



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

**REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE  
CIANOACETOIDRAZIDA COM ENONAS  
HALOMETIL-SUBSTITUÍDAS**

**Dissertação**

**Dayse das Neves Moreira**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2008**

**REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE  
CIANOACETOIDRAZIDA COM ENONAS  
HALOMETIL-SUBSTITUÍDAS**

por

**Dayse das Neves Moreira**

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2008**

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

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

**REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE  
CIANOACETOIDRAZIDA COM ENONAS  
HALOMETIL-SUBSTITUÍDAS**

elaborada por  
**Dayse das Neves Moreira**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora:**

---

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

---

Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso – UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 22 de fevereiro de 2008.

*À minha família pelo apoio,  
confiança, carinho e incentivo.*

*Ao Kelvis por seu carinho, amor,  
paciência e compreensão*

*Ao Prof. Marcos A. P. Martins  
pela sua confiança, orientação,  
dedicação e incentivo.*

## AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Nilo Zanatta e Helio Bonacorso.

Ao Kelvis por toda ajuda na realização deste trabalho.

Aos amigos Naiana Ostosi e Samuel Mendes pelo apoio e amizade.

Aos colegas e amigos de laboratório, Clarissa Frizzo, Mara Marzari, Patrick Campos, Luciana Piovesan, Marcelo Rossatto, Fernanda Rosa, Pablo Machado, Pâmela Vargas, Lucas Pizzuti, Paulo Beck, Maíra Malonn, Glauber Lima, Tanize, Carolini Ferrari, Juliana Malavolta, Mauro, Emerson Guarda, Gabriela Fiss e aos ex-alunos de iniciação científica João Inácio Pereira, Daiane Balconi e Magale Rambo, pela convivência.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso e Nilo Zanatta.

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

À Maria Angélica pela oportunidade de trabalhar no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

## RESUMO

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

### REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE CIANOACETOIDRAZIDA COM ENONAS HALOMETIL-SUBSTITUÍDAS

AUTORA: DAYSE DAS NEVES MOREIRA  
ORIENTADOR: MARCOS ANTÔNIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 22 de fevereiro de 2008.

Neste trabalho é descrita a síntese de uma série de treze 1-cianoacetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis 3-(R<sup>1</sup>), 4-(R<sup>2</sup>) e 5-(R<sup>3</sup>) substituídos a partir da reação de ciclocondensação de 4-alcóxi-3-alquen-2-onas [R<sup>3</sup>C(O)C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>1</sup>)(OR)], onde R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pr, Pentil, *c*-Hexil, Ph, e R = Me, Et] com cianoacetoidrazida. Esta reação foi realizada por duas metodologias diferentes, primeiramente utilizando água como solvente e, em um segundo momento, em líquido iônico ([BMIM]BF<sub>4</sub>). Os resultados obtidos mostraram que o líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub> demonstrou ser um importante meio reacional, proporcionando uma drástica redução no tempo da reação, bem como um aumento nos rendimentos. O 4,5-diidropirazol (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>) foi utilizado como um importante bloco precursor para a síntese do derivado cianoenaminopirazol através da reação de condensação com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal. A benzilideno-cianoacetoidrazida também foi empregada na síntese de uma série de sete 1-benzilidenopirid-2-onas através de uma reação de ciclocondensação com 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas [CF<sub>3</sub>C(O)C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>1</sup>)(OR)], onde R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> = Me, Pr, Butil, *c*-Hexil, Ph, 4-MePh, e R = Me, Et]. A obtenção destes compostos foi possível apenas quando o líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub> foi utilizado como meio reacional.

**Palavras-chave:** cianoacetoidrazida; pirazóis; piridonas; enonas; líquidos iônicos



## ABSTRACT

Master Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

# CYCLOCONDENSATION REACTIONS OF CYANOACETOHYDRAZIDE WITH HALOMETHYL-SUBSTITUTED ENONES

AUTHOR: DAYSE DAS NEVES MOREIRA  
ADVISOR: MARCOS ANTÔNIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 22<sup>th</sup> February 2008.

The synthesis of thirteen 3-(R<sup>1</sup>), 4-(R<sup>2</sup>) and 5-(R<sup>3</sup>)-substituted 1-cyanoacetyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles from the cyclocondensation reaction of 4-alkoxy-3-alken-2-ones [R<sup>3</sup>C(O)C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>1</sup>)(OR)], where R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pr, Pentyl, *c*-Hexyl, Ph, and R = Me, Et] with cyanoacetohydrazide is reported. This reaction was carried out in different methodologies, firstly using water like solvent and following with ionic liquid ([BMIM]BF<sub>4</sub>). The results showed that when the ionic liquid was used as reaction media, the reaction time was drastically decreased and the yield was improved. 4,5-Dihydropyrazole (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>) was used as an important building block to the synthesis of cyanoenaminopyrazole from the condensation reaction with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal. Benzilidene cyanoacetohydrazide was also employed to the synthesis of a series of seven 1-benzilidenepyrid-2-ones from the cyclocondensation reaction with 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones [CF<sub>3</sub>C(O)C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>1</sup>)(OR)], where R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> = Me, Pr, Butyl, *c*-Hexyl, Ph, 4-MePh, e R = Me, Et]. The attainment of these compounds was only possible when the reaction was carried out in ionic liquid [BMIM]BF<sub>4</sub>.

**Key words:** cyanoacetohydrazide; pyrazoles; pyridones; enones; ionic liquids

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	VII
<b>RESUMO</b> .....	VIII
<b>ABSTRACT</b> .....	IX
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	XIII
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	XV
<b>I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
1. REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE CIANOACETOIDRAZIDA COM 1,3-DIELETRÓFILOS .....	8
2. SÍNTESE DE 1-CIANOACETIL-PIRAZÓIS E DE 2-PIRIDONAS A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE CIANOACETOIDRAZIDA E SISTEMAS 1,3-DIELETROFÍLICOS.....	10
3. SÍNTESE E UTILIZAÇÃO DE $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS NA OBTENÇÃO DE HETEROCICLOS.....	22
4. SÍNTESE DE 5-HALOMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDRO-1 <i>H</i> -PIRAZÓIS.....	27
5. LÍQUIDOS IÔNICOS EM REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO.....	39
<b>III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	45
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS .....	45
2. 1-CIANOACETIL-4,5-DIIDROPIRAZÓIS ( <b>5-8</b> ).....	52
2.1. <i>Síntese e Caracterização</i> .....	52
2.2. <i>Mecanismo da Reação</i> .....	56
2.3. <i>Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C</i> .....	57
2.4. <i>Dados de Espectrometria de Massas</i> .....	61
2.5. <i>Dados de Difractometria de Raios-X</i> .....	63
2.6. <i>Síntese dos 4,5-Diidropirazóis 5-8 em meio Líquido Iônico</i> .....	65
3. DESIDRATAÇÃO DO 4,5-DIIDROPIRAZOL <b>5B</b> .....	67
3.1. <i>Síntese e Caracterização</i> .....	67
3.2. <i>Mecanismo da Reação</i> .....	68
3.3. <i>Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C</i> .....	69
3.4. <i>Dados de Espectrometria de Massas</i> .....	70

4.	CIANOENAMINO-4,5-DIIDROPIRAZOL <b>10B</b> .....	71
4.1.	<i>Síntese e Caracterização</i> .....	71
4.2.	<i>Mecanismo da Reação</i> .....	72
4.3.	<i>Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C</i> .....	74
4.4.	<i>Dados de Espectrometria de Massas</i> .....	75
5.	1- BENZILIDENOPIRID-2-ONAS <b>11</b> .....	76
5.1.	<i>Síntese e Caracterização</i> .....	76
5.2.	<i>Mecanismo da Reação</i> .....	83
5.3.	<i>Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C</i> .....	84
5.4.	<i>Dados de Espectrometria de Massas</i> .....	88
5.5.	<i>Dados de Difractometria de Raios-X</i> .....	89
IV.	CONCLUSÕES.....	91
V.	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO .....	92
VI.	PARTE EXPERIMENTAL .....	93
1.	EQUIPAMENTOS .....	93
1.1.	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i> .....	93
1.2.	<i>Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM</i> .....	94
1.3.	<i>Ponto de Fusão</i> .....	94
1.4.	<i>Índice de Refração</i> .....	94
1.5.	<i>Análise Elementar</i> .....	94
1.6.	<i>Difractometria de Raios-X [75]</i> .....	94
1.7.	<i>Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1) [76]</i> .....	95
2.	REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	95
3.	TÉCNICAS DE SÍNTESE.....	95
3.1.	<i>Procedimento geral para a síntese das β–alcoxivinil halometil cetonas</i> ..	95
3.2.	<i>Procedimento geral para a síntese do [BMIM]BF<sub>4</sub></i> .....	95
3.3.	<i>Procedimento para a síntese da benzilideno-cianoacetoidrazida</i> .....	95
3.4.	<i>Procedimento geral para a síntese dos 1-cianoacetil-5-halometil(etóxi)-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>5-8</b> (Método Convencional)</i> .....	96
3.5.	<i>Procedimento geral para a síntese dos 1-cianoacetil-5-halometil(etóxi)-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>5-8</b> (em Líquido iônico)</i> .....	96

3.6. Procedimento geral para a síntese da 2-ciano-1-(5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona <b>10b</b> ...	96
3.7. Procedimento geral para a síntese das 2-piridonas <b>11b,d,e,g-j</b> .....	97
VII. BIBLIOGRAFIA.....	98

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tipos de reação e blocos precursores de reações de ciclocondensação em líquido iônico. ....	44
Tabela 2. Nomenclatura dos compostos <b>1a-j; 2a-d; 3b; 4b</b> .....	46
Tabela 3. Nomenclatura dos compostos <b>5a-c,f,g,i,j; 6a-d; 7b; 8b</b> . ....	47
Tabela 4. Nomenclatura do composto <b>9b</b> .....	49
Tabela 5. Nomenclatura do composto <b>10b</b> .....	49
Tabela 6. Nomenclatura dos compostos <b>11b,d,e,g-j</b> .....	50
Tabela 7. Condições reacionais testadas para obtenção dos 4,5-diidropirazóis <b>5-8</b> . 54	
Tabela 8. Pontos de fusão, Índices de refração, Rendimentos e Análise Elementar dos 4,5-diidropirazóis <b>5a-c,f,g,i,j; 6a-d; 7b; 8b</b> .....	55
Tabela 9. Dados <sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos 1-cianoacetilpirazol <b>5-8</b> .....	59
Tabela 10. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>5-8</b> a uma energia de 70 eV .....	62
Tabela 11. Ligação de Hidrogênio na Estrutura <b>5j</b> [Å], <sup>o</sup> .....	64
Tabela 12. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto <b>5b</b> em [BMIM]BF <sub>4</sub> . ....	66
Tabela 13. Tempo de reação e rendimento dos 4,5-diidropirazóis <b>5-8</b> sintetizados em [BMIM]BF <sub>4</sub> /HCl. ....	67
Tabela 14. Condições reacionais utilizadas para a desidratação dos 4,5-diidropirazóis. ....	68
Tabela 15. Pontos de fusão, Índices de refração, Rendimentos e Análise Elementar do NH-pirazol <b>9b</b> . ....	68
Tabela 16. Dados <sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do NH-pirazol <b>9b</b> . ....	70
Tabela 17. Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto <b>9b</b> a uma energia de 70 eV. ....	70
Tabela 18. Condição reacional para obtenção do composto <b>10b</b> . ....	72

Tabela 19. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar do Composto <b>10b</b> .	72
Tabela 20. Dados <sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do composto <b>10b</b> .....	74
Tabela 21. Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto <b>10b</b> a uma energia de 70 eV .....	75
Tabela 22. Condições reacionais testadas para a obtenção de 2-piridonas a partir da reação entre o composto <b>1b</b> e cianoacetoidrazida.....	77
Tabela 23. Condições reacionais testadas para obtenção de 2-piridonas a partir da reação entre o composto <b>1b</b> e acilcianoacetoidrazida. ....	78
Tabela 24. Condições reacionais testadas para a obtenção de 2-piridona a partir da reação entre a benzilidenocianoacetoidrazida e a enona <b>1b</b> . ....	79
Tabela 25. Condições reacionais utilizadas para a desidratação/desproteção da mistura de 2-piridonas.....	81
Tabela 26. Condições reacionais para obtenção da série de 2-piridonas <b>11b,d,e,g-j</b> .....	82
Tabela 27. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar das 2-Piridonas <b>11b,d,e,g-j</b> .....	83
Tabela 28. Dados <sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C das 2-piridonas <b>11b,d,e,g-j</b> .....	87
Tabela 29. Principais fragmentos obtidos por ionização química positiva e negativa para os compostos <b>11b,d,e,g-j</b> .....	89
Tabela 30. Condições reacionais para obtenção das 2-piridonas <b>11b,d,e,g-j</b> .....	97

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas do sildenafil, celocoxib, milrinona e amrinona .....	2
Figura 2. Centros Reativos da Cianoacetoidrazida .....	3
Figura 3. Centros reativos de carbono das $\beta$ -alcoxivinil haloalquil cetonas .....	22
Figura 4. Estrutura de um pirazol e seu análogo 4,5-diidropirazol .....	27
Figura 5. Formação do complexo ativado na reação de desidratação do 4,5-diidro-1H-pirazol .....	28
Figura 6. Estrutura de 5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-pirazóis substituídos por grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel .....	28
Figura 7. Gerações dos líquidos iônicos .....	40
Figura 8. Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.....	42
Figura 9. Número de componentes em reações de ciclocondensação promovidas por líquidos iônicos.....	43
Figura 10. Ampliação da região entre 3,0 - 4,0 ppm do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5b</b> .....	58
Figura 11. Padrão de fragmentação do 4,5-diidropirazol <b>5b</b> .....	62
Figura 12. ORTEP [75] obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do 1-cianoacetil-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidro-3-hidróxi-benzo[3,4]-pirazol <b>5j</b> .....	64
Figura 13. Visão de uma parte da estrutura cristalina do composto <b>5j</b> , mostrando a formação de uma ligação de hidrogênio ao longo do plano [1 0 0] .....	65
Figura 14. Fragmentação do NH-pirazol <b>9b</b> .....	70
Figura 15. Fragmentação do composto <b>10b</b> .....	75
Figura 16. Sinais de RMN de $^1\text{H}$ referente ao grupo metil do composto <b>11i</b> , na região de 2.20-2.30 ppm .....	85
Figura 17. Sinais de RMN de $^{13}\text{C}$ referente ao grupo metil do composto <b>11i</b> , na região de 19 ppm .....	86

Figura 18. Ampliação da região entre 100,0 - 101,5 ppm do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , referente ao sinal do C5 do composto <b>11e</b> .....	86
Figura 19. ORTEP [75] obtido a partir da difração de raios-x do monocristal do ( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-4-fenil-6-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirid-2-ona ( <b>11g</b> ).....	90
Figura 20. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	109
Figura 21. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	110
Figura 22. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	111
Figura 23. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	112
Figura 24. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	113
Figura 25. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	114
Figura 26. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	115
Figura 27. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	116
Figura 28. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	117
Figura 29. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	118
Figura 31. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	120
Figura 32. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	121
Figura 33. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	122
Figura 34. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	123
Figura 35. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6a</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	124
Figura 36. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	125
Figura 37. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	126
Figura 38. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	127
Figura 39. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	128
Figura 40. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	129
Figura 41. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	130
Figura 42. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	131
Figura 43. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	132



Figura 44. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	133
Figura 45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	134
Figura 46. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	135
Figura 47. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	136
Figura 48. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	137
Figura 49. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>10b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	138
Figura 50. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	139
Figura 51. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	140
Figura 52. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	141
Figura 53. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	142
Figura 54. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	143
Figura 55. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	144
Figura 56. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	145
Figura 57. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	146
Figura 58. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	147
Figura 59. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	148
Figura 60. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	149
Figura 61. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	150
Figura 62. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	151
Figura 63. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	152
Figura 64. Espectro de massa do composto <b>5a</b> .....	154
Figura 65. Espectro de massa do composto <b>5b</b> .....	154
Figura 66. Espectro de massa do composto <b>5c</b> .....	155
Figura 67. Espectro de massa do composto <b>5f</b> .....	155
Figura 68. Espectro de massa do composto <b>5g</b> .....	156
Figura 69. Espectro de massa do composto <b>5i</b> .....	156

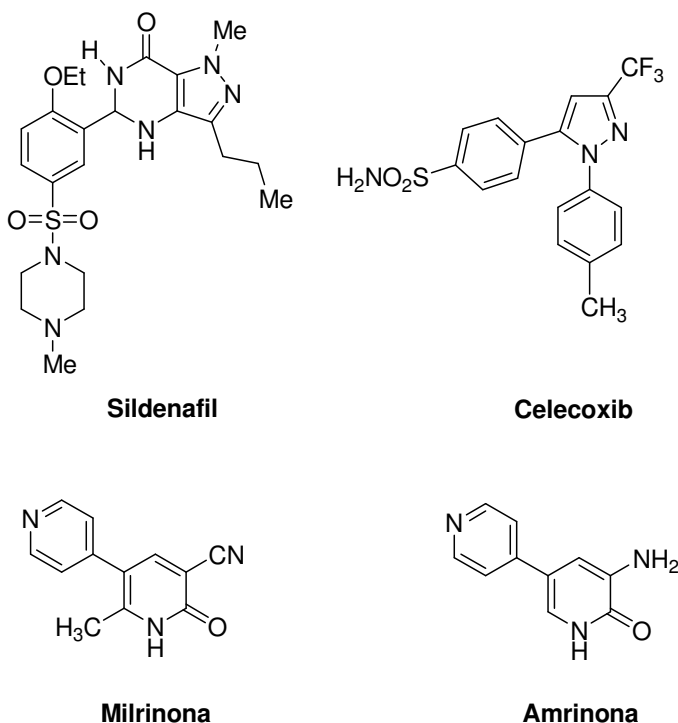
Figura 70. Espectro de massa do composto <b>5j</b> .....	157
Figura 71. Espectro de massa do composto <b>6a</b> .....	157
Figura 72. Espectro de massa do composto <b>6b</b> .....	158
Figura 73. Espectro de massa do composto <b>6c</b> .....	158
Figura 74. Espectro de massa do composto <b>6d</b> .....	159
Figura 75. Espectro de massa do composto <b>7b</b> .....	159
Figura 76. Espectro de massa do composto <b>8b</b> .....	160
Figura 77. Espectro de massa do composto <b>9b</b> .....	160
Figura 78. Espectro de massa do composto <b>10b</b> .....	161
Figura 79. Espectro de massa do composto <b>11b</b> .....	161
Figura 80. Espectro de massa do composto <b>11d</b> .....	162
Figura 81. Espectro de massa do composto <b>11e</b> .....	162
Figura 82. Espectro de massa do composto <b>11g</b> .....	163
Figura 83. Espectro de massa do composto <b>11h</b> .....	163
Figura 84. Espectro de massa do composto <b>11i</b> .....	164
Figura 85. Espectro de massa do composto <b>11j</b> .....	164
Figura 86. ORTEP [75] obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto <b>5a</b> .....	166
Figura 87. ORTEP [75] obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto <b>5g</b> .....	166
Figura 88. ORTEP [75] obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto <b>10b</b> .....	167

## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica [1]. A sua imensa importância não se resume ao interesse farmacológico, mas também a sua função no desenvolvimento da sociedade, uma vez que possui participação em inúmeras áreas. Grande parte dos fármacos são estruturas químicas baseadas em heterociclos naturais. Na luta contra doenças, alguns dos avanços mais significativos têm sido alcançados devido ao planejamento e testes realizados com novas estruturas, muitas das quais são derivados heteroaromáticos. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos (*e.g.*, penicilina e cefalosporina), alcalóides (*e.g.*, morfina e reserpina) são produtos naturais heterocíclicos de grande relevância para a saúde humana e animal. Devido a estes fatores, os pesquisadores têm trabalhado constantemente no desenvolvimento e na produção de fármacos, pesticidas, inseticidas e rodenticidas, baseados em modelos naturais, o que tem proporcionado melhores condições de vida à sociedade. Uma parte significativa destes compostos com atividade biológica é constituída por heterociclos. Estes compostos possuem um papel fundamental em grande parte dos processos bioquímicos uma vez que fazem parte da estrutura química de constituintes essenciais da célula, como o DNA e o RNA, os quais são compostos por bases pirimidínicas (citosina, uracila e timina) e purínicas (adenina e guanina), respectivamente. Outras importantes aplicações práticas dos heterociclos que também podem ser citadas são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros. Finalmente, como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às infinitas combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e biológicas [1]. De fato, mais de 67% dos compostos heterocíclicos presentes no Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) contêm anéis heterocíclicos e os heterociclos não-aromáticos são duas vezes mais abundantes do que os heteroaromáticos [2]. Conseqüentemente, o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de compostos heterocíclicos complexos continuam a dirigir o campo da química

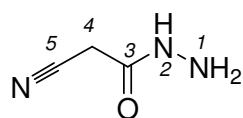
orgânica sintética. Reações de ciclocondensação estão entre as importantes transformações sintéticas que possibilitam a obtenção de novos compostos heterocíclicos e a necessidade de aprimorar esta metodologia é evidente [1].

Na última década, importantes fármacos baseados em estruturas heterocíclicas têm sido desenvolvidos. Por exemplo, o Sildenafil (Viagra) e o Celecoxib (Celebrex) [3], que são empregados no tratamento de disfunção erétil e como antiinflamatório, respectivamente, possuem em sua estrutura núcleos pirazolínicos (**Figura 1**). A Milrinona e a Amrinona, os quais são utilizados como agentes cardiotônicos no tratamento de falência cardíaca [4], possuem em sua estrutura núcleos piridônicos (**Figura 1**). Os núcleos pirazolínicos também têm sido empregados como antiinflamatórios, antipiréticos, analgésicos [5a,b], bactericidas, fungicidas [5c-e], bem como promissora atividade inibidora contra a monoamino oxidase, para o tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer [5f]. Já as 2-piridonas, além de terem sido identificadas como inibidoras específicas não-nucleosídicas da transcriptase reversa do vírus-1 da imunodeficiência humana (HIV-1) [6a,b], possuem propriedades antitumoral [6c,d] e antibacteriana [6e].



**Figura 1.** Estruturas químicas do sildenafil, celocoxib, milrinona e amrinona.

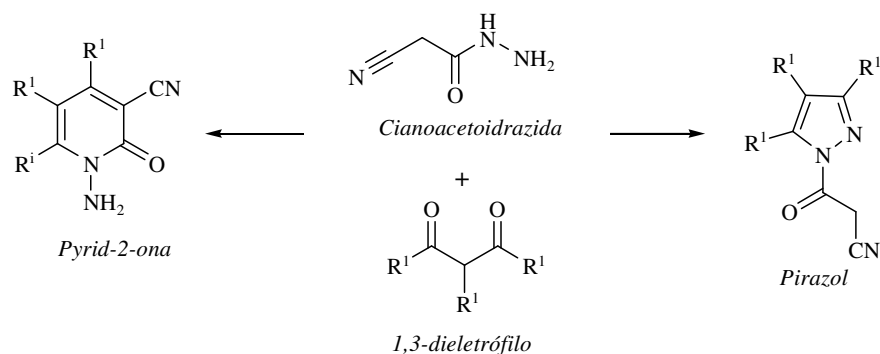
A cianoacetoidrazida, dentre inúmeras hidrazinas substituídas e comercialmente disponíveis, tem recebido grande atenção devido a sua versatilidade para a síntese de uma ampla variedade de compostos heterocíclicos [7]. A importância deste substrato está na sua estrutura, pois pode atuar como um nucleófilo ambidente, isto é, possui tanto átomos de nitrogênio quanto de carbono nucleofílicos. A cianoacetoidrazida possui 5 sítios passíveis de sofrer reação com diferentes reagentes. Tanto o átomo de carbono do grupo carbonila (*posição-3*) quanto o da função nitrila (*posição-5*) podem sofrer ataques nucleofílicos. Por outro lado, o grupo metileno ativo (*posição-4*) e os grupos amino (*posição-1 e posição-2*) podem reagir com eletrófilos (**Figura 2**) [7].



*Cianoacetoidrazida*

**Figura 2.** Centros Reativos da Cianoacetoidrazida.

Reações entre a cianoacetoidrazida e diferentes reagentes (nucleofílicos e eletrofílicos) são usados na síntese de inúmeros compostos heterocíclicos polifuncionalizados e de interesse biológico [7]. Os compostos 1,3-dieletrofílicos são os substratos mais descritos nas reações com cianoacetoidrazida. Dados encontrados na literatura têm demonstrado que o produto obtido da reação de ciclocondensação depende das condições reacionais utilizadas. Os resultados obtidos revelam que quando a reação entre a cianoacetoidrazida e compostos 1,3-dicarbonílicos ou sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados (como [aril]alquilidenomalononitrila, cianobutanoatos) é realizada em refluxo de etanol contendo quantidade catalítica de base, há formação de piridonas. Por outro lado, a utilização de condições ácidas, a temperatura ambiente, leva a formação de pirazóis (**Esquema 1**) [7].



### Esquema 1

Os pesquisadores do NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos, utilizando como blocos precursores as  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas. Estes precursores são obtidos através da acilação de enol éteres ou acetais com reagentes acilantes halogenados, como anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro- e dicloroacetila [8]. Este importante bloco precursor 1,3-dieletrofílico reage com dinucleófilos levando a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos.

A presença de substituintes halometila no anel, bem como no precursor, possibilita a solução de problemas sintéticos além de conferir mudanças nas propriedades físico-químicas destes compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes, no comportamento químico, espectroscópico [9] e na atividade farmacológica [10] dos compostos obtidos. No caso da síntese dos pirazóis, a principal rota, conhecida por [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 a outro bloco contendo dois átomos de nitrogênio. Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente de um composto  $\beta$ -dicarbonílico ou análogo e o bloco NN é a hidrazina.

As  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas (um análogo de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos) têm sido utilizadas como bloco CCC na síntese regioespecífica de uma gama de heterociclos, em especial na síntese de azóis, entre estes os pirazóis [8d,11,12a,b,d] e seus análogos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis [8d,11c-d,j,n-q]. Os 4,5-diidropirazóis têm sido obtidos quando o anel pirazolínico é substituído por um grupamento retirador de elétrons tanto no nitrogênio-1 (N1) quanto no carbono-5 (C5), os quais impedem a

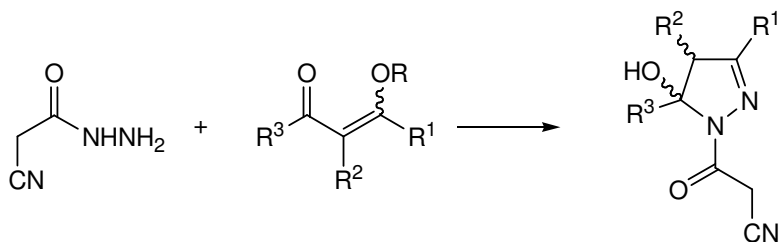
desidratação e conseqüente aromatização do anel [11r]. Através destes estudos foi possível observar que o grupo halometil confere uma regioquímica bem definida no fechamento do anel, enquanto que seu análogo 1,3-dicarbonílico leva a formação de mistura de isômeros [1a,13]. Estes grupos halometil ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ) podem ser mantidos no anel ou transformados em outros como no caso do grupo  $\text{CCl}_3$  [12].

O emprego de novas metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos, bem como a substituição de solventes orgânicos nestes processos tem ganhado bastante atenção, principalmente quando se trata de poluição ambiental. Considerando uma situação ideal para um processo químico, do ponto de vista ecológico, este não deveria envolver o uso de solventes, entretanto, muitas reações não podem ser realizadas sem lançar mão destes [14a]. Recentemente, várias alternativas aos solventes moleculares têm sido investigadas, como, por exemplo, o uso de água como meio reacional [14b,c], fluídos supercríticos, em especial  $\text{CO}_2$  [14d] e o uso de líquidos iônicos.

A utilização de líquidos iônicos como meio reacional tem atraído crescente interesse pelos pesquisadores, o que representa uma alternativa menos poluente no contexto da química verde. Os líquidos iônicos podem ser considerados uma nova geração de solventes, o que tem sido demonstrado em diferentes processos químicos, onde estes substituem meios reacionais convencionais [15]. Algumas características que tornam os líquidos iônicos extremamente importantes são a baixa viscosidade, baixa ou desprezível pressão de vapor, não são inflamáveis, possuem alta estabilidade térmica, entre outras [15a,b].

Assim, considerando a importância no desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos, e o interesse de nosso grupo de pesquisa em avaliar a reatividade de  $\beta$ -alcoxivinil halo(carbóxi)metil cetonas com hidrazinas substituídas, os objetivos desta dissertação podem ser resumidos como:

- (i) Síntese de uma série de 1-cianoacetil-4,5-diidropirazóis (**Esquema 2**), explorando tanto o método convencional como a utilização de líquidos iônicos como meio reacional;

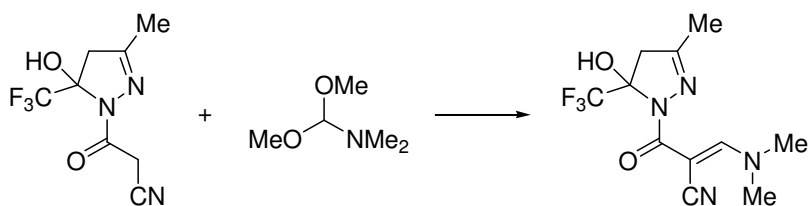


R = alquila; R<sup>1</sup> = H, alquila, arila

R<sup>2</sup> = H, alquila; R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et

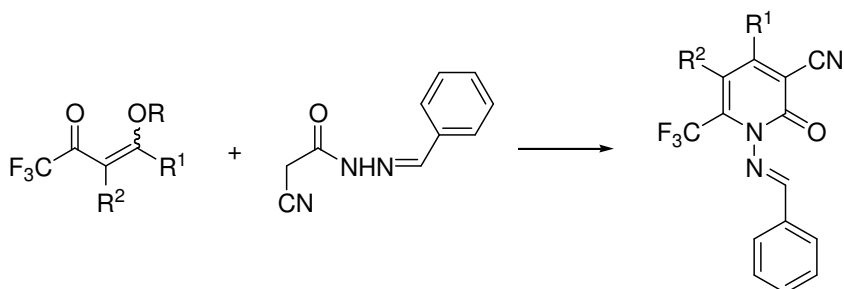
### Esquema 2

- (ii) Derivatização dos 4,5-diidropirazóis obtidos, demonstrando a importância dos mesmos como precursores de novos compostos (**Esquema 3**);



### Esquema 3

- (iii) Síntese de uma série de 2-piridonas, explorando tanto o método convencional como a utilização de líquidos iônicos como meio reacional (**Esquema 4**).



R = alquila; R<sup>1</sup> = H, alquila, arila

R<sup>2</sup> = H, alquila

### Esquema 4



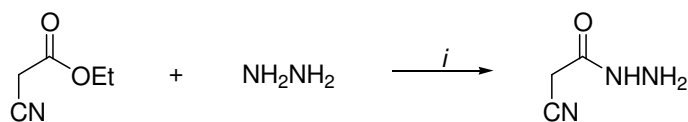
## II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas especificamente ao estudo realizado neste trabalho. Inicialmente serão mostrados os principais métodos para *(i)* a síntese de diferentes compostos heterocíclicos, a partir de reações de ciclocondensação com cianoacetidrazida; *(ii)* a síntese de 2-piridonas através da reação entre a cianoacetidrazida e compostos 1,3-dicarbonílicos e nitrilas  $\alpha,\beta$ -insaturadas *(iii)* a síntese de blocos precursores dieletrofílicos,  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e 4-etóxi-2-oxo-3-butenoato de etila; *(iv)* a síntese de 4,5-diidropirazóis e *(v)* a utilização de líquidos iônicos como solvente em reações de ciclocondensação.

## 1. Reações de ciclocondensação de cianoacetidrazida com 1,3-dieletrófilos

A utilização da cianoacetidrazida em reações de ciclocondensação para a obtenção de inúmeros compostos heterocíclicos tem sido largamente explorada. A reação com dinucleófilos resulta, normalmente, na formação de sistemas de anéis policíclicos, os quais podem ser o esqueleto de importantes compostos heterocíclicos. A síntese de azóis [16], azinas [17] e azoloazina [18] tem sido descrita utilizando nitrilas  $\beta$ -funcionalizadas como materiais de partida. Dentre as nitrilas  $\beta$ -funcionalizadas, a cianoacetidrazida e seus análogos são especialmente importantes como materiais de partida ou intermediários para a síntese de vários compostos heterocíclicos nitrogenados [7].

A cianoacetidrazida, embora comercialmente disponível, pode ser obtida através da reação entre hidrato de hidrazina e cianoacetato de etila, em etanol, a 0°C (**Esquema 5**) [4a].

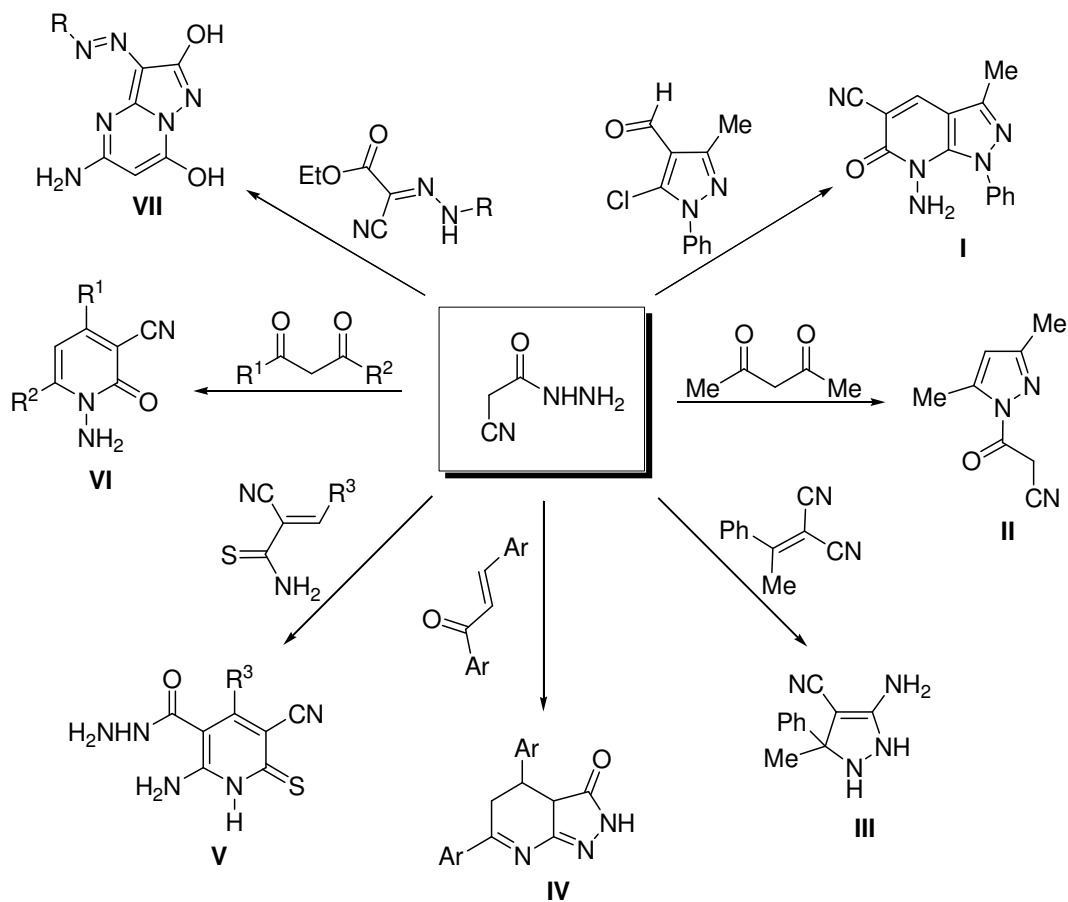


*i*: 0°C - t.a., EtOH, 12 h (93%)

### Esquema 5

A reação entre cianoacetidrazida e diferentes 1,3-dieletrófilos pode levar a formação de uma extensa variedade de anéis heterocíclicos, abrangendo anéis de 5 e 6 membros, com 1, 2 ou 3 heteroátomos, fundidos ou não (**Esquema 6**). A reação entre a cianoacetidrazida e compostos 1,3-dicarbonílicos pode levar tanto a formação de pirazóis, quando meio ácido é utilizado, quanto à formação de 1-aminopiridonas, quando meio básico é empregado (**Compostos II e VI**) [19]. A cianoacetidrazida reage com 2-(1-feniletilidenomalononitrila) e fornece derivados pirazolínicos (**III**), enquanto que a reação com aldeídos, cetonas e ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados leva a formação de 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**I**), pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ona (**IV**) e pirazoloazinas (**VII**), respectivamente. Arilideno

cianotioacetamida ao reagir com cianoacetidrazida leva a obtenção de derivados de tio-piridonas (V) [19].

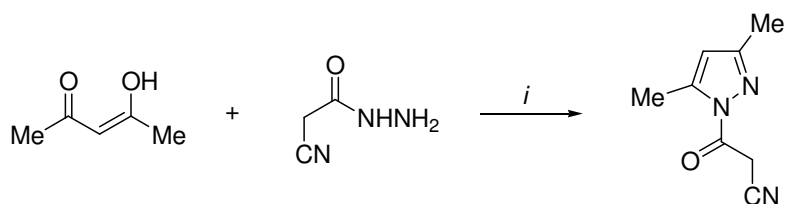


	Reagentes	Referência		Reagentes	Referência
I	Et <sub>3</sub> N, EtOH	19a	V	Piperidina, EtOH	19d
II	H <sub>2</sub> O, HCl, r.t	4a	VI	Et <sub>2</sub> NH, EtOH, refluxo	19e
III	-	19b	VII	Et <sub>3</sub> N, dioxano, refluxo	19f
IV	Base	19c			

**Esquema 6**

## 2. Síntese de 1-Cianoacetil-pirazóis e de 2-Piridonas a partir da Reação entre Cianoacetoidrazida e Sistemas 1,3-Dieletrofilicos

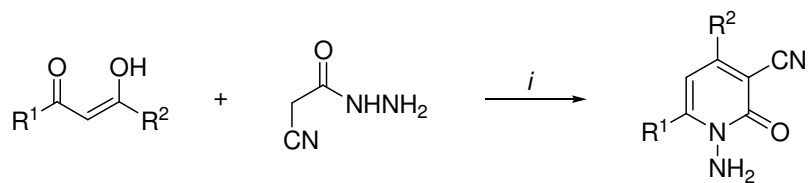
Em 1957, *Ried e Meyer* [20] descreveram a síntese de 1-cianoacetil-3,5-dimetil-pirazol a partir da reação entre acetilacetona e cianoacetoidrazida, utilizando água como solvente, contendo quantidade catalítica de HCl conc., a temperatura ambiente (**Esquema 7**). Os autores não informaram o tempo de reação e o rendimento do produto. Este foi o único composto descrito na literatura para a síntese de 1-cianoacetilpirazóis a partir de reações de ciclocondensação entre cianoacetoidrazida e compostos 1,3-dicarbonílicos.



*i*: HCl conc., H<sub>2</sub>O, t.a.

### Esquema 7

Em 1957, *Ried e Meyer* [20] descreveram a síntese de uma série de 1-aminopiridonas a partir da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos e cianoacetoidrazida, em etanol e utilizando dietilamina como catalisador (**Esquema 8**).



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me  
 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph  
 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me

*i*: Et<sub>2</sub>NH, EtOH, refluxo, 10 min (81%).

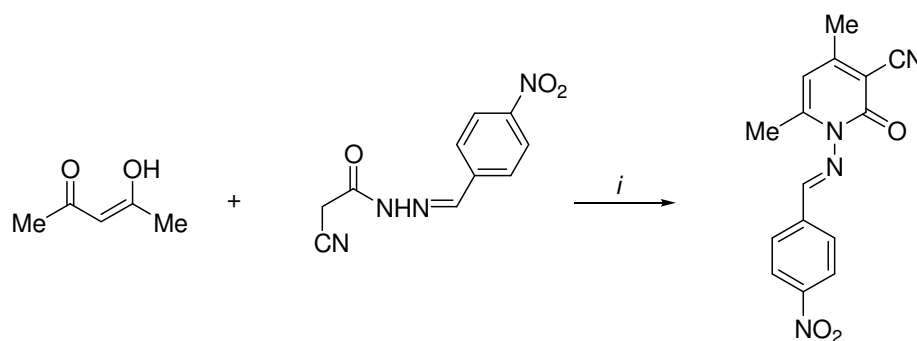
### Esquema 8

Em 1989, *Balicki e Sobotka* [21] também descreveram a síntese de 1-aminopiridonas a partir da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos, utilizando as mesmas condições descritas por Ried e Meyer, contudo o escopo desta reação foi estendido a outros substituintes ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $\text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{CF}_3$ ).

*Ried e Meyer* [20] demonstraram a reação entre acetilacetona e a cianoacetoidrazida protegida sob a forma de hidrazona. Inicialmente, foi realizada a reação entre 4-nitrobenzaldeído e cianoacetoidrazida, para a obtenção da hidrazona, a qual ao reagir com acetilacetona, na presença de dietilamina, levou a formação da 1-(4-nitro-benzilidenoamino)-2,4-dimetil-5-cianopiridin-2-ona, conforme mostrado no **Esquema 9**. Os autores não informaram o tempo de reação e o rendimento do produto.

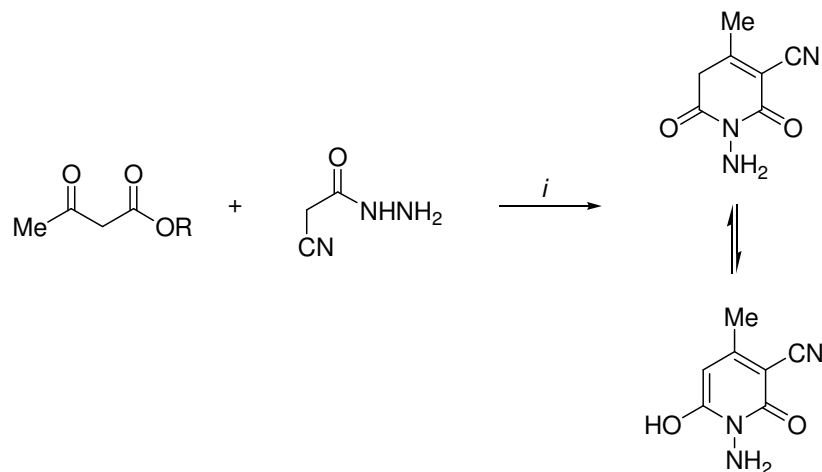
Quando a reação foi realizada utilizando como substrato dicetonas não-simétricas, como benzoilacetona, houve formação de misturas de isômeros (1-amino-2(4)-metil-4(2)-fenil-5-cianopiridin-2-ona) [20].

A reação para obtenção de 2-piridonas foi estendida também para substratos como  $\beta$ -cetoésteres. Para esta reação foi necessário a utilização de amideto de sódio como base, em etanol, levando a formação de hidróxipiridonas (**Esquema 10**). O tempo de reação e o rendimento do produto não foram informados pelos autores [20].



*i*:  $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $\text{EtOH}$ .

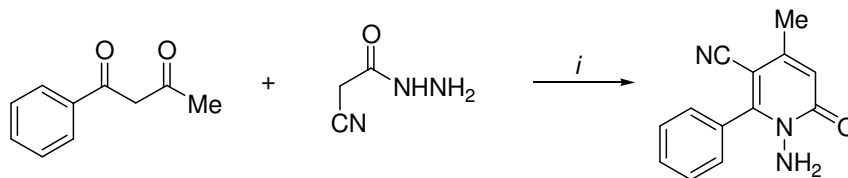
**Esquema 9**



*i*: NaNH<sub>2</sub>, EtOH.

### Esquema 10

Em 1991, *Elgemeie e col.* [19e] descreveram a reação entre benzoilacetona e cianoacetoidrazida, em refluxo de etanol, contendo quantidade catalítica de trietilamina, formando 1-aminopiridona, com 60% de rendimento (**Esquema 11**).

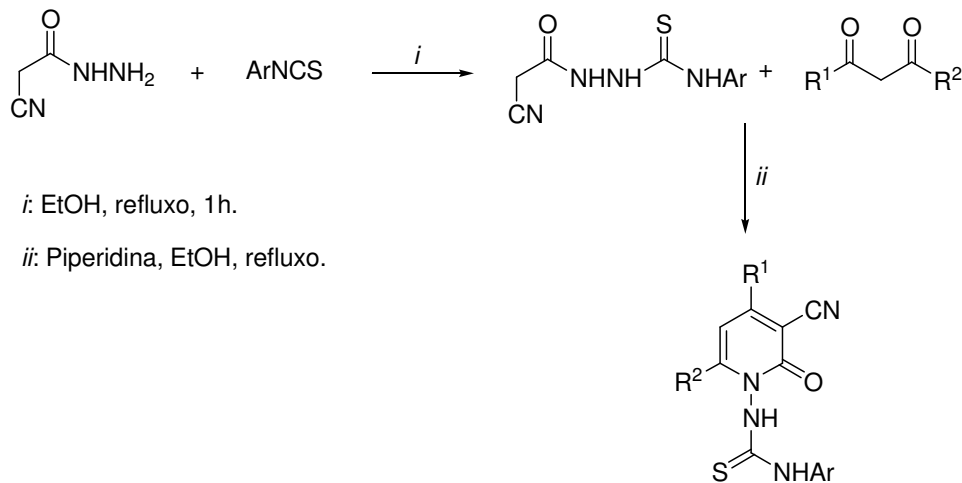


*i*: Et<sub>3</sub>N, EtOH, 4 h, 60%.

### Esquema 11

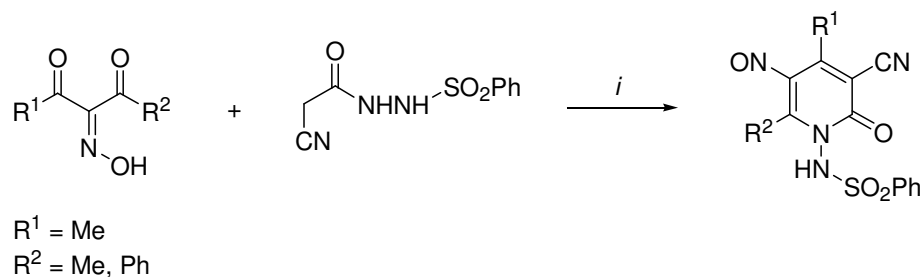
Em 1993, *Elgemeie e col.* [22] descreveram a síntese de uma série de 2-piridonas N-substituídas, a partir de 1-cianoacetil-4-aryl-tiosemicarbazidas. Na primeira etapa, foi realizada a reação entre a cianoacetoidrazida e aril isotiocianatos, em refluxo de etanol. Na segunda etapa 1-cianoacetil-4-aryl-tiosemicarbazidas reagiram com diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos, em refluxo de etanol e utilizando piperidina como catalisador, levando a uma série de 2-piridonas tiosubstituídas (**Esquema 12**).

Em 2003, *Elgemeie e Elzanate* [23] sintetizaram uma série de *N*-arilsulfonil aminopiridonas e *N*-benzilideno aminopiridonas através da reação entre oximas derivadas de  $\beta$ -dicetonas e  $\beta$ -cetoésteres com *N*-cianoacetoarilsulfonil hidrazidas e cianoacetoidrazidas substituídas, respectivamente. A reação entre cianoacetoarilsulfonil hidrazidas e derivados isonitrosos de  $\beta$ -dicetonas para obtenção da série de *N*-arilsulfonil aminopiridonas foi conduzida em refluxo de etanol, utilizando etóxido de sódio como base. O mecanismo para a formação do produto resultou de uma adição de Michael do metileno ativo da hidrazida no composto  $\beta$ -dicarbonílico. O aduto de Michael formado sofre uma ciclização e eliminação de duas moléculas de água para fornecer o produto final (**Esquema 13**).



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar
Me	Me	Ph	Me	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	Ph	Ph
Me	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	Ph	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Ph	CF <sub>3</sub>	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Ph	Ph	CF <sub>3</sub>	Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Ph	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	Ph

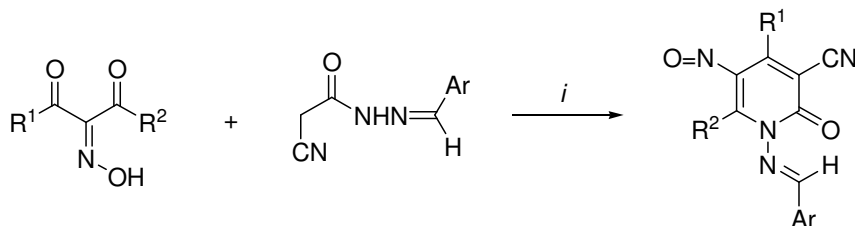
**Esquema 12**



*i*: EtONa (1 equiv.), EtOH, refluxo, 4 h (56 e 50%).

### Esquema 13

A reação entre  $\alpha$ -oxima- $\beta$ -dicetonas e 1-cianoacetil-4-aryl-metilideno-semicarbazida também foi investigada [23], em refluxo de etanol, contendo etóxido de sódio (**Esquema 14**).



*i*: EtONa (1 equiv.), EtOH, refluxo, 4 h (40-60%).

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar
Me	Me	Ph	Me	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Me	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

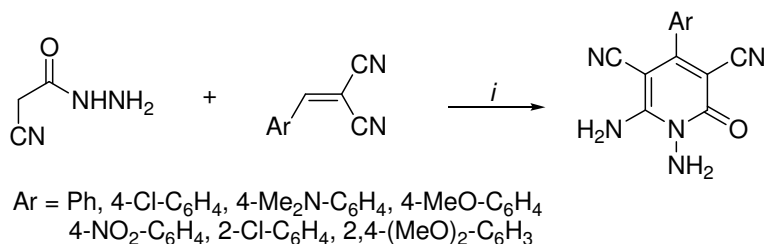
### Esquema 14

Nas reações mostradas nos **Esquemas 13 e 14**, os produtos foram obtidos de maneira regioespecífica. Estes produtos também foram obtidos a partir da reação direta entre a cianoacetidrazida e os compostos dicarbonílicos e, posterior N-acilação ou reação com benzaldeídos substituídos para formação de hidrazonas, levando a formação produtos [23].

Em 1981, *Soto e col.* [24] sintetizaram uma série de 1-aminopiridonas através da reação entre arilidenomalononitrilas e cianoacetidrazida, em metanol, a



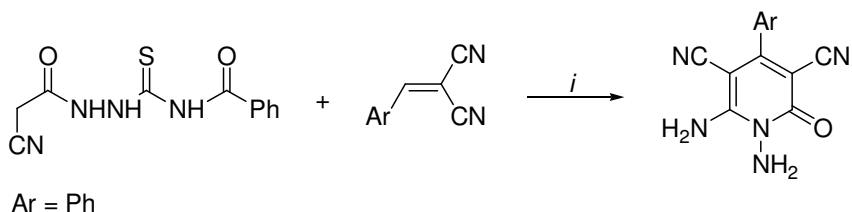
temperatura ambiente, na presença de piperidina. A série de compostos foi obtida com bons rendimentos e não foi observado nenhum efeito relacionado aos substituintes presentes no anel benzênico (**Esquema 15**).



*i*: Piperidina (cat.), EtOH, t.a. (69-99%).

### Esquema 15

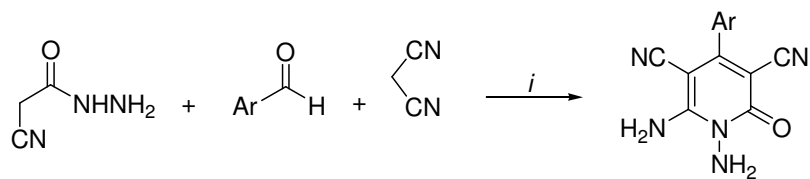
Em 1984, *Elmoghayar e col.* [25] também descreveram a síntese de algumas piridonas anteriormente descritas por *Soto e col.* (**Esquema 15**). Entretanto, *Elmoghayar e col.* [25] estenderam a utilização de arilidenomalononitrilas à cianoacetil-4-tiosemicarbazida, em refluxo de etanol, contendo quantidade catalítica de piperidina (**Esquema 16**).



*i*: Piperidina (cat.), EtOH, refluxo, 3 h (88%).

### Esquema 16

Em 1993, *Latif e col.* [26] sintetizaram uma série de piridonas utilizando cianoacetidrazida e arilidenomalononitrilas, as quais foram formadas *in situ* através de uma condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e malononitrila. A reação foi realizada em etanol, contendo quantidade catalítica de piperidina (**Esquema 17**).

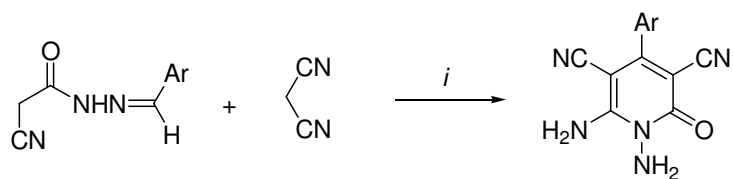


Ar = 3-piridil, 2-tienil, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*i*: Piperidina (cat.), EtOH, t.a, 3 h (65-80%).

### Esquema 17

Em 1996, *Elnagdi e col.* [27] descreveram a síntese de 1-aminopiridonas através de uma rota sintética semelhante à anteriormente descrita por *Latif e col.* (**Esquema 17**), contudo ao invés de utilizar uma rota multicomponente, os autores propuseram o uso de arilmetilideno-2-cianoacetoidrazida e malononitrila (**Esquema 18**). Segundo os autores, o mecanismo desta reação ocorre através de uma adição de Michael do metileno da malononitrila ao carbono vinílico do benzilideno. Após, ocorre um rearranjo que leva a formação de um arilidenomalononitrila que, então, reage com a cianoacetoidrazida para fornecer a 1-aminopiridona. A reação foi conduzida em refluxo de etanol, durante 3 horas, contendo quantidade catalítica de piperidina e os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos (70-90%).

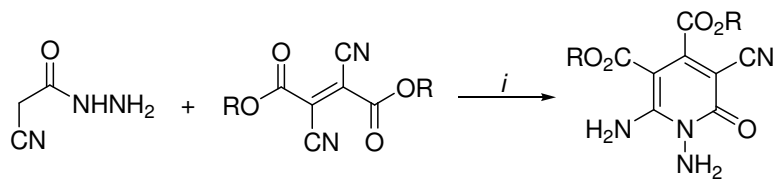


Ar = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*i*: Piperidina (cat.), EtOH, refluxo, 3 h (70-90%).

### Esquema 18

Em 1998, *Yamada e col.* [28] descreveram a síntese de uma série de 1,6-diaminopiridonas através da reação entre cianoacetoidrazida e 2,3-dicianobutenodiatos, em refluxo de acetonitrila, durante 3 horas (**Esquema 19**).

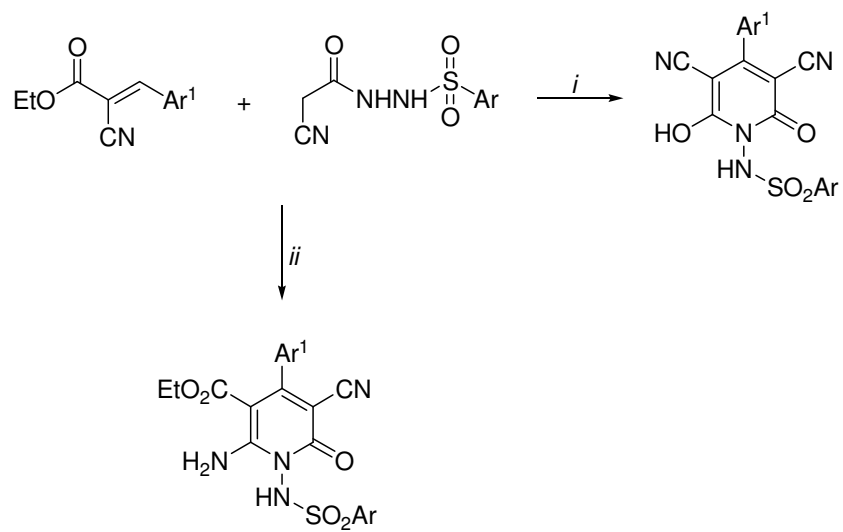


R = Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu

*i*: Piperidina (cat.), CH<sub>3</sub>CN, refluxo, 3 h (51-86%).

### Esquema 19

Em 1999, *Elgemeie e col.* [29] reportaram a síntese de séries de *N*-sulfonamino-2-piridonas, através da reação entre cianoacetoarilsulfonil hidrazidas e etilarilidenocianoacetato. A reação foi realizada em refluxo de piridina por 6 horas e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (**Esquema 20**). Neste mesmo trabalho, os autores também mostraram a reação entre cianoacetoarilsulfonil hidrazidas e derivados arilidênicos da benzoilacetonitrila, em refluxo de piridina, levando a formação de piridonas *N*-sulfonadas (**Esquema 21**). Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram obtidos regioespecificamente.



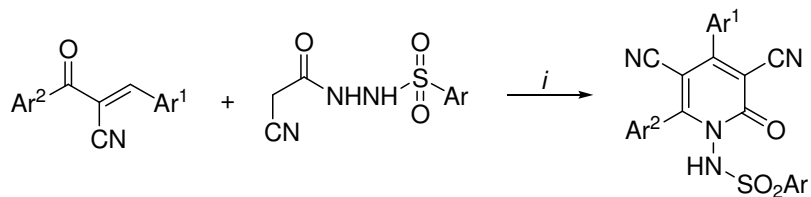
*i*: Piridina, refluxo, 6 h.

*ii*: Piperidina (cat.), EtOH, refluxo.

Ar	Ar <sup>1</sup>
Ph	Ph
Ph	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Ph	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Ph	4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Ph	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Ar	Ar <sup>1</sup>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

## Esquema 20

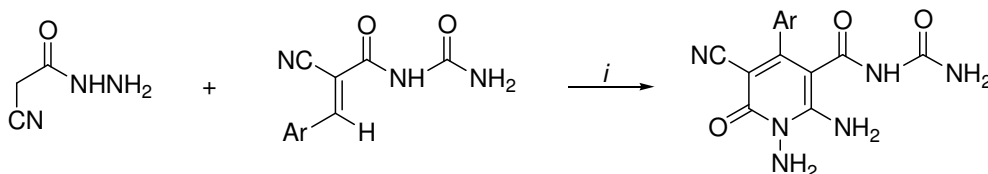


*i*: Piridina, refluxo, 6 h.

Ar	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Ar	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ph	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

## Esquema 21

Em 2001, *Nawwar e col.* [30] publicaram a síntese de 1-aminopiridonas, as quais foram obtidas a partir da reação entre cianoacetimidrazida e derivados arilmetileno da cianoacetiluréia. Estes derivados foram preparados através da condensação de cianoacetiluréia e aldeídos aromáticos, como benzaldeído e 2-furaldeído. A síntese das 1-aminopiridonas foi conduzida em refluxo de etanol, na presença de trietilamina e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (70 e 60%), **Esquema 22**.

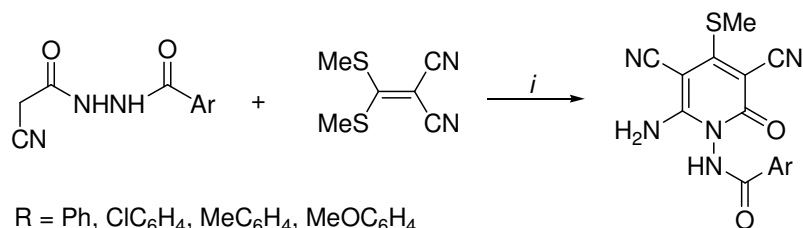


Ar = Ph, 2-furil

*i*: Et<sub>3</sub>N (cat.), EtOH, refluxo, 1 h (70 e 60%).

## Esquema 22

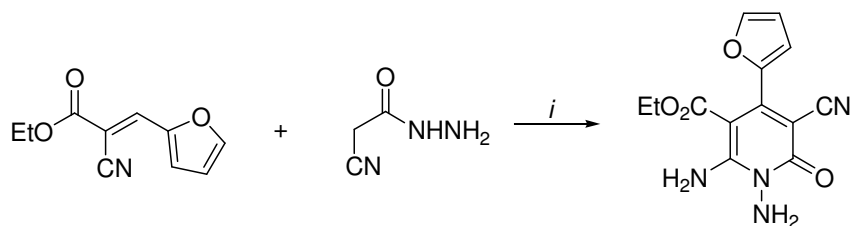
Em 2003, *Elgemeie e col.* [31] publicaram a síntese de aroilpiridonas provenientes da reação entre [bis(metilíio)metileno]malononitrila e cianoaceto-*N*-aroidrazidas, em dioxano e utilizando hidróxido de potássio como base (**Esquema 23**).



*i*: KOH (cat.), dioxano, t.a., 24 h (51-86%).

### Esquema 23

Em 2003, *Basyouni* [32] reagiu a cianoacetoidrazida com etil (*E*)-2-ciano-3-(2-furil)acrilato para formar 1,6-diamino-2-piridona. Inicialmente, a reação foi testada sem a utilização de catalisador, mas não houve formação do produto esperado, e o material de partida foi recuperado. Quando a reação foi realizada na presença de trietilamina, a 2-piridona foi obtida com 60% de rendimento (**Esquema 24**).

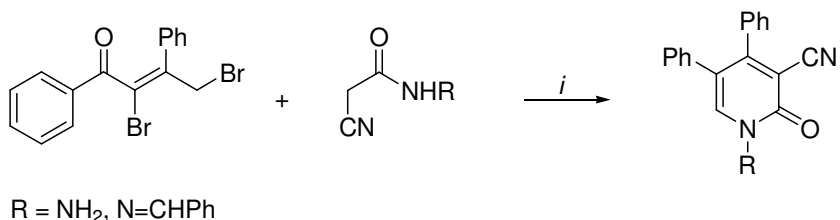


*i*: Et<sub>3</sub>N, EtOH, refluxo, 4 h (60%).

### Esquema 24

Em 2003, *Abdelrazek e col.* [33] reagiram cianoacetoidrazida e *N*-benzilideno cianoacetoidrazida com  $\omega$ -bromoacetofenona e, em ambas as reações, os produtos identificados foram piridonas *N*-substituídas (**Esquema 25**). O mecanismo para formação destes produtos foi resultado de uma reação de ciclocondensação, com

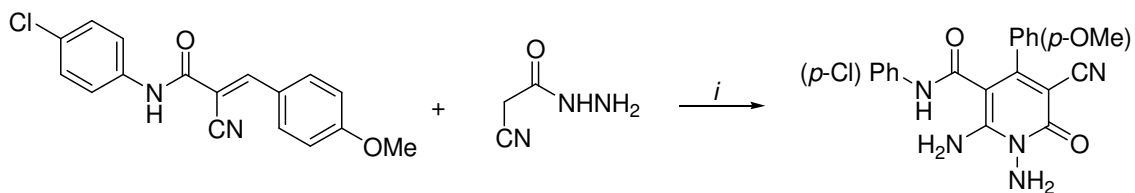
eliminação de duas moléculas de HBr, seguida de auto-oxidação, no próprio meio da reação.



*i*: Solução saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, refluxo, 2-4 h (66 e 70%).

### Esquema 25

Em 2004, *Ammar e col.* [34] descreveram a reação entre cianoacetidrazida e  $\alpha$ -ciano-4-metóxi-*N*-(4-clorofenil)cinamida, na presença de piperidina, a qual levou a formação de *N*-amino-2-piridonas. A formação deste produto ocorre através de uma reação de Michael, fornecendo um aduto acíclico, que posteriormente sofreu ciclização seguida de uma reação de oxidação (**Esquema 26**).



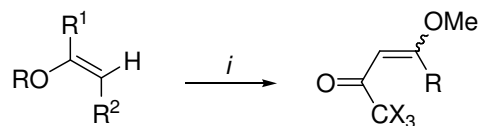
*i*: piperidina, refluxo, 3 h (52%).

### Esquema 26





A reação de enoléteres com vários haloacilantes, como anidrido trifluoroacético, cloreto de tricloroacetila e cloreto de dicloroacetila em éter etílico ou em diclorometano, levou a obtenção das enonas com bons rendimentos (**Esquema 27**) [8].



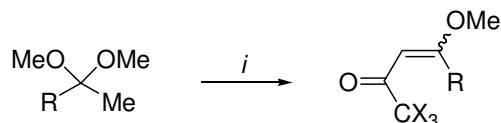
*i*: R<sup>3</sup>COZ, Piridina, -10-25 °C, 16 h (80-95%).

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

### Esquema 27.

Os pesquisadores do NUQUIMHE também descreveram a síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas derivadas de alquilmetilcetonas e acetofenonas substituídas [1d-e,8], as quais foram obtidos a partir da acilação de acetais, provenientes das correspondentes cetonas (**Esquema 28**).

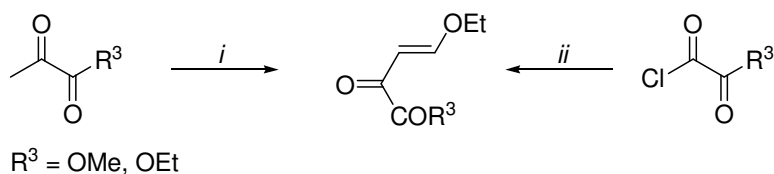
Em 1988, *Tietze e col.*, [43] descreveram a síntese do 4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila(metila) através de dois métodos. No primeiro método, o produto foi obtido a partir da condensação do piruvato de etila (ou metila) com ortoformiato de trietila, levando a formação do produto com baixos rendimentos. No segundo método, foi utilizado a acilação do éter etilvinílico com monocloreto de etoxi (ou metoxi) oxalila, sem o uso de solvente, com relação molar de 2:1 (enoléter : agente acilante) e os produtos foram obtidos com rendimentos de 91% para o derivado etílico e de 67% para o derivado metílico (**Esquema 29**).



*i*: CX<sub>3</sub>COZ, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-70 °C, 5-24 h (45-90%).

X	Z	R	R	R
Cl	Cl	Et	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	4-Cl-Ph
F	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	Pr	Ph	4-Br-Ph
		<i>i</i> -Pr	4-Me-Ph	4-NO <sub>2</sub> -Ph
		<i>i</i> -Bu	4-MeO-Ph	fur-2-il
		<i>t</i> -Bu	4-F-Ph	tien-2-il

### Esquema 28



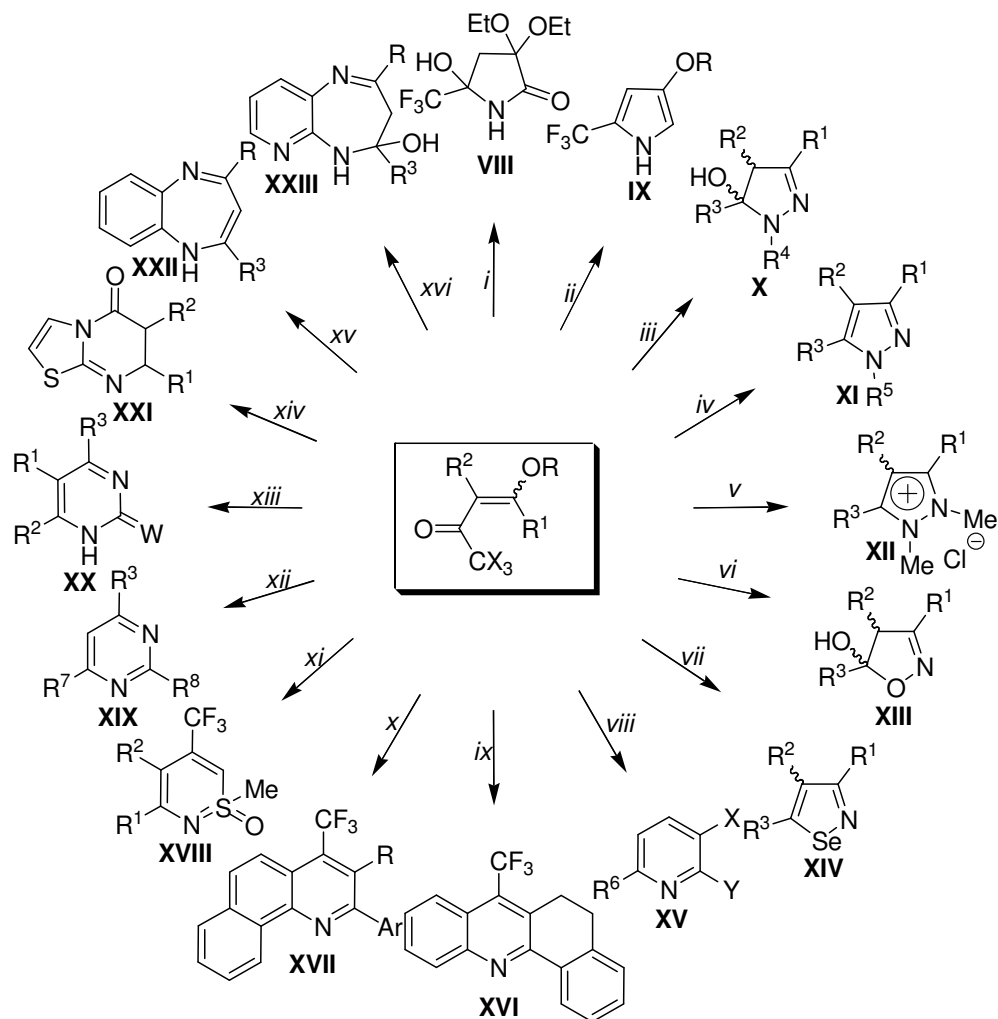
*i*: HC(OEt)<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 120 °C, 24 h (18-35%).

*ii*: Éter metilvinílico, 0-25 °C, 12 h (67-91%).

### Esquema 29

Os pesquisadores do NUQUIMHE [1d-e, 37-42] têm explorado o potencial sintético de importantes blocos precursores, as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, as quais têm sido empregadas, de maneira sistemática, na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos, o que demonstra a sua versatilidade. Estes precursores fornecem uma estratégia importante para a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos, devido a suas promissoras propriedades. A reação entre a dietóxienona e cianeto de sódio leva a formação da pirrolidinona (**VIII**) [37a], ao passo que a reação entre derivados azidometil da enona e trimetilfosfina levaram a formação de pirróis (**IX**) [37b]. As reações das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-

alquen-2-onas com hidrazinas substituídas por grupamentos retiradores de elétrons levam ao isolamento de 4,5-diidropirazóis (**X**) com o grupo  $-CX_3$  ligado diretamente ao anel, enquanto que hidrazinas substituídas por grupamentos doadores de elétrons levam a formação de pirazóis desidratados (**XI**) [8d,11,12a,b,d]. A reação das enonas e cloridrato de N,N-dimetilidrazina levou a formação de uma série de sais de pirazolíneo (**XII**) [11h]. A reação entre cloridrato de hidroxilamina e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas também foi descrita, e a mesma originou séries de diidroisoxazóis (**XIII**) [8a-b, 11j, 12c, 38]. Além de 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis, outros anéis heterocíclicos, como isoselenazóis (**XIV**) [39a], piridinas (**XV**) [39b], acridinas (**XVI**) [39c], quinolinas (**XVII**) [39d], tiazina (**XVIII**) [39e], pirimidinas (**XIX**) e (tio)pirimidinonas (**XX**) [40], tiazopirimidinonas (**XXI**) [41], benzo(piridino)diazepinos (**XXII e XXIII**) [42], também têm sido obtidos a partir da reação entre dinucleófilos e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**Esquema 30**).



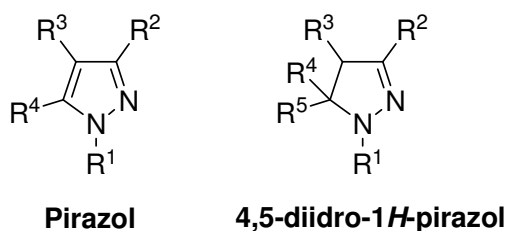
- |              |                     |               |                         |              |          |               |          |
|--------------|---------------------|---------------|-------------------------|--------------|----------|---------------|----------|
| <i>i</i> :   | Ref. 37a            | <i>v</i> :    | Ref. 11h                | <i>ix</i> :  | Ref. 39c | <i>xiii</i> : | Ref. 40  |
| <i>ii</i> :  | Ref. 37b            | <i>vi</i> :   | Ref. 8a-b, 11j, 12c, 38 | <i>x</i> :   | Ref. 39d | <i>xiv</i> :  | Ref. 41  |
| <i>iii</i> : | Ref. 8d,11c-d,j,n-q | <i>vii</i> :  | Ref. 39a                | <i>xi</i> :  | Ref. 39e | <i>xv</i> :   | Ref. 42  |
| <i>iv</i> :  | Ref. 8d,11,12a,b,d  | <i>viii</i> : | Ref. 39b                | <i>xii</i> : | Ref. 40  | <i>xvi</i> :  | Ref. 42c |

R			
R	H, Me, Ph	X	CO <sub>2</sub> Me, CN
R <sup>1</sup>	H, alquila, CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub> , arila, heteroarila	Y	OH, NHNHCOR (R = alquila, arila)
R <sup>2</sup>	H, alquila	W	W = O, S
R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Z	Z = C, N
R <sup>3</sup>	CF <sub>3</sub> , CCl <sub>3</sub> , CHCl <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> Et		
R <sup>4</sup>	CHO, CO <sub>2</sub> Me, CONH <sub>2</sub> , CSNH <sub>2</sub> , 2-pirazoil, 2-furoil, 2-tenoil, 2-isonicotinoil, 2-piridil, Ph, Me-4-PhSO <sub>2</sub>		
R <sup>5</sup>	H, Me, Ph		
R <sup>6</sup>	Cl, CCl <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub>		
R <sup>8</sup>	SMe, Me, arila, NH <sub>2</sub> ,		

Esquema 30

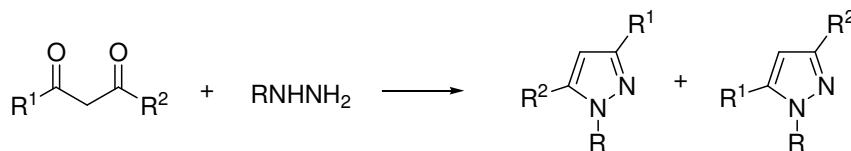
#### 4. Síntese de 5-halometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis

Os pirazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros, pertencentes à classe dos azóis, os quais contêm três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio. Os 4,5-diidropirazóis são derivados não aromáticos que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel e são conhecidos também como 2-pirazolinas ou  $\Delta^2$ -pirazolinas (**Figura 4**) [44].



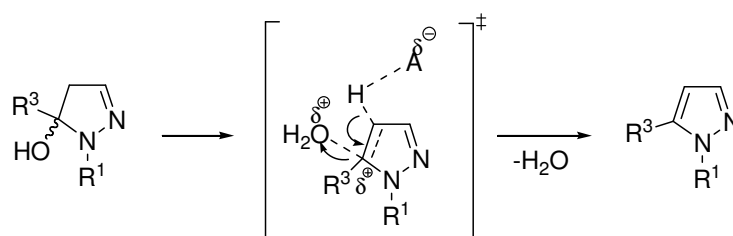
**Figura 4.** Estrutura de um pirazol e seu análogo 4,5-diidropirazol.

Vários métodos para a síntese de pirazóis têm sido desenvolvidos nos últimos anos, no entanto, grande parte destes leva a misturas isoméricas (**Esquema 30**) [1a, 13]. Um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirazóis é a partir da reação de ciclocondensação entre compostos 1,3-dieletrófilicos (cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, compostos 1,3-dicarbonílicos,  $\beta$ -cetoésteres) com 1,2-dinucleofílicos (hidrazinas substituídas). Esta reação de ciclocondensação pode ser classificada como tipo [3+2], a partir da reação de blocos precursores [CCC + NN]. A reação entre hidrazinas substituídas e  $\beta$ -dicetonas não simétricas ( $R^1 \neq R^2$ ) leva a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, os quais, de maneira geral, são posteriormente desidratados (**Esquema 31**).



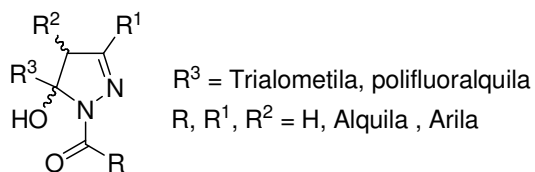
**Esquema 31**

Por outro lado, a utilização de  $\beta$ -dicetonas substituídas por grupos fortemente retiradores de elétrons permite o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Segundo *Singh e col.* [45] a presença destes grupos nas posições 1, 3 ou 5 do anel dificulta a eliminação de água e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico, devido a uma desestabilização do complexo ativado que possui caráter catiônico. Desta forma, a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um complexo ativado similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, E2 *E1-like* (Figura 5) [45].



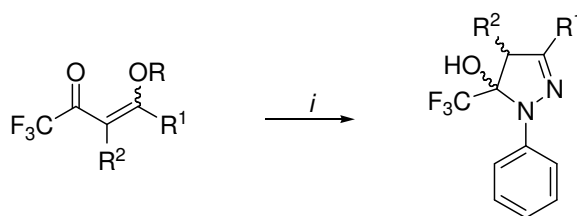
**Figura 5.** Formação do complexo ativado na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

Neste contexto, a reação entre  $\beta$ -alcóxivinil halometil cetonas e hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons possui um importante papel, uma vez que a mesma tem conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica. A presença dos dois grupamentos retiradores de elétrons dificulta a reação de desidratação e tornam os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e, por isso, podem ser isolados (Figura 6).



**Figura 6.** Estrutura de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis substituídos por grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.

Em 1993, *Martins e col.* [11a] reportaram a síntese de uma série de 1-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, com bons rendimentos, através de uma reação de ciclocondensação entre 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas e fenil-hidrazina, em refluxo de etanol (**Esquema 32**). A formação deste produto provavelmente está vinculada a conjugação dos grupos fenil e imina, o que dificulta a aromatização do anel pirazólico.

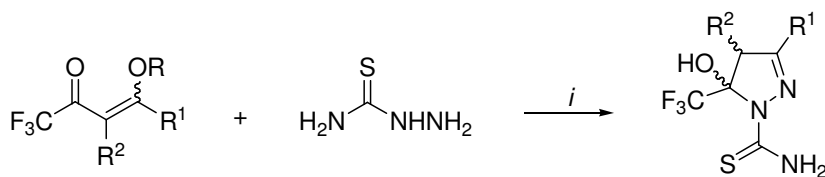


i: NH<sub>2</sub>NPh, EtOH, refluxo, 4 h (65-98%).

R	Et	Et	Me
R <sup>1</sup>	H	H	Me
R <sup>2</sup>	H	Me	H

### Esquema 32

Em 1998, *Bonacorso e col.* [11c] sintetizaram uma série de 4,5-diidropirazóis N-substituídos em um único passo e com bons rendimentos, a partir da reação entre tiosemicarbazida e β-alcóxi-β-aril-trifluormetil-cetonas (**Esquema 33**). A reação para obtenção destes compostos utilizou metanol como solvente, a uma temperatura que variou entre 25-45°C e tempo reacional 20-24 horas, dependendo do substituinte.



*i*: Metanol, t.a., - 45 °C, 20-24 h (73-96%).

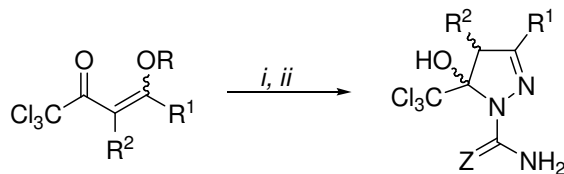
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R <sup>1</sup>	H	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	Me	H	H	H	H

### Esquema 33

Em 1999, *Bonacorso e col.* [11d] reportaram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis a partir da reação entre 4-alcóxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida ou tiosemicarbazida, utilizando metanol como solvente e em bons rendimentos (**Esquema 34**). Os grupos carboxilamida e tiocarboxilamida presentes no nitrogênio 1, atuaram como grupos protetores, impedindo a aromatização do anel pirazolínico.

Em 2001, *Song e col.* [46] publicaram a síntese de 4,5-diidropirazóis a partir de hidrazinas substituídas (tetrafluor- e pentafluorfenil hidrazina) e 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, em refluxo de etanol, durante 24 horas (**Esquema 35**). Os autores também reportaram neste trabalho a reação com a mesma enona e heptafluorbutano hidrazida, onde foi utilizado etanol como solvente, a temperatura ambiente e tempo de reação de 24 horas.





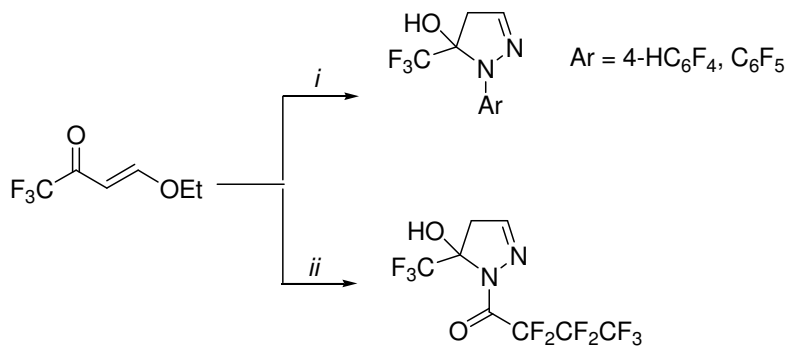
*i*:  $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$ , Metanol,  $\text{H}_2\text{O}$ , 20-85°C, 16-20 h (64-89%).

*ii*:  $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$ , Metanol, 20-45°C, 24 h (71-91%).

Z = O, S

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Et	H	H	Me	4-MePh	H
Me	Me	H	Me	4-BrPh	H
Me	H	Me	Me	4-NO <sub>2</sub> Ph	H
Me	Ph	H			

### Esquema 34

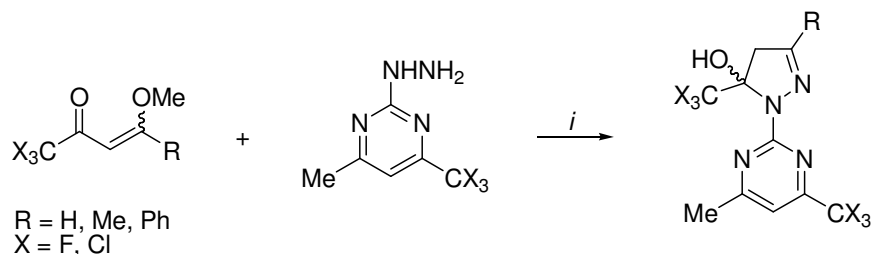


*i*: EtOH, refluxo, 24 h (72-80%).

*ii*: EtOH, t.a., 24 h (62%).

### Esquema 35

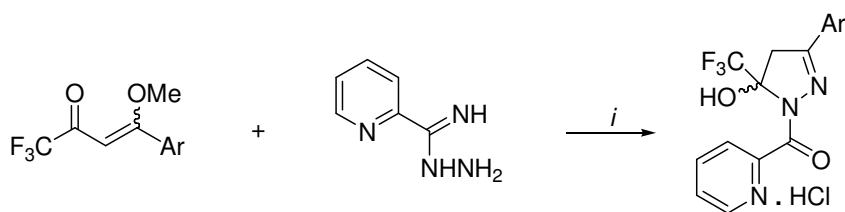
Em 2003, *Zanatta e col.* [47] reportaram a síntese de séries de 4,5-diidropirazóis trialometil-substituídos a partir da reação entre enonas e 2-hidrazopirimidinas, levando a formação de compostos com atividade analgésica e antipirética (**Esquema 36**).



*i*: MeOH, refluxo, 15–30 min (61-96%).

### Esquema 36

Em 2003, *Bonacorso e col.* [48] sintetizaram uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-piconoilpirazóis em um único passo reacional e com bons rendimentos (82-89%), em refluxo de etanol e na presença de ácido clorídrico, como mostrado no **Esquema 37**. Embora a amidrazona utilizada possua três nitrogênios reativos, este composto reagiu especificamente como um 1,2-dinucleófilo. Nesta reação ocorreu *in situ* a hidrólise do fragmento imina da amidrazona para o composto carbonílico, fornecendo um grupo picolinil para o 4,5-diidropirazol. A série de compostos sintetizada foi obtida na forma de cloridrato, a qual pode ser convertida na forma livre através do tratamento desta com trietilamina, em refluxo de éter dietílico.

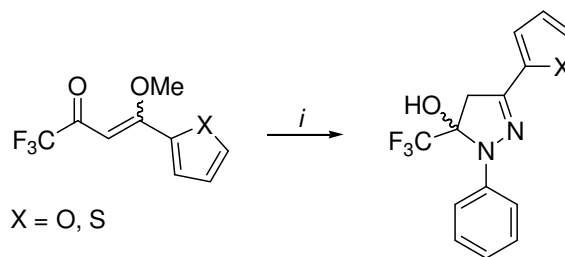


*i*: HCl, EtOH, refluxo, 2,5 h (82-89%).

Ar	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
----	-------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### Esquema 37

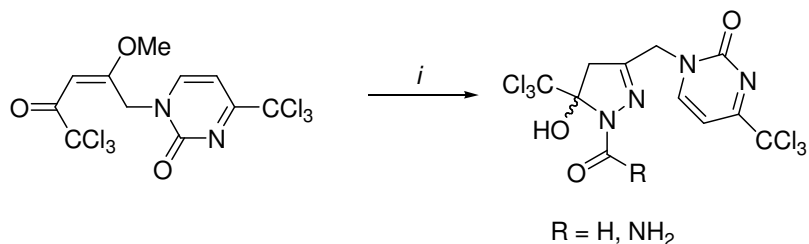
*Flores e col.* [49], em 2005, descreveram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis, obtidos através da reação entre enonas trifluormetil substituídas e fenilidrazina, utilizando clorofórmio como solvente (**Esquema 38**).



*i*: NH<sub>2</sub>NHPh, CHCl<sub>3</sub>, 5-25°C, 30 min (78-81%).

### Esquema 38

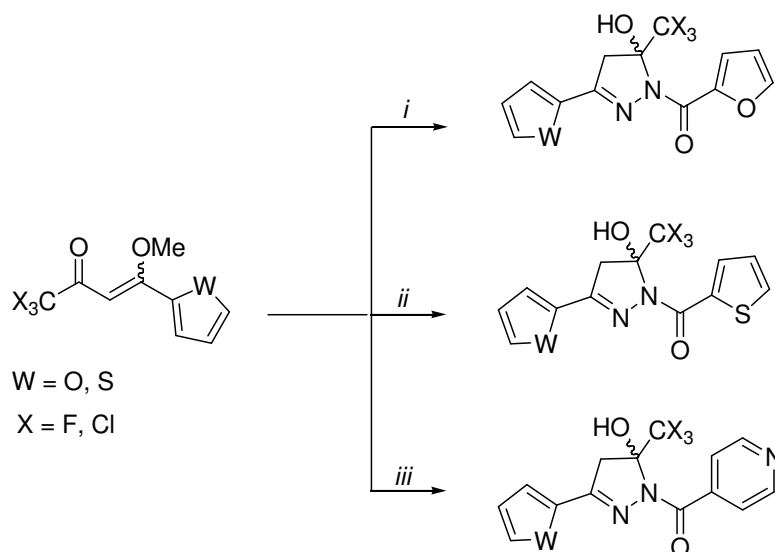
Em 2005, *Zanatta e col.* [50] sintetizaram o 4,5-diidro-1*H*-1-carbaldeidopirazol e o 4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol, a partir da reação entre 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1,2-diidro-1*H*-pirimidi-2-ona e formil hidrazina ou cloridrato de semicarbazida, respectivamente (**Esquema 39**).



*i*: NH<sub>2</sub>NHCOR, EtOH (60-70%).

### Esquema 39

Em 2005, *Bonacorso e col.* [51] sintetizaram séries de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)- 3-alquil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis através da ciclocondensação entre diferentes enonas heteroaril substituídas e tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente. Os produtos foram obtidos de forma regioespecífica, em um único passo reacional e com rendimentos moderados (**Esquema 40**).



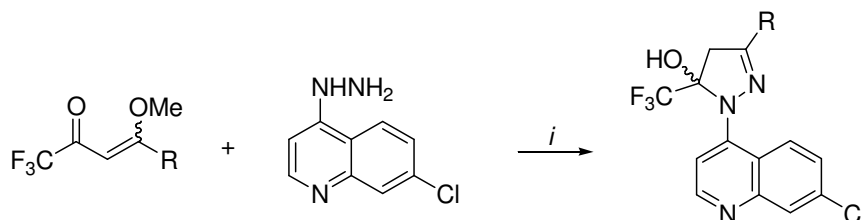
*i*:  $\text{NH}_2\text{NHC(O)-C}_4\text{H}_3\text{O}$ , MeOH, 20-25°C, 24 h (53-64%).

*ii*:  $\text{NH}_2\text{NHC(O)-C}_4\text{H}_3\text{S}$ , MeOH, 20-25°C, 24 h (62-78%).

*iii*:  $\text{NH}_2\text{NHC(O)-C}_5\text{H}_4\text{N}$ , MeOH, 20-25°C, 24 h (50-66%).

### Esquema 40

*Bonacorso e col.* [52a], também em 2005, publicaram a reação entre 4-hidrazo-7-cloroquinolina e uma série de enonas trifluormetiladas, levando a formação de uma série de pirazóis trifluormetilados, os quais possuem alta atividade antimalarial [52b]. A reação foi realizada em refluxo de metanol e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (61-96%) (**Esquema 41**).

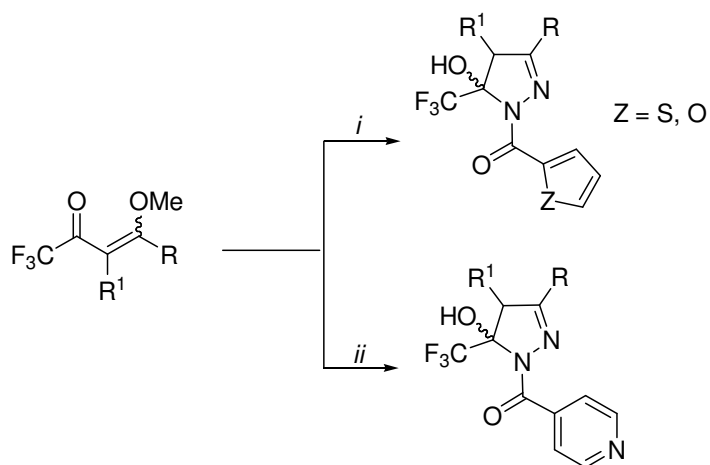


*i*: 4-hidrazina-7-cloroquinolina, MeOH, 68°C, 15-30 min (61-96%).

R	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-bifenil	1-naftil	2-tienil	2-furil

### Esquema 41

Em 2005, *Bonacorso e col.* [110] publicaram séries de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)-3-(alquil)aril-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis através da ciclocondensação entre diferentes enonas (alquil)aril substituídas e tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente (**Esquema 42**). A reação foi realizada em duas condições reacionais diferentes de acordo com os substituintes presentes na enona: (i) metanol, a temperatura ambiente, durante um período reacional de 48 horas para o composto onde R,R<sup>1</sup> = H ou (ii) refluxo de metanol, durante um período reacional de 16 horas para os outros compostos. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos.



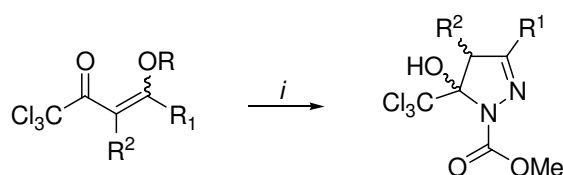
*i*: NH<sub>2</sub>NHC(O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>Z, MeOH, t.a., 48 h (R,R<sup>1</sup> = H) ou 60-65°C, 16 h (53-91%).

*ii*: NH<sub>2</sub>NHC(O)-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, MeOH, t.a., 48 h (R,R<sup>1</sup> = H) ou 60-65°C, 16 h (63-89%).

R <sup>1</sup>	H	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R	H	H	H	H	H	H	H	H	Me

**Esquema 42**

Em 2006, *Martins e col.* [11p] sintetizaram uma série de 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis, utilizando energia proveniente da irradiação de microondas, como mostrado no **Esquema 43**. A reação entre as 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas e carboximetilhidrazina foi realizada em um forno de microondas doméstico sem a necessidade do uso de solvente. O uso desta metodologia proporcionou um menor tempo de reação e maior rendimento dos produtos, quando comparados com o método convencional que necessita de 24 horas para que a reação esteja completa.

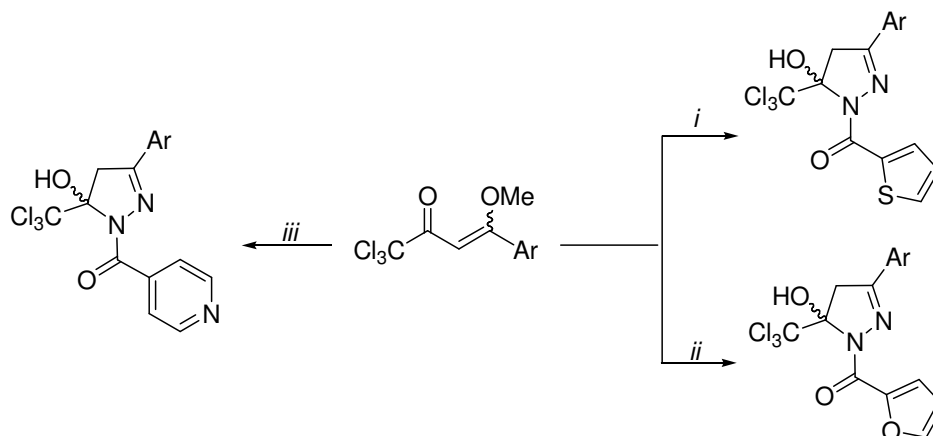


*i*: NH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Me, 45 W, 50-55°C, 6 min.

R <sup>1</sup>	H	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>ciclo</i> -Pr	Bu	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	H	H
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et	Me	Me

### Esquema 43

Em 2006, *Bonacorso e col.* [11q] sintetizaram séries de 1-(2-furil)-, 1-(2-tenoil)- e 1-(2-isonicotinoil)-3-aryl-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis através da ciclocondensação entre diferentes enonas aril substituídas e furanoilhidrazina, tenoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente (**Esquema 44**). A reação foi realizada em refluxo de metanol, para os derivados 2-furil- e 2-tenoil-, e a temperatura ambiente para os derivados 2-isonicotinoil. Os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (63-92%).



*i*:  $\text{NH}_2\text{NHC(O)-C}_4\text{H}_3\text{S}$ , MeOH, 60-65°C, 16 h (63-91%).

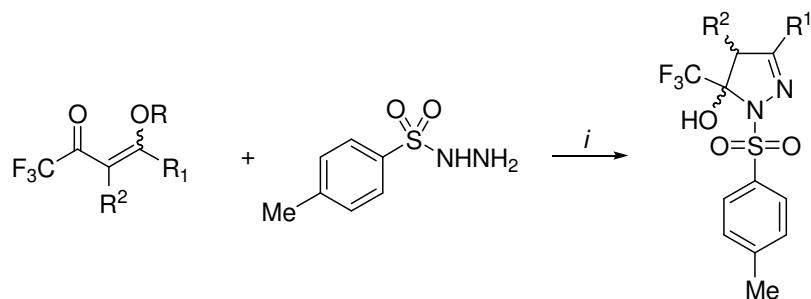
*ii*:  $\text{NH}_2\text{NHC(O)-C}_4\text{H}_3\text{O}$ , MeOH, 60-65°C, 16 h (91-92%).

*iii*:  $\text{NH}_2\text{NHC(O)-C}_5\text{H}_4\text{N}$ , MeOH, 20-25°C, 24 h (67-88%).

Ar	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-Me $\text{C}_6\text{H}_4$	4-MeOC $_6\text{H}_4$	4-FC $_6\text{H}_4$	4-ClC $_6\text{H}_4$	4-BrC $_6\text{H}_4$
----	------------------------	-----------------------------	-----------------------	---------------------	----------------------	----------------------

#### Esquema 44

Também em 2006, *Bonacorso e col.* [11r] sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da reação entre 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e *p*-tosil-hidrazina, utilizando tolueno como solvente (**Esquema 45**). Os compostos sintetizados tiveram suas propriedades avaliadas *in vitro* contra leveduras, bactérias e algas e o composto substituído na posição 3 do anel pirazolínico por 4-F-fenil, apresentou uma atividade promissora como antimicrobiano nos ensaios realizados.

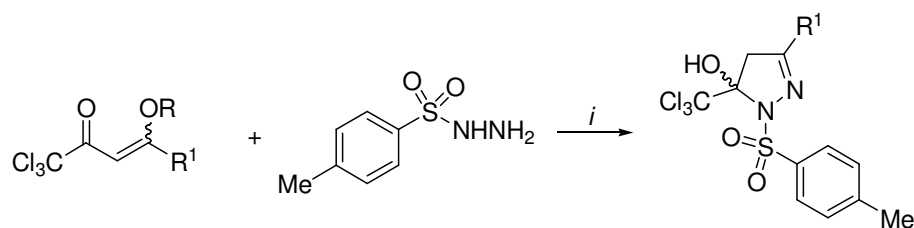


*i*: Tolueno, refluxo, 4 h (58-92%).

R <sup>1</sup>	H	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

### Esquema 45

Em 2007, *Bonacorso e col.* [11s] publicaram uma série 3-alkil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da reação entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e *p*-tosil-hidrazina (**Esquema 46**). A reação foi realizada em duas condições reacionais diferentes de acordo com os substituintes presentes na enona: (*i*) éter dietílico, a temperatura ambiente, durante um período reacional de 24 horas para o composto onde R = Et; R<sup>1</sup> = H ou (*ii*) refluxo de tolueno, durante um período reacional de 4 horas para os outros compostos.



*i*: Tolueno, refluxo, 4 h ou Et<sub>2</sub>O, t.a., 24 h (R = Et; R<sup>1</sup> = H) (64-92%).

R <sup>1</sup>	H	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

### Esquema 46



## 5. Líquidos Iônicos em Reações de Ciclocondensação

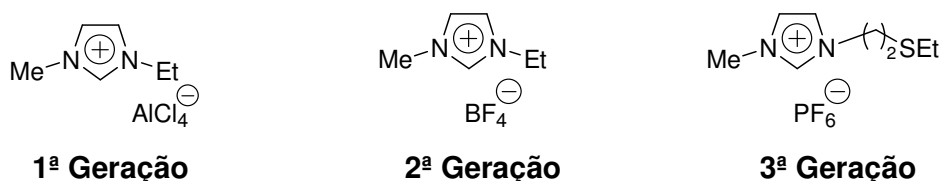
Os Líquidos Iônicos têm atraído crescente interesse no contexto da síntese orgânica “verde”. O interesse principal dos pesquisadores está direcionado na possibilidade de usar líquidos iônicos como solventes e/ou catalisadores de reações orgânicas, o que representa uma alternativa menos poluente em relação à solventes orgânicos voláteis, por exemplo. Eles podem ser definidos como eletrólitos líquidos compostos exclusivamente por íons e, para diferenciá-los de *moltens salts*, por convenção, foi definido que os mesmos devem possuir ponto de fusão menor que 100°C. Contudo, tanto *molten salts* quanto líquidos iônicos são mais bem descritos como compostos que exibem estruturas cristalinas iônico-covalentes [15a,53].

A maioria dos líquidos iônicos descritos na literatura é constituída por cátions geralmente volumosos, orgânicos e com baixa simetria [54]. Os principais cátions descritos na literatura são: amônio, imidazólico, piridíneo, triazólico, oxazólico, tiazólico, pirrolidíneo e pirazólico com diferentes substituintes. Quanto aos ânions são tipicamente inorgânicos e poliatômicos, entre os mais comuns estão:  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ , halogênios, e alguns orgânicos como  $\text{RCO}_2^-$ .

Os líquidos iônicos foram introduzidos como uma alternativa de meio reacional mais “verde”, devido as suas propriedades físicas e químicas singulares de baixa viscosidade, baixa ou desprezível pressão de vapor, sua alta capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos não-volatilidade, não-inflamabilidade e estabilidade térmica. Outra característica dos líquidos iônicos que deve ser considerada é a sua capacidade de ser recuperado e reutilizado várias vezes. Hoje eles já ultrapassaram esta fronteira, mostrando o seu importante papel em reações químicas tanto como solvente quanto catalisador [15b].

A síntese de líquidos iônicos baseados em sais de 1-alkil-3-metilimidazolium foi reportada pela primeira vez em 1982 por *Wilkes e col.*, os tetracloroaluminatos (1ª geração), entretanto estes compostos possuíam grande sensibilidade a misturas e a água, o que tornava inviável sua reciclabilidade [55]. A substituição do ânion dos cloroaluminatos pelo íon tetrafluorborato e por outros ânions levou, em 1982, à segunda geração de líquidos iônicos. Estes são estáveis e solúveis em meio aquoso e ao ar [56], os quais, desde então, tem encontrado crescente aplicação como meio reacional para diferentes tipos de reações orgânicas. O conceito de líquidos iônicos *task-specific* foi introduzido por *Davis* [57]. Estes compostos são definidos como

líquidos iônicos onde o ânion, o cátion, ou ambos possuem um grupo funcional incorporado covalentemente como parte da sua estrutura iônica, capaz de fornecer propriedades tanto físicas quanto químicas em termos de reatividade. A **Figura 7** ilustra as três gerações de líquidos iônicos descritos anteriormente [57,58].



**Figura 7.** Gerações dos líquidos iônicos.

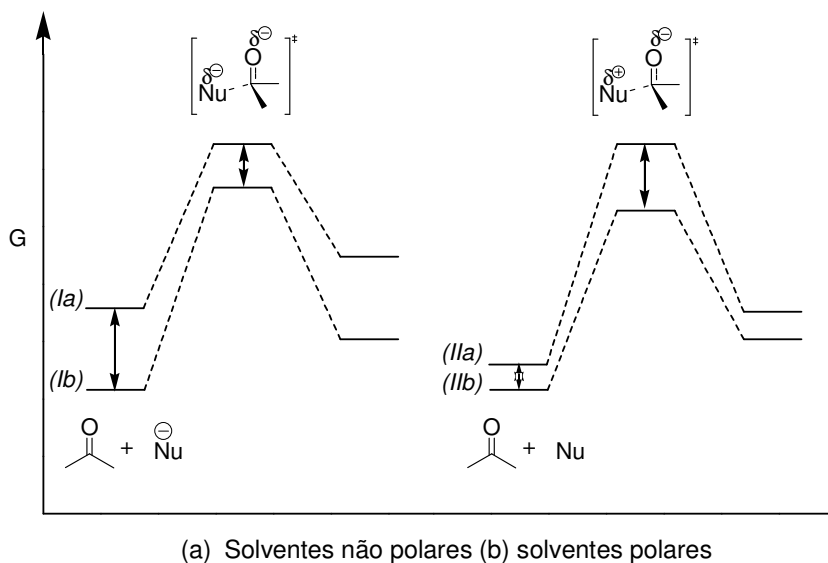
Ainda não está claro como os líquidos iônicos atuam nas reações orgânicas, mas os autores concordam que dados sobre as propriedades, tais como, constante dielétrica, polaridade, entre outras, não é suficiente para explicar o efeito solvente/catalisador dos líquidos iônicos em transformações orgânicas. Alguns têm sugerido que os líquidos iônicos atuam como organocatalisadores, através da formação de ligações de hidrogênio e os resultados obtidos confirmam esta afirmação [59]. Por outro lado, *Welton* [60] tem estudado os líquidos iônicos em reações que necessitam de catalisadores e afirmou que a utilização do líquido iônico em catálise se dá através de uma combinação de seu potencial como solvente e catalisador. A partir desta informação pode-se inferir que, quando a mudança de solvente leva ao aumento da velocidade da reação, o novo solvente pode ser considerado como um catalisador. Com isso, muitos estudos sobre as propriedades dos líquidos iônicos têm sido desenvolvidos. Há, sem dúvida, uma grande quantidade de dados sobre propriedades como constante dielétrica e polaridade, obtidas através de diferentes métodos. Alguns estudos indicam que os líquidos iônicos possuem polaridade similar aos alcoóis de cadeia curta e outros solventes polares apróticos (DMSO, DMF) e a sua polaridade é intermediária entre a água e solventes orgânicos clorados, variando de acordo com a natureza de seus componentes [15b,61]. Outros estudos relataram que eles exibem força de solvente tão grande ou maior que o mais polar dos solventes apróticos (acetonitrila) [62]. Ainda outros tem os classificado como solventes de polaridade moderada [63]. Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais (ligações de H,

interações dipolo-dipolo, e interações Van der Waals), líquidos iônicos possuem interações adicionais como: mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que eles sejam muito miscíveis com substâncias polares. Ao mesmo tempo a presença da cadeia alquílica no cátion determina sua solubilidade em solventes menos polares [64].

O aumento na velocidade das reações é resultado de um decréscimo da energia de ativação na etapa lenta da reação. O efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos líquidos iônicos pode ser observado em reações que envolvem intermediários polares ou carregados, tais como carbocátions e carbânions, os quais poderiam tornar-se espécies ainda mais estáveis neste meio [65].

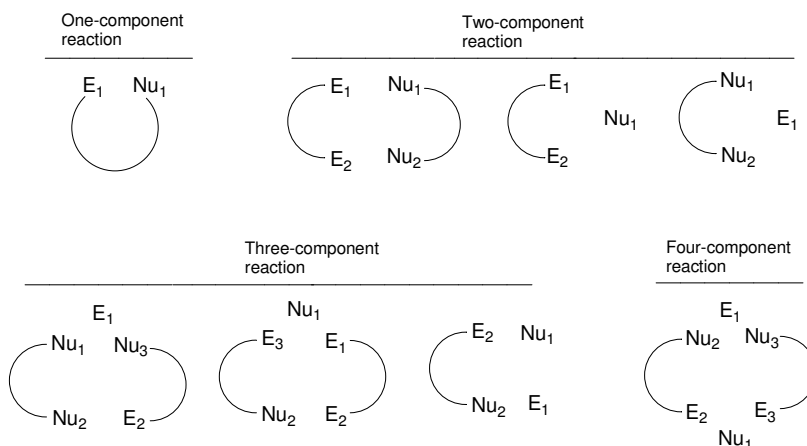
Considerando estes resultados de maneira geral, é possível projetar os resultados em um simples modelo qualitativo de solvatação desenvolvido por Hughes e Ingold [66], onde são consideradas apenas interações eletrostáticas entre íons e moléculas dipolares no início e nos estados de transição. Baseado neste modelo, o efeito do solvente (líquido iônico) sobre as reações de diferentes tipos de cargas pode ser racionalizado como (**Figura 8**):

- (i) Um aumento na polaridade do solvente resulta em um decréscimo da velocidade das reações, onde a densidade de carga é menor no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais (*I*);
- (ii) Um aumento na polaridade do solvente resulta em um aumento na velocidade das reações onde a densidade de carga é maior no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais (*II*);
- (iii) Um aumento na polaridade do solvente terá um efeito desprezível na velocidade das reações que envolvem pequena densidade de carga, oriunda dos reagentes no estado de transição.



**Figura 8.** Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.

Outras aplicações interessantes estão relacionadas às reações nas quais são usados reagentes ácidos ou catalisadores. Devido a sua baixa nucleofilicidade, os líquidos iônicos fornecem um ambiente único capaz de estabilizar intermediários deficientes em elétrons [65]. Finalmente, do ponto de vista da química sintética, o principal benefício do uso de líquidos iônicos é o aumento da velocidade das reações e melhoramento na quimiosseletividade em relação a outros solventes [65]. O emprego de líquidos iônicos em diferentes tipos de reações orgânicas tem sido bastante descrito na literatura. Dentre elas destacam-se a adição de Michael e suas variações, onde a aplicação de líquidos iônicos tem levado ao aumento da velocidade da reação e da enantiosseletividade quando comparados com solventes moleculares ou em condições livres de solvente [67-69]. Porém, reações de ciclocondensação, utilizando líquido iônico como meio reacional, para a síntese de séries de anéis heterocíclicos, de 3, 5, 6 e 7 membros, têm sido pouco descritas na literatura [70]. Normalmente, estas reações utilizam mais de um componente, como mostrado na **Figura 9**. Os grupos funcionais presentes em cada componente podem atuar como eletrófilos ( $E_1$ ,  $E_2$  e  $E_3$ ) ou como nucleófilos ( $Nu_1$ ,  $Nu_2$  e  $Nu_3$ ) [70].



**Figura 9.** Número de componentes em reações de ciclocondensação promovidas por líquidos iônicos.

De maneira geral, os eletrófilos são átomos de carbono presentes em grupos funcionais tais como, carbonila, imina, nitrila, carbono- $\beta$  de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, carbonos mono- e dialo-substituídos e carbonos de ortoésteres; os nucleófilos são também átomos de carbono presentes na posição- $\alpha$  de aldeídos, cetonas, enol, enaminas ou heteroátomos como nitrogênio, oxigênio e enxofre. A **Tabela 1** mostra os principais blocos precursores utilizados na síntese destes heterociclos. Em reações de ciclocondensação de um-componente foi observada a formação de uma ligação carbono-heteroátomo; nas reações de ciclocondensação de dois-componentes foi observada a formação de duas ligações carbono-heteroátomo, bem como a formação de uma ligação carbono-heteroátomo e uma ligação carbono-carbono; nas reações de ciclocondensação de três-componentes há três possibilidades - a formação de três ligações carbono-heteroátomo, a formação de duas ligações carbono-heteroátomo e uma ligação carbono-carbono ou a formação de uma ligação carbono-heteroátomo e duas ligações carbono-carbono; nas reações de ciclocondensação de quatro-componentes foi observada tanto a formação de quatro ligações carbono-heteroátomo quanto a formação de duas ligações carbono-heteroátomo e duas ligações carbono-carbono [70].

A formação de ligações carbono-heteroátomo, geralmente, envolve uma reação de adição nucleofílica (na maioria dos casos, com uma segunda etapa onde há uma reação de eliminação) de um heteroátomo nucleofílico (O, N ou S) a um átomo de carbono carbonílico (imina, nitrila) ou a um carbono- $\beta$  de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados;

ou uma substituição nucleofílica de um heteroátomo em carbonos mono- e dialo-substituídos e carbonos de ortoésteres. A formação de ligações carbono-carbono, normalmente, envolve uma adição nucleofílica (na maioria dos casos, com uma segunda etapa onde há uma reação de eliminação) de um átomo de carbono nucleofílico (carbono- $\alpha$  a carbonila) a um de carbono carbonílico (imina, nitrila) ou a um carbono- $\beta$  de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados [70].

**Tabela 1.** Tipos de reação e blocos precursores de reações de ciclocondensação em líquido iônico.

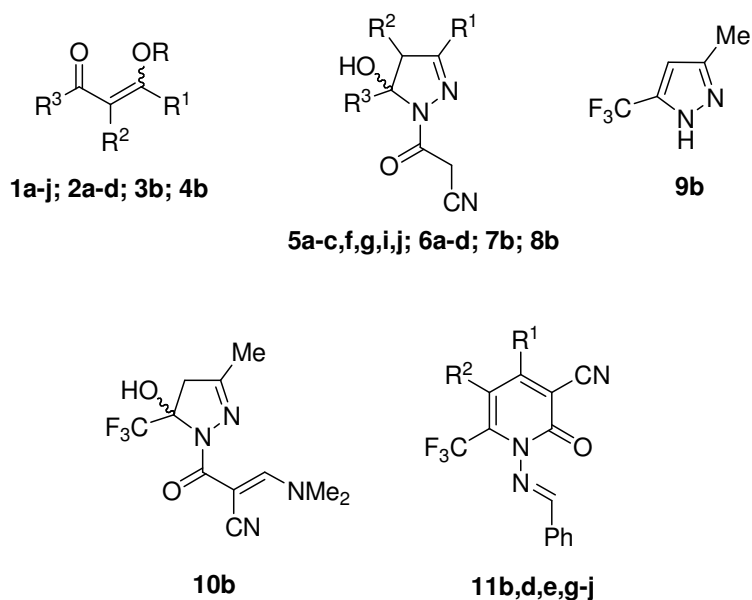
No. de Componentes	Tipo de Reação	Blocos Precursores	Produto	Referência
Reação de Um-Componente	[1 + 0]	[CCCCO]	furanos	71a
	[1 + 0]	[NCNOC]	oxadiazóis	71b
	[1 + 0]	[CCCCCO]	flavonas	71c
Reação de Dois-Componentes	[2 + 1]	[CN + C]	aziridinas	71d
	[4 + 1]	[CCCC + N]	pirróis	71a
	[3 + 2]	[CCO + CC]	butenolidas	71e
	[4 + 1]	[CCCC + S]	tiofenos	71a
	[3 + 2]	[CCC + NN]	4,5-diidropirazóis	72
	[4 + 1]	[NCCN + C]	imidazóis	71f
	[3 + 2]	[NCN + CC]	imidazóis	71g
	[3 + 2]	[CCC + NO]	4,5-diidroisoxazóis	70
	[4 + 1]	[NCCO + C]	oxazóis	71f
	[3 + 2]	[NCS + CC]	2-tiazóis	71h
	[5 + 1]	[CCNCS + N]	2-tiazóis	71i
	[4 + 1]	[NCCS + C]	2-tiazóis	71f
	[4 + 2]	[CCCN + CC]	quinolinas	71j
	[3 + 3]	[CCO + CCC]	piranos	71k
	[3 + 3]	[CCC + NCN]	pirimidinonas	71l-n
	[5 + 1]	[CCCCN + C]	$\beta$ -carbolinas	71o
	[5 + 1]	[NCCCO + C]	oxazinas	71p
[4 + 2]	[NCCS + CC]	benzotiazinas	73a	
[4 + 2]	[NCNC + CN]	triazinas	73b	
Reação de Três-Componentes	[2 + 3 + 1]	[CC + NCN + C]	pirimidinas	73c
	[2 + 2 + 1]	[CC + CO + C]	furanos	73d
	[2 + 2 + 1]	[CC + CC + S]	tiofenos	73e
	[2 + 2 + 2]	[CC + CO + CO]	dioxanos	73f
	[3 + 1 + 1]	[NCN + C + C]	imidazóis	73g
	[3 + 1 + 1]	[CCO + C + N]	oxazolidinonas	73h
	[3 + 1 + 1]	[CCS + C + N]	4-tiazolidinonas	73i
	[3 + 2 + 1]	[CCN + CC + C]	piridinas	73j
	[3 + 2 + 1]	[CCC + CC + N]	piridinas	73k
	[3 + 2 + 1]	[CCN + CC + C]	quinolinas	73l
	[3 + 2 + 1]	[CCO + CC + C]	piranos	71k
[4 + 1 + 1]	[CCCN + C + N]	quinazolinona	73m	
[4 + 2 + 1]	[NCCN + CC + C]	benzodiazepinos	73n-o	
Reação de Quatro-Componentes	[2 + 2 + 1 + 1]	[CC + CC + C + N]	piridinas	73p
	[2 + 1 + 1 + 1]	[CC + N + C + N]	imidazóis	73q
	[2 + 2 + 1 + 1]	[CC + CC + C + N]	acridinas	73r

### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos precursores  $\beta$ -alcóxivinil cetonas **1-4**, dos 4,5-diidropirazóis **5-8** e suas derivatizações **9b** e **10b** e das 2-piridonas **11** sintetizados neste trabalho. Posteriormente serão mostradas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos, o mecanismo das reações e produtos. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

#### 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Esquema 47**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: enonas (**1-4**), 4,5-diidropirazóis (**5-8**), NH-pirazol (**9b**), 4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il-3-dimetilamino-2-propen-1-ona (**10b**), benzilideno-2-piridonas (**11b**). As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstracts* dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 2-6**.



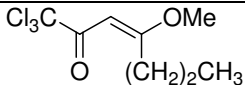
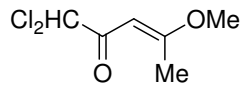
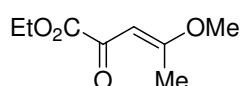
**Esquema 47**

**Tabela 2.** Nomenclatura dos compostos **1a-j**; **2a-d**; **3b**; **4b**.

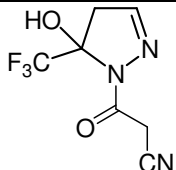
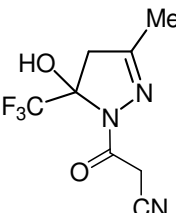
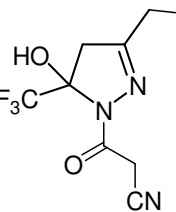
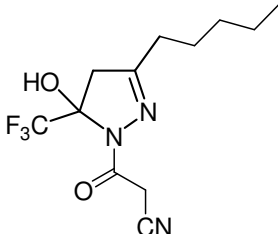
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1a		(E)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1b		(E)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-penten-2-ona
1c		(E)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-hexen-2-ona
1d		(E)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-hepten-2-ona
1e		(E)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-octen-2-ona
1f		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-nonen-2-ona
1g		(E)-4-fenil-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona
1h		(E)-1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
1i		(E)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-metil-3-buten-2-ona
1j		2-trifluoroacetil-1-metoxicicloexeno
2a		(E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona
2b		(E)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona
2c		(E)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-hexen-2-ona



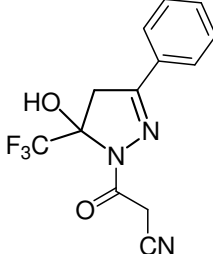
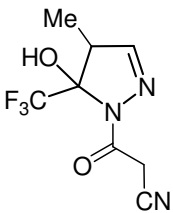
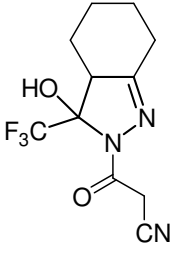
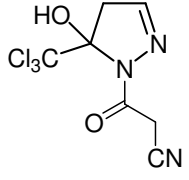
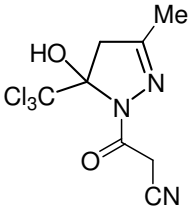
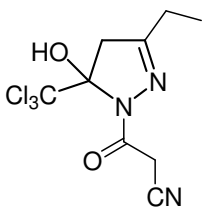
**Tabela 2.** Nomenclatura dos compostos **1a-j**; **2a-d**; **3b**; **4b** (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2d		(E)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-hepten-2-ona
3b		(E)-1,1-dicloro-4-metoxi-3-penten-2-ona
4b		(E)-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila

**Tabela 3.** Nomenclatura dos compostos **5a-c,f,g,i,j**; **6a-d**; **7b**; **8b**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
5a		1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
5b		1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol
5c		1-cianoacetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
5f		1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-pentil-4,5-diidro-1H-pirazol

**Tabela 3.** Nomenclatura dos compostos **5a-c,f,g,i,j**; **6a-d**; **7b**; **8b** (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
5g		1-cianoacetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
5i		1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
5j		1-cianoacetil-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidro-3-hidróxi-benzo[3,4]pirazol
6a		1-cianoacetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
6b		1-cianoacetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
6c		1-cianoacetil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 3.** Nomenclatura dos compostos **5a-c,f,g,i,j**; **6a-d**; **7b**; **8b** (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>6d</b>		1-cianoacetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
<b>7b</b>		1-cianoacetil-5,5-diclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
<b>8b</b>		1-cianoacetil-5-etoxicarbonil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 4.** Nomenclatura do composto **9b**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>9b</b>		5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 5.** Nomenclatura do composto **10b**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>10b</b>		2-ciano-1-(5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 11b,d,e,g-j.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
11b		( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-6-trifluormetil-4-metil-1 <i>H</i> -pirid-2-ona
11d		( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-6-trifluormetil-4-propil-1 <i>H</i> -pirid-2-ona
11e		( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-4-butil-3-ciano-6-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirid-2-ona
11g		( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-4-fenil-6-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirid-2-ona
11h		( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-6-trifluormetil-4-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirid-2-ona

**Tabela 6.** Nomenclatura dos compostos **11b,d,e,g-j** (Cont.).

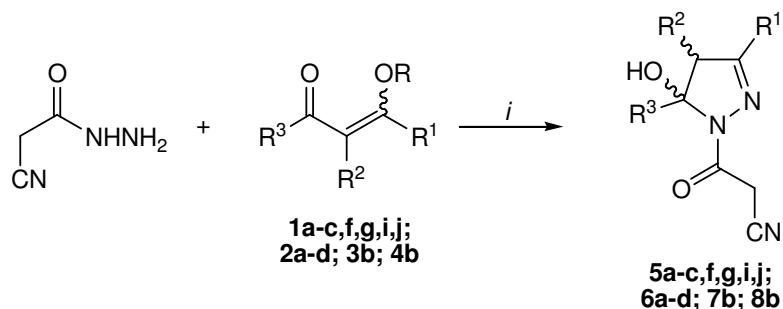
Composto	Estrutura	Nomenclatura
11i		( <i>E</i> )-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-6-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirid-2-ona
11j		( <i>E</i> )-2-(benzilidenoamino)-4-ciano-3-oxo-1-(trifluormetil)-2,3,5,6,7,8-hexaidroisoquinolina

## 2. 1-Cianoacetil-4,5-Diidropirazóis (5-8)

### 2.1. Síntese e Caracterização

A reação entre as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas e hidrazinas já é bem conhecida por nosso grupo de pesquisa. De maneira geral, esta reação de ciclocondensação tem sido realizada em etanol ou metanol, como solvente, e a temperatura ambiente ou sob refluxo.

Então, seguindo o objetivo deste trabalho em obter 4,5-diidropirazóis a partir de enonas halo(etóxi)-substituídas foi proposta a reação de ciclocondensação com cianoacetidrazida (**Esquema 48**). Apesar de comercialmente disponível, essa hidrazida também pode ser obtida a partir de metodologias descritas na literatura [4a]. As enonas **1-4** foram sintetizadas a partir da acilação dos enol éteres ou dos acetais com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro(dicloro)acetila ou cloreto de etil oxalila, de acordo com as metodologias previamente desenvolvidas em nosso laboratório [1d-e, 8a].



*i*: H<sub>2</sub>O, HCl conc. (10 mol%), t.a., 3-8 h.

	a	b	c	d	f	g	i	j
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Et	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Et	Pr	Pent	Ph	H	
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -

	1,5	2,6	3,7	4,8
<b>R<sup>3</sup></b>	CF <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et

**Esquema 48**

Para definir qual a melhor condição reacional para a síntese dos 4,5-diidropirazóis **5-8**, foi testada a reação entre a enona **1b** e cianoacetidrazida e os experimentos realizados estão descritos na **Tabela 7**. A primeira condição testada foi baseada em uma reação descrita na literatura, onde os autores sintetizaram pirazóis a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos [4a]. Entretanto, tempo reacional de 2 horas não foi suficiente para a obtenção do pirazol **5b** e o material de partida não foi totalmente convertido no produto. Quando o tempo da reação foi aumentado para 3 horas houve total conversão da enona **1b** no respectivo 4,5-diidropirazol **5b**, com 80% de rendimento. O emprego de refluxo também foi testado, nas mesmas condições reacionais, durante 2 horas, contudo foi observada a formação de 5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol (**9b**) através da perda do grupo cianoacetil. O uso de etanol como solvente, sem utilização de nenhum catalisador, levou ao aumento do tempo de reação, sendo necessárias 16 horas para obtenção do 4,5-diidropirazol **5b**, com 80% de rendimento. A adição de uma quantidade catalítica de HCl conc. resultou em uma mistura de **5b:9b**, e quando foi empregado refluxo, nestas condições, a razão de **5b:9b** foi reduzida. A reação para obtenção de **5b** também foi testada na presença de piridina e, tanto sob refluxo quanto a temperatura ambiente, o produto principal obtido foi o composto **5b** em uma proporção de 30:1 e 1:0, respectivamente. A desvantagem em utilizar a piridina está nos baixos rendimentos do produto obtido.

Analisando a **Tabela 7**, observa-se que, nas condições empregadas, apenas dois produtos foram formados, os pirazóis **5b** ou **9b**. Estes resultados indicam que a reação entre as enonas e cianoacetidrazida sempre fornecem pirazóis como produto. Dentre as condições reacionais testadas para a síntese dos 4,5-diidropirazóis, a que se mostrou mais adequada foi a que empregou água como solvente, contendo quantidade catalítica de HCl conc., a temperatura ambiente, durante 3 horas.

**Tabela 7.** Condições reacionais testadas para obtenção dos 4,5-diidropirazóis **5-8**.

Entrada	Tempo (h)	Solvente	T (°C)	Ácido/Base	Relação	Rendimento (%)
					Molar dos Produtos <b>5b:9b</b> <sup>[a]</sup>	
1	2	H <sub>2</sub> O	t.a.	HCl	3:1	60
<b>2</b>	<b>3</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>t.a.</b>	<b>HCl</b>	<b>1:0</b>	<b>80</b>
3	2	H <sub>2</sub> O	refluxo	HCl	0:1	75
4	16	EtOH	t.a.	-	1:0	80
5	1	EtOH	t.a.	HCl	15:1	48
6	1	EtOH	refluxo	HCl	7:1	50
7	16	EtOH	t.a.	Piridina	1:0	60
8	16	EtOH	refluxo	Piridina	30:1	46

<sup>a</sup> **9b**: 5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol.

Quando a reação foi estendida para outros substituintes (CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>Et) foi necessário aumentar o tempo de reação, pois 3 horas não foram suficientes para converter totalmente o material de partida, o qual foi verificado através de RMN de <sup>1</sup>H. Para as enonas **2-4** foi necessário um tempo reacional de 8 horas, nas mesmas condições anteriormente descritas para a enona **1b**.

Os 4,5-diidropirazóis **5-8** foram isolados com diclorometano e, após, o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos e de forma pura, sem a necessidade de purificação posterior. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **5-8** estão listados na **Tabela 8**.



**Tabela 8.** Pontos de fusão, Índices de refração, Rendimentos e Análise Elementar dos 4,5-diidropirazóis **5a-c,f,g,i,j**; **6a-d**; **7b**; **8b**.

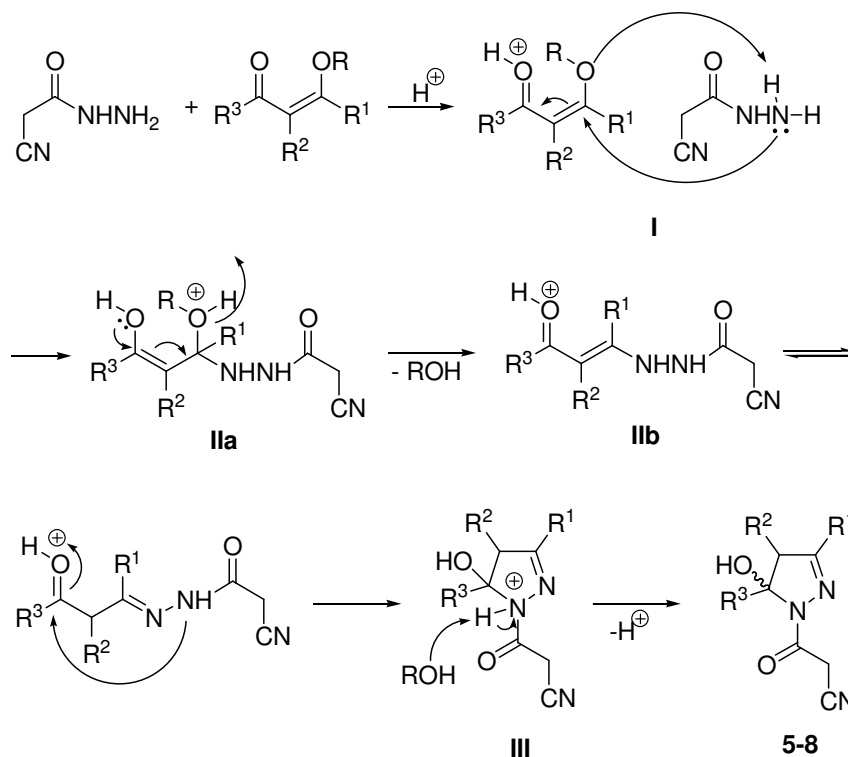
Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
					Calculado/experimental		
					C	H	N
<b>5a</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	116-118	-	90	38.02	2.73	19.00
	221,14				38.22	2.84	18.78
<b>5b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	óleo	1.4615	80	40.86	3.43	17.87
	235,16				40.49	3.39	17.54
<b>5c</b>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	óleo	1.4585	70	43.38	4.04	16.86
	249,19				43.72	3.91	16.23
<b>5f</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	óleo	1.4554	85	49.48	5.54	14.43
	291,27				51.34	5.72	14.12
<b>5g</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	152-155	-	76	52.53	3.39	14.14
	297,23				52.62	3.38	13.95
<b>5i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	óleo	1.4499	70	40.86	3.43	17.87
	235,16				40.96	3.40	17.70
<b>5j</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	99-101	-	66	48.00	4.39	15.27
	275,23				48.16	4.38	15.34
<b>6a</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	109-112	-	65	31.08	2.24	15.53
	270,50				31.05	2.11	15.47
<b>6b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	114-117	-	90	33.77	2.83	14.77
	284,53				34.15	3.00	14.51
<b>6c</b>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	93-95	-	90	36.21	3.38	14.07
	298,55				36.43	3.33	14.20
<b>6d</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	óleo	1.3890	80	38.42	3.87	13.44
	312,58				38.69	3.63	13.43
<b>7b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	óleo	1.5250	54	38.42	3.63	16.80
	249,01				38.02	3.39	16.51
<b>8b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	óleo	1.4169	90	50.21	5.48	17.56
	239,23				49.86	5.15	17.23

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

## 2.2. Mecanismo da Reação

A presença do substituinte  $R^3$  nas enonas ( $R^3 = CF_3, CCl_3, CHCl_2, CO_2Et$ ) foi o principal responsável pela regioquímica da reação, desempenhando um importante papel na obtenção da série de 5-halometil(carbóxi)-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis. Além disso, os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis intermediários também são estabilizados pelo grupo cianoacetil presente no nitrogênio-1 do anel pirazolínico. O efeito retirador de elétrons dos grupos ligados ao C5 ( $CF_3, CCl_3, CHCl_2, CO_2Et$ ) e do grupo cianoacetil ao N1 do anel pirazolínico, impede a eliminação de água e subsequente aromatização do anel pirazolínico.

O mecanismo de formação dos 4,5-diidropirazóis envolve uma reação de ciclocondensação, o qual está ilustrado no **Esquema 49**. Na primeira etapa da reação ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio não substituído da cianoacetidrazida no carbono **C4** da enona (estrutura **I**). A seguir, ocorre um deslocamento de densidade eletrônica e com a captura de um próton pelo grupamento OR, o mesmo é eliminado (estruturas **Ila** e **Ilb**). Como há um segundo centro nucleofílico, este ataca novamente a enona no carbono carbonílico, atingindo um novo estado de transição (estrutura **III**), o qual através da transferência de um próton do nitrogênio para o oxigênio, leva ao produto final.

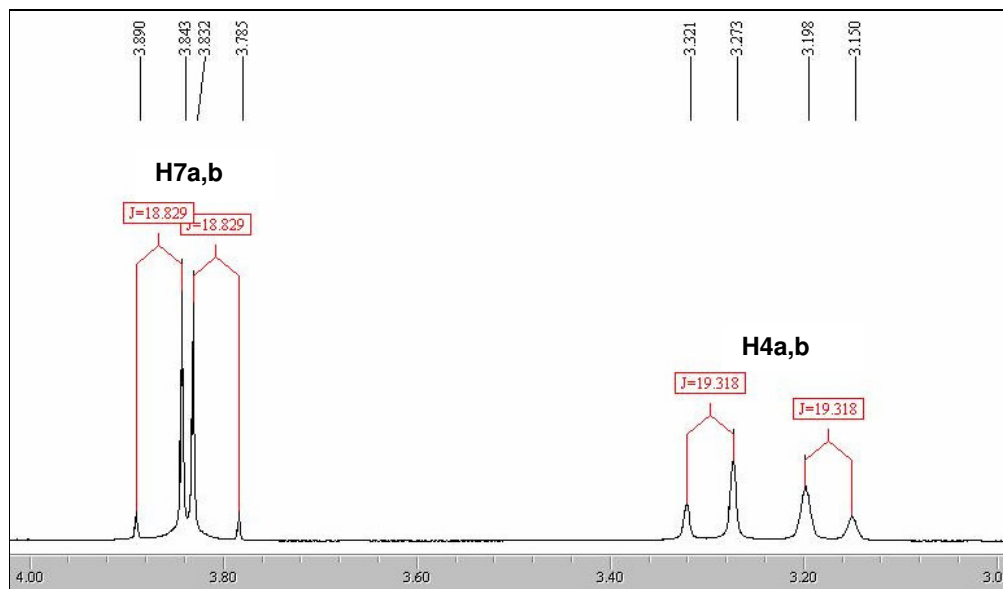


### Esquema 49

#### 2.3. Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

Os 4,5-diidropirazóis **5-8** apresentaram sinais característicos no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para os hidrogênios diastereotópicos H4a e H4b na forma de dois dubletos com deslocamentos químicos na faixa de 3,00 – 3,60 ppm para o hidrogênio em campo mais alto e na faixa de 3,26 – 3,76 ppm para o hidrogênio em campo mais baixo. Estes hidrogênios apresentaram um sistema de spins do tipo AB com um acoplamento geminal na faixa de 18 a 19 Hz (**Figura 10**). Em trabalhos anteriores foi demonstrado que o sinal do hidrogênio em campo mais baixo corresponde ao hidrogênio que está *cis* ao grupo OH ligado ao C5 do anel pirazolínico [74a]. Os hidrogênios ligados ao C7 também sofreram influência do centro quiral presente no anel pirazolínico e estão representados como dois dubletos para H7a e H7b com deslocamentos químicos na faixa de 3,75 – 3,93 ppm para o hidrogênio em campo mais alto e na faixa de 3,81 – 4,03 ppm para o hidrogênio em campo mais baixo (**Figura 10**). Apenas os compostos **6a**, **6d** e **7b** não seguiram este comportamento e apresentaram um singlete para H7a e H7b. Os hidrogênios H7a e

H7b possuem um sistema de spins do tipo AB com acoplamento geminal na faixa de 18 a 19 Hz.



**Figura 10.** Ampliação da região entre 3,0 - 4,0 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5b**.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostraram como sinais característicos dos 4,5-diidropirazóis a carbonila de amida (C6) na região de 163,0 ppm; o C3 na faixa de 146,8 - 163,3 ppm; o C4 em torno de 46,0 ppm; o C5 representado na forma de quarteto na região de 91,0 ppm e com uma constante de acoplamento de 35 Hz; o carbono do grupamento  $\text{CF}_3$  em 123,0 ppm, na forma de um quarteto com constante de acoplamento de aproximadamente 287 Hz e o carbono da nitrila (C8) na região de 113,0 ppm.

Os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **5-8** estão listados na **Tabela 9**.

Tabela 9. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos 1-cianoacetilpirazol 5-8.

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz)
5a <sup>b</sup>		3,24 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,7, H4a),	26,3 (C7), 44,9 (C4), 90,1 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 112,9 (CN), 122,6 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 146,8 (C-3), 163,3 (C=O)
		3,42 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,7, H4b),	
		3,85 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7a),	
		3,89 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7b),	
		5,54 (s, 1H, OH), 7,06 (s, 1H, 3-H)	
5b <sup>b</sup>		2,08 (s, 3H, Me),	15,5 (CH <sub>3</sub> ), 26,1 (C7), 47,1 (C4), 90,6 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 113,2 (CN), 122,1 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 156,9 (C3), 162,7 (C=O)
		3,18 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,3, H4a),	
		3,30 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,3, H4b),	
		3,81 (d, 1H, J = 18,8, H7a),	
		3,87 (d, 1H, J = 18,8, H7b), 5,66 (s, 1H, OH)	
5c <sup>b</sup>		1,19 (t, 3H, Me)	10,0 (CH <sub>3</sub> ), 23,3 (CH <sub>2</sub> ), 26,1 (C7), 45,6 (C4), 91,2 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 113,2 (CN), 122,7 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 161,4 (C3), 162,9 (C=O)
		2,41 (q, 2H, CH <sub>2</sub> )	
		3,16 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,3, H4a)	
		3,31 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,3, H4b)	
		3,80 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7a) 3,90 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7b) 6,79 (s, 1H, OH)	
5f <sup>b</sup>		0,91 (t, 3H, Me)	13,7 (C13), 22,1 (C12), 25,4 (C10), 26,1 (C7), 29,7 (C11), 31,1 (C9), 45,7 (C4), 91,1 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 113,2 (CN), 122,5 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 160,6 (C3), 162,8 (C=O)
		1,31-1,36 (m, 4H, H11,12)	
		1,52-1,67 (m, 2H, H10)	
		2,37 (t, 2H, H9)	
		3,14 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,3, H4a)	
		3,30 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,3, H4b) 3,80 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H7a) 3,90 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H7b)	
5g <sup>b</sup>		3,60 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H4a),	26,3 (C7), 43,6 (C4), 91,6 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 113,0 (CN), 122,7 (q, <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ), 126,8, 128,9, 129,0, 131,9 (C- Ar), 155,3 (C3), 163,1 (C=O)
		3,76 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H4b),	
		3,93 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7a)	
		4,03 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7b),	
		7,43-7,53 (m, 3H, H-Ar), 7,69-7,73 (m, 2H, H-Ar)	

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

Tabela 9. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos 1-cianoacetilpirazol 5-8 (Cont.).

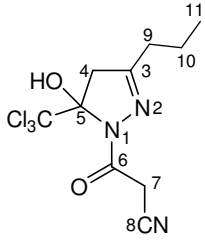
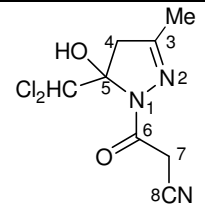
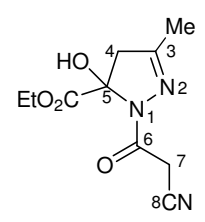
Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz)				
5i <sup>b</sup>		1,28 (d, 3H, $J = 7,5$ , Me)	9,8 (Me), 26,2 (C7), 48,4 (C4), 90,1 (q, $^2J = 34$ , C5), 113,0 (CN), 122,9 (q, $^1J = 287$ , CF <sub>3</sub> ), 152,1 (C3), 163,7 (C=O)				
		3,49 (qd, 1H, $^3J = 2$ , $^3J = 7,5$ H4)					
		3,82 (d, 1H, $^2J = 19,4$ , H7a)					
		3,91 (d, 1H, $^3J = 2$ , H7b)					
		5,60 (s, 1H, OH)					
6,96 (d, 1H, $^3J = 2$ , H3)							
5j <sup>b</sup>		1,38-1,53 (m, 2H, CH <sub>2</sub> )	23,5 (C4), 26,0 (C9), 26,2 (C5,6), 27,6 (C7), 52,8 (C3a), 92,5 (q, $^2J = 34$ , C3), 113,3 (CN), 123,6 (q, $^1J = 287$ , CF <sub>3</sub> ), 163,0 (C7a), 163,3 (C=O)				
		1,53-1,77 (m, 2H, CH <sub>2</sub> )					
		1,97-2,13 (m, 2H, CH <sub>2</sub> )					
		2,24-2,34 (m, 1H, CH)					
		2,63-2,72 (m, 1H, CH)					
		3,12 (dd, 1H, $^2J = 6$ , $^2J = 12$ , H3a), 3,82 (d, 2H, H9a), 3,93 (d, 2H, H9b), 5,50 (s, 1H, OH)					
6a <sup>c</sup>		3,38 (dd, 1H, $^2J = 20,0$ , $^3J = 1,6$ , H4a), 3,70 (dd, 1H, $^2J = 20,0$ , $^3J$ $= 1,6$ , H4b), 3,90 (s, 2H, H7), 6,50 (s, 1H, OH), 7,16 (d, 1H, $^3J = 1,6$ , H3)	23,9 (C7), 48,9 (C4), 97,6 (C5), 100,1 (CCl <sub>3</sub> ), 115,3 (CN), 152,1 (C3), 160,8 (C=O)				
		6b <sup>b</sup>		2,10 (s, 3H, Me), 3,32 (d, 1H, $^2J$ $= 19,1$ , H4a), 3,54 (d, 1H, $^2J =$ 19,1, H4b), 3,83 (d, 1H, $^2J =$ 19,1, H7a), 3,88 (d, 1H, $^2J =$ 19,1, H7b), 6,64 (s, 1H, OH)	15,7 (Me), 26,8 (C7), 50,1 (C4), 101,5 (C5), 102,6 (CCl <sub>3</sub> ), 113,3 (CN), 159,0 (C3), 164,1 (C=O)		
				6c <sup>b</sup>		1,21 (t, 3H, Me), 2,41 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,30 (d, 1H, $^2J = 19,1$ , H4a), 3,56 (d, 1H, $^2J = 19,1$ , H4b), 3,83 (d, 1H, $^2J = 19,1$ , H7a), 3,92 (d, 1H, $^2J = 19,1$ , H7b), 6,63 (s, 1H, OH)	10,1 (C10), 23,4 (C9), 26,8 (C7), 48,6 (C4), 101,7 (C5), 103,0 (CCl <sub>3</sub> ), 113,3 (CN), 163,3 (C3), 164,3 (C=O)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

**Tabela 9.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos 1-cianoacetilpirazol **5-8** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HH}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz)
<b>6d<sup>b</sup></b>		1,00 (t, 3H, H11), 1,56-1,77 (m, 2H, H10), 2,37 (t, 2H, H9), 3,29 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,1, H4a), 3,56 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,1, H4b), 3,87 (s, 2H, H7), 6,65 (s, 1H, OH)	13,6 (C11), 19,2 (C10), 26,8 (C7), 31,8 (C9), 48,8 (C4), 101,2 (C5), 102,6 (CCl <sub>3</sub> ), 113,2 (CN), 162,2 (C3), 164,2 (C=O)
<b>7b<sup>b</sup></b>		2,10 (s, 3H, Me), 3,04 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,1, H4a), 3,53 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,1, H4b), 3,81 (s, 2H, H7), 4,75 (s, 1H, OH), 6,51 (s, 1H, CHCl <sub>2</sub> )	15,8 (Me), 25,7 (C7), 46,6 (C4), 72,3 (C5), 96,0 (CHCl <sub>2</sub> ), 113,4 (CN), 157,7 (C3), 161,6 (C=O)
<b>8b<sup>b</sup></b>		1,31 (t, 3H, Me), 2,10 (s, 3H, Me), 3,00 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H4a), 3,26 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H4b), 3,75 (d, 1H, J = 18,8, H7a), 3,82 (d, 1H, J = 18,6, H7b), 4,32 (q, 2H, CH <sub>2</sub> )	13,9 (C12), 15,6 (C9), 25,1 (C7), 49,7 (C4), 63,4 (CH <sub>2</sub> ), 87,8 (C5), 113,7 (CN), 156,1 (C3), 159,8 (C6), 169,1 (C=O)

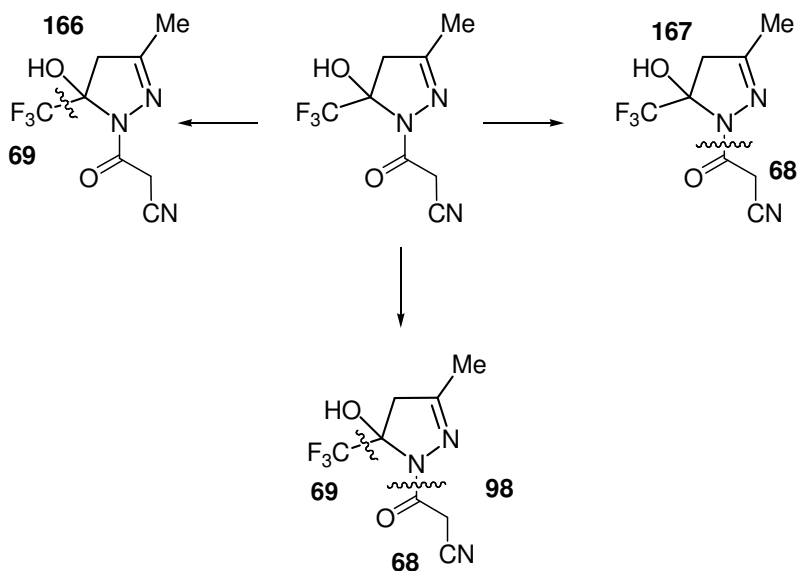
<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

## 2.4. Dados de Espectrometria de Massas

Os 4,5-diidropirazóis **5-8** apresentam espectros de massas com fragmentação semelhante, os quais estão demonstrados na **Figura 11**, para o composto **5b**. Nesta figura é possível observar que o composto **5b** apresentou: (i) a perda de um fragmento de m/z 69, correspondente ao grupo CF<sub>3</sub>; (ii) a perda de um fragmento m/z 68, correspondente ao grupo COCH<sub>2</sub>CN e (iii) a perda de dois fragmentos, de m/z 68 e m/z 69, correspondentes aos grupos COCH<sub>2</sub>CN e CF<sub>3</sub>, respectivamente. Através dos dados apresentados na **Tabela 10**, foi possível observar que a série de 4,5-diidropirazóis segue o mesmo padrão de fragmentação do composto **5b** (**Figura 11**) e as principais fragmentações estão relacionadas às quebras entre as ligações N1-CO e C5-CF<sub>3</sub>.



**Figura 11.** Padrão de fragmentação do 4,5-diidropirazol **5b**.

**Tabela 10.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **5-8** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [ <i>m/z</i> (%)]
<b>5a</b>	221 (M <sup>+</sup> , 5), 152 (25), 85 (100), 69 (25)
<b>5b</b>	235 (M <sup>+</sup> , 10), 166 (25), 99 (100), 69 (15), 68 (14)
<b>5c</b>	249 (M <sup>+</sup> , 10), 180 (20), 113 (100)
<b>5f</b>	291 (M <sup>+</sup> , 10), 235 (57), 192 (50), 155 (100), 85 (40), 68 (67)
<b>5g</b>	297 (M <sup>+</sup> , 10), 230 (5), 161 (100), 77 (25)
<b>5i</b>	236 (MH <sup>+</sup> , 7), 166 (40), 99 (100), 69 (30)
<b>5j</b>	275 (M <sup>+</sup> , 10), 206 (80), 139 (100), 81 (5), 68 (45)
<b>6a</b>	153 (MH <sup>+</sup> - CCl <sub>3</sub> , 5), 117 (4), 99 (69), 71 (100)
<b>6b</b>	166 (M <sup>+</sup> - CCl <sub>3</sub> , 25), 99 (100), 83 (12), 68 (25)
<b>6c</b>	180 (M - CCl <sub>3</sub> , 30), 125 (5), 113 (100), 97 (11), 68 (11)
<b>6d</b>	194 (M <sup>+</sup> - CCl <sub>3</sub> , 34), 167 (5), 113 (100), 71 (30)
<b>7b</b>	249 (M <sup>+</sup> , 1), 166 (68), 99 (100), 68 (18)
<b>8b</b>	166 (M <sup>+</sup> - CO <sub>2</sub> Et, 30), 99 (100)

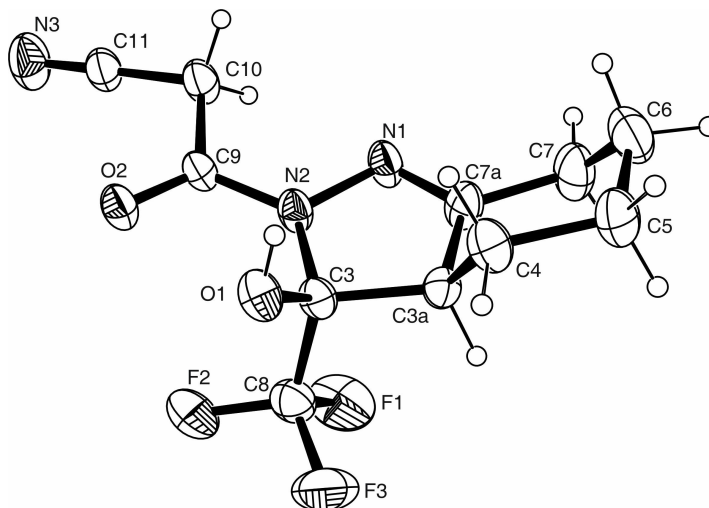
<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.



## 2.5. Dados de Difractometria de Raios-X

A estrutura do composto **5j** também foi comprovada através do experimento de difração de raios-X (**Figura 12**) [75]. Com base neste experimento foi possível observar que o grupo hidroxila está *cis* ao grupo metileno. Embora fosse esperada a formação de dois pares de diastereoisômeros, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  deste composto mostraram que apenas um dos pares foi obtido. Cálculos semi-empíricos AM1 [76] para o composto **5j** demonstraram que o par diastereoisomérico *3R3aS/3S3aR* é  $1,12 \text{ kcal.mol}^{-1}$  mais estável que o outro par diastereoisomérico *3S3aS/3R3aR*. Estes dados são similares aos já descritos na literatura em estudos cristalográficos de compostos análogos [74b]. A diferença de energia encontrada entre os dois pares de diastereoisômeros indica uma preferência superior a 90% para a formação do composto *cis*.

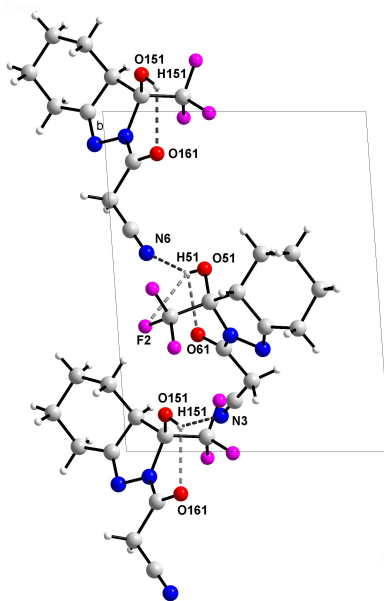
O composto **5j** apresenta duas moléculas independentes na unidade assimétrica. A **Figura 12** apresenta apenas uma molécula do composto **5j** para melhor compreensão. No composto **5j** há duas ligações de hidrogênio intramolecular O(51)-H(51)...O(61) e O(51)-H(51)...F(2) (**Figura 13**). A distância O(51)...O(61) é de  $2,831 \text{ \AA}$ , a distância de ligação e H(51)...O(61) é de  $2,459 \text{ \AA}$  e o ângulo de ligação O(51)-H(51)...O(61) é de  $112^\circ$ . A distância para O(51)...F(2) é de  $2,813 \text{ \AA}$ , H(51)...F(2) de  $2,459 \text{ \AA}$  e o ângulo para O(51)-H(51)...F(2) é  $110^\circ$ . Neste mesmo composto também existe uma ligação de hidrogênio intermolecular O(51)-H(51)...N(6). A distância O(51)...N(6) é de  $2,844 \text{ \AA}$ , a distância de ligação H(51)...N(6) é de  $2,154 \text{ \AA}$  e o ângulo de ligação O(51)-H(51)...N(6) é de  $151^\circ$  (-x, 1-y, 1-z). A outra molécula independente, que está na mesma cela unitária possui as mesmas interações do composto **5j**, mas com comprimentos de ligação, ângulos de ligação e operação de simetria diferentes (**Tabela 11**).



**Figura 12.** ORTEP [75] obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do 1-cianoacetil-3-trifluormetil-3,3a,4,5,6,7-hexaidro-3-hidróxi-benzo[3,4]-pirazol **5j**.

**Tabela 11.** Ligação de Hidrogênio na Estrutura **5j** [Å], °.

<i>Composto</i>	<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>	<i>Operação de Simetria</i>
<b>5j</b>	O(51)-H(51)... N(6)	0.761	2.154	2.844	151	-x, -y+1, -z+1
	O(51)-H(51)...O(61)	0.761	2.459	2.831	112	
	O(51)-H(51)...F(2)	0.761	2.459	2.813	110	
	O(151)-H(151)...O(161)	0.868	2.269	2.825	122	
	O(151)-H(151)...N(3)	0.868	2.138	2.879	143	-x, -y, -z+1



**Figura 13.** Visão de uma parte da estrutura cristalina do composto **5j**, mostrando a formação de uma ligação de hidrogênio ao longo do plano [1 0 0].

Os compostos **5a** e **5f** também foram identificados através de experimentos de difração de raios-X e seus ORTEPs estão no **Anexo 3**. Os compostos **5a** e **5j** apresentam duas moléculas independentes na cela unitária.

## 2.6. Síntese dos 4,5-Diidropirazóis 5-8 em meio Líquido Iônico

O desenvolvimento de novas metodologias mais limpas e eficazes tem se tornado indispensável, principalmente quando levamos em consideração os princípios da Química Verde. Desta forma, nosso grupo de pesquisa tem utilizado líquidos iônicos como meio reacional alternativo aos solventes moleculares convencionais. Embora a reação para obtenção dos compostos **5-8** seja realizada em água, um solvente não tóxico, esta também foi testada em [BMIM]BF<sub>4</sub>, a fim de estudarmos a influência deste solvente como meio reacional em reações de ciclocondensação.

Em um primeiro momento, foram testadas algumas condições para determinar qual a melhor para a obtenção dos compostos **5-8**, utilizando a enona **1b** como padrão (**Tabela 12**). Inicialmente, a reação foi testada sem o uso de

catalisador e a temperatura ambiente, em 2 horas o material de partida foi totalmente convertido no produto. Também foi testado o uso de HCl em quantidade catalítica, nas mesmas condições, e o tempo de reação foi reduzido pela metade. Quando a temperatura foi elevada para 50°C, foi observada uma redução ainda maior no tempo reacional, pois em 10 min a reação já estava terminada e esta, então, foi a condição mais adequada para a obtenção do composto **5b**. Quando a reação foi estendida para as enonas **2-4** foi observado que o tempo de reação de 10 min não era suficiente para total conversão do material de partida. Então, o tempo reacional para estes substratos foi aumentado e 25 min foram suficientes para os derivados trifluormetil substituídos, enquanto que para as enonas **6-8**, foram necessários 180 min para a reação estar completada. Em nenhuma das condições testadas foi observada a formação do 3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol **9b**.

**Tabela 12.** Condições reacionais testadas para a obtenção do composto **5b** em [BMIM]BF<sub>4</sub><sup>\*</sup>.

Entrada	Tempo (min)	T (°C)	Ácido	Rendimento (%)
1	120	t.a.	-	75
2	60	t.a.	HCl	77
3	10	50	HCl	89

\* [BMIM]BF<sub>4</sub> : enona **5b** – 1:1

Os 4,5-diidropirazóis **5-8** foram isolados inicialmente com éter etílico, porém, os rendimentos obtidos eram muito baixos (<50%). Então, foram feitos testes de solubilidade para o [BMIM]BF<sub>4</sub> e foi observado que a mistura diclorometano/água foi a ideal. Nesta mistura, a fase aquosa continha o [BMIM]BF<sub>4</sub> e a fase orgânica continha os produtos **5-8**. Após a separação das fases, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e os 4,5-diidropirazóis **5-8** foram obtidos em bons rendimentos e de forma pura, sem a necessidade de purificação posterior.

A **Tabela 13** mostra o tempo de reação necessário para a conversão de cada enona e os respectivos rendimentos, que foram similares ou superiores quando comparados ao dos produtos obtidos pelo método convencional.

**Tabela 13.** Tempo de reação e rendimento dos 4,5-diidropirazóis **5-8** sintetizados em [BMIM]BF<sub>4</sub>/HCl.

Produto	Tempo (min)	Método Conv. (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Método Conv.	Produto	Tempo (min)	Método Conv. (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Método Conv.
<b>5a</b>	25	3	80	90	<b>6b</b>	180	8	95	90
<b>5b</b>	10	3	89	80	<b>6c</b>	180	8	90	90
<b>5c</b>	25	3	76	70	<b>6d</b>	180	8	62	80
<b>5g</b>	25	3	67	76	<b>7b</b>	180	8	67	54
<b>5i</b>	25	3	70	70	<b>8b</b>	180	8	80	90
<b>6a</b>	180	8	85	65					

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

Traçando um comparativo entre o método convencional, onde foi utilizado água como solvente, e o método em que foi utilizado [BMIM]BF<sub>4</sub> pode se observar que o líquido iônico levou a diminuição do tempo de reação consideravelmente, uma vez que para o composto **5b** houve uma diminuição de 3 horas para 25 minutos. O aumento na velocidade desta reação pode ser atribuído a diminuição da energia de ativação na etapa lenta da reação, promovido pelo uso do líquido iônico. Este fato pode ser esperado para reações como as de condensação, as quais envolvem complexos ativados (altamente polar ou com carga concentrada) que se tornam mais estáveis neste meio [72].

### 3. Desidratação do 4,5-Diidropirazol **5b**

#### 3.1. Síntese e Caracterização

A possibilidade de desidratação dos 4,5-diidropirazóis **5** para obtenção dos 1-cianoacetilpirazóis aromáticos, também foi investigada. A **Tabela 14** mostra as condições utilizadas na tentativa de obter os produtos desidratados. Para avaliar qual seria a melhor condição foi utilizado o composto **5b**.

**Tabela 14.** Condições reacionais utilizadas para a desidratação dos 4,5-diidropirazóis.

Entrada	Tempo (h)	T (°C)	Solvente	Ácido/Base	Produto	Rendimento (%)
1	16	50	EtOH	Piperidina	<b>9b</b>	5
2	1	Refluxo	Benzeno	SOCl <sub>2</sub> /Piridina	<b>9b</b>	45
3	4	50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AcOH	<b>5b</b>	68

Quando **5b** foi submetido a aquecimento (50°C) em ácido acético e utilizando diclorometano como solvente, somente o material de partida foi recuperado. Em outra tentativa, utilizando cloreto de tionila, piridina e benzeno como solvente, foi observada a formação de 5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol (**9b**) como único produto. O NH-pirazol **9b** também foi obtido de forma pura, sem a necessidade de purificação posterior o que foi assegurado pela sua análise elementar, listada na **Tabela 15**.

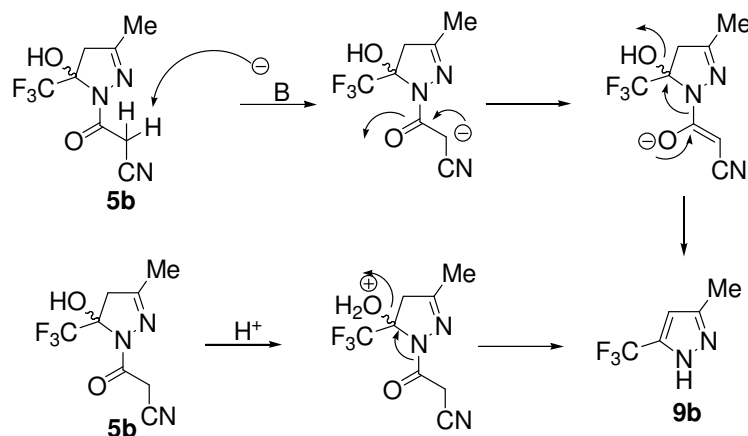
**Tabela 15.** Pontos de fusão, Índices de refração, Rendimentos e Análise Elementar do NH-pirazol **9b**.

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
<b>9b</b>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	89-90	75	40.01	3.36	18.66
	150,10			40.36	3.15	18.33

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

### 3.2. Mecanismo da Reação

A formação do NH-pirazol **9b** ocorreu através de desidratação e eliminação do cátion acil, como mostrado no **Esquema 47**. Também foram utilizadas condições básicas para a desidratação do composto **5b**, contudo, estas levaram a formação de carbânion e eliminação via ceteno, fornecendo o NH-pirazol (**Esquema 50**).



### Esquema 50

Então, foi possível concluir que, para estes compostos, a condição reacional que utiliza ácido acético foi muito suave, enquanto que a que usou cloreto de tionila foi drástica, embora esta última condição já tenha sido aplicada para desidratação de outras 2-pirazolininas com sucesso [11q].

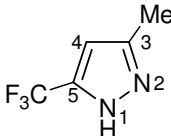
### 3.3. Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

O NH-pirazol **9b** apresentou sinais característicos no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para os hidrogênios do grupo metila na forma de um singlete, com deslocamento químico em 2,33 ppm. O hidrogênio vinílico (H4) está representado como um singlete, com deslocamento químico em 6,30 ppm. O sinal referente ao NH apresentou um singlete largo na região de 12,89 ppm.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C mostrou como sinais característicos dos NH-pirazóis trifluormetil substituídos o C5 representado na forma de quarteto na região de 142,8 ppm, com uma constante de acoplamento de 34 Hz e o carbono do grupamento CF<sub>3</sub> em 121,5 ppm, na forma de um quarteto com constante de acoplamento de aproximadamente 287 Hz.

Os dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos NH-pirazol **9b** estão listados na **Tabela 16**.

**Tabela 16.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do NH-pirazol **9b**.

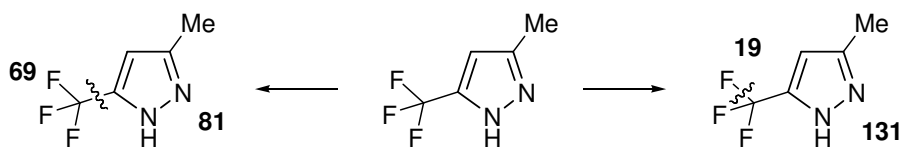
Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C, δ (ppm), J <sub>CF</sub> (Hz)
<b>9b<sup>b</sup></b>		2,33 (s, 3H, Me), 6,30 (s, 1H, H4), 12,89 (s, 1H, NH)	10,3 (Me), 102,8 (C4), 121,5 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 141,4 (C3), 142,8 (q, <sup>2</sup> J = 34, C5)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

### 3.4. Dados de Espectrometria de Massas

O NH-pirazol **9b** apresentou espectro de massa com fragmentos característicos, conforme ilustrado na **Figura 14**. Nesta figura é possível observar que o NH-pirazol **9b** apresentou: (i) a perda de um fragmento de  $m/z = 69$ , correspondente ao grupo CF<sub>3</sub> e (ii) a perda de um fragmento de  $m/z = 19$ , referente a um átomo de flúor. Assim, com base nos dados apresentados na **Tabela 17**, foi possível observar que as principais fragmentações estão relacionadas à quebra das ligações CF<sub>3</sub>-C5 e C-F.

**Figura 14.** Fragmentação do NH-pirazol **9b**.**Tabela 17.** Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto **9b** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [ $m/z$ (%)]
<b>9b</b>	150 (M <sup>+</sup> , 100), 131 (45), 101 (40), 81 (40), 51 (22)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.



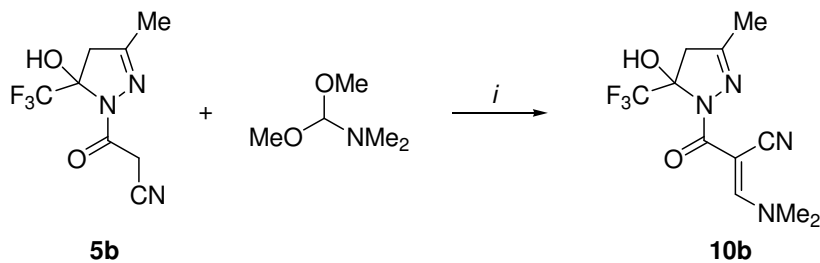
## 4. Cianoenamino-4,5-diidropirazol 10b

### 4.1. Síntese e Caracterização

Os 4,5-diidropirazóis sintetizados neste trabalho também se mostraram importantes precursores, uma vez que possuem centros reativos passíveis de sofrer reação e levar a obtenção de novos compostos polifuncionalizados.

Reações de condensação com dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) e compostos carbonílicos para a síntese de enamionas já são bem conhecidas [77]. Esta reação ocorre através da condensação do carbono- $\alpha$  do composto carbonílico com o DMFDMA, como mostrado no **Esquema 51**.

Então, foi testada a reação entre o composto **5b** e dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA). Em um primeiro momento, foram testadas as condições reacionais a fim de determinar qual seria a melhor e esta foi realizada sem uso de solvente, em uma temperatura de 50°C, durante 2 horas, levando a formação do produto esperado e total consumo do material de partida. A mesma também foi testada em tempo menor, mas não houve total conversão do composto **5b** no produto **10b**. O produto foi isolado através da evaporação do excesso de DMFDMA utilizando pressão reduzida. O composto **10b** foi obtido na forma de sólido cristalino, o qual foi analisado por difração de raios-X, confirmando a configuração *E* (**Figura 88**).



*i*: 50°C, 2 h (100%).

**Esquema 51**

Na **Tabela 18** está listada a melhor condição para obtenção da cianoenaminona **10b**.

**Tabela 18.** Condição reacional para obtenção do composto **10b**.

Reagentes	Relação Molar	Condições	Rendimento	Produto
		Reacionais	(%)	
<b>5b</b> + DMFDMA	1 : 1,2	50°C, 2 h	<b>100</b>	<b>10b</b>

Em nosso laboratório para a síntese de enaminonas tem sido utilizado um procedimento adaptado da literatura que envolve a utilização de refluxo de tolueno, trifluorboroeterato como catalisador e tempo de reação de 24 horas, contudo, para a síntese do composto **10b** não foi necessário o uso deste solvente e nem de catalisador, o que torna o processo mais ambientalmente correto.

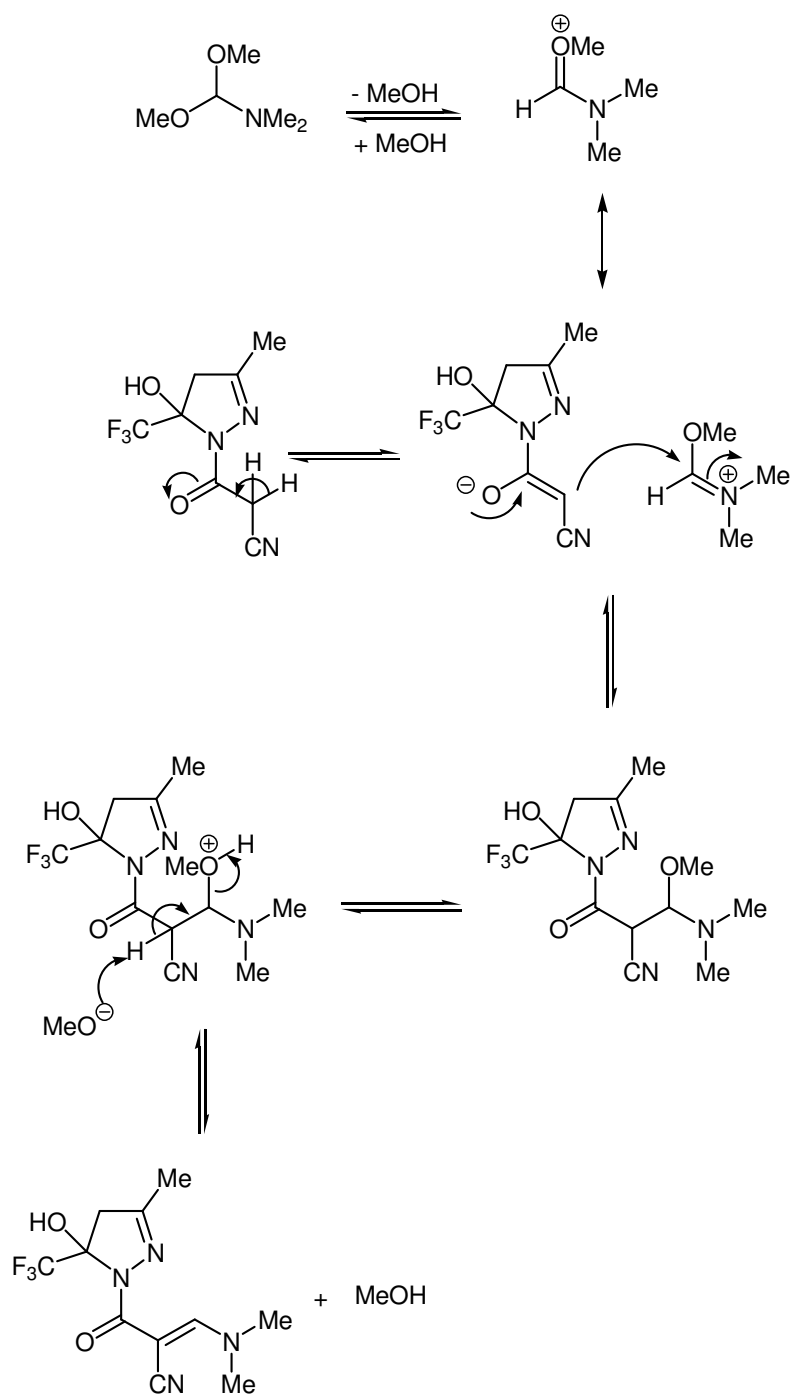
Na **Tabela 19** estão listados as constantes físicas e o rendimento do composto **10b**.

**Tabela 19.** Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar do Composto **10b**.

Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
<b>10b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	170-173°C	100	45.52	4.51	19.30
	290,24			45.22	4.17	19.01

#### 4.2. Mecanismo da Reação

Uma proposta de mecanismo para a reação de condensação entre o 4,5-diidropirazol **5b** e DMFDMA está descrito no **Esquema 52**. Inicialmente, ocorre a formação de um enolato no cianoacetil-4,5-diidropirazol, o qual ataca a espécie reativa do DMFDMA. Após este ataque, há a captura de um hidrogênio ácido e posterior eliminação de uma molécula de metanol, levando a formação de uma dupla ligação carbono-carbono.



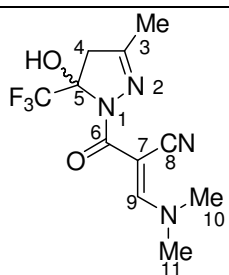
Esquema 52

### 4.3. Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou sinal característico para o hidrogênio vinílico que foi identificado como um singlete com deslocamento químico em 7,77 ppm. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  também pode ser observado dois singletos largos referentes às duas metilas ligadas ao nitrogênio em 3,23 e 3,45 ppm. Portanto, nas condições utilizadas para registrar os espectros, os sinais relativos as duas metilas estavam separados, isto é, não equivalentes, devido ao impedimento parcial da rotação em torno da ligação C- $\beta$  – NMe<sub>2</sub> em relativo à escala de tempo do equipamento de RMN [78]. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostrou os sinais característicos de carbonila de amida em 167,8 ppm. O carbono do CF<sub>3</sub> apresentou um quarteto característico, com deslocamento em 117 ppm e constante de acoplamento de 286 Hz.

Os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **10b** estão listados na **Tabela 20**.

**Tabela 20.** Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **10b**.

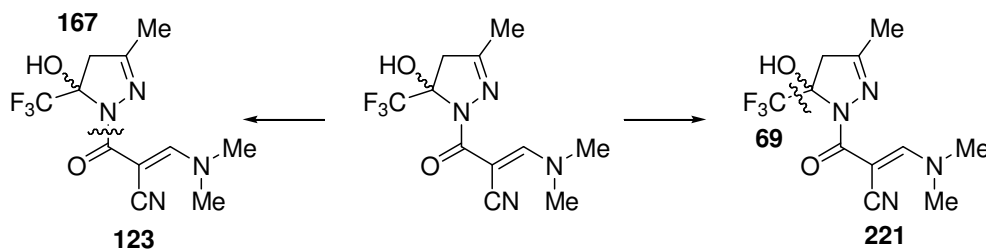
Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{CF}}$ (Hz)
<b>10b<sup>b</sup></b>		2,09 (s, 3H, Me), 3,02 (d, 1H, $^2J = 19,0$ , H4a), 3,24 (d, 1H, $^2J = 19,0$ , H4b), 3,23 (s, 3H, NMe), 3,45 (s, 3H, NMe), 7,77 (s, 1H, H9)	15,3 (Me), 38,3 (C4), 46,5 (C10), 47,7 (C11), 72,3 (C7), 91,8 (q, $^2J = 34$ , C5), 117,6 (CN), 122,8 (q, $^1J = 286$ , CF <sub>3</sub> ), 152,4 (C9), 158,2 (C3), 168,3 (C=O)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$ ) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

#### 4.4. Dados de Espectrometria de Massas

O composto **10b** apresentou espectro de massa com fragmentos característicos, conforme ilustrado na **Figura 15**. Nesta figura é possível observar que o composto **10b** apresentou: (i) a perda de um fragmento de  $m/z = 123$ , correspondente ao grupo cianoenaminona e (ii) a perda de um fragmento de  $m/z = 69$ , referente ao grupo  $CF_3$ . Assim, com base nos dados apresentados na **Tabela 21**, foi possível observar que as principais fragmentações estão relacionadas à quebra das ligações  $C=O/NN$  e  $CF_3-C5$ .



**Figura 15.** Fragmentação do composto **10b**.

**Tabela 21.** Principais fragmentos ionizados obtidos para o composto **10b** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [ $m/z$ (%)]
<b>10b</b>	290 ( $M^+$ , 5), 221 (1), 179 (3), 123 (100), 80 (10)

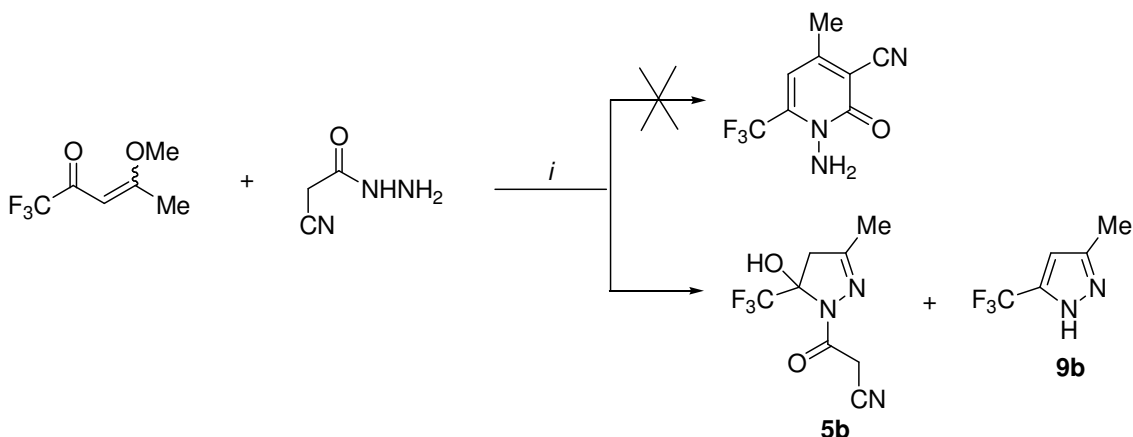
<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

## 5. 1- Benzilidenopirid-2-onas 11

### 5.1. Síntese e Caracterização

A síntese de 2-piridonas tem sido bastante explorada através da reação entre a cianoacetidrazida e compostos 1,3-dicarbonílicos ou nitrilas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A metodologia utilizada para esta reação consiste em refluxo de etanol, contendo quantidade catalítica de piperidina ou trietilamina, em um período de 3-4 horas. Em continuidade aos objetivos deste trabalho, foi testada, então, a reação entre a cianoacetidrazida e  $\beta$ -alcóxivinil trialometil cetonas, uma vez que esta ainda não foi descrita na literatura.

Inicialmente, a reação foi testada em refluxo de etanol, utilizando piperidina como catalisador, nas mesmas condições descritas na literatura para outros substratos 1,3-dieletrofílicos (**Esquema 53**). No entanto, a formação da 2-piridona não foi observada e o produto obtido foi o 3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol **9b**. Quando a reação foi realizada a temperatura ambiente houve formação de mistura dos produtos **9b** e **5b**, em uma proporção de 3:1. A utilização de bases mais fortes, como o KOH, também não proporcionou nenhuma vantagem, uma vez que o produto esperado também não foi obtido (**Tabela 22**). Então, pode-se concluir que a reação entre a cianoacetidrazida e as enonas trifluormetiladas, independente da condição utilizada, é regioespecífica, sendo observada apenas a formação de pirazóis e seu análogo, 4,5-diidropirazol, e nenhum traço do outro produto, a 2-piridona.

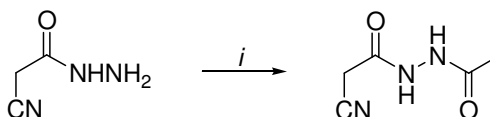


**Esquema 53**

**Tabela 22.** Condições reacionais testadas para a obtenção de 2-piridonas a partir da reação entre o composto **1b** e cianoacetoidrazida.

Entrada	Tempo (h)	Solvente	T (°C)	Base	Relação Molar dos Produtos <b>5b:9b</b>	Rendimento (%)
1	16	EtOH	t.a.	KOH	0:1	30
2	16	EtOH	t.a.	Piperidina	1:3	20
3	16	EtOH	refluxo	Piperidina	0:1	5

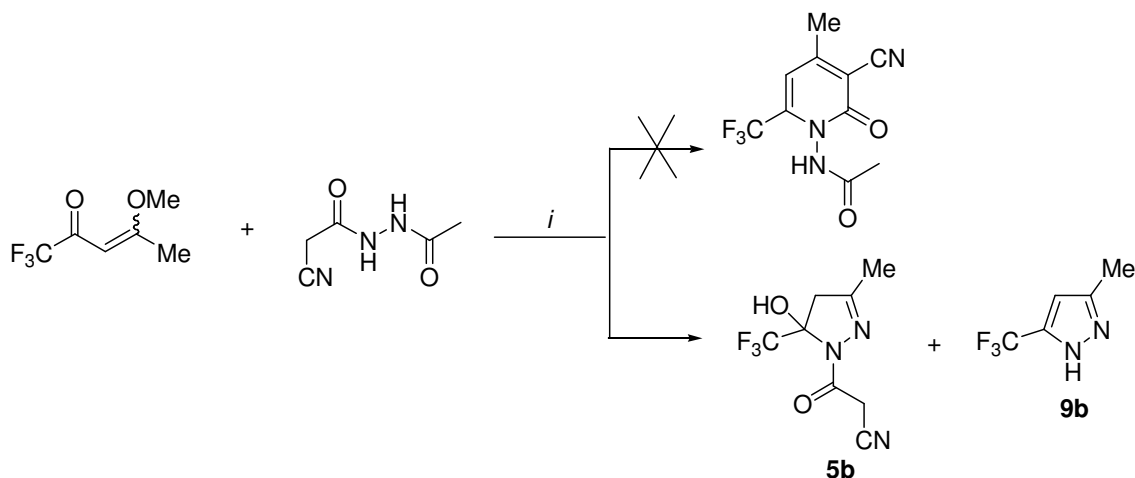
Em um segundo momento, a cianoacetoidrazida foi submetida a uma reação de proteção, com objetivo de bloquear um dos nitrogênios nucleofílicos desta molécula. A hidrazida foi refluxada em acetato de etila durante 16 horas e levou a formação do composto acilado, conforme mostrado no **Esquema 54**.



*i*: AcOEt, refluxo, 16 h (100 %)

### Esquema 54

Então, foi testada a reação entre a cianoacetoidrazida acilada e a enona **1b** e as condições reacionais estão listadas na **Tabela 23**. A utilização deste substrato em todas as condições levou a formação de um único produto, o 3-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol **9b**. Durante a reação ocorreu a desproteção da cianoacetoidrazida, e a mesma voltou a ter os dois nitrogênios nucleofílicos, os quais reagiram regioespecificamente com a enona **1b**, fornecendo novamente um pirazol como produto (**Esquema 55**).



*i*: Et<sub>3</sub>N ou Piperidina ou KOH, refluxo ou t.a., EtOH, 16 h.

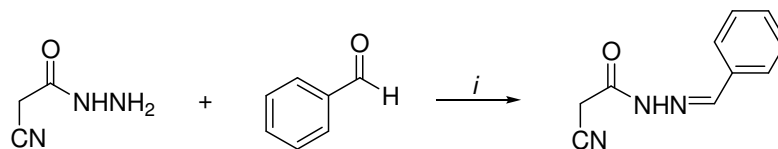
### Esquema 55

**Tabela 23.** Condições reacionais testadas para obtenção de 2-piridonas a partir da reação entre o composto **1b** e acilcianoacetimidazida.

Entrada	Base	Temperatura (°C)	Relação Molar dos Produtos <b>5b:9b</b>	Rendimento (%)
<b>1</b>	KOH	t.a.	5:1	14
<b>2</b>	Piperidina	0° - t.a.	1:2	51
<b>3</b>	Piperidina	-78 - t.a.	1:3	40
<b>4</b>	Et <sub>3</sub> N	refluxo	0:1	34

Como o grupamento acil foi facilmente removido durante a reação, outro grupo protetor foi utilizado. A outra reação de proteção consistiu em transformar a cianoacetimidazida em hidrazona, através de uma reação com benzaldeído, em etanol, a temperatura ambiente, durante um período de 4 horas. O isolamento do substrato foi através de filtração e o mesmo foi obtido com ótimos rendimentos (96%) (**Esquema 56**).





*i*: EtOH, t.a., 4 h (96%)

### Esquema 56

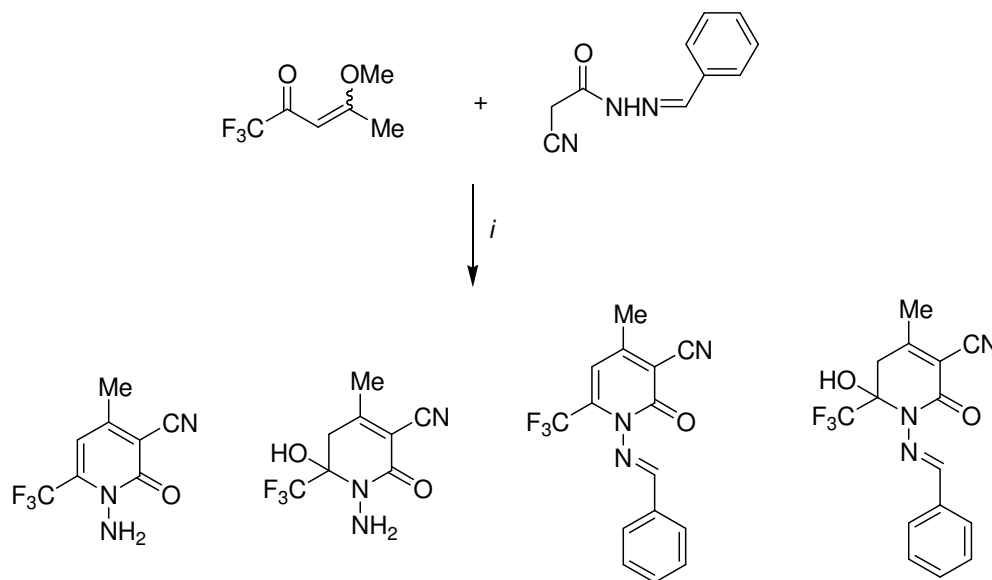
Benzilidenocianoacetidrazida foi submetida a diferentes condições reacionais com a enona **1b**, as quais estão listadas na **Tabela 24**. Em nenhuma das condições testadas foi observada a formação de 2-piridonas e de derivados pirazolínicos. O material de partida foi recuperado junto a subprodutos que não puderam ser identificados nem por RMN de  $^1\text{H}$  e nem por espectros de massas.

**Tabela 24.** Condições reacionais testadas para a obtenção de 2-piridona a partir da reação entre a benzilidenocianoacetidrazida e a enona **1b**.

Entrada	Base	Temperatura (°C)	Entrada	Base	Temperatura (°C)
1	Piperidina	t.a.	4	Et <sub>3</sub> N	refluxo
2	Piperidina	refluxo	5 <sup>a</sup>	Et <sub>3</sub> N	t.a.
3	Et <sub>3</sub> N	t.a.	6	KOH	t.a.

<sup>a</sup> reação sem solvente.

Tendo em vista que nenhuma das condições utilizadas havia sido bem sucedida, o solvente etanol foi substituído por [BMIM]BF<sub>4</sub>, uma vez que este já tinha mostrado bons resultados para reações de ciclocondensação. Inicialmente, a reação foi testada em [BMIM]BF<sub>4</sub> a temperatura ambiente e contendo quantidade catalítica de Et<sub>3</sub>N. A cianoacetidrazida escolhida para este teste foi a protegida na forma de hidrazona, a qual se mostrou um importante substrato uma vez que não levou a formação de derivados pirazolínicos (**Esquema 57**).



*i*: Et<sub>3</sub>N, t.a., 24 h, [BMIM]BF<sub>4</sub>.

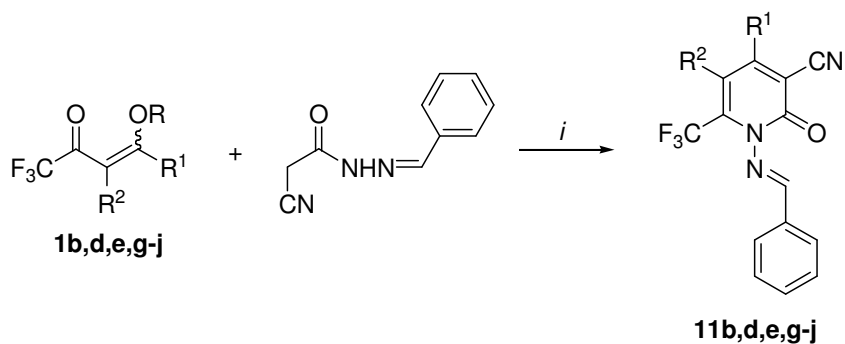
### Esquema 57

Através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de massas foi observada a total conversão da enona **1b** em 2-piridona, em apenas 5 horas de reação. Contudo, não houve seletividade na formação do produto e foram identificados quatro derivados diferentes, na forma protegida e desprotegida e na forma não desidratada e desidratada, além de subprodutos não determinados. Em uma tentativa de obter um único produto, foram testadas algumas condições de desidratação/desproteção em meio ácido (**Tabela 25**). Em um primeiro momento, a mistura foi refluxada em ácido acético durante 16 horas, porém não foi observada nenhuma mudança no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Como o ácido acético não se mostrou eficaz, este foi substituído por refluxo de clorofórmio contendo ácido clorídrico. Esta condição reacional levou a desidratação de parte da mistura, porém não foi o suficiente para realizar a desproteção da 2-piridona. A última condição testada foi refluxo de clorofórmio contendo ácido sulfúrico, a qual levou a decomposição total da mistura, resultando em benzaldeído como único produto. Portanto, em nenhuma das condições reacionais utilizadas foi obtido sucesso, uma vez que não foi isolado o produto de interesse.

**Tabela 25.** Condições reacionais utilizadas para a desidratação/desproteção da mistura de 2-piridonas.

Entrada	Ácido	Solvente	Temperatura (°C)
1	Ácido acético	-	refluxo
2	HCl	CHCl <sub>3</sub>	refluxo
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	refluxo

O uso de [BMIM]BF<sub>4</sub> não garantiu a formação de um único produto, entretanto foi observado que quando este foi utilizado como meio reacional ocorreu a reação para obtenção das 2-piridonas. Então, foi utilizado outro ácido de Lewis, além do [BMIM]BF<sub>4</sub>, o trifluorboroeterato (BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>), a temperatura ambiente, durante 24 horas (**Esquema 58**). Nesta condição reacional foi observada a formação de um único produto, no entanto 24 horas não foram suficientes para a conversão total da enona **1b**. O tempo de reação foi aumentado gradativamente, em vários testes, e estes demonstraram que a máxima conversão possível foi após 48 horas, resultando em uma mistura de 6:1 do produto em relação ao material de partida. A reação também foi realizada com aquecimento, mas este levou a formação de subprodutos não identificados. Quando a reação foi estendida para outras enonas, foi observado que cada uma possuía uma quantidade específica de BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, as quais estão listadas na **Tabela 26**.



*i*: Et<sub>3</sub>N, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, [BMIM]BF<sub>4</sub>, t.a., 24-48 h (42-80%).

1,11	<b>b</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>
<b>R</b>	Me	Me	Me	Me	Me	Et	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	Me	Pr	Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	Me	

### Esquema 58

**Tabela 26.** Condições reacionais para obtenção da série de 2-piridonas **11b,d,e,g-j**.

Enona <sup>a</sup>	Reagentes				Tempo (h)	Rendimento (%)	Produto
	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub> (mmol)	Hidrazona (mmol)	[BMIM]BF <sub>4</sub> (mmol)	Et <sub>3</sub> N (mmol)			
<b>1b</b>	0,6	1,6	3,0	1,0	48	50	<b>11b</b>
<b>1d</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	30	47	<b>11d</b>
<b>1e</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	27	42	<b>11e</b>
<b>1g</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	24	80	<b>11g</b>
<b>1h</b>	-	1,2	2,4	0,7	24	70	<b>11h</b>
<b>1i</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	24	73	<b>11i</b>
<b>1j</b>	1,2	1,2	2,4	0,7	27	63	<b>11j</b>

<sup>a</sup> Quantidade utilizadas da enona: 1,0 mmol.

As 2-piridonas **11b,d,e,g-j** foram isoladas com uma mistura de diclorometano/água ácida e, após, o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. Como foi utilizado excesso de hidrazona e esta não é solúvel em água, os compostos necessitaram ser purificados. Em um primeiro momento, os compostos foram recristalizados em hexano, contudo este método não foi eficaz na

separação do material de partida dos produtos. Então, os compostos foram purificados em coluna cromatográfica, onde foi utilizado como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Na **Tabela 27** estão listados as constantes físicas e o rendimento dos compostos **11b,d,e,g-j**.

**Tabela 27.** Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar das 2-Piridonas **11b,d,e,g-j**.

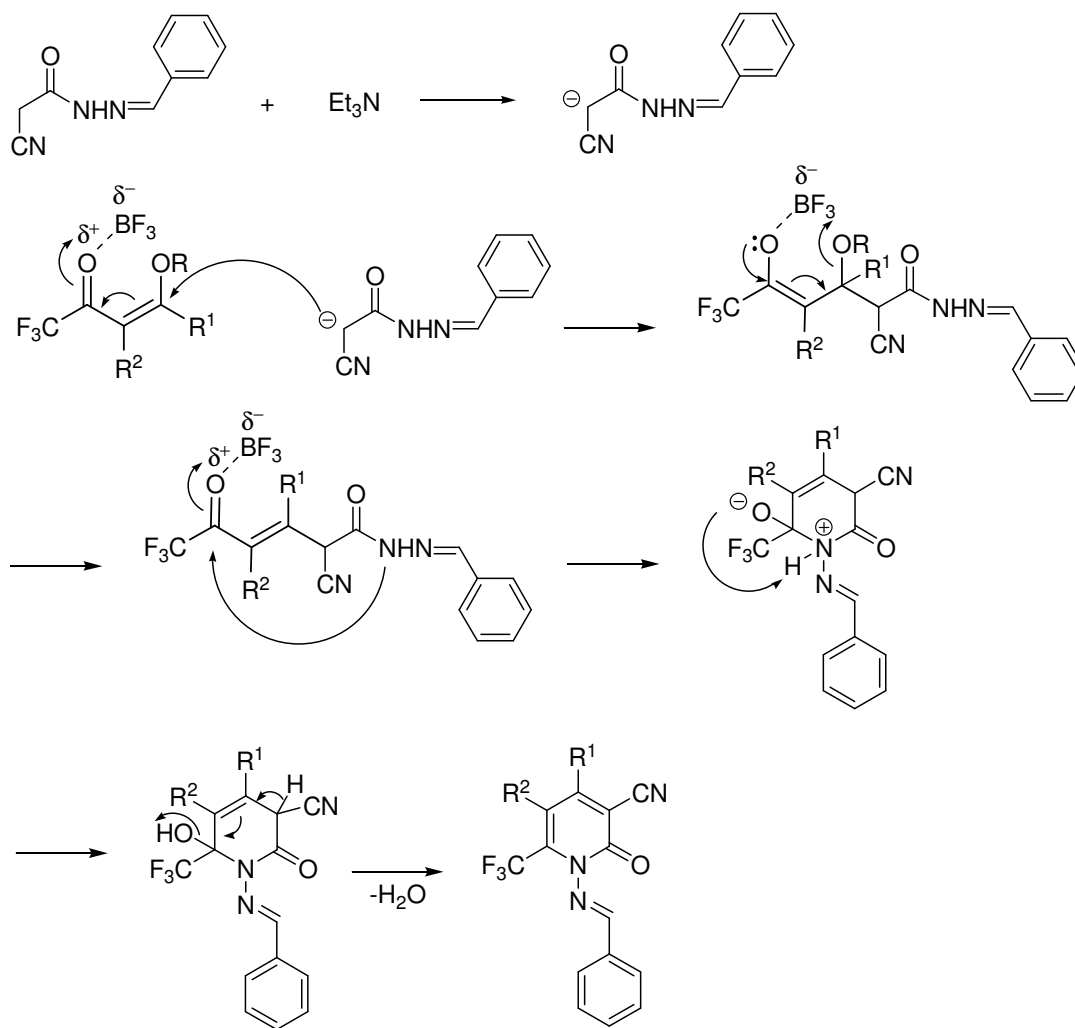
Comp.	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C) Experimental	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
<b>11b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	154-156	50	59.02	3.30	13.77
	305,25			59.40	3.42	13.39
<b>11d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	óleo	47	61.26	4.23	12.61
	333,31			61.54	4.17	12.27
<b>11e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	98-100	42	62.24	4.64	12.10
	347,33			62.05	4.83	12.40
<b>11g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	198-201	80	65.40	3.29	11.44
	367,32			65.41	3.41	11.23
<b>11h</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	213-215	70	66.14	3.70	11.02
	381,35			66.03	4.09	10.70
<b>11i</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	147-151	73	59.02	3.30	13.77
	305,25			58.97	3.60	13.65
<b>11j</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	176-179	63	62.61	4.09	12.17
	345,32			62.63	4.31	11.82

<sup>a</sup> Rendimento do produto após purificação em coluna cromatográfica.

## 5.2. Mecanismo da Reação

Uma proposta de mecanismo para a reação de ciclocondensação entre a benzilidenocianoacetidrazida e as enonas **1b,d,e,g-j** está descrito no **Esquema 59**. Na primeira etapa da reação ocorre a remoção do hidrogênio ácido do metileno da cianoacetidrazida pela trietilamina levando a formação de um carbânion. Esta espécie nucleofílica ataca o carbono-β da enona, deslocando a ressonância em

direção a carbonila e, quando a mesma retorna, há a eliminação do grupamento OR. Na etapa seguinte, o nitrogênio  $sp^3$  da cianoacetimidazida ataca a carbonila da enona e, após uma reação de desidratação, tem-se a formação da 2-piridona.

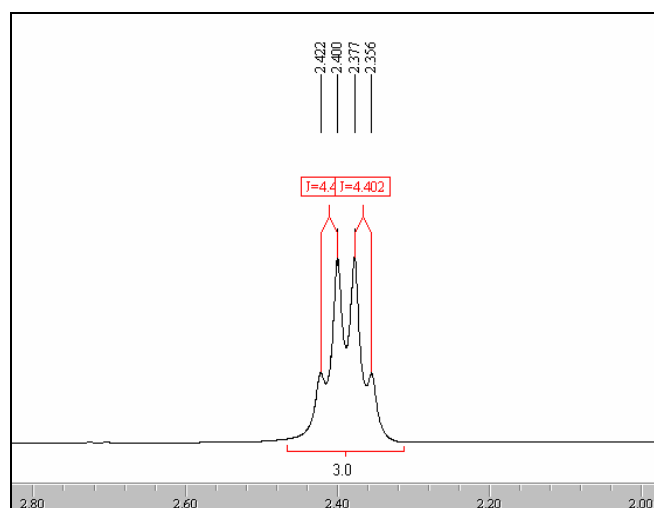


**Esquema 59**

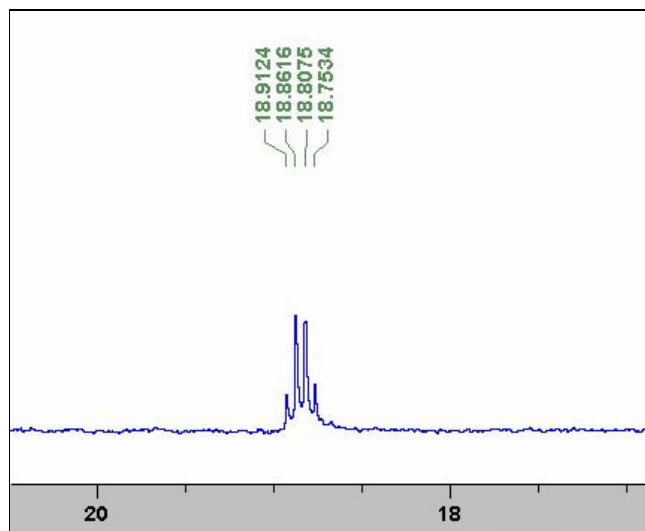
### 5.3. Dados de RMN $^1H$ e $^{13}C$

As 2-piridonas **11b,d,e,g-j** apresentaram sinais característicos no espectro de RMN de  $^1H$  para o hidrogênio vinílico do benzilideno, representado na forma de um singlete, com deslocamento químico no intervalo entre 8,83 – 9,28 ppm. O H5 vinílico dos compostos **11b,d,e,g,h** também apresentou um singlete com

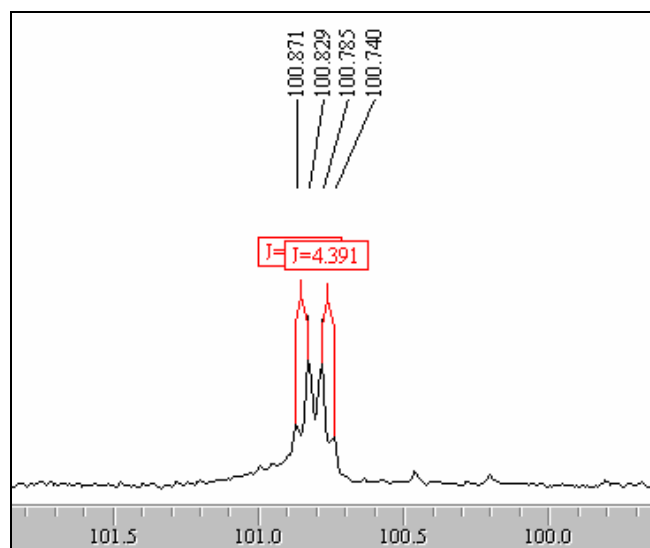
deslocamento químico na faixa de 6,41 – 6,91 ppm. Os hidrogênios referentes ao grupo fenila foram identificados como multipletos e com deslocamento químico na faixa de 7,47 – 7,91 ppm. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-piridona **11i** foi observado um acoplamento entre os hidrogênios do grupo metil e os átomos de flúor do grupo  $\text{CF}_3$ , ilustrado na **Figura 16**. Este acoplamento está representado na forma de um quarteto, com deslocamento químico de 2,39 ppm e com uma constante de acoplamento de aproximadamente  $^5J = 4.4$  Hz. O espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **11i** também apresentou um quarteto de  $^4J = 5.0$  Hz para o grupamento metila (**Figura 17**). O composto **11j** como também é substituído na posição 5, apresentou um quarteto com deslocamento químico em 24,3 ppm e com constante de acoplamento de  $^4J = 4,4$  Hz para o C3. Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  também apresentaram como sinais característicos das 2-piridonas o C3 na região de 109,0 ppm; os carbonos aromáticos na região de 129 - 131 ppm; o carbono carbonílico (C2) na região de 167,0 ppm e o C4 em 157,0 ppm. O C5 destes compostos, exceto para os compostos **11i** e **11j** apresentou um quarteto característico com deslocamento químico na faixa de 100,0 – 109,7 ppm e com constante de acoplamento de  $^3J = 5$  Hz (**Figura 18**).



**Figura 16.** Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  referente ao grupo metil do composto **11i**, na região de 2.20-2.30 ppm.



**Figura 17.** Sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  referente ao grupo metil do composto **11i**, na região de 19 ppm.

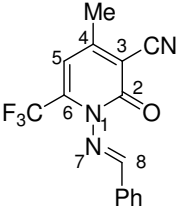
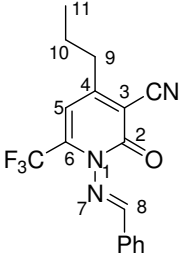
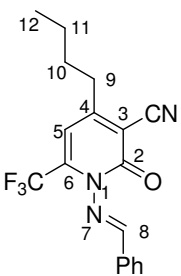
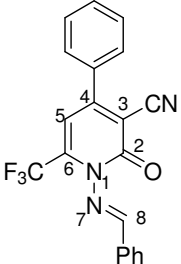
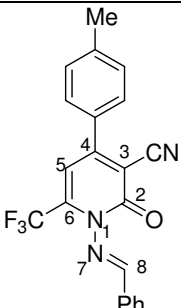


**Figura 18.** Ampliação da região entre 100,0 - 101,5 ppm do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , referente ao sinal do C5 do composto **11e**.

Os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos 1-benzilidenopirid-2-onas **11** estão listados na **Tabela 28**.



Tabela 28. Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das 2-piridonas **11b,d,e,g-j**.

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HF}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz)
<b>11b<sup>b</sup></b>		2.56 (s, 3H, Me), 6.69 (s, 1H, H5), 7.47-7.57 (m, 3H, Ar-H), 7.84-7.86 (m, 2H, Ar-H), 9.18 (m, 1H, H8)	21.4 (Me), 107.6 (q, $^3J = 5,4$ , C5), 109.3 (C3), 113.6 (CN), 118.9 (q, $J = 286$ , CF <sub>3</sub> ), 129.1, 129.3, 131.9, 133.1 (C-Ar), 137.2 (q, $^2J = 34$ , C6), 156.7 (C4), 157.0 (C8), 167.6 (C=O)
<b>11d<sup>b</sup></b>		1.06 (t, 3H, Me), 1.76 (sex, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.79 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.68 (s, 1H, H5), 7.47-7.57 (m, 3H, H-Ar), 7.84-7.87 (m, 2H, H-Ar), 9.20 (s, 1H, H8)	13.7 (C11), 22.6 (C10), 37.1 (C9), 106.6 (q, $^3J = 5,4$ , C5), 109.2 (C3), 113.6 (CN), 119.1 (q, $J = 286$ , CF <sub>3</sub> ), 129.0, 129.3, 132.2, 133.1 (C-Ar), 137.6 (q, $^2J = 34$ , C6), 157.0 (C4), 161.1 (C8), 167.4 (C=O)
<b>11e<sup>b</sup></b>		0.90-0.97 (t, 3H, Me), 1.36-1.47 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.63-1.71 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.81-2.88 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.41 (s, 1H, H5), 7.52-7.58 (m, 3H, H-Ar), 7.86-7.90 (m, 2H, H-Ar), 8.90 (s, 1H, H8)	13.6 (CH <sub>3</sub> ), 22.3 (C11), 29.4 (C10), 33.4 (C9), 99.2 (C3), 100.8 (q, $^3J = 5,4$ , C5), 112.4 (CN), 120.8 (q, $^1J = 286$ , CF <sub>3</sub> ), 129.1, 129.4, 131.5, 133.5 (C-Ar), 144.2 (q, $^2J = 34$ , C6), 157.3 (C4), 157.6 (C8), 169.9 (C=O)
<b>11g<sup>b</sup></b>		6.91 (s, 1H, H5), 7.51-7.69 (m, 8H, Ar-H), 7.87-7.91 (m, 2H, Ar-H), 9.28 (s, 1H, H8)	106.8 (q, $^3J = 5,4$ , C5), 114,4 (C3), 114.9 (CN), 118.9 (q, $^1J = 276$ , CF <sub>3</sub> ), 128.1, 129.0, 129.2, 129.3, 131.5, 132.0, 133.2, 134.3 (Ar-C), 137.6 (q, $^2J = 34,0$ , C6), 156.8 (C4), 157.4 (C8), 167.6 (C=O)
<b>11h<sup>b</sup></b>		2.46 (s, 1H, Me), 6.89 (s, 1H, H5), 7.50-7.63 (m, 7H, Ar-H), 7.87-7.90 (m, 2H, Ar-H), 9.28 (s, 1H, H8)	21.5 (Me), 106.3 (C3), 106.7 (q, $^3J = 5,7$ , C5), 114.5 (CN), 119.1 (q, $^1J = 286$ , CF <sub>3</sub> ), 125.5, 126.8, 128.1, 129.0, 129.2, 130.0, 131.4, 132.1, 133.1 (C-Ar), 137.5 (q, $^2J = 34,0$ , C6), 156.7 (C4), 157.6 (C8), 167.3 (C=O)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 28.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das 2-piridonas **11b,d,e,g-j** (Cont.).

Comp.	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HF}$ (Hz)	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz)
<b>11i</b> <sup>b</sup>		2,39 (q, 3H, <sup>5</sup> J = 4,4, Me), 7,45-7,58 (m, 3H, H-Ar), 7,69 (s, 1H, H4), 7,85-7,88 (m, 2H, H-Ar), 8,89 (s, 1H, H8)	18,8 (q, <sup>4</sup> J = 5,0, Me), 109,7 (C5), 116,1 (CN), 114,0 (C3), 120,2 (q, <sup>1</sup> J = 274, CF <sub>3</sub> ), 129,1, 129,4, 131,8, 133,3 (C-Ar), 135,9 (q, <sup>2</sup> J = 32,7, C6), 149,6 (C4), 155,3 (C8), 169,4 (C=O)
<b>11j</b> <sup>b</sup>		1,74-1,79 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1,82- 1,88 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,72 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,88 (t, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,47-7,51 (m, 2H, H-Ar), 7,56-7,61 (m, 1H, H-Ar), 7,86-7,88 (m, 2H, H-Ar), 8,83 (s, 1H, H8)	20,9 (C5), 21,3 (C6), 24,3 (q, <sup>4</sup> J = 4,4, C3), 28,3 (C4), 100,3 (C7), 112,0 (C2a), 113,0 (CN), 121,5 (q, <sup>1</sup> J = 278, CF <sub>3</sub> ), 128,1, 129,0, 129,4, 131,5, 133,3 (C-Ar), 142,6 (q, <sup>2</sup> J = 35, C2), 153,3 (C6a), 156 (C10), 170,1 (C=O)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para <sup>1</sup>H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para <sup>1</sup>H). Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para <sup>13</sup>C).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

#### 5.4. Dados de Espectrometria de Massas

Ao contrário da série de 4,5-diidropirazóis **5-8** e seus derivados **9b** e **10b**, a série de benzilidenopirid-2-onas **11** não foi identificada pelo método de ionização por impacto de elétrons. Contudo, o método de ionização química se mostrou uma importante ferramenta para a determinação da estrutura destes compostos (**Tabela 29**).

As 2-piridonas não apresentaram um padrão de fragmentação para todos os compostos sintetizados e foi observado que os produtos **11b,d,j** puderam ser identificados apenas pela ionização química positiva, enquanto que os produtos **11e,g-i** foram identificados pela ionização química negativa.

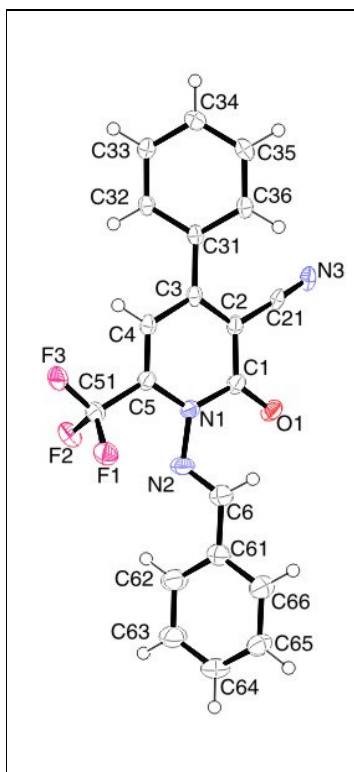
**Tabela 29.** Principais fragmentos obtidos por ionização química positiva e negativa para os compostos **11b,d,e,g-j**.

Comp.	MS <sup>a</sup> [ <i>m/z</i> (%)]
<b>11b</b>	334 (M <sup>+</sup> + C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> , 7), 306 (MH <sup>+</sup> , 63), 243 (14), 203 (28), 104 (100)
<b>11d</b>	334 (MH <sup>+</sup> , 2), 259 (14), 231 (57), 104 (100)
<b>11e</b>	392 (M <sup>+</sup> + CH <sub>5</sub> <sup>+</sup> + C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup> , 14), 374 (MH <sup>+</sup> + CH <sub>5</sub> , 29), 332 (100), 273 (40), 236 (91), 196 (25)
<b>11g</b>	367 (M <sup>+</sup> , 100), 297 (5)
<b>11h</b>	381 (M <sup>+</sup> , 3), 285 (100)
<b>11i</b>	306 (MH <sup>+</sup> , 1), 264 (5), 202 (100)
<b>11j</b>	419 (M <sup>+</sup> + CH <sub>5</sub> <sup>+</sup> + 2C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup> , 21), 392 (M <sup>+</sup> + CH <sub>5</sub> <sup>+</sup> + C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup> , 100), 243 (29), 104 (38)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

## 5.5. Dados de Difratometria de Raios-X

A configuração da ligação dupla nos compostos **11b,d,e,g-j** foi estabelecida com base no experimento de difração de raios-X do composto **11g**. Conforme mostrado na **Figura 19**, o grupo benzilideno [C(6)-C(61-66)] está localizado *trans*, em relação ao anel da amino piridona [N(2)-N(1)]. Em trabalhos anteriormente publicados, nos quais são apresentados sistemas similares ao benzilideno, não foram determinadas as configurações das duplas ligações. O composto **11g** apresenta duas unidades assimétricas na cela unitária e está solvatado por uma molécula de água.



**Figura 19.** ORTEP [75] obtido a partir da difração de raios-x do monocristal do (*E*)-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-4-fenil-6-trifluormetil-1*H*-pirid-2-ona (**11g**).

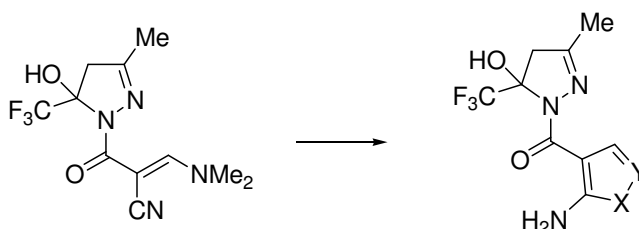
## IV. CONCLUSÕES

Considerando os resultados apresentados neste trabalho foi possível concluir que:

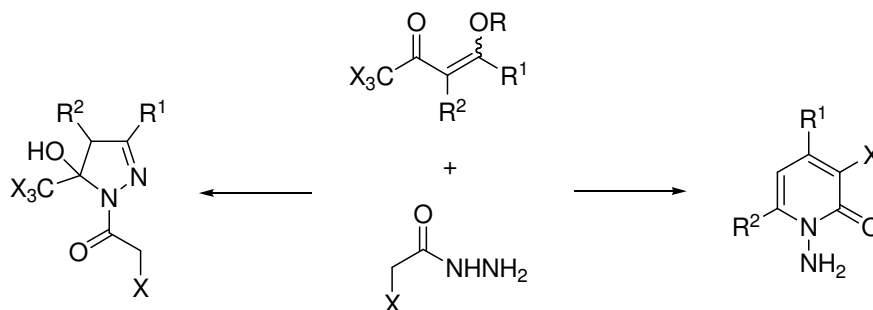
- (i) A reação de ciclocondensação entre  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas e cianoacetidrazida mostrou ser um bom método para a síntese regioespecífica de uma série de 1-cianoacetil-5-halo(etóxi)metil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis, em bons rendimentos.
- (ii) A utilização do líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub> como meio reacional para a síntese dos 1-cianoacetil-5-halo(etóxi)metil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis se mostrou eficaz, uma vez que levou a uma grande redução do tempo de reação quando comparado com o tempo necessário pelo método convencional, onde foi utilizado água como solvente.
- (iii) A reação de ciclocondensação entre benzilideno-cianoacetidrazida e  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas foi um método viável para a obtenção regioespecífica de 2-piridonas trifluormetilsustituídas, em rendimentos moderados. A série de benzilideno-2-piridonas **11** sintetizados neste trabalho ainda não foi descrita na literatura.
- (iv) O líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub> foi fundamental para a síntese das 2-piridonas, uma vez que estes compostos não foram obtidos na metodologia convencional, onde etanol é utilizado como solvente.
- (v) Com base no experimento de difração de raios-X do composto **11g** foi estabelecido que a ligação dupla no substituinte benzilideno, da série de 2-piridonas **11**, possui configuração *E*.
- (vi) A reatividade das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas foi distinta daquela apresentada pelos compostos 1,3-dicarbonílicos para a reação com cianoacetidrazida. Os compostos 1,3-dicarbonílicos reagem com cianoacetidrazida e levam a obtenção de pirazóis e 2-piridonas, dependendo da condição reacional utilizada, conforme descrito na literatura. Porém, a reação da cianoacetidrazida e  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas levou a formação de 4,5-diidropirazóis e/ou NH-pirazóis nas mesmas condições, sendo necessária a reação de proteção do grupo amino para possibilitar a obtenção das 2-piridonas.

## V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

- (i) Realizar estudos estruturais, como experimentos de difração de raios-X, tanto com os compostos 1-cianoacetil-5-halo(etóxi)metil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis quanto as (*E*)-1-(benzilidenoamino)-3-ciano-6-trifluormetil-5-alkil-1*H*-pirid-2-ona.
- (ii) Sintetizar novos heterociclos a partir da reação de ciclocondensação entre o composto **10b** e diferentes dinucleófilos e avaliar diferentes metodologias, como, por exemplo, a que emprega líquidos iônicos como meio reacional.



- (iii) Derivatizar a função nitrila e o carbono 6, das 1-(benzilidenoamino)-3-ciano-6-trifluormetil-5-alkil-1*H*-pirid-2-ona, os quais são passíveis de adição nucleofílica, levando a obtenção de novos compostos trifluormetil substituídos.
- (iv) Desenvolver a síntese de 2-piridonas para outras hidrazidas substituídas, tais como nitroacetoidrazida e carboxietilacetoidrazida, entre outros.



R = alkil; R<sup>1</sup> = H, alkil, aril, heteroaril

R<sup>2</sup> = H, alkil; X = CO<sub>2</sub>Et, NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COMe, NH<sub>2</sub>, Me

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Equipamentos

#### 1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; 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  $\pm 0,01$  ppm.

## **1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM**

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

## **1.3. Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR.

## **1.4. Índice de Refração**

Os índices de refração foram obtidos em um equipamento de refração. O equipamento foi calibrado utilizando água como referência.

## **1.5. Análise Elementar**

As análises elementares para os compostos **5-11** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo

## **1.6. Difractometria de Raios-X [75]**

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, instalado no Departamento de Química da UFSM.



### 1.7. Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1) [76]

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.52 (2002) do *HyperChem*. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for  $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Os cálculos foram realizados em uma Workstation Dell Precision 670, Intel (R) Xeon (TM) CPU 2.80 GHz/2.79 GHz.

## 2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [79].

## 3. Técnicas de Síntese

### 3.1. Procedimento geral para a síntese das $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas

As enonas **1-4** foram obtidas através da acilação de enol éteres ou acetais conforme descrito nas ref. [1d-e,8a].

### 3.2. Procedimento geral para a síntese do [BMIM]BF<sub>4</sub>

O líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub> foi sintetizado conforme descrito na literatura por Wasserscheid [15a,b].

### 3.3. Procedimento para a síntese da benzilideno-cianoacetoidrazida

A uma solução de cianoacetoidrazida (10 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado o benzaldeído (12 mmol). A mistura foi mantida sob agitação durante 4 horas, a temperatura ambiente. Após este período, o produto foi filtrado e o solvente

remanescente removido sob pressão reduzida. O produto foi obtido em bom rendimento (96%), na sua forma pura e sem necessitar de purificação posterior. Quando necessário, o produto foi recristalizado em etanol.

### **3.4. Procedimento geral para a síntese dos 1-cianoacetil-5-halometil(etóxi)-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 5-8 (Método Convencional)**

Em um balão contendo uma solução de cianoacetoidrazida (1,2 mmol), em água (5 mL) e HCl concentrado (0,1 mL), foi adicionada a enona **1-4** (1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação durante 3-8 horas, a temperatura ambiente. O produto (**5-8**) foi extraído com diclorometano (3 × 5 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi removido em um rota-evaporador sob pressão reduzida. Os 4,5-diidropirazóis foram obtidos na sua forma pura, sem purificação posterior. Quando necessário, os produtos foram recristalizados com hexano/diclorometano.

### **3.5. Procedimento geral para a síntese dos 1-cianoacetil-5-halometil(etóxi)-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 5-8 (em líquido iônico)**

A uma solução de cianoacetoidrazida (1,2 mmol) em [BMIM]BF<sub>4</sub> (1 mmol), contendo HCl conc. (0,1 mL), a temperatura ambiente, foi adicionada a enona **1-4** (1 mmol). A mistura foi agitada a uma temperatura de 50°C durante 30-180 min, dependendo da enona utilizada. O produto (**5-8**) foi extraído com diclorometano (3 × 5 mL), a fase orgânica seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os 4,5-diidropirazóis foram obtidos na sua forma pura, sem purificação posterior. Quando necessário, os produtos foram recristalizados com hexano/diclorometano.

### **3.6. Procedimento geral para a síntese da 2-ciano-1-(5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona 10b**

Em um balão contendo o 4,5-diidropirazol **5b** (1 mmol) foi adicionada a *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (1,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento de 50°C durante 2 horas. Após este período, o excesso de DMFDMA

foi removido sob pressão reduzida. O produto foi obtido na sua forma pura, sem purificação posterior. Quando necessário, os produtos foram recristalizados com hexano/diclorometano.

### 3.7. Procedimento geral para a síntese das 2-piridonas **11b,d,e,g-j**

Em um balão contendo a benzilideno-cianoacetoidrazida (1.2 mmol), foi adicionado [BMIM]BF<sub>4</sub> (1 mmol) e trietilamina (10 mol%). A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, até estar completamente homogeneizada. Após este período, foi gotejada uma mistura contendo a enona **1b,d,e,g-j** e o BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, em uma relação molar específica para cada enona, conforme mostrado na **Tabela 30**. A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, durante um período de 24-48 horas, dependendo do substituinte presente na enona. O produto (**11b,d,e,g-j**) foi extraído com diclorometano (3 × 5 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi removido em um rota-evaporador sob pressão reduzida. Posteriormente, os produtos foram purificados em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 10%).

**Tabela 30.** Condições reacionais para obtenção das 2-piridonas **11b,d,e,g-j**.

Enona <sup>a</sup>	Reagentes				Tempo (h)	Produto
	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (mmol)	Hidrazona (mmol)	[BMIM]BF <sub>4</sub> (mmol)	Et <sub>3</sub> N (mmol)		
<b>1b</b>	0,6	1,6	3,0	1,0	48	<b>11b</b>
<b>1d</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	30	<b>11d</b>
<b>1e</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	27	<b>11e</b>
<b>1g</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	24	<b>11g</b>
<b>1h</b>	-	1,2	2,4	0,7	24	<b>11h</b>
<b>1i</b>	0,6	1,2	2,4	0,7	24	<b>11i</b>
<b>1j</b>	1,2	1,2	2,4	0,7	27	<b>11j</b>

## VII. BIBLIOGRAFIA

- [1] (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vol. 6, pp 235–332. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scrive, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1-8; (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- [2] (a) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55. (b) Xu, J.; Stevenson, J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 1177.
- [3] (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry, **2002**; Vol. 6, pp 52–98; (b) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347; (c) Lednicer, D.; Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley Interscience, **1988**, 2,152; (d) Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
- [4] (a) Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633; (b) Pastelin, G.; Mendez, R.; Kabela, E.; Farah, A. *Life Sci.* **1983**, *33*, 1787; (c) Presti, E. L.; Boggia, R.; Feltrin, A.; Menozzi, G.; Dorigo, P.; Mosti, L. *Farmaco* **1999**, *54*, 465; (d) Dorigo, P.; Fraccarolo, D.; Gaion, R. M.; Santostasi, G.; Borea, P. A.; Floreani, M.; Mosti, L.; Maragno, I. *Gen. Pharm.* **1997**, *28*, 781; (e) Altomare, C.; Cellamare, S.; Summo, L.; Fossa, P.; Mosti, L.; Carotti, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 909; (f) Dollé, V.; Fan, E.; Nguyen, C. H.; Aubertin, A.-M.; Kirn, A.; Andreola, M. L.; Jamieson, G.; Tarrago-Litvak,

- L.; Bisagni, E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4679; (g) Bekhit, A. A.; Baraka, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1405.
- [5] (a) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936; (b) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (c) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27; (d) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron S.; Bauch, J.; Chen, Y.- W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975; (e) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116; (f) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113.
- [6] (a) De Clercq, E. *Farmaco* **1999**, *54*, 26; (b) Parreira, R. L. T.; Abrahao, O.; Galembeck, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243; (c) Anderson, W. K.; Dean, D. C.; Endo, T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1667; (d) Margolin, S. B. US Patent 5,962,478, **1999**; (e) Li, Q.; Mitscher, L. A.; Shen, L. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 231.
- [7] Bondock, S.; Tarhoni, A. E-G.; Fadda A. A. *Arkivoc* **2006**, *ix*, 113.
- [8] (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353; (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.

- Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935. (h) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226 ; Effenberger, F. ; Mauier, R. ; Schonwalder, K. ; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766 ; (i) Hojo, M. ; Masuda, R. ; Kokuryo, Y. ; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.
- [9] Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P. ; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
- [10] (a) 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.; Demello, C. F. *Pharmacol. Biochem. and Beh.* **2001**, *68*, 525; (b) 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**, *45*, 141.
- [11] (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491; (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23; (d) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457; (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505; (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585; (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669; (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261; (j) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353; (l) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646; (m) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669; (n) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 132; (o) Bonacorso,

- H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631; (p) 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; (q) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekenner, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 132; (r) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066; (s) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 233.
- [12] (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293; (d) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, *10*, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689
- [13] Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero J.; *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109
- [14] (a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 337; (b) Li, C. J.; Chan, T. H. *Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley, Chichester, 1997; (c) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis, Concepts and Applications*; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds.; Wiley-VCH; Weinheim, 1996; (d) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 475.
- [15] (a) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773; (b) Wasserscheid, P.; Welton, T.; Eds. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, Stuttgart, **2002**.; (c) Scott, J. L.; MacFarlane, D. R.; Raston, C. L.; Teoh, Ch. M. *Green Chem.* **2000**, *2*, 123; (d) Holbrey, J. D.; Seddon, K. R.; Wareing, R. *Green Chem.* **2000**, *3*, 33; (e) Sheldon. R. *Chem. Commun.* **2002**, 2399; (f) Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. R. L.; Einloft, S.; De Souza, R. F.; Dupont, J. *Polyhedron* **1996**, *7*, 1217; (g) Chauvin, Y.; Olivier-Bourbigou, H.

- Chemtech* **1995**, *26*; (h) Dupont, J.; Suarez, P. A. Z.; De Souza, R. F.; Burrow, R. A.; Kintzinger, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2377; (i) Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; (j) Varma, R. S.; Namboodiri, V. V. *Chem. Commun.* **2001**, 643; (k) Zulficar, F.; Kitazume, T. *Green Chem.* **2000**, *2*, 137; (l) Zulficar F.; Kitazume, T. *Green Chem.* **2000**, *2*, 296; (m) Lee, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2461; (n) Adams, Ch. J.; Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2000**, *2*, 21.
- [16] (a) Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Hammam, A. E. G.; Khallaf, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1541; (b) Elmoghayar, M. R. H.; Elnagdi, M. H.; Ibrahim, M. K. A.; Sallam, M. M. M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2171.
- [17] Elnagdi, M. H.; Elfahham, H. A.; Ghazlan, S. A. S.; Elgemeie, G. E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2667.
- [18] Elmoghayar, M. R. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Elghandour, A. H. H.; Elnagdi, M. H. *Synthesis* **1981**, 635.
- [19] (a) Abdel-Atif, F. M. *Asian J. Chem.* **1993**, *5*, 184; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 124488q; (b) Abdel-Galil, F. M.; Abdel-Motaleb, R. M.; Elnagdi, M. H. *An. Quim., Ser. C* **1988**, *84*, 19; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 75387; (c) El-Wassimy, M. T. M. *Sohag Pure Appl. Sci. Bull.* **1991**, *7*, 1; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 212962v; (d) Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1; (e) Elgemeie, G. E. H.; El-Ezbawy, S. R.; Ramiz, M. M.; Mansour, O. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 645; (f) Mohareb, R. M.; Sherif, S. F.; Gaber, H. M.; Ghabrial, S. S.; Aziz, S. I. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15*, 15.
- [20] Ried, W.; Meyer, A. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2841.
- [21] Balicki, R.; Sobotka, W. *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1989**, *37*, 269.
- [22] Elgemeie, G. H.; Hussain, B. A. W. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 87.
- [23] Elgemeie, G. H.; Elzanate, A. M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2087.
- [24] Soto, J. L.; Seoane, C.; Zamorano, P.; Cuadrado, F. J. *Synthesis* **1981**, 529.
- [25] Elmoghayar, M. R. H.; El-Agamey, A.-G. A.; Nasr, M. Y. A.-S.; Sallam, M. M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1885.
- [26] Latif, F. F. A.; Mekheimer, R.; Ahmed, K. H.; Aleem, T. B. A.; *Pharmazie* **1993**, *48*, 736.
- [27] Elnagdi, M. H.; Al-Najjar, A. A. A.; Amer, S. A. R.; Riad, M.; Elghamry, I. *J. Chem. Research (S)* **1996**, 296.
- [28] Yamada, Y.; Yasuda, H.; Takayama, A. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1185.



- [29] Elgemeie, G. H.; Elghandour, A. H. H.; Ali, H. A.; Abdel-Azzez, H. M. *J. Chem. Research (S)*, **1999**, 6.
- [30] Nawwar, G. A. M.; Allam, Y. A.; Swellem, R. H. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 346.
- [31] Elgemeie, G. H.; Elghandour, A. H.; Elzanate, A. M.; Elaziz, G. W. A. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 253.
- [32] Basyouni, W. M. *Acta Chim. Slov.* **2003**, *50*, 223.
- [33] Abdelrazek, F. M.; Metwally, N. H. *Afinidad* **2003**, *508*, 554.
- [34] Ammar, Y. A.; El-Sharief, A. M. Sh.; Mohamed, Y. A.; Salem, M. A.; Al-Sehemib, A. G.; El-Gaby, M. S. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 975.
- [35] (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
- [36] (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
- [37] (a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29; (b) Zanatta, N.; Scheneider, J. M. F. M.; Scheneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. B.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 6996.
- [38] (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223; (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis*, **2001**, *13*, 1959; (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7005; (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 425; (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249.

- [39] (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220; (b) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765; (c) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384; (d) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037; (e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.
- [40] (a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735; (b) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509; (c) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451; (d) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855; (f) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, *6*, 894; (g) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29; (h) Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991; (i) Bonacorso, H. B.; 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; (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, 809; (k) Bonacorso, H. G., Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A., Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 229; (l) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573; (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N., Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358; (n) Flores, D. C.; Fiss, G.F.; Wbatuba, L.S.; Martins, M.A.P.; Burrow, R.A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349; (o) Bonacorso, H. G.; Wentz,

- A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
- [41] Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
- [42] (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2005**, *126*, 3225.
- [43] Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.
- [44] Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: London, **1996**; Vol. 3, pp 1–75.
- [45] (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199; (b) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
- [46] Song, L.-p.; Qian-li, C.; Shi-zheng, Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107.
- [47] Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
- [48] Bonacorso, H. G.; Lewandrowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.
- [49] Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2005**, 2744.
- [50] Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, *20*, 3079.
- [51] 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.
- [52] (a) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055; (b) Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., Zanatta, N.; de Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares R. P. P; Krettliia, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649.

- [53] Seddon, K.R. In *Molten Salt Chemistry*; Mamantov, G., Marassi, R., Eds.; Reidel Publishing Co.: Dordrecht, The Netherlands, **1987**.
- [54] Oliver-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 419.
- [55] Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263.
- [56] Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [57] Davis Jr., J. H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072.
- [58] Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki, A.; Davis Jr., J. H.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [59] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Schreiner, P.R. *Chem Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [60] (a) Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459; (b) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
- [61] (a) Xiao, Y.; Sanjay, V. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3609; (b) Mali, K.S.; Dutt, G.B.; Mukherjee, T. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 174504.
- [62] Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- [63] (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Ott, M.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5824.
- [64] Marsh, K. N.; Boxall, J.A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.* **2004**, *219*, 93.
- [65] Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 419.
- [66] (a) Ingold, C.K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed; Cornell University Press: Ithaca, **1969**; (b) Hughes; D.E., Ingold; C.K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 244.
- [67] D'Anna, M. M.; Gallo, V.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Romanazzi, G.; Suranna, G. P. *Chem. Commun.* **2002**, 434.
- [68] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G.; Narsaiah, A. V. *Chem.Lett.* **2005**, *34*, 102.
- [69] Gallo, V.; Giardina-Papa, D.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P.; Wang, Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3535.
- [70] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P. F.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.

- [71] (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Gupta, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5873; (b) Legeay, J. C.; Eynde, J. J. V.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1063; (c) Sarada, S. R.; Pathan, M. Y.; Paik, V. V.; Pachmase, P. R.; Jadhav, W. N.; Pawar, R. P. *Arkivoc* **2006**, *xvi*, 43; (d) Xia, C. -G.; Sun, W.; Wang, H. -W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2409; (e) Villemin, D.; Mostefa-Kara, B.; Bar, N.; Choukchou-Braham, N.; Cheikh, N.; Benmeddah, A.; Hazimeh, H.; Ziani-Cherif, C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 558; (f) Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 155; (g) Xie, Y. -Y. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1741; (h) Hou, R. -S.; Wang, H. -M, Tsai, H. -H.; Chen, L. -C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2006**, *53*, 863; (i) Le, Z. -G.; Xu, J. -P.; Rao, H. -Y.; Ying, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1223 ; (j) Palimkar, S. S.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371; (k) Peng, Y.; Song, G.; Huang, F. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 727; (l) Peng J.; Deng Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917; (m) Wang, Z. -T.; Wang, S. C.; Xu, L. W. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 986; (n) Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Jokar, M. *Heterocycles* **2005**, *65*, 767; (o) Joshi, R. A.; Muthukrishnan, M.; More, S. V.; Garud, D. R.; Ramana, C. V.; Joshi, R. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 767; (p) Kitazume, T.; Zulfiqar F.; Tanaka, G. *Green Chem.* **2000**, *2*, 133.
- [72] Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh. Chem.* **2007**, doi: 10.1007/s00706-008-0874-8.
- [73] (a) Tandon, V.; Mishra, A. K.; Chhikara, B. S. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1057; (b) Peng, Y.; Song, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5313; (c) Shaabani, A.; Samadi, S.; Badri, Z.; Rahmati, A.; *Catal. Lett.* **2005**, *104*, 39; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K.; Naidu, J. J. *Synthesis* **2004**, 2376; (e) Hu, Y.; Wei, P.; Huang, H.; Han, S. -Q.; Ouyang, P. -K. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1543; (f) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Bhaishya, G. *Green Chem.* **2003**, *5*, 264; (g) Siddiqui, S. A.; Narkhede U. C.; Palimkar, S. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3539; (h) Zhang, Q.; Shi, F.; Gu, Y.; Yang J.; Deng Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5907; (i) Bazureau, J. P.; Fraga-Dubreuil, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6121; (j) Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465; (k) Shaabani, A.; Rezayan, A. H.; Rahmati, A.; Sharifi, M. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 77; (l) Du, B. -X.; Li, Y.

- L.; Wang, X. -S.; Zhang, M. -M.; Shi, D. -Q.; Tu, S. -J. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 698; (m) Khosropour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Gohrbankhani, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3561; (n) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eshwaraiyah, B.; Anuradha, K. *Green Chem.* **2002**, *4*, 592; (o) Jarikote, D. V.; Siddiqui, S. A.; Rajagopal, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1835; (p) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 60 ; (q) Xia, M.; Lu, Y. -D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *265*, 205; (r) Li, Y. -L.; Zhang, M. -M.; Wang, X. -S.; Shi, Da-Q.; Tu, S. -J.; Wei, X. -Y.; Zong, Z. -M. *J. Chem. Res.* **2005**, 600.
- [74] (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *Spectrosc. Lett.* **1998**, *31*, 621; (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J. *Spectrosc. Lett.* **1997**, *30*, 661;
- [75] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [76] Hypercube Inc., HyperChem 7.01 Package, Greeneswille, Florida, USA, **2002**.
- [77] Elassar, A. A. Z e El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- [78] Lin, Y-I.; Lang, S. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4857.
- [79] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**

## **ANEXO 1**

**Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos Compostos Sintetizados nesta  
Dissertação**

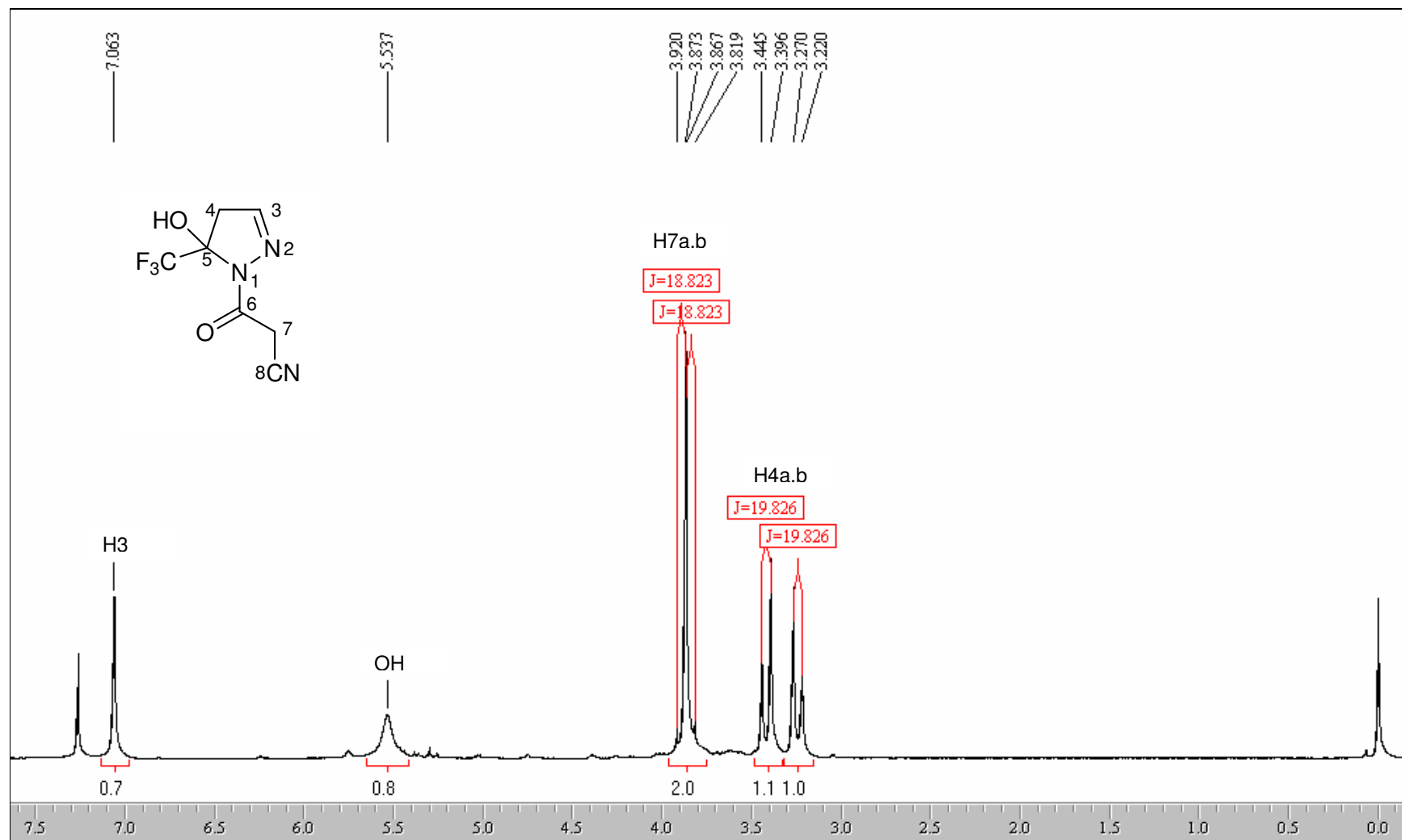


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$ .



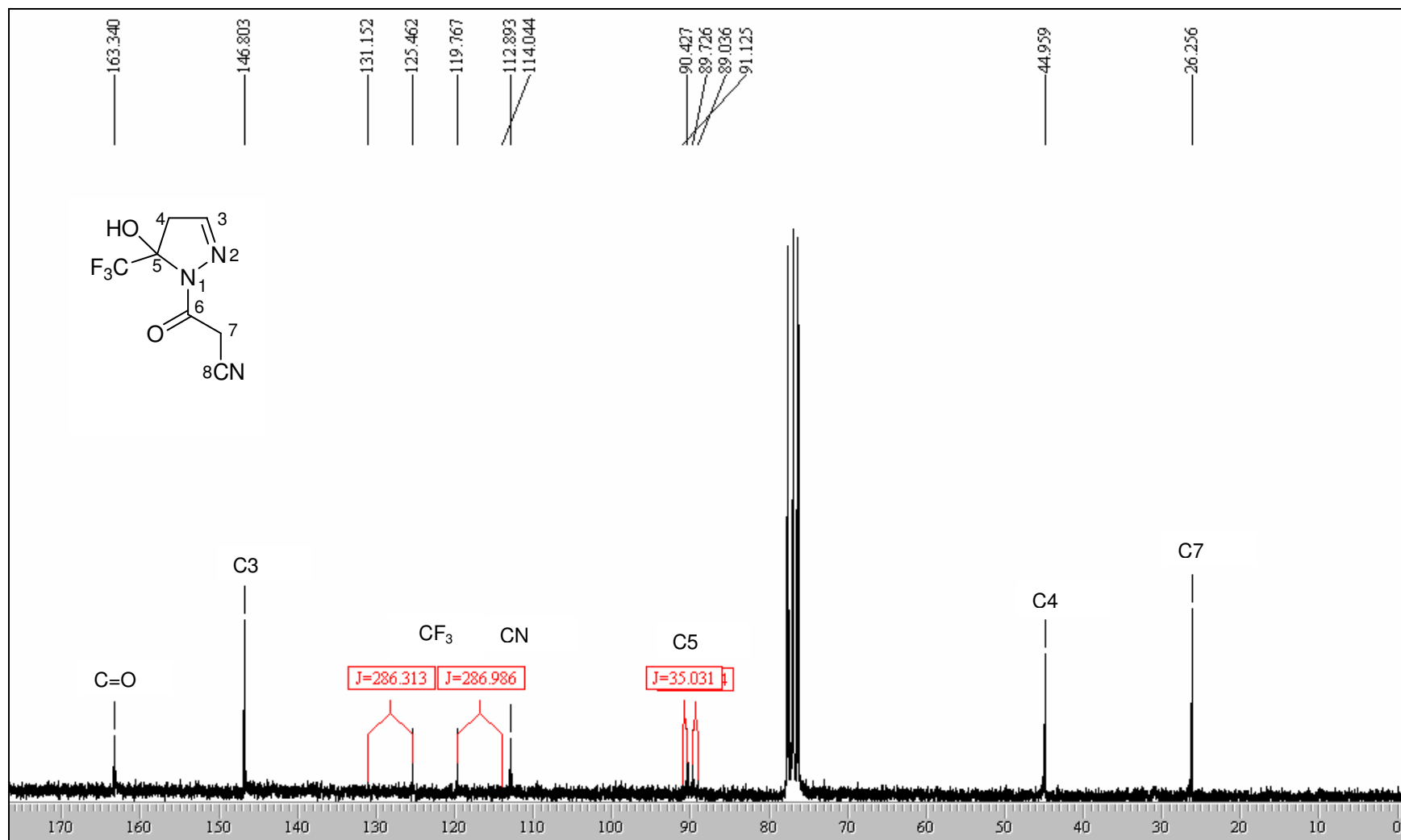


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$ .

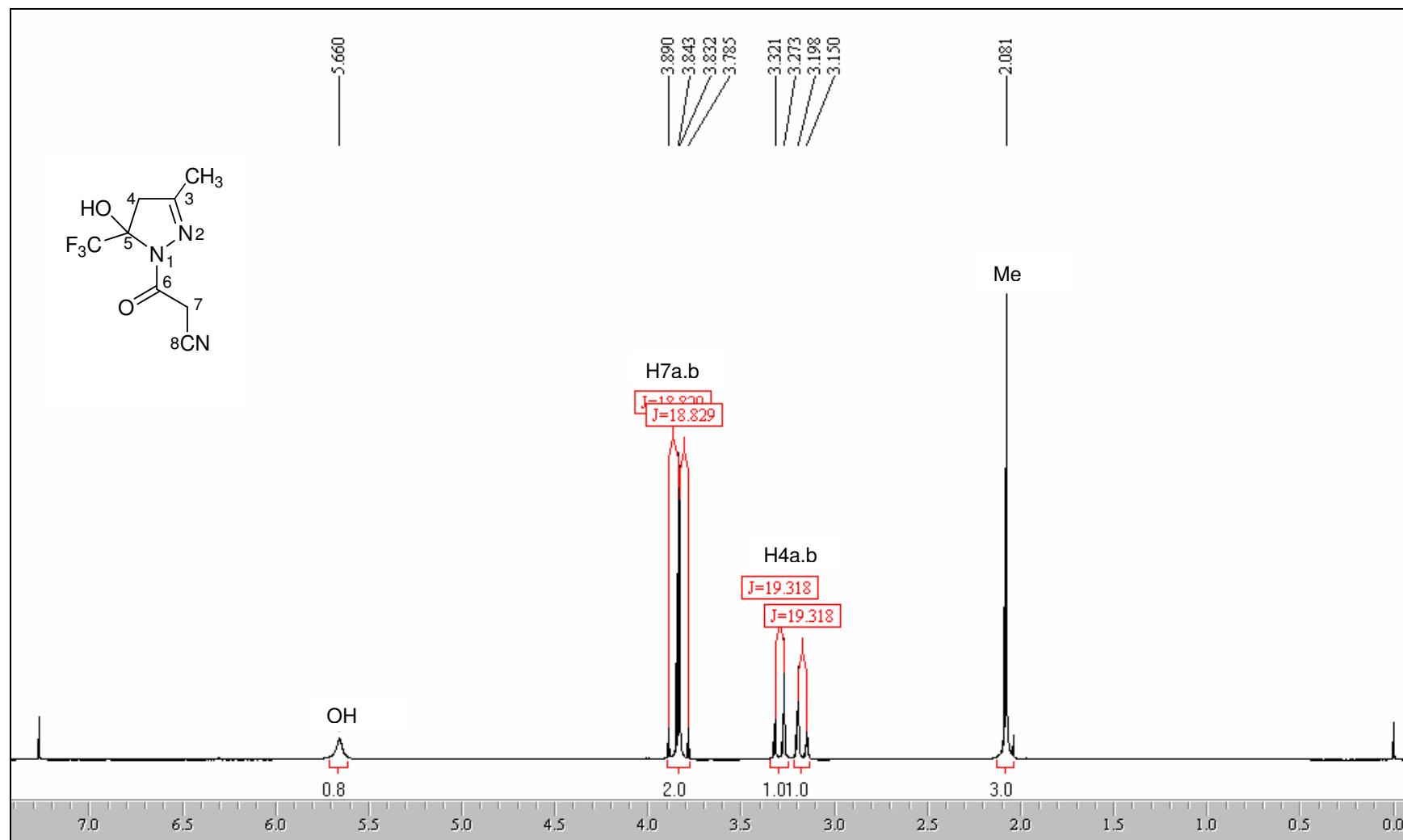


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$ .

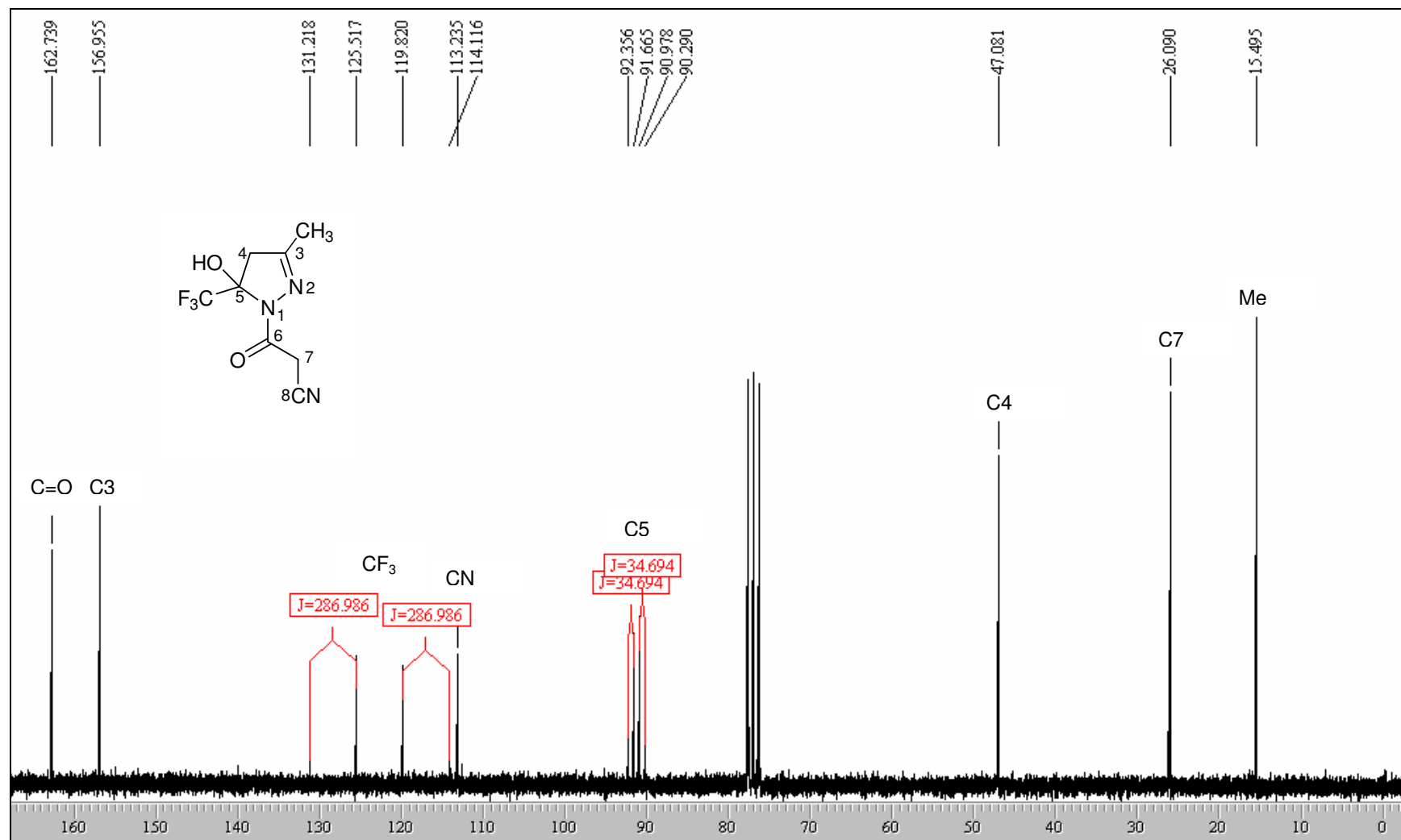


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$ .

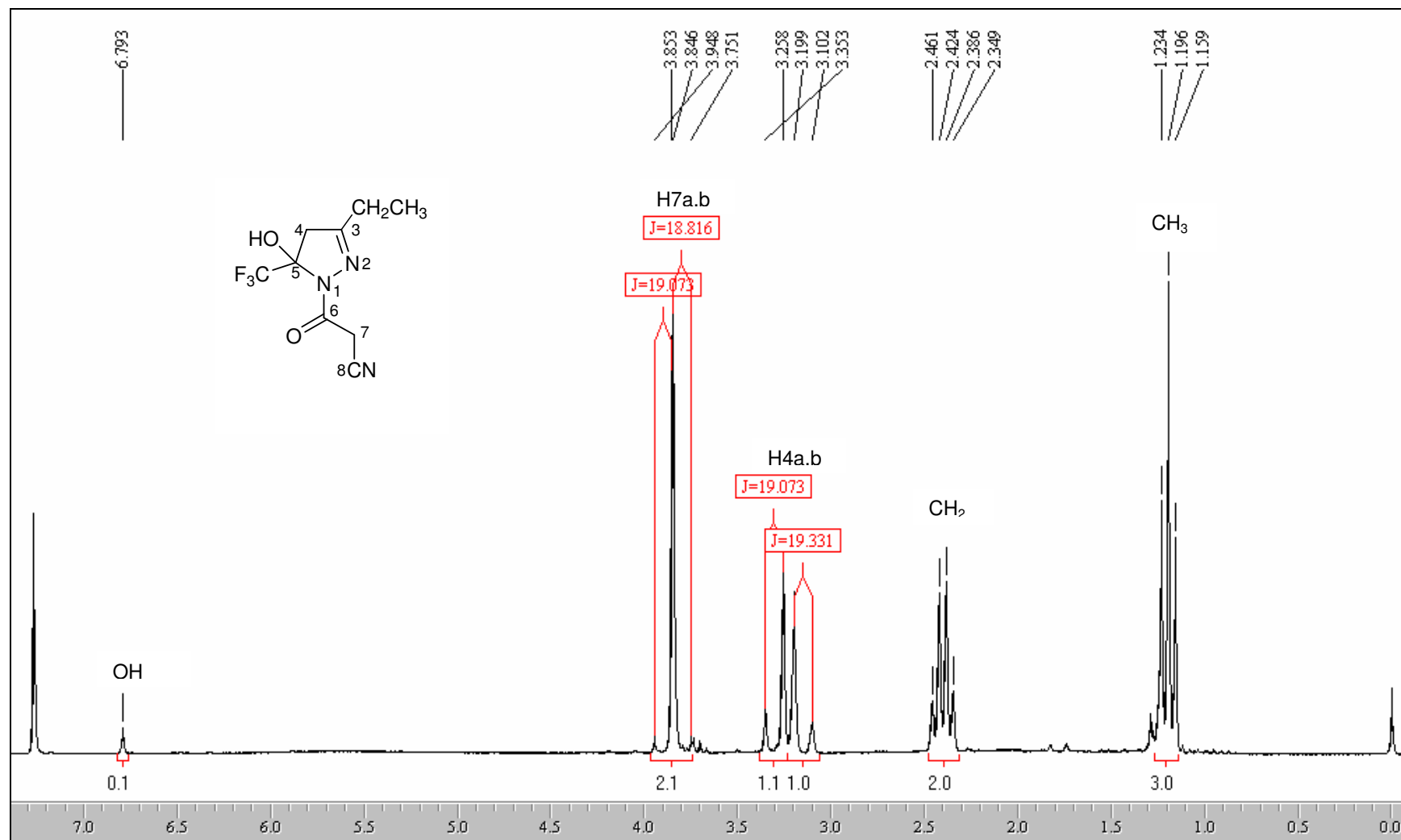


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$ .

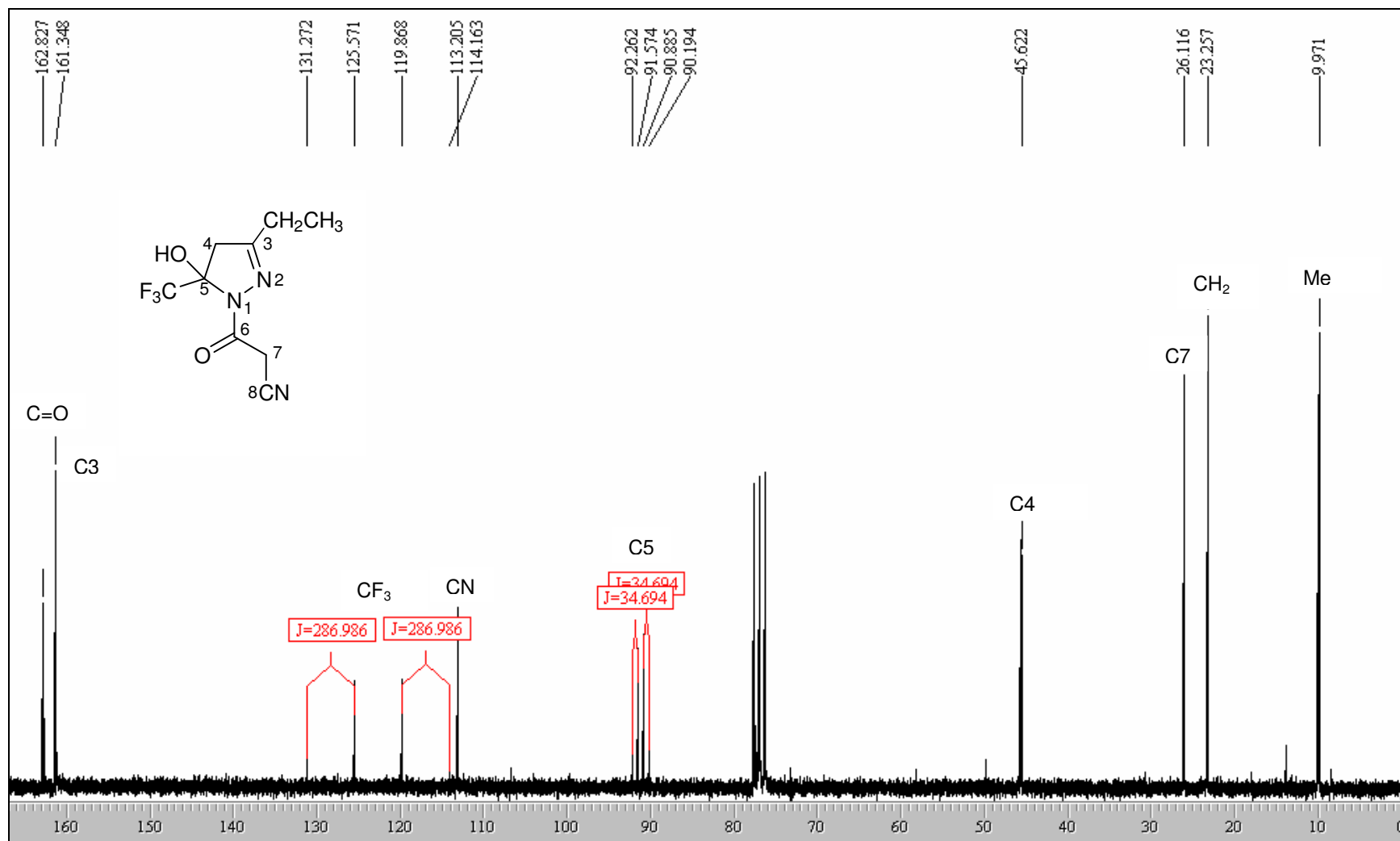
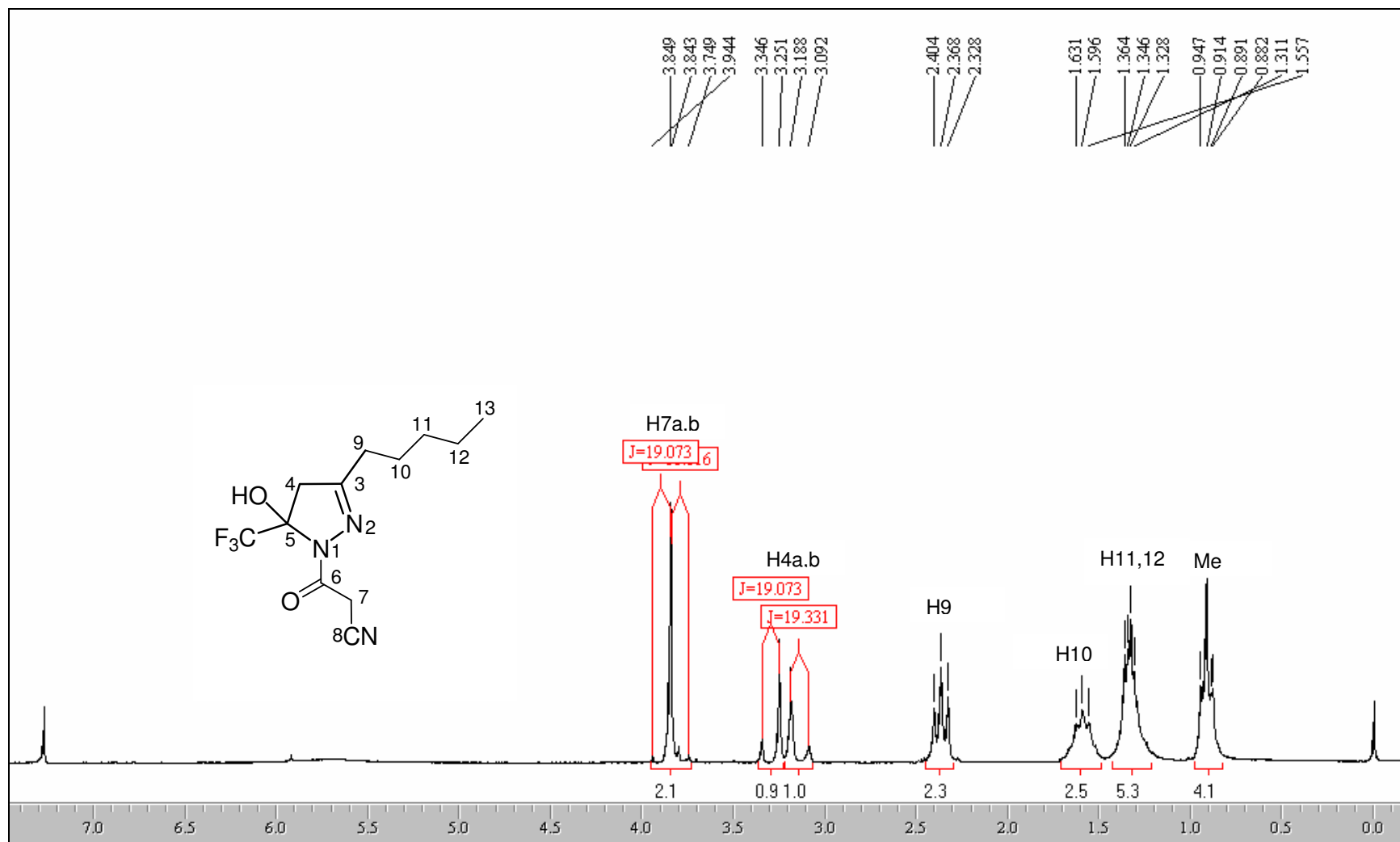


Figura 25. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5c** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5f** em  $\text{CDCl}_3$ .

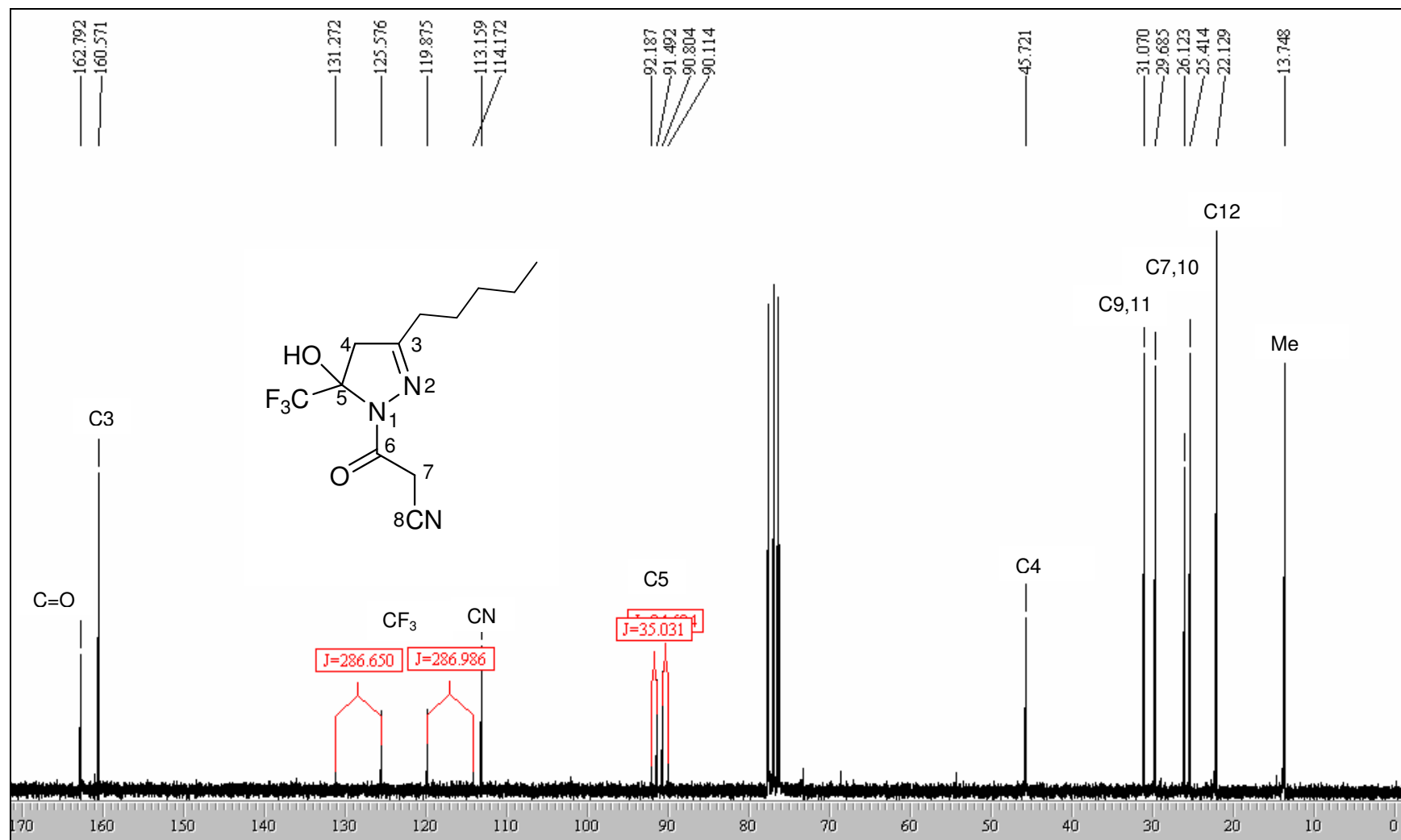


Figura 27. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5f** em CDCl<sub>3</sub>.

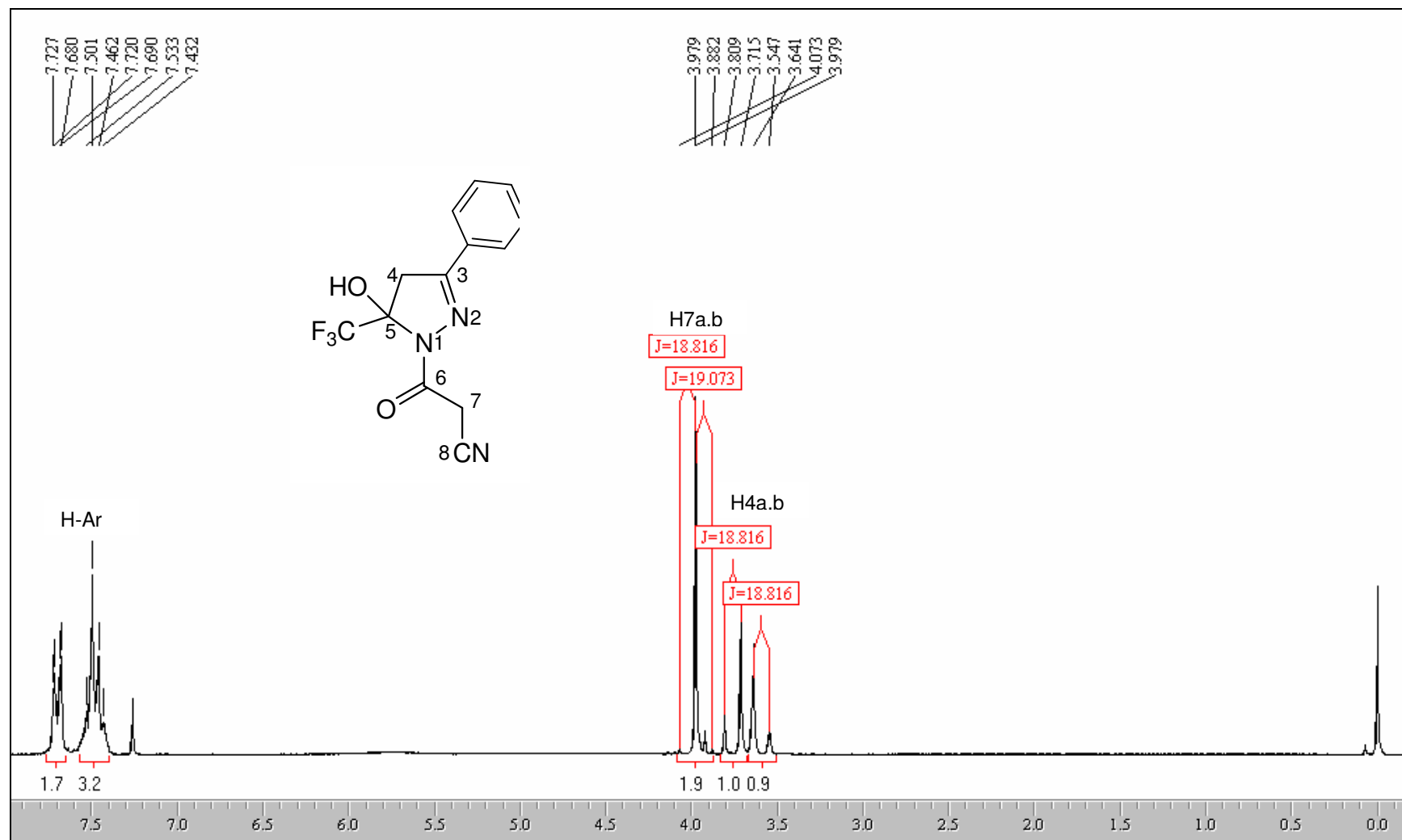


Figura 28. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5g** em CDCl<sub>3</sub>.



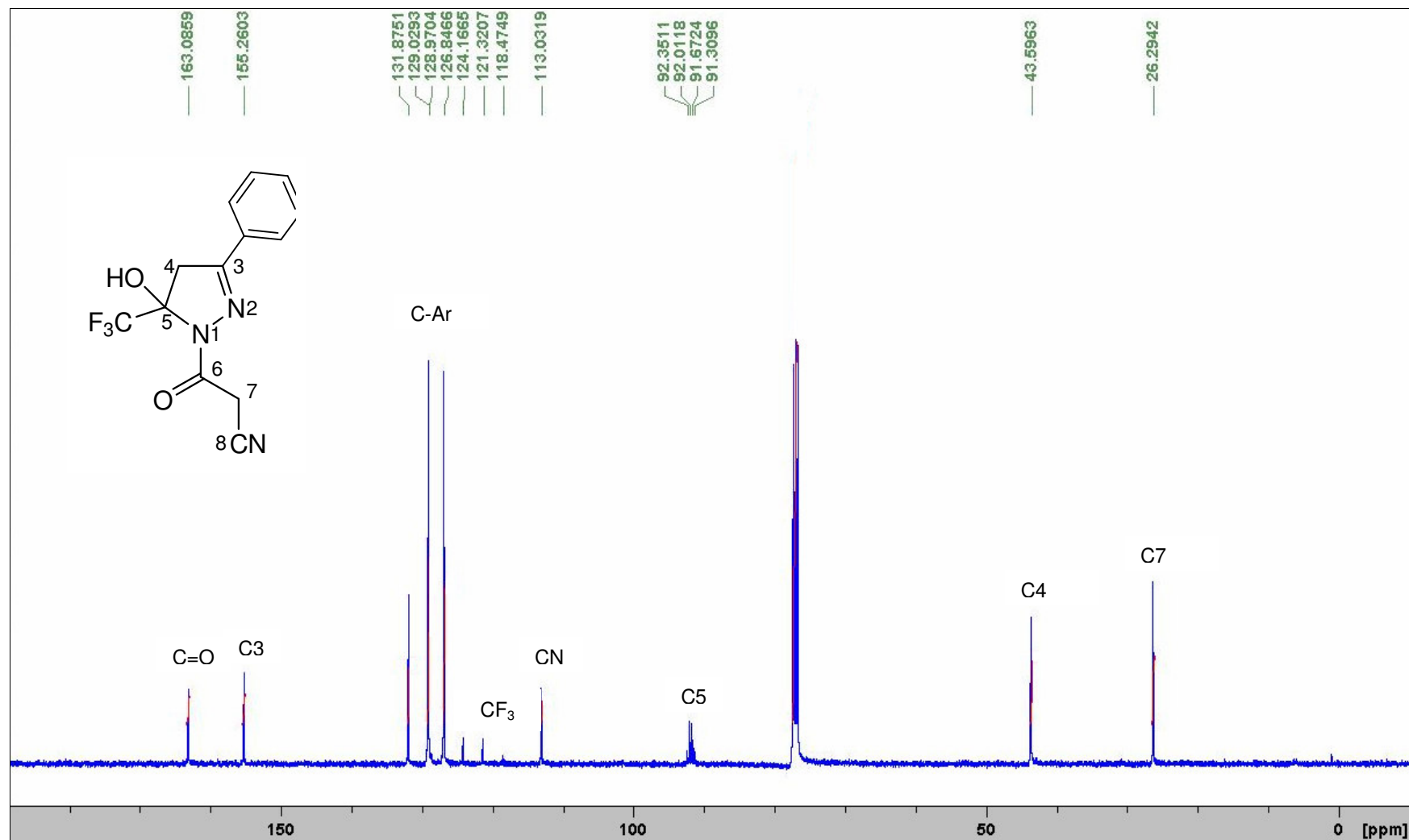


Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5g** em  $\text{CDCl}_3$ .

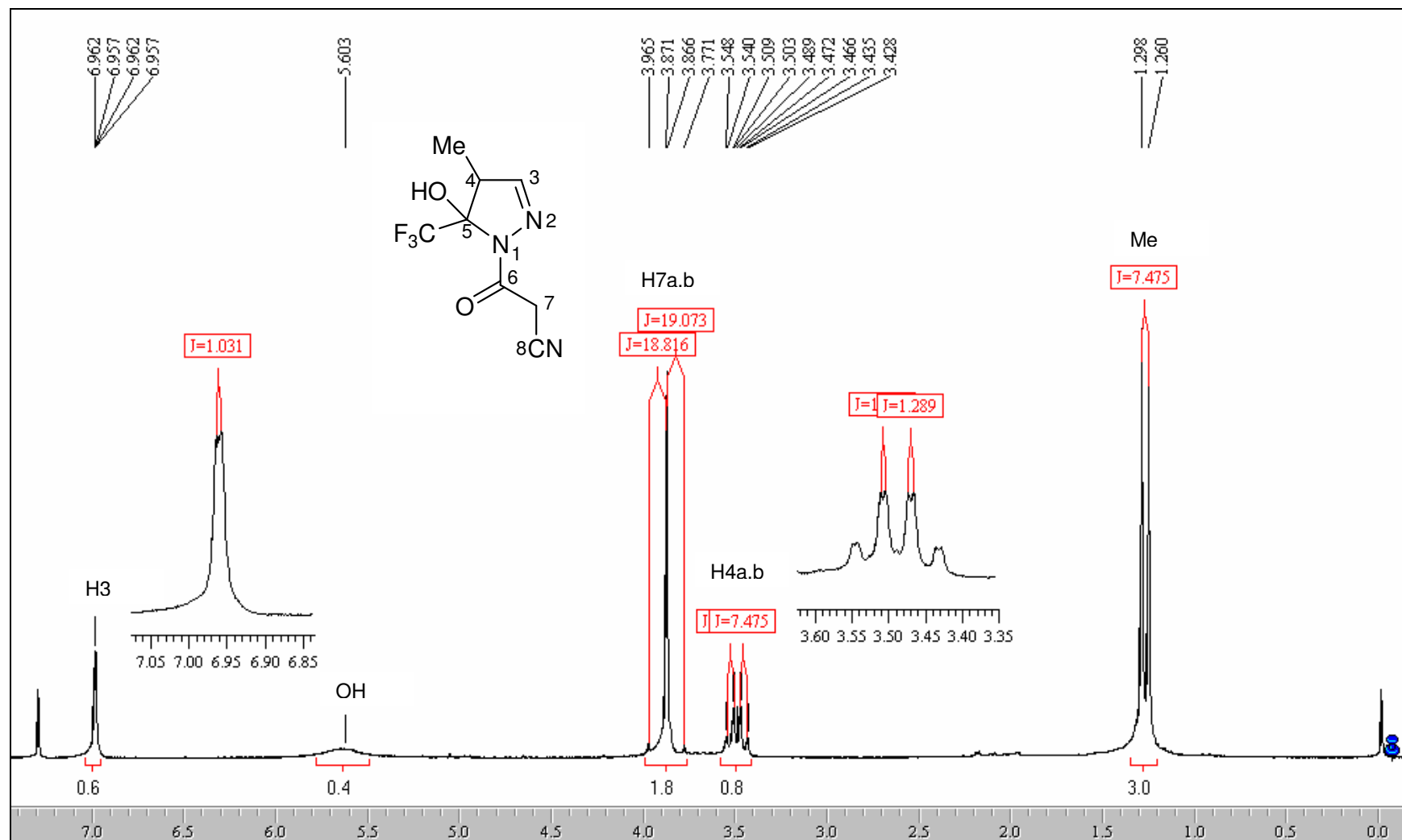


Figura 30. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5i** em CDCl<sub>3</sub>.

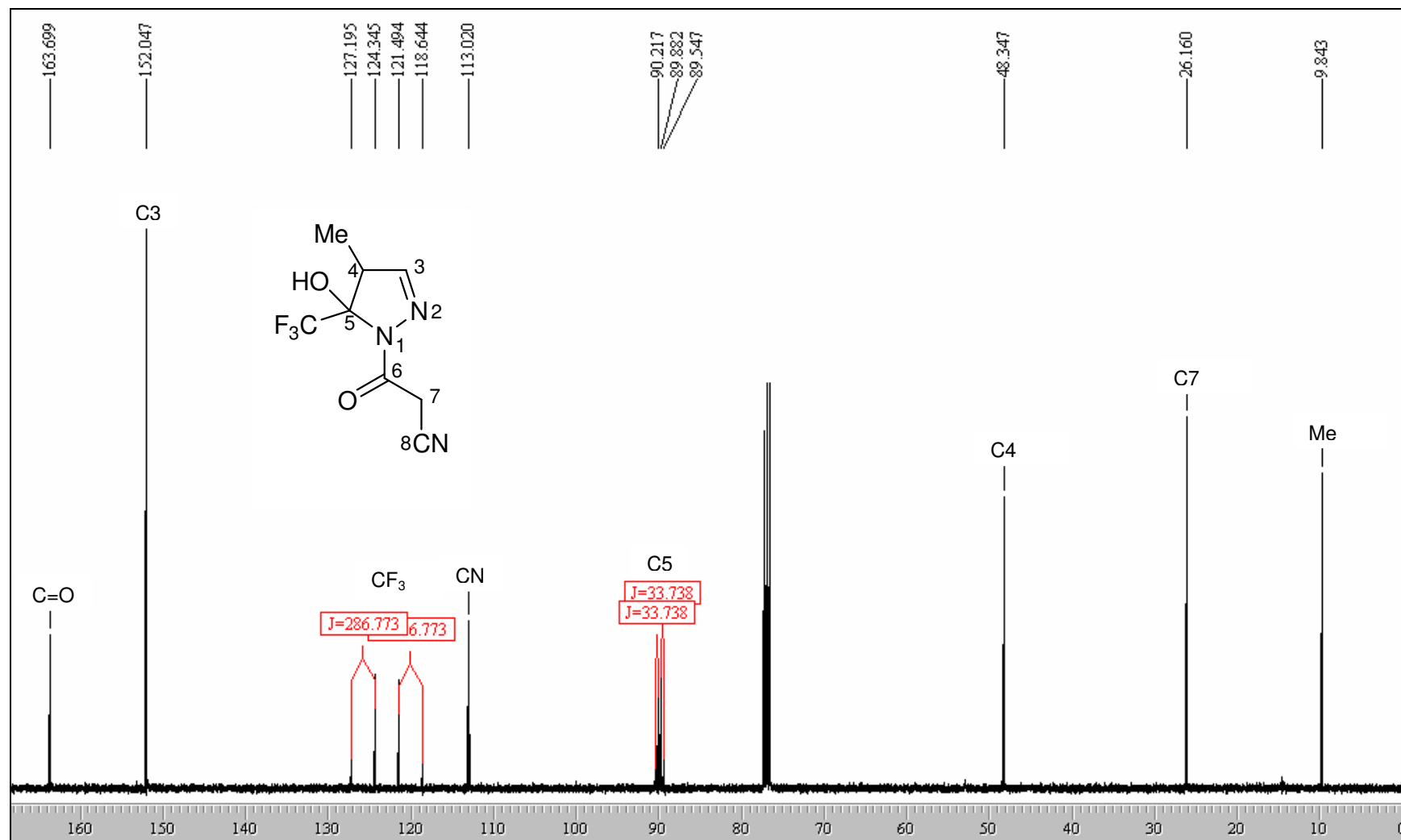


Figura 31. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5i** em CDCl<sub>3</sub>.

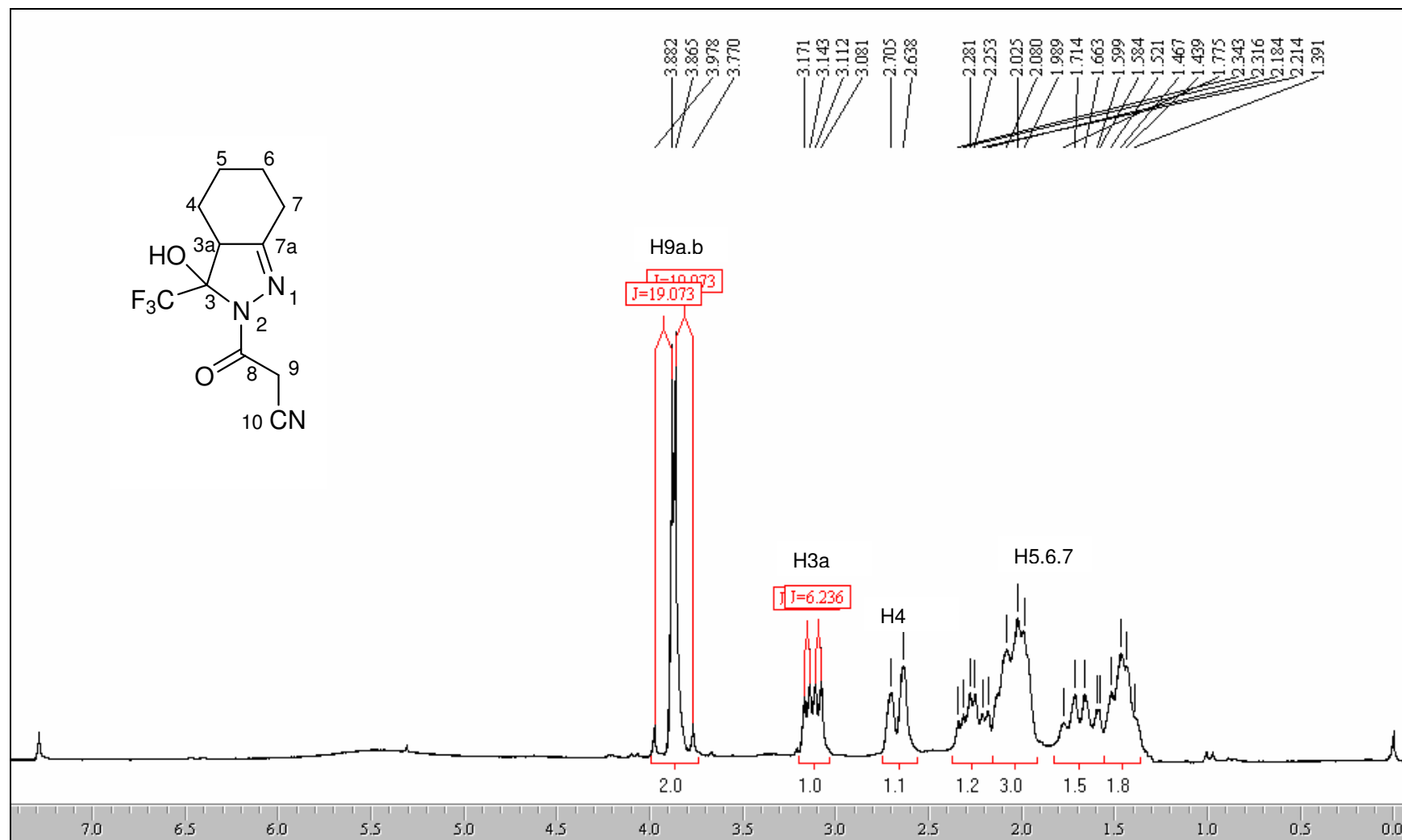
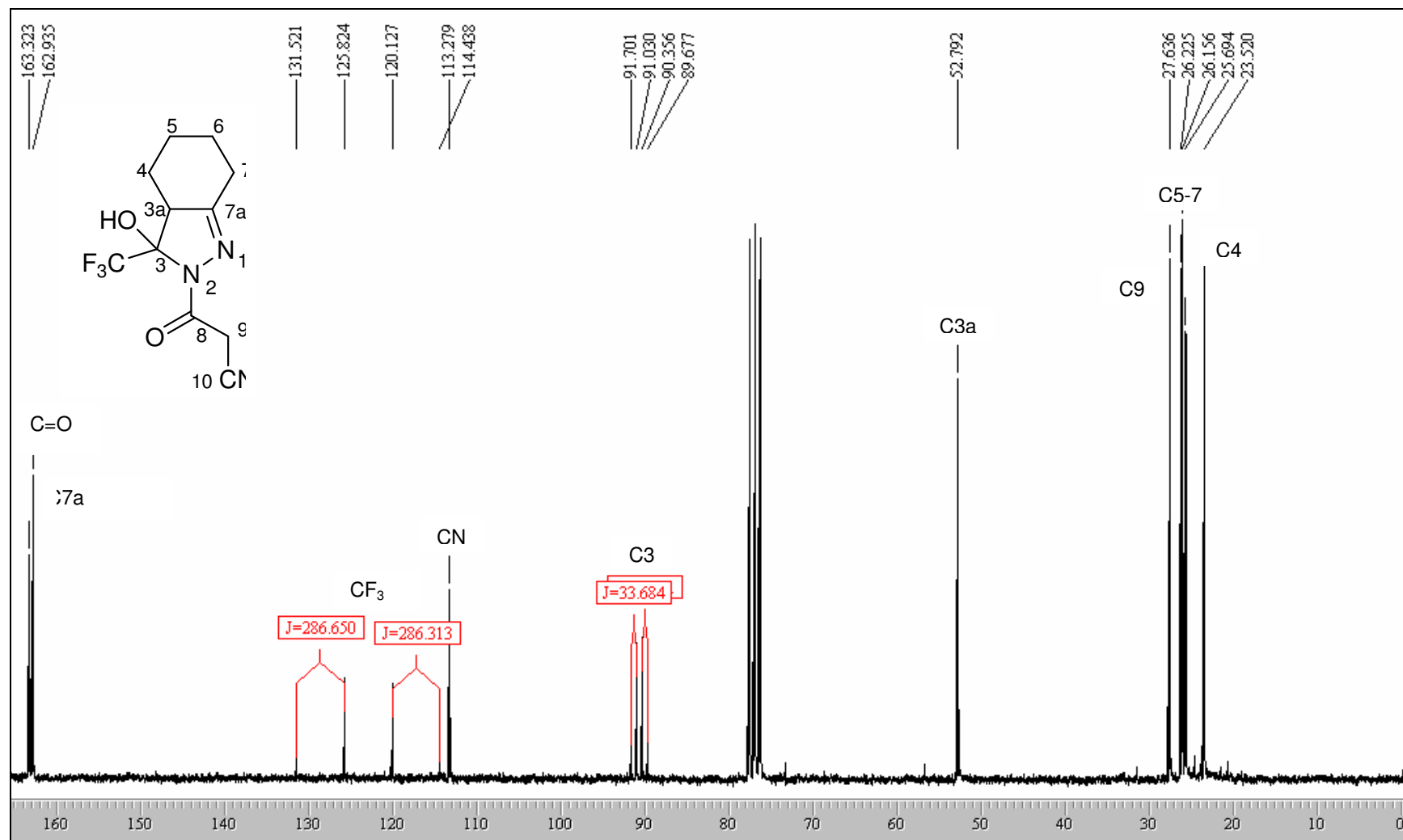
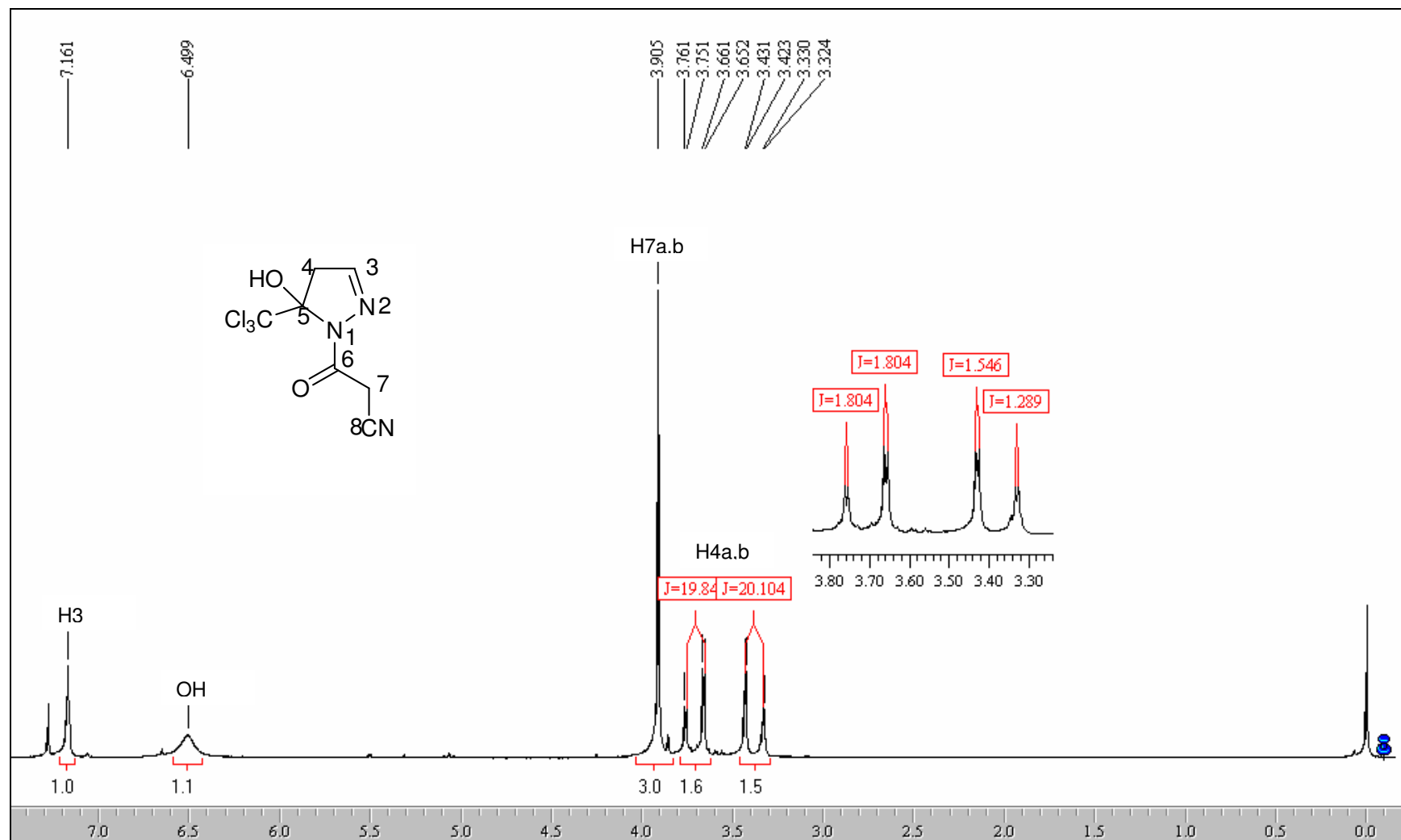


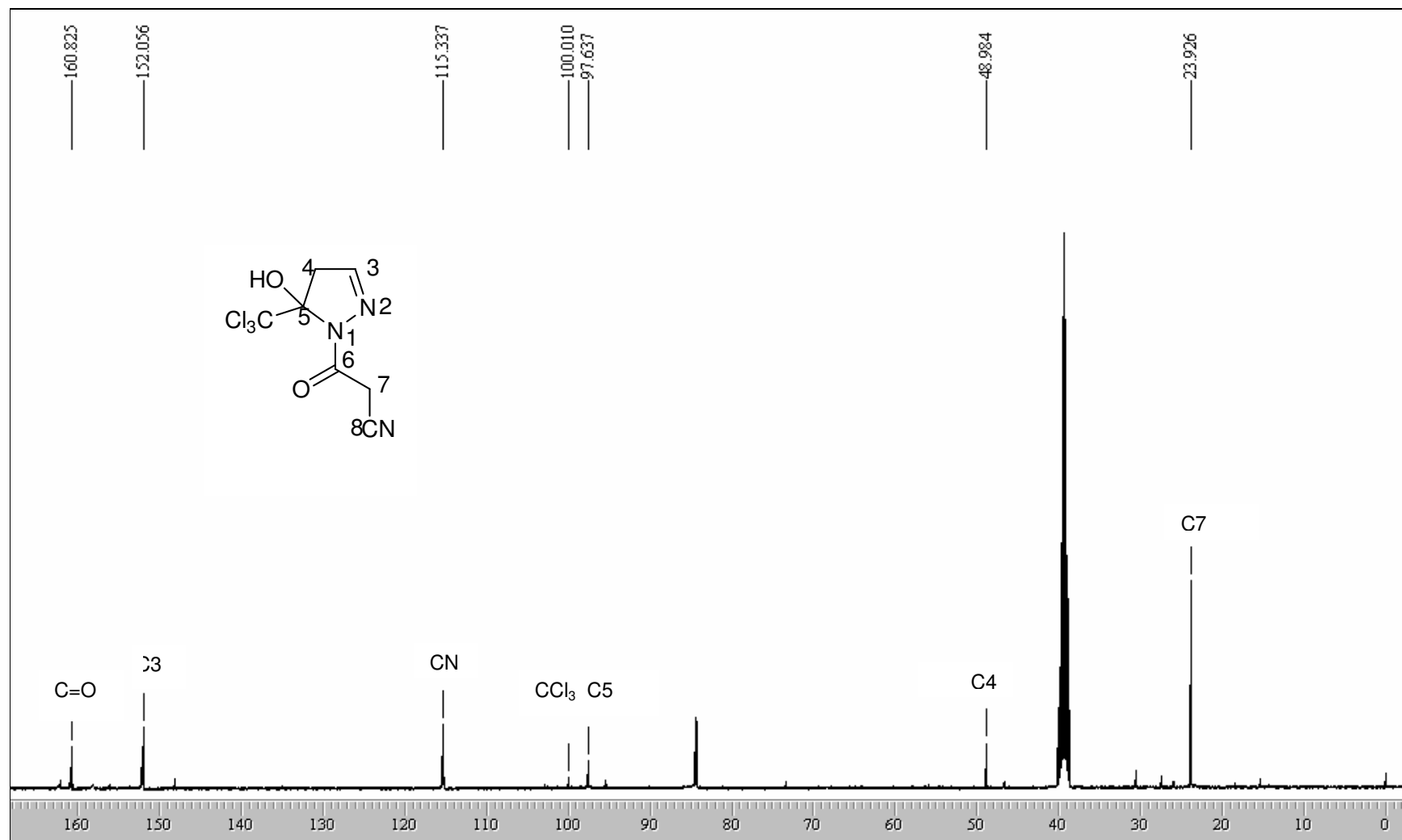
Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5j** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 33.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5j** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 34.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 35.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

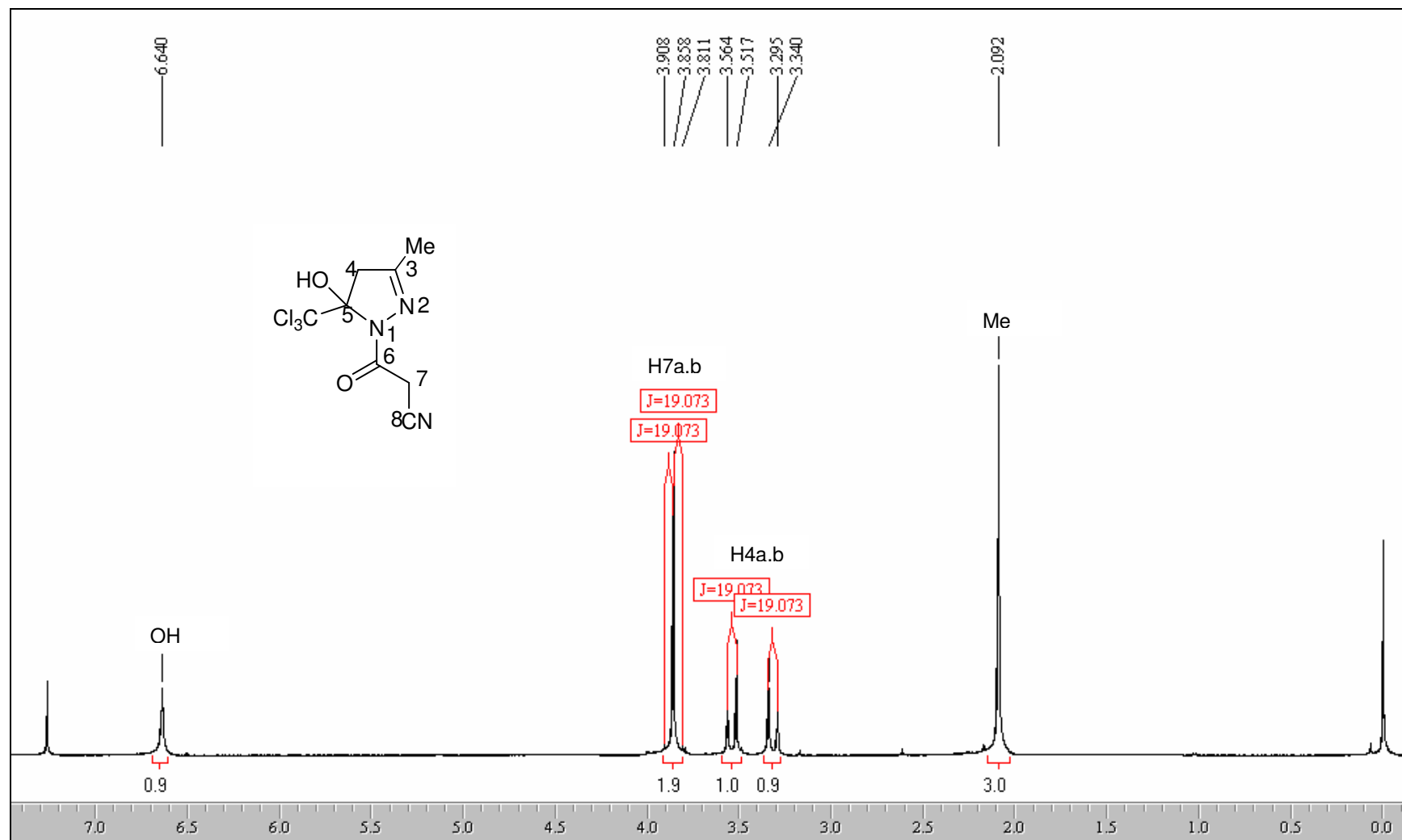


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$ .



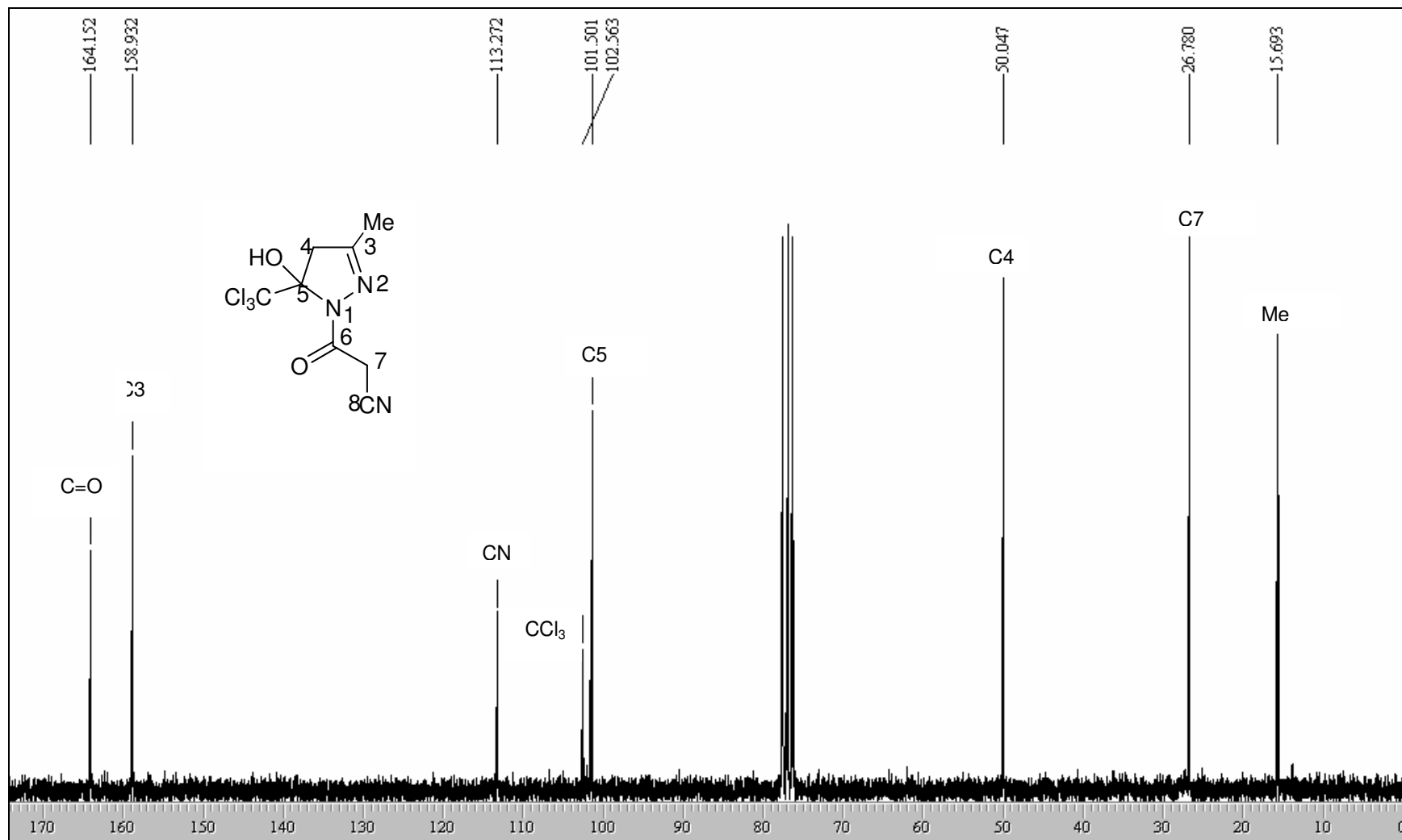
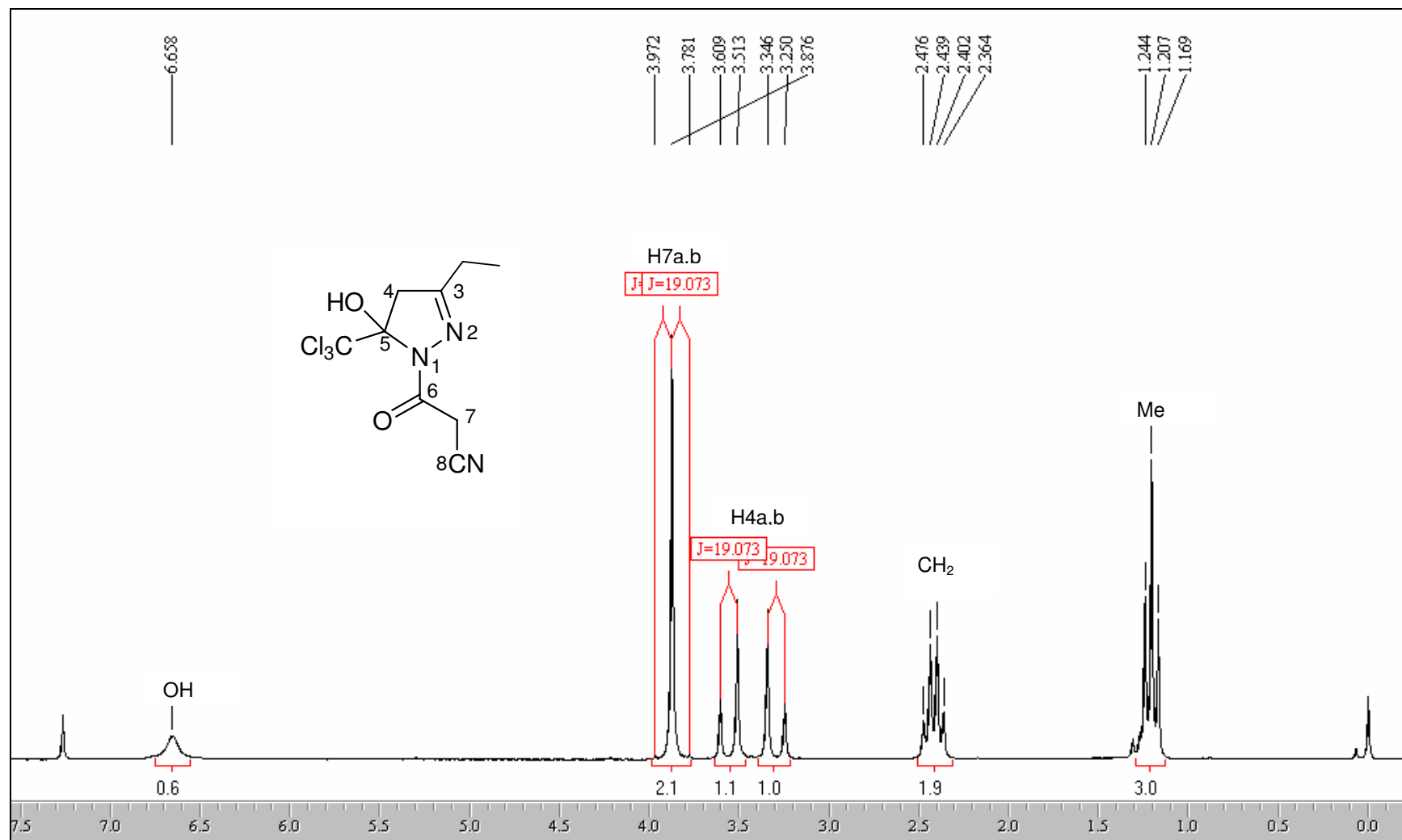


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 38.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **6c** em CDCl<sub>3</sub>.

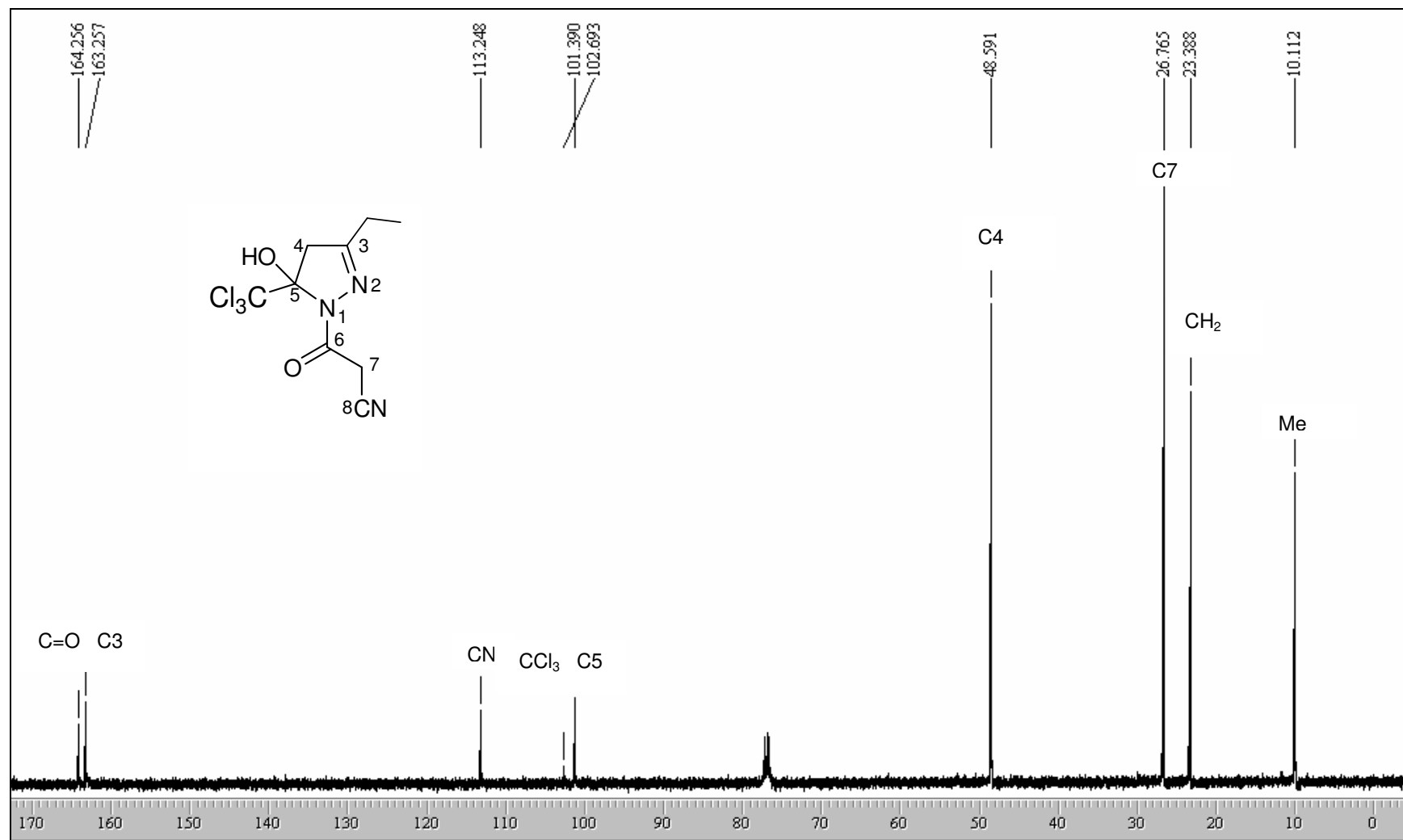
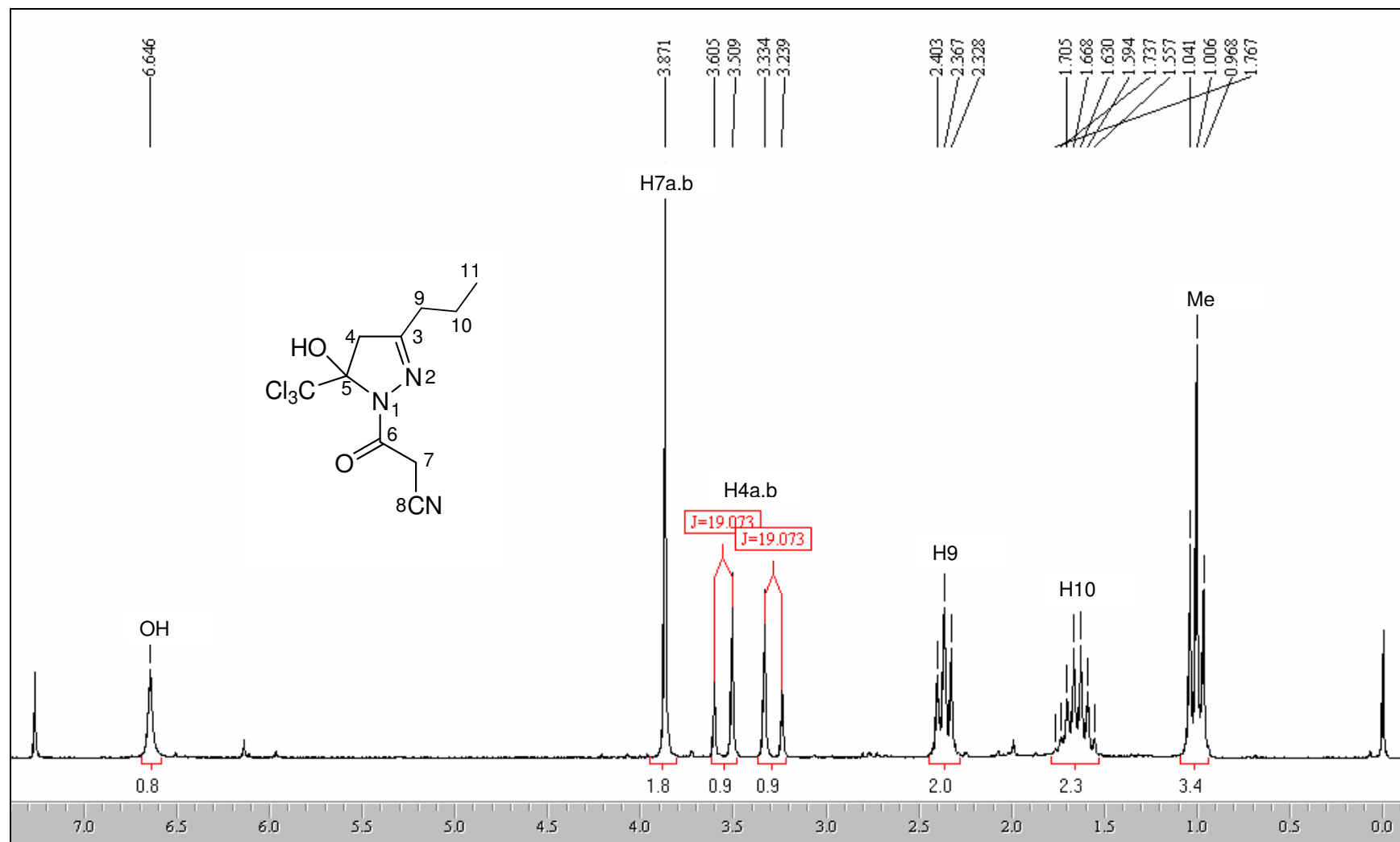


Figura 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$ .

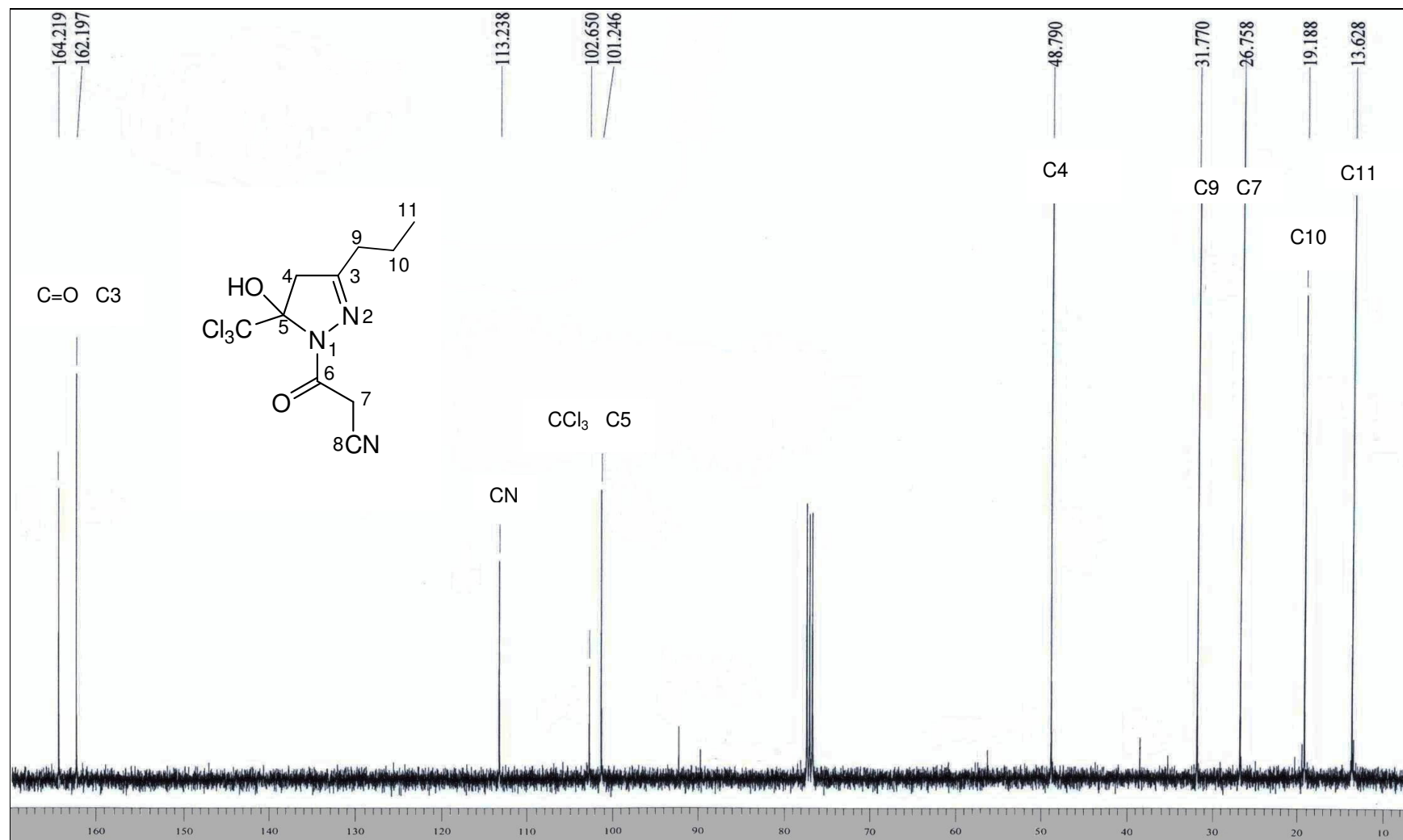


Figura 41. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$ .

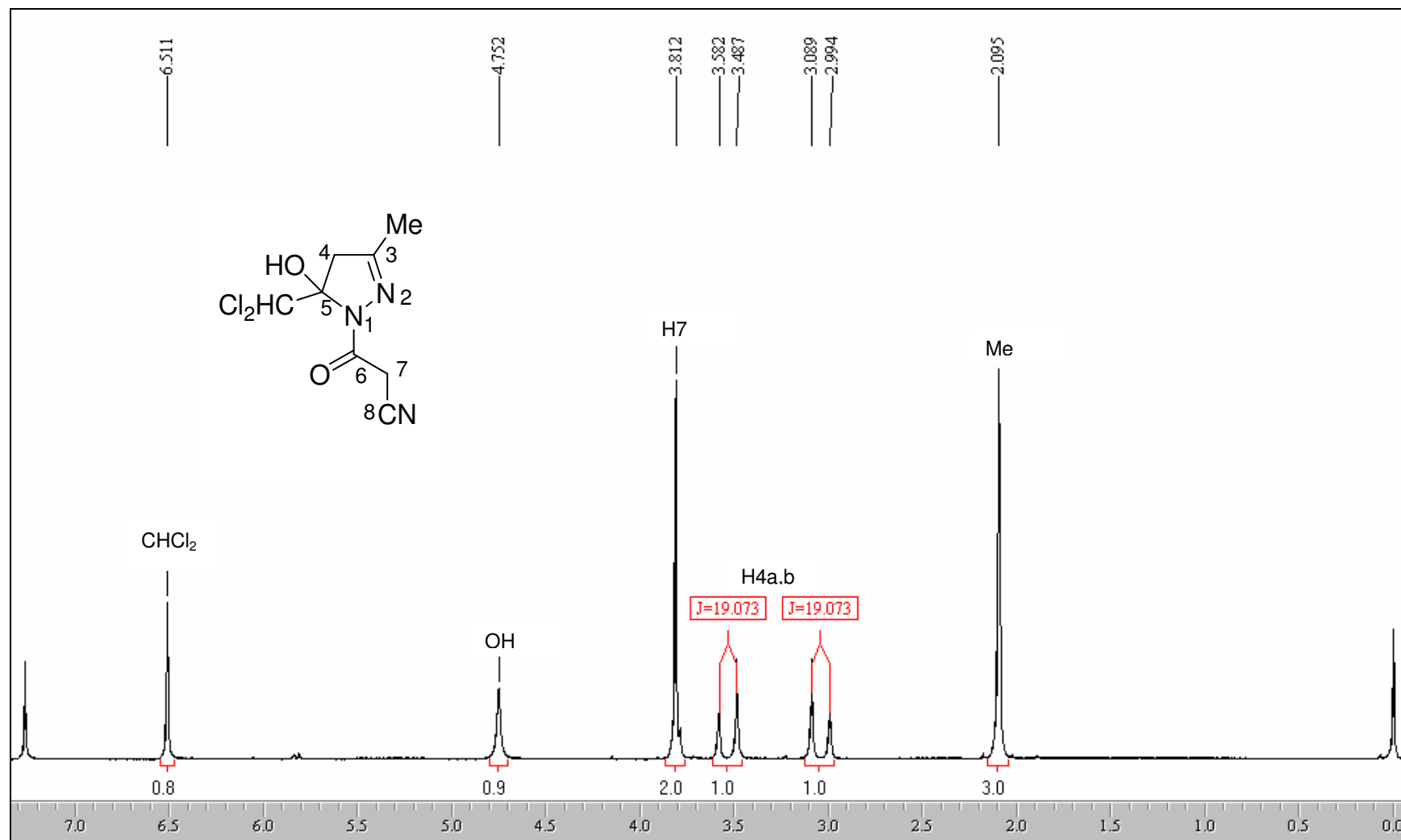


Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$ .

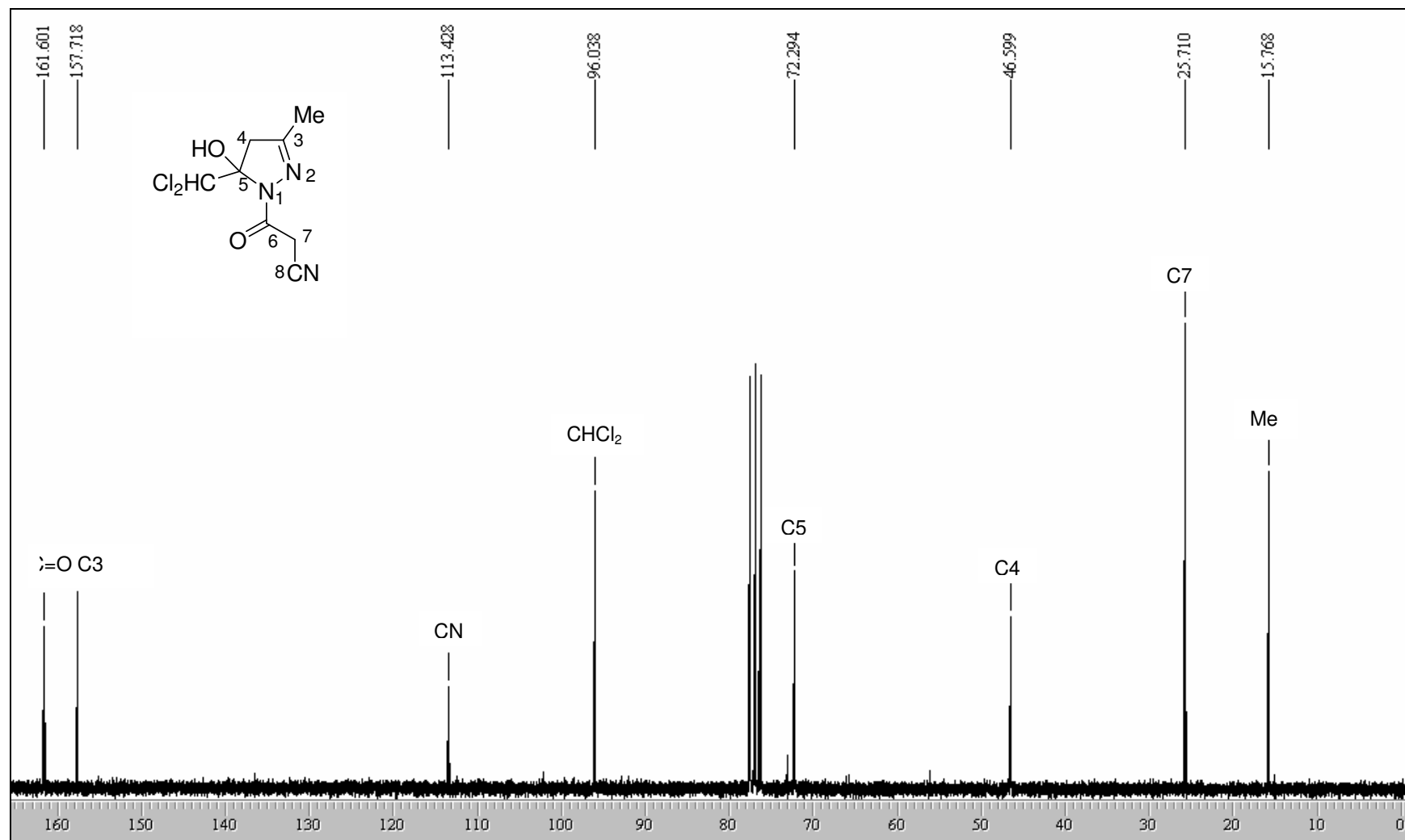


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$ .

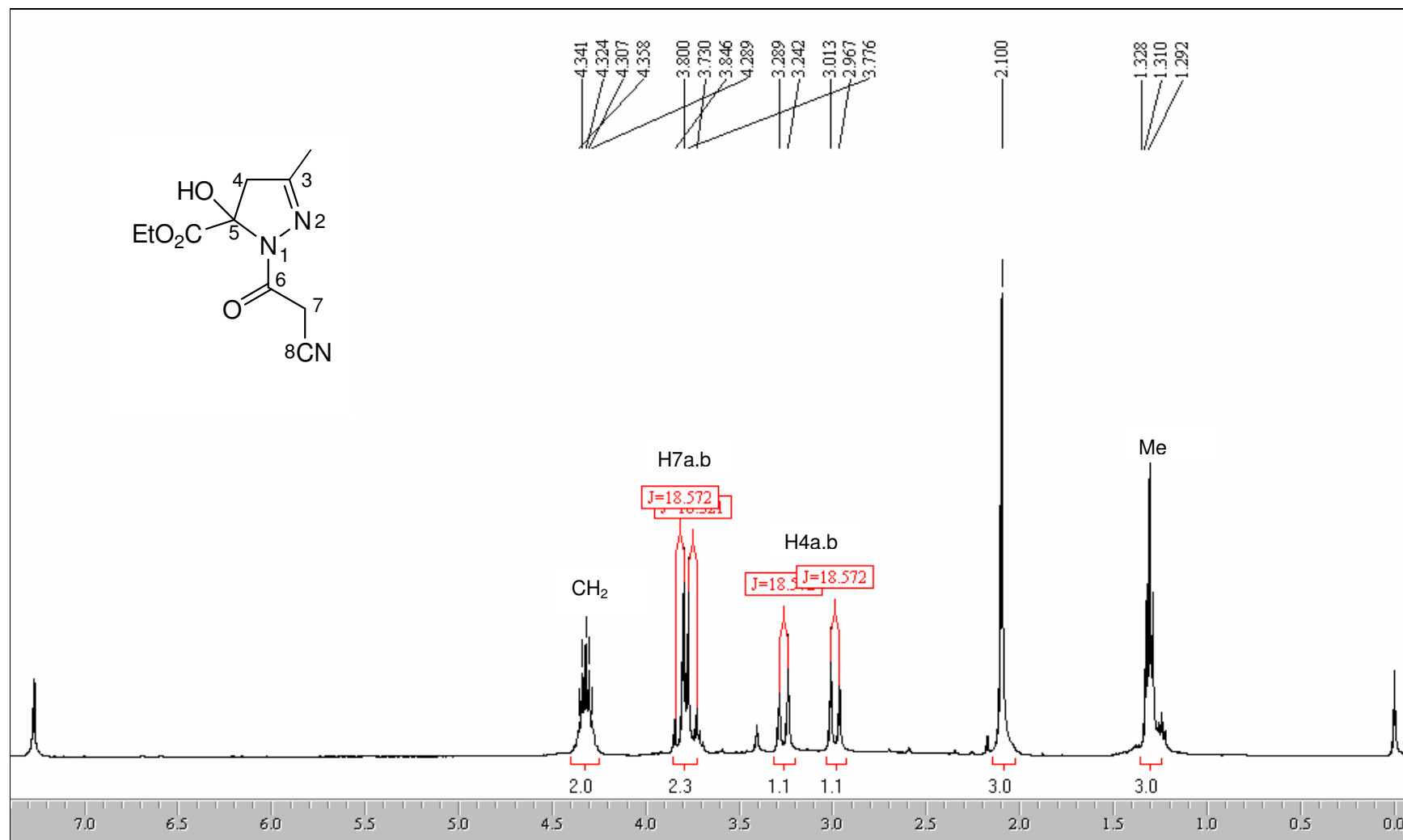


Figura 44. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8b** em CDCl<sub>3</sub>.



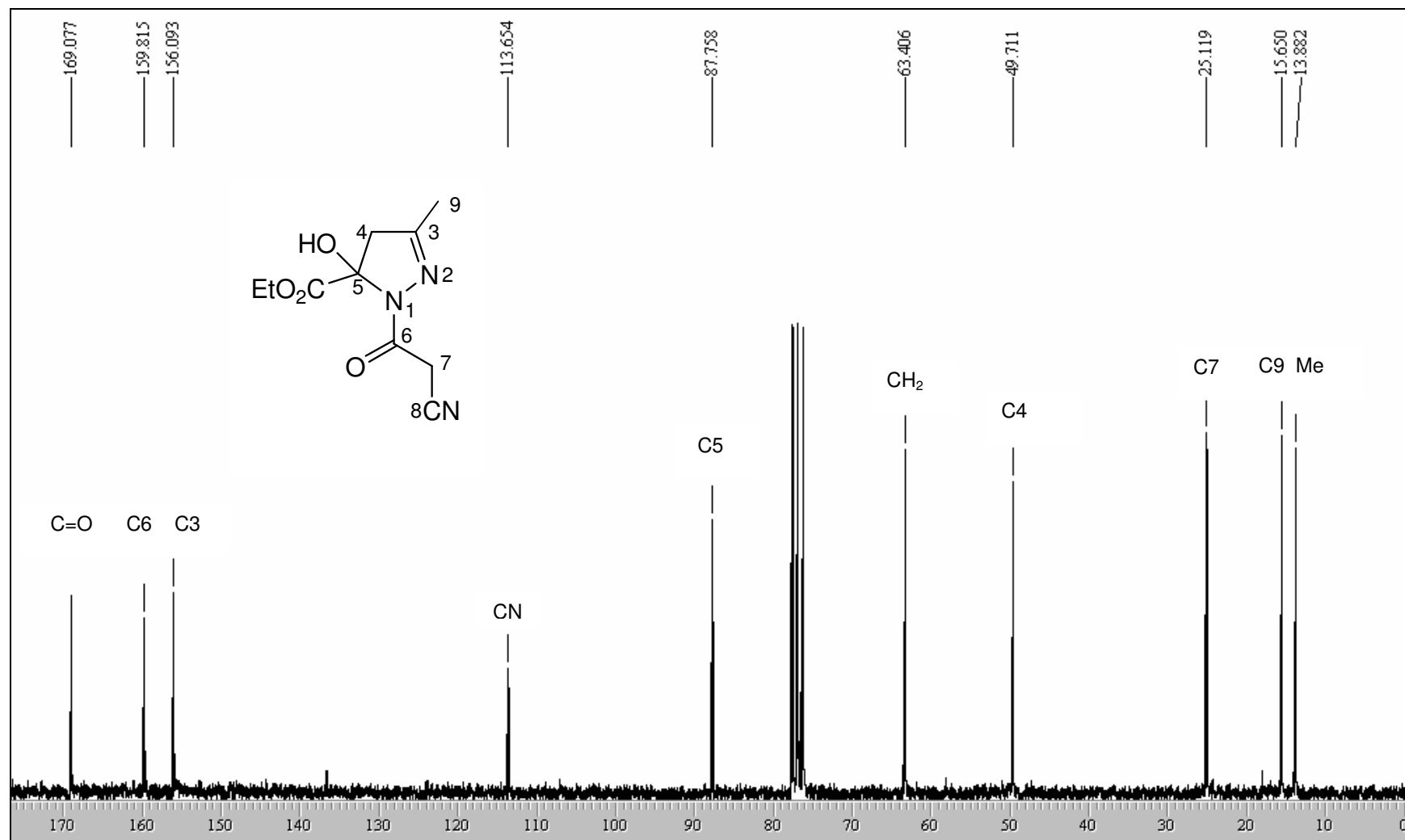
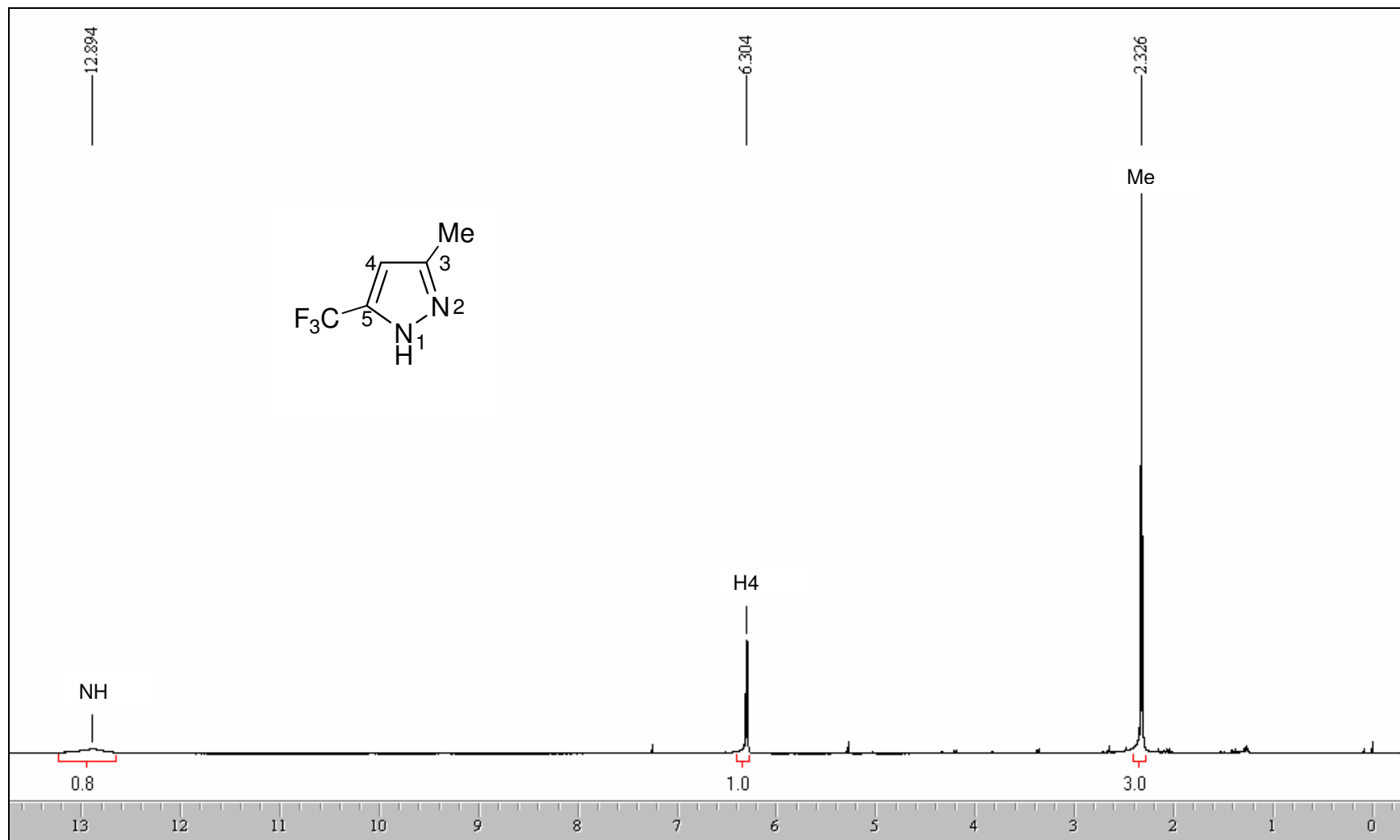


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 46.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **9b** em CDCl<sub>3</sub>.

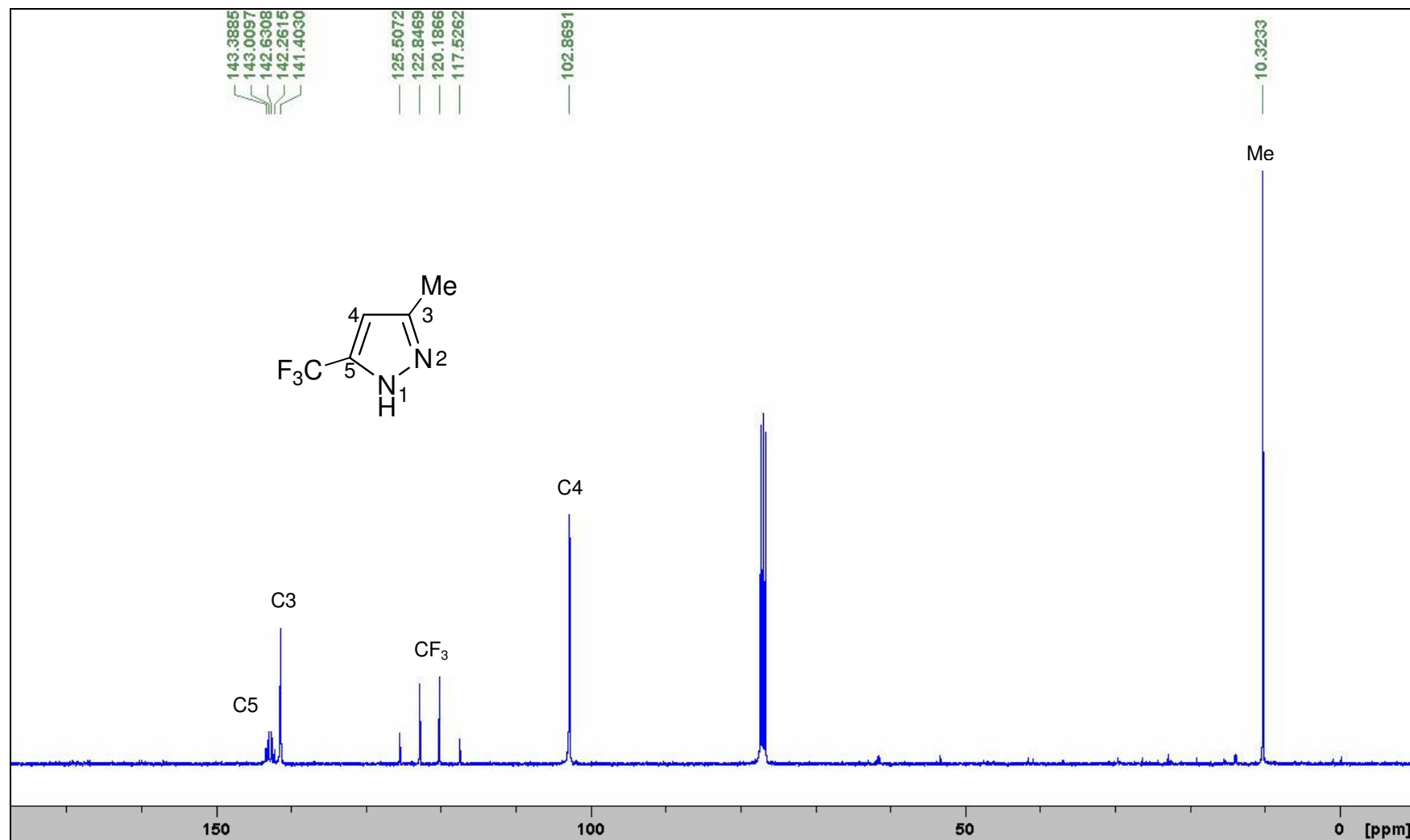
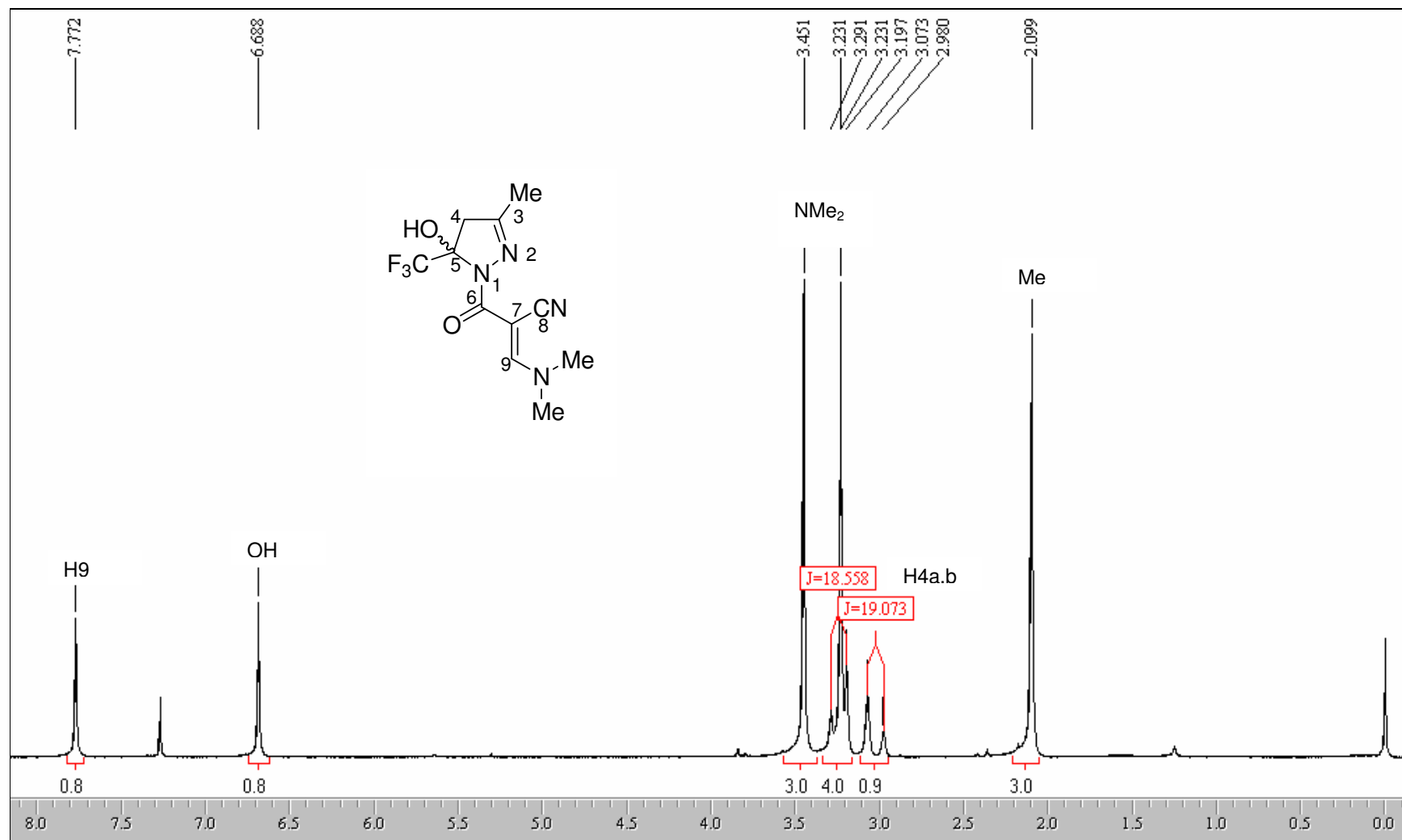


Figura 47. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 48.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$ .

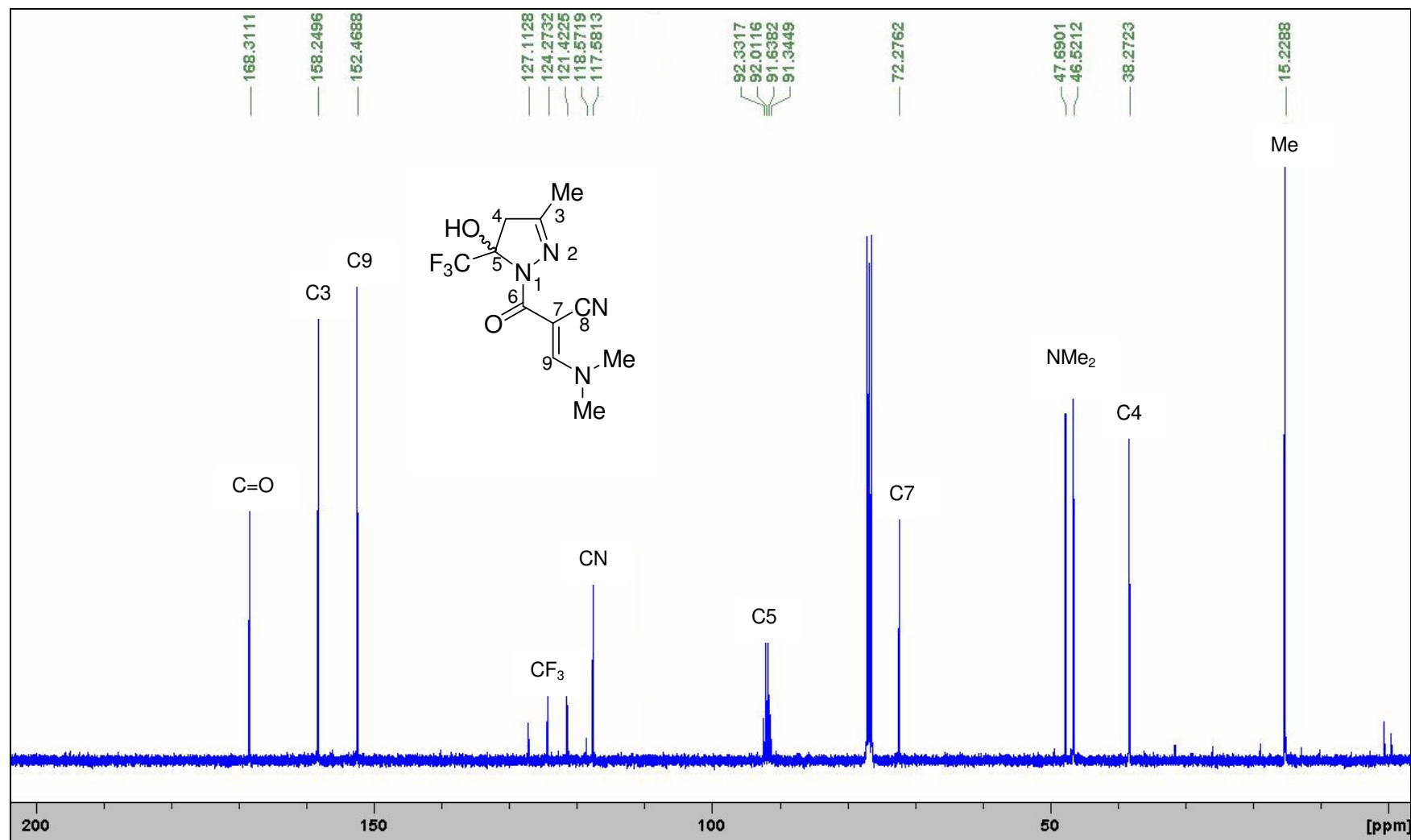


Figura 49. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$ .

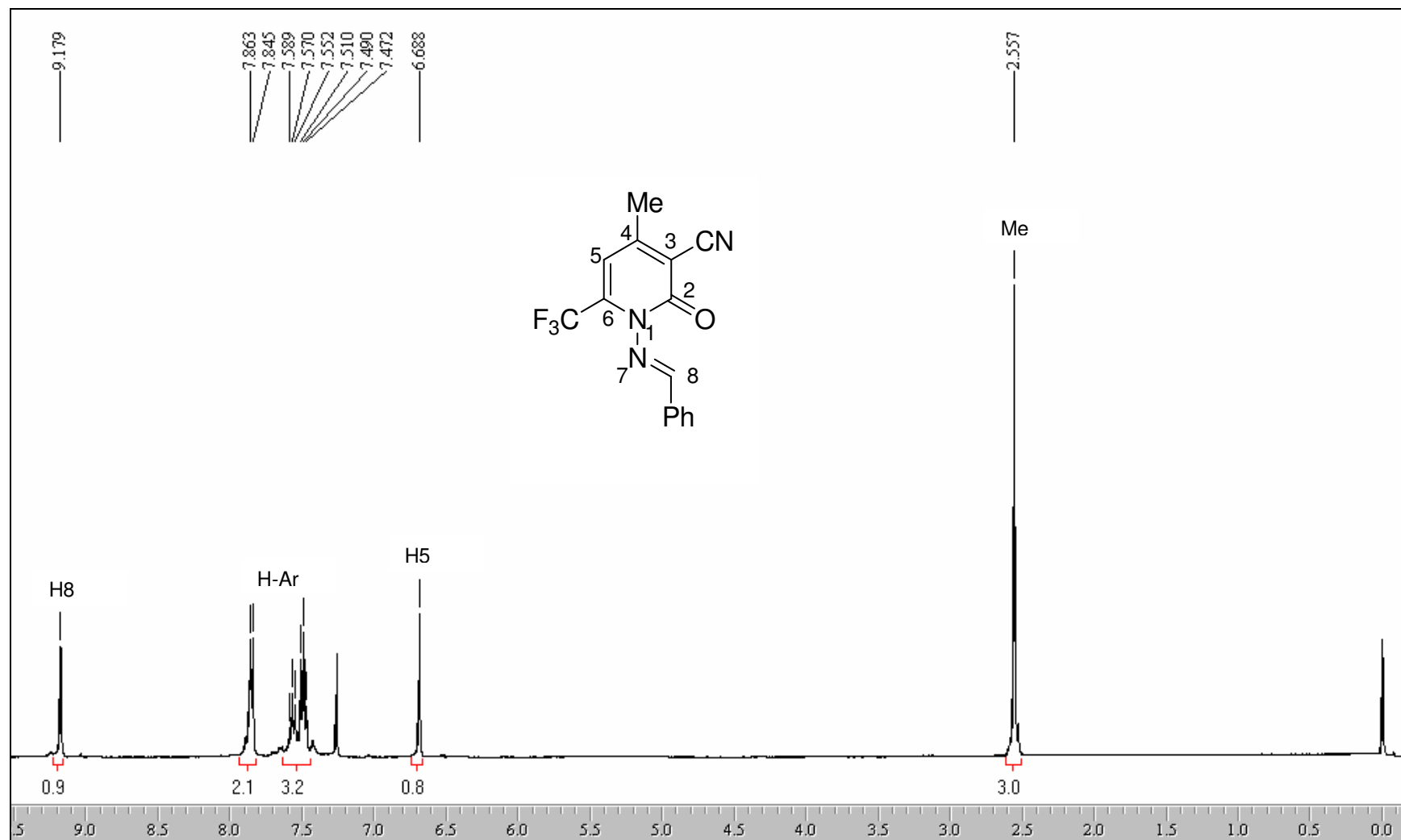


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11b** em  $\text{CDCl}_3$ .

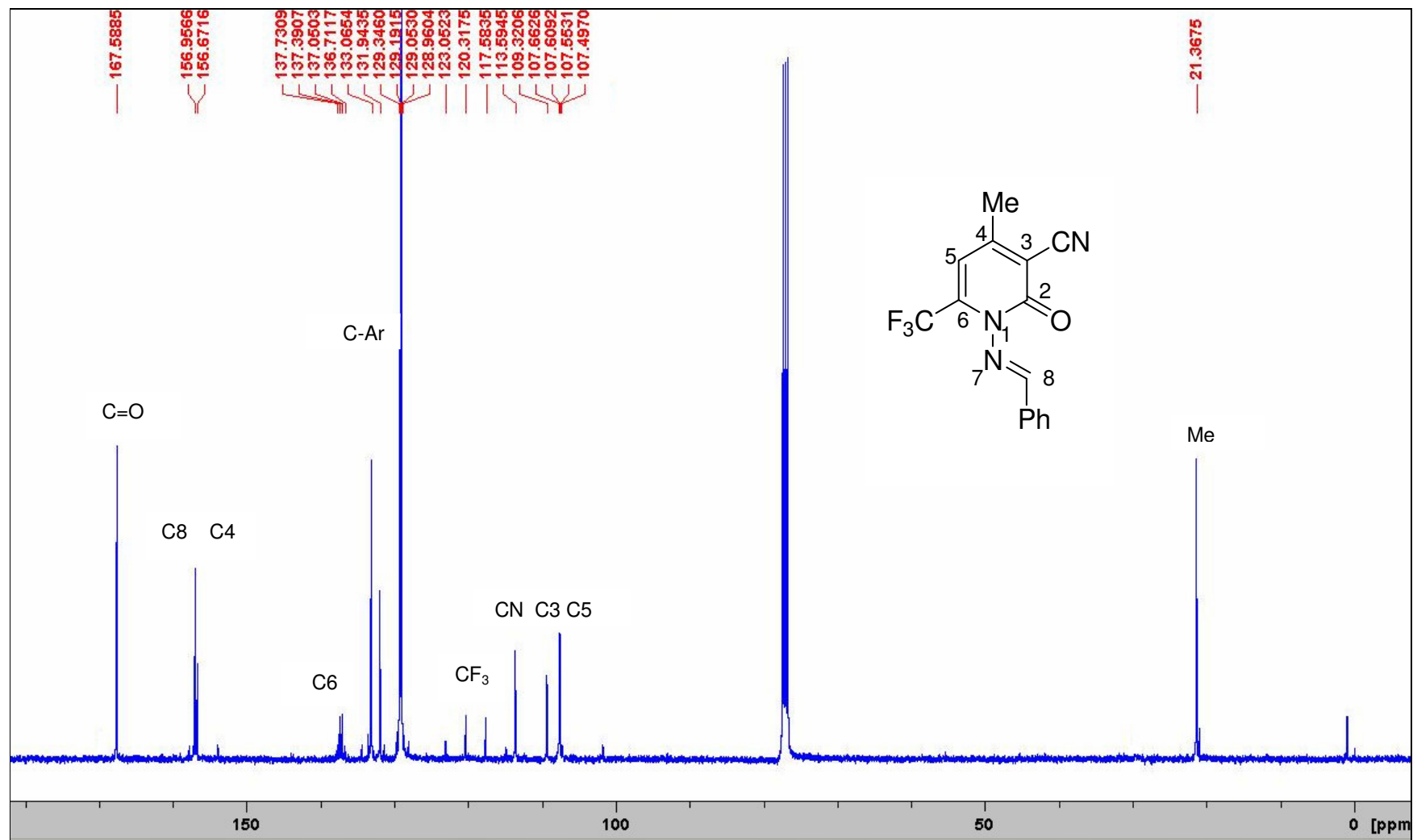
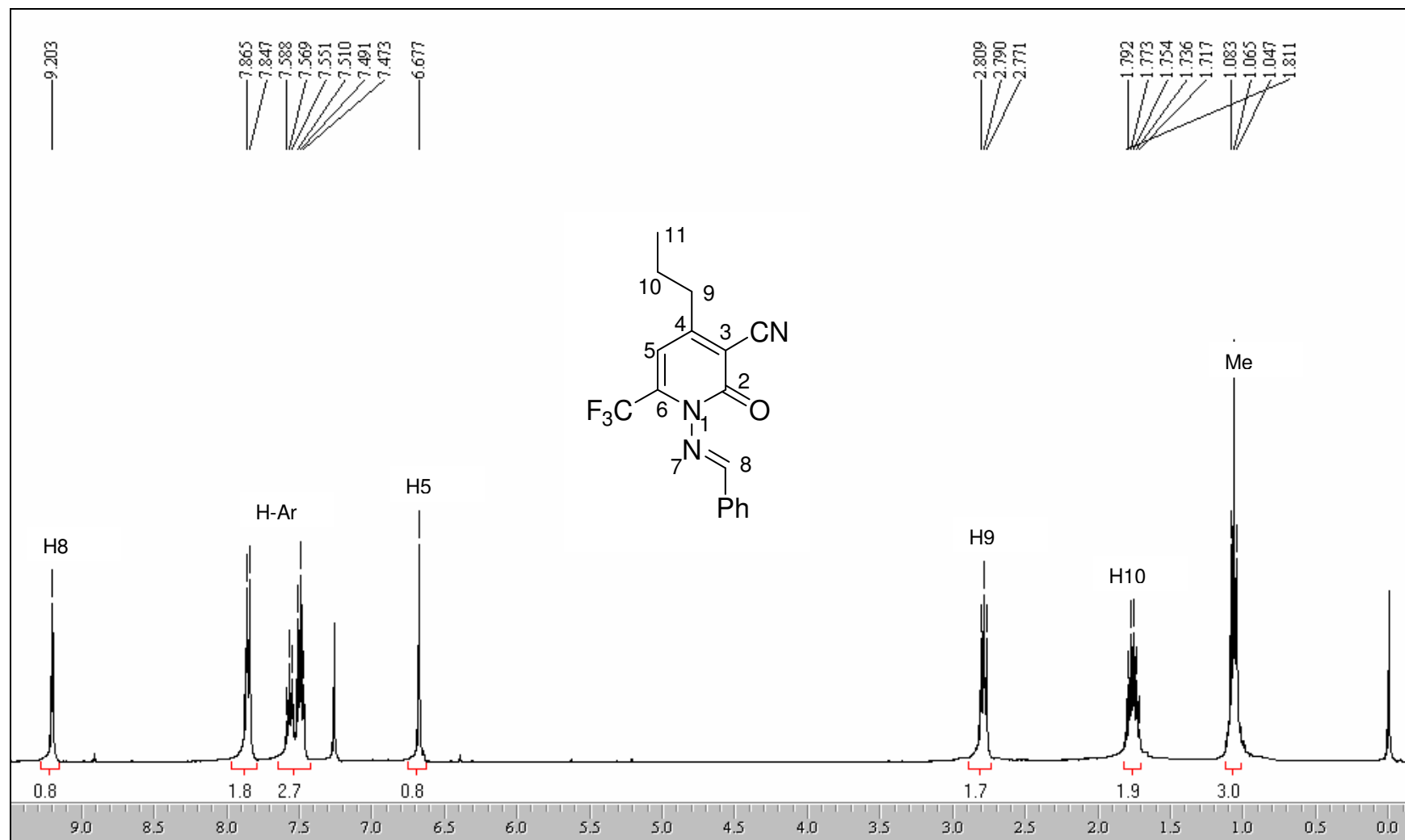


Figura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 52.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11d** em  $\text{CDCl}_3$ .



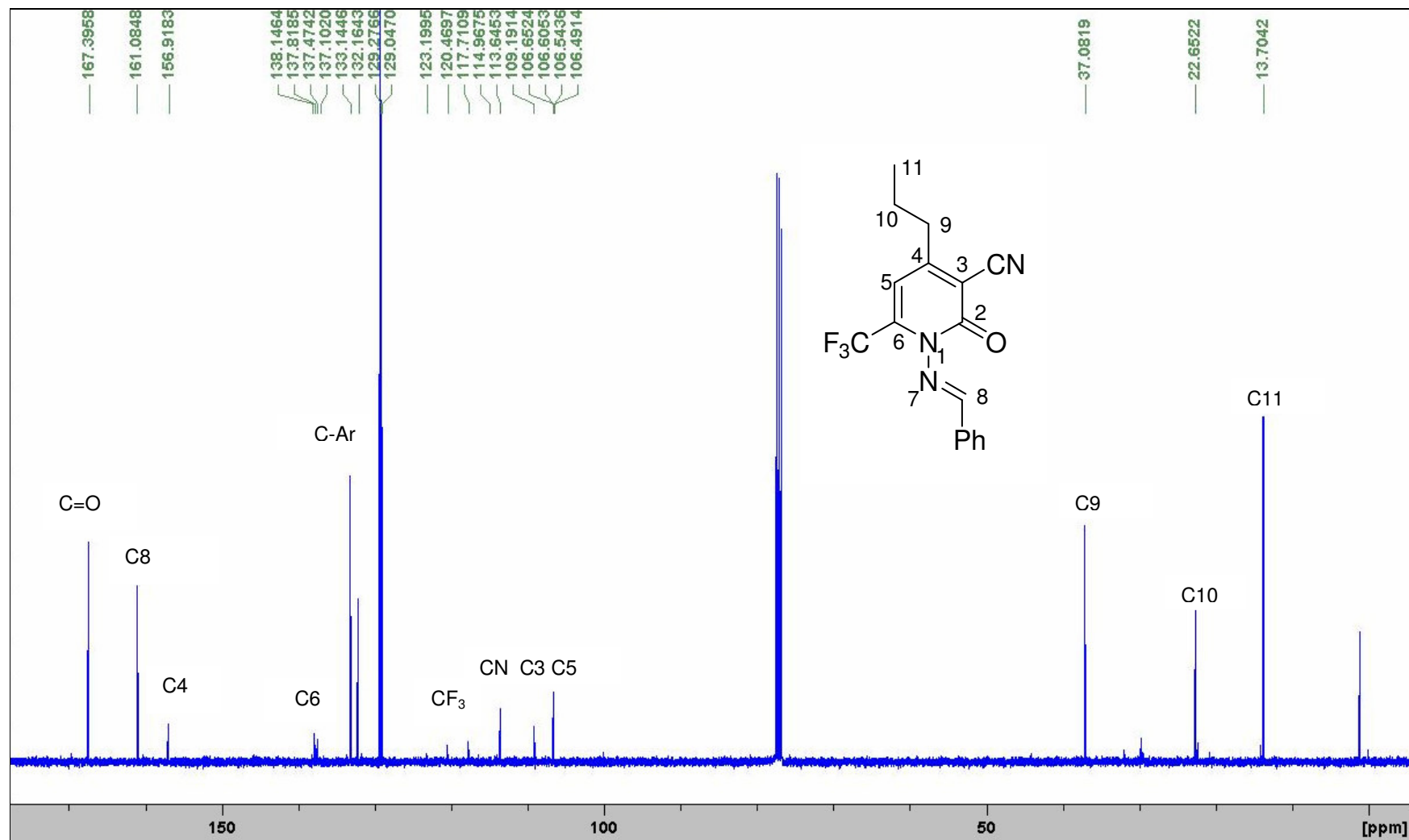
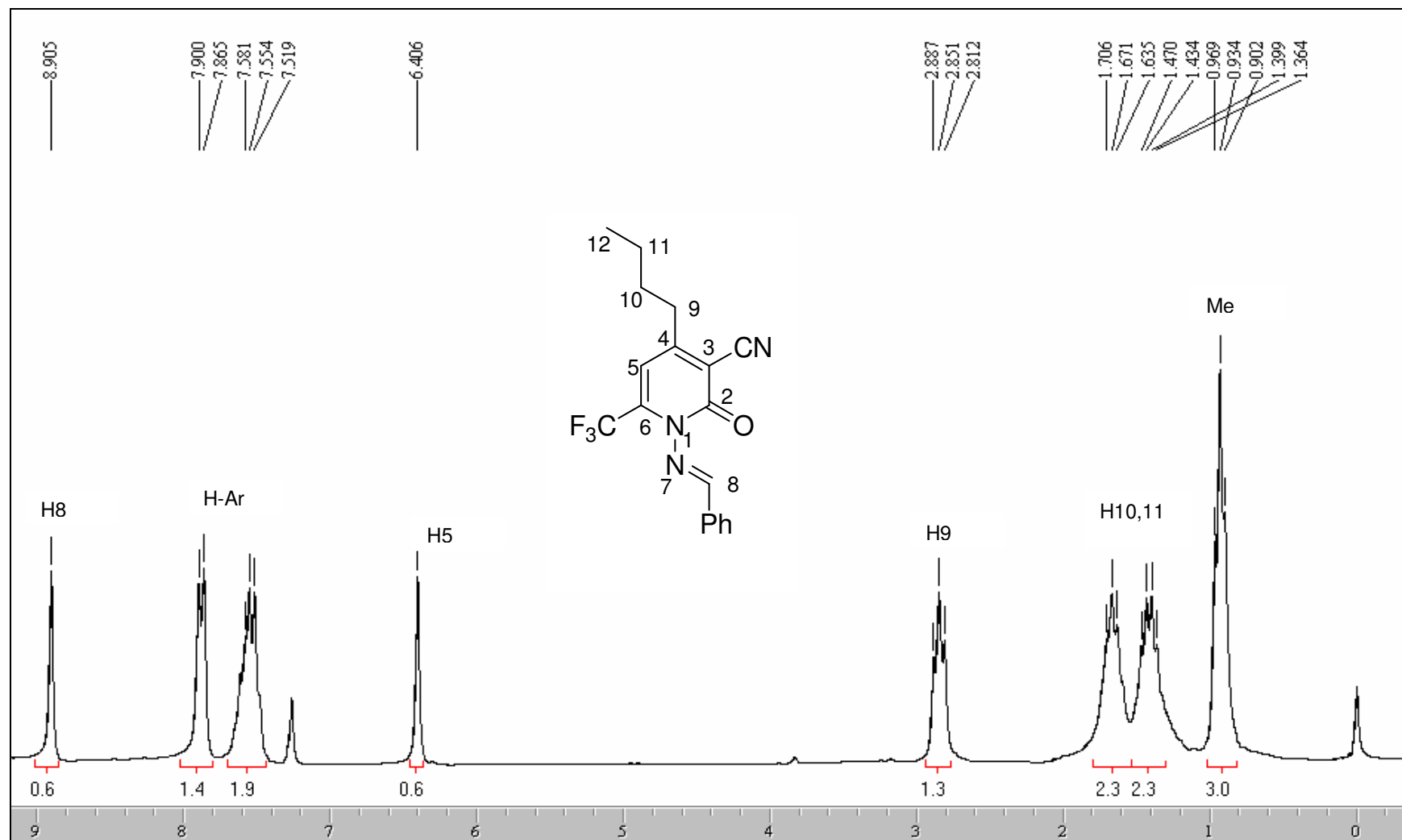
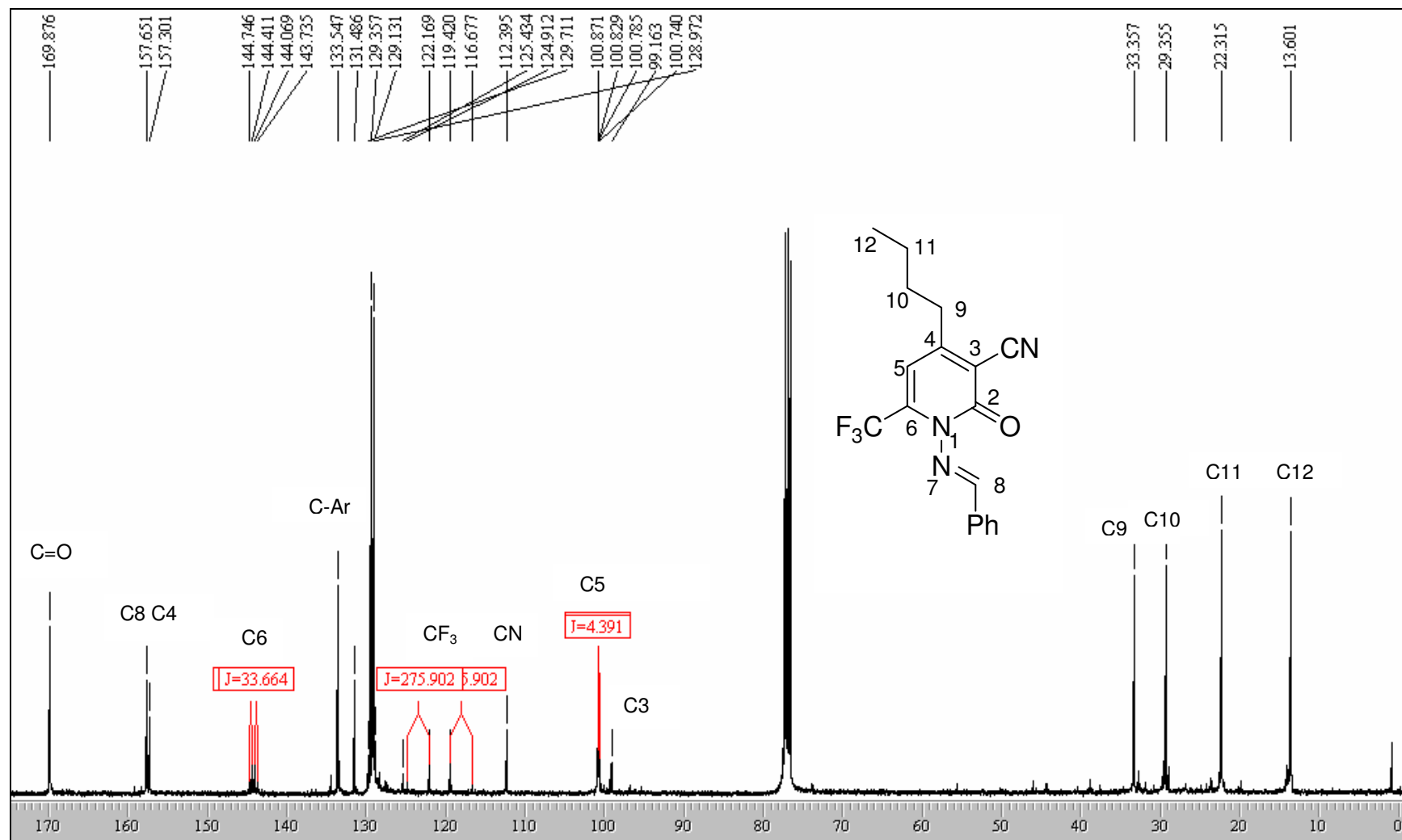


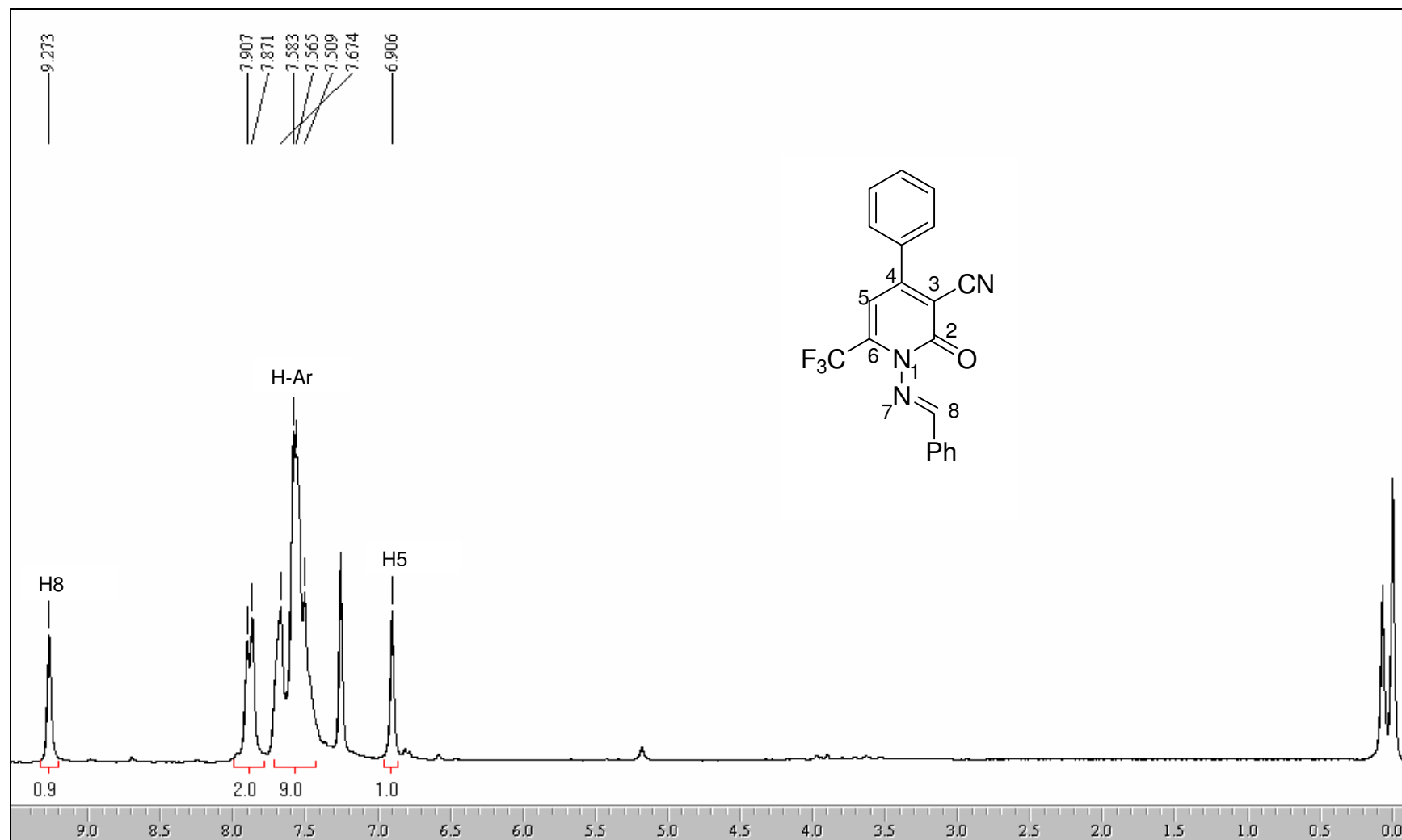
Figura 53. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **11d** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 54.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11e** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 55.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **11e** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 56.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11g** em  $\text{CDCl}_3$ .

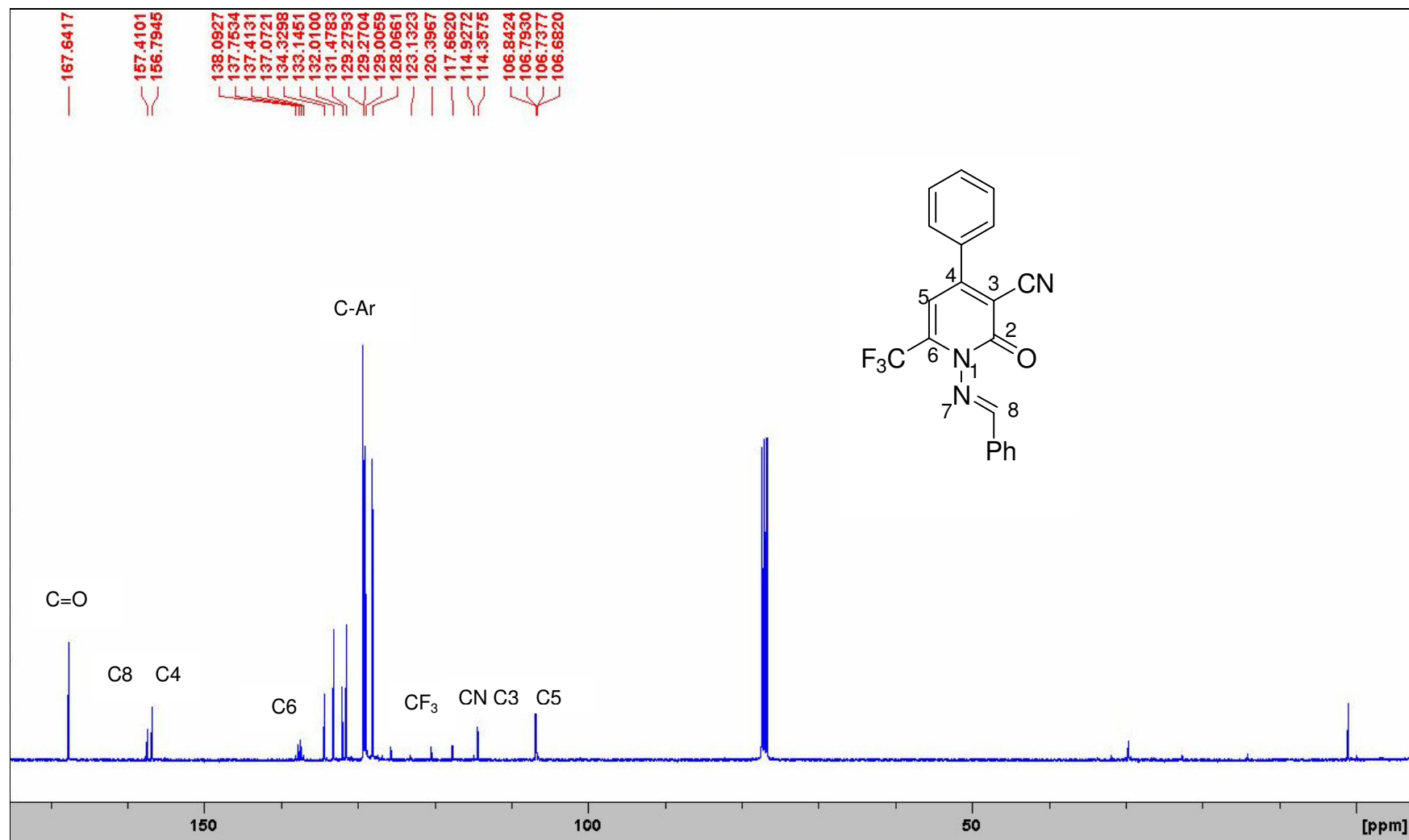
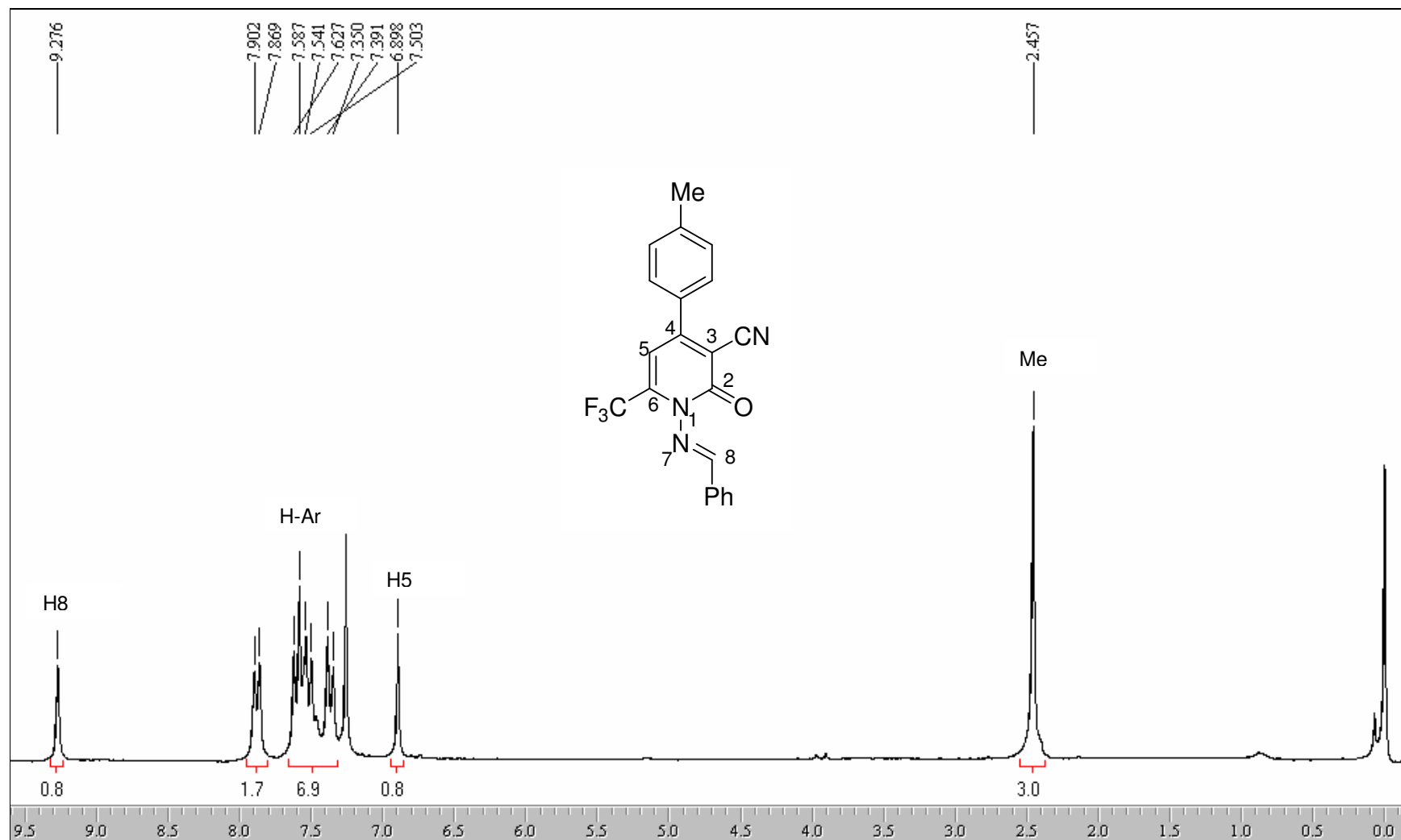


Figura 57. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **11g** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 58.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11h** em  $\text{CDCl}_3$ .

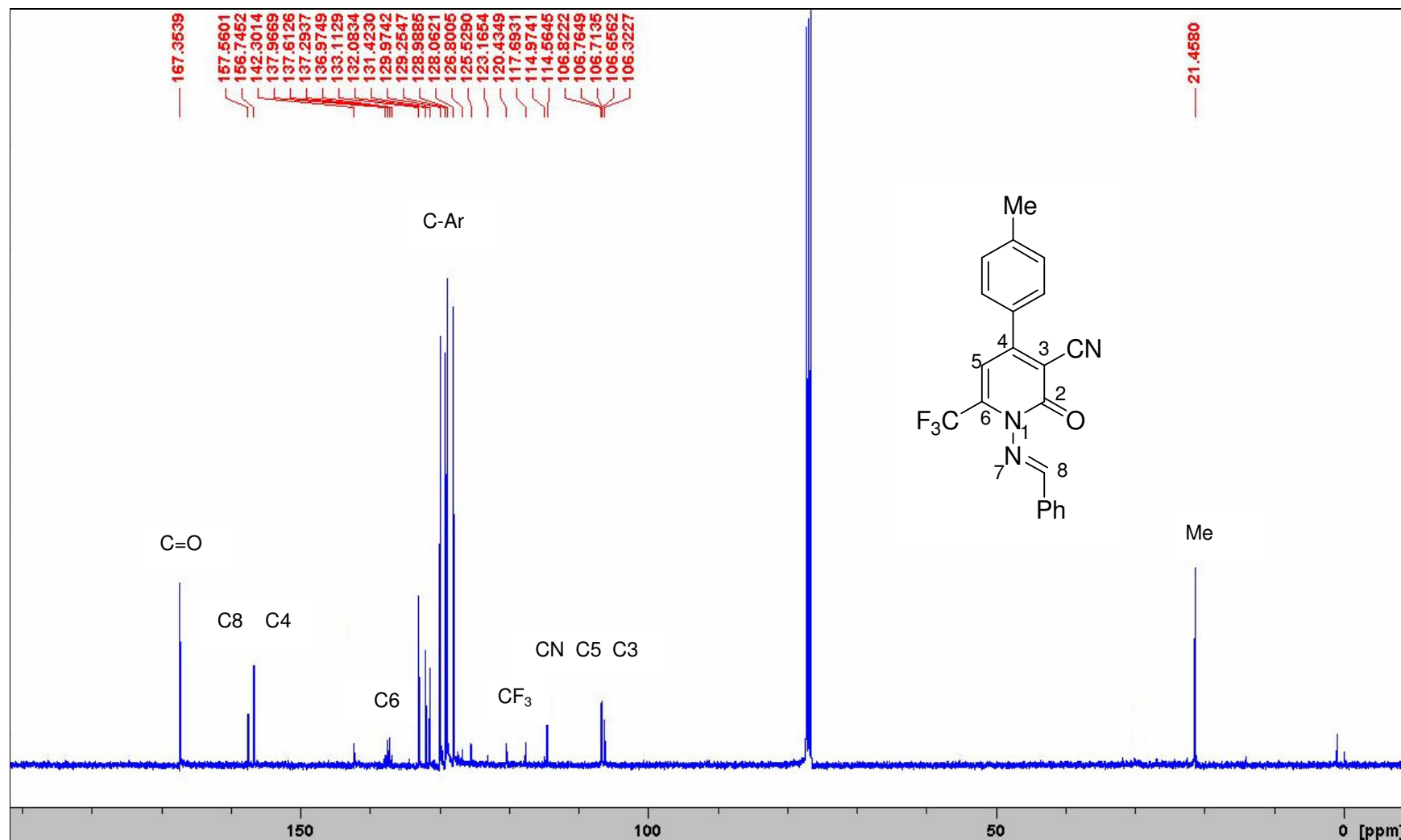
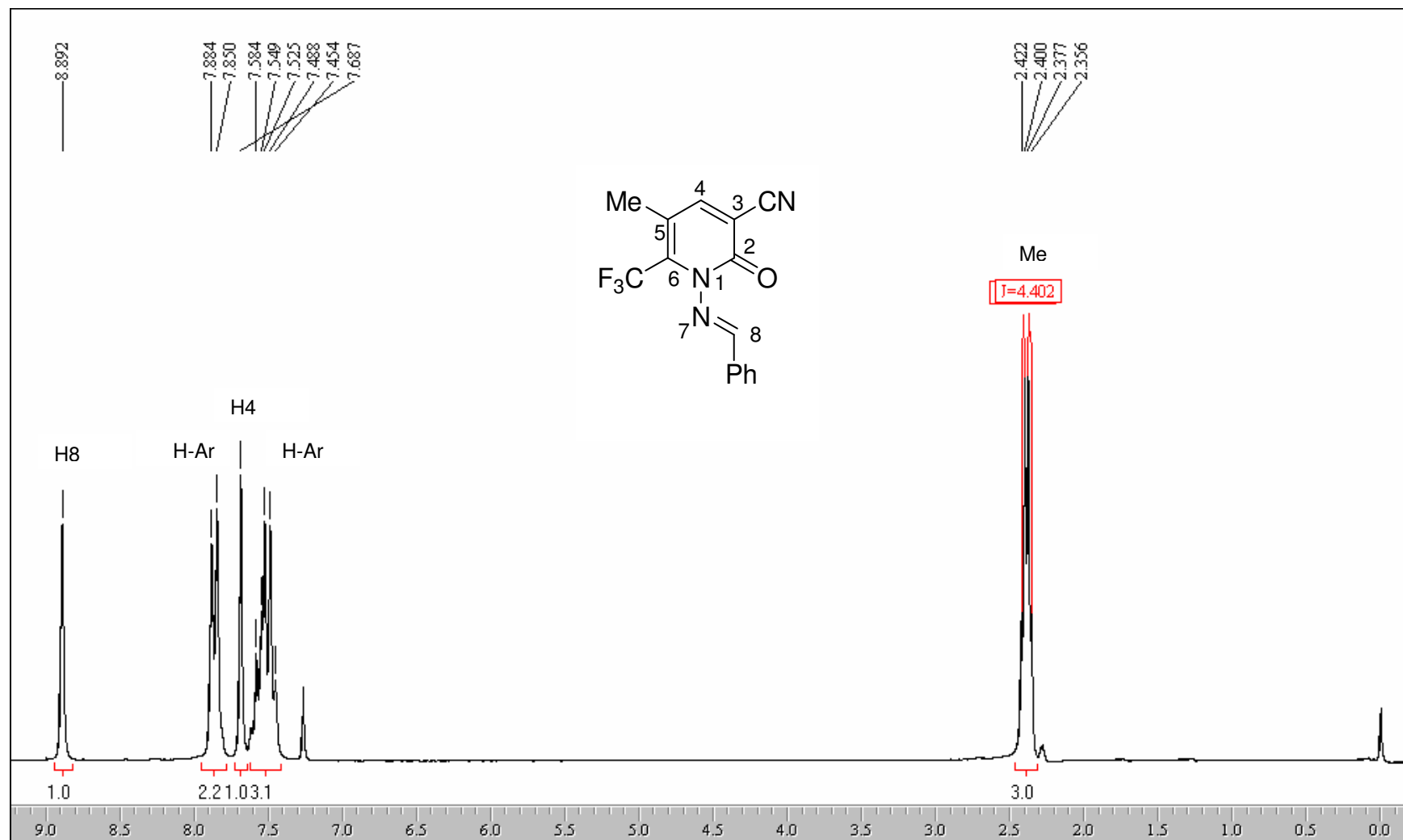
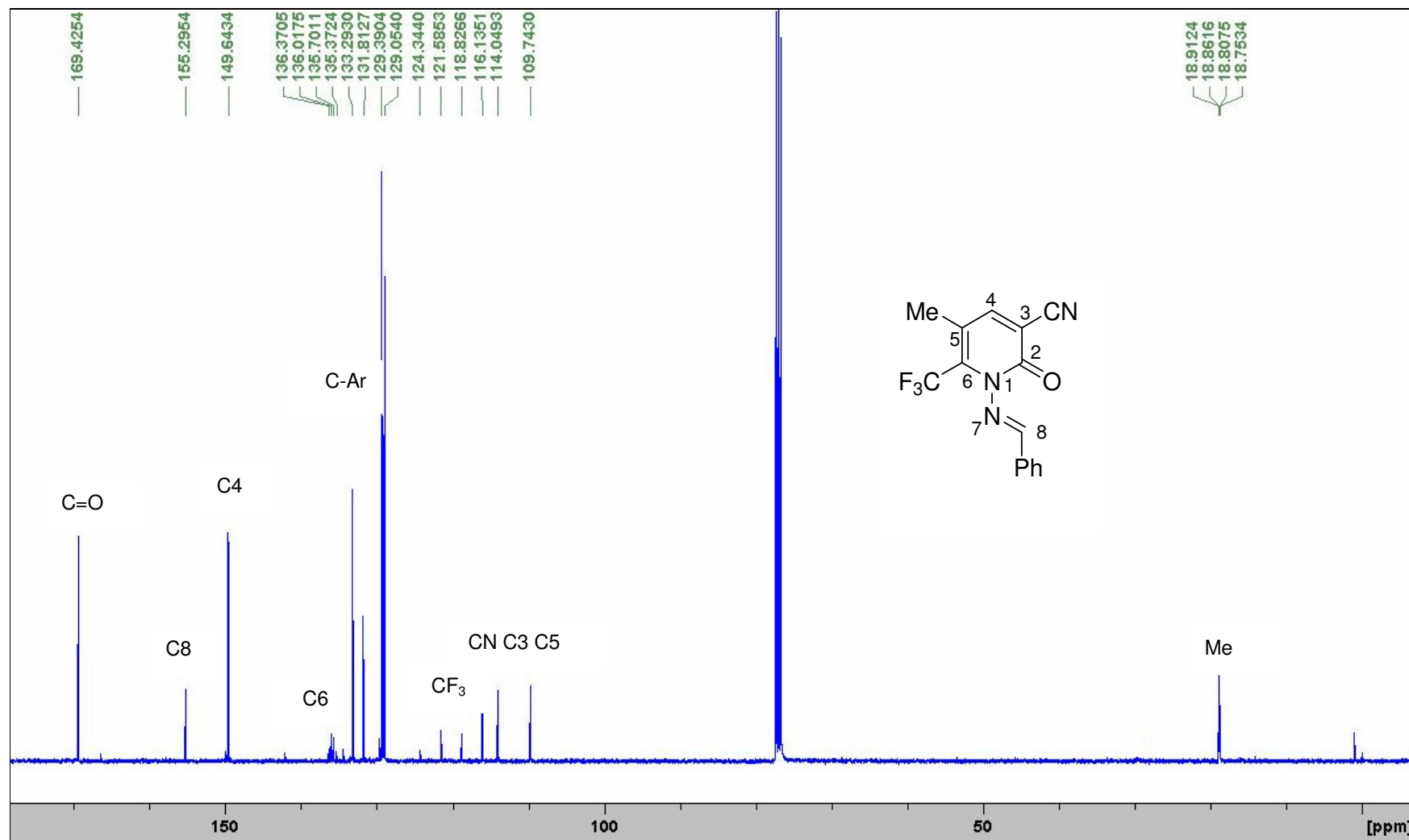


Figura 59. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11h** em  $\text{CDCl}_3$ .

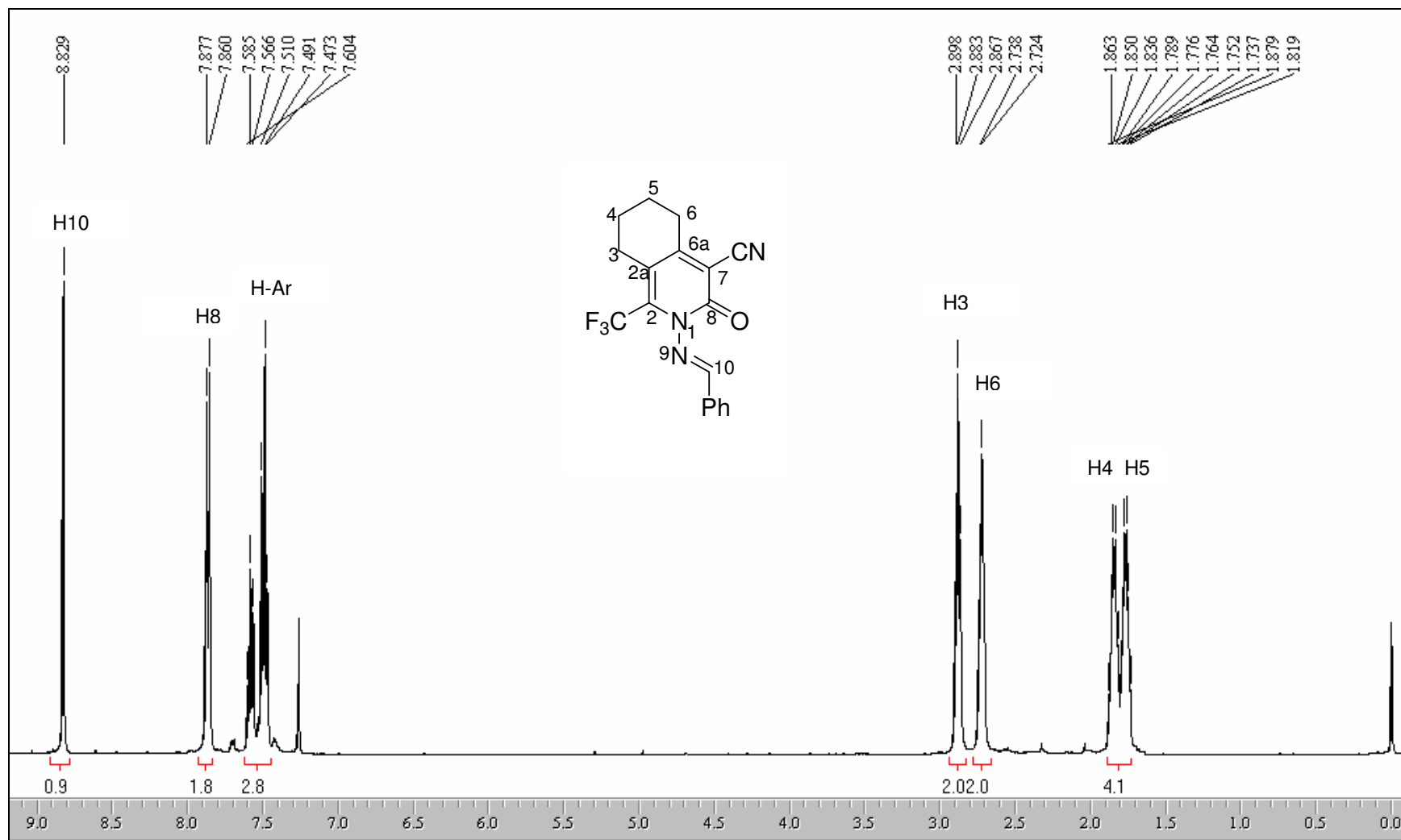


**Figura 60.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11i** em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 61.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11i** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 62.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11j** em  $\text{CDCl}_3$ .

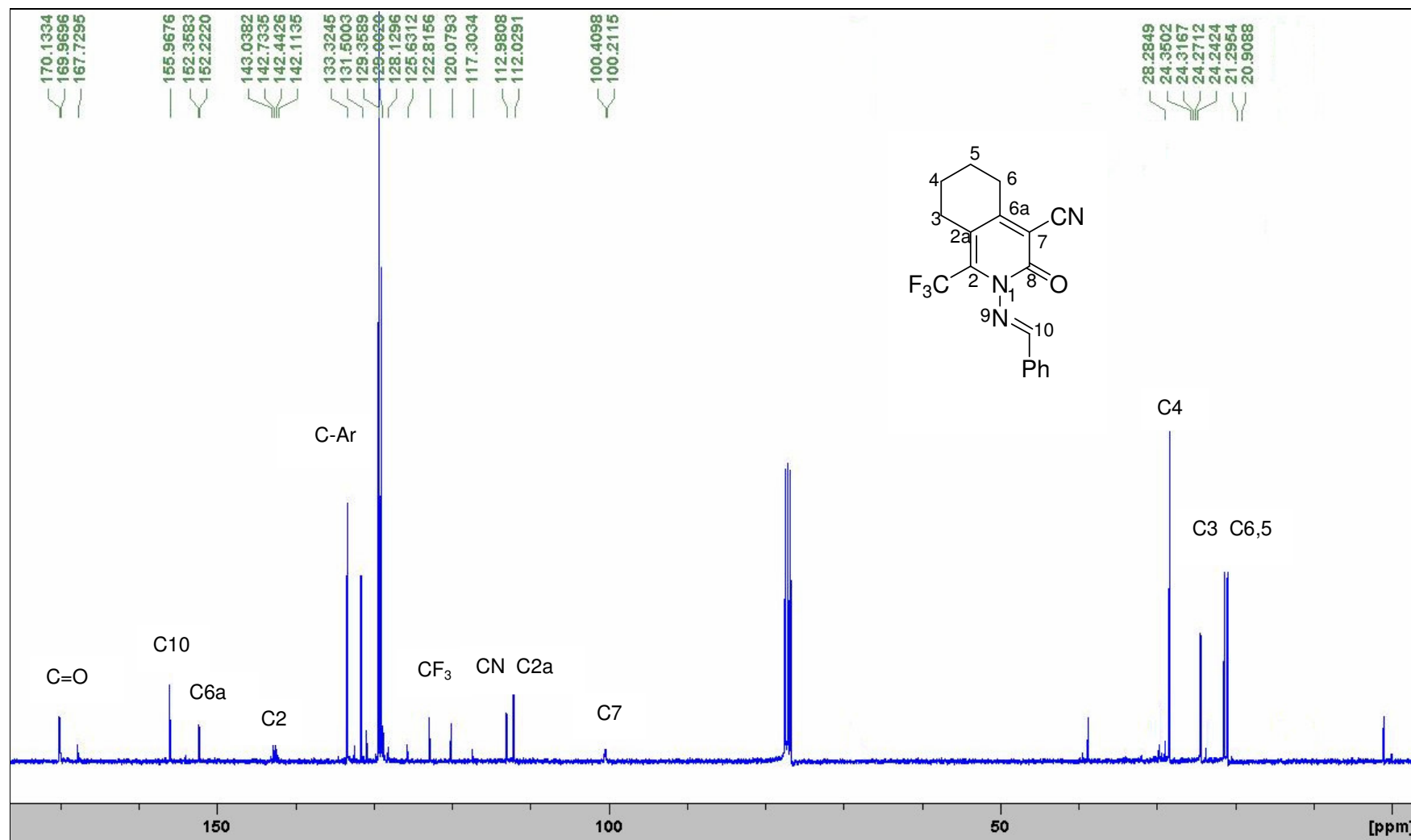


Figura 63. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **11j** em CDCl<sub>3</sub>.

## **ANEXO 2**

**Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados nesta  
Dissertação**

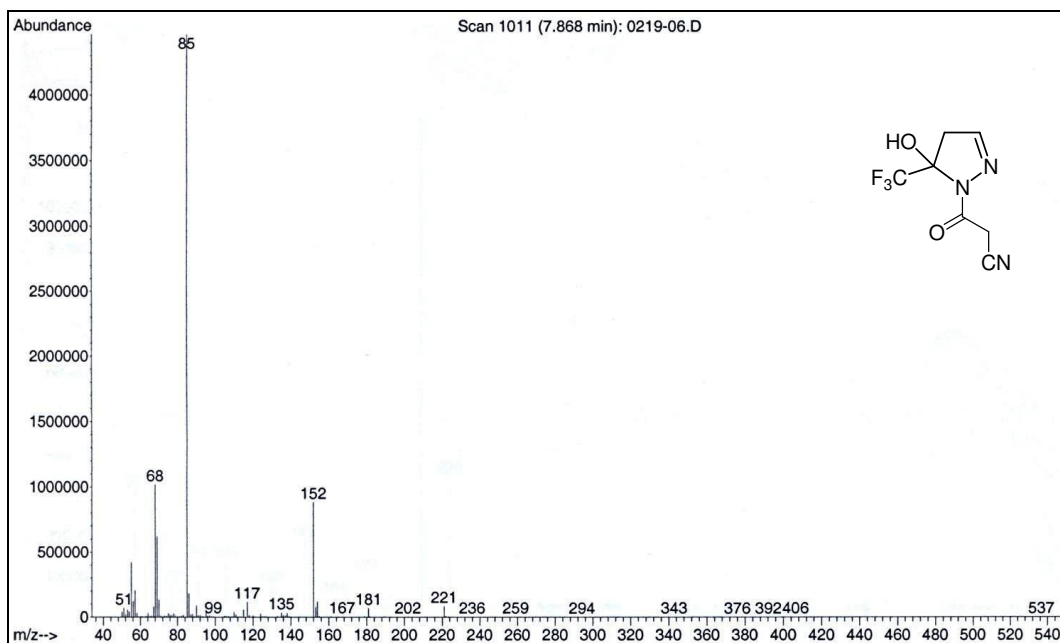


Figura 64. Espectro de massa do composto **5a**.

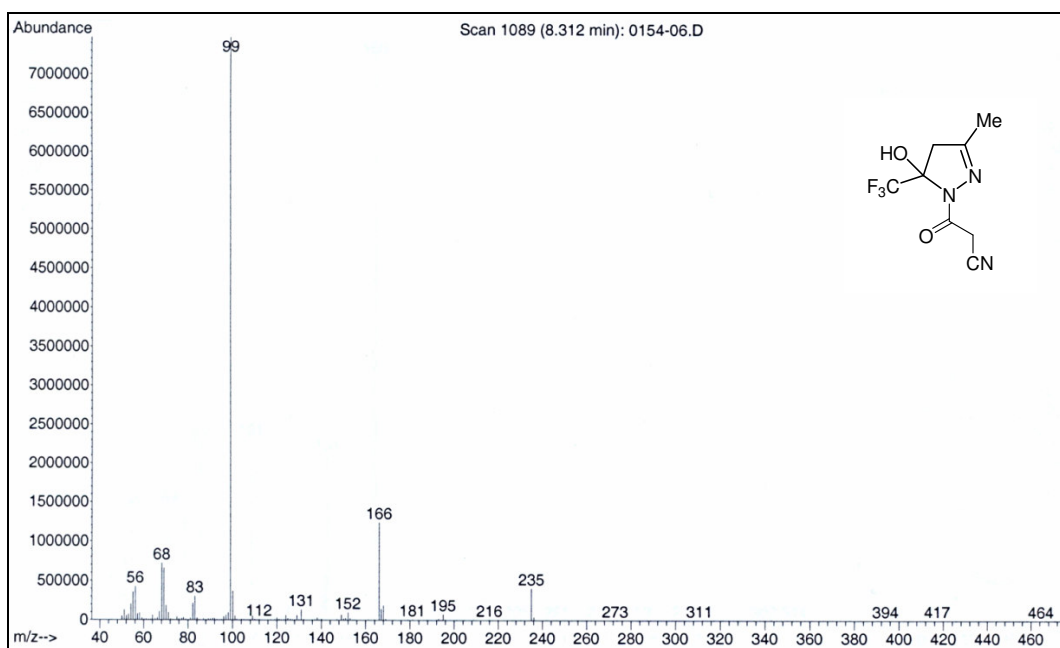


Figura 65. Espectro de massa do composto **5b**.

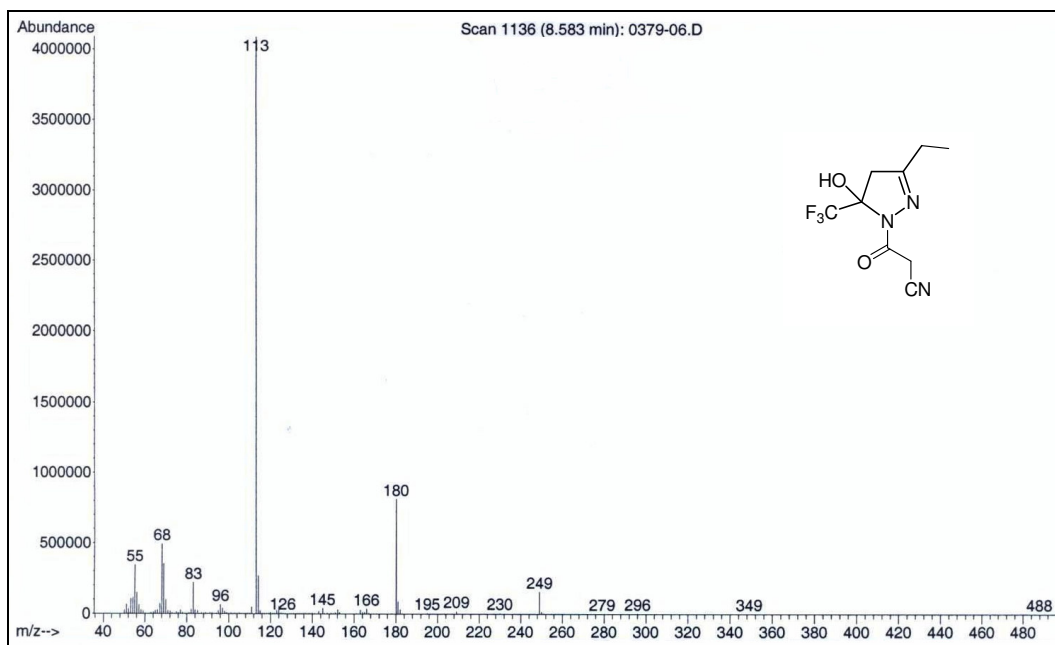


Figura 66. Espectro de massa do composto **5c**.

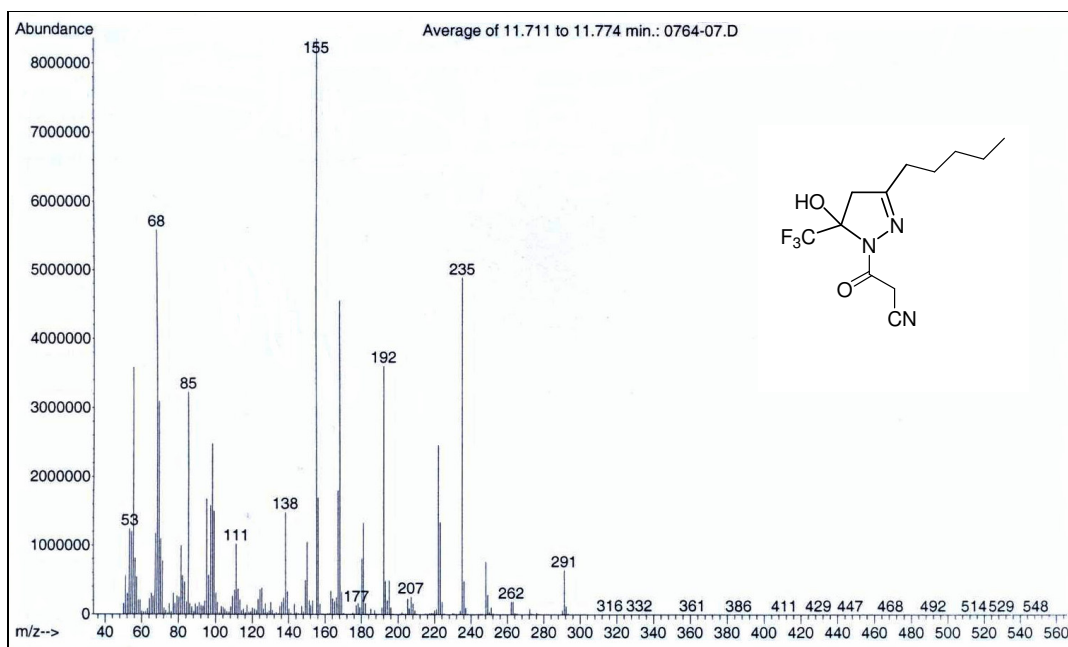


Figura 67. Espectro de massa do composto **5f**.

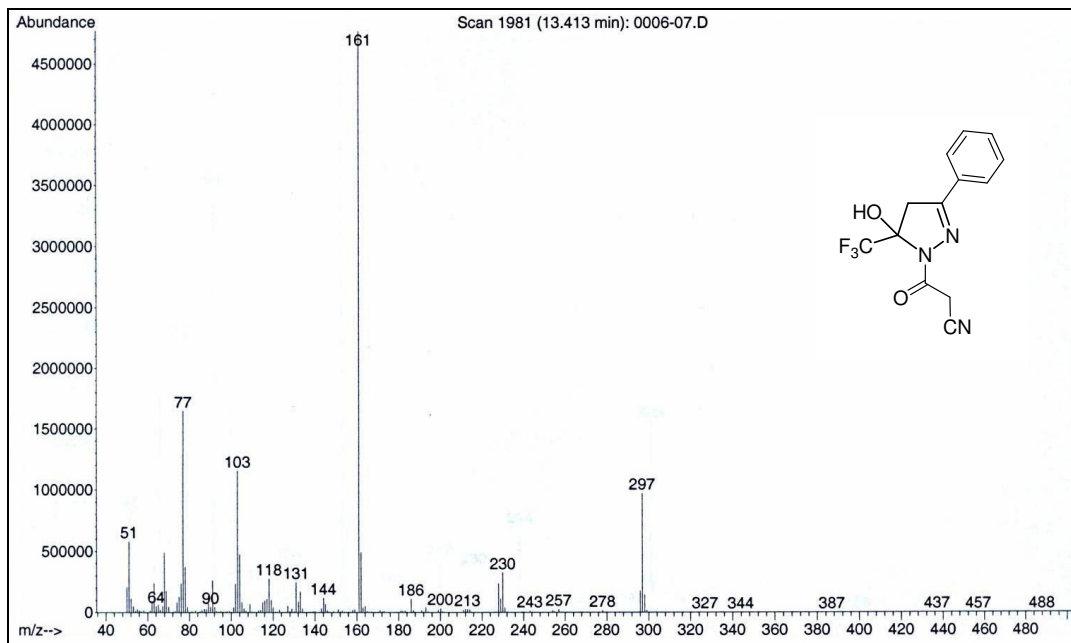


Figura 68. Espectro de massa do composto 5g.

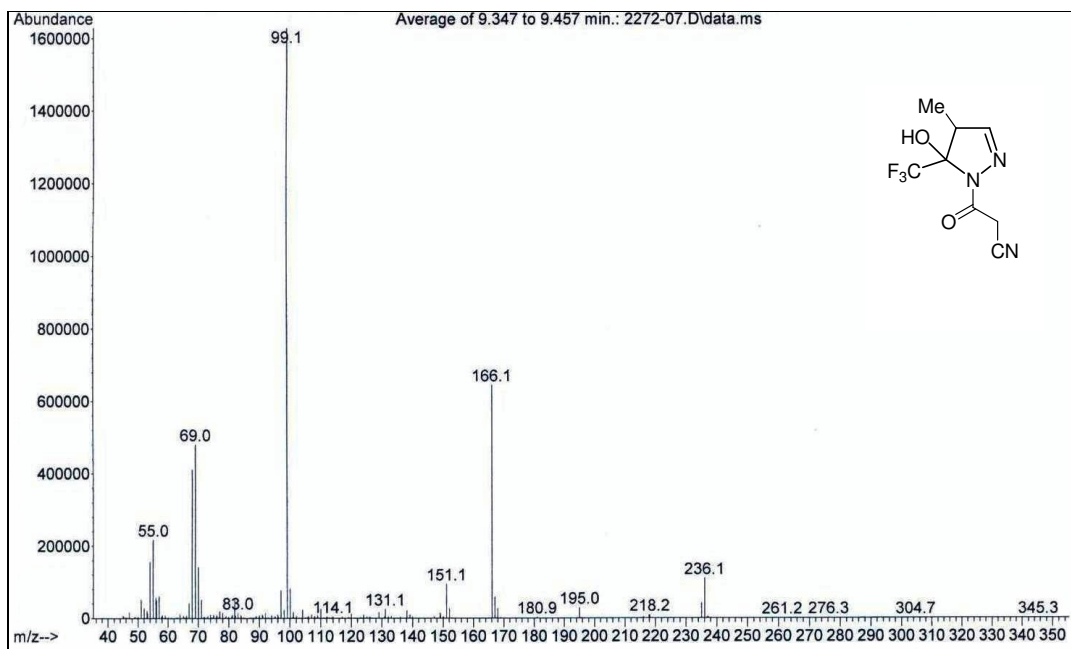


Figura 69. Espectro de massa do composto 5i.

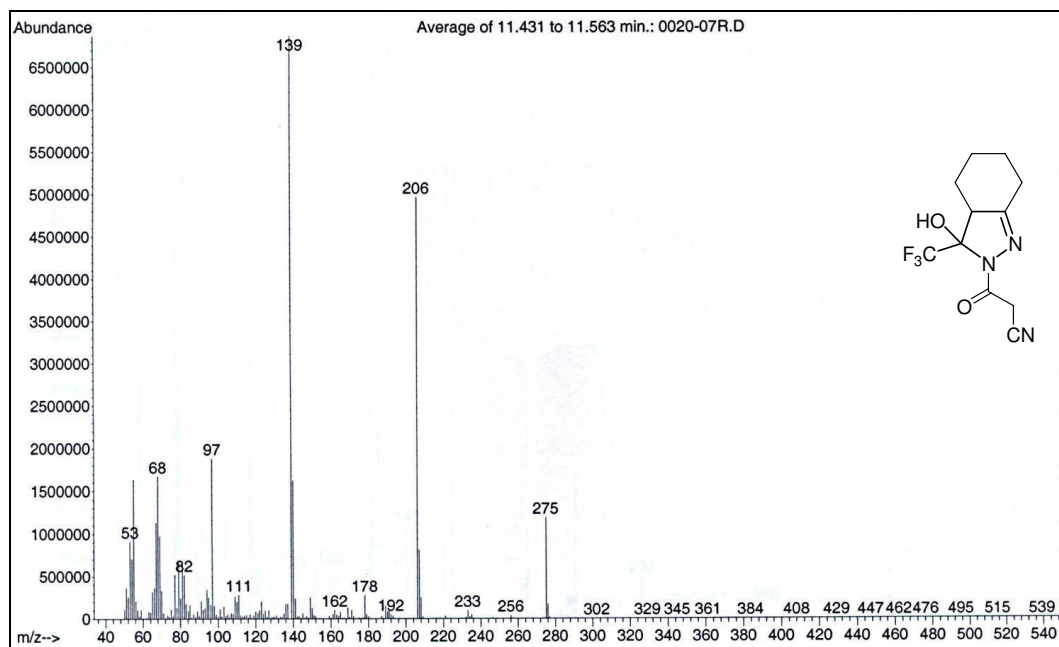


Figura 70. Espectro de massa do composto 5j.

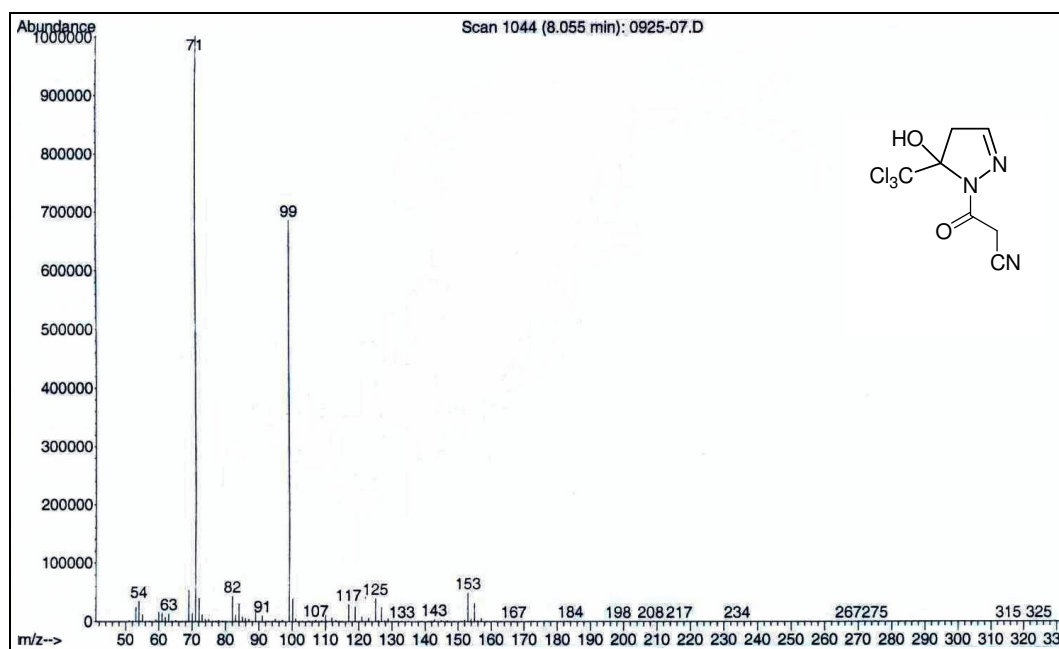


Figura 71. Espectro de massa do composto 6a.



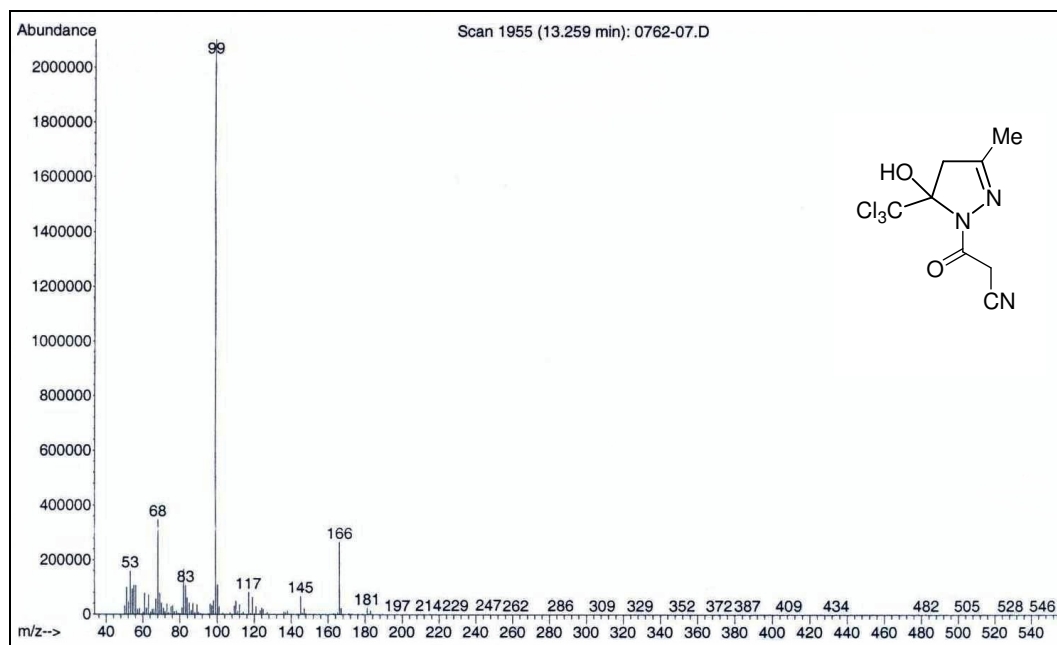


Figura 72. Espectro de massa do composto **6b**.

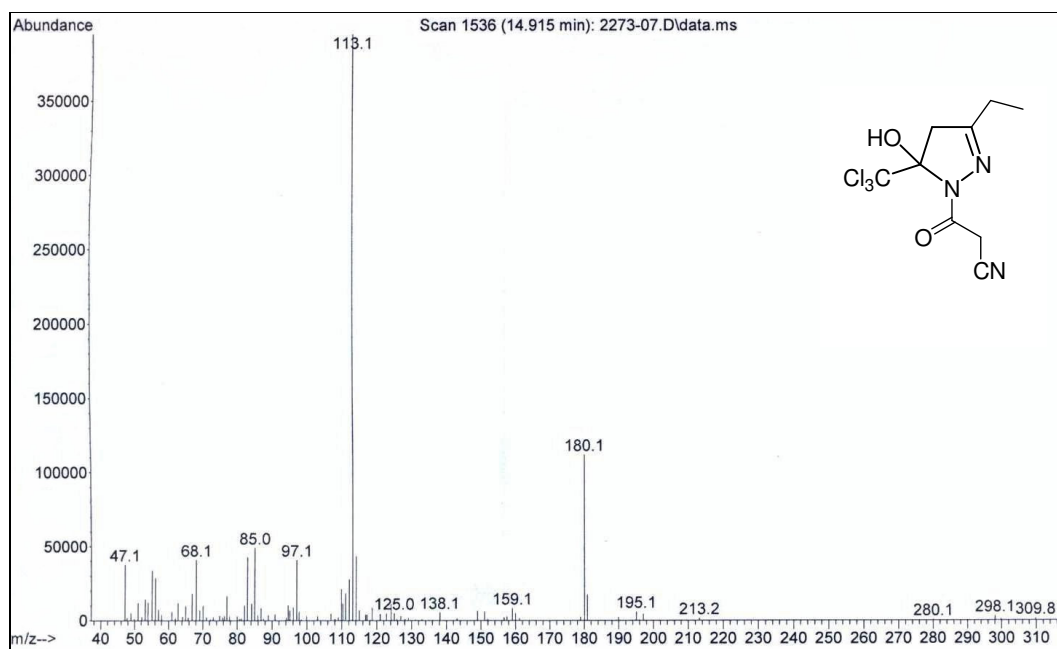


Figura 73. Espectro de massa do composto **6c**.

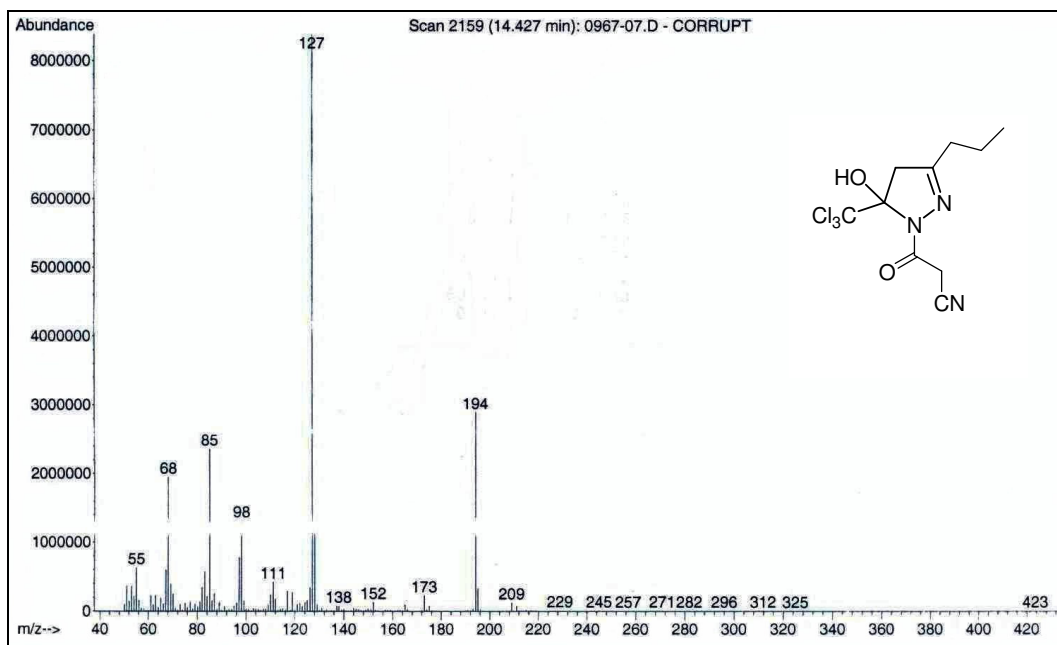


Figura 74. Espectro de massa do composto 6d.

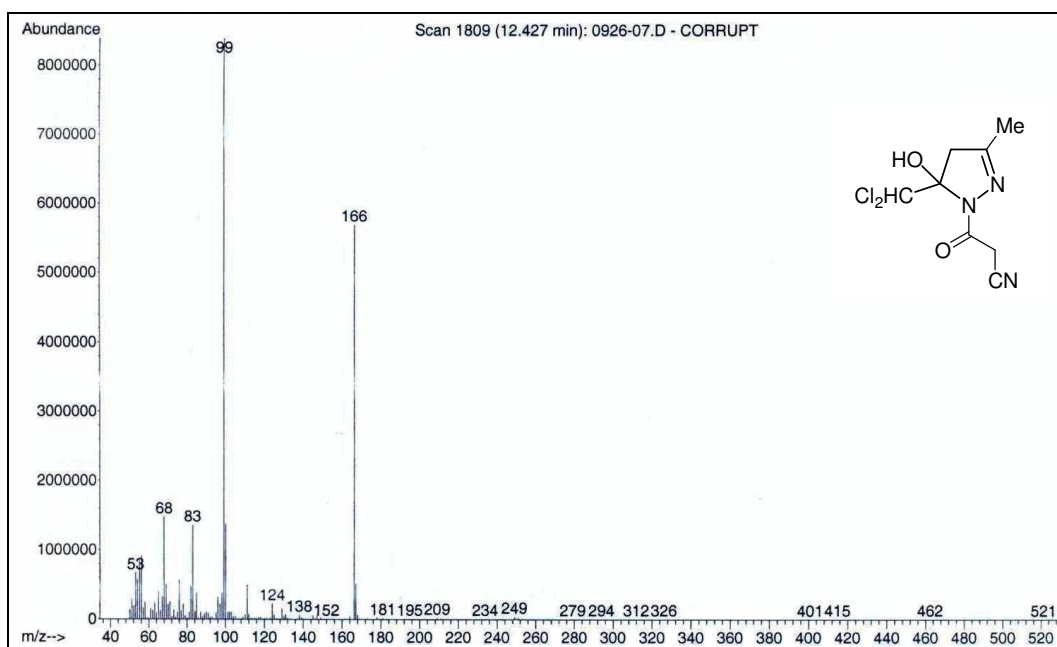


Figura 75. Espectro de massa do composto 7b.

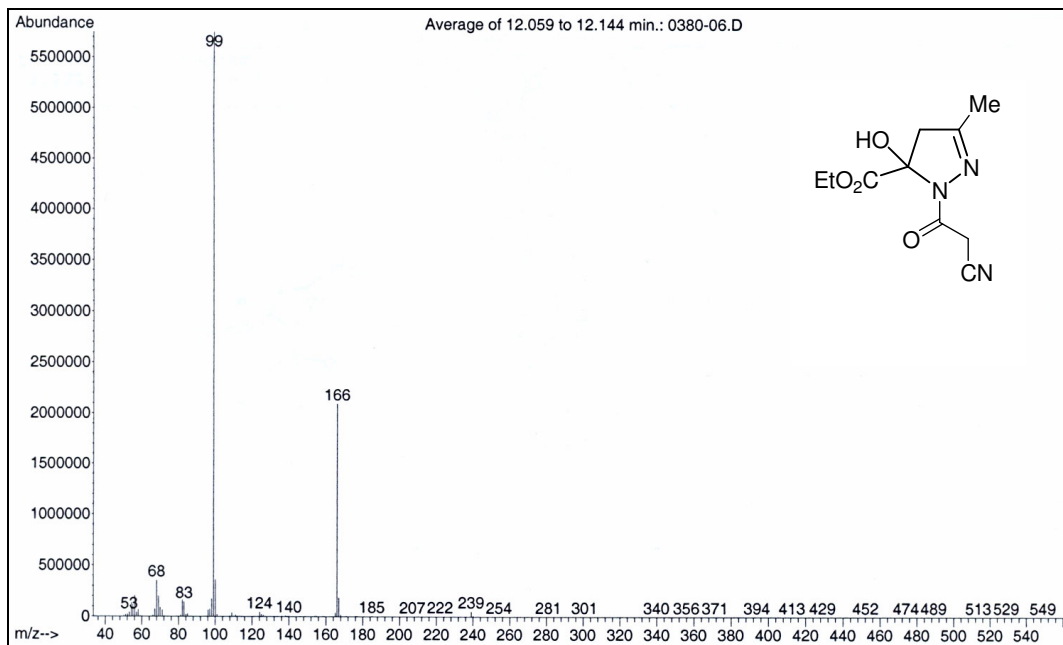


Figura 76. Espectro de massa do composto **8b**.

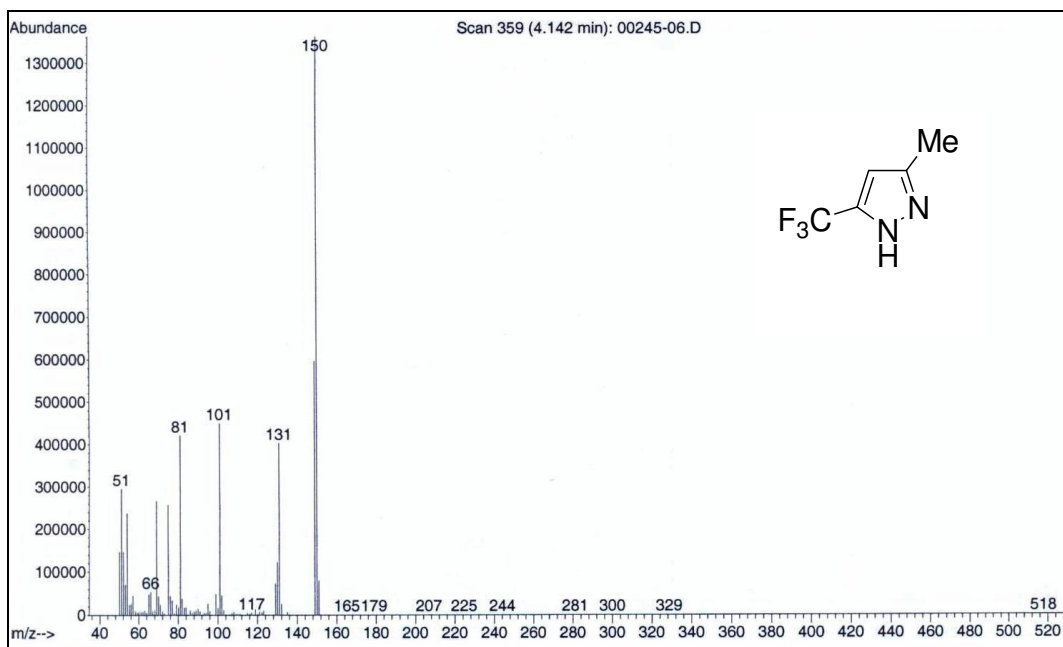


Figura 77. Espectro de massa do composto **9b**.

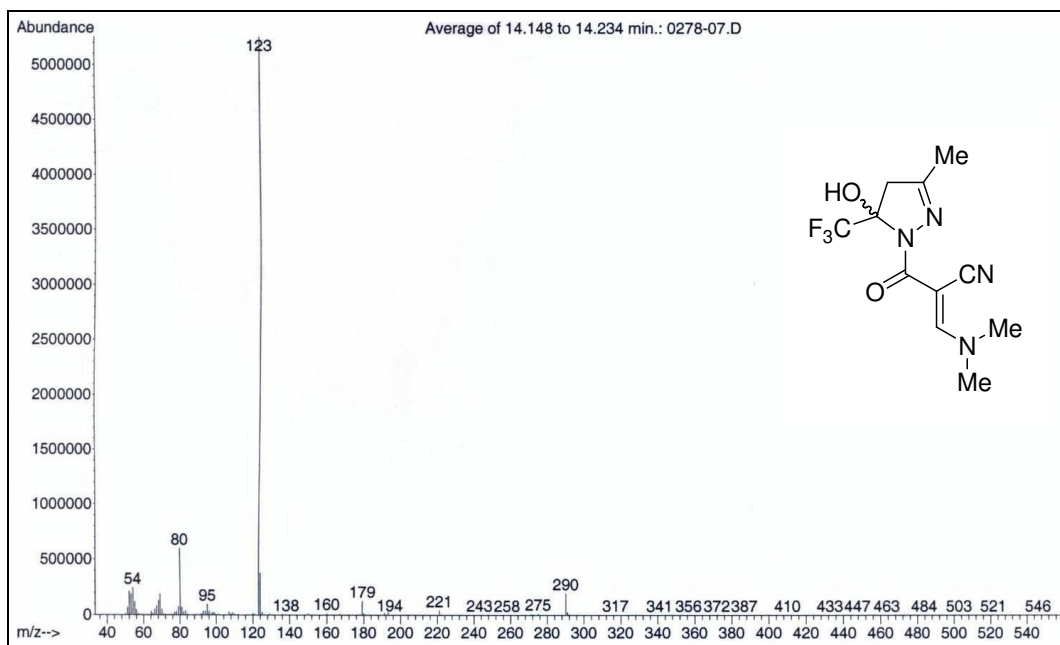


Figura 78. Espectro de massa do composto 10b.

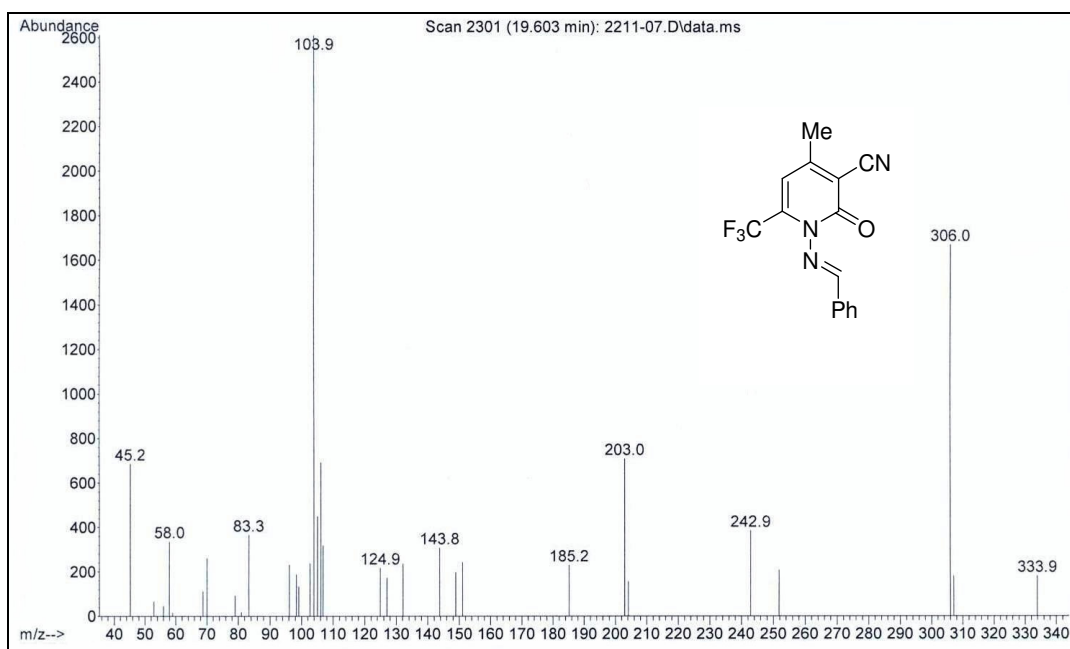


Figura 79. Espectro de massa do composto 11b.

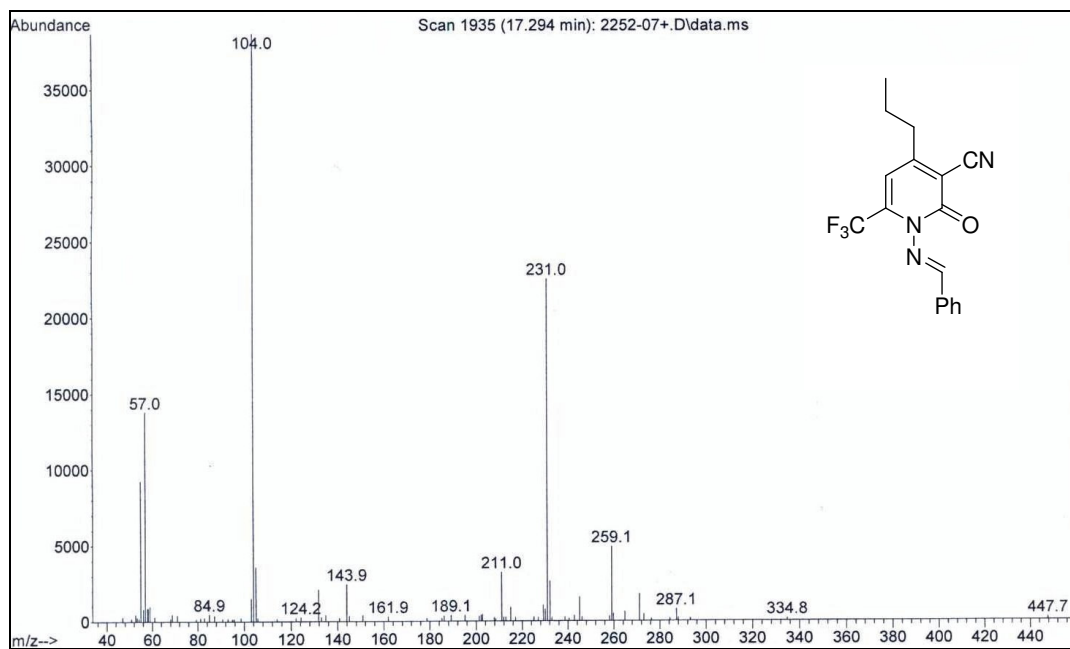


Figura 80. Espectro de massa do composto 11d.

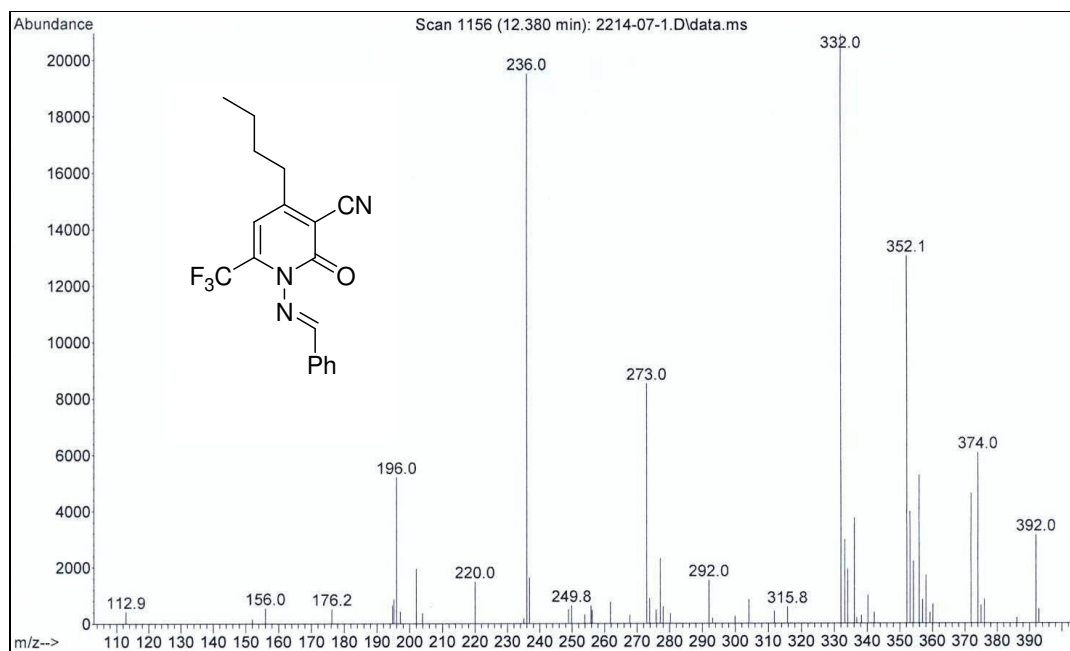
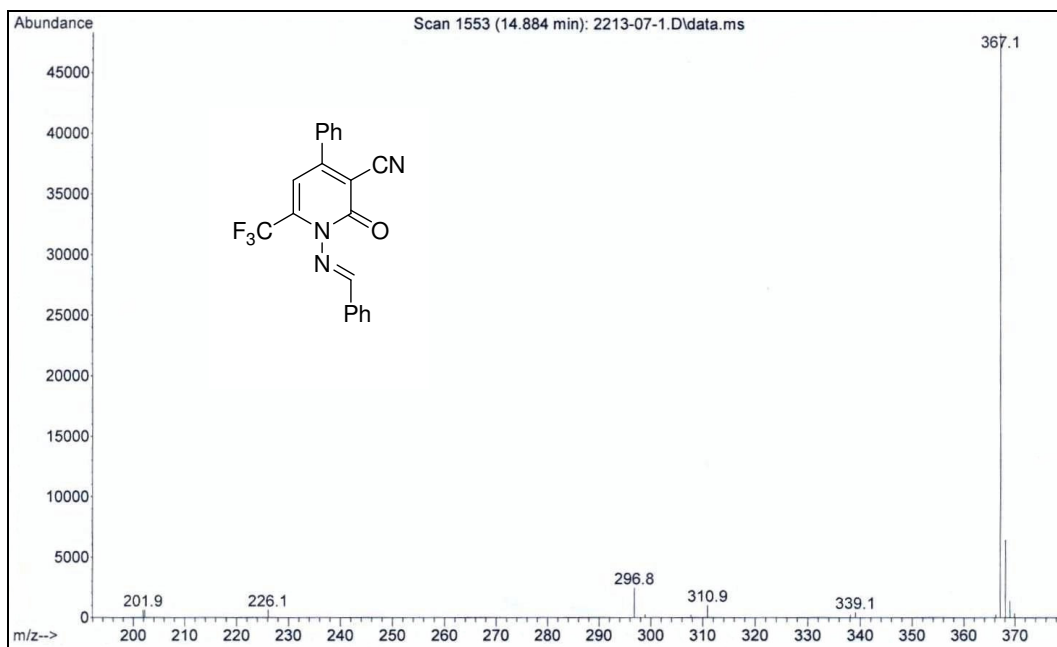
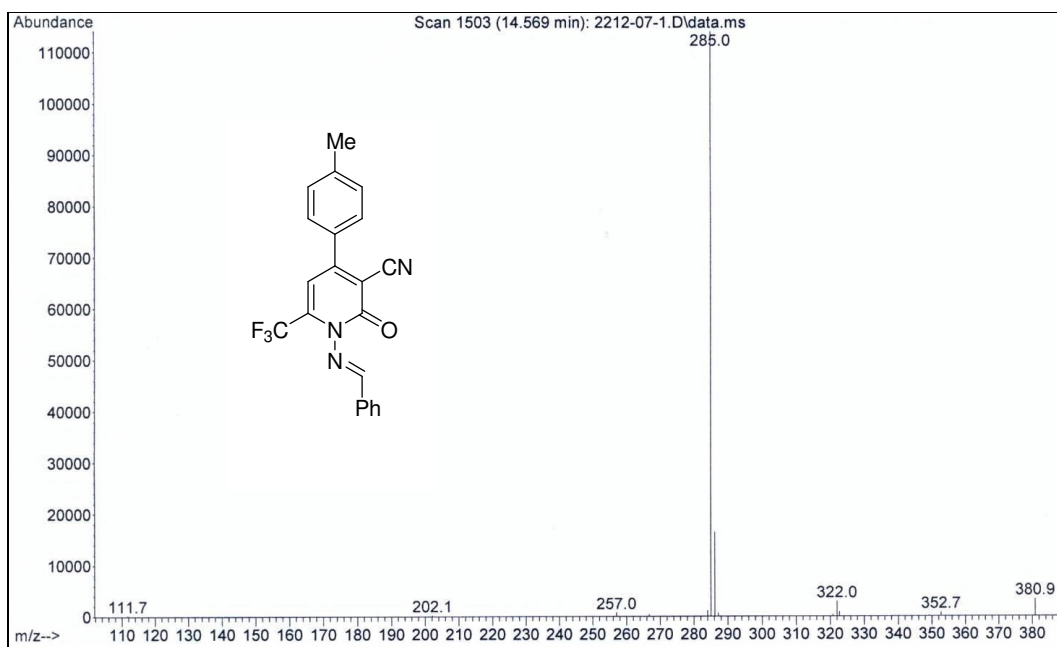


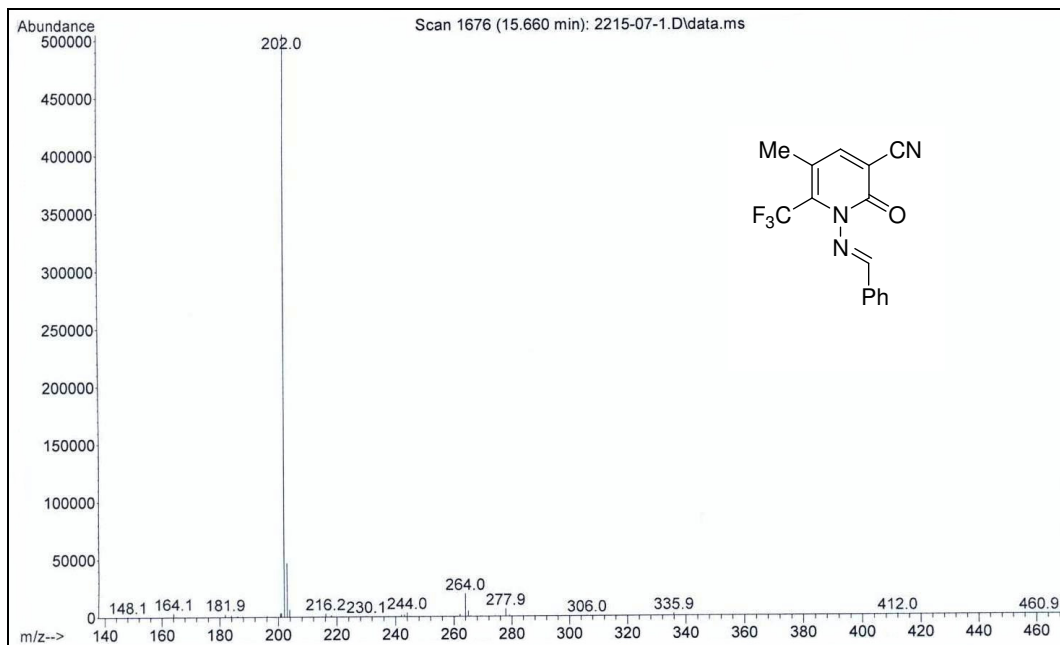
Figura 81. Espectro de massa do composto 11e.



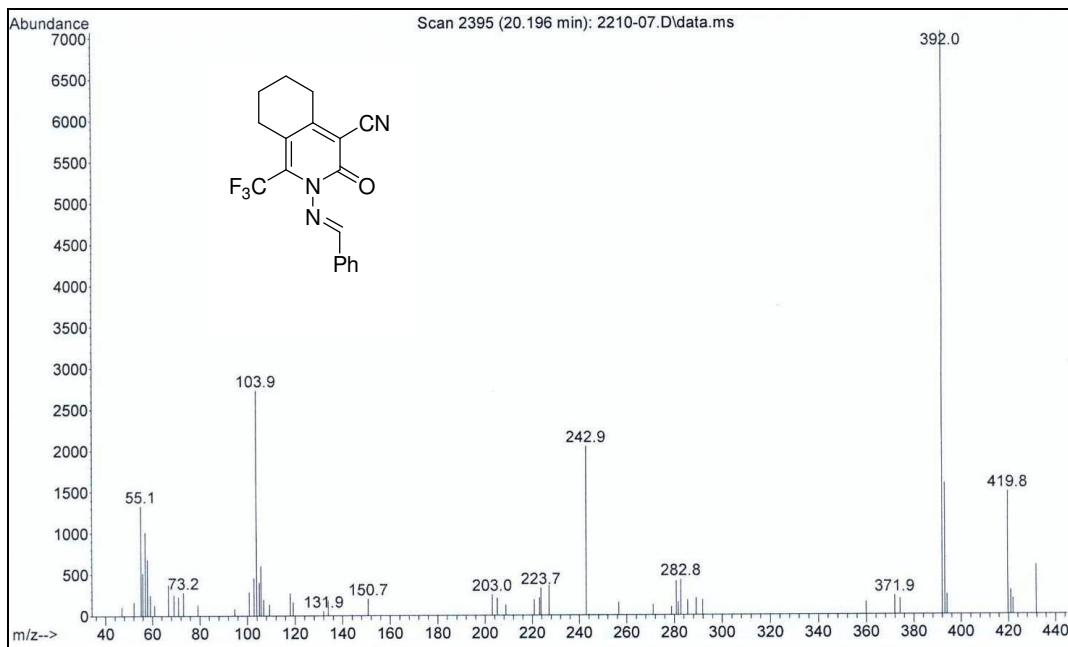
**Figura 82.** Espectro de massa do composto **11g**.



**Figura 83.** Espectro de massa do composto **11h**.



**Figura 84.** Espectro de massa do composto **11i**.

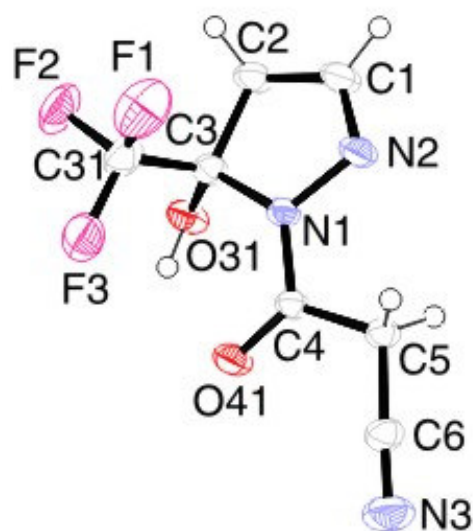


**Figura 85.** Espectro de massa do composto **11j**.

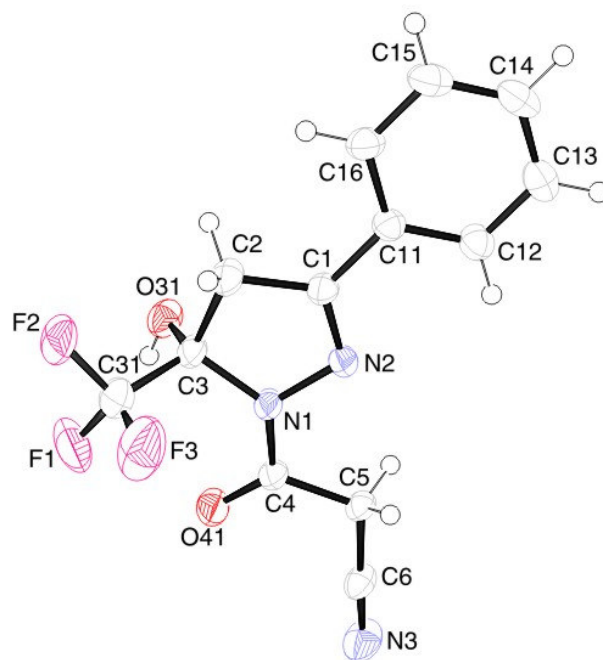
## **ANEXO 3**

**Estruturas de Raios-X dos Compostos 5a, 5g e 10b**

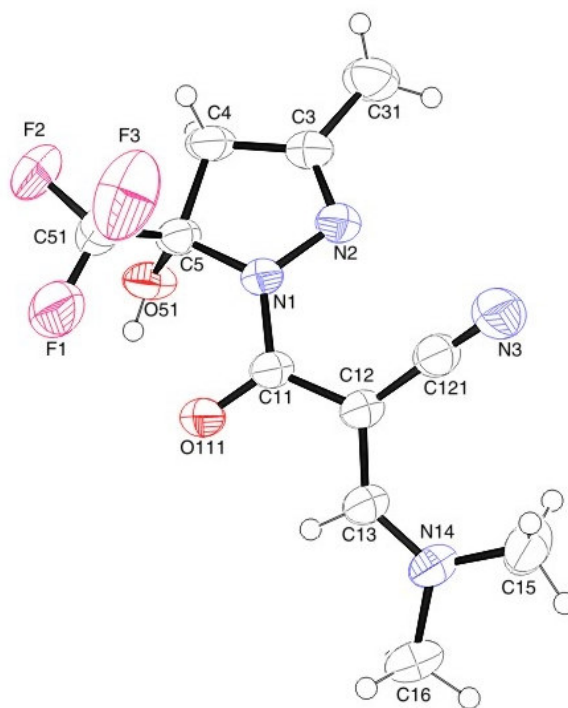




**Figura 86.** ORTEP [75] obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 5a.



**Figura 87.** ORTEP [75] obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto 5g.



**Figura 88.** ORTEP [75] obtido por difração de Raios-X de monocristal do produto **10b**.