</sup> sintetizaram piridinas dissustituídas, utilizando 2,6-diclorodicarbonilpiridina e pirazol, na presença de trietilamina, com rendimentos entre 41-73%, para serem utilizadas como ligantes em reações de complexação (Esquema 28).

**Esquema 28:**

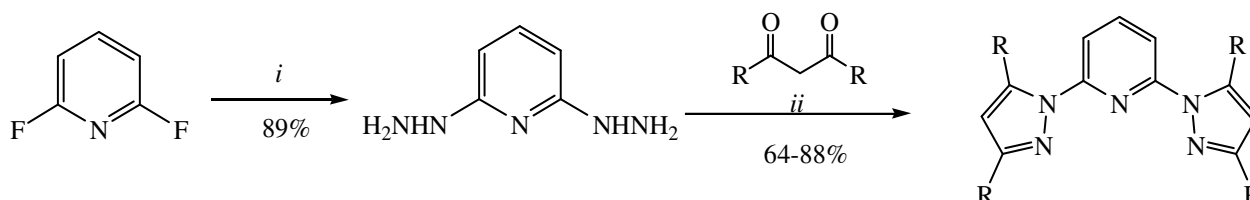


*i*: Et<sub>3</sub>N, 80 °C, 12 h.

R = R<sup>1</sup> = H, Me, *t*-Bu.

Em 2006, Brien e col.<sup>22</sup> buscaram uma nova metodologia para a obtenção de 2,6-bispirazolilpiridinas, uma vez que partiram do princípio de que hidrazinas são muito reativas frente a 1,3-dicarbonílicos para a obtenção de pirazóis. Logo realizaram um estudo sobre a reação entre 2,6-dihalopiridina com hidrazinas, obtendo dessa forma o composto 2,6-bis-hidrazinopiridina que posteriormente foi tratada com 1,3-dicarbonílico, chegando ao composto desejado, com rendimentos entre 64- 88% (Esquema 29).

**Esquema 29:**



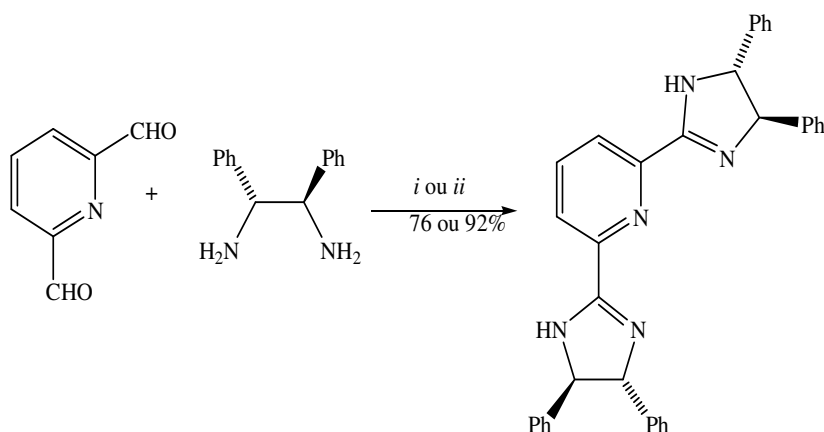
*i*: NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (6 eq.), 80 °C, 18 h, 89%.

*ii*: THF ou sem solvente, 80 °C, 18-24 h, TFA cat.

R: Me, Ph, *t*-Bu.

Em 2007, Ishihara e col.<sup>76</sup>, sintetizaram 2,6-bis[(4*R*,5*R*)-4,5-difenil-2-imidazolin-2-il]piridina, utilizando 2,6-dicarbaldéido-piridina tratada com (*R*, *R*)-(+)-difeniletilenodiamino em meio alcóolico, com rendimento entre 76-92% (Esquema 30).

**Esquema 30:**



*i*: I<sub>2</sub> (3.5 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq.), 70 °C, 3 h, 92%.

*ii*: *t*-BuOCl (3.5 eq.), KI (3.5 eq.), 50 °C, 10 h, 76%.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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

A identificação dos compostos foi feita por Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de Massas (MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H}, RMN 2D- COLOQ e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril/heteroaril)-4-metóxi(etóxi)- 3-alken-2-onas (**1a-i**) e (**2a-i**) a partir da reação de acilação de acetais e enoléteres, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.<sup>33,34</sup> e sistematizada por Martins e col.<sup>35</sup>

Na seqüência, apresenta-se as sínteses de uma série de 2-[3-alkil (aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridina (**3a-i**) e (**4a-i**) a partir das cetonas (**1a-i**) e (**2a-i**) com hidrazida 6-hidrazinonicotínica conforme metodologia desenvolvida (ver parte experimental).

Na etapa subsequente, serão apresentados os compostos que sofreram desidratação intramolecular (**5a-d**) e (**6a**) e ainda a formação de ácido-[2-(3-alkil-5-trialometil-1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico (**7b**).

## 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.

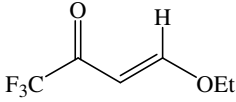
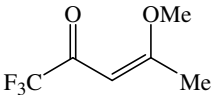
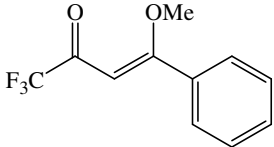
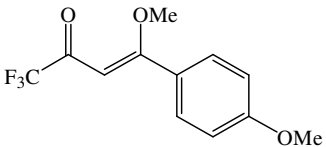
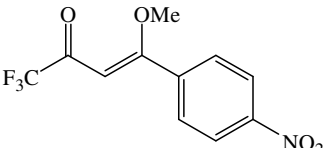
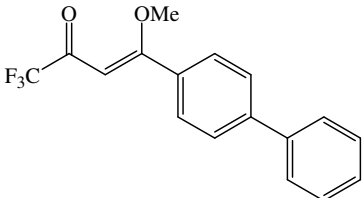
	Compostos	Nomenclatura
1a		4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1b		1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona
1c		4-fenil-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona
1d		1,1,1-trifluor-4-(4-metoxifenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1e		1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona
1f		4-(4,4'-bifenil)- 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona

Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

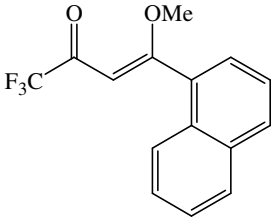
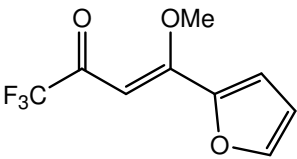
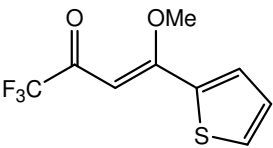
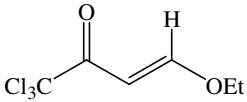
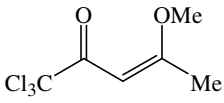
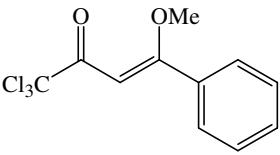
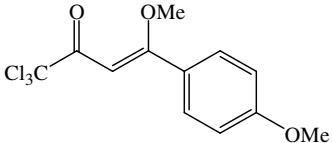
	Compostos	Nomenclatura
1g		1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(naft-1-il)-3-buten-2-ona
1h		1,1,1-trifluor-4-(fur-2-il)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1i		1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(tien-2-il)--3-buten-2-ona
2a		1,1,1-tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona
2b		1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona
2c		1,1,1-tricloro-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona
2d		1,1,1-tricloro-4-(4-metoxifenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona



Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

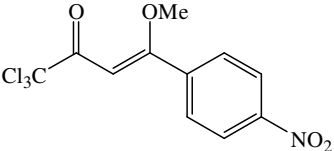
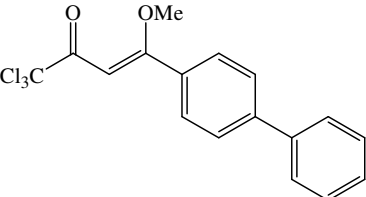
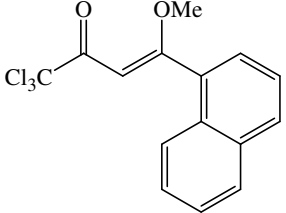
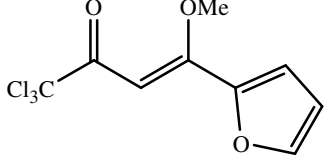
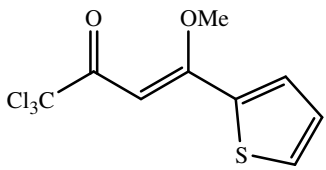
	Compostos	Nomenclatura
2e		1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)- 3-buten-2-ona
2f		4-(4,4'-bifenil)- 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-buten-2-ona
2g		1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(naft-1-il)-3-buten-2-ona
2h		1,1,1-tricloro-4-(fur-2-il)-4-metóxi-3-buten-2-ona
2i		1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(tien-2-il)-3-buten-2-ona

Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
3a		2-(5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
3b		2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
3c		2-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
3d		2-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
3e		2-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina

Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
3f		2-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
3g		2-[3-(1-naftil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(naft-1-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
3h		2-[3-(fur-2-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(fur-2-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
3i		2-[3-(tien-2-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(tien-2-il)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
4a		2-(5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina

Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
4b		2-(3-metil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
4c		2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
4d		2-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
4e		2-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
4f		2-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina

Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

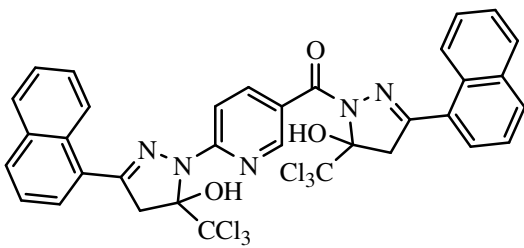
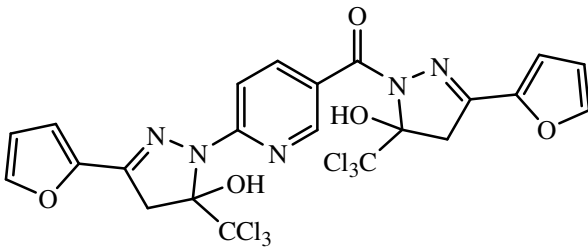
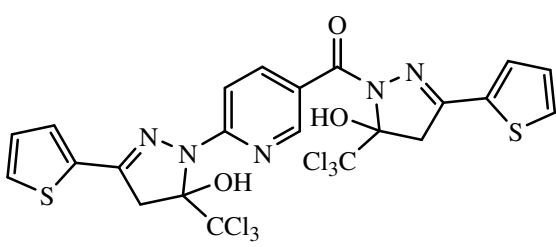
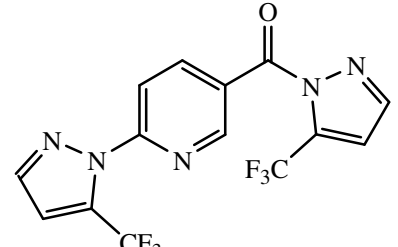
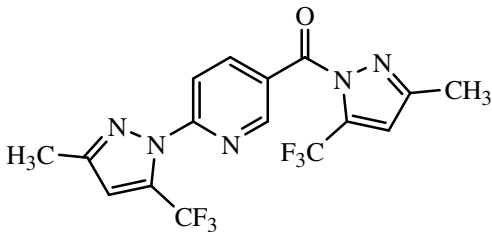
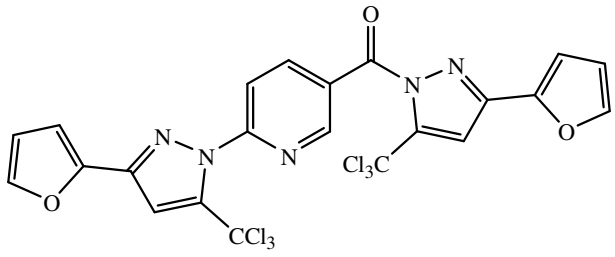
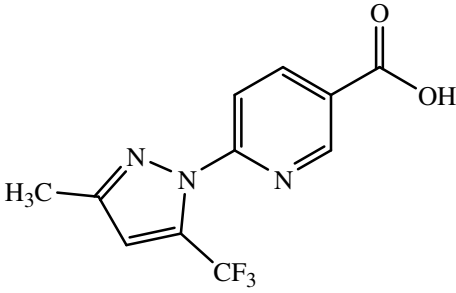
	Compostos	Nomenclatura
4g		2-[3-(1-naftil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(naft-1-il)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
4h		2-[3-(fur-2-il)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(fur-2-il)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
4i		2-[3-(tien-2-il)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-5-[3-(tien-2-il)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil]piridina
5a		2-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
5b		2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina

Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
5c		2-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
5h		2-(3-fur-2-il-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
6a		2-(5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
6b		2-(3-metil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
6c		2-(3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina

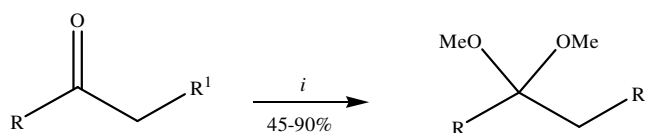
Tabela 01 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1- 7. Continuação.

	Compostos	Nomenclatura
6h		2-(3-furil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-5-(3-furil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il-1-carbonil)piridina
7b		ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)nicotínico

### 3.2 Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 31) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins e col.<sup>35,36,45</sup>, a partir de acetofenonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente de (25°C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos estão de acordo com dados da literatura<sup>33-35,77</sup>.

#### Esquema 31:



*i*: TsOH, HC(OMe)<sub>3</sub>, MeOH, t.a., 24 h.

R: aril, heteroaril

R<sup>1</sup>: H, Me

### 3.3 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas substituídas<sup>23,35,37,77</sup>

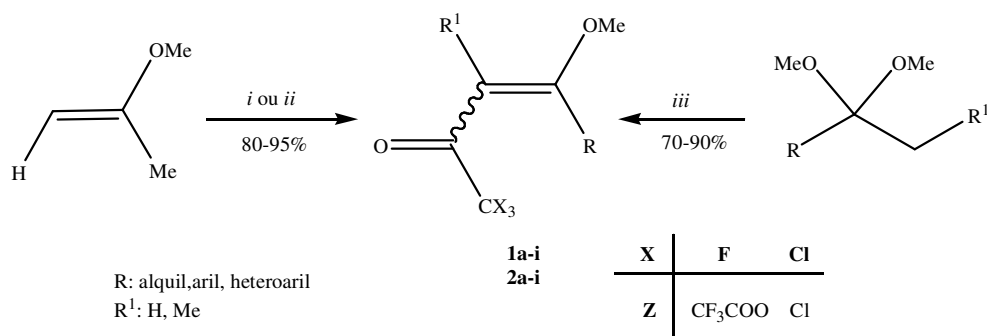
A síntese dos compostos **1a-i**, **2a-i** está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE.

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila a uma mistura de acetal ou enoléter, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45° C para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados conforme técnica mostrada no tópico anterior; 24 horas a temperatura ambiente para os enoléteres, adquiridos comercialmente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico (0,1M). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por rota-evaporação. Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida. A literatura cita rendimentos, na faixa de 80 a 94%, nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (70-90%). (Esquema 32). Para que ocorra acilação dos acetais são 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, in situ, com a conseqüente saída do trifluoracetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a  $\beta$ -alcoxivinil cetona desejada. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais.

**Esquema 32:**



*i*: CX<sub>3</sub>COZ, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-25 °C, 24 h.

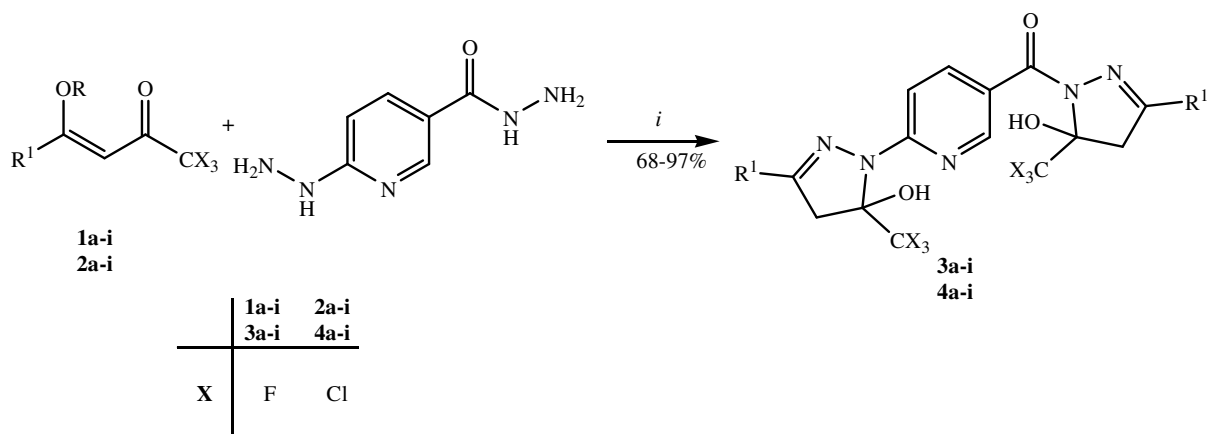
*ii*: CX<sub>3</sub>COZ, piridina, [BMIM]. BF<sub>4</sub> ou [BMIM]PF<sub>6</sub>, 0 °C a t.a., 1,5h.

*iii*: CX<sub>3</sub>COZ, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 25-70 °C, 5- 16 h.

### 3.4 Reação de Ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-alkil(aril/heteroaril)-3-alken-2-onas com hidrazida 6-hidrazino nicotínica

Neste tópico será relatada a síntese para obtenção de uma nova série de bis-pirazolil-piridinas (**3a-i**) e (**4a-i**), através da reação de enonas (**1a-i**) e (**2a-i**) com hidrazida 6-hidrazino nicotínica, representado no Esquema 33, o qual apresenta as condições já otimizadas para a síntese destes compostos, posteriormente serão discutidos cada caso separadamente.

## Esquema 33:



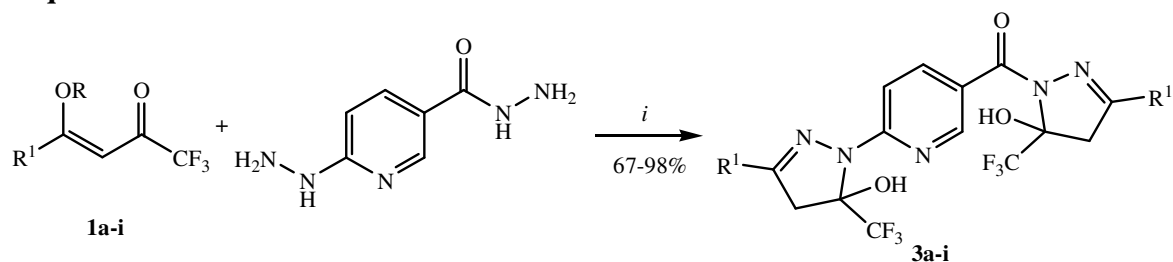
*i*: EtOH, 4 h, refluxo.

R<sup>1</sup>: H, Me, Ph, 4-OMePh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4,4'-BiPh, naft-1-il, fur-2-il, tien-2-il

### 3.4.1 Síntese de 2-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas (3a-i)

Utilizando como precursor sintético as enonas (1a-i), foi possível isolar as bis-pirazolil-trifluormetilados-piridina (3a-i), sendo obtidas as 2-pirazolinas, estáveis a temperatura ambiente, com o grupo CF<sub>3</sub> na posição 5 do anel pirazolínico (Esquema 34).

## Esquema 34:



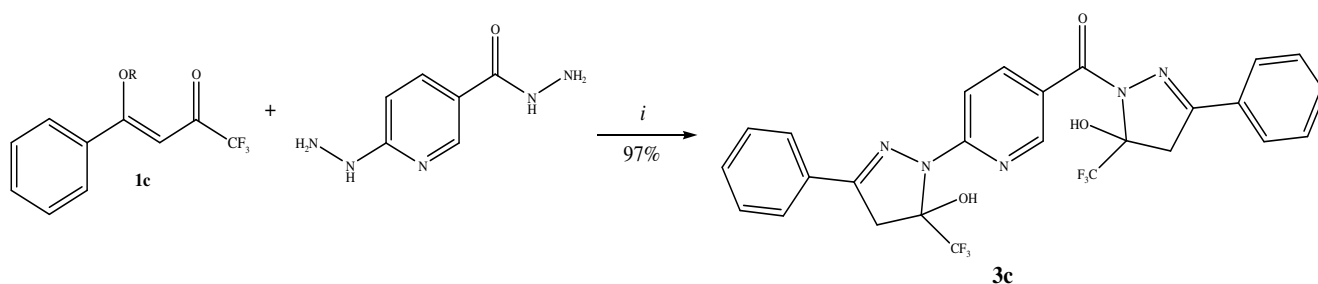
*i*: EtOH, 4 h, refluxo.

1-3	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R <sup>1</sup>	H	Me	Ph	4-OMePh	4-NO <sub>2</sub> Ph	4,4'-BiPh	naft-1-il	fur-2-il	tien-2-il
R	Et	H	H	H	H	H	H	H	H

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto **1c** e hidrazida 6-hidrazino nicotínico, levando deste modo a formação de 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**3c**) (Esquema 35). Na tentativa de melhorar o rendimento e a pureza do composto, variou-se o tempo reacional e a temperatura, permanecendo com o mesmo solvente, etanol, devido a dificuldade de solubilização do material de partida em outros solventes (Tabela 02). A reação número 1, a qual foi realizada em etanol, na proporção de 2:1, a temperatura de refluxo, durante 4 horas, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final com ótima pureza. Vale salientar que todas as condições reacionais testadas foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), que confirmou este resultado.

As reações realizadas em relação molar 1:1, onde tentou-se estabelecer condições para ter uma reatividade diferenciada entre os dinucleófilos presentes, porém não houve demonstração de diferença de reatividade entre eles, ou seja, a ciclização continuou ocorrendo em ambos lados, obtém-se uma mistura do produto ciclizado e do 1,3-dieletrófilo sem reagir.

#### Esquema 35:



*i*: EtOH, 4h, refluxo.

A Tabela 02 demonstra um resumo das condições testadas para a otimização da síntese de bis-pirazolil-trifluormetilados-piridina (**3c**).

**Tabela 02** – Otimização da síntese de 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**3c**).

Número	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Relação Molar [a]	Rendimento(%)
<b>1</b>	<b>Etanol</b>	<b>4</b>	<b>refluxo</b>	<b>2:1</b>	<b>97</b>
2	Etanol	24	refluxo	2:1	47
3	Etanol	4	t.a.	2:1	[b]
4	Etanol	4	refluxo	1:1	[b]
5	Etanol	24	refluxo	1:1	[b]
6	Etanol	24	t.a.	1:1	[b]
7	Etanol	24	-70 a -15	1:1	[b]

[a] **1c** e hidrazida 6-hidrazino nicotínico respectivamente.

[b] Mistura de produtos não identificados.

#### 3.4.1.1 Purificação dos compostos 3a-i.

Os compostos **3a-i** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de sólidos estáveis, com coloração variando de branco a marrom com alto teor de pureza e com rendimentos de 67 a 97%. Assim mesmo os compostos **3a**, **3b**, **3d**, **3h**, **3i** foram recristalizados em metanol como solvente. A pureza dos compostos **3a-i** foram comprovadas por análise elementar. A Tabela 03 mostra os rendimentos otimizados, os pontos de fusão e os dados de análise elementar.

**Tabela 03** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **3a-i**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./ Exp.		
				C	H	N
<b>3a</b>	68	165-167	$C_{14}H_{11}F_6N_5O_3$	40,89	2,70	7,03
			411,08	41,03	2,64	7,05
<b>3b</b>	80	106-108	$C_{16}H_{15}F_6N_5O_3$	43,74	3,44	15,94
			439,11	43,72	3,24	16,19
<b>3c</b>	97	225-227	$C_{26}H_{19}F_6N_5O_3$	55,42	3,40	12,43
			563,14	55,48	3,52	12,41
<b>3d</b>	80	155-157	$C_{28}H_{23}F_6N_5O_5$	53,94	3,72	11,23
			623,16	53,95	3,71	11,25
<b>3e</b>	70	230-232	$C_{26}H_{17}F_6N_7O_7$	47,79	2,62	15,00
			653,11			
<b>3f</b>	85	193-195	$C_{38}H_{27}F_6N_5O_5$	63,78	3,80	9,79
			715,20			
<b>3g</b>	67	137-139	$C_{34}H_{23}F_6N_5O_3$	61,54	3,49	10,55
			663,17			
<b>3h</b>	78	196-198	$C_{22}H_{15}F_6N_5O_5$	48,63	2,78	12,89
			543,10	49,11	2,96	12,73
<b>3i</b>	71,5	190-192	$C_{22}H_{15}F_6N_5O_3S_2$	45,91	2,63	12,17
			575,05	46,38	2,74	12,31

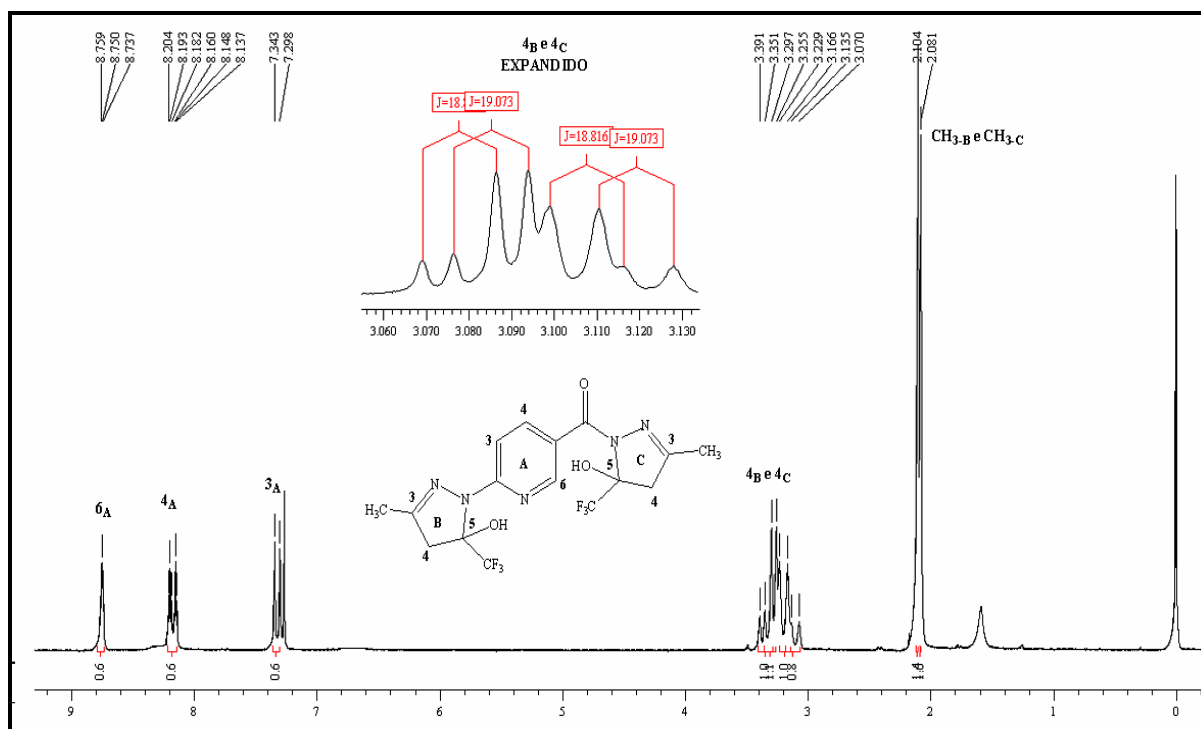
[a] Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.4.1.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos 3a-i

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

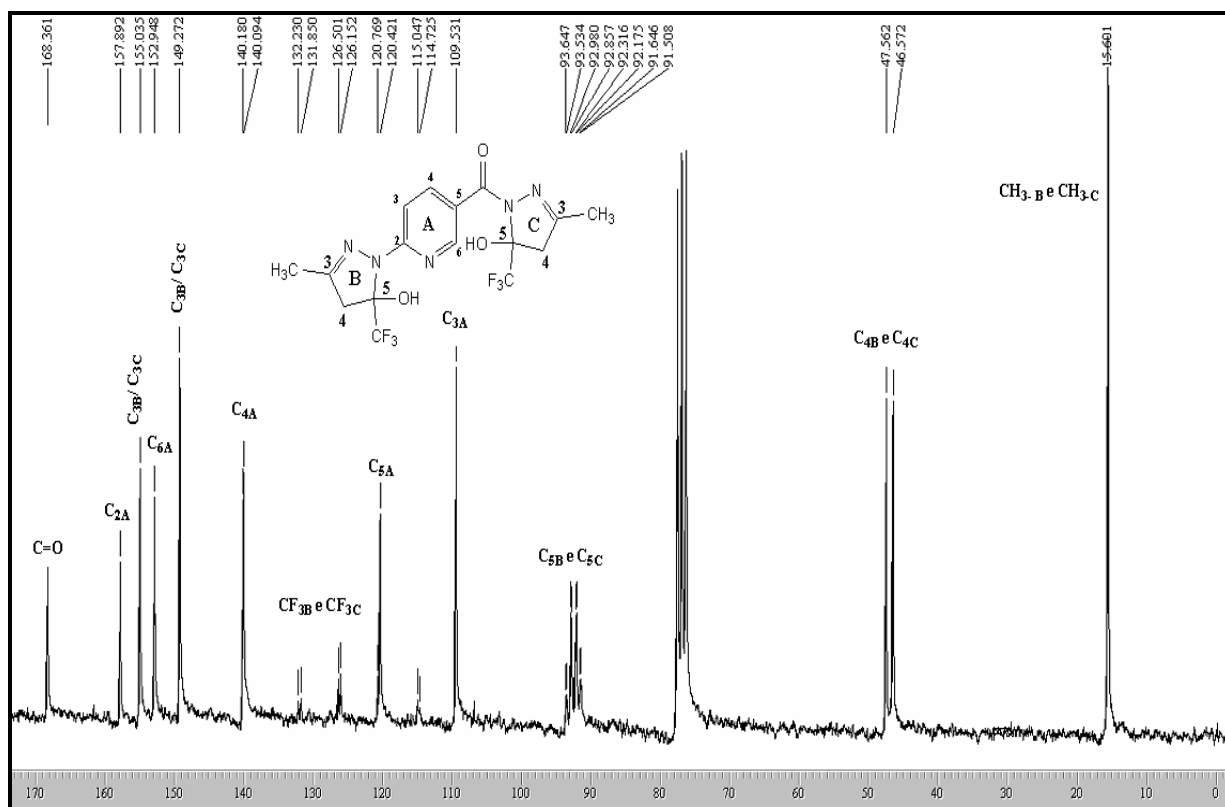
A identificação dos compostos **3a-i** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-}d_6$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **3a-i** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **3b**. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do compostos **3b** (Figura 06) mostrou um multipletto na região de 8,73-8,75 ppm referente a um hidrogênio da piridina ( $6_A$ ) com  $J = 2$  Hz em relação ao  $H_{4A}$ , em 8,13-8,20 ppm, um dubleto de dubletos, referente a outro hidrogênio da piridina ( $4_A$ ) com  $J = 2$  Hz em relação ao  $H_{6A}$  e  $J = 9$  Hz em relação ao  $H_{3A}$ , finalizando com um dubleto em 7,31 ppm de  $J = 9$  Hz referente ao hidrogênio da piridina ( $3_A$ ). Com a variação do substituinte, às vezes o hidrogênio  $3_A$  apresenta-se como um multipletto ao invés de dubleto. Na região de 3,07-3,39 ppm estão os dubletos de dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 dos anéis pirazolínicos, os quais apresentam constantes de acoplamento  $^2J_{H_{4a-4b}} = 18$  Hz para um dos pares e  $^2J_{H_{4a-4b}} = 19$  Hz para o outro par. Em 2,08 e 2,10 ppm estão os singletos referentes as metilas ligadas ao anel pirazolínico.



**Figura 06** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**3b**), em clorofórmio- $d_1$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **3b** (Figura 07) mostrou um sinal em 168,36 ppm referente a carbonila. Os carbonos  $\text{C}_{2\text{A}}$ ,  $\text{C}_{6\text{A}}$  e  $\text{C}_{4\text{A}}$  do anel piridínico apresentaram deslocamentos de 157,89, 152,94 e 140,18, respectivamente. Já o carbono  $\text{C}_{5\text{A}}$  tem seu sinal em 120,42 e  $\text{C}_{3\text{A}}$  em 109,53, ambos também pertencentes ao anel piridínico. Os carbonos trifluormetílicos,  $\text{CF}_{3\text{-B}}$ /  $\text{CF}_{3\text{-C}}$ , se apresentaram como quartetos, em 123,63 ppm, com  $^1J_{\text{C-F}} = 287$  Hz e em 123,28 ppm, com  $^1J_{\text{C-F}} = 286$  Hz. Os carbonos  $\text{C}_{3\text{B/C}}$ , apresentaram seus sinais em 155,03 e 149,27 ppm. Os carbonos  $\text{C}_{5\text{B}}$  e  $\text{C}_{5\text{C}}$ , apresentaram-se na forma de quartetos, com seus deslocamentos em 92,64 com  $^2J_{\text{C-F}} = 33\text{Hz}$  e em 92,51 com  $^2J_{\text{C-F}} = 34$  Hz, respectivamente. Em 47,56 e em 46,57 ppm estão os  $\text{C}_{4\text{B-C}}$ . As metilas ligadas ao anel pirazolínico têm seus sinais em 15,60 ppm.



**Figura 07** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**3b**), em clorofórmio- $d_1$ .

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } dos compostos **3a–i** estão descritos na Tabela 04. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação. Deve-se salientar que os sinais dos anéis pirazolínicos não foram identificados separadamente para cada anel pirazólico por falta de condições que realmente permitissem comprovar a diferença de  $\delta$  existente entre os átomos pertencentes a eles. Outro fato inusitado que ocorreu, nestes espectros, foi a ausência de sinais diferentes para os diastereoisômeros, os quais são esperados em  $\delta$  diferentes devido a presença de dois carbonos quirais nos compostos, porém para estes compostos mostraram-se coincidentes. Esse fato pode, talvez, ser explicado pela distância que existe entre os carbonos quirais presentes nas moléculas, e também, pode ter sido mascarado pela resolução do programa utilizado para verificação dos espectros.



Tabela 04 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos 3a-i.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
<b>3a</b>	<p>8,75 (s, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,22-8,16 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,40-7,36 (m, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,02 (s, 2H, 3<sub>B</sub> e 3<sub>C</sub>); 3,45 (d, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>, J = 18); 3,38 (d, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>, J = 19); 3,25 (d, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>, J = 18); 3,20 (d, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>, J = 19).</p> <p>164,98 (CO); 156,34 (C<sub>2A</sub>); 148,59 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 144,41 (C<sub>6A</sub>); 139,55 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 123,73 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,37 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 285 CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 122,85 (C<sub>5A</sub>); 109,28 (C<sub>3A</sub>); 90,66 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>), 90,01 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 46,14 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 45,72 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
<b>3b</b>	<p>8,75-8,73 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,20-8,13 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,31 (d, J = 9, 1H, 3<sub>A</sub>); 3,34 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,30 (d, J = 19, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,17 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,11 (d, J = 19, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 2,10 (s, 3H, CH<sub>3-B</sub>/CH<sub>3-C</sub>); 2,08 (s, 3H, CH<sub>3-B</sub>/CH<sub>3-C</sub>).</p> <p>168,30 (CO); 157,89 (C<sub>2A</sub>); 155,03 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 152,94 (C<sub>6A</sub>); 149,27 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 140,18 (C<sub>4A</sub>); 123,63 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 287, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,28 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 120,42 (C<sub>5A</sub>); 109,53 (C<sub>3A</sub>); 92,64 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 92,51 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 47,56 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 46,57 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 15,60 (CH<sub>3-B</sub> e CH<sub>3-C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 04 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos 3a-i. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J (Hz)
3c	<p>8,91-8,88 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,37-8,31 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,78-7,67 (m, 4H, Ph); 7,56 (d, <math>J = 9</math>, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,48-7,44 (m, 6H, Ph); 3,80 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,75 (d, <math>J = 19</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,64 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,56 (d, <math>J = 19</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>164,56 (CO); 156,06 (C<sub>2A</sub>); 152,37 (C<sub>3B</sub>/ C<sub>3C</sub>); 150,98 (C<sub>6A</sub>); 148,93 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 139,81 (C<sub>4A</sub>); 130,76 (Ph); 130,46 (Ph); 130,25 (Ph); 130,05 (Ph); 128,86 (Ph); 128,78 (Ph); 126,71 (Ph); 126,36 (Ph); 123,72 (q, <math>^1J_{C-F} = 286</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,31 (q, <math>^1J_{C-F} = 285</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 122,84 (C<sub>5A</sub>); 109,23 (C<sub>3A</sub>); 92,75 (q, <math>^2J_{C-F} = 32</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 92,26 (q, <math>^2J_{C-F} = 33</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 44,42 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 44,01 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
3d	<p>8,91-8,87 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,36-8,29 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,71-7,60 (m, 4H, Ph); 7,52 (d, <math>J = 9,02</math>, 1H, 3<sub>A</sub>); 6,98-6,93 (m, 4H, Ph); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3-B</sub>/OCH<sub>3-C</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3-B</sub>/OCH<sub>3-C</sub>); 3,76 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,71 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,60 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,52 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>168,22 (CO); 162,02 (C<sub>2A</sub>); 161,45 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 157,77 (C<sub>6A</sub>); 153,31 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 151,47 (C<sub>4A</sub>); 149,50 (Ph); 140,41 (Ph); 128,42 (Ph); 127,90 (Ph); 123,74 (q, <math>^1J_{C-F} = 295</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,42 (q, <math>^1J_{C-F} = 287</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,18 (Ph); 122,26 (Ph); 120,66 (C<sub>5A</sub>); 114,35 (Ph); 114,24 (Ph); 109,57 (C<sub>3A</sub>); 93,11 (q, <math>^2J_{C-F} = 33</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 92,99 (q, <math>^2J_{C-F} = 33</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 55,38 (OCH<sub>3-B</sub> e OCH<sub>3-C</sub>); 43,91 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 43,01 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 04 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos 3a-i. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
3e	<p>8,90-8,87 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,37-8,29 (m, 5H, Ph e 4<sub>A</sub>); 7,93-7,82 (m, 4H, Ph); 7,61 (d, J = 9, 1H, 3<sub>A</sub>); 3,84 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,80 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,67 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,60 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>164,65 (CO); 155,74 (C<sub>2A</sub>); 150,83 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 149,06 (C<sub>6A</sub>); 148,27 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 147,80 (C<sub>4A</sub>); 139,83 (Ph); 136,55 (Ph); 136,07 (Ph); 127,87 (Ph); 127,31 (Ph); 123,93 (Ph); 123,44 (Ph); 123,49 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,26 (C<sub>5A</sub>); 123,14 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 285, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 109,58 (C<sub>3A</sub>); 93,38 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 92,78 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 44,10 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 43,83 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
3f	<p>8,94-8,92 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,39-8,35 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,07-8,03 (m, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,85-7,39 (m, 18H, BiPh); 3,83 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,80 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,67 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,64 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>164,38 (CO); 156,25 (C<sub>2A</sub>); 156,04 (BiPh); 152,06 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 150,66 (BiPh); 150,26 (C<sub>6A</sub>); 148,96 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 146,23 (BiPh); 142,18 (BiPh); 141,68 (BiPh); 141,57 (BiPh); 139,12 (BiPh); 139,01 (BiPh); 137,06 (BiPh); 129,53 (BiPh); 128,99 (BiPh); 127,93 (BiPh); 127,32 (BiPh); 126,99 (BiPh); 126,93 (BiPh); 126,65 (BiPh); 123,72 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,32 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 121,57 (C<sub>5A</sub>); 110,00 (C<sub>3A</sub>); 92,85 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 92,78 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 44,40 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 44,00 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 04 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos 3a-i. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
<b>3g</b>	<p>9,31-9,27 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,82-8,80 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,32-8,27 (m, 2H, naftil); 8,20-8,19 (m, 1H, 3<sub>A</sub>); 8,10-8,00 (m, 4H, naftil); 7,95-7,89 (m, 2H, naftil); 7,66-7,52 (m, 6H, naftil); 4,26 (d, <math>J = 19</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 4,22 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,94 (d, <math>J = 19</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,85 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>165,12 (CO); 156,07 (C<sub>2A</sub>); 152,91 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 151,64 (C<sub>6A</sub>); 148,64 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 139,69 (C<sub>4A</sub>); 133,65 (naftil); 131,54 (naftil); 130,98 (naftil); 129,83 (naftil); 129,61 (naftil); 128,89 (naftil); 127,80 (naftil); 127,44 (naftil); 126,29 (naftil); 125,99 (naftil); 125,21 (naftil); 123,87 (q, <math>^1J_{C-F} = 287</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,60 (q, <math>^1J_{C-F} = 286</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,40 (naftil); 123,22 (C<sub>5A</sub>); 109,39 (C<sub>3A</sub>); 91,60 (q, <math>^2J_{C-F} = 32</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 90,93 (q, <math>^2J_{C-F} = 34</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 46,82 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 46,45 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
<b>3h</b>	<p>8,88-8,84 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,34-8,26 (m, 1H, 4<sub>A</sub>), 7,57 (m, 2H, furil); 7,50 (d, <math>J = 9,02</math>, 1H, 3<sub>A</sub>); 6,86-6,79 (m, 2H, furil); 6,56-6,53 (m, 2H, furil); 3,74 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,70 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,56 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,50 (d, <math>J = 18</math>, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>168,48 (CO); 155,81 (C<sub>2A</sub>); 148,74 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 145,95 (C<sub>6A</sub>); 145,51 (furil); 145,57 (furil); 145,00 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 143,58 (C<sub>4A</sub>); 142,41 (furil); 142,36 (furil); 139,61 (furil); 139,57 (furil); 123,51 (q, <math>^1J_{C-F} = 286</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,14 (q, <math>^1J_{C-F} = 286</math>, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 122,80 (C<sub>5A</sub>); 115,01 (furil); 113,58 (furil); 109,30 (C<sub>3A</sub>); 92,21 (q, <math>^2J_{C-F} = 32</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 91,43 (q, <math>^2J_{C-F} = 33</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 44,25 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 43,72 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

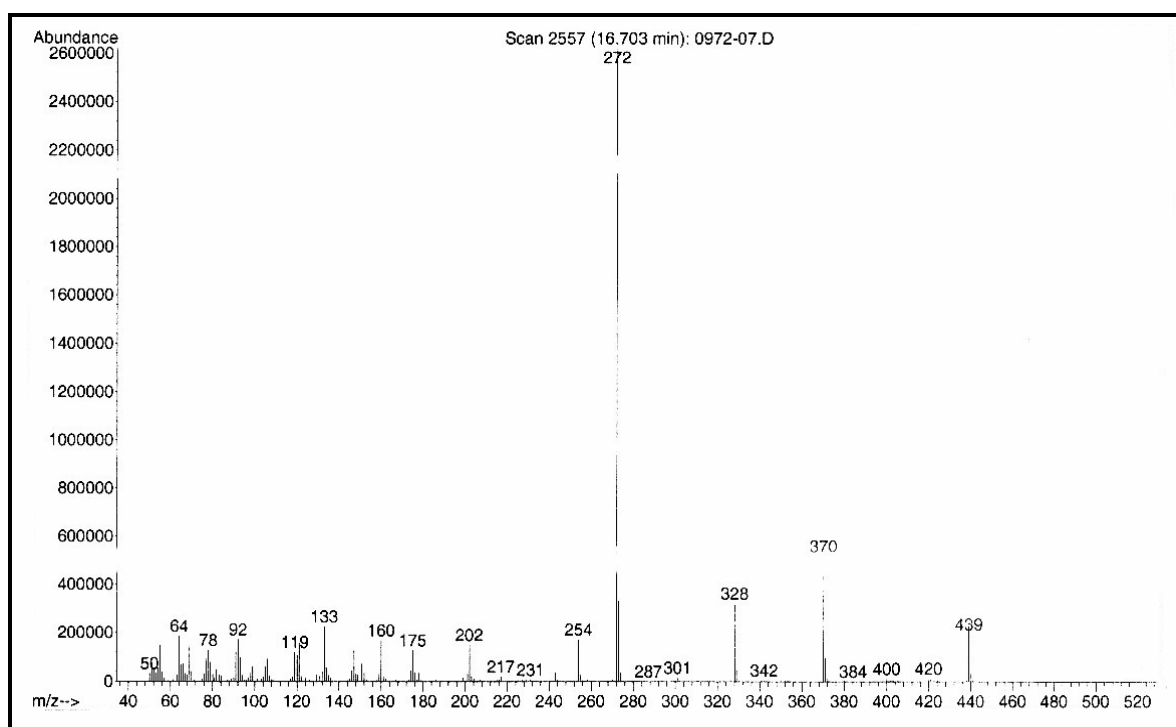
**Tabela 04** – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **3a-i**. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
<b>3i</b>	<p>8,87-8,84 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,35-8,29 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,52-7,50 (m, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,47-7,44 (m, 2H, tienil); 7,31-7,25 (m, 2H, tienil); 7,12-7,08 (m, 2H, tienil); 3,78 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,74 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,62 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,55 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>)</p> <p>164,16 (CO); 155,67 (C<sub>2A</sub>); 148,90 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 148,21 (C<sub>6A</sub>); 147,10 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 139,69 (C<sub>4A</sub>); 133,42 (tienil); 132,96 (tienil); 131,06 (tienil); 130,11 (tienil); 129,41 (tienil); 128,10 (tienil); 128,02 (tienil); 123,55 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 123,19 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286, CF<sub>3-B</sub>/CF<sub>3-C</sub>); 122,65 (C<sub>5A</sub>); 108,99 (C<sub>3A</sub>); 92,66 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 92,22 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 45,01 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 44,51 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

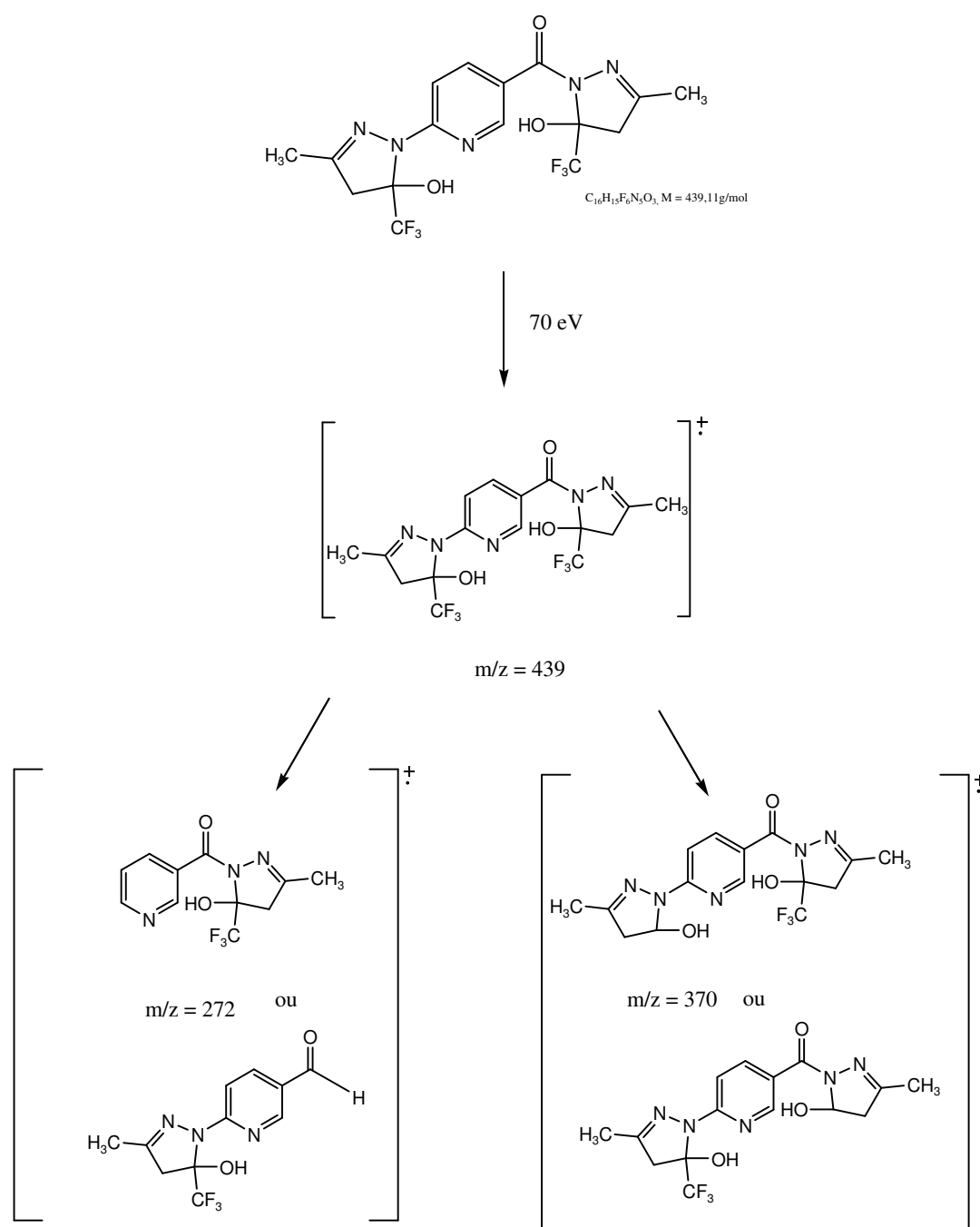
## 3.4.1.2.2 Espectrometria de Massas

O espectro de massas não pôde ser realizado para toda a série dos compostos **3a-i**. Apenas os dois primeiros compostos da série foram suscetíveis a este método analítico, mesmo utilizando técnicas diferentes como Ionização Química e Impacto de Elétrons. Os demais compostos (**3c-i**) devem ter sofrido degradação ao passar pela coluna do aparelho, até mesmo por possuir um peso molecular elevado, superior a 500g/mol. O espectro de massas dos compostos **3a** e **3b** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para estes compostos são: o íon molecular e o sinal relativo a massa do compostos com apenas um anel pirazolínico. O provável mecanismo para fragmentação dos compostos **3a** e **3b** está representado no Esquema 36 e Figura 08, observado como exemplo o composto **3b**, onde temos o sinal do íon molecular ( $m/z = 439$ ), o sinal relativo a massa do composto sem a presença de um anel pirazolínico ( $m/z = 272$ ), e o sinal referente a perda de um grupamento  $CF_3$  ( $m/z = 370$ ).



**Figura 08** – Espectro de Massas de 2-[3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il-1-carbonil]piridina (**3b**)

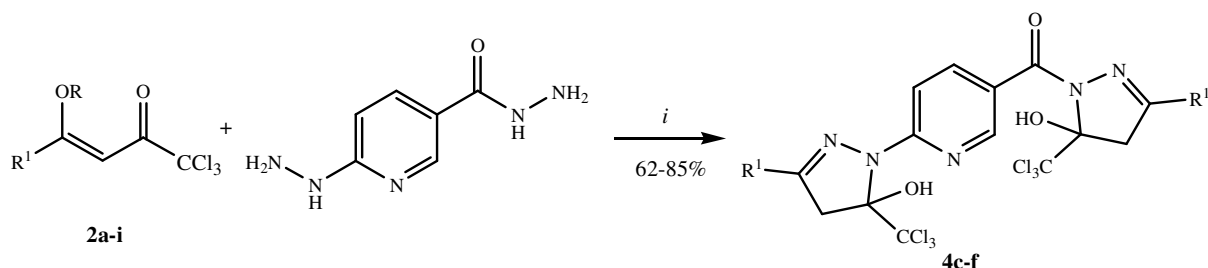
Esquema 36:



### 3.4.2 Síntese de 2-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas (**4c-f**)

Ao utilizar as vinil cetonas triclorometiladas (**2a-i**) com hidrazida 6-hidrazino nicotínico também foi possível isolar uma série de bis-pirazolil-triclorometilados-piridina (**4c-f**), porém não tão ampla quanto a que possui o grupamento CF<sub>3</sub>. Como já havia uma metodologia otimizada, empregou-se a mesma para esta série (Esquema 37). Como o sucesso não foi total, apenas quatro compostos foram sintetizados, aplicamos, então, os mesmos testes realizados para os compostos com o grupamento CF<sub>3</sub>, conforme demonstradas na Tabela 02, variando-se as temperaturas, porém os resultados permaneceram os mesmos. O solvente novamente não foi modificado devido a insolubilidade da hidrazida 6-hidrazino nicotínica.

**Esquema 37:**



*i*: EtOH, 4h, refluxo

2-4	a	b					g	h	i
R <sup>1</sup>	H	Me	Ph	4-OMePh	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-4'-BiPh	naft-1-il	fur-2-il	tien-2-il
R	Et	H	H	H	H	H	H	H	H

Ao observar a Tabela 05, nota-se que os compostos **4a-b** e **4g-i** não foram isolados, pois apresentaram-se como uma mistura complexa de produtos não identificados e insolúveis, o que não permitiu a realização de uma cromatografia em coluna para separação.



## 3.4.2.1 Purificação dos compostos 4c-f.

Os compostos **4c-f** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de sólidos estáveis, com coloração variando de branco a amarelo com alto teor de pureza e com rendimentos de 62 a 85%. Assim mesmo o composto **4d** foi recristalizado em metanol como solvente. A pureza dos compostos **4c-f** foram comprovadas por análise elementar. A Tabela 05 mostra os rendimentos otimizados, os pontos de fusão e os dados de análise elementar.

**Tabela 05** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **4c**, **4d**, **4e**, **4f**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./ Exp.		
				C	H	N
<b>4c</b>	79	204-206	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 662,18	47,16	2,89	10,58
				47,35	2,79	10,59
<b>4d</b>	62	199-201	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 722,23	46,56	3,21	11,08
<b>4e</b>	80	211-213	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>7</sub> O <sub>7</sub> 752,17	41,52	2,28	13,04
				41,62	2,21	12,94
<b>4f</b>	85	202-204	C <sub>38</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 814,37	56,04	3,34	8,60
				56,55	3,51	8,45

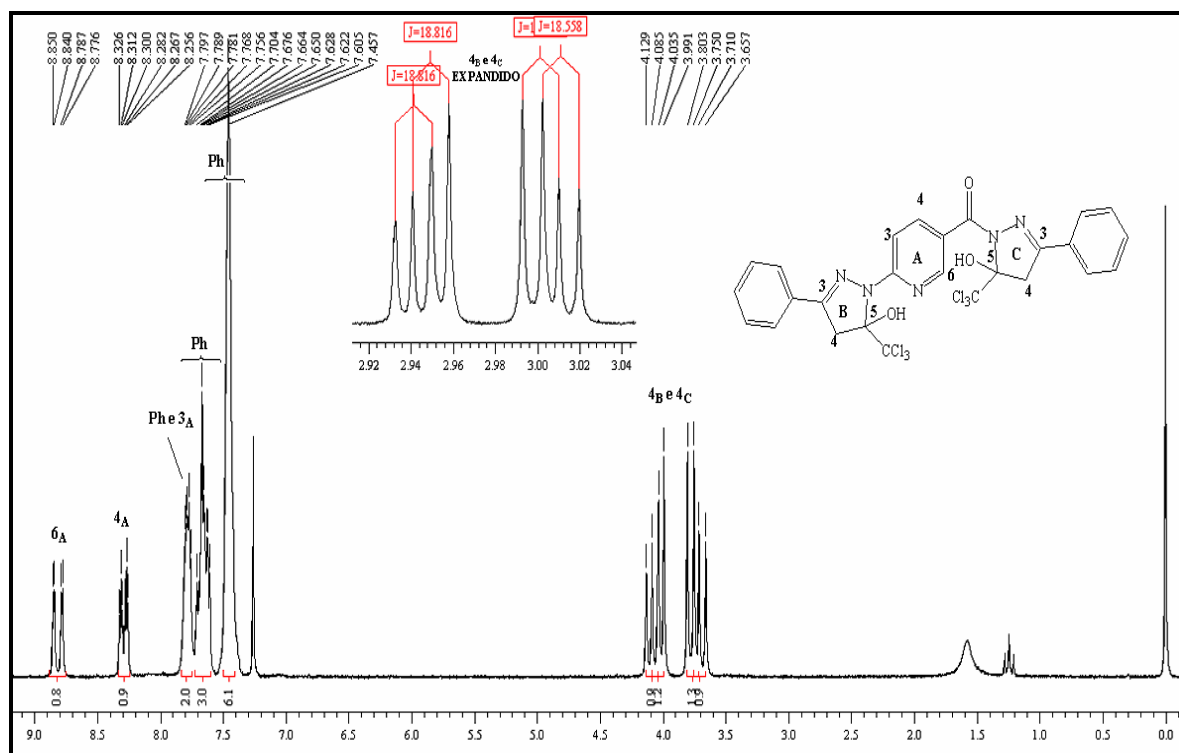
[a] Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.4.2.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos 4c-f

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

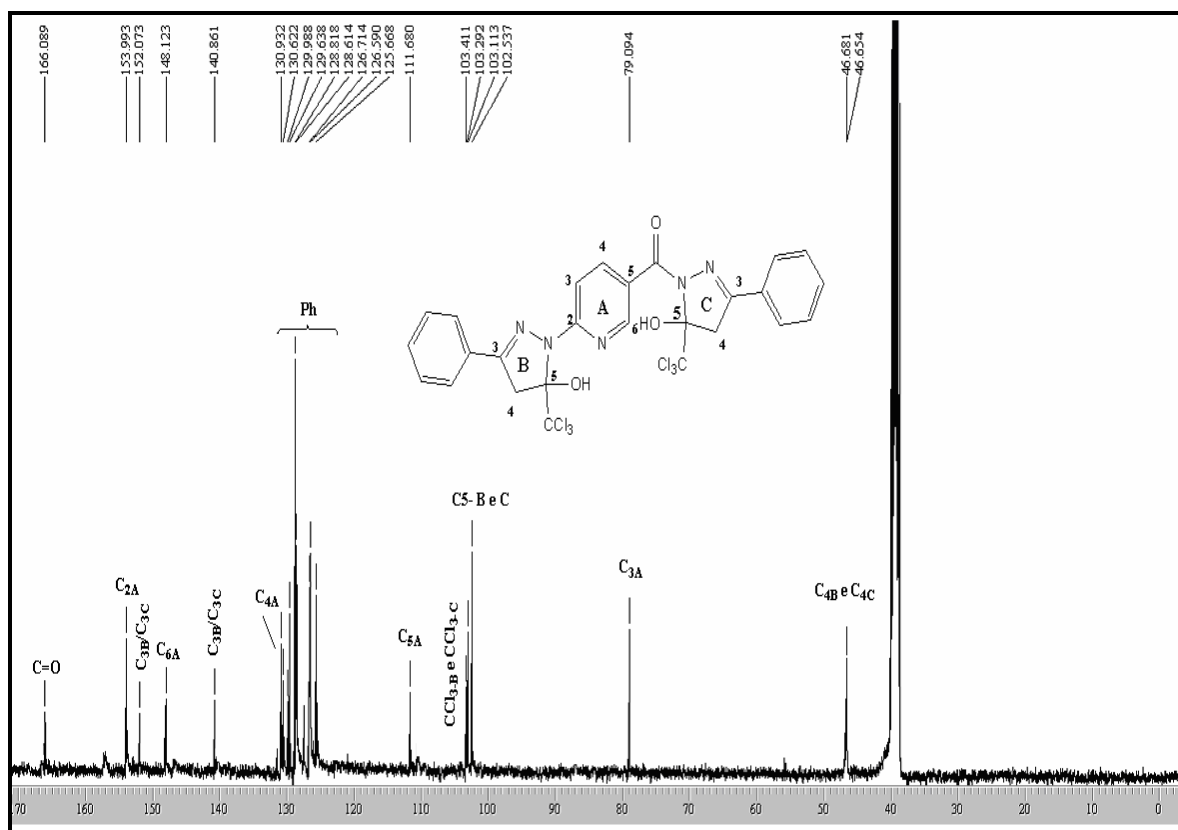
A identificação dos compostos **4c-f** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , não podendo ser analisado através de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas, por que esses compostos sofrem decomposição ao entrar em contato com a coluna deste aparelho. As pequenas variações encontradas nos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  devem-se aos efeitos dos substituintes. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-}d_6$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **4c-f** foi baseada a partir da interpretação dos dados dos compostos fluorados, uma vez que apresentaram sinais bem semelhantes para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ . Para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , presenciamos maiores diferenças devido a presença do grupamento  $\text{CCl}_3$ , porém a maioria dos sinais permaneceram na mesma região quando comparados aos espectros com o grupamento  $\text{CF}_3$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** (Figura 09) mostrou um multiplete na região de 8,77-8,85 ppm referente ao hidrogênio  $6_A$  do anel piridinico com  $J = 2$  Hz em relação ao  $\text{H}_{4_A}$ , em 8,25-8,32 está presente outro multiplete referente ao hidrogênio  $4_A$  da piridina com  $J = 2$  Hz em relação ao  $\text{H}_{6_A}$  e  $J = 9$  Hz em relação ao  $\text{H}_{3_A}$ . O hidrogênio  $3_A$  do anel piridínico está encoberto pelos sinais referentes aos hidrogênios da fenila, que estão em 7,75-7,79 ppm, tendo continuidade os hidrogênios da fenila em 7,45-7,70 ppm. Na região de 3,65-4,12 ppm encontram-se os dubletos referentes ao aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 dos anéis pirazólicos, os quais apresentam constantes de acoplamento  $^2J_{\text{H}_{4a-b}} = 18$  Hz para ambos os pares.



**Figura 09** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  de 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**4c**).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  totalmente desacoplado do composto **4c** (Figura 10) mostrou um sinal em 166,08 ppm referente a carbonila. Os carbonos  $\text{C}_{2\text{A}}$ ,  $\text{C}_{6\text{A}}$ ,  $\text{C}_{4\text{A}}$  do anel piridínico apresentaram deslocamentos de 153,99, 148,12 e 130,93 ppm respectivamente. Os carbonos  $\text{C}_{5\text{A}}$  e  $\text{C}_{3\text{A}}$ , também pertencentes ao anel piridínico, porém não hidrogenados, apresentaram seus sinais em 111,68 e 79,09 ppm, respectivamente, estes mais blindados, devido a presença do grupamento tricloro, quando comparados aos compostos trifluormetilados. Os carbonos  $\text{C}_{3\text{B}}$  e  $\text{C}_{3\text{C}}$  estão presentes em 140,86 e em 152,07 ppm, porém os sinais dos anéis pirazólicos não são devidamente identificados devido a poucas informações contidas nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para defini-los corretamente. Na região de 125,66-130,62 ppm estão os carbonos correspondentes as fenilas. Os carbonos triclorometilados estão em 103,29 e 103,41 ppm. E os carbonos  $\text{C}_{5\text{B}}$  e  $\text{C}_{5\text{C}}$  estão localizados em 102,53 e 103,11 ppm. Em 46,65 e 46,68 estão localizados os carbonos  $\text{C}_{4\text{B}}$  e  $\text{C}_{4\text{C}}$ .



**Figura 10** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$  2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**4c**).

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

Tabela 06 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos 4c-f.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
4c	<p>8,84-8,77 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,32-8,25 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,79-7,75 (m, 2H, Ph); 7,70-7,60 (m, 3H, Ph + 3<sub>A</sub>); 7,45 (m, 6H, Ph); 4,07 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 4,03 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,75 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,69 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>166,08 (CO); 153,99 (C<sub>2A</sub>); 152,07 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 148,12 (C<sub>6A</sub>); 140,86 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 130,93 (C<sub>4A</sub>); 130,62 (Ph); 129,98 (Ph); 129,63 (Ph); 128,81 (Ph); 128,61 (Ph); 126,71 (Ph); 126,59 (Ph); 125,66 (Ph); 111,68 (C<sub>5A</sub>); 103,41 (CCl<sub>3-B</sub>/CCl<sub>3-C</sub>); 103,29 (CCl<sub>3-B</sub>/CCl<sub>3-C</sub>); 103,11 (C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 102,52 (C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 79,09 (C<sub>3A</sub>); 46,68 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 46,65 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
4d	<p>8,84-8,77 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,31-8,25 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,86-7,81 (m, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,70-7,51 (m, 4H, Ph); 7,32-7,20 (m, 4H, Ph); 4,05 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 4,00 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,73 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,67 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 2,41 (OCH<sub>3-B</sub>/OCH<sub>3-C</sub>); 2,39 (OCH<sub>3-B</sub>/OCH<sub>3-C</sub>).</p> <p>184,66 (CO); 180,14 (C<sub>2A</sub>); 154,09 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 144,54 (C<sub>6A</sub>); 140,95 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 140,66 (C<sub>4A</sub>); 129,68 (Ph); 129,35 (Ph); 129,15 (Ph); 129,03 (Ph); 128,68 (Ph); 127,32 (Ph); 126,89 (Ph); 126,63 (Ph); 110,71 (C<sub>5A</sub>); 104,12 (CCl<sub>3-B</sub>/CCl<sub>3-C</sub>); 103,45 (CCl<sub>3-B</sub>/CCl<sub>3-C</sub>); 103,06 (C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 102,45 (C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 79,10 (C<sub>3A</sub>); 46,66 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 46,00 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 21,14 (OCH<sub>3-B</sub>/OCH<sub>3-C</sub>); 20,96 (OCH<sub>3-B</sub>/OCH<sub>3-C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 06 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos 4c-f. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
4e	<p>8,82-8,77 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,34-8,26 (m, 5H, Ph + 4<sub>A</sub>); 7,96-7,91 (m, 2H, Ph), 7,82-7,78 (m, 2H, Ph); 7,70-7,64 (m, 1H, 3<sub>A</sub>); 4,12 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 4,08 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,78 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,74 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>).</p> <p>166,68 (CO); 157,53 (C<sub>2A</sub>); 151,59 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 148,35 (C<sub>6A</sub>); 148,02 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 140,94 (Ph); 140,17 (Ph); 138,53 (Ph); 136,13 (C<sub>4A</sub>); 135,72 (Ph); 127,97 (Ph); 127,59 (Ph); 126,39 (Ph); 123,97 (Ph); 110,89 (C<sub>5A</sub>); 103,98 (CCl<sub>3-B</sub>/ CCl<sub>3-C</sub>); 103,56 (CCl<sub>3-B</sub>/ CCl<sub>3-C</sub>); 103,24 (C<sub>5B</sub>/ C<sub>5C</sub>); 103,04 (C<sub>5B</sub>/ C<sub>5C</sub>); 79,12 (C<sub>3A</sub>); 46,67 (C<sub>4B</sub>/ C<sub>4C</sub>); 46,54 (C<sub>4B</sub>/ C<sub>4C</sub>).</p>
4f	<p>8,76-8,69 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,28-8,26 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 7,97 (d, J = 9,02, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,87-7,67 (m, 12H, BiPh); 7,52-7,47 (m, 4H, BiPh); 7,43-7,39 (m, 2H, BiPh); 4,13 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 4,11 (d, J = 19, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,94 (d, J = 18, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 3,90 (d, J = 19, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>)</p> <p>166,12 (CO); 153,65 (C<sub>2A</sub>); 151,65 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 147,97 (C<sub>6A</sub>); 142,31(C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 140,72 (Ph); 140,39 (Ph); 139,29 (Ph); 138,84 (C<sub>4A</sub>); 128,73 (Ph); 128,67 (Ph); 128,49 (Ph); 127,77 (Ph); 127,38 (Ph); 127,31 (Ph); 127,17 (Ph); 126,99 (Ph); 126,80 (Ph); 126,62 (Ph); 126,45 (Ph); 126,33 (Ph); 126,09 (Ph); 11,49 (C<sub>5A</sub>); 103,39 (CCl<sub>3-B</sub>/ CCl<sub>3-C</sub>); 103,27 (CCl<sub>3-B</sub>/ CCl<sub>3-C</sub>); 103,07 (C<sub>5B</sub>/ C<sub>5C</sub>); 102,53 (C<sub>5B</sub>/ C<sub>5C</sub>); 78,92 (C<sub>3A</sub>); 46,66 (C<sub>4B</sub>/ C<sub>4C</sub>); 46,50 (C<sub>4B</sub>/ C<sub>4C</sub>).</p>

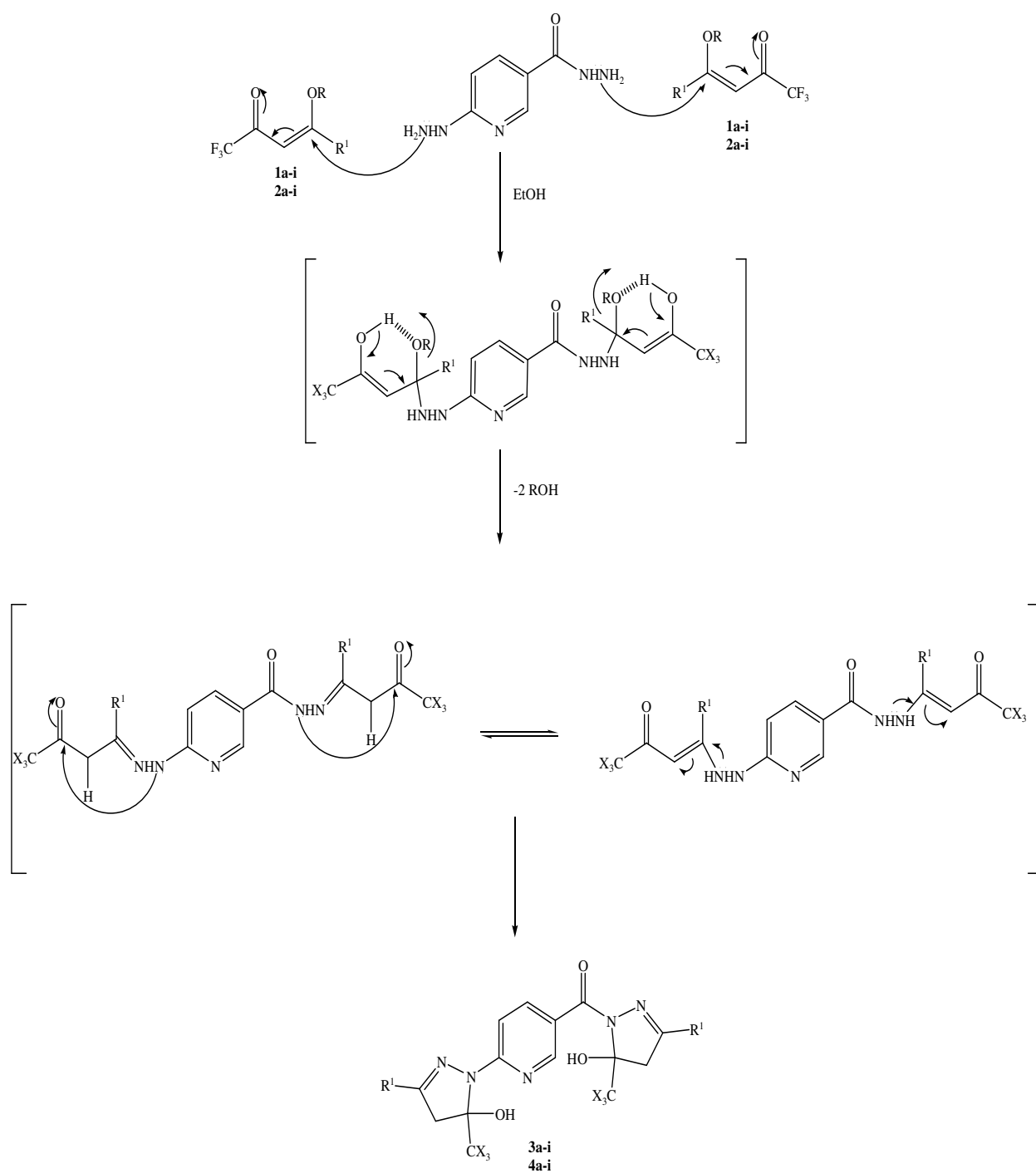
<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

**3.4.3. Mecanismo proposto para a obtenção de 2-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkil (aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas (3 e 4).**

Considerando que as 1,1,1-trialo-3-alkil(aril/heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-3-buten-2-onas (**1a-i** e **2a-i**) possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada onde o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico. Se comparados a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados, são mais reativos, pois apresentam o grupo alcóxi na posição  $\beta$  auxiliando na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. Deste modo deduz-se que o C-4 em presença de nucleófilos é um centro eletrófilo mais reativo que a carbonila. Por sua vez o hidrazida 6-hidrazino nicotínico possui, tanto na hidrazina quanto na hidrazona, dois centros nucleofílicos diferenciados devido aos N-substituintes os quais mostram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos. Esta reatividade diferenciada das hidrazinas e hidrazonas é explicada através do efeito  $\alpha$ , o qual ocorre quando o centro nucleofílico (nitrogênio) possui um átomo adjacente (outro nitrogênio) com um par de elétrons não ligantes que ao entrosarem com o sítio nucleofílico levam a um aumento considerável de nucleofilicidade do centro nucleofílico. Desta forma, o primeiro passo é o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono olefínico (C4), com posterior saída do grupamento ROH. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazina e hidrazona ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros.

A partir das considerações anteriores, pode-se propor o mecanismo para a ciclocondensação que leva à obtenção de 2-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkil (aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas (**3 e 4**) (Esquema 38).

Esquema 38:





### 3.5 Reação de Desidratação de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridinas (3 e 4).

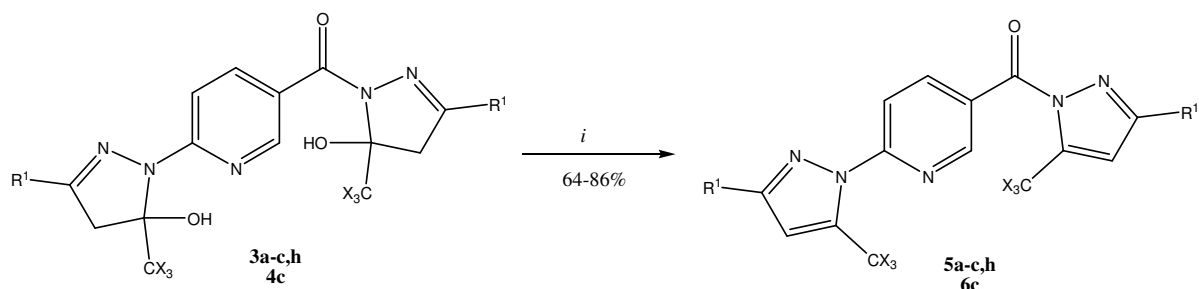
Na busca por processos eficientes da desidratação para 5-hidroxi-2-pirazolinás, vários pesquisadores desenvolveram metodologias utilizando ácido sulfúrico concentrado ou com solventes, como: ácido acético/etanol ou ácido acético/anidrido acético ou pentóxido de fósforo em clorofórmio, etc. Porém, quando 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>33</sup>.

Para a obtenção de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil]piridina testou-se algumas das condições citadas nas referências acima, mas não foi possível o isolamento do composto devido à formação de uma mistura de compostos não identificados. A metodologia descrita por Padwa<sup>80</sup>, e já utilizada em nosso grupo de pesquisa<sup>52b</sup>, demonstrou ser muito eficiente nesses casos, sendo dessa forma empregada para a reação de eliminação nos compostos **5a-c,h** e **6c** (Esquema 39).

A metodologia utiliza uma mistura de piridina e o composto a ser eliminado em benzeno, resfriado em banho de gelo (~5-10 °C). Adiciona-se lentamente gota à gota cloreto de tionila em benzeno. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio.

Os compostos **5a-c,h** e **6c** se apresentaram como sólidos estáveis, com coloração branca, com rendimentos variando de 64- 86% com alto teor de pureza, sendo recristalizados em etanol como solvente. A Tabela 07 mostra os rendimentos otimizados, os pontos de fusão e os dados de análise elementar.

## Esquema 39:



*i*: SOCl<sub>2</sub>, piridina, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 1H, 80 °C.

	3-5	4-6		a	b	c	h
X	F	Cl	R <sup>1</sup>	H	Me	Ph	Furil

**Tabela 07** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **5a-c,h** e **6c**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
				C	H	N
<b>5a</b>	70	104-106	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O 375,23	44,81	1,88	18,66
<b>5b</b>	78	94-96	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O 403,28	47,65	2,75	17,37
<b>5c</b>	80	143-145	C <sub>26</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O 527,42	59,21 59,10	2,87 2,79	13,28 13,14
<b>5h</b>	86	127-129	C <sub>22</sub> H <sub>11</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 507,34	52,08	2,19	13,80
<b>6c</b>	64	157-159	C <sub>26</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O 626,15	49,87 50,21	2,41 2,47	11,18 10,63

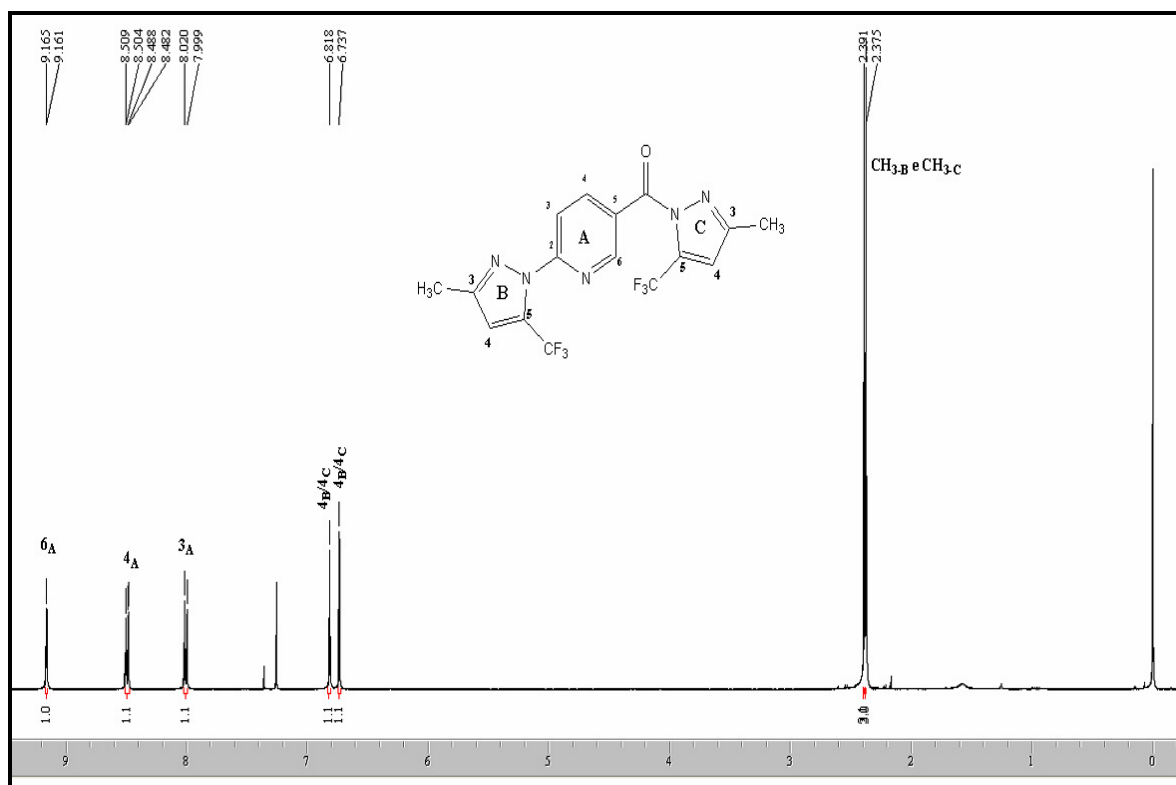
[a] Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.5.1 Identificação Espectroscópica dos Compostos 5a-c,h e 6c

#### 3.5.1.1 RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ e 2D COLOQ

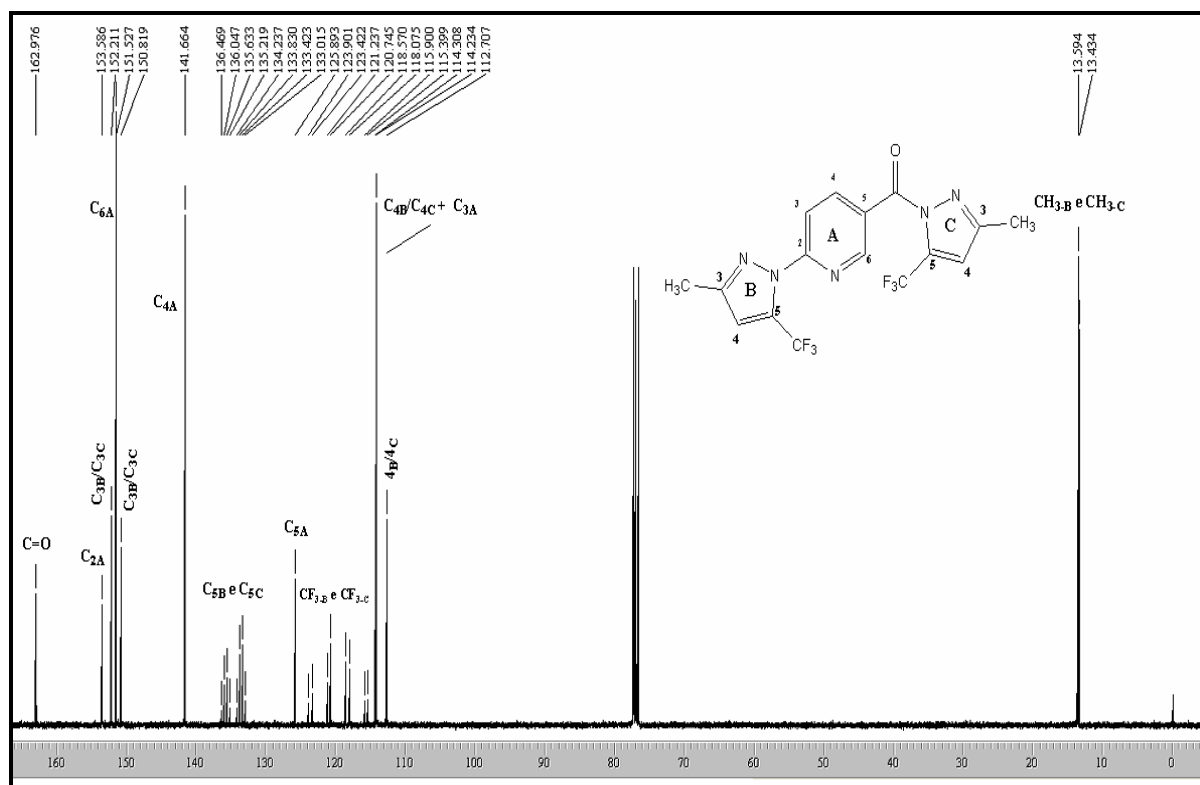
A elucidação estrutural dos compostos **5a-c,h** e **6c** foi feita através de dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e 2D COLOQ, o qual permitiu a identificação dos carbonos piridínicos. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em clorofórmio- $d_1$  (Figura 11), para o composto **5b** apresentou em 9,16ppm o sinal para o hidrogênio piridínico  $6_A$  com  $J = 2$  Hz em relação ao  $H_{4A}$ , em 8,50-8,48ppm está o dubleto de dubletos do hidrogênio  $4_A$  com  $J = 2$  Hz em relação ao  $H_{6A}$  e  $J = 9$  Hz em relação ao  $H_{3A}$  e em 8,00 ppm há um dubleto com  $J = 9$  Hz para o hidrogênio  $3_A$ , com outros substituintes, às vezes não é possível a visualização deste sinal como um dubleto e sim como um multipletto. Em 6,81 e 6,73 ppm estão os hidrogênios  $4_B$  e  $4_C$ , como singletos, o que caracteriza que ocorreu a desidratação do composto. Outro fato que caracteriza a ocorrência de desidratação, é a ausência de dubletos na região entre 4,00 e 3,00 ppm, referentes aos hidrogênios diastereotópicos ligados  $C_{4B}$  e  $C_{4C}$ .

Também como singletos, em 2,39 e 2,37 ppm, estão os hidrogênios referentes as duas metilas ligadas ao anel pirazolínico.



**Figura 11** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**5b**) em clorofórmio- $d_1$ .

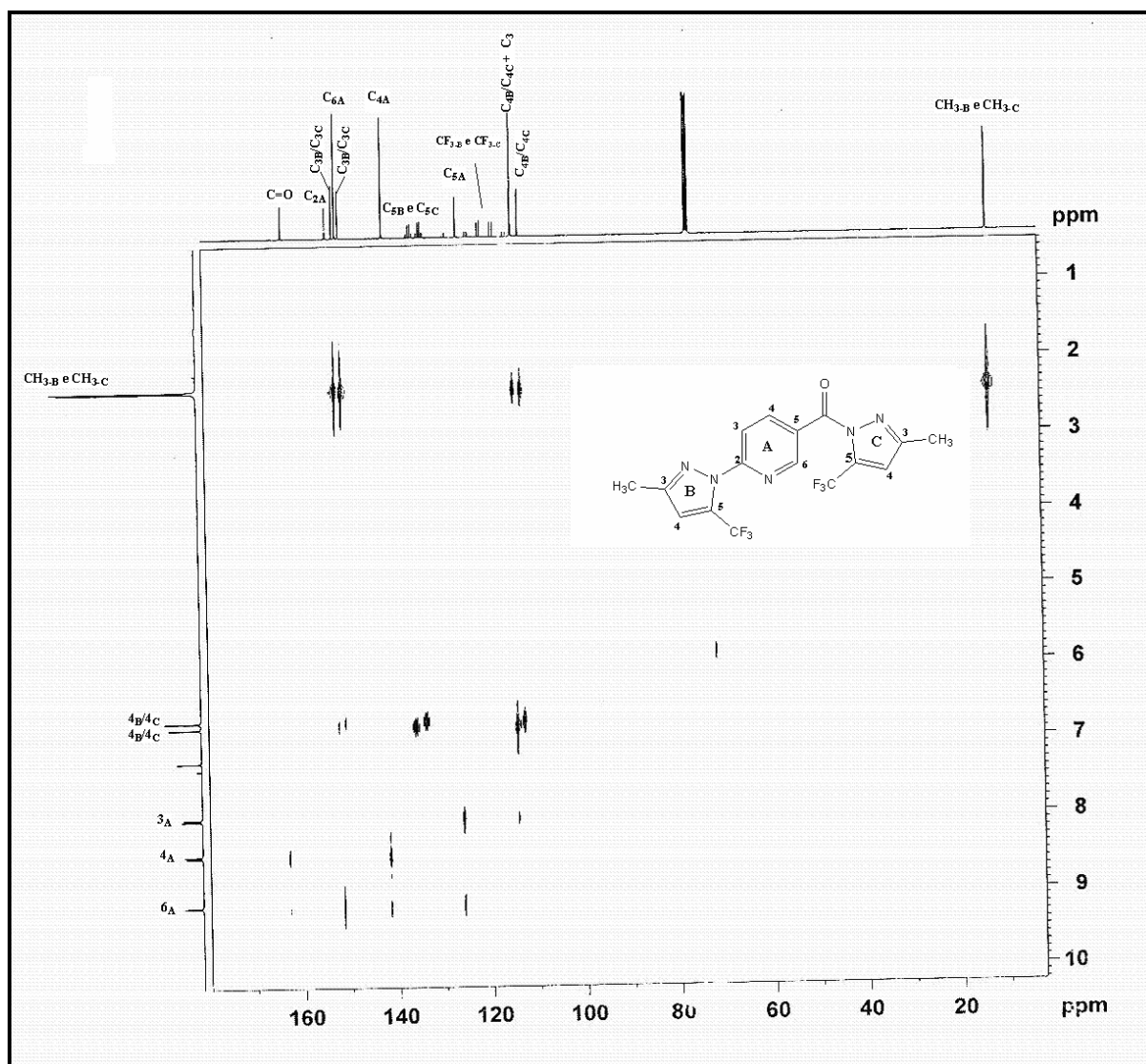
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **5b** (Figura 12), apresentou em 162,97 ppm o sinal referente a carbonila. Os carbonos do anel piridínico  $\text{C}_{2\text{A}}$ ,  $\text{C}_{6\text{A}}$  e o  $\text{C}_{4\text{A}}$ , apresentam seus sinais em 153,58, 151,52 e 141,66 ppm. Os carbonos  $\text{C}_{3\text{B}}/\text{C}_{3\text{C}}$  estão em 152,21 e 150,81 ppm. Já em 135,83 e 133,62 ppm estão presentes os carbonos  $\text{C}_{5\text{B}}$  e  $\text{C}_{5\text{C}}$ , como quartetos, com  $^2J_{\text{C-F}} = 41,71$  e  $40,98$  Hz. O carbono  $\text{C}_{5\text{A}}$  e  $\text{C}_{3\text{A}}$ , também pertencentes ao anel piridínico, estão em 125,89 e 114,30 ppm, respectivamente. Os carbonos trifluormetílicos,  $\text{CF}_{3\text{-B}}/\text{CF}_{3\text{-C}}$ , se apresentaram como quartetos, em 119,90 ppm, com  $^1J_{\text{C-F}} = 268,58$  Hz e em 119,40 ppm, com  $^1J_{\text{C-F}} = 269,31$  Hz. Em 114,23 e em 112,70 ppm estão os carbonos  $\text{C}_{4\text{B}}/\text{C}_{4\text{C}}$ . As metilas ligadas ao anel pirazolínico apresentam seus sinais em 13,59 e 13,43 ppm.



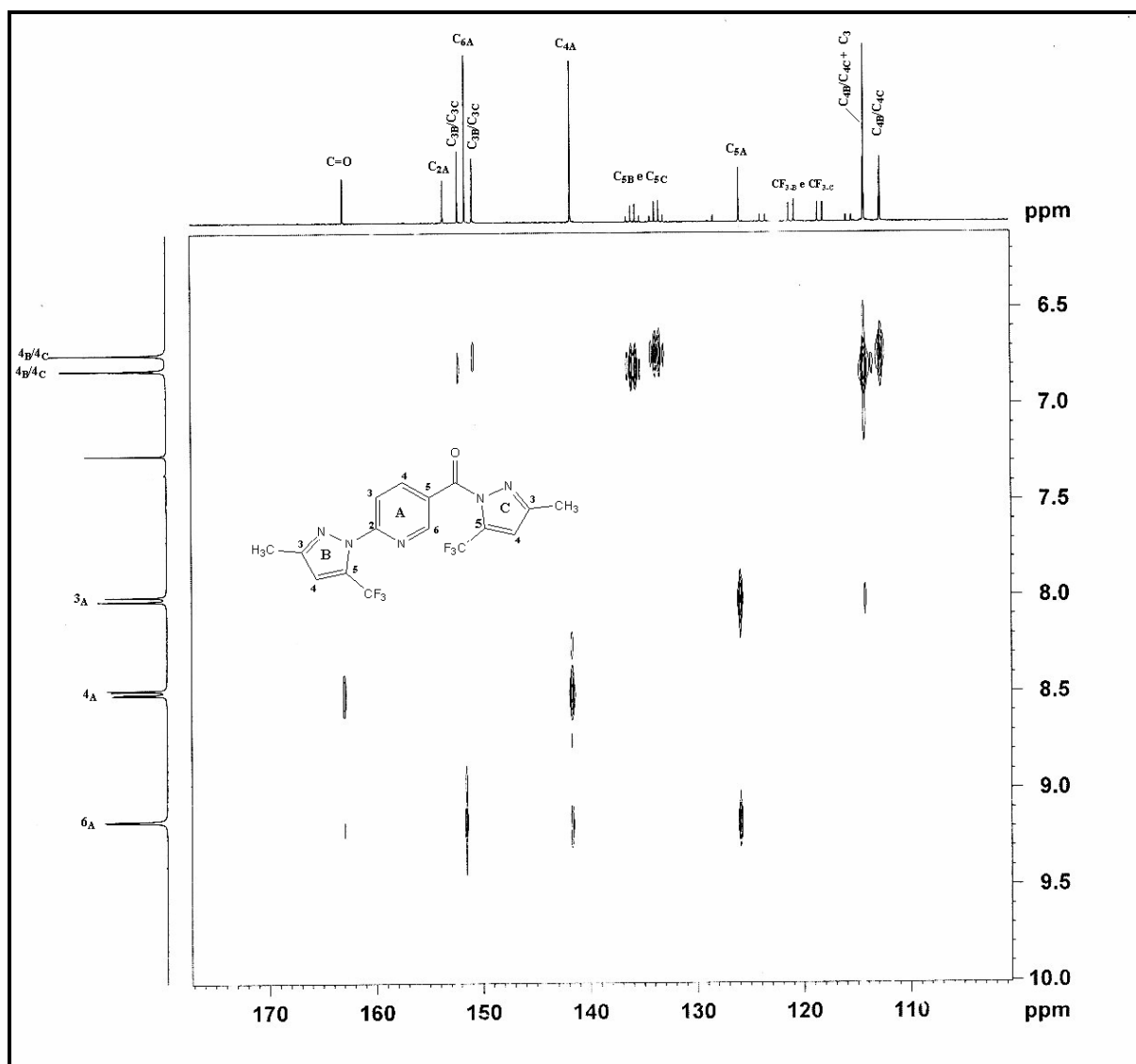
**Figura 12** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**5b**) em clorofórmio- $d_1$ .

A atribuição dos deslocamentos químicos do anel piridínico do composto **5b** foi realizada por RMN 2D COLOQ (Figura 13 e 14), porém não possibilitou a atribuição dos carbonos dos anéis pirazólicos, pois estes apresentam deslocamentos muito próximos. As correlações diretas hidrogênio-carbono para este composto e observada no espectro 2D COLOQ estão descritas na Tabela 08.

O espectro 2D COLOQ possibilita a observação dos acoplamentos à duas, três e quatro ligações entre os átomos de carbono e hidrogênio, porém para o composto **5b**, demonstrou, também, acoplamentos de uma ligação. O hidrogênio das metilas acopla com os carbonos  $\text{C}_{3\text{B}}/\text{C}_{3\text{C}}$  (152,21 e 150,81 ppm) e como os carbonos  $\text{C}_{4\text{B}}/\text{C}_{4\text{C}}$  (114,23 e 112,70 ppm). Os hidrogênios  $4_{\text{B}}/4_{\text{C}}$  acopla com os carbonos  $\text{C}_{3\text{B}}/\text{C}_{3\text{C}}$  (152,21 e 150,81 ppm),  $\text{C}_{4\text{B}}/\text{C}_{4\text{C}}$  (114,23 e 112,70 ppm) e com  $\text{C}_{5\text{B}}/\text{C}_{5\text{C}}$  (135,83 e 133,62). O hidrogênio  $3_{\text{A}}$  acopla com  $\text{C}_{5\text{A}}$  (125,89 ppm) e com  $\text{C}_{3\text{A}}$  (114,30 ppm). O hidrogênio  $4_{\text{A}}$  realiza acoplamento com os carbonos CO (162,97 ppm),  $\text{C}_{4\text{A}}$  (141,66 ppm). E, finalmente o hidrogênio  $6_{\text{A}}$  acopla com os carbonos CO (162,97 ppm),  $\text{C}_{6\text{A}}$  (151,52 ppm),  $\text{C}_{4\text{A}}$  (141,66 ppm) e  $\text{C}_{5\text{A}}$  (125,89 ppm).



**Figura 13** – Espectro de RMN 2D COLOQ a 100,61 MHz do composto 2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-1-carbonilpiridina (**5b**) em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.



**Figura 14** – Expansão do espectro de RMN 2D COLOQ a 100,61 MHz do composto 2-(3-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**5b**) em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.

**Tabela 08** – Correlações  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  observadas no espectro 2D COLOQ do composto **5b**.

$\delta$ RMN $^{13}\text{C}$ {H} (ppm)	$\delta$ RMN $^1\text{H}$ (ppm)
162,97	9,16; 8,50-8,48
153,58	- <sup>a</sup>
152,21	6,81/6,73; 2,39/2,37
151,52	9,16
150,81	6,81/6,73; 2,39/2,37
141,66	9,16; 8,50-8,48
135,83	6,81/6,73
133,62	6,81/6,73
125,89	9,16; 8,00
119,90	- <sup>a</sup>
119,40	- <sup>a</sup>
114,30	8,00
114,23	6,81/6,73; 2,39/2,37
112,70	6,81/6,73; 2,39/2,37
13,59	2,39/2,37
13,43	2,39/2,37

<sup>a</sup> O experimento não demonstrou acoplamentos para estes carbonos.



A Tabela 09 apresenta os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5a-c,h** e **6c**. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

**Tabela 09** – Dados de RMN<sup>a</sup> de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5a-c,h** e **6c**.

Compostos	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)/ RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)
<b>5a</b>	<p>9,19-9,18 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,55-8,52 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,07 (d, <math>J = 8,55</math>, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,83-7,79 (m, 2H, 4<sub>B</sub> e 4<sub>C</sub>); 7,01 (s, 1H, 3<sub>B</sub>/3<sub>C</sub>); 6,94 (s, 1H, 3<sub>B</sub>/3<sub>C</sub>)</p> <p>163,13 (CO); 153,66 (C<sub>2A</sub>); 151,57 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 142,29 (C<sub>6A</sub>); 141,88 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 141,17 (C<sub>4A</sub>); 135,34 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 42,44</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 133,18 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 41,71</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 125,91 (C<sub>5A</sub>); 119,84 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 268,58</math>, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 119,33 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 269,31</math>, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 114,56 (C<sub>3A</sub>); 113,78 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 112,69 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
<b>5b</b>	<p>9,165-9,161 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,50-8,48 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,00 (d, <math>J = 8,55</math>, 1H, 3<sub>A</sub>); 6,81 (s, 1H, 4<sub>B</sub> /4<sub>C</sub>); 6,73 (s, 1H, 4<sub>B</sub> /4<sub>C</sub>); 2,39 (s, 3H, CH<sub>3-B</sub>/CH<sub>3-C</sub>); 2,37 (s, 3H, CH<sub>3-B</sub>/CH<sub>3-C</sub>).</p> <p>162,97 (CO); 153,58 (C<sub>2A</sub>); 152,21 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 151,52 (C<sub>6A</sub>); 150,81 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 141,66 (C<sub>4A</sub>); 135,83 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 41,71</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 133,62 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 40,98</math>, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 125,89 (C<sub>5A</sub>); 119,90 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 268,58</math>, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 119,40 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 269,31</math>, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 114,30 (C<sub>3A</sub>); 114,23 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 112,70 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 13,59 (CH<sub>3-B</sub>/CH<sub>3-C</sub>); 13,43 (CH<sub>3-B</sub>/CH<sub>3-C</sub>).</p>

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

Tabela 09 – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **5a-c,h** e **6c**. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
<b>5c</b>	<p>9,27-9,26 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,66-8,61 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,22 (d, J = 9,02, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,94-7,82 (m, 4H, Ph); 7,48-7,45 (m, 6H, Ph); 7,34 (s, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 7,26 (s, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>)</p> <p>162,98 (CO); 153,68 (C<sub>2A</sub>); 153,49 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 152,49 (C<sub>6A</sub>); 151,49 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 141,80 (C<sub>4A</sub>); 136,26 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 41,67, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 134,10 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 40,97, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 130,89 (Ph); 130,03 (Ph); 129,82 (Ph); 129,23 (Ph); 128,96 (Ph); 128,80 (Ph); 126,23 (Ph); 125,93 (Ph); 125,78 (C<sub>5A</sub>); 119,65 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 268,44, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 119,17 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 269,14, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 114,23 (C<sub>3A</sub>); 111,36 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 110,07 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>
<b>5h</b>	<p>9,23-9,21 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,62-8,56 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,15 (d, J = 8,68, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,55 (s, 2H, furil); 7,25 (s, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 7,17 (s, 1H, 4<sub>B</sub>/4<sub>C</sub>); 6,91-6,88 (m, 2H, furil); 6,55-6,53 (m, 2H, furil).</p> <p>162,88 (CO); 153,38 (C<sub>2A</sub>); 151,52 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 146,42 (furil); 146,01 (furil); 145,44 (furil); 145,14 (furil); 144,04 (C<sub>6A</sub>); 143,28 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 141,95 (C<sub>4A</sub>); 136,07 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 42,08, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 134,00 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 41,71, C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 128,26 (C<sub>5A</sub>); 119,59 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 268,95, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 119,14 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 269,68, CF<sub>3-B</sub> /CF<sub>3-C</sub>); 114,37 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 111,91 (furil); 111,69 (furil); 111,24 (furil); 109,95 (furil); 108,52 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

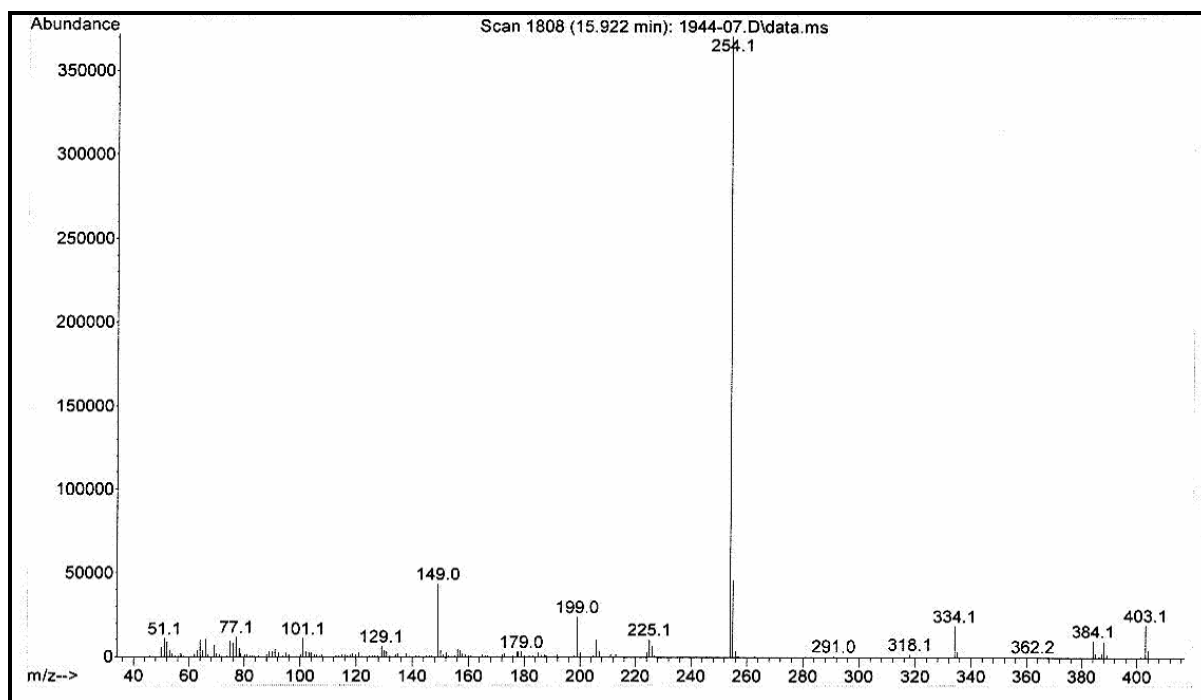
**Tabela 09** – Dados de RMN<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos compostos **5a-c,h** e **6c**. Continuação.

Compostos	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ , J (Hz)/ RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ , J(Hz)
<b>6c</b>	<p>9,22-9,21 (m, 1H, 6<sub>A</sub>); 8,56-8,51 (m, 1H, 4<sub>A</sub>); 8,04 (d, <math>J = 9,05</math>, 1H, 3<sub>A</sub>); 7,91-7,79 (m, 4H, Ph); 7,46-7,44 (m, 6H, Ph); 7,36 (s, 1H, C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 7,35 (s, 1H, C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>).</p> <p>164,07 (CO); 154,76 (C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 152,01 (C<sub>3B</sub>/C<sub>3C</sub>); 151,25 (C<sub>2A</sub>); 150,80 (C<sub>6A</sub>); 148,96 (C<sub>3B</sub>); 146,50 (C<sub>5B</sub>/C<sub>5C</sub>); 141,35 (C<sub>4A</sub>); 131,26 (Ph); 130,07 (Ph); 129,98 (Ph); 129,00 (Ph); 128,84 (Ph); 127,80 (Ph); 126,26 (Ph); 125,99 (Ph); 118,28 (C<sub>5A</sub>); 111,42 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 109,39 (C<sub>4B</sub>/C<sub>4C</sub>); 99,96 (C<sub>3A</sub>); 86,97 (CCl<sub>3</sub>); 86,23 (CCl<sub>3</sub>).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN <sup>1</sup>H à 200,13 MHz e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} 100,61 MHz, clorofórmio-*d*<sub>1</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e TMS como referência interna.

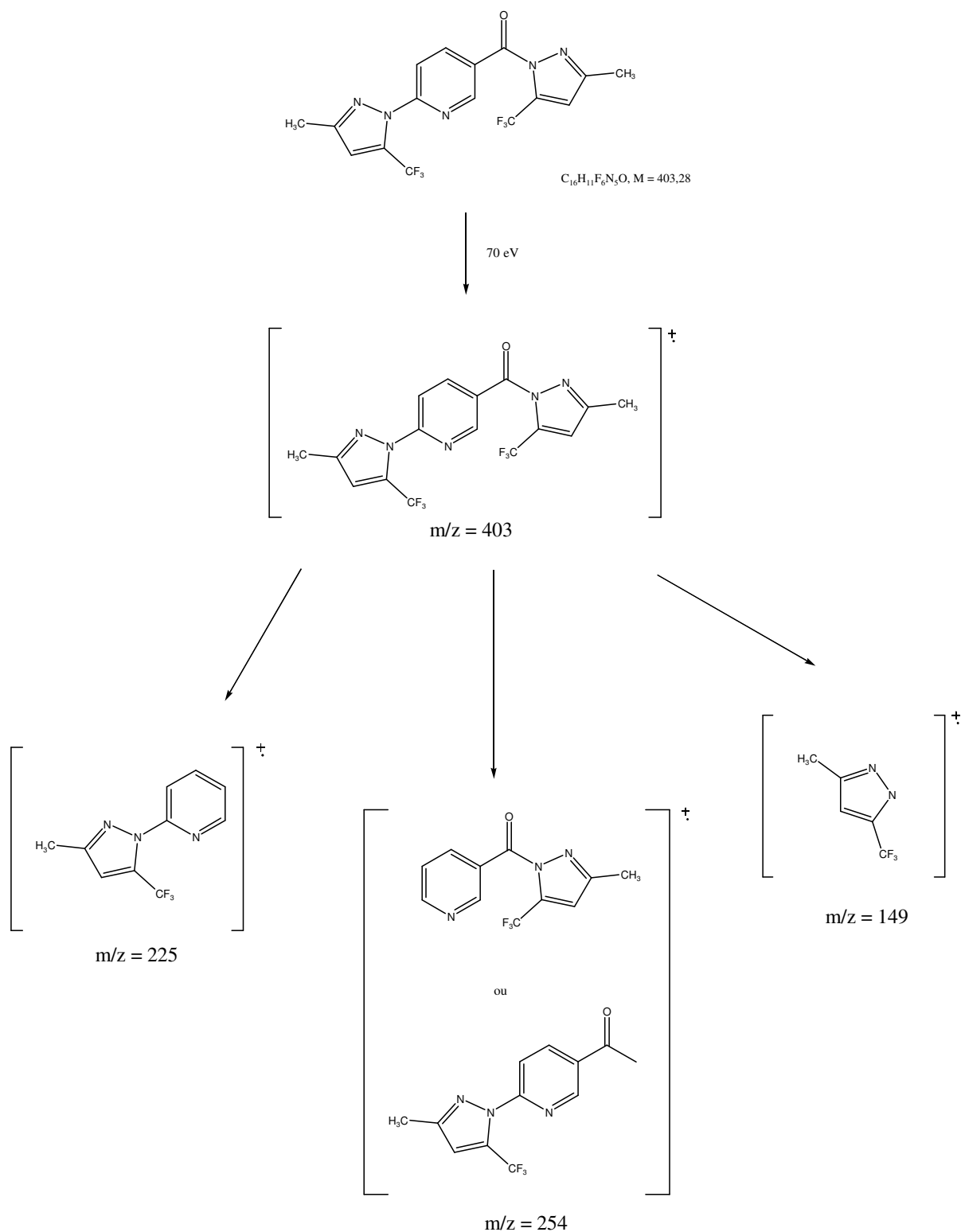
### 3.5.1.2 Espectroscopia de Massas.

O espectro de massas para a série dos compostos **5a-c,h** e **6c**, ficou limitada, pelo motivo já citado anteriormente, a apenas dois compostos: **5a** e **5b**. Estes apresentaram alguns fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular, o sinal relativo a massa dos compostos sem um dos anéis pirazólicos e outro sinal referente a perda da carbonila juntamente com o anel pirazólico. O provável mecanismo para fragmentação dos compostos **5a** e **5b** está representado no Esquema 40 e Figura 13, observado como exemplo o composto **5b**, onde temos o sinal do íon molecular ( $m/z = 403$ ), o sinal relativo a perda de um dos anéis pirazólicos ( $m/z = 254$ ), o sinal referente a perda da carbonila juntamente com o anel pirazólico ( $m/z = 225$ ).



**Figura 15** - Espectro de Massas de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il-1-carbonil)piridina (**5b**).

Esquema 40:



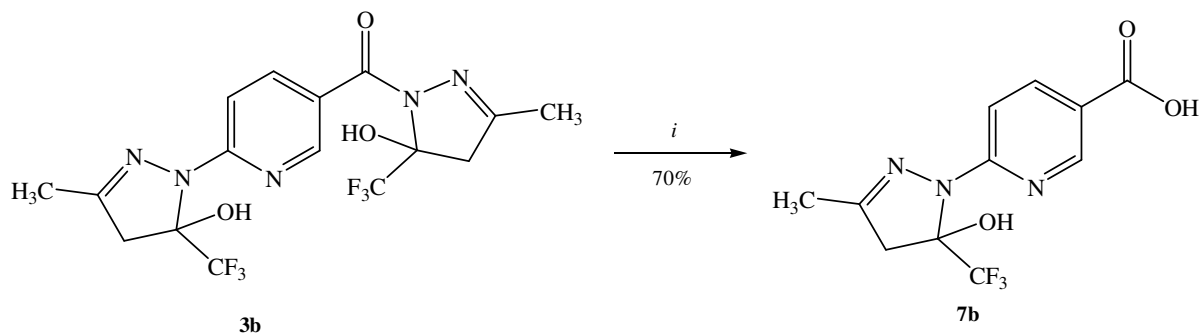
### 3.6 Síntese de Ácido Nicotínico

Ao realizar as tentativas de desidratação das moléculas verificamos que seria interessante a obtenção do ácido nicotínico, ou seja, a quebra da ligação N-C(O) e a desidratação do anel pirazolínico ligado diretamente no anel piridínico, devido a grande importância biológica que estes ácidos apresentam, além de ser uma molécula inédita. Três testes foram realizados: hidrólise utilizando  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  descrita por Bavetsias e col.<sup>82</sup>, hidrólise ácida com metodologia desenvolvida por Akama e col.<sup>83</sup> e finalmente por Jones e col.<sup>84</sup> uma metodologia de hidrólise básica.

As metodologias que empregam a catálise metálica e a hidrólise ácida não mostraram-se eficientes para o composto testado, tornando a solução escura e fornecendo uma mistura de produtos não identificados.

Porém, ao utilizar a hidrólise básica, obtemos o composto desejado com facilidade (Esquema 41). O composto apresentou-se como sólido, com coloração branca, e rendimento de 70%. A Tabela 10 mostra o rendimento otimizado, ponto de fusão e dados de análise elementar.

#### Esquema 41:



*i*: EtOH/H<sub>2</sub>O, NaOH<sub>(aq)</sub> 1M, 20 h.

**Tabela 10** – Propriedades físicas, rendimentos, fórmula molecular e análise elementar do composto **7b**.

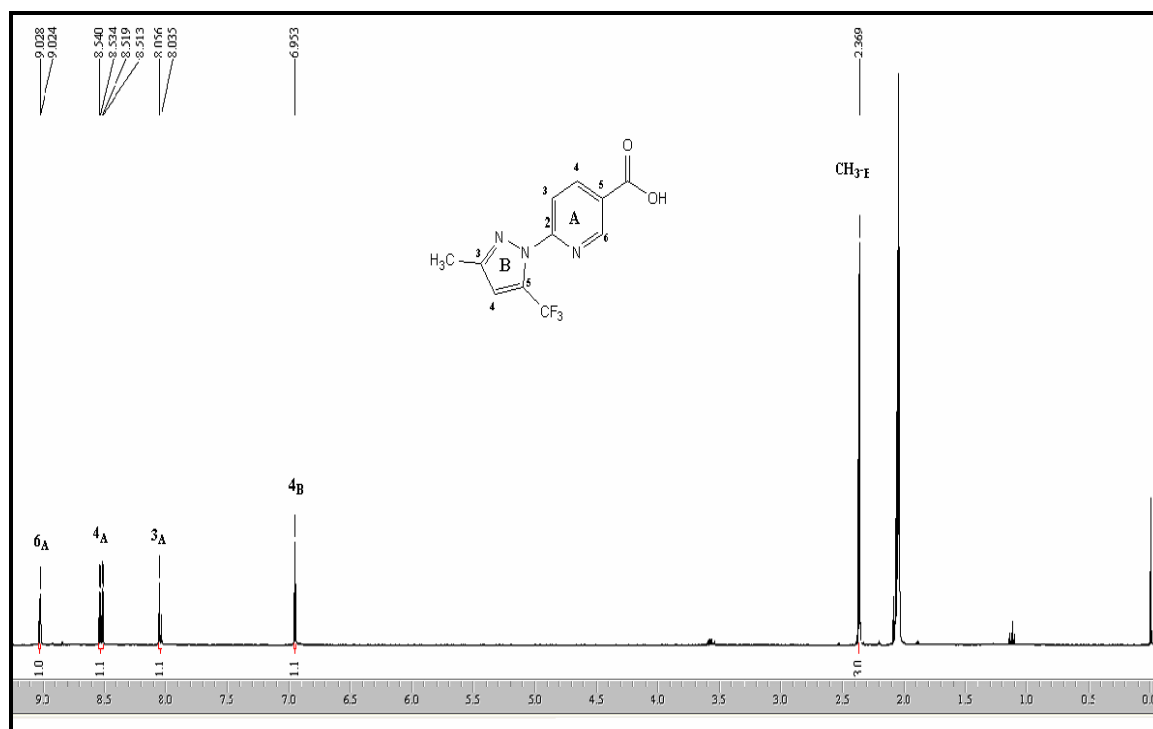
Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
				C	H	N
<b>7b</b>	70	175-177	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 271,20	48,72	2,97	15,49

[a] Rendimento do composto isolado.

### 3.6.1 Identificação Espectroscópica do Composto **7b**

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

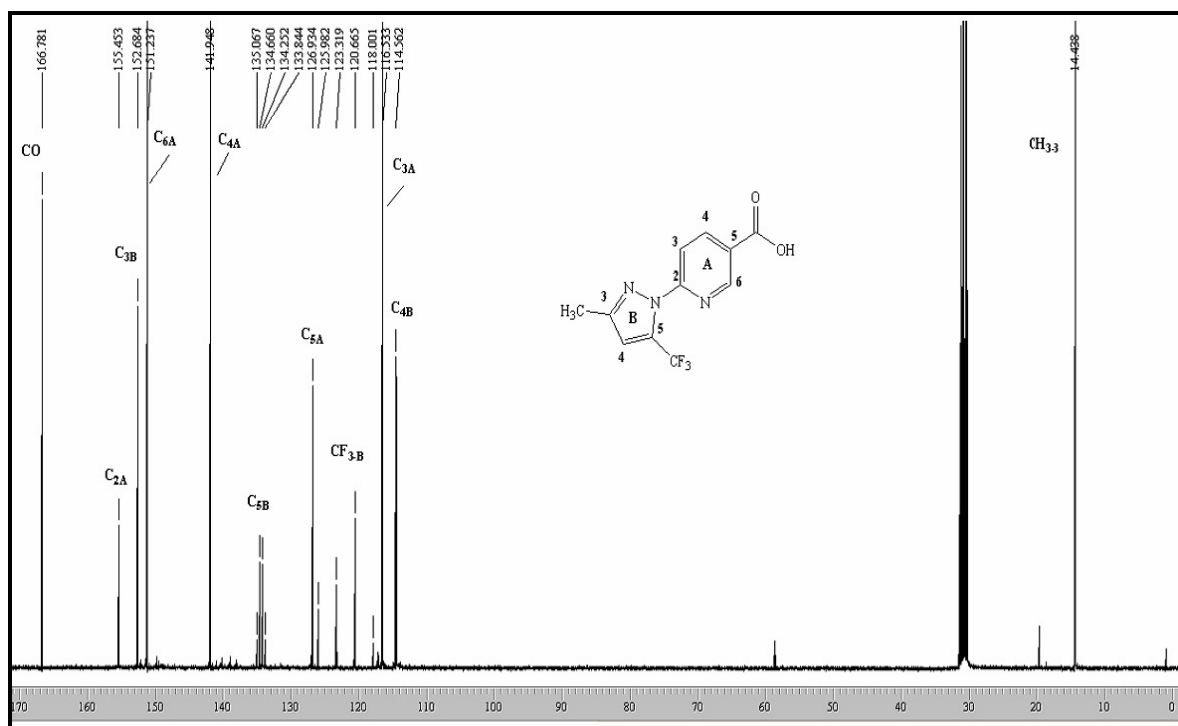
A elucidação estrutural do composto **7b** foi realizada através de dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, baseando-se também nos dados espectroscópicos do composto precursor **3b**. O espectro foi registrado em acetona deuterada (Figura 16), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Pode-se observar os sinais do anel piridínico em 9,03 ppm referente ao hidrogênio 6<sub>A</sub> com  $J = 2$  Hz, em 8,52-8,54 ppm está um dubleto de dubletos referente ao hidrogênio 4<sub>A</sub> com  $J = 2$  Hz em relação ao 6<sub>A</sub> e  $J = 9$  Hz em relação ao 3<sub>A</sub> e em 8,05 ppm está o dubleto referente ao hidrogênio 3<sub>A</sub> com  $J = 9$  Hz. O hidrogênio 4<sub>B</sub>, ou seja o hidrogênio vinílico está presente em 6,96 ppm, e em 2,37 ppm estão os hidrogênios referentes a metila ligada ao anel pirazolínico. A confirmação desta estrutura se dá pelo fato de possuímos a presença de apenas um hidrogênio vinílico, ao invés de dois quando a molécula sofre apenas a desidratação intramolecular. Outro indício é a presença de apenas uma metila.



**Figura 16** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)nicotínico (**7b**) em acetona deuterada.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7b** (Figura 17), apresentou em 166,78 ppm o sinal referente a carbonila. Em 155,45 ppm está o  $\text{C}_{2\text{A}}$ , em 151,23 ppm o  $\text{C}_{6\text{A}}$  e em 141,94 ppm o  $\text{C}_{4\text{A}}$ . Já o carbono  $\text{C}_{3\text{B}}$  está 152,68 ppm e o  $\text{C}_{4\text{B}}$  está em 114,56 ppm. Em 126,93 ppm está o sinal referente ao carbono  $\text{C}_{5\text{A}}$  e em 116,53 está o sinal do  $\text{C}_{3\text{A}}$ . Em 134,45 ppm está o quarteto correspondente ao carbono  $\text{C}_{5\text{B}}$ , com  $^2J_{\text{C-F}} = 40$  Hz. E finalmente, em 121,98 ppm está o outro quarteto referente ao  $\text{CF}_{3-\text{B}}$ , com  $^1J_{\text{C-F}} = 267$  Hz.





**Figura 17** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (**7b**) em acetona deuterada.

**Tabela 11** - Dados de RMN<sup>a</sup> de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b**.

Compostos	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)/ RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , $J$ (Hz)
<b>7b</b>	9,03 (m, 1H, 6 <sub>A</sub> ); 8,52-8,54 (m, 1H, 4 <sub>A</sub> ); 8,05 (d, 1H, 3 <sub>A</sub> , $J = 9$ Hz); 6,96 (s, 1H, 4 <sub>B</sub> ); 2,37 (s, 3H, CH <sub>3-B</sub> )  166,78 (CO); 155,45 (C <sub>2A</sub> ); 152,68 (C <sub>3B</sub> ); 151,23 (C <sub>6A</sub> ); 141,94 (C <sub>4A</sub> ); 134,45 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$ Hz, C <sub>5B</sub> ); 126,93 (C <sub>5A</sub> ); 121,98 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267$ Hz, CF <sub>3-B</sub> ); 116,53 (C <sub>3A</sub> ); 114,56 (C <sub>4B</sub> ); 14,43 (CH <sub>3-B</sub> ).

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

A espectrometria de massas não pôde ser realizada para este composto, pelo fato de ser ácido. Os ácidos interagem com a coluna do espectrômetro, não permitindo desta forma sua detecção.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório<sup>81</sup>. Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

#### 4.1.1 Reagentes

- 1-metoxipropano
- 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alquen-2-ona (**1a-i** e **2a-i**)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Ácido clorídrico 37% P.A. (Biotect)
- Ácido *p*-toluenosulfônico diidratado (Aldrich)
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth)
- Anidrido trifluoracético (Vetec): utilizado sem prévia purificação
- Cetonas em geral
- Cloreto de tionila
- Cloreto de tricloroacetila (Merck): utilizado sem prévia purificação
- Etil vinil éter
- Hidrazida 6-hidrazino nicotínica
- Hidróxido de Sódio P.A. (Belga)
- Piridina (Merck): destilada sob KOH
- Trimetil ortoformiato (Aldrich): utilizado sem prévia purificação

### **4.1.2 Solventes**

- Álcool Etílico P.A.(Vetec): sem prévia purificação
- 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>

### **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 ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 para ( $^{13}\text{C}$ ). 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.

#### **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 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10µL, com injeção de 1µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1min 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.

Também utilizou-se o Cromatógrafo Gasoso modelo Agilent Technologies – 6890N Network CG System, equipado com injetor split-splitless, com introdução automática de amostras ( Auto Sampler), modelo Agilent Technologies – 7683B Series e detector seletivo de massas no modo Ionização Química (CI) modelo Agilent Technologies - 5975B inert MSD ( Mass Selective Detector). O gás utilizado para ionização é o metano, com pressão de 2 bar. Coluna capilar cromatográfica de sílica fundida HP -5 MS (30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm), composta de 5 % fenil e 95% metilsiloxano. O gás de arraste usado é o hélio (99.999% de pureza). O fluxo do gás hélio é constante e de 0,7 mL/min. A temperatura do injetor é mantida a 250 °C. A temperatura inicial de programação do forno é de 60 °C por 1 min, após aquecendo 12 °C/min até 280 °C,

permanecendoa essa temperatura por 10,67 min. A amostra 1  $\mu$ l é injetada no modo split (10:1).

Os parâmetros do Espectrômetro de Massas são os seguintes: linha de transferência a 290 °C, a energia de ionização por impacto de elétrons é de 149,7 eV; a temperatura da fonte de 300 °C; a temperatura do quadrupolo MS é de 150 °C; a voltagem do EM é mantida 200 V acima do Autotune e/ou Quicktune e é utilizado para saída do solvente o tempo de 10 min (Solvent Delay).

#### **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 de acetais**

À uma solução da cetona respectiva (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8g, 800 mmol) 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 respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

### 4.3.2 Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alquen-2-ona (1a-i e 2a-i)

#### Método A: A partir de Enoléteres

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15 mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido e os produtos **1a**, **1b**, **2a** e **2b** purificados através de destilação sob pressão reduzida.

#### Método B: A partir de Acetais

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 ou cloreto de tricloro acetila(60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45° C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido e os produtos **1c-d** e **1h-i** purificados através de destilação sob pressão reduzida ou por recristalização em metanol **1e-g** e **2c-i**.

### 4.3.3 Síntese de 2-[3-alquil(aril/hetroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-alquil(aril/hetroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridinas (3a-i e 4c-f)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-metoxi(etoxi)-3-alquen-2-ona (5 mmol) e 6-hidrazino hidrazidanicotinica (2,5 mmol) em 15 mL de etanol. A mistura reacional foi então refluxada por 4h. Os produtos **3c**, **3e**, **3f**, **3g**, **4c**, **4f**, **4e** apresentaram-se como sólidos durante o período reacional, sendo posteriormente filtrados à quente e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual. Demonstraram um alto grau de pureza, desta

forma não foram recristalizados. Os compostos **3a**, **3b**, **3d**, **3h**, **3i** e **4d**, foram rotaevaporados, apresentaram-se como sólidos e foram recristalizados em metanol.

#### **4.3.4 Síntese de 2-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridinas (5a-c,h e 6a)<sup>80</sup>**

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, funil de adição e agitação magnética, adicionou-se o composto a ser desidratado (2.6 mmol) em piridina (33.8 mmol) e benzeno (50 mL) resfriada em banho de gelo (~5 – 10 °C), foi adicionado uma solução de cloreto de sulfonila (16.8 mmol) em benzeno ( 25 mL), após a adição, retira-se o banho de gelo e a solução resultante é elevada lentamente a temperatura ambiente e, então é refluxada por 1h, seguida de extração com benzeno ( 2 x 50 mL). Posteriormente a fase orgânica é seca com sulfato de sódio, o solvente é evaporado e os compostos são recristalizados em etanol.

#### **4.3.5 Síntese de ácido-2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico 7b**

Método: Hidrólise Básica (NaOH)<sup>84</sup>

À uma solução da respectiva 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il)piridina **3b** (2 mmol) em 10mL de EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3), adicionou-se sob agitação magnética, 5 mol equiv. de uma solução 1M de NaOH<sub>(aq)</sub>. A mistura foi então refluxada por 20h. Após resfriou a solução com banho de gelo e neutralizou-se com HCl<sub>(conc)</sub>. Filtrou-se o produto, lavou-se o com água gelada e em seguida secou-se em dessecador sendo recristalizados em etanol.

## 5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que a metodologia desenvolvida nesta dissertação tem se mostrado eficiente na síntese de sistemas heteropolicíclicos como os pirazolil-piridinas.

Mais especificamente pode-se concluir que:

- Quanto ao comportamento químico das 4-alcoxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1a-i**), conclui-se que estas reagem com hidrazida 6-hidrazino nicotínica, na proporção de 2:1, resultando em produtos tricíclicos, as pirazolil-piridinas (**3a-i**), em bons rendimentos (67-97%), e alto grau de pureza.
- Mesmo utilizando a relação molar de 1:1 entre 4-alcoxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**1a-i**) e hidrazida 6-hidrazino nicotínica, os produtos obtidos continuaram sendo de ciclização em ambos os lados, não demonstrando uma diferença de reatividade entre a hidrazina na posição 2 e a hidrazida na posição 5 da piridina.
- Das 4-alcoxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas (**2a-i**), apenas as **2c-f** se comportam quimicamente como as vinil cetonas trifluormetiladas (**1c-f**), fornecendo produtos cíclicos (**4c-f**), com bons rendimentos (62-85%), e alto grau de pureza. No entanto os compostos **2a**, **2b**, **2g**, **2h**, **2i**, reagem fornecendo uma mistura de produtos de difícil separação, devido a suas baixas solubilidades e impossibilidade de identificação por métodos espectroscópicos.
- O método empregado para a desidratação dos compostos (**3a-i**, **4c-f**), sem a quebra da ligação N-(CO), mostrou-se satisfatório, fornecendo



pirazolil-piridinas (**5a-c,i** e **6c**), aromatizados, com bons rendimentos (64-86%), e alto grau de pureza.

- Entre os métodos de hidrólise estudados, a metodologia da hidrólise básica forneceu um produto importante **7b**, principalmente do ponto de vista biológica, devido a presença do ácido nicotínico na molécula.
- As espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e RMN – 2D COLOQ foram ferramentas importantes na atribuição dos sinais e na determinação das estruturas dos compostos obtidos.

### 5.1 Sugestões para a continuidade do trabalho

- Desenvolver metodologias, baseadas na literatura<sup>21,22,73,74,75,76,77</sup>, para reações de complexação metálica, uma vez que compostos com estruturas químicas semelhantes aos sintetizados nesta dissertação (**3a-i** e **4c-f**) são muito utilizados como ligantes neste tipo de síntese e desta forma, enriquecer a gama de compostos da química de coordenação.
- Completar a série dos ácidos nicotínicos, bem como realizar reações de esterificação nestes compostos, ampliando, desta forma, a gama de compostos inéditos, podendo também serem realizados testes biológicos.
- Realizar um estudo para diferenciar a reatividade entre a hidrazina na posição 2 e a hidrazida na posição 5 do anel piridínico, obtendo dessa forma produtos regioseletivos.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Roth, H.J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**.
2. Burke, A.; Smyth, E.; Gerald, G.A.F.; Bennett, J.E.; Hayden, F.G. *Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11<sup>th</sup> Ed. **2006**.
3. Souza, M.V.N.; Ferreira, S.B.; Mendonça, J.S.; Costa, M.; Rebello, F.R. *Química Nova* **2005**, 28, 77.
4. Hudson, J. *The History of Chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, **1992**.
5. Oniciu, D.C.; Katritzky, A.R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777.
6. Bean, G.P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2497
7. Guzen, K.P.; Cella, R.; Stefani, H.A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8133.
8. Park, P.Y.; Lee, M.J.; Kim, J.N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8799.
9. Katritzky, A.R. e Rees, C.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1<sup>st</sup> ed. **1984** e 2<sup>nd</sup> ed. **1995**.
10. Penning, T.D et all *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
11. Bloomquist, J.R.; Ishaaya, I. *Biochemical Sites of Inseticide Action and Resistance*, Ed. Springer, Berlim, **2001**, 17.
12. (a) Lednecr, D. and Mitcher, L.A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, NY, **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.
13. Welch, J.T.; *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.
14. Schetinger, M.R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M.B.; Morsch, V.M.; Rocha, J.B.T.; Vieira, V.; Moro, F.; Neis, R.T.; Bittencourt, S.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; *Neurochemical Res.* **2000**, 25, 919.
15. Rubin, M.A.; Albach, C.A.; Berlese, D.B.; Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Queiroz, C.M.T.; Maixner, A.E.; Mello, C.F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2000**, 33, 1069.
16. Sielecki, T.M.; Boyla, J.F.; Benfield, P.A.; Trainor, G.L. *J. Med.Chem.* **2000**, 43, 1.

17. Cechin, S.R.; Schetinger, M.R.C.; Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Pacholski, I.L.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.B.; Martins, M.A.P.; Morsch, V.M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.
18. (a) Godoy, M.C.M.; Fighera, M.R.; Souza, F.R.; Flores, A.E.; Rubin, M.A.; Oliveira, M.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Bonacorso, H.G.; Mello, C.F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *496*, 93. (b) Souza, F.R., Fighera, M.R.; Lima, T.T.F.; Bastiani, J.; Barcellos, I.B.; Almeida, C.E.; Oliveira, M.R., Bonacorso, H.G.; Flores, A.E.; Mello, C.F. *Pharm. Biochem. Behavior* **2001**, *68*, 525. (c) Souza, F.R.; Souza, V.T.; Ratzlaff, V.; Borges, L.P.; Oliveira, M.R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Mello, C.F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141.
19. Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Filippelli, W.; Falcone, G.; Piucci, B.; Sorrentino, S. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 586.
20. Mamolo, M.G.; Zampieri, D.; Falagiani, V.; Vio, L.; Bonfi, E. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 593.
21. Jameson, D. L.; Goldsby, K. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4992.
22. Brien, K. A.; Garner, C.M.; Pinney, K.G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3663.
23. Flores, A.F.C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
24. (a) 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. (b) Bonacorso, H. G. ; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868.
25. Davies, D. T. *Arom. Heteroc. Chemistry*, Oxford Chemistry Primers Oxford Science Publications **1992**, p. 4-8.
26. Gilchrist, T. L. *Heterocycl. Chemistry*, Longman, Harlow, **1985**.
27. Kost, A. N.; Grandberg, L. I. *Advances in Heterocycles Chemistry* **1966**, 347.
28. Elnagdi, M. H.; Elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles* **1985**, *23*, 3121.
29. Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
30. Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.

31. Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
32. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis* **1986**, *4*, 340
33. (a) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1016.
34. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
35. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
36. Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
37. 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.
38. Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
39. Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483
40. Martins, M. A. P., Freitag, R., Flores, A. F. C., Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731.
41. Martins, M. A. P., Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. B.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.
42. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *41*, 293.
43. Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223.
44. (a) Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Senhorin. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293. (b) Martins, M.A.P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, M.P.P.; Senhorin. A. P. ; Blanco, R.F.; Peres R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005. (c) Martins, M. A. P.; Senhorin. A. P.; Zimmermann, N.E.K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Bastos, G. *Synthesis* **2001**, *13*, 1959.
45. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, *12*, 1491.

46. 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.
47. Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159
48. 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).
49. Martins, M.A.P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
- 50.(a) Flores, A.F.C.; Martins, M.A.P.; Rosa, A.; Flores, D.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *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.
51. 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.
52. (a) Bonacorso, H. G. ; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Drekenner, R.L.; Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Heteroatom. Chem.* **2006**, *17*, 685. (b) Bonacorso, H. G. ; Wentz, A.P.; Lourega, R.V.; Cechinel, C.A.; Moraes, T.S.; Coelho, H.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Höerner, M.; Alves, S.H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
53. Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **1991**, *31*, 8, 355.
54. (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.
55. (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. Commun.* **2001**, *31*, 2855. (c) Bonacorso, H. G. ; Wentz, A. P. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2001**, *10*, 1505.
56. Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.

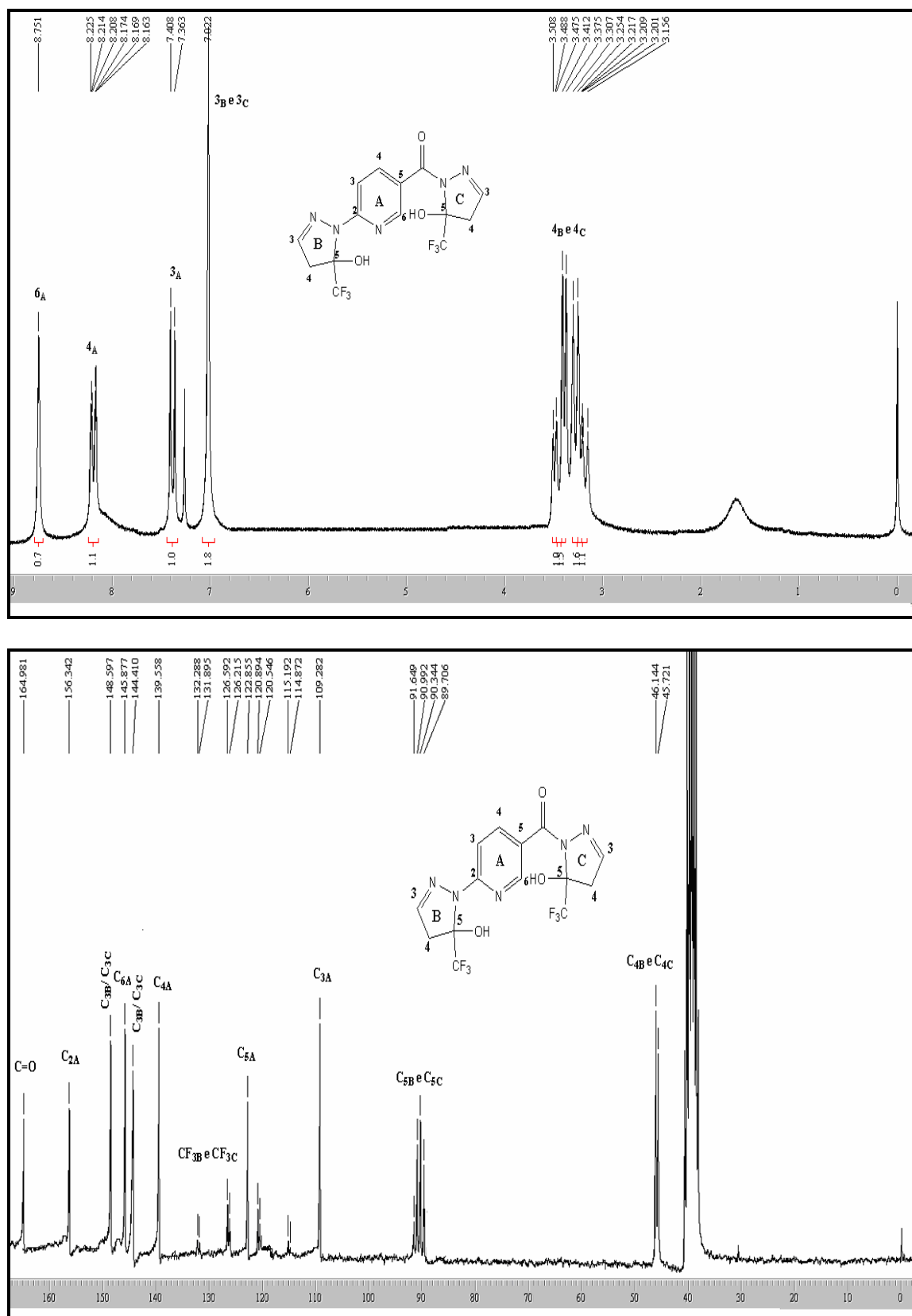
57. Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451.
58. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synthesis*, **1999**, 765.
59. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.
60. (a) Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45. (b) Bonacorso, H.G.; Marques, L.M.L.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.
61. Nenajdenko, V.G.; Sanin, A.V.; Balenkova, E.S. *Molecules*, **1997**, *2*, 186.
62. (a) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P, Sinhoro, A.P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (b) Druzhinin, S.V.; Balenkova, E.S.; Nenajdenko, V.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
63. (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. ; Lopes, I.S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (d) 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. Commun.* **2005**, *35*, 3055.
64. 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.
65. Threadgill, M.D.; Herr, A.K.; Jones, B.G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
66. Pashkevich, K.I.; Khomutov, O.G.; Sevenard, D.V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1144.
67. 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.
68. Machado, P.; Rosa, F.A.; Rossato, M.; Sant'Anna, G.; Sauzem, P.D.; Silva, R.M.S.; Rubin, M.A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *ARKIVOC* **2007**, (xvi), 281.

69. (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(8), 1457.
70. Moura, S.; Flores, A.F.C.; Paula, F.R.; Pinto, E.; Machado, P.; Martins, M.A.P. *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5.
71. Gamez, P.; Steensma, R.H.; Willem, L.D.; Reedijk, J. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 333, 51.
72. Kowalczyk, R.; Skarzewski, J. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 623.
73. Anilkumar, G.; Bhor, S.; Tse, M.K.; Klawonn, M.; Bitterlich, B.; Beller, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3536.
74. Sun, X.; Yu, Z.; Wu, S.; Xiao, W.J. *Organometallics*, **2005**, 24, 2959.
75. Mohlala, M.S.; Guzei, I.A.; Darkwa, J.; Mapolie, S.F. *J. Mol. Catal. A* **2005**, 241, 93.
76. Ishihara, M.; Togo, H. *Synthesis*, **2007**, 13, 1939.
77. (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.
78. Halcrow, M.A. *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 2880.
79. Martins, M.A.P.; Guarda, E.; Frizzo, C.P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Mol. Catal. A* **2007**, 266, 100.
80. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1274.
81. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
82. Bavetsias, V.; Anderson, E.A.; McDonald, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5643.
83. Akama, T. e col. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3461.
84. Jones, T.R. e col. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1468.
85. Singh, S.P.; Kumar, D.; Jones, B.G.; Threadgill, M.D.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 199.
86. Montoya, V.; Pons, J.; García-Antón, J.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Ros, J. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1007.

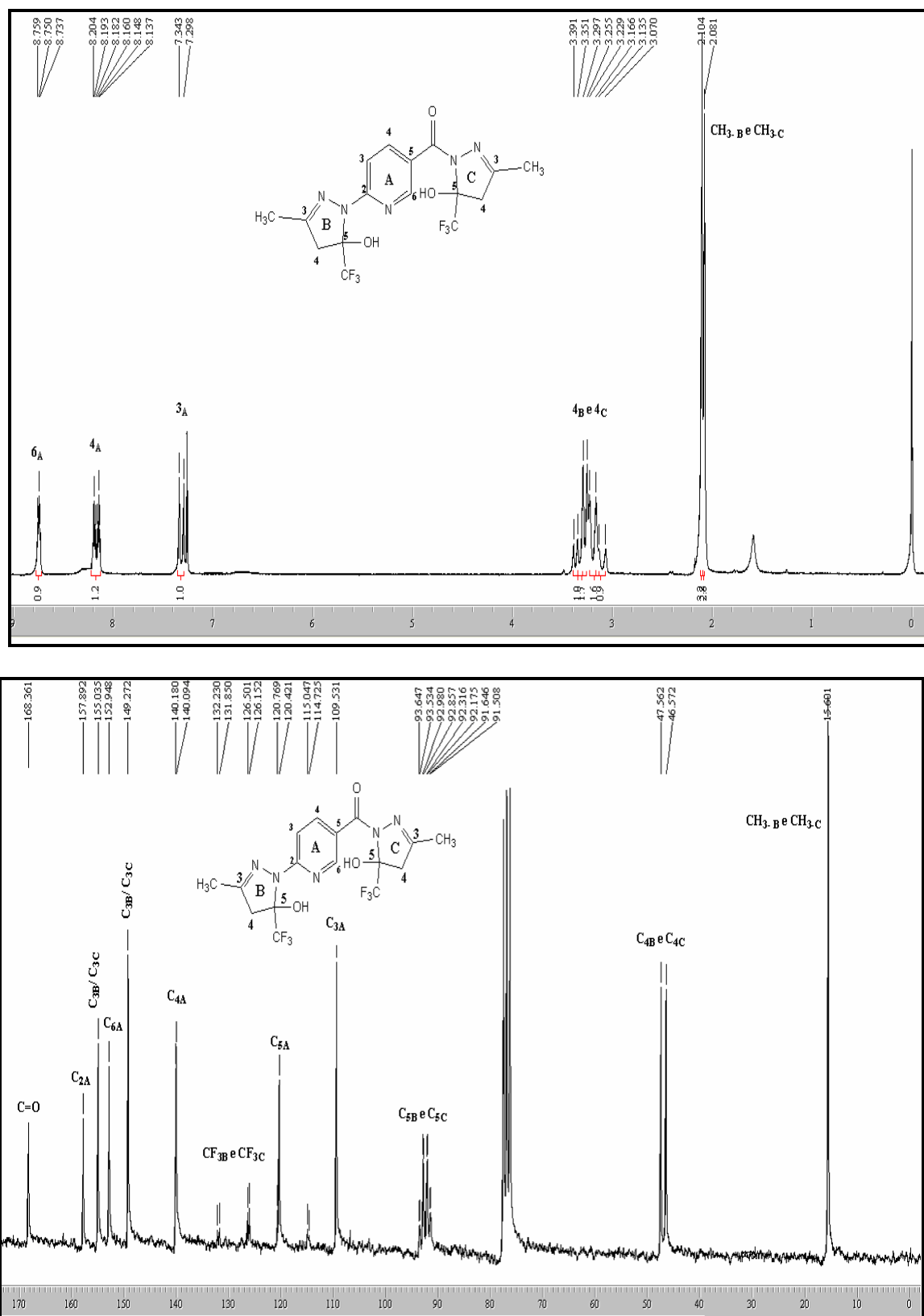
**ANEXO I**

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

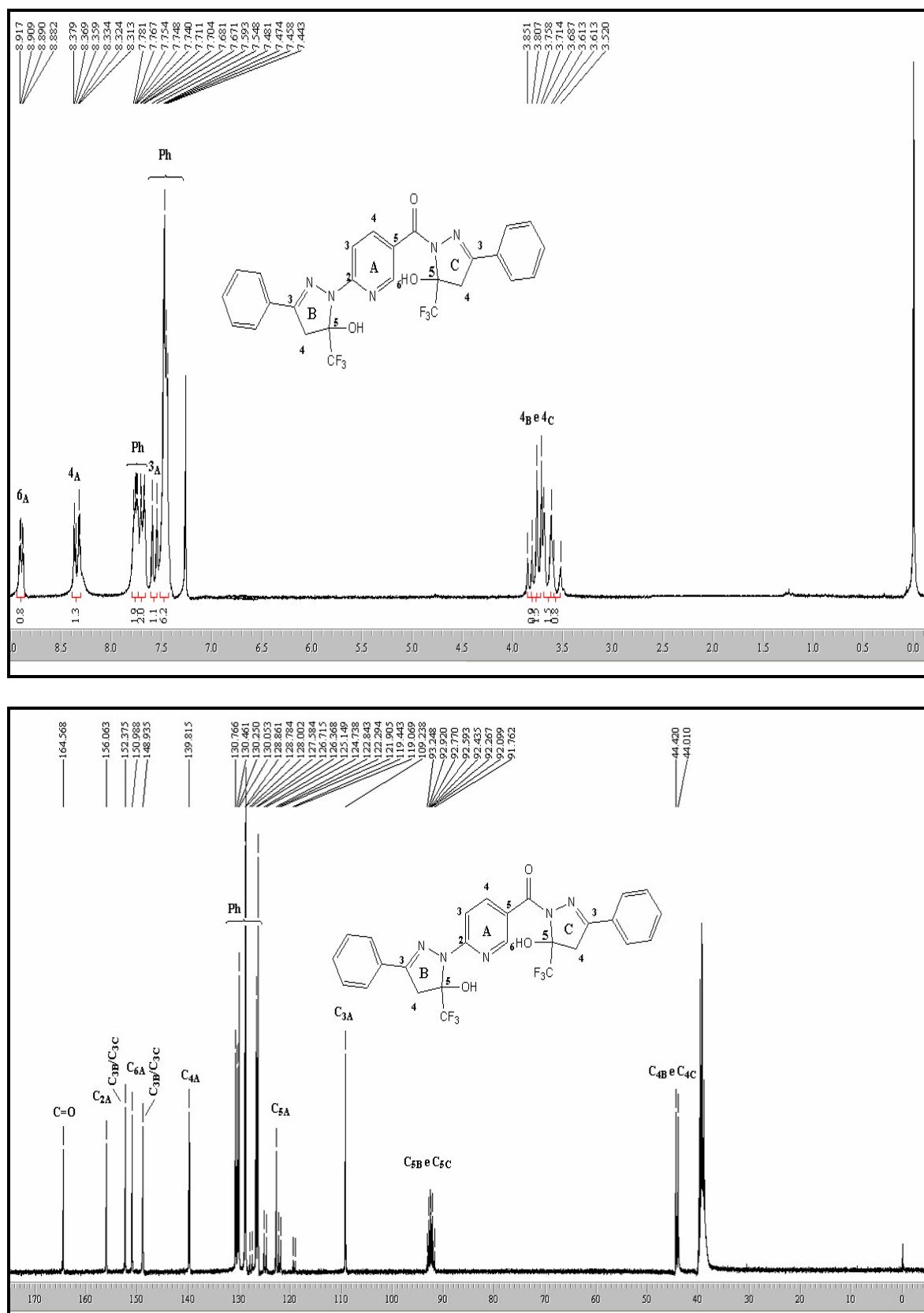




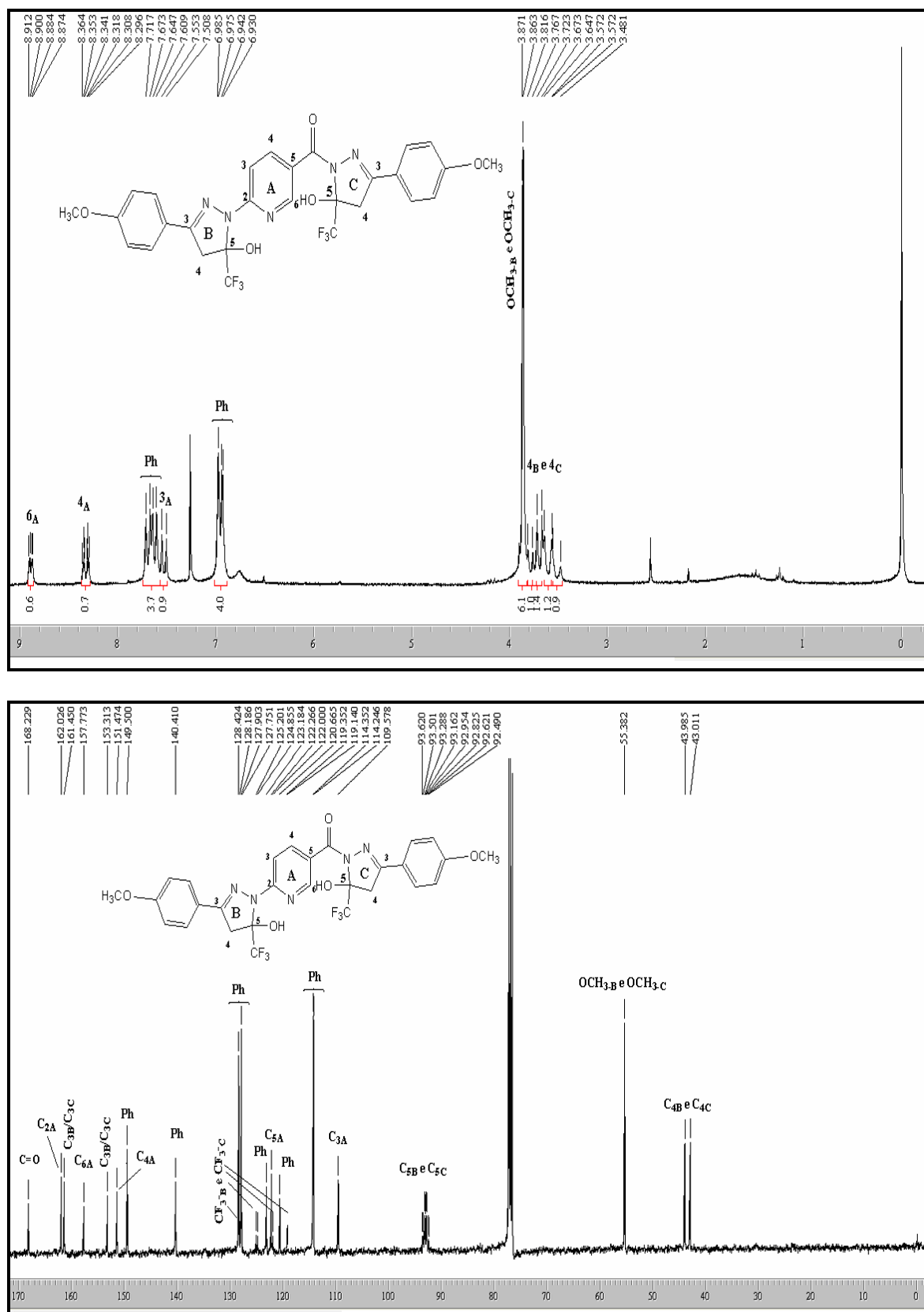
**Figura 18** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em cloroformo- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$  de 2-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-5-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**3a**).



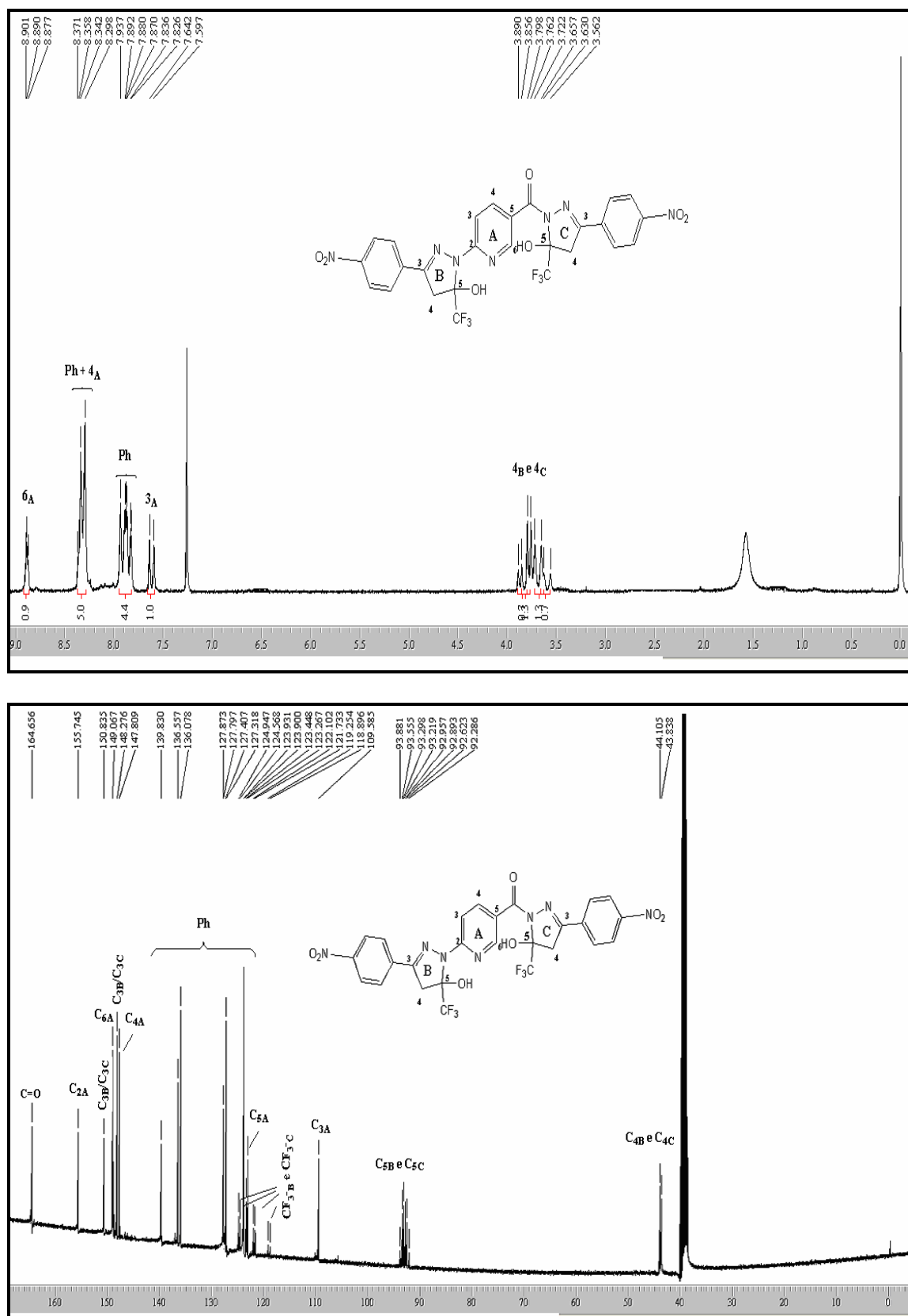
**Figura 19** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**3b**) em clorofórmio- $d_1$ .



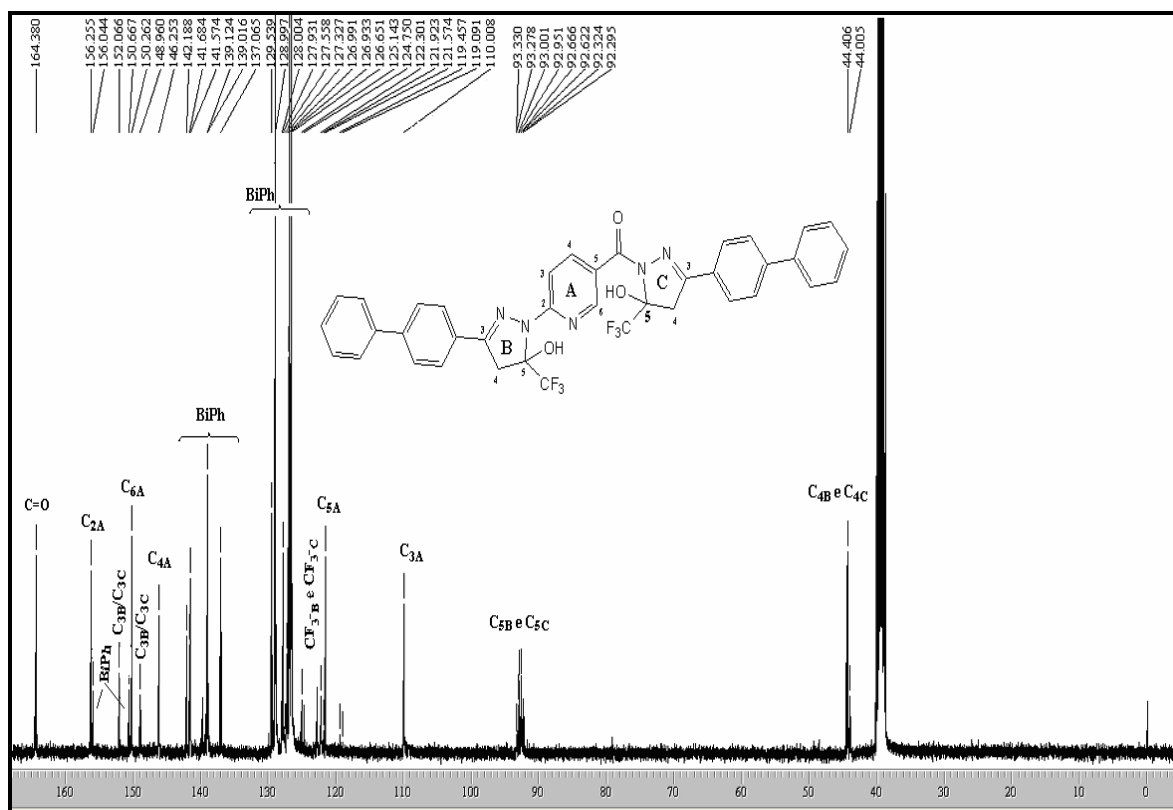
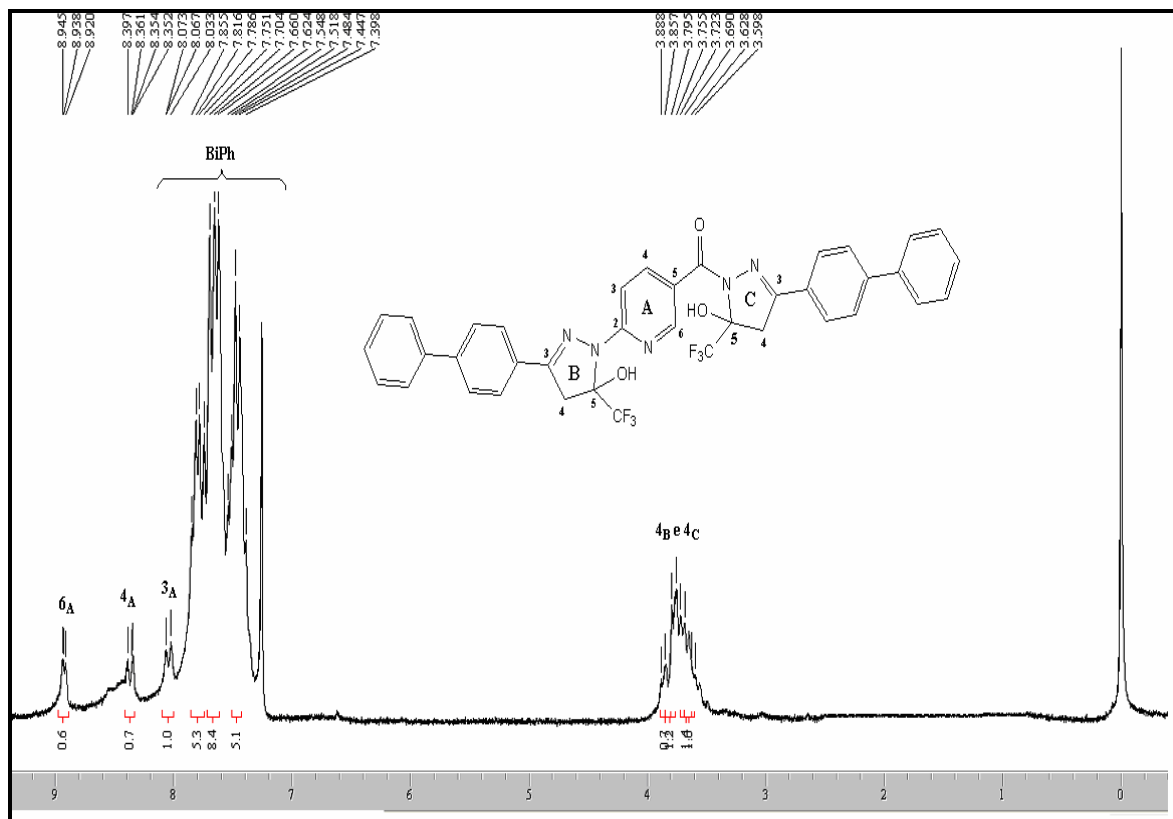
**Figura 20** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$  2-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**3c**).



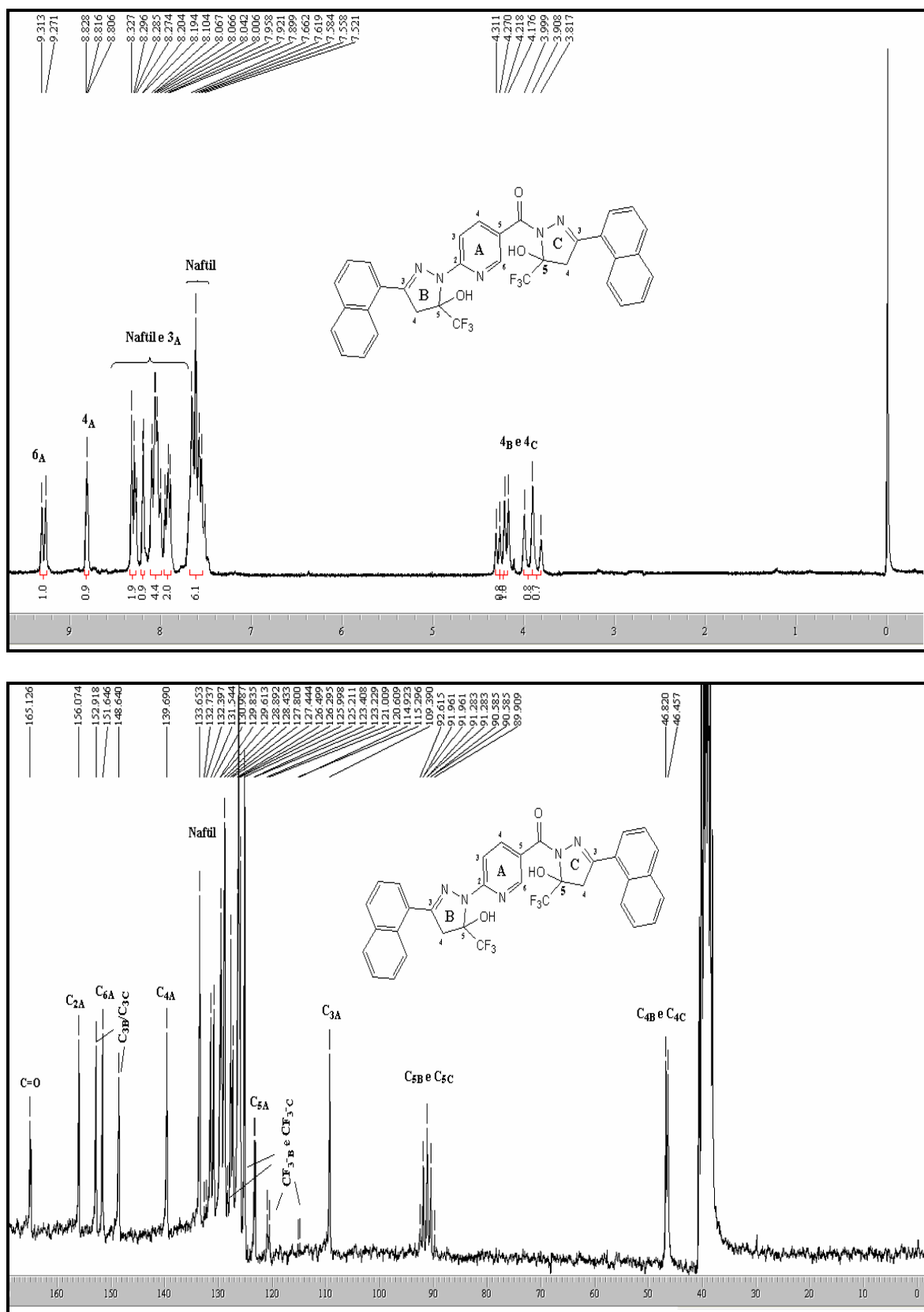
**Figura 21** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz 2-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**3d**) em clorofórmio- $d_1$ .



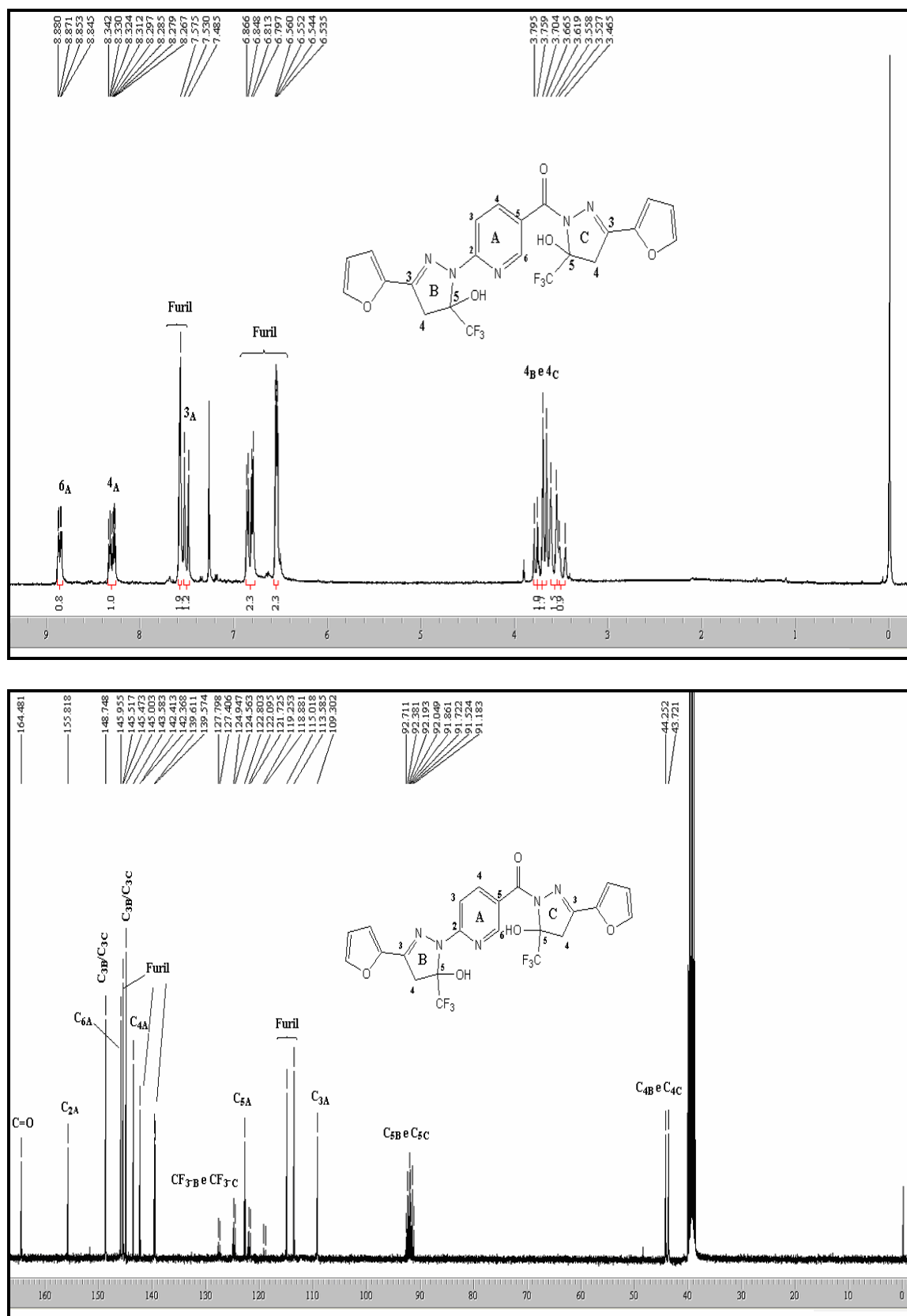
**Figura 22** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$  2-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**3e**).



**Figura 23** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz em clorofórmio-*d*<sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub> 2-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**3f**).

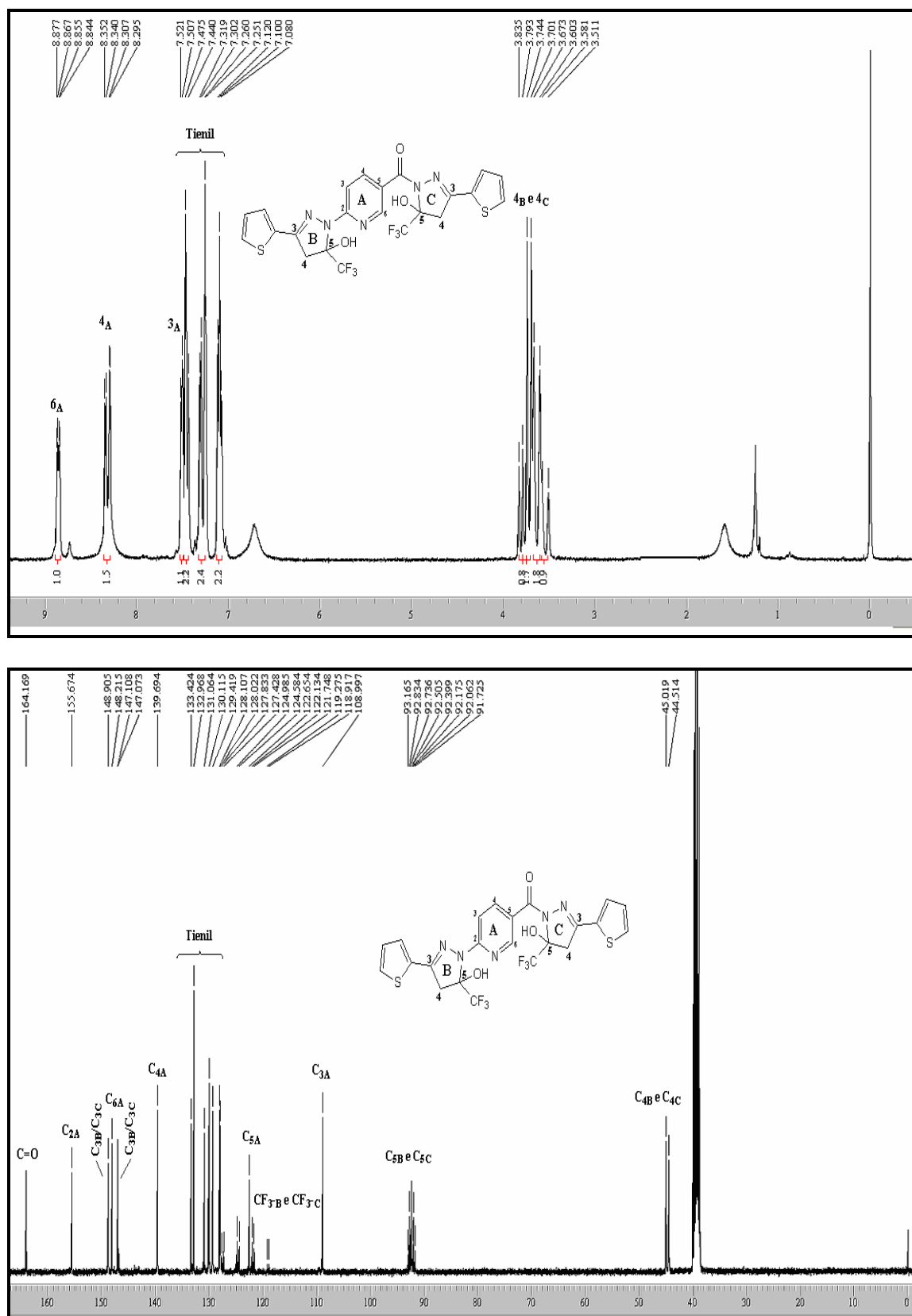


**Figura 24** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$  2-[3-(1-naftil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-(1-naftil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**3g**).

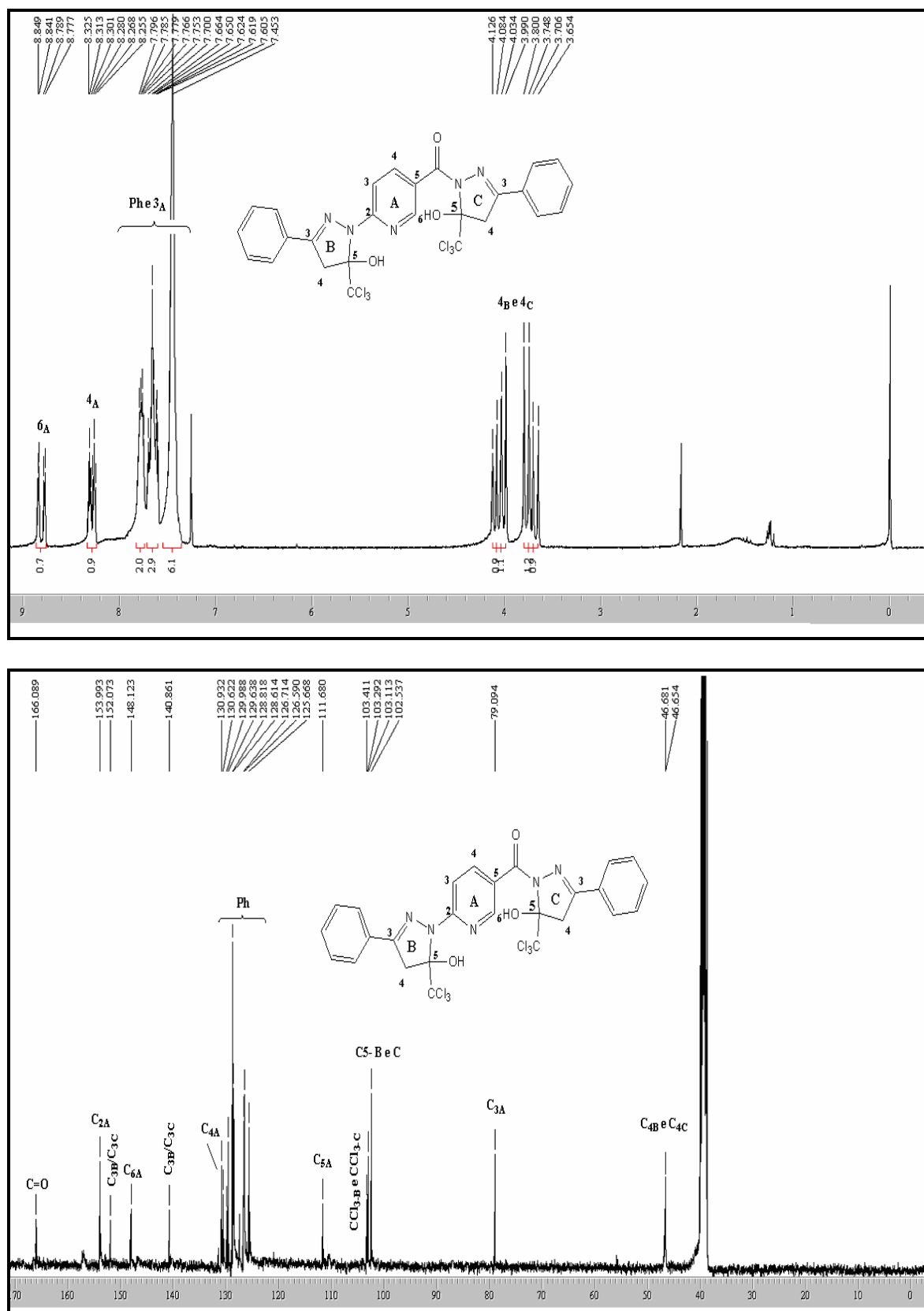


**Figura 25** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em DMSO- $d_6$  2-[3-(2-furil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-(2-furil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**3h**).

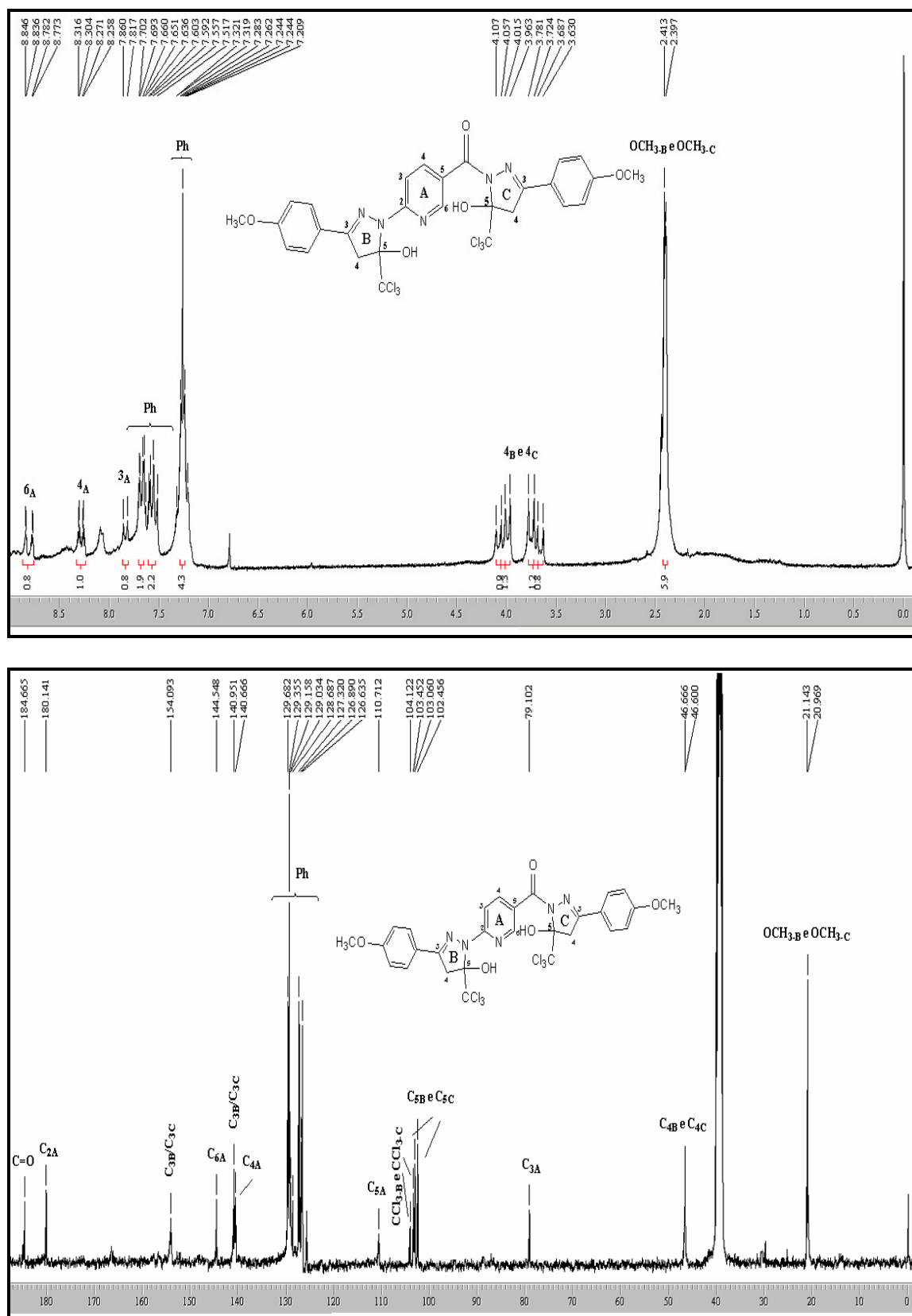




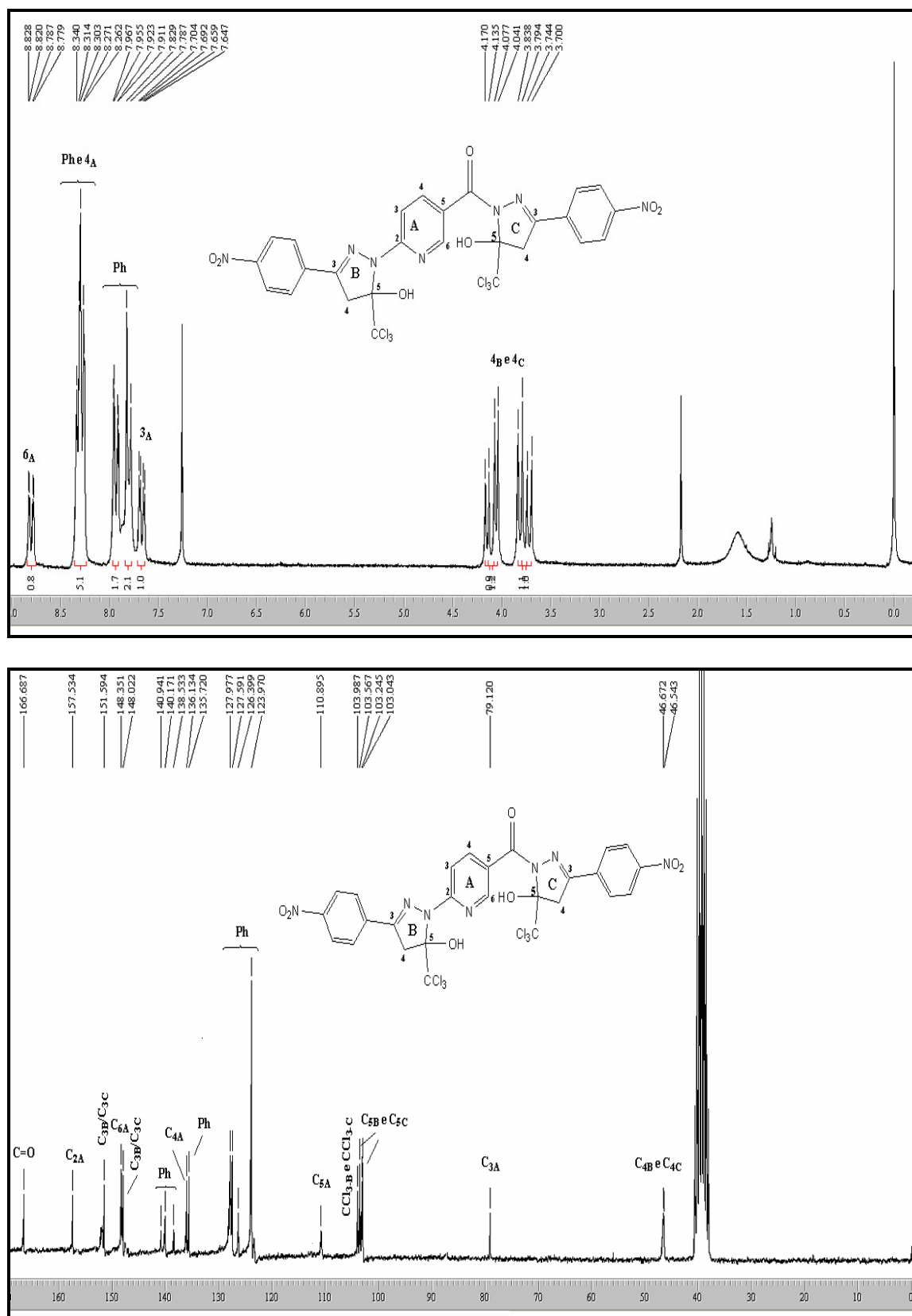
**Figura 26** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em DMSO- $d_6$  2-[3-(2-tienil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-(2-tienil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**3i**).



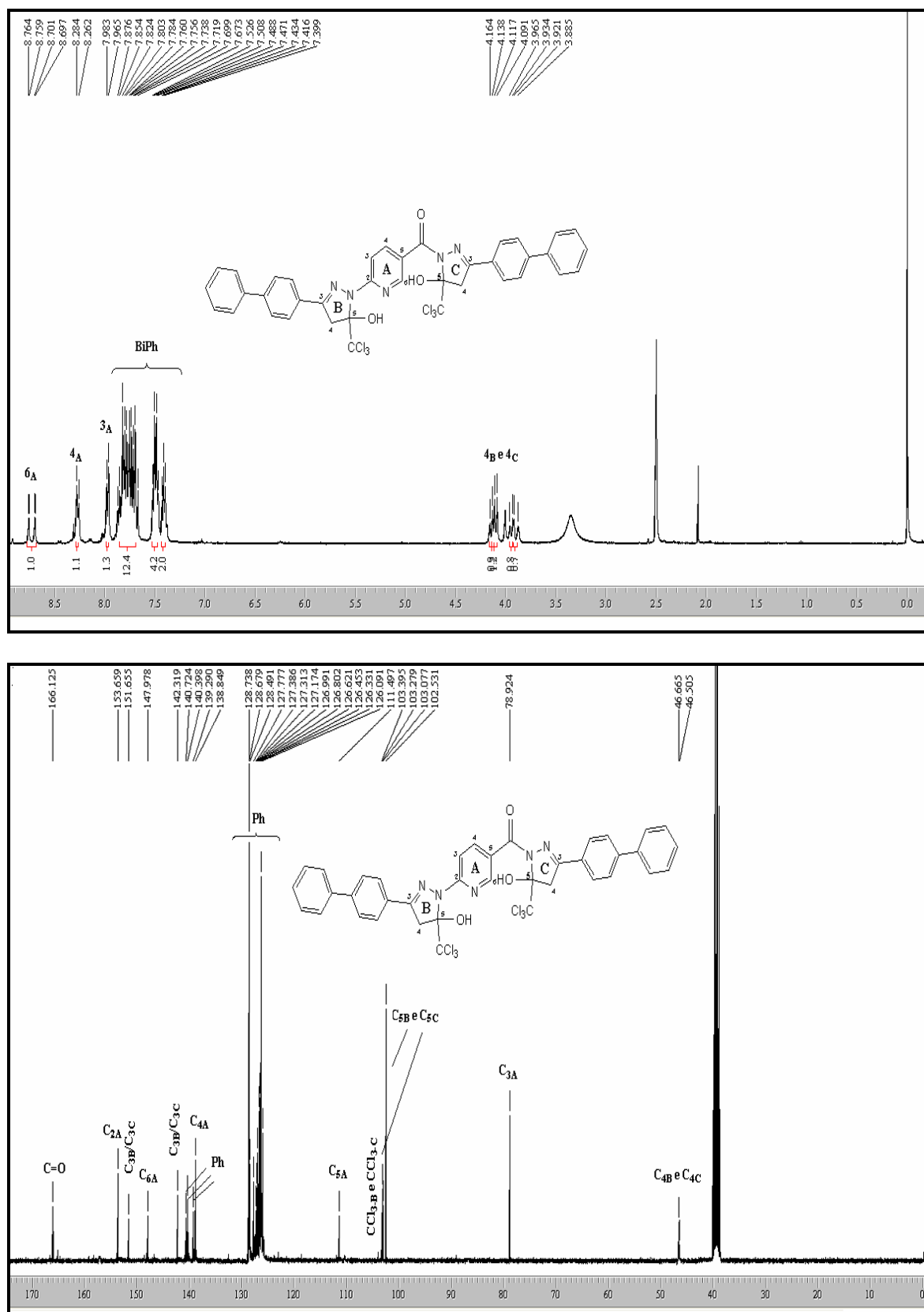
**Figura 27** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz em clorofórmio-*d*<sub>1</sub> e espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub> 2-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**4c**).



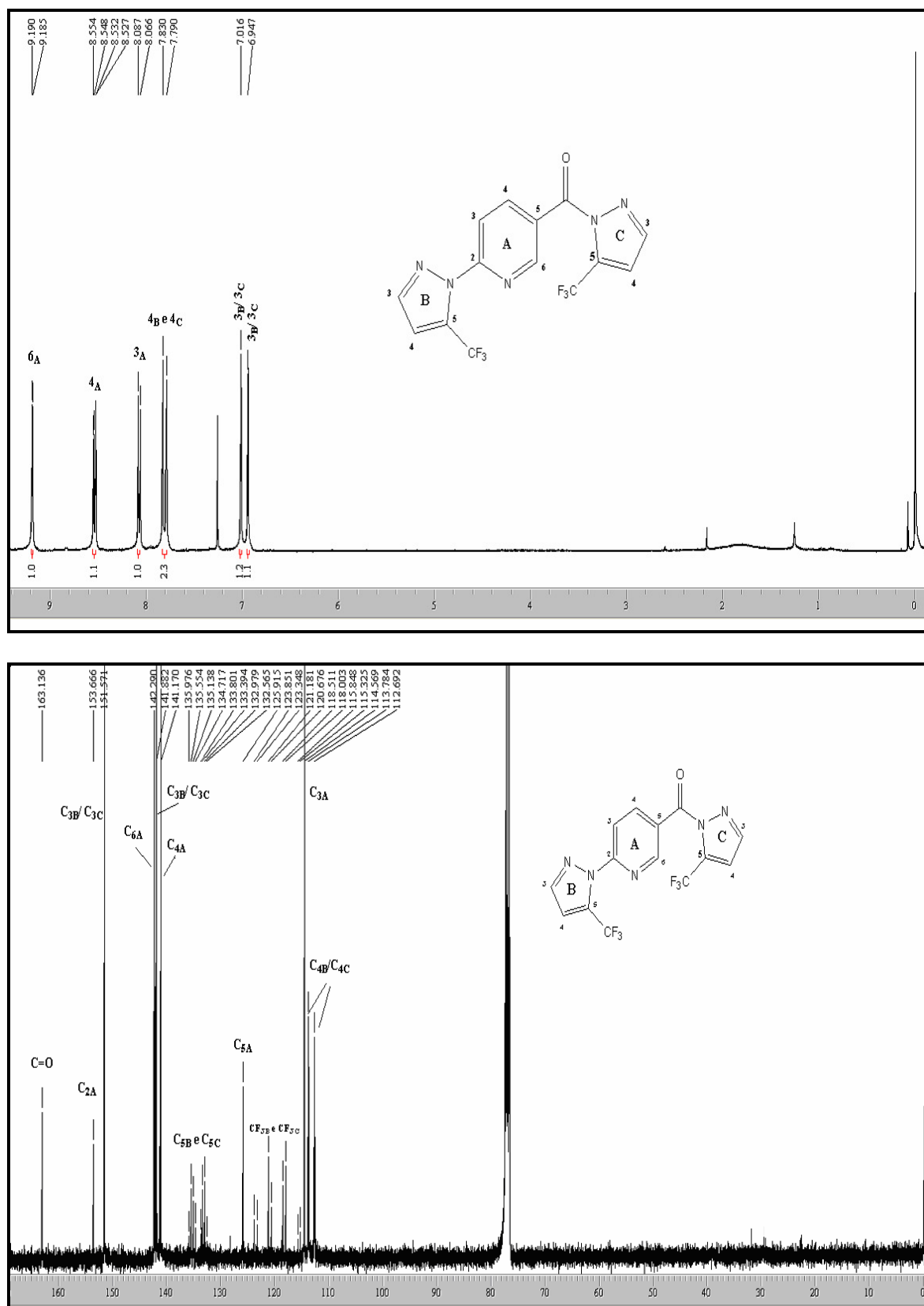
**Figura 28** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$  2-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-(4-metoxifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**4d**).



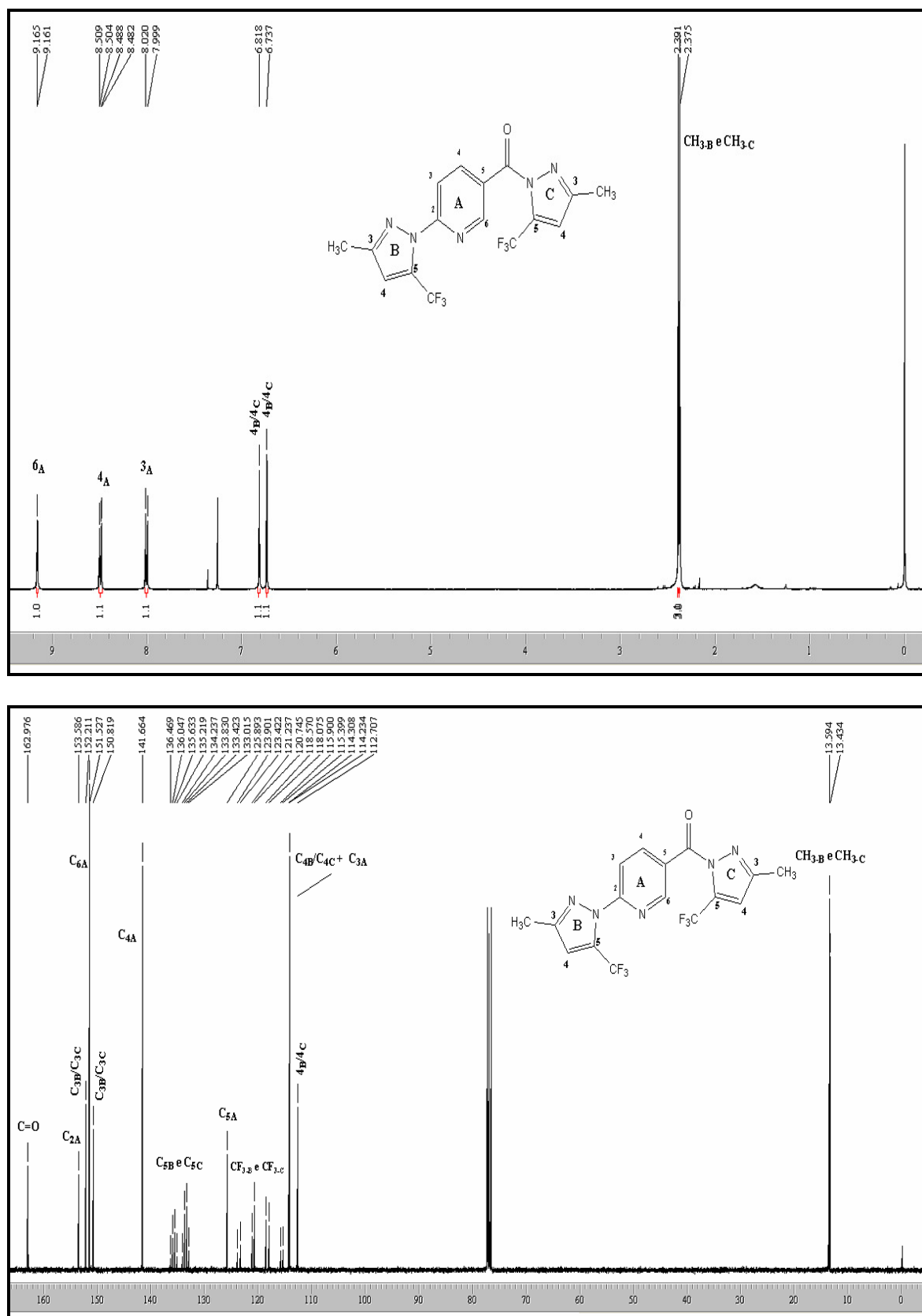
**Figura 29** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$  2-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-5-[3-(4-nitrofenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**4e**).



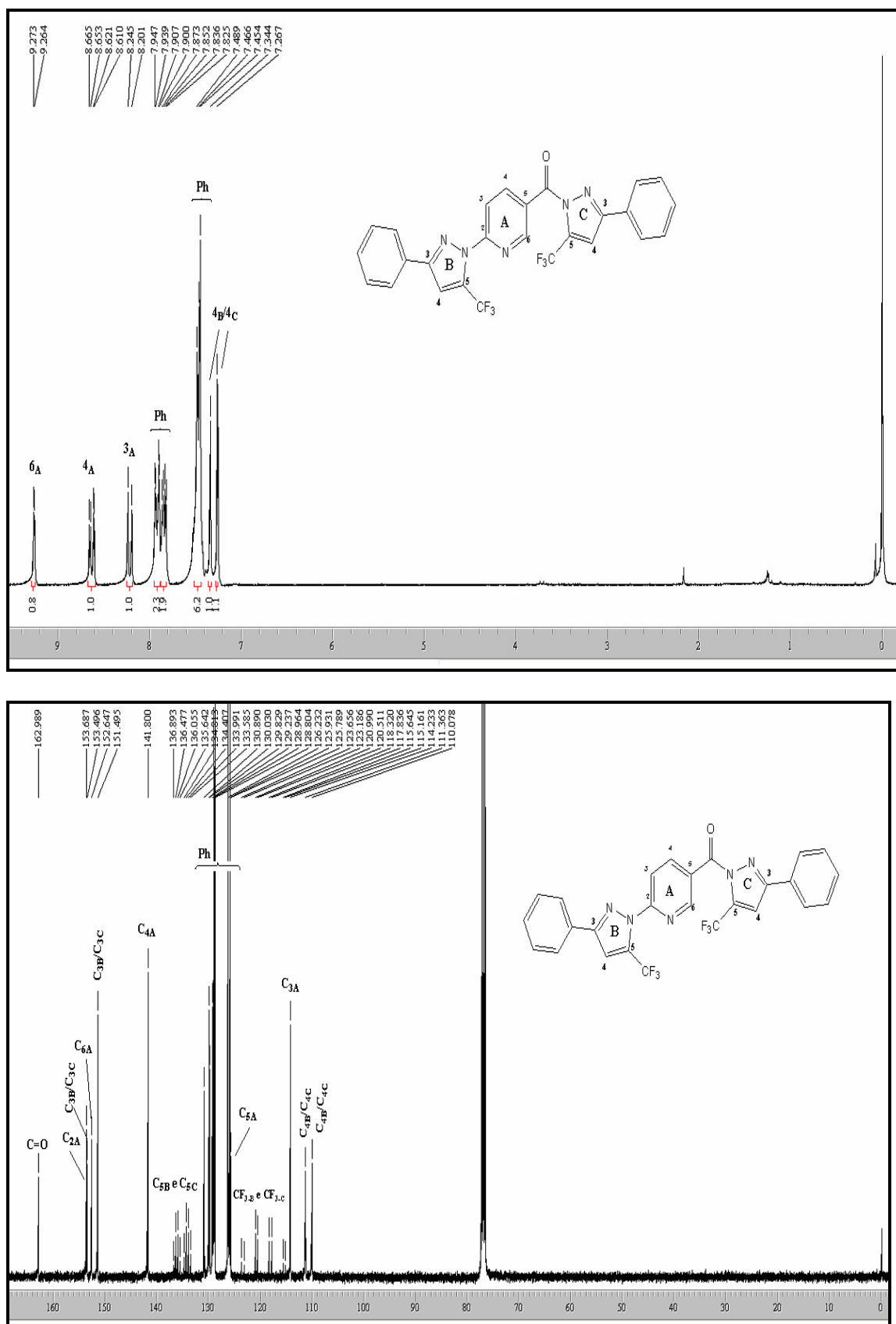
**Figura 30** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz em clorofórmio- $d_1$  e espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$  2-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-5-[3-(4-4'-bifenil)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il]piridina (**4f**).



**Figura 31** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 2-(5-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-5-(5-trifluorometil-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**5a**) em clorofórmio- $d_1$ .

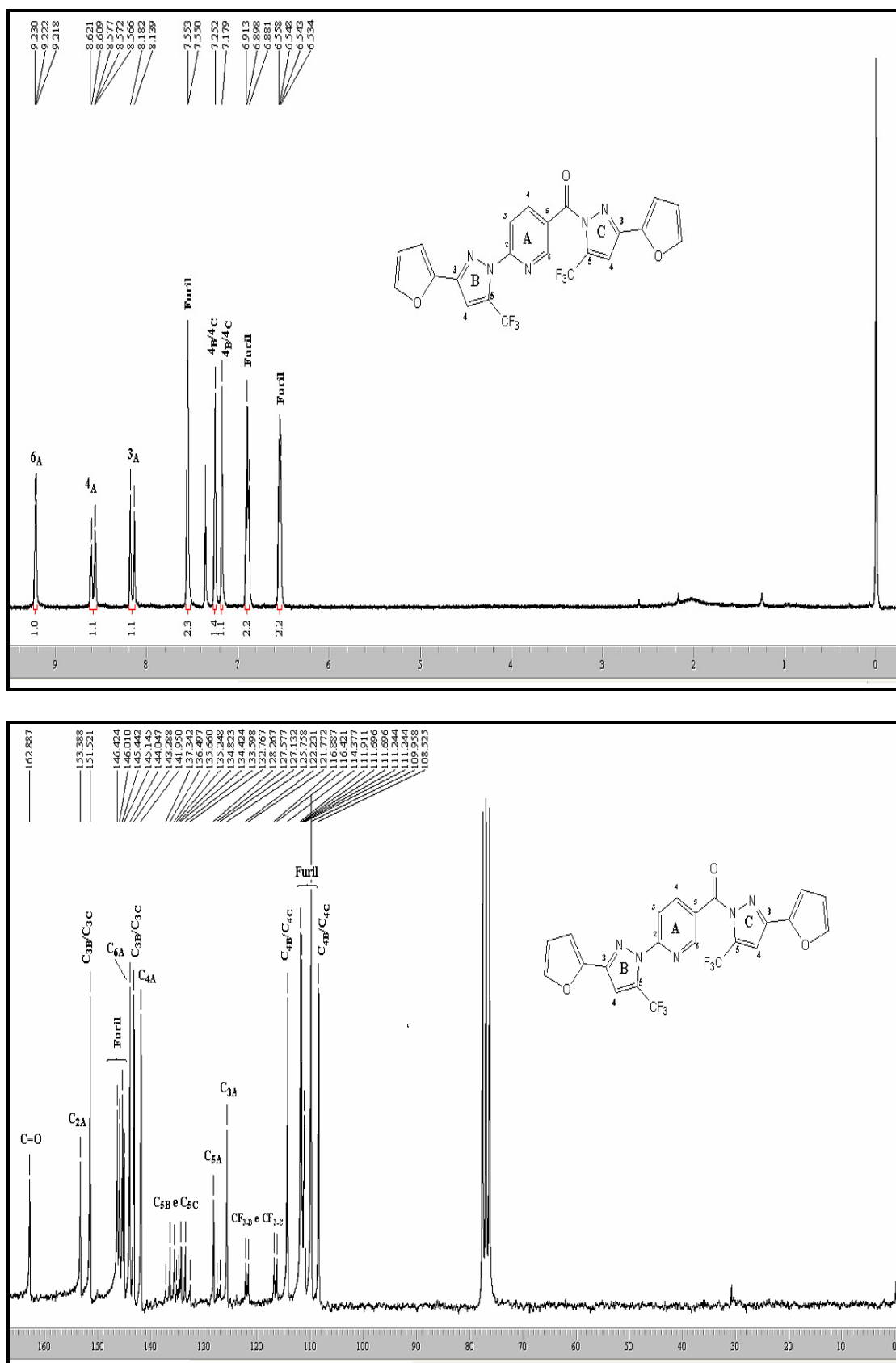


**Figura 32** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**5b**) em clorofórmio- $d_1$ .

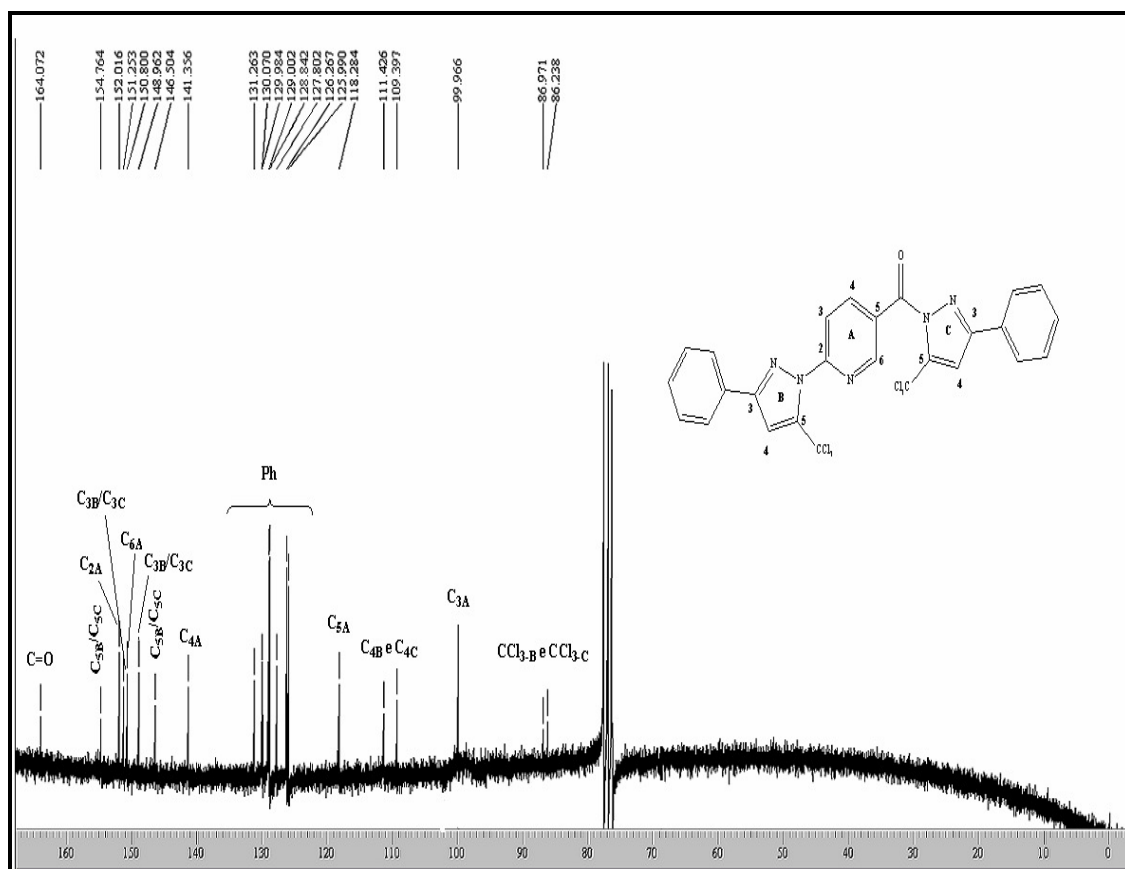
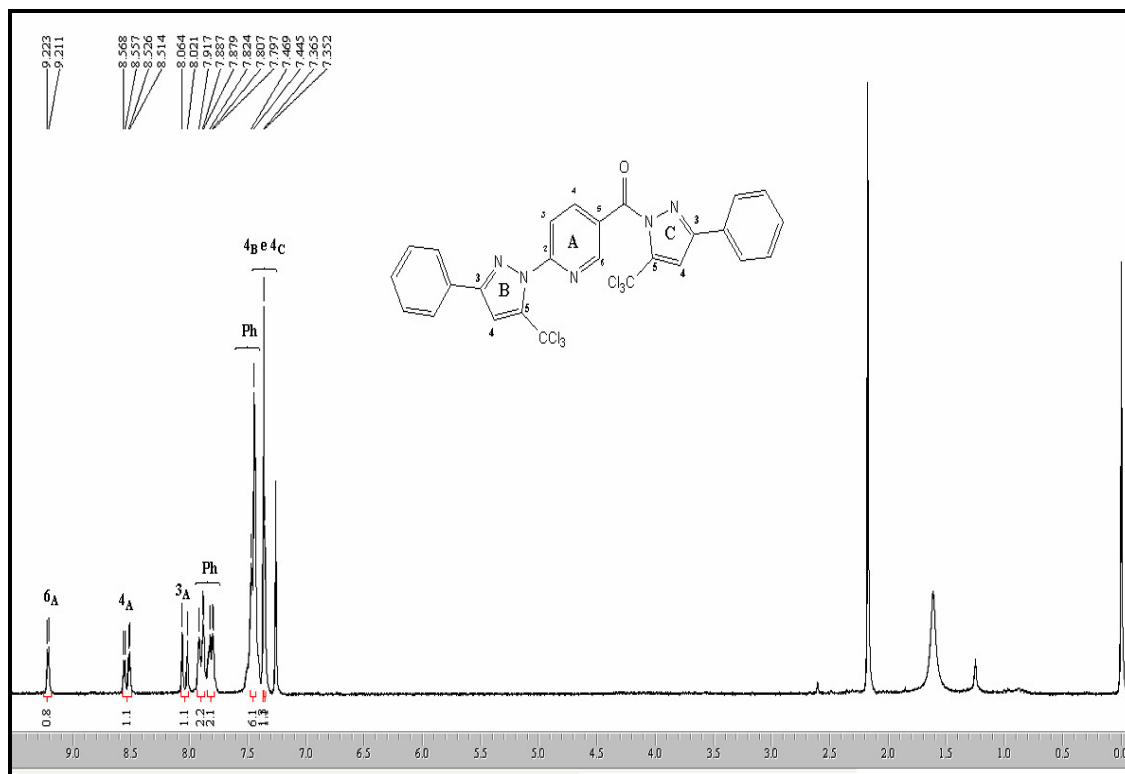


**Figura 33** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz -2-(3-phenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluormetil-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**5c**) em clorofórmio- $d_1$ .

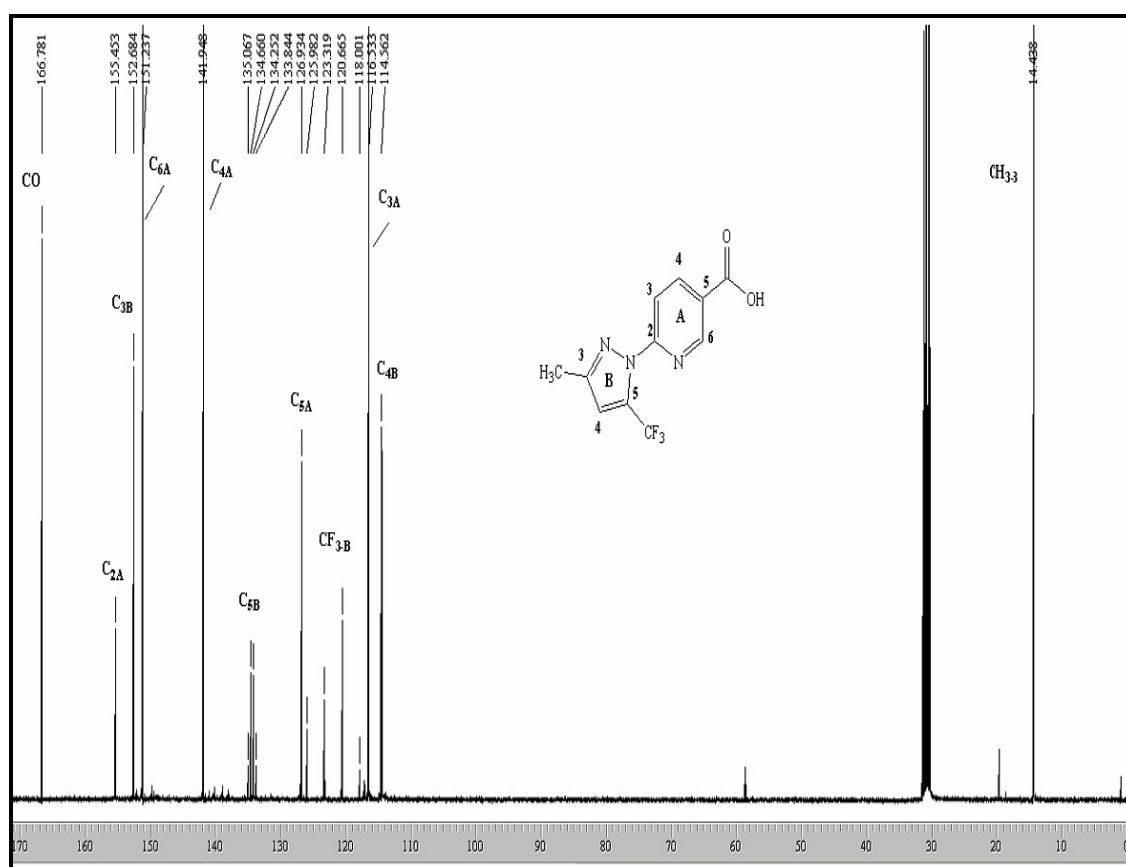
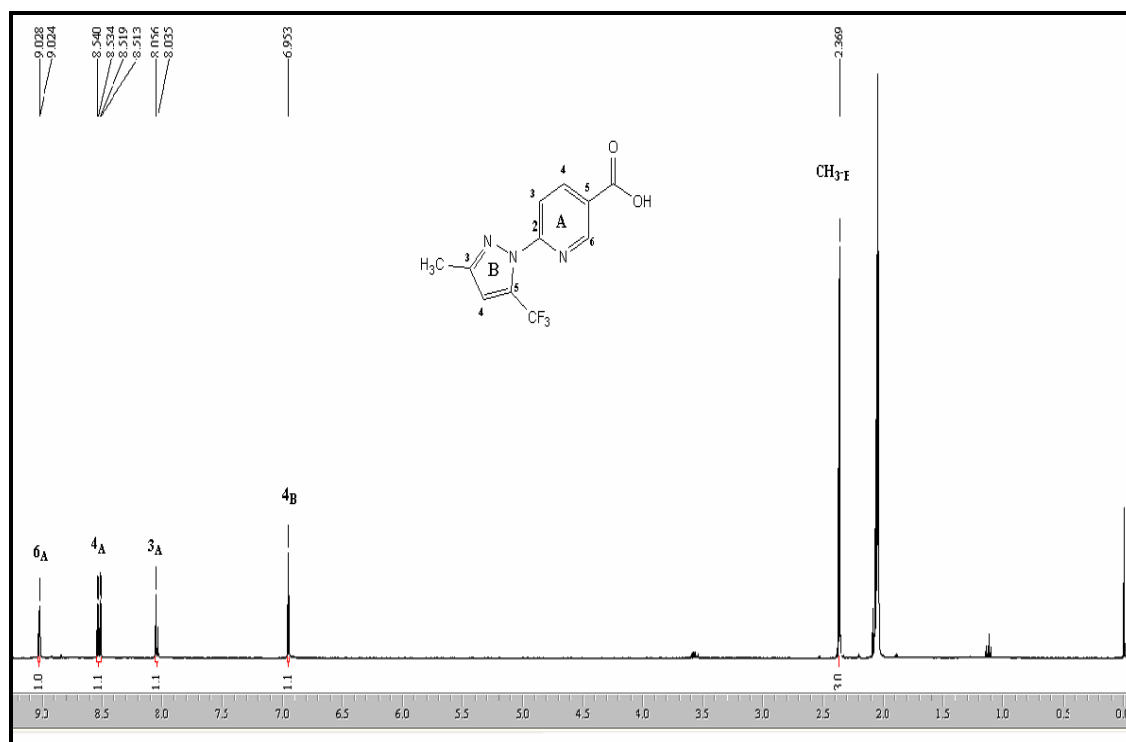




**Figura 34** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz 2-(3-furil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluorometil-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**5i**) em clorofórmio- $d_1$ .



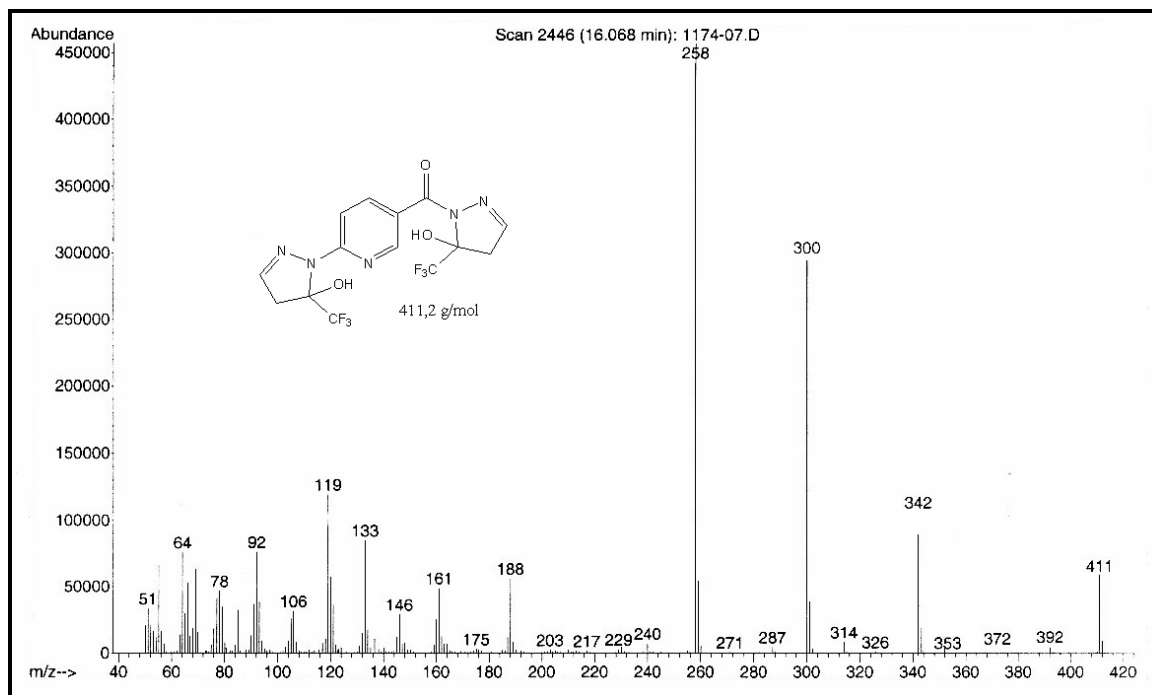
**Figura 35** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 2-(3-fenil-5-triclorometil-1H-pirazol-1-il)-5-(3-fenil-5-triclorometil-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina em clorofórmio- $d_1$  (**6c**).



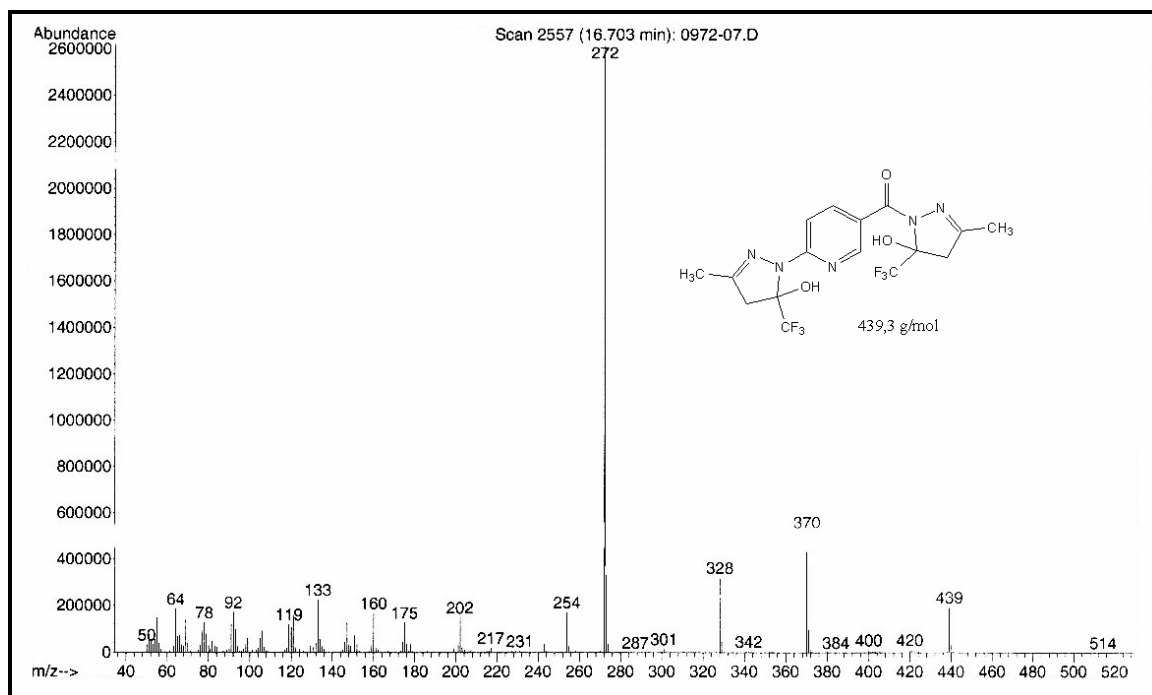
**Figura 36** - - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de ácido-2-(3-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)nicotínico (**7b**) em acetona deuterada.

**8. ANEXO II**

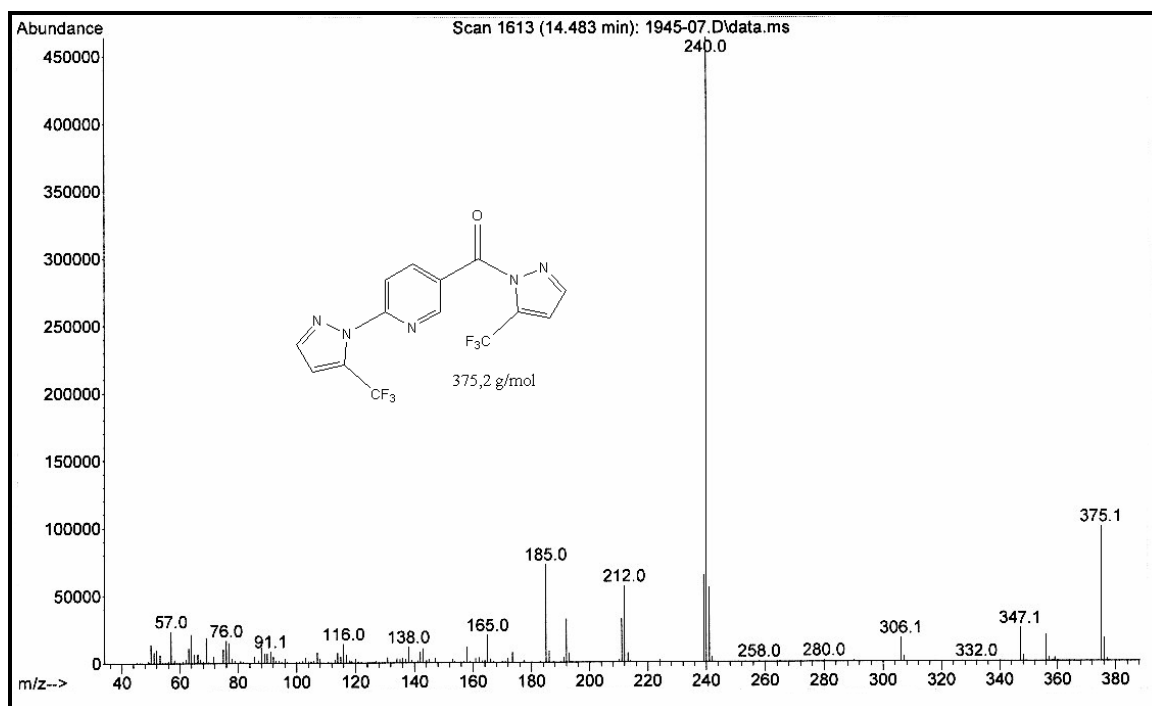
**Espectros de Massas dos compostos obtidos  
e citados na dissertação**



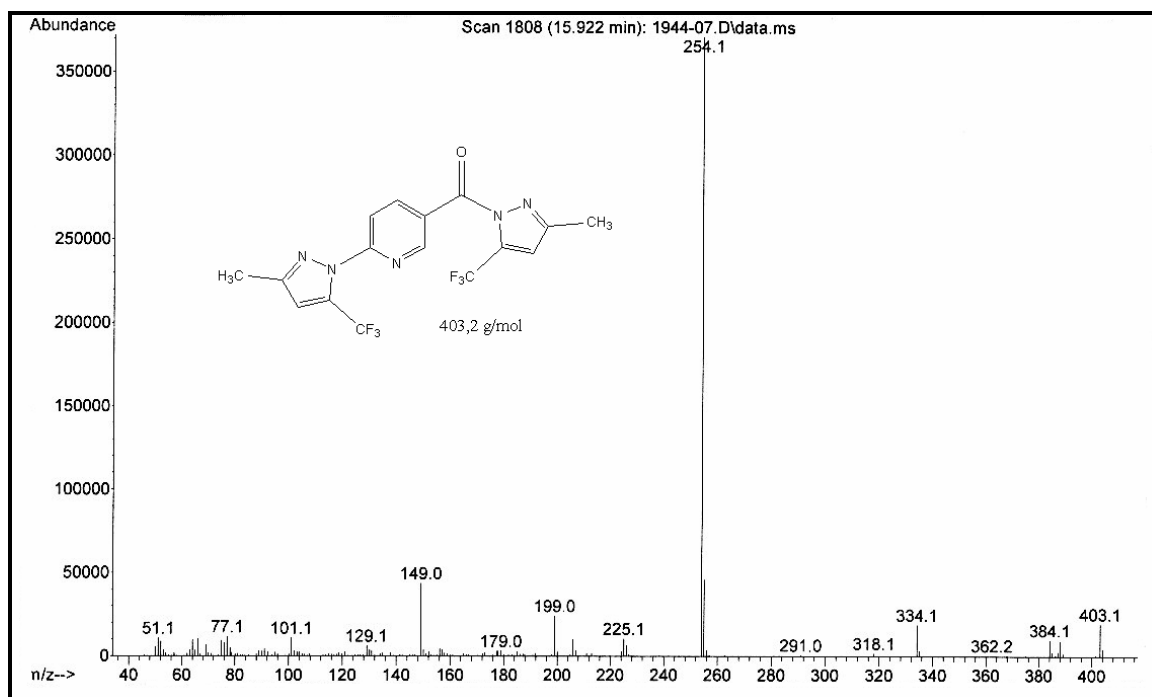
**Figura 37** - Espectro de Massas do compostos 2-(5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-5-(5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**3a**).



**Figura 38** - Espectro de Massas do composto 2-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**3b**)



**Figura 39** - Espectro de Massas do composto 2-(5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(5-trifluorometil-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**5a**).



**Figura 40** - Espectro de Massas do composto 2-(3-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(3-metil-5-trifluorometil-1*H*-1-carbonilpirazol-1-il)piridina (**5b**).