



UFSM

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE DE
1-(PIRAZOLIN-1-IL)-2-[(ARIL/HETEROARIL)METILENO]
CARBOIDRAZIDAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

SUSIANE CAVINATTO

PPGQ

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2010

SUSIANE CAVINATTO

**SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE DE
1-(PIRAZOLIN-1-IL)-2-[(ARIL/HETEROARIL)METILENO] CARBOIDRAZIDAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2010

SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE DE
1-(PIRAZOLIN-1-IL)-2-[(ARIL/HETEROARIL)METILENO] CARBOIDRAZIDAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

ELABORADA POR

SUSIANE CAVINATTO

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2010

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,

APROVA a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE DE
1-(PIRAZOLIN-1-IL)-2-[(ARIL/HETEROARIL)METILENO] CARBOIDRAZIDAS
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS**

ELABORADA POR:

SUSIANE CAVINATTO

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Ademir Farias Morel - UFSM

Prof. Dr. Sydney Hartz Alves - UFSM

Santa Maria, Setembro de 2010.

“Tu a quem tomei desde os fins da terra, e te chamei dentre os seus mais excelentes, e te disse: Tu és o meu servo, a ti escolhi e nunca te rejeitei. Não temas, porque eu sou contigo; não te assombres, porque eu sou teu Deus; eu te fortaleço, e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça. Eis que, envergonhados e confundidos serão todos os que se indignaram contra ti; tornar-se-ão em nada, e os que contenderem contigo, perecerão. Buscá-los-ás, porém não os acharás; os que pelejarem contigo, tornar-se-ão em nada, e como coisa que não é nada, os que guerrearem contigo. Porque eu, o SENHOR teu Deus, te tomo pela tua mão direita; e te digo: Não temas, eu te ajudo.”

Isaías 41: 9-13

“Thou whom I have taken hold of from the ends of the earth, and called from the corners thereof, and said unto thee, Thou art my servant, I have chosen thee and not cast thee away; Fear thou not, for I am with thee; be not dismayed, for I am thy God; I will strengthen thee; yea, I will help thee; yea, I will uphold thee with the right hand of my righteousness. Behold, all they that are incensed against thee shall be put to shame and confounded: they that strive with thee shall be as nothing, and shall perish. Thou shalt seek them, and shalt not find them, even them that contend with thee: they that war against thee shall be as nothing, and as a thing of nought. For I, Jehovah thy God, will hold thy right hand, saying unto thee, Fear not; I will help thee.”

Isaiah 41: 9-13

“A Deus pela sua fidelidade, ajuda prestada
em todos os momentos de minha vida.

À minha família, em especial aos
meus pais Sérgio e Jonara, que mesmo longe
incentivaram este trabalho e muitas vezes
deixaram de realizar seus
sonhos em função dos meus, e
ao meu irmão Guilherme, pelo carinho.

Ao meu namorado João Lindolfo, pelo
amor, companheirismo, paciência e apoio.”

“Ao professor Dr. Helio Gauze Bonacorso,
agradecimento especial pela oportunidade
e apoio na orientação deste trabalho.”

AGRADECIMENTOS

- ◆ Prof. Dr. Alex F. C. Flores, Prof. Dr. Ademir F. Morel, Prof. Dr. Sydney Hartz Alves e Prof. Dr. Nilo Zanatta, pela colaboração e participação no processo de qualificação e defesa.
- ◆ Gisele Rocha Paim e Liliane M. F. Porte, pela ajuda inicial nos trabalhos laboratoriais.
- ◆ Carson Wietham, Everton Pittaluga, Fabio Mullazani da Luz e Nicolas Küger, pelo trabalho prestado como estagiários (IC).
- ◆ Gisele Rocha Paim, Guilherme Bortolotto, Jussara Navarini, Liliane M. F. Porte, Rosália A. e Michele pela amizade, muitas conversas, integração em inúmeros jantares.
- ◆ Graciane Zanon, grande amiga, vizinha, parceria certa para longas conversas, passeios fotográficos, trilhas.
- ◆ Caroline Stüker, pela dedicação na realização dos testes das atividades biológicas.
- ◆ Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.
- ◆ Davi Back, pela análise cristalográfica e Patrick Teixeira pela ajuda na discussão dos dados.
- ◆ Maria Angélica Lima e colegas de trabalho do RMN, pelo desenvolvimento de espectros de ^1H e $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$.
- ◆ CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.
- ◆ Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química pelo seu bom trabalho.

RESUMO

SÍNTESE E ATIVIDADES ANTIMICROBIANA/ANTIOXIDANTE DE 1-(PIRAZOLIN-1-IL)-2-[(ARIL/HETEROARIL)METILENO] CARBOIDRAZIDAS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDAS

Autor: Susiane Cavinatto

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve inicialmente a síntese regioseletiva de uma série de 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2**) a partir da reação de monociclocondensação de 4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alkuen-2-onas (**1**), onde alkuil = Me, aril= Ph, 4-MePh, 1-naftil, heteroaril= 2-furil, 2-tienil com carboidrazida. As pirazolil carboidrazidas resultantes (**2**) foram obtidas em bons rendimentos (62 – 92 %) quando as reações foram executadas em etanol como solvente, à temperatura de 25 °C, em tempos reacionais de 18 a 20 horas, na proporção molar de 1:1 entre os reagentes.

Em passo reacional subsequente, uma nova série de semicarbazonas (**3**) derivadas das pirazolil carboidrazidas iniciais (**2**) foi obtida a partir de reações de condensação de 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2**) com aldeídos arílicos, heteroarílicos e acetofenona. As semicarbazonas (**3**) foram isoladas em rendimentos de 52 – 97 % quando se realizou as reações em meio etanol, à temperatura de 60 °C, em tempo reacional de 7 horas.

Secundariamente, visando à síntese de sistemas bis-pirazólicos não simétricos realizaram-se reações envolvendo a 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2b**) e a 2,4-pentanodiona. Estas reações conduziram ao isolamento de 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboxilato de etila (**6b**) e de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (**7**) simultaneamente, e não, do sistema bis-pirazólico teoricamente previsto.

Finalmente, testou-se reações de clivagem do composto carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**8c**), obtido a partir da reação de biclicização entre 1,1,1-trifluor-4-(4-toluil)-4-metóxi-3-buten-2-ona (**1c**) e, posteriormente com cloridrato de 1,3 diaminoguanidina. Assim, reação de **8c** com fenilhidrazina e cloridrato de hidroxilamina levaram à síntese de 5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1*H*-1-fenilpirazol e 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(4-toluil)-4,5-diidroxi-isoxazol, respectivamente.

Complementarmente, as séries das 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2**) e das novas semicarbazonas (**3**) foram avaliadas quanto à atividade antimicrobiana e o potencial antioxidante. Como resultado, somente as concentrações maiores ou iguais a 125 µg/mL inibiram o crescimento das bactérias e fungos testados e através do teste de atividade antioxidante, pelo método DPPH qualitativo e quantitativo, observou-se que todas as substâncias apresentaram atividade como trapeadores do radical livre estável DPPH.

Os compostos foram caracterizados por Espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C {¹H}, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-MS), Espectroscopia de Infravermelho (IV), Difração de Raios-X e sua pureza determinada via Análise Elementar CHN.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, SETEMBRO– 2010.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT/ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF 1-(PYRAZOLIN-1YL)-2-[ARYL(HETEROARYL)METHYLENE] CARBOHYDRAZIDES TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED

Author: Susiane Cavinatto

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work initially describes the regioselective synthesis of a series of 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbohydrazides (**2**) from the monocyclocondensation reaction of 4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3-alken-2-ones (**1**), where alkyl= Me, aryl= Ph, 4-MePh, 1-Naphthyl, heteroaryl= Fur-2-yl, Thien-2-yl, with carbohydrazide. The resulting pyrazolyl carbohydrazides (**2**) were obtained in good yields (62 – 92 %) when the reactions were performed in ethanol as solvent at 25 ° C in reaction times of 18 – 20 hours in the molar ratio of 1:1.

In subsequent reaction step, a novel series of semicarbazones (**3**) derived from initial pyrazolyl carbohydrazides (**2**) was obtained from the condensation reaction of 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbohydrazides (**2**) with aryl/ heteroaryl substituted aldehydes or acetophenone. The semicarbazones (**3**) were isolated in yields of 52 – 97 % when the reaction was conducted in ethanol solvent, at temperature of 60 ° C, in reaction time of 7 hours.

Secondly, aiming the synthesis of non symmetrical bis-pyrazoles systems, were performed reactions involving 5-trifluoromethyl-3-phenyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbohydrazide (**2b**) and 2,4-pentanedione. These reactions led to the isolation of ethyl 5-trifluoromethyl-3-phenyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (**6b**) and 3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole (**7**) simultaneously, and not to the bis-pyrazole system theoretically predicted.

Finally, we have tested a cleavage reaction of the carbonyl compound 1,1'-carbonyl-bis-[3-(4-tolyl)-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole] (**8c**), which was, obtained by the bicyclization reaction of 1,1,1-trifluoro-4-(4-tolyl)-4-methoxy-3-buten-2-one (**1c**) with 1,3-diaminoguanidine hydrochloride. So, the reaction of **8c** with phenylhydrazine and hydroxylamine hydrochloride led to the synthesis of 3-(4-tolyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-1-phenyl pyrazole and 5-hydroxy-3-(4-tolyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazole, respectively.

In addition, the series of 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbohydrazides (**2**) and the novel semicarbazones (**3**) were evaluated for antimicrobial activity and antioxidant potential. As the result, only concentrations greater or equal than 125 µg/mL inhibited the growth of tested bacteria and fungi and, through the test of antioxidant activity, by the DPPH method, qualitatively and quantitatively, it was observed that all substances provided activity as trappers of the stable free radical DPPH.

The compounds were characterized by ¹H and ¹³C {¹H} NMR Spectroscopy, Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), Infrared Spectroscopy (IR), X-Ray Diffraction and their purity determined by CHN Elemental Analysis.

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, SEPTEMBER– 2010.**

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE TABELAS	xxi
LISTA DE ABREVIATURAS	xxiii
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	24
2. REVISÃO DA LITERATURA	32
2.1. Síntese de 4-alkil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas..	33
2.2. Síntese e metodologias de desidratação intramolecular de 5-hidróxi-4,5- diidro-1 <i>H</i> -pirazóis trialometil substituídos.....	35
2.3. Síntese de hidrazido-1 <i>H</i> -pirazóis.....	39
2.4. Síntese de semicarbazonas.....	41
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	49
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos	51
3.2. Síntese de acetais.....	57
3.3. Síntese de 4-alkil(aril)(heteroaril)-4-metóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (1a-f)	57
3.4. Síntese de 3-alkil(aril)(heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> - pirazolil-1-carboidrazidas (2a-f)	58
3.4.1. Purificação dos compostos (2a-f).....	59
3.4.2. Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (2a-f)	60
3.5. Síntese de 1-(pirazolin-1-il)-2-[(aril/heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazidas (3a-u).....	63
3.5.1. Purificação dos compostos (3a-u).....	65
3.5.2. Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (3a-u)	67
3.5.3. Espectroscopia na região do infravermelho (IV).....	75
3.5.4. Difração de raios-X dos compostos (3a, 3e, 3f, 3n).....	76
3.5.5. Mecanismo geral proposto para obtenção das 1-(pirazolin-1-il)-2- [aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazidas (3).....	78

3.6.	Síntese de Bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (4a).....	79
3.6.1.	Purificação do composto (4a).....	80
3.6.2.	Identificação espectroscópica por RMN do composto (4a).....	80
3.7.	Atividade Antimicrobiana e Potencial Antioxidante (2a-f, 3a-u, 4a)	83
3.8.	Reação de desidratação das novas semicarbazonas.....	83
3.8.1.	Purificação do composto (5a).....	85
3.8.2.	Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (5a).....	85
3.9.	Síntese de bis-pirazois não simétricos.....	86
3.10.	Síntese de 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboxilato de etila (6b).....	87
3.10.1.	Purificação do composto (6b).....	88
3.10.2.	Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (6b).....	89
3.10.3.	Difração de raios-X do composto (6b).....	89
3.11	Redução de carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (8c) com benzaldeído/ CoCl ₂	90
3.11.1.	Purificação do composto (9c).....	91
3.11.2.	Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (9c).....	92
3.12	Síntese de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenil pirazol (10c) e 5-hidróxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxi isoxazol (11c).....	92
3.12.1.	Purificação do composto (10c).....	93
3.12.2.	Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (10c).....	93
3.12.3.	Purificação do composto (11c).....	94
3.12.4.	Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (11c).....	94
4.	MATERIAL E MÉTODOS	96
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados	97
4.1.1.	Reagentes.....	97
4.1.2.	Solventes.....	98
4.2.	Aparelhos Utilizados	98
4.2.1.	Espectroscopia de RMN	98
4.2.2.	Ponto de Fusão	99
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)	99
4.2.4.	Análise Elementar.....	99

4.2.5.	Difração de raios-X.....	100
4.2.6.	Espectroscopia vibracional de infravermelho.....	100
4.3.	Procedimentos experimentais sintéticos.....	100
4.3.1	Síntese de acetais – procedimento geral.....	100
4.3.2.	Síntese de 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alquen-2-onas (1a-f).....	101
4.3.3.	Síntese de 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro- 1 <i>H</i> pirazolil-1-carboidrazidas (2a-f)	101
4.3.4.	Síntese de 1-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazida (3a-u)..	102
4.3.5.	Síntese de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- 1,4-dimetil fenilideno diidrazida (4a).....	102
4.3.6.	Síntese de 3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (5a).....	102
4.3.7.	Síntese de 5-trifluormetil-3-aril(heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxilato de etila (6b).....	103
4.3.8.	Síntese de carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1 <i>H</i> -pirazol(8c).....	103
4.3.9.	Síntese de 4,4,4-trifluór-1- <i>p</i> -toluil butano-1,3-diona (9c).....	103
4.3.10.	Síntese de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenil pirazol (10c).....	104
4.3.11.	Síntese de 5-hidroxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxi isoxazol (11c).	104
5.	CONCLUSÃO	105
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
7.	ANEXO I	117
8.	ANEXO II	129
9.	ANEXO III	141
10.	ANEXO IV	166

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 :	Exemplos de compostos heterocíclicos.....	25
Figura 2 :	Compostos Aza-heterocíclicos.....	27
Figura 3 :	Compostos semicarbazônicos com atividade anticonvulsivante.....	28
Figura 4 :	Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.....	33
Figura 5 :	Estrutura de 1 <i>H</i> -pirazol e 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	35
Figura 6 :	Estrutura genérica das semicarbazonas.....	42
Figura 7 :	Representação estrutural de alguns compostos arilsemicarbazônicos candidatos a fármacos anticonvulsivantes.....	42
Figura 8 :	N1-(4-acetamida fenil)-N4-(3-nitro benzilideno) semicarbazona.....	44
Figura 9 :	Estrutura dos compostos: Benzaldeído semicarbazona (BS) e β- ciclodextrina.....	45
Figura 10 :	Estrutura Nifurtimox®.....	45
Figura 11 :	Estruturas químicas de derivados de (tio)semicarbazonas.....	46
Figura 12 :	Estrutura molecular de Naftazona.....	47
Figura 13:	Projeção da estrutura molecular do complexo [CuCl(salco)].....	48
Figura 14:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-5- hidróxi-4,5diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboidrazida (2c), em DMSO- <i>d</i> ₆	61
Figura 15:	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-toluil)-5- trifluormetil-5-hidróxi-4,5diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboidrazida (2c), em DMSO- <i>d</i> ₆	62
Figura 16:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz de (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5- trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (3a), em DMSO- <i>d</i> ₆	67
Figura 17:	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5- trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (3a), em DMSO- <i>d</i> ₆	68
Figura 18:	Espectro de infravermelho do composto (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5- trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (3a).....	76

Figura 19:	ORTEPs de (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(fenilmetileno) carboidrazida (3a) (CCDC 762876) e (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(4-cloro-fenilmetileno) carboidrazida (3e) (CCDC 787517).....	77
Figura 20:	ORTEPs de (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(4-toluil) metileno] carboidrazida (3f) (CCDC 762875) e de (<i>E</i>)-1-[3-(2-furil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-toluil) metileno] carboidrazida (3n) (CCDC 762877).....	77
Figura 21:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (4a), em DMSO- <i>d</i> ₆	81
Figura 22:	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (4a), em DMSO- <i>d</i> ₆	82
Figura 23:	ORTEP de 5-hidróxi-3-fenil-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de etila (6b) (CCDC 787518).....	90
Figura 24:	Método de diluição utilizado na determinação de CIM	121
Figura 25:	Estrutura do antibiótico cloranfenicol.....	122
Figura 26:	Nistatina.....	122
Figura 27:	Representação esquemática da reação do radical livre DPPH com a molécula doadora de H, dando origem a sua forma reduzida, DPPH-H	130
Figura 28:	<i>Screening</i> do composto 3a	131
Figura 29:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de (2c), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	142
Figura 30:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de (2f), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	143
Figura 31:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (3a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	144
Figura 32:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(3-nitrobenzilideno) carboidrazida (3b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	145

- Figura 33:** Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-nitrobenzilideno) carboidrazida (**3c**), registrado em DMSO- d_6 146
- Figura 34:** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2-bromobenzilideno) carboidrazida (**3d**), registrado em DMSO- d_6 147
- Figura 35:** Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-clorobenzilideno) carboidrazida (**3e**), registrado DMSO d_6 148
- Figura 36:** Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-toluilmetileno) carboidrazida (**3f**), registrado em DMSO- d_6 149
- Figura 37:** Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-metoxibenzilideno) carboidrazida (**3g**), registrado em DMSO- d_6 150
- Figura 38:** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(1,3-benzodioxol-5-il) metileno] carboidrazida (**3h**), registrado em DMSO- d_6 151
- Figura 39:** Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(1-naftil)metileno] carboidrazida (**3i**), registrado em DMSO- d_6 152
- Figura 40:** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(2-furil)metileno] carboidrazida (**3j**), registrado em DMSO- d_6 153
- Figura 41:** Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(4-toluil)metileno] carboidrazida (**3k**), registrado em DMSO- d_6 154
- Figura 42:** Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-metoxibenzilideno) carboidrazida (**3l**), registrado em DMSO- d_6 155

Figura 43:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 50,32 MHz de 1-(3-fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(2-furil)metileno] carboidrazida (3m), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	156
Figura 44:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de (<i>E</i>)-1-[3-(2-furil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-toluil) metileno] carboidrazida (3n), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	157
Figura 45:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-[3-(2-furil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(1,3-benzodioxol-5-il) metileno] carboidrazida (3o), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	158
Figura 46:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-[3-(2-tienil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-(benzilideno) carboidrazida (3p), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	159
Figura 47:	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-[3-(2-tienil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-toluil)metileno] carboidrazida (3q), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	160
Figura 48:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-[3-(4-toluil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-(4-clorobenzilideno) carboidrazida (3r), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	161
Figura 49:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-[3-(1-naftil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(3-nitrobenzilideno) carboidrazida (3s), registrado DMSO <i>d</i> ₆	162
Figura 50	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-[3-(1-naftil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-clorobenzilideno) carboidrazida (3t), registrado DMSO <i>d</i> ₆	163
Figura 51:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(feniletileno) carboidrazida (3u), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	164
Figura 52:	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilidenodiidrazida (4a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	165

Figura 53:	Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 3a ao longo do plano <i>ac</i>	169
Figura 54:	Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 3e ao longo do plano <i>bc</i>	170
Figura 55:	Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 3f ao longo do plano <i>ac</i>	171
Figura 56:	Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 3n ao longo do plano <i>ac</i>	171
Figura 57:	Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto 6b ao longo do plano <i>ac</i>	173

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Numeração e nomenclatura dos compostos 1a-f	51
Tabela 2	Numeração e nomenclatura dos compostos 2a-f	51
Tabela 3	Numeração e nomenclatura dos compostos 3a-u	52
Tabela 4	Numeração e nomenclatura dos compostos 4-10	55
Tabela 5	Otimização para a síntese de 3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboidrazida (2a).....	59
Tabela 6	Propriedades Físicas dos compostos (2a-f).....	60
Tabela 7	Dados de RMN ^a de ¹ H e ¹³ C { ¹ H} dos compostos (2c e 2f).....	62
Tabela 8	Otimização da síntese de (<i>E</i>)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (3a).....	64
Tabela 9	Propriedades Físicas dos compostos 3a-u	66
Tabela 10	Dados de RMN ^a de ¹ H e ¹³ C { ¹ H} dos compostos 3a-u	69
Tabela 11	Propriedades Físicas do Composto (4a).....	80
Tabela 12	Dados de RMN ^a de ¹ H e ¹³ C { ¹ H} do composto (4a).....	82
Tabela 13	Condições reacionais testadas.....	85
Tabela 14	Propriedades Físicas do Composto (5a).....	85
Tabela 15	Dados de RMN ^a de ¹ H e CG/MS do composto (5a).....	86
Tabela 16	Condições reacionais testadas.....	87
Tabela 17	Condições reacionais testadas	88
Tabela 18	Propriedades Físicas do Composto (6b).....	89
Tabela 19	Dados de RMN ^a de ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e CG/MS do composto (6b).....	89
Tabela 20	Propriedades Físicas do Composto (9c).....	92
Tabela 21	Dados de RMN ^a de ¹ H do composto (9c).....	92
Tabela 22	Propriedades Físicas do Composto (10c).....	93
Tabela 23	Dados de RMN ^a de ¹ H do composto (10c).....	94
Tabela 24	Propriedades Físicas do Composto (11c).....	94
Tabela 25	Dados de RMN ^a de ¹ H do composto (10c).....	95
Tabela 26	Micro-organismos Indicadores.....	118
Tabela 27	Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos 2a-f frente às bactérias Gram-positivas.....	124

Tabela 28	Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos 2a-f frente às bactérias Gram-negativas.....	125
Tabela 29	Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos 2a-f frente aos fungos.....	125
Tabela 30	Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos 3a-u e 4a frente às bactérias Gram-positivas.....	126
Tabela 31	Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos 3a-u e 4a frente às bactérias Gram-negativas.....	127
Tabela 32	Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos 3a-u e 4a frente aos fungos.....	128
Tabela 33	Atividade Antioxidante-EC ₅₀ para os compostos (2a-f).....	133
Tabela 34	Atividade Antioxidante-EC ₅₀ para os compostos (3a-u, 4a).....	134
Tabela 35	Dados da atividade antioxidante para os Compostos (2a-2f).....	135
Tabela 36	Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3a-3e).....	136
Tabela 37	Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3f-3j).....	137
Tabela 38	Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3k-m).....	138
Tabela 39	Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3n-3q).....	139
Tabela 40	Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3r-3u, 4a).....	140
Tabela 41	Parâmetros geométricos para as interações intra e intermoleculares em (Å, °).....	168
Tabela 42	Dados cristalográficos dos compostos 3a, 3e-f, 3n e 6b	174

LISTA DE ABREVIATURAS

ATCC	American Type Culture Collection
BHT	Di-terc-butil metil fenol
BS	Benzaldeído semicarbazona
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl_3-d_1	Clorofórmio Deuterado
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLM	Concentração Letal Mínima
$\text{DMSO}-d_6$	Dimetilsulfóxido Deuterado
DPPH	2,2-Difenil-1-picrilhidrazila
EI	Impacto de Elétrons
Equiv.	Equivalente
Hz	Hertz
IV	Infra-vermelho
J	Constante de acoplamento
p.f.	Ponto de Fusão
$\text{RMN } ^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
$\text{RMN } ^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano
TLC	Thin Layer Chromatography
δ	Deslocamento Químico

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A utilização e a importância dos compostos heterocíclicos têm-se afirmado ao longo dos anos pela elevada aplicabilidade destes nos mais variados campos da Química, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos e vitaminas. Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente, os compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas definidas.¹⁻² A vitamina B₁ (Tiamina), o adoçante Sacarina®, as 4-metilamino pirimidinas, extraídas da planta *Heterostemma browni* e utilizadas no tratamento de tumores pela medicina popular³, e a Isocarboxazida (Marplan®)⁴, para tratamento de depressão, são alguns exemplos de compostos que possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura (Figura 1).

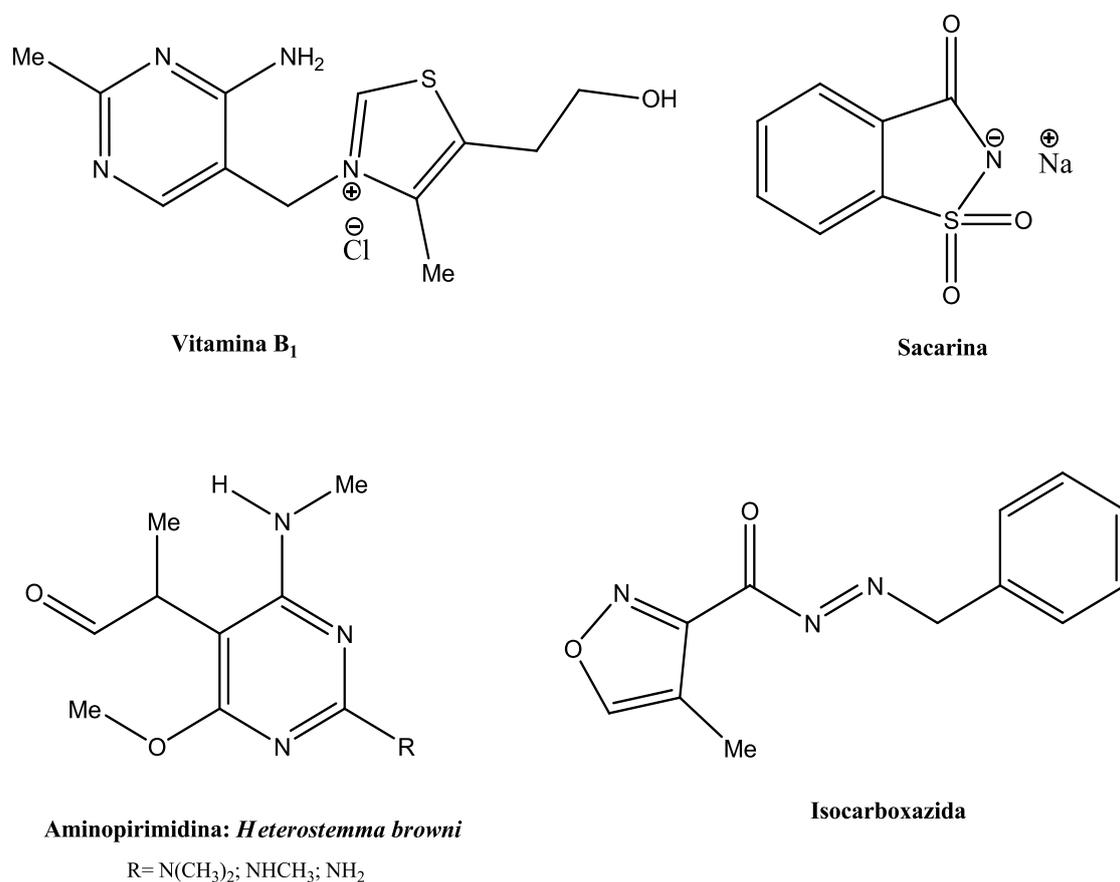


Figura 1: Exemplos de compostos heterocíclicos

De maneira geral, a eficácia do uso desses compostos deve-se à sua grande variedade e complexidade estrutural, os quais têm levado a uma série ilimitada de novas

estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, com amplo espectro de reatividade e estabilidade.² Dessa forma, a pesquisa de novos métodos de síntese de heterociclos é de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos com possível aplicação farmacêutica e/ou na indústria agroquímica.

Mais de 70% de todos os medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos, possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos. Dos inúmeros heterociclos conhecidos, os compostos pirazolínicos merecem atenção pelas várias aplicações como agentes bioativos, sendo empregados como antiinflamatórios, antipiréticos, analgésicos, bactericidas, fungicidas e no tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer.⁵

Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Esses compostos, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas.⁶ Entretanto, rotas sintéticas para obtenção de 1*H*-pirazóis parcialmente saturadas (pirazolinas ou diidropirazóis) são bem menos pesquisadas.^{4b,7,8} Por procedimento convencional, pirazóis têm sido obtidos por reação direta de β -dicetonas e derivados com hidrazinas. Porém, as pirazolinas têm sido obtidas quando o anel é substituído com grupos fortemente retiradores de elétrons tanto no nitrogênio-1 (N1) quanto no carbono (C5), os quais dificultam a eliminação de água e a subsequente aromatização do anel pirazolínico.^{4b,7} Através desses estudos, foi possível observar que o grupo halometil confere uma regioquímica bem definida no fechamento do anel, enquanto seu análogo 1,3-dicarbonílico leva à formação de mistura de isômeros.^{6,9} Muitos derivados pirazolínicos são relatados e, entre eles, a classe dos hidrazino-pirazóis é conhecida por apresentar atividades diversificadas, como, por exemplo, anticancerígena (câncer pulmonar) e hipoglicêmica (antidiabéticos)¹⁰⁻¹¹ (Figura 2).

Há muitos procedimentos para a síntese de pirazóis e geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Contudo, a maioria é sintetizada por reações de condensação do tipo NN + CCC [3+2].⁶

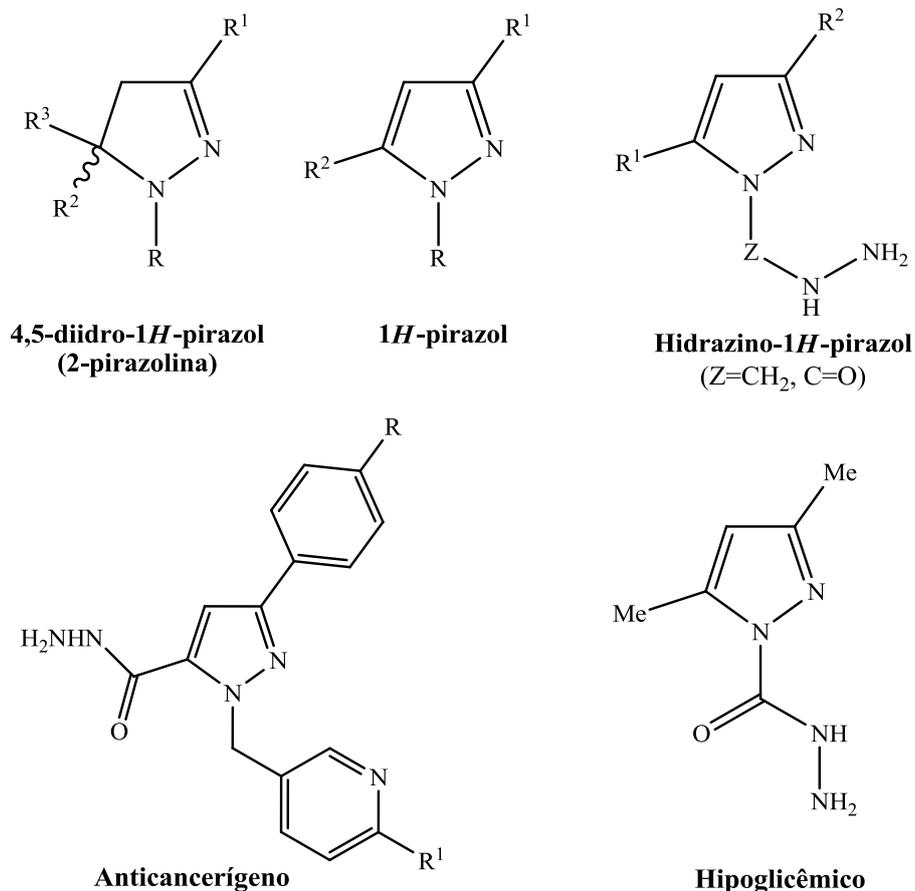


Figura 2: Compostos Aza-heterocíclicos

Nesse contexto, vários grupos de pesquisa, entre eles o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), têm desenvolvido estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos, introduzindo fragmentos fluorados. A síntese desses compostos se dá através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos, originários de reação de haloacilação de enoléteres¹², ou acetais¹³ com anidrido trifluoracético.

O grupo trifluormetil (CF₃) confere mudanças nas propriedades físico-químicas desses compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito desses substituintes, no comportamento químico, espectroscópico¹⁴ e na atividade farmacológica¹⁵ dos compostos obtidos. Especificamente, esse grupo afeta a reatividade e a estabilidade de grupos funcionais, devido ao seu efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por flúor leva a mudanças nas características químicas da molécula sem modificar a geometria da mesma.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Em muitos sistemas, a substituição do grupo metil por um grupo trifluormetil resulta em um acréscimo de lipofilicidade ($\pi_{CF_3} = 1,07$ versus $\pi_{CH_3} = 0,5$). Esta lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas das drogas. Essas propriedades têm feito com que compostos organo-fluorados sejam muito utilizados na Química Medicinal.¹⁶

Outra classe de compostos orgânicos relevantes na química medicinal são as semicarbazonas, as quais apresentam um amplo perfil farmacológico, como agentes antichagásticos, anticonvulsivantes, hipnóticos, pesticidas e herbicidas (Figura 3). Entre as razões estruturais que explicariam esse amplo perfil estão o fato desses compostos serem bons quelantes, podendo coordenar-se a metais existentes nas estruturas de enzimas, inativando-as, bem como a possibilidade de modular-se o caráter lipofílico dessas moléculas, bem como suas interações com receptores biológicos, através da escolha dos substituintes da cadeia.¹⁷

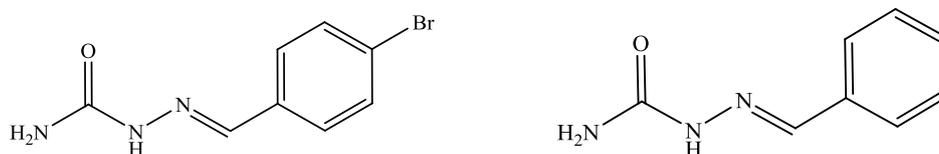
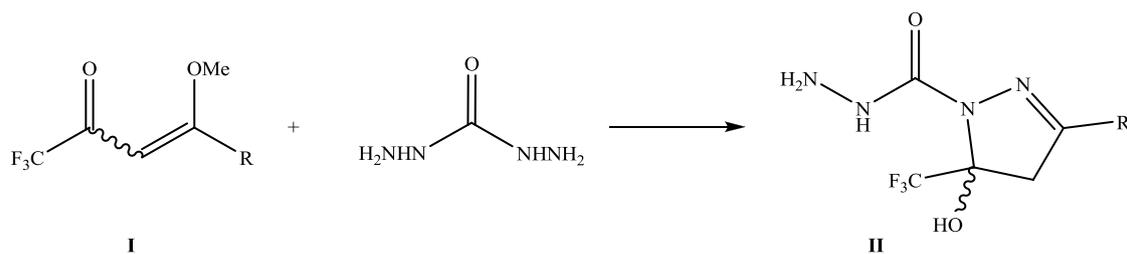


Figura 3: Compostos semicarbazônicos com atividade anticonvulsivante

Assim, considerando a importância no desenvolvimento de novas metodologias para síntese de compostos pirazolínicos, também de novas moléculas trifluormetil substituídas e o interesse do NUQUIMHE em sintetizar compostos que contenham em sua estrutura a função semicarbazona, abordando sua atividade antimicrobiana e seu potencial antioxidante, esta dissertação tem por objetivos:

- i) Empregar 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alquen-2-onas (**I**) na síntese regioselectiva de 3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**II**), a partir de reações de monociclocondensação com carboidrazida (Esquema 1).

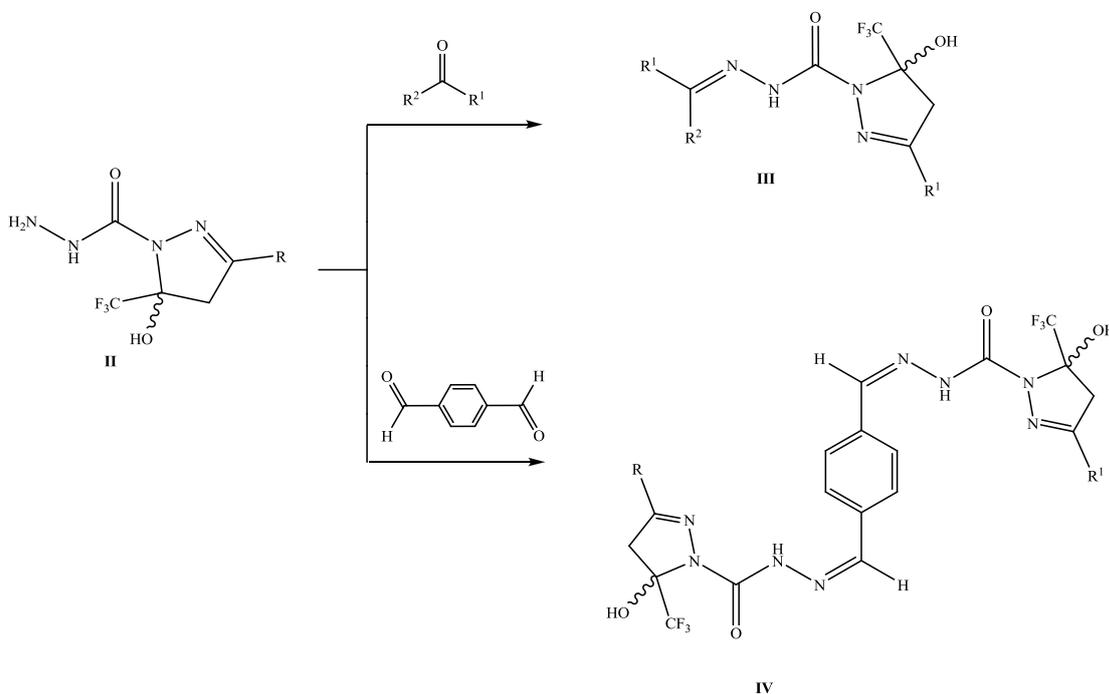
Esquema 1:



R= alquil, aril, heteroaril

- ii) Estudar o potencial sintético de hidrazido-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**II**) visando à obtenção de 1-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-[aril(heteroaril)metileno(etileno)] carboidrazida (**III-IV**), a partir de reações de condensação com aldeídos substituídos (aril/heteroaril), 1,4-tereftalaldeído e acetofenona (Esquema 2).

Esquema 2:



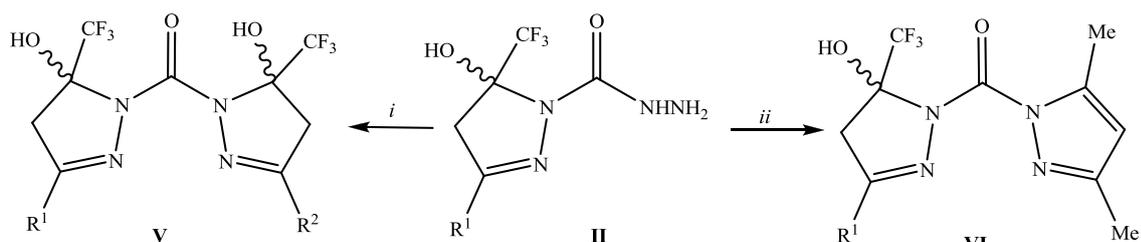
R = alquil, aril, heteroaril

R¹ = aril, heteroaril

R² = H, Me

- iii) Realizar reações de desidratação das semicarbazonas inéditas sintetizadas (**III**) para a obtenção dos pirazóis aromatzados, procurando preservar a ligação amídica entre o N1 pirazolínico e a carbonila hidrazídica.
- iv) Estudar o potencial sintético de hidrazido-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-piraz3is (**II**), frente à dieletr3filos, como vinil cetonas trifluormetil substituídas e 2,4-pentanodiona, visando à obtenção de carbonil-bis-1*H*-piraz3is não simétricos (**V-VI**) (Esquema 3).
- v) Promover a redução de carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1*H*-piraz3is (**VII**), empregando benzaldeído e CoCl₂ (Esquema 4).

Esquema 3:

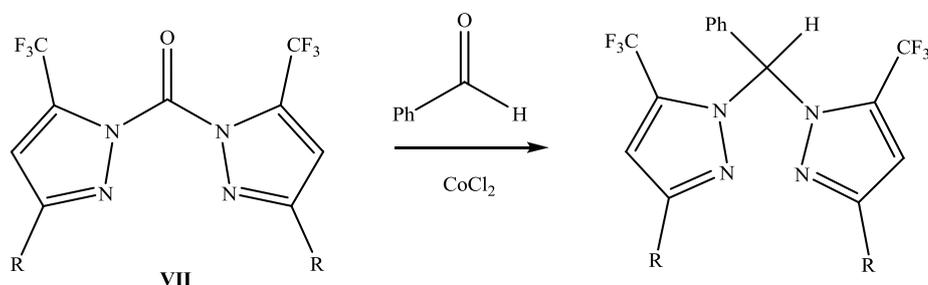


(i) $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CR}^2\text{OMe}$

(ii) 2,4-pentanodiona

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{alquil, aril}$

Esquema 4:



$\text{R} = 4\text{-Toluil}$

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

- vi) Avaliar a atividade antimicrobiana através do método de concentração inibitória mínima (CIM) por microdiluição e o potencial antioxidante pelo método do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) da série de hidrazido-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**II**), bem como das semicarbazonas (**III**), sintetizadas neste trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as principais referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas, a partir da acilação de acetais e enoléteres. A seguir, serão abordadas a síntese e as metodologias de desidratação intramolecular de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e, subsequentemente, a síntese de hidrazido-1*H*-pirazóis. Posteriormente, serão descritos métodos para a síntese de semicarbazonas, abordando seu interesse farmacológico.

2.1 Síntese de 4-Alquil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos têm sido publicados referentes à síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (Figura 4). Esse sistema, análogo aos dos compostos 1,3-dicarbonílicos, apresenta uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono-β. Essa diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, a reações regioseletivas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.

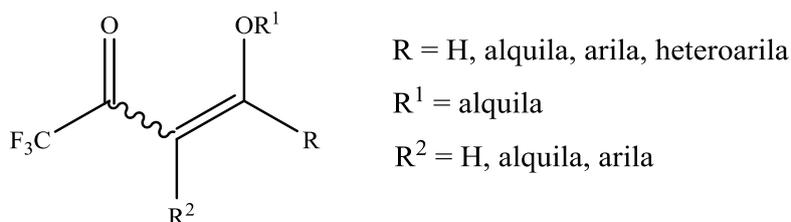


Figura 4: Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos

A síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas foi publicada, inicialmente, por Effenberger e col.^{12b-c} e, a seguir, por Hojo e col.^{13a-b}

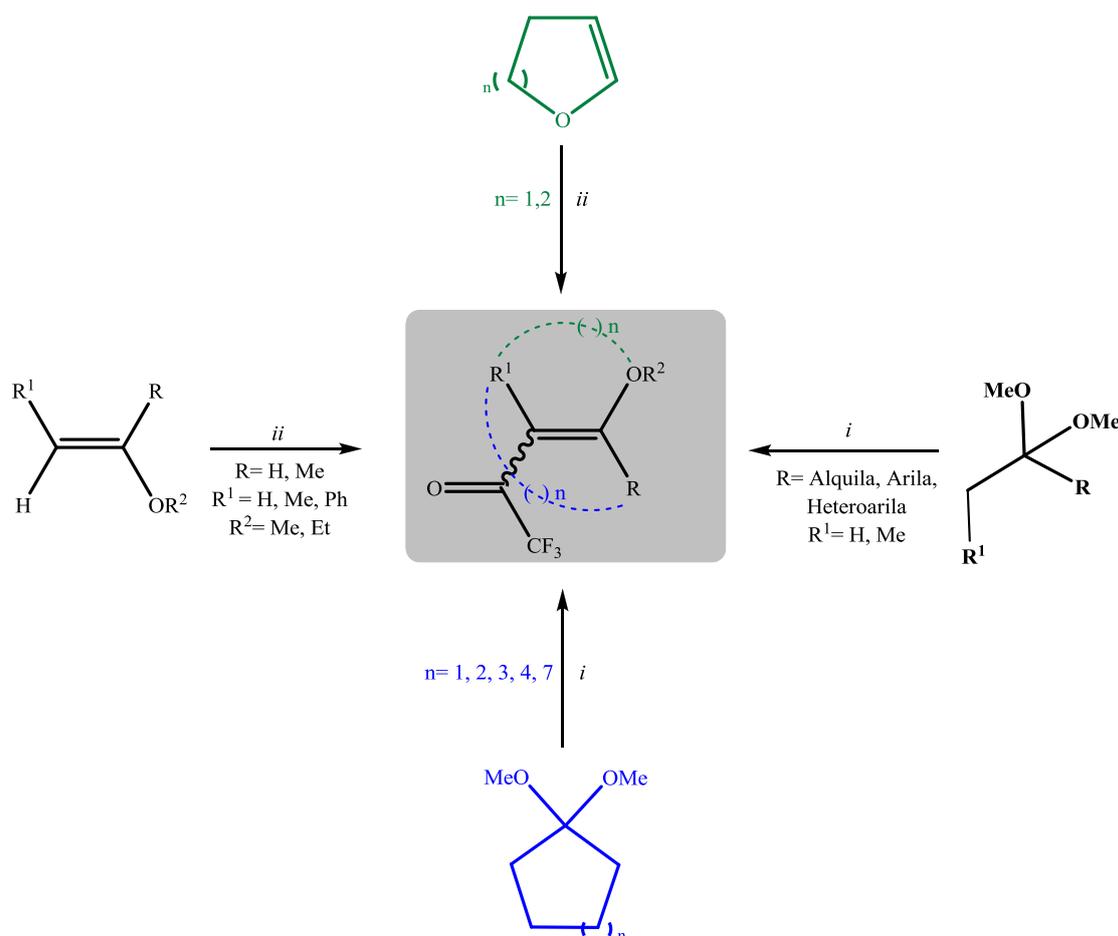
A partir da década de 1980, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes

halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares.

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético desses blocos precursores, que têm sido empregados, de maneira sistemática, na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos, o que demonstra a sua versatilidade. Ao longo dos anos, o NUQUIMHE sintetizou diversas 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo séries de enoléteres e acetais com anidrido trifluoroacético (Esquema 5).^{12a,19}

Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas, consultar também as revisões publicadas por Martins e col.⁹ e por Druzhinin e col.¹⁸

Esquema 5:



(i) (CF₃CO)₂O (2 equiv.), piridina (2 equiv.), CHCl₃, 0 – 45 °C, 16h.

(ii) (CF₃CO)₂O (1 equiv.), piridina (1 equiv.), CHCl₃, 0 – 25 °C, 24h.

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

Os 1,2 azóis são uma classe de heterociclos amplamente utilizada em várias áreas tecnológicas. Um dos principais representantes dessa classe são os pirazóis, anéis de cinco membros, que contêm apenas átomos de nitrogênio e carbono em sua estrutura, e que denominam-se 4,5-diidro-1*H*-pirazóis quando possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4 - C5 do anel. Esses compostos também são conhecidos como 2-pirazolina ou Δ^2 -pirazolina (Figura 5).

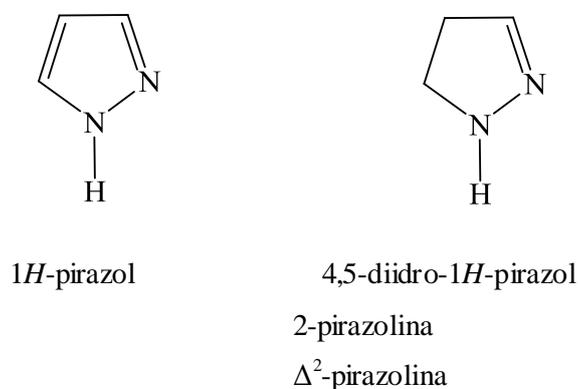


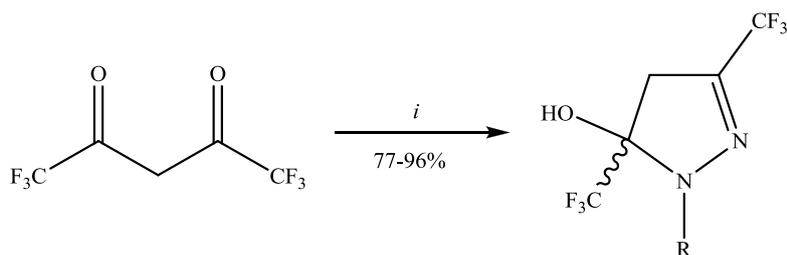
Figura 5: Estrutura de 1*H*-pirazol e 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazólicos têm sido sintetizadas a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos, e um 1,2-dinucleófilo. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3+2], usando blocos [CCC] + [NN].

No presente trabalho, os métodos sintéticos envolvendo hidrazinas (bloco NN) e compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC) serão enfatizados. Esses são os métodos mais estudados e relevantes do ponto de vista da aplicação sintética e mecanística.⁶

Em 1993, Threadgil e col.²⁰ estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (Esquema 6).

Esquema 6:



(i) $\text{NH}_2\text{NH-R}$, EtOH, refluxo, 5 h.

R= CPh, Ph, 4- NO_2Ph , 2,4-(NO_2) $_2\text{Ph}$

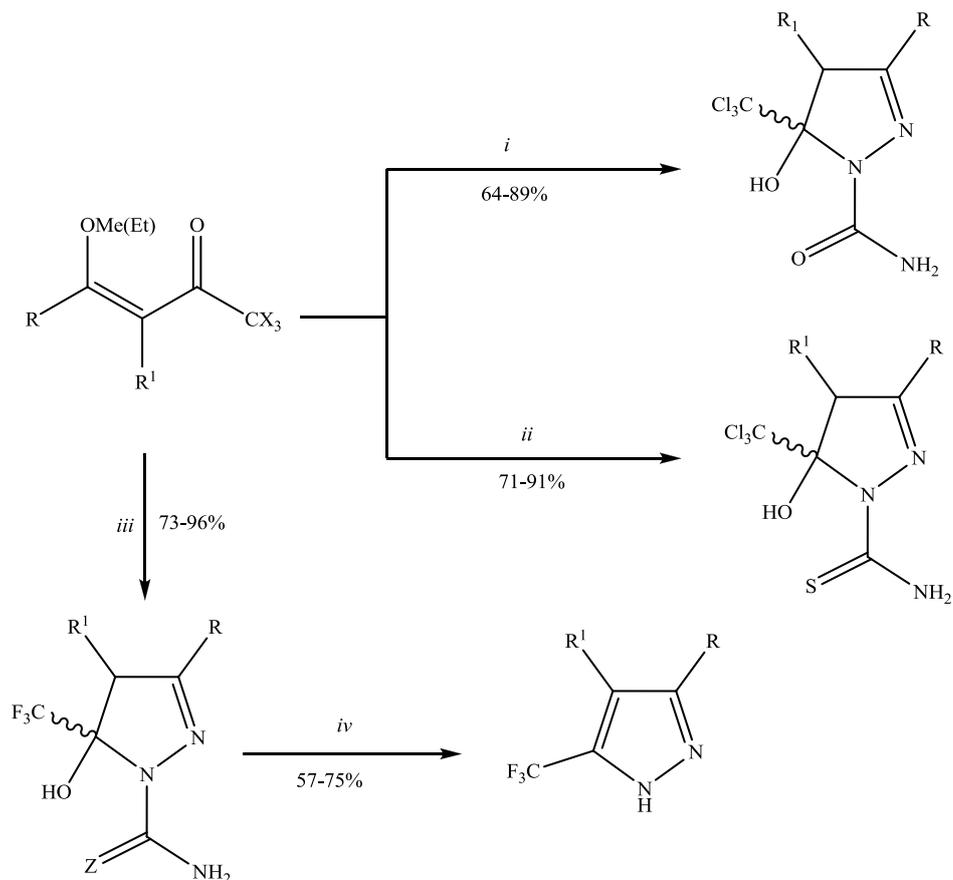
Em 1999, Bonacorso e col.²¹ sintetizaram regioseletivamente séries de 3-alquil(aril)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da reação de 1,1,1-tricloro(flúor)-4-alcóxi-4-aril(alquil)-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 7). Observou-se que 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono C-5 e também carboxamida ou tiocarboxamida ligadas ao N1 do respectivo anel. A tentativa de obtenção de 5-trifluormetil-1-tiocarboxamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água, utilizando ácido sulfúrico, não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxamida respectivo, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxamida.

Também, em 2008, Martins e col., sintetizaram uma série de 3-alquil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, utilizando piridina e irradiação de microondas (Esquema 7). Essa nova série de compostos trifluormetilados apresentou propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.²²

Em 2000, Pashkevich e col.²³ também sintetizaram séries de 4,5-diidro-1*H*-1-carboxamida(tiocarboxamida) pirazóis, a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 8).

Em 1999, Singh e col.²⁵ sintetizaram uma série de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-pirazóis, utilizando hidrazinas substituídas, com posterior desidratação, ao utilizar meios ácidos, originando, dessa forma, pirazóis totalmente aromatizados (Esquema 9).

Esquema 7:



(i) $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, $20 - 85^\circ\text{C}$, $16 - 20\text{ h}$

(ii) $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$, MeOH , $20 - 45^\circ\text{C}$, 24 h

(iii) $\text{NH}_2\text{NHCZNH}_2$, MeOH , $25 - 45^\circ\text{C}$, 24 h ou $\text{NH}_2\text{NHCZNH}_2$, Piridina, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, MW, 100 W , 70°C , $2,2\text{ mb}$, 4 min

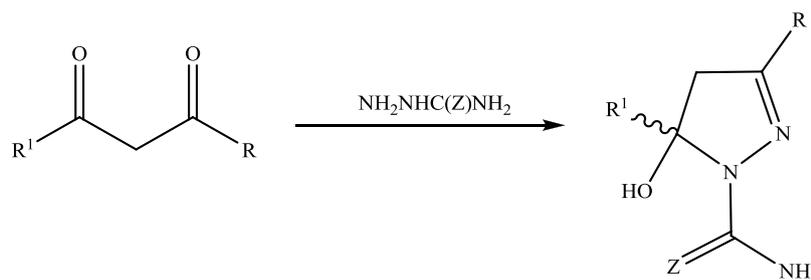
(iv) H_2SO_4 96% , refluxo, 4 h

$Z = \text{O}, \text{S}$; $X = \text{Cl}, \text{F}$

$R = \text{H}, \text{Me}$

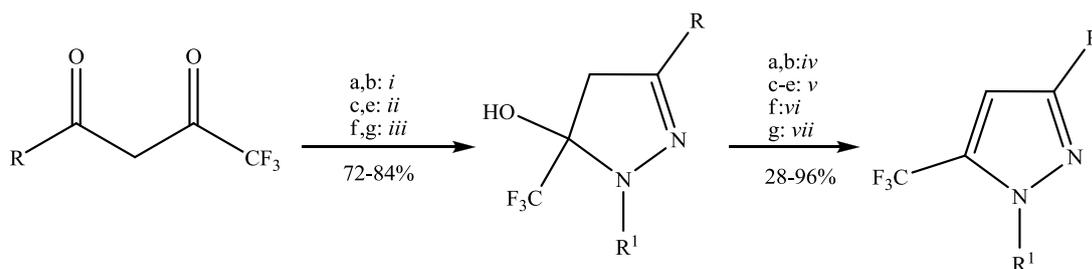
$R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MePh}, 4\text{-BrPh}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, i\text{-Bu}, n\text{-Bu}, t\text{-bu}, i\text{-Prop.}$

Esquema 8:



Z	R	R ¹	Z	R	R ¹
O	CF ₃	CHF ₂	O	Ph	C ₃ F ₇
O	Me	CF ₃	O	Me	C ₄ F ₉
O	4-BrPh	CF ₃	S	Me	CF ₃
O	Et	CHF ₂ CF ₃	S	4-BrPh	CF ₃
O	<i>t</i> -Bu	CHF ₂ CF ₃	S	2-Tienil	CF ₃
O	CF ₃	CHF ₂ CF ₃	S	Et	CHF ₂ CF ₃
O	C ₂ HF ₄	CHF ₂ CF ₃	S	<i>t</i> -Bu	CHF ₂ CF ₃
O	Ph	CF ₂ CF ₃	S	Ph	CHF ₂ CF ₃
O	Me	C ₃ F ₇	S	Me	C ₃ F ₇

Esquema 9:



(i) N₂H₄, EtOH, 2 h; (ii) N₂H₄, Et₂O, 3,5 h, t.a.; (iii) R²NHNH₂, EtOH, refluxo, 5 h;
 (iv) AcOH, EtOH, refluxo, 5h; (v) H₂SO₄ conc., EtOH, refluxo, 30 min; (vi) HCl_{aq},
 EtOH, refluxo, 3 dias; (vii) Ac₂O, AcOH, refluxo, 16 h.

R = aril, heteroaril, CF₃

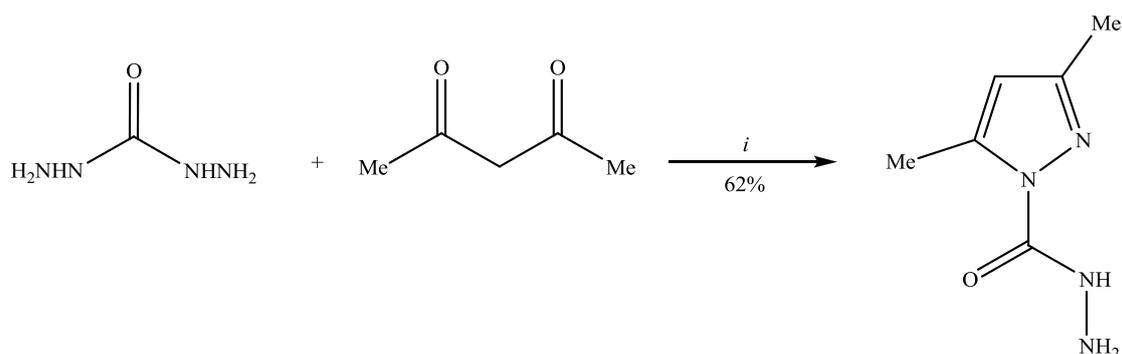
R¹ = H, aril

2.3. Síntese de Hidrazido-1*H*-pirazóis

Na literatura existem poucos trabalhos acerca de hidrazido-1*H*-pirazóis, mais especificamente, compostos com o grupo trifluormetil. Nesta revisão de literatura serão abordados trabalhos relacionados diretamente às estruturas citadas e que apresentam em sua estrutura molecular ligantes carbonil.

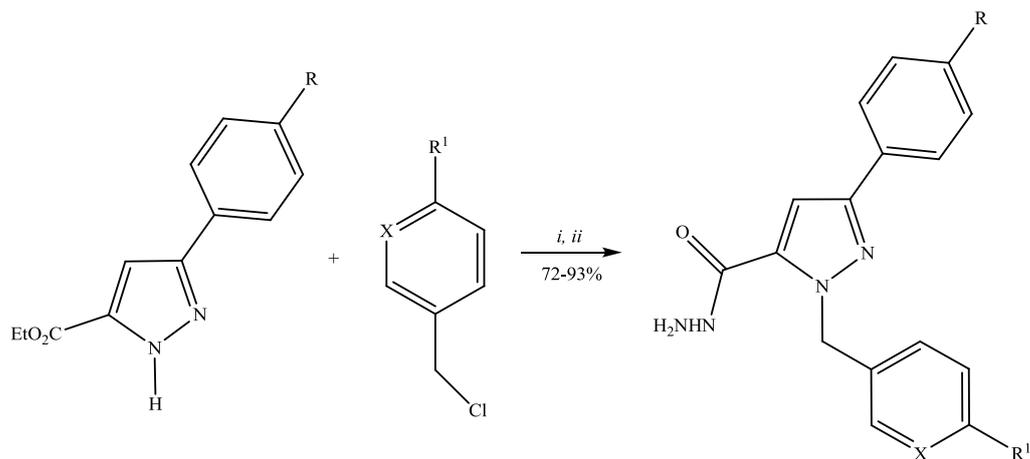
Wright e col.²⁶ descrevem a síntese de 3,5-dimetilpirazol-1-carboidrazida, a partir de reações de ciclocondensação entre carboidrazida e 2,4-pentanodiona, em etanol, à temperatura de 10 – 15 °C, tempo reacional de 30 minutos e proporção molar de 1:2, respectivamente. O composto foi avaliado, posteriormente, para atividade antidiabética. (Esquema 10).

Esquema 10:



(i) Etanol, 10 – 15 °C, 30 min

Em 2007, Xia e col.¹⁰ sintetizaram uma série de 1-metil(aril)-3-aril-1*H*-pirazol-5-carboidrazida a partir de reações de substituições entre pirazóis previamente sintetizados e aril derivados com substituinte clorado, em meio básico e acetonitrila como solvente. A próxima etapa consistiu na condensação entre hidrazina hidratada com o éster ligado na posição 5 do anel pirazólico (Esquema 11).

Esquema 11:

(i) K_2CO_3 , MeCN, refluxo

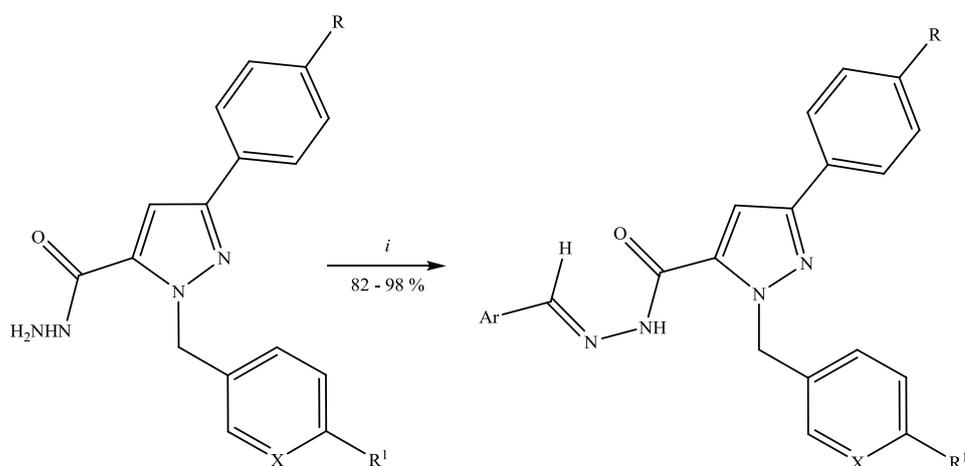
(ii) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, MeOH, refluxo, 4 h

R= H, Cl, OMe

R^1 = H, *t*-Bu, C

X= C, N

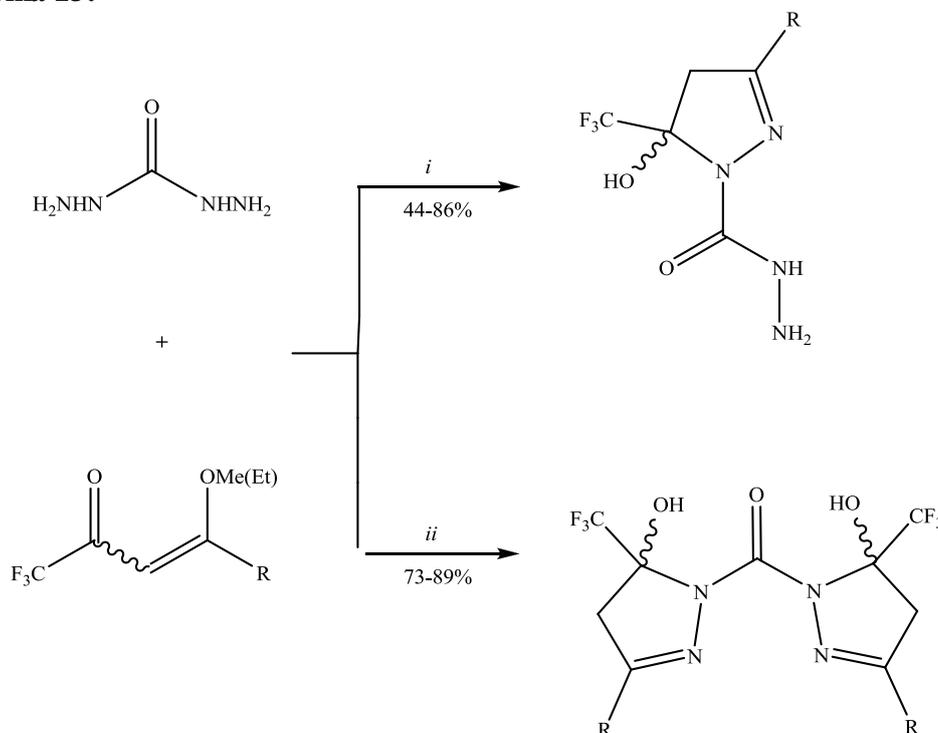
No ano seguinte, Xia e col.²⁷ reagiram esses compostos frente a aldeídos arílicos e heteroarílicos, publicando uma nova série de hidrazonas, a partir de reação de condensação, em refluxo de etanol, com tempo reacional de 2 a 14 horas, obtendo rendimento de 82 – 98 % (Esquema 12). Os compostos das duas séries foram avaliados como agentes inibidores do crescimento de células cancerígenas pulmonares.

Esquema 12:

(i) ArCHO, EtOH, refluxo, 2 – 14 h

Em 2009, Bonacorso e col.²⁸ publicaram a síntese de carbonil-bis-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il e hidrazido-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas, a partir de reações de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alcen-2-onas com carboidrazida (Esquema 13).

Esquema 13:



R = alquil, aril, heteroaril

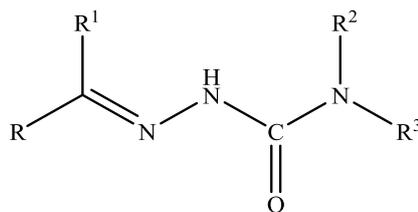
(i) EtOH, 0 – 50 °C, 4 h

(ii) EtOH, 50 °C, 5 – 16 h

2.4. Síntese de Semicarbazonas

As semicarbazonas fazem parte de uma classe de compostos com amplo perfil farmacológico, cujas propriedades tem sido extensivamente estudadas na Química Medicinal. Apresentam atividades como agentes antichagásticos, antifúngicos, antibacterial, anticonvulsiantes, hipnóticos, pesticidas e herbicidas.^{17,29}

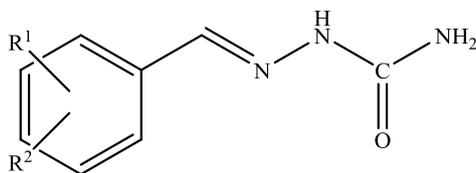
As semicarbazonas são compostos derivados da reação de semicarbazidas com aldeídos ou cetonas e sua estrutura genérica está apresentada na Figura 6.



R, R¹, R², R³ = H, alquil, aril ou heteroaril

Figura 6: Estrutura genérica das semicarbazonas.

Dentre as classes de semicarbazonas, as arilsemicarbazonas (Figura 7) compreendem um amplo grupo de compostos com baixo custo de obtenção e fácil administração oral. Além disso, apresentam atividade anticonvulsivante superior a muitos fármacos atualmente utilizados como fenitoína®, carbamazepina®, e valproato de sódio.³⁰⁻³²



a: R¹ = R² = H

b: R¹ = 2-Cl; R² = H

c: R¹ = 3-Cl; R² = H

d: R¹ = 4-Cl; R² = H

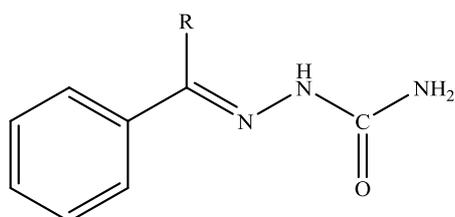
e: R¹ = 2-Cl; R² = 3-Cl

f: R¹ = 2-Cl; R² = 4-Cl

g: R¹ = 2-Cl; R² = 6-Cl

h: R¹ = 3-Cl; R² = 4-Cl

i: R¹ = 4-OCH₃; R² = H



a: R = Me

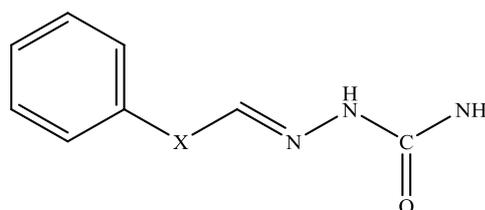
b: R = Et

c: R = CH(Me)₂

d: R = (CH₂)₃Me

e: R = (CH₂)₄Me

f: R = C₆H₅



a: X = CH₂

b: X = CH₂CH₂

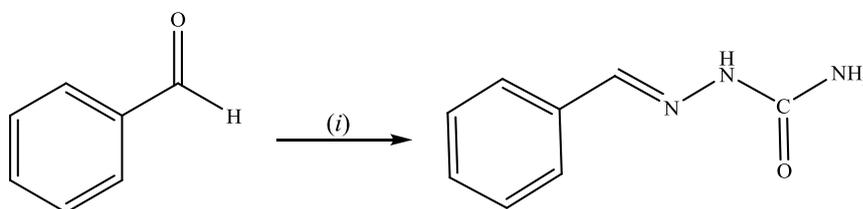
c: X = CH=CH

Figura 7: Representação estrutural de alguns compostos arilsemicarbazônicos candidatos a fármacos anticonvulsivantes (Adaptado de DIMMOCK e col., 1993).^{32b}

As características que os tornam candidatos potenciais a fármacos anticonvulsivantes estão relacionadas ao seu baixo índice de neurotoxicidade e hepatotoxicidade nas doses usualmente testadas.³²⁻³³ São compostos que, assim como muitos medicamentos utilizados clinicamente, apresentam os requisitos estruturais mínimos necessários a agentes anticonvulsivante, com a vantagem de não conter a função dicarboximida, a qual é responsável pelo aparecimento de grande parte dos efeitos tóxicos.¹⁷

Assim, partindo-se do membro mais simples da série de arilsemicarbazonas, a benzaldeído semicarbazona (BS),³⁴ (Esquema 14) foram propostas novas estruturas.

Esquema 14:



(i) $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl} + \text{MeCOO}[\text{Na}]$

Em 2000, Pandeya, Yogeewari e Stables³⁵ sintetizaram a série de 4-bromofenil substituído aril semicarbazona (Esquema 15) com três passos reacionais, partindo-se de 4-bromofenil anilina. O composto número **12** ($\text{R}=\text{R}'=\text{Me}$) apresentou maior atividade anticonvulsionante. Em 2004, os mesmos autores propuseram a síntese da série das 4-sulfamoilfenil semicarbazonas, as quais se mostraram ativas também contra epilepsia.³⁵

Com a mesma metodologia de Pandeya e col.,³⁵ utilizando cianato de sódio, ácido acético glacial e, na etapa posterior, hidrazina hidratada em etanol na presença de hidróxido de sódio e subsequente adição de aril aldeídos em meio ácido, Sriram e col.³⁶ sintetizaram, em 2004, a N1-(4-acetamidafenil)-N4-(3-nitrobenzilideno) semicarbazona (Figura 8), a partir de anilina substituída, a qual inibiu 100% de *Mycobacterium tuberculosis*, na concentração de 1,56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, no teste antituberculose.

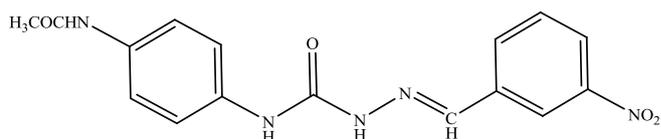
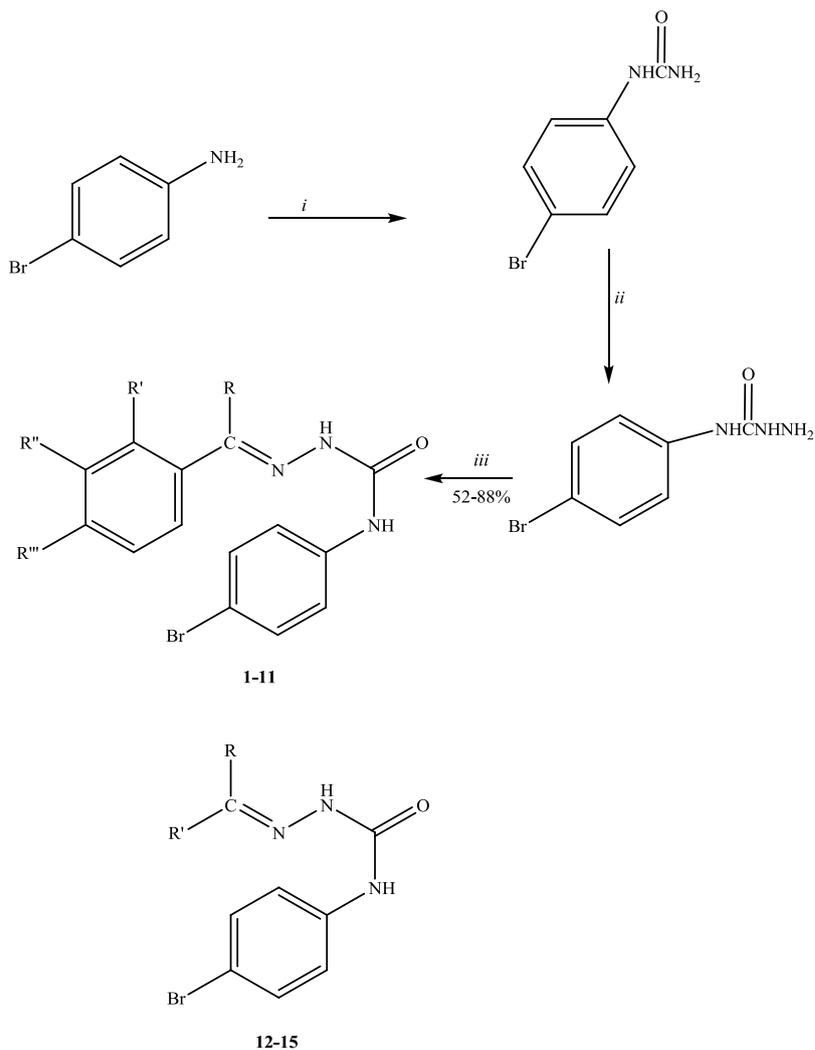


Figura 8: N1-(4-acetamida fenil)-N4-(3-nitro benzilideno) semicarbazona

Esquema 15:



(i) NaCNO, AcOH glacial; (ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaOH; (iii) Aldeído ou cetona, AcOH glacial, EtOH, refluxo, 1 – 2 h.

Em 2002, Beraldo e col.³¹ empregaram a estratégia *host-guest*, preparando compostos de inclusão de benzaldeído semicarbazona (BS) em β -ciclodextrina (Figura 9) e em hidroxipropil β -ciclodextrina com o objetivo de alterar a farmacocinética do BS. Essa estratégia melhorou a atividade anticonvulsivante, permitindo a utilização de doses menores com diminuição significativa dos efeitos colaterais.

Em 2003, Teixeira e col.³⁰ também descreveram essa inclusão, preparando uma mistura em água, na proporção molar 1:1 de BS e β -ciclodextrina, com tempo reacional de 48 horas, apresentando bom efeito anticonvulsivo.

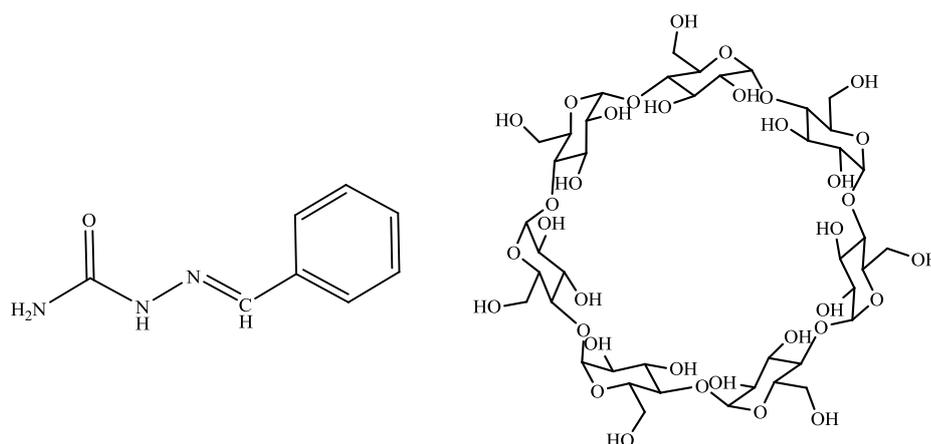


Figura 9: Estrutura dos compostos: Benzaldeído semicarbazona (BS) e β -ciclodextrina

Já as semicarbazonas análogas à Nifurtimox® (Figura 10) e derivadas de heterociclos que contêm a função *N*-óxido destacam-se entre os melhores perfis farmacológicos como agentes antichagásticos, considerando a capacidade de funcionarem como substratos da triponotina redutase.¹⁷

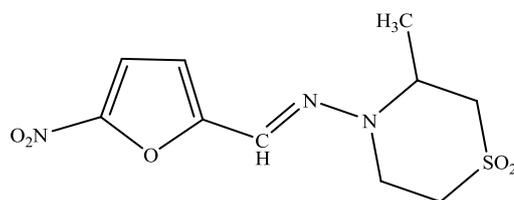
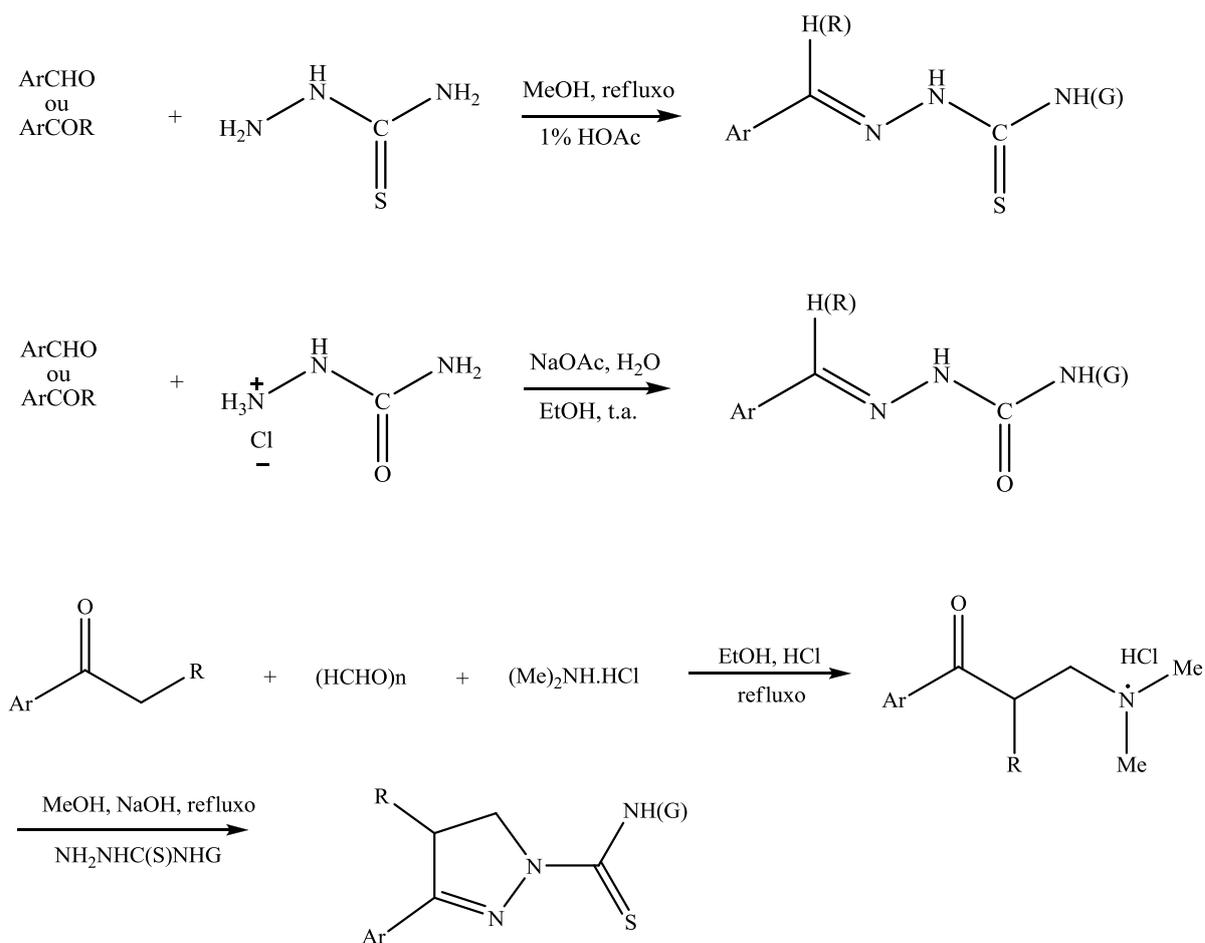


Figura 10: Estrutura Nifurtimox®

Du e col.³⁷ descreveram, em 2002, a síntese de vários compostos e realizaram estudo sobre a relação estrutura-atividade de potentes tripanocida tiossemicarbazonas, semicarbazonas e ciclizados análogos pirazolínicos de tiossemicarbazona com rendimentos reacionais de 20 – 50 % (Esquema 16).

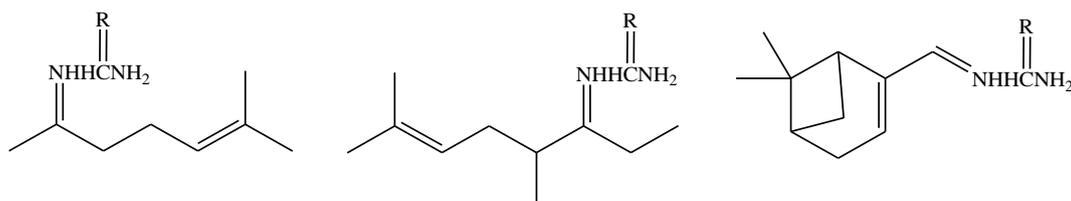
Esquema 16:



R = H, Alquil

G = H, Alquil, Aril

Em 2007, Oliveira e col.³⁸ realizaram a síntese de derivados tiossemicarbazona e semicarbazona (Figura 11), com rendimento de 53 – 86 %, utilizando a mesma rota sintética de Du e col.³⁷ refluxo de metanol em meio ácido para tiossemicarbazida e acetato de sódio em etanol, à temperatura ambiente, frente à semicarbazida. Os compostos tiossemicarbazônicos (R= S) conferiram atividade antimalarial.

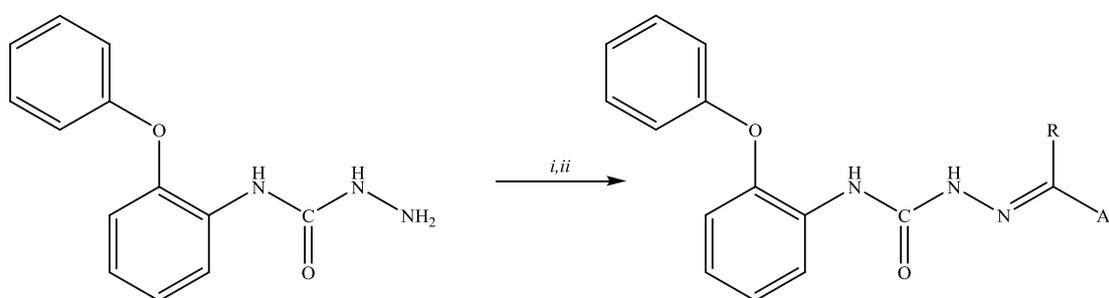


R= S, O

Figura 11: Estruturas químicas de derivados de (tio)semicarbazonas.

Em 2009, Shafiee e colaboradores³⁹ descreveram uma nova série de 4-(2-fenoxifenil) semicarbazonas, a partir da reação de 4-(2-fenoxifenil) semicarbazida com piridinacarboxaldeído, benzaldeído e acetofenonas substituídas em etanol, à temperatura ambiente, na proporção molar de 1:1. O tempo reacional foi determinado pelo acompanhamento da reação por TLC, variando de 12 horas a 4 dias. Os compostos sintetizados a partir do aldeído Ar = 2-Py e 4-Py apresentaram atividade anticonvulsivante e não apresentaram neurotoxicidade na máxima dose testada (Esquema 17).

Esquema 17:



(i) Aldeído aril substituído, EtOH, t.a.; (ii) Acetofenona substituída, EtOH; t.a.

R = H, Me

Outras propriedades farmacológicas relevantes das semicarbazonas, como o efeito inibitório da produção de NO por 1,2-naftoquinona-2-semicarbazona (naftazona) descrita por Sogni e col.⁴⁰ (Figura 12), em 1998, o qual demonstrou que a administração aguda e crônica de naftazona em ratos provoca a redução da pressão portal, mas a pressão arterial não varia apreciavelmente, sugerindo o interesse da investigação de possíveis aplicações das semicarbazonas nessa área. Também, Patole e col.,⁴¹ em 2001, evidenciaram mimetizadores da superóxido dismutase através de complexos de cobre (II) (Figura 13).

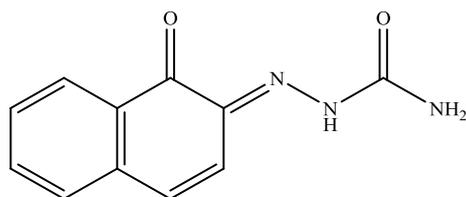


Figura 12: Estrutura molecular de Naftazona

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura somente dos compostos sintetizados e isolados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais. A identificação dos compostos foi feita por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa, acoplada a Espectrometria de Massas (CG-MS), Espectroscopia de Infravermelho (IV), Difração de Raios-X, e suas purezas comprovadas por Análise Elementar CHN.

Primeiramente, será relatada a síntese de uma série 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (**1a-f**), a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{13a-b,g} e sistematizada por Martins e col.^{9,18-19,42-43}

Em seguida, será demonstrada a síntese de 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2a-f**), a partir da reação entre carboidrazida e enonas trifluormetiladas, desenvolvida por Bonacorso e col.²⁸ e reinvestigadas neste trabalho.

Numa etapa subsequente, será descrita a síntese de uma nova série de semicarbazonas, 1-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-aril(heteroaril) metileno(etileno) carboidrazidas (**3a-u**) e Bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**), através da reação de condensação de pirazolilcarboidrazidas (**2a-f**) com aldeídos arílicos/heteroarílicos substituídos ou acetofenona. Também serão discutidas reações de desidratação desses compostos semicarbazônicos.

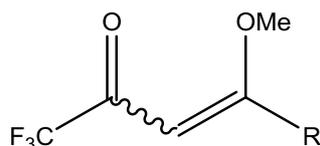
Posteriormente, serão abordados os resultados das reações entre hidrazido-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**2**) e dieletrófilos como 1,1,1-trifluor-3-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1**) e 2,4-pentanodiona, sendo que este último originou o 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilato de etila (**6b**) e 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (**7**).

Ademais, serão apresentadas as reações do composto carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**8c**) frente à benzaldeído/ CoCl_2 e, por fim, esse composto frente aos dinucleófilos fenilhidrazina e cloridrato de hidroxilamina, os quais levaram à obtenção de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenil pirazol (**10c**) e 5-hidróxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxi isoxazol (**11c**), respectivamente.

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

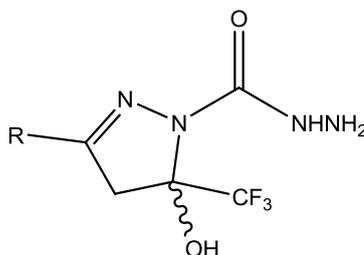
A nomenclatura, segundo o *Chemical Abstract*, e a numeração dos compostos adotada neste trabalho estão representadas na Tabela 1-4.

Tabela 1- Numeração e nomenclatura dos compostos **1a-f**.



Nº	R	Nomenclatura
1a	Me	1,1,1-Trifluór-4-metóxi-3-penten-2-ona
1b	Ph	1,1,1-Trifluór-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona
1c	4-Toluil	1,1,1-Trifluór-4-(4-toluil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1d	2-Furil	1,1,1-Trifluór-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1e	2-Tienil	1,1,1-Trifluór-4-(2-tienil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1f	1-Naftil	1,1,1-Trifluór-4-(1-naftil)-4-metóxi-3-buten-2-ona

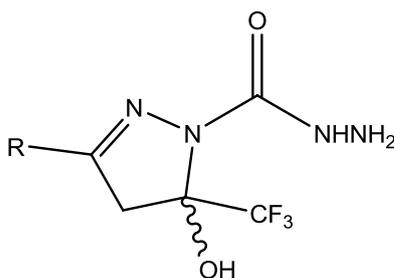
Tabela 2- Numeração e nomenclatura dos compostos **2a-f**



Nº	R	Nomenclatura
2a	Me	3-Metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazida
2b	Ph	3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazida
2c	4-Toluil	3-(4-Toluil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazida

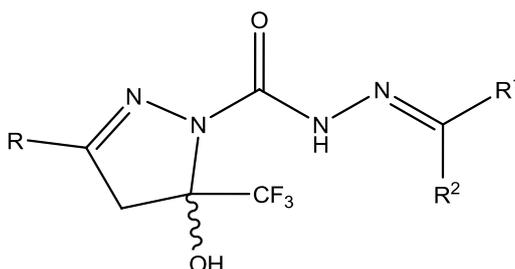
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 2- Numeração e nomenclatura dos compostos **2a-f**. Continuação.



Nº	R	Nomenclatura
2d	2-Furil	3-(2-Furil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboidrazida
2e	2-Tienil	3-(2-Tienil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboidrazida
2f	1-Naftil	3-(1-Naftil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazolil-1-carboidrazida

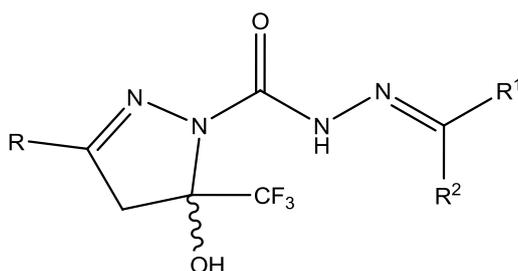
Tabela 3- Numeração e nomenclatura dos compostos **3a-u**.



Nº	R	R ¹	R ²	Nomenclatura
3a	Me	Ph	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida
3b	Me	3-NO ₂ Ph	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(3-nitrobenzilideno) carboidrazida
3c	Me	4-NO ₂ Ph	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(4-nitrobenzilideno) carboidrazida
3d	Me	2-BrPh	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(2-bromobenzilideno) carboidrazida
3e	Me	4-ClPh	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(4-clorobenzilideno) carboidrazida

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

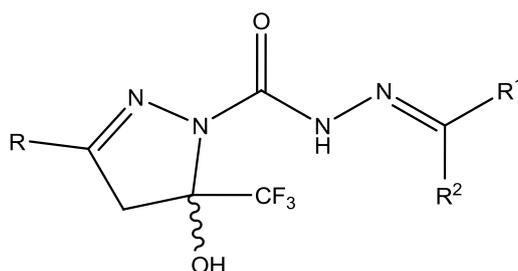
Tabela 3- Numeração e nomenclatura dos compostos **3a-u**. Continuação.



Nº	R	R ¹	R ²	Nomenclatura
3f	Me	4-Toluil	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(4-toluil) metileno] carbodrazida
3g	Me	4-OMePh	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(4-metoxibenzilideno) carbodrazida
3h	Me	1,3-Benzodioxol-5-il	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(1,3-benzodioxol-5-il) metileno] carbodrazida
3i	Me	1-Naftil	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(1-naftil) metileno] carbodrazida
3j	Me	2-Furil	H	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(2-furil) metileno] carbodrazida
3k	Ph	4-Toluil	H	(<i>E</i>)-1-(3-Fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(4-toluil) metileno] carbodrazida
3l	Ph	4-OMePh	H	(<i>E</i>)-1-(3-Fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(4-metoxibenzilideno) carbodrazida
3m	Ph	2-Furil	H	(<i>E</i>)-1-(3-Fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-[(2-furil) metileno] carbodrazida

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 3- Numeração e nomenclatura dos compostos **3a-u**. Continuação.



Nº	R	R ¹	R ²	Nomenclatura
3n	2-Furil	4-Toluil	H	(<i>E</i>)-1-[3-(2-Furil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-toluil)metileno] carboidrazida
3o	2-Furil	1,3-Benzodioxol-5-il	H	(<i>E</i>)-1-[3-(2-Furil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(1,3-benzodioxol-5-il)metileno] carboidrazida
3p	2-Tienil	Ph	H	(<i>E</i>)-1-[3-(2-Tienil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-(benzilideno) carboidrazida
3q	2-Tienil	4-Toluil	H	(<i>E</i>)-1-[3-(2-Tienil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-toluil)metileno] carboidrazida
3r	4-Toluil	4-ClPh	H	(<i>E</i>)-1-[3-(4-Toluil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-(4-clorobenzilideno) carboidrazida
3s	1-Naftil	3-NO ₂ Ph	H	(<i>E</i>)-1-[3-(1-Naftil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(3-nitrobenzilideno) carboidrazida
3t	1-Naftil	4-ClPh	H	(<i>E</i>)-1-[3-(1-Naftil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-2-[(4-clorobenzilideno) carboidrazida
3u	Me	Ph	Me	(<i>E</i>)-1-(3-Metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-(feniletileno) carboidrazida

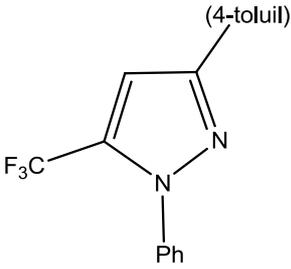
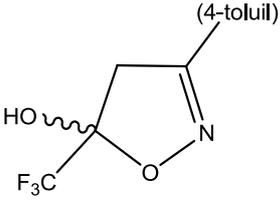
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 4- Numeração e nomenclatura dos compostos **4-10**.

Nº	Estrutura	Nomenclatura
4a		Bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida
5		(3)5-Trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol
6b		3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de etila
7		3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol
8c		Carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
9c		4,4,4-Trifluór-1- <i>p</i> -toluil butano-1,3-diona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

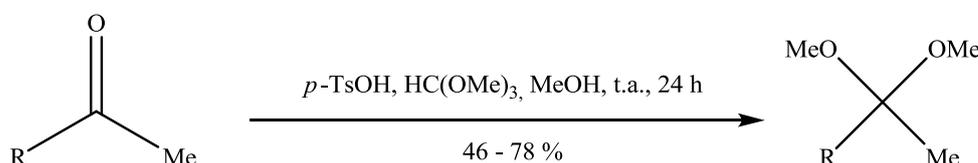
Tabela 4: Numeração e nomenclatura dos compostos **4-10**. Continuação.

10c		3-(4-Toluid)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
11c		5-Hidróxi-3-(4-toluid)-5-trifluorometil-4,5-diidroxi isoxazol

3.2. Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 18) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins, Bonacorso, Flores e col.,^{43b-g, 44} a partir de metilcetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação, à pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos, estão de acordo com dados da literatura.

Esquema 18:



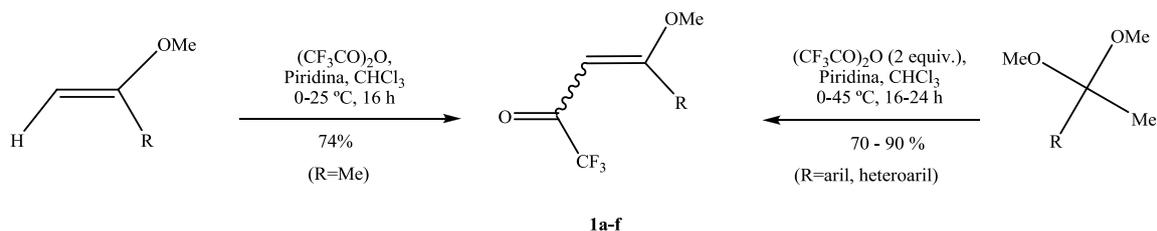
R = Ph, 4-MePh, 2-Furil, 2-Tienil, 1-Naftil

3.3. Síntese de 4-Alquil(aril)(heteroaril)-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alquen-2-onas^{9, 43a-d, 45} (**1a-f**)

A síntese dos compostos **1a-f** está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE.^{9, 43a-d, 45}

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura, de enoléter, para a síntese de **1a**, ou de acetal, para a síntese dos compostos **1b-f**, e à piridina em clorofórmio anidro, em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura permaneceu durante 16 horas, à temperatura ambiente, para o enoléter adquirido comercialmente, e 16 horas, a 45 °C, para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados, conforme técnica mostrada no tópico anterior. Os produtos (**1a-f**) foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida. Acerca dos rendimentos, a literatura os apresenta na faixa de 80 – 94 %. Este trabalho, por sua vez, levou a rendimentos similares aos descritos (70 – 90 %) (Esquema 19).

Esquema 19:



1	a	b	c	d	e	f
R	Me	Ph	4-Me	2-Furil	2-Tienil	1-Naftil

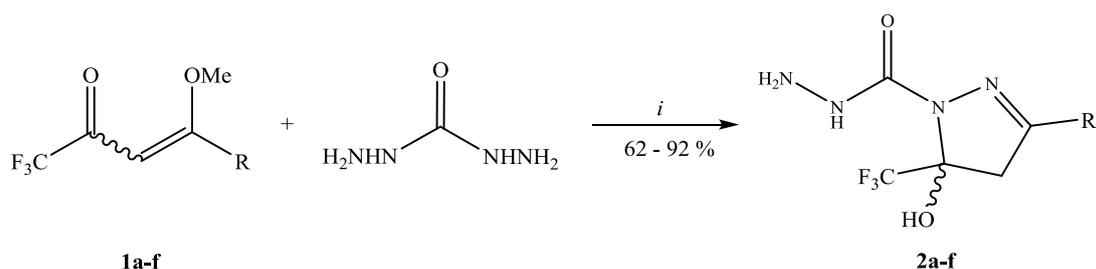
3.4. Síntese de 3-Alquil(aril)(heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazidas²⁸ (2a-f)

Visando à síntese das hidrazido-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis (2a-f), foram testadas, inicialmente, as condições reacionais desenvolvidas por Bonacorso e col.²⁸ Nessas condições, as reações de 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (1) com carboidrazida, em relação molar 1:1, empregando etanol à 0 – 50 °C, por 4 horas, levaram ao isolamento de 2a-b, 2d-e, em rendimentos de 44 – 86 %.

Um trabalho de reinvestigação dessa metodologia, procedido neste estudo (Tabela 5), demonstrou que, quando as mesmas reações são executadas à temperatura ambiente (25 °C), por 18 – 20 horas, produzem melhores rendimentos (62 – 92 %).

Assim, nesta dissertação, executou-se a síntese de 3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazida (2a-f), a partir da reação de 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (1a-f) com carboidrazida, relação molar 1:1, em etanol à 25 °C, em tempos reacionais que variaram de 18 a 20 horas, de acordo com o acompanhamento cromatográfico (CCD). Dessa maneira, foram obtidas as 2-pirazolinas (2a-f), com o grupo CF₃ na posição 5 do anel pirazolínico, estáveis ao ar e com pontos de fusão variando de 161 – 242 °C (Esquema 20).

Esquema 20:



(i) EtOH, 25 °C, 18 – 20 h

1,2	a	b	c	d	e	f
R	Me	Ph	4-Me	2-Furil	2-Tienil	1-Naftil

Tabela 5- Otimização para a síntese de 3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carbohidrazida (**2a**)

Reação N°	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1*	EtOH	0 – 25	4	[a]
2[c]	EtOH	0 – 50	4	49
3[c]	EtOH	25 – 50	4	[b]
4	EtOH	25	18	62
5	EtOH	25	24	63
6	EtOH	78	4	[b]

[a] Recuperação de carbohidrazida. [b] Mistura complexa de produto e subprodutos.

[c] Dados da referência 28. * Referência 46.

3.4.1. Purificação dos compostos (2a-f)

Os compostos **2a-f** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol, obtendo-se sólidos brancos ou de coloração amarela. Os compostos (**2a-b**, **d-e**) foram identificados pela comparação com dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e com ponto de fusão já descritos na literatura.^{28,46} A pureza dos compostos inéditos **2c** e **2f** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 6 mostra os dados de rendimento, os pontos de fusão dos compostos **2a-f** e a análise elementar dos compostos **2c** e **2f**.

Tabela 6- Propriedades Físicas dos compostos (2a-f)

Nº	R	Rend.(%) [a] (Lit) ²⁸	P.F. (°C) [b] (Lit) ²⁸	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
2a	Me	62 (49)	161-162 (161-162)	C ₆ H ₉ F ₃ N ₄ O ₂ (226,07)			
2b	Ph	88 (86)	234-236 (234-235)	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ (288,08)			
2c [c]	4-Toluil	67	240-242	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ (320,25)	47,68 47,82	4,34 4,31	18,54 18,75
2d	2-Furil	85 (44)	217-219 (216-217)	C ₉ H ₉ F ₃ N ₄ O ₃ (278,06)			
2e	2-Tienil	92 (80)	229-231 (230-231)	C ₉ H ₉ F ₃ N ₄ O ₂ S (294,04)			
2f [c]	1-Naftil	65	214-215	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ (338,28)	53,26 53,31	3,87 3,84	16,56 16,69

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

[c] Compostos inéditos.

3.4.2. Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (2a-f)

A identificação dos compostos **2a-f** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos foram baseados a partir da interpretação dos dados da literatura²⁸, para compostos já descritos. O espectro de RMN ¹H do composto 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2c**) mostra: um singleto em 9,43 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; um singleto em 8,34 ppm, referente a hidroxila ligada ao C-5; dois dubletos de constantes de acoplamento ³J = 8 Hz, um em 7,75 ppm e outro em 7,26 ppm, referentes aos quatro hidrogênios do anel aromático; um singleto alargado em 4,14 ppm, referente ao NH₂; dois dubletos em 3,74 e 3,44 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento ²J_{H-4a, H-4b} = 19 Hz; e, por fim, um singleto em 2,35 ppm da metila ligada ao anel aromático (Figura 14).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

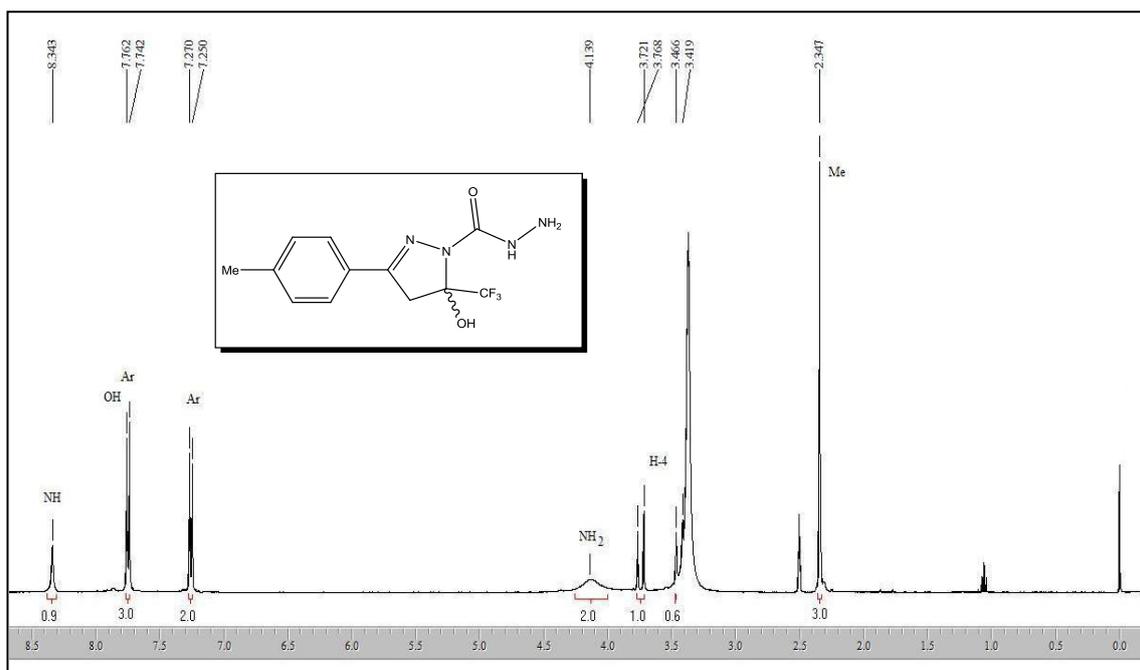


Figura 14: Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2c**), em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H}, para o composto 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2c**), apresenta sinal em 154,7 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono C-3 mostra sinal em 149,5 ppm. Já os carbonos aromáticos exibem sinal em 139,9; 137,9; 129,0; 126,5 ppm. O carbono do CF₃, mostra um sinal em forma de quarteto em 123,2 ppm, com ¹J_{C-F} = 285 Hz, e, o carbono C-5, que está ligado ao grupo CF₃, outro quarteto em 91,1 ppm com ²J_{C-CF₃} = 33 Hz. Por sua vez, o carbono C-4 aparece em 44,1 ppm e o carbono da metila, ligada ao anel aromático, mostra sinal em 20,8 ppm (Figura 15).

Os dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, dos compostos **2c** e **2f**, estão descritos na Tabela 7. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo II desta dissertação. Os dados de RMN de ¹H e ¹³C, para os compostos **2a-f** e **2d-e**, encontram-se disponíveis na literatura.²⁸

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

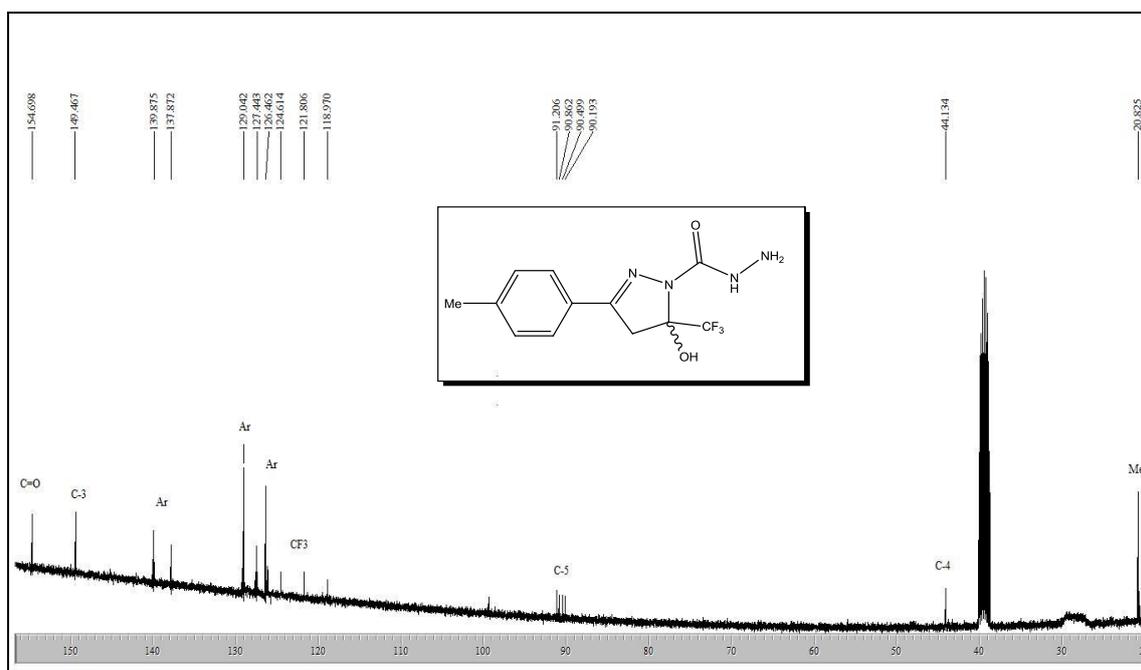


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5diidro-1H-pirazolil-1-carbohidrazida (**2c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 7: Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**2c** e **2f**)

Nº	R	RMN ^1H σ (ppm)	RMN ^{13}C σ (ppm)
2c	4-Toluil	8,34 (s, 1H, NH); 7,76 (s, 1H, OH); 7,75 (d, 2H, Ar, $J=8$); 7,26 (d, 2H, Ar, $J=8$); 4,14 (s, 2H, NH ₂); 3,74 (d, 1H, H-4, $^2J=19$); 3,44 (d, 1H, H-4, $^2J=19$).	154,7 (C=O); 149,5 (C-3); 139,9; 137,9; 129,0; 126,5; (6C, Ar); 123,2 (q, $^1J=285$, CF ₃); 91,1 (q, $^2J=33$, C-5); 44,1 (C-4); 20,8 (Me).
2f	1-Naftil	9,16 (d, 1H, Ar, $J=8$); 8,30 (s, 1H, NH); 8,04 (d, 1H, Ar, $J=8$); 8,00 (d, 1H, Ar, $J=8$); 7,75 (s, 1H, OH); 7,70-7,66 (m, 1H, Ar); 7,63-7,55 (m, 2H, Ar); 4,27 (s, 2H, NH ₂); 4,02 (d, 1H, H-4, $^2J=18$); 3,71 (d, 1H, H-4, $^2J=18$).	154,9 (C=O); 150,6 (C-3); 133,5; 130,8; 129,6; 128,8; 128,4; 127,7; 126,5; 126,2; 124,9 (10C, Ar); 123,4 (q, $^1J=285$, CF ₃); 90,1 (q, $^2J=33$, C-5); 46,7 (C-4).

^aEspectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em $\text{DMSO-}d_6$, como solvente, e TMS, como referência interna.

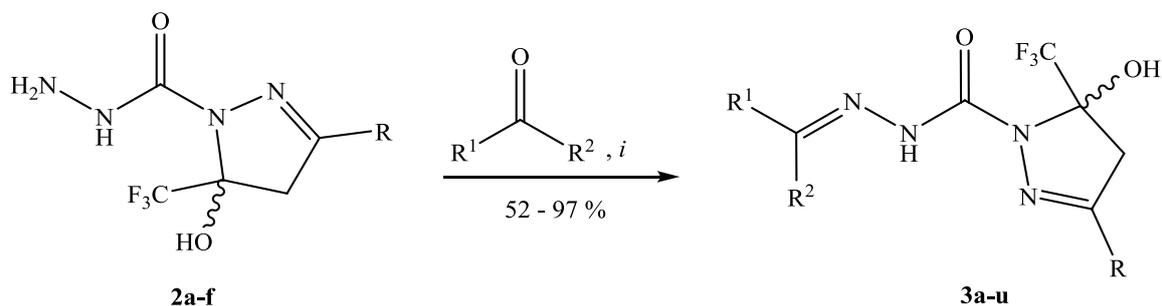
3.5. Síntese de 1-(Pirazolin-1-il)-2-[aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazidas (3a-u)

O Esquema 21 apresenta as reações de condensação entre as 3-alkil (aril/heteroaril)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2a-f**) com aldeídos arílicos(heteroarílicos) substituídos ou acetofenona para a síntese de 1-[3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazidas (**3a-u**).

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o precursor **2a** e benzaldeído, levando, desse modo, à formação do (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (**3a**).

Na busca de otimização do rendimento para esta etapa sintética, foram testadas oito condições reacionais, mostradas na Tabela 8.

Esquema 21:



(i) EtOH, 60 °C, 7 h

R= alkil, aril, heteroaril

R¹= aril, heteroaril

R²= H, Me

Tabela 8- Otimização da síntese de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (**3a**)

Reação	Catalisador	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
[a]			(°C)	(h)	(%)
1	HCl	EtOH	25	12	65
2	HCl	EtOH	60	7	82
3	-	EtOH	60	4	[c]
4	-	EtOH	60	7	93
5	-	EtOH	60	12	91
6	-	-	60	7	[c]
7 [b]	-	-	60	7	[d]
8	-	EtOH	80	24	[e]

[a] Reação entre **2a** (1 mmol) e benzaldeído (1 mmol). [b] Reação entre **2a** (1 mmol) e benzaldeído (4 mmol). [c] Sobra de **2a**. [d] Sobra de benzaldeído. [e] Mistura complexa de produto e subprodutos.

As primeiras condições testadas foram realizadas utilizando 1 – 2 gotas de ácido clorídrico concentrado (37 %) como catalisador, o melhor rendimento foi de 82 %.

A reação de número 4 foi executada em etanol como solvente a temperatura de 60 °C, durante 7 horas, a qual demonstrou ser uma condição eficiente apresentando um ótimo rendimento de 93 %. Quando se elevou o tempo reacional para 12 horas, na reação 5, observou-se um rendimento de 91 %.

A fim de testar a condição reacional livre de solvente, realizou-se a reação de número 6, a 60 °C, por 7 horas, utilizando o próprio aldeído (benzaldeído) como solvente. No entanto, observou-se, através espectro de RMN ¹H, sobra de material de partida **2a**, provavelmente devido à falta de homogeneização dos reagentes. Aumentou-se, então, a quantidade de benzaldeído no meio reacional (reação de número 7). No entanto, ao final, houve sobra do aldeído, não removido por filtração. A reação de número 8 apresentou-se na forma oleosa, na qual se observou pelo RMN ¹H, uma mistura de difícil identificação.

3.5.1. Purificação dos compostos (3a-u)

Os compostos **3a-u** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) e foram recristalizados em uma mistura de etanol, éter diisopropílico e acetona (2:2:1) como solventes, isolando sólidos brancos ou cristais estáveis ao ar e com alta pureza. A pureza dos compostos **3a-u** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 9 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e a análise elementar desses compostos **3a-u**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 9 – Propriedades Físicas dos compostos **3a-u**

Nº	R	R ¹	R ²	Rend.	P.F. (°C)	Fórmula	Análise Elementar		
				(%)		Molecular	Calc./Exp.		
				[a]	[b]	(g/mol)	C	H	N
3a	Me	Ph	H	93	164-165	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ (314,26)	49,68 49,74	4,17 4,03	17,83 17,99
3b	Me	3-NO ₂ Ph	H	66	191-192	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₄ (359,26)	43,46 43,21	3,37 3,71	19,49 19,45
3c	Me	4-NO ₂ Ph	H	82	252-253	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₄ (359,26)	43,46 43,48	3,37 3,39	19,49 19,39
3d	Me	2-BrPh	H	54	172-173	C ₁₃ H ₁₂ BrF ₃ N ₄ O ₂ (393,16)	39,71 39,72	3,08 2,92	14,25 14,41
3e	Me	4-ClPh	H	74	133-134	C ₁₃ H ₁₂ ClF ₃ N ₄ O ₂ ·H ₂ O (366,72)	42,58 42,57	3,85 3,95	15,28 15,57
3f	Me	4-Toluil	H	75	155-156	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (328,29)	51,22 51,27	4,61 4,11	17,07 17,29
3g	Me	4-OMePh	H	97	152-153	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ (344,29)	48,84 49,07	4,39 4,01	16,27 16,31
3h	Me	1,3-Benzodioxol-5-il	H	83	167-168	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₄ (358,27)	46,93 46,91	3,66 3,64	15,64 15,61
3i	Me	1-Naftil	H	85	182-183	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (364,32)	56,04 56,13	4,15 4,15	15,38 15,30
3j	Me	2-Furil	H	61	166-167	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₃ (304,22)	43,43 43,41	3,64 3,39	18,42 18,39
3k	Ph	4-Toluil	H	52	173-175	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ (390,36)	58,46 58,61	4,39 4,38	14,35 14,19
3l	Ph	4-OMePh	H	53	185-186	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ ·H ₂ O (424,37)	53,77 53,56	4,51 4,54	13,20 13,11
3m	Ph	2-Furil	H	67	142-143	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₃ (366,29)	52,46 52,24	3,58 3,31	15,30 15,73
3n	2-Furil	4-Toluil	H	70	180-181	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ (380,32)	53,69 53,61	3,98 3,34	14,73 14,90
3o	2-Furil	1,3-Benzodioxol-5-il	H	65	177-178	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₅ (410,30)	49,76 49,71	3,19 3,18	13,65 13,73
3p	2-Tienil	Ph	H	62	113-115	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ S (382,36)	50,26 50,28	3,43 3,01	14,65 14,56
3q	2-Tienil	4-Toluil	H	73	182-183	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ S (396,39)	51,51 51,42	3,81 3,74	14,13 14,09
3r	4-Toluil	4-ClPh	H	61	185-186	C ₁₉ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₂ (424,80)	53,72 53,73	3,80 3,75	13,19 13,26
3s	1-Naftil	3-NO ₂ Ph	H	96	194-196	C ₂₂ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₄ (471,39)	56,05 56,01	3,42 3,41	14,86 14,94
3t	1-Naftil	4-ClPh	H	75	171-173	C ₂₂ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₂ (460,83)	57,34 57,31	3,50 3,48	12,16 12,07
3u	Me	Ph	Me	62	130-132	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ (328,29)	51,22 51,20	4,61 4,62	17,07 17,01

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.5.2. Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (3a-u)

A identificação dos compostos (**3a-u**) foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos foram baseados a partir da interpretação dos dados da literatura³⁹ de compostos semicarbazônicos.

O espectro de RMN ^1H do composto **3a** mostra: um singlete em 10,73 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH); um singlete em 8,38 ppm, referente ao hidrogênio vinílico; multipletos na região de 7,61 ppm e 7,42 ppm, referentes aos cinco hidrogênios do anel aromático; um singlete em 7,60 ppm, atribuído à hidroxila; dois dubletos em 3,44 e 3,06 ppm, referentes aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentaram constante de acoplamento $^2J_{\text{H-4a, H-4b}} = 19$ Hz; e, por fim, um singlete 2,05 ppm, indicativo aos três hidrogênios da metila (Figura 16).

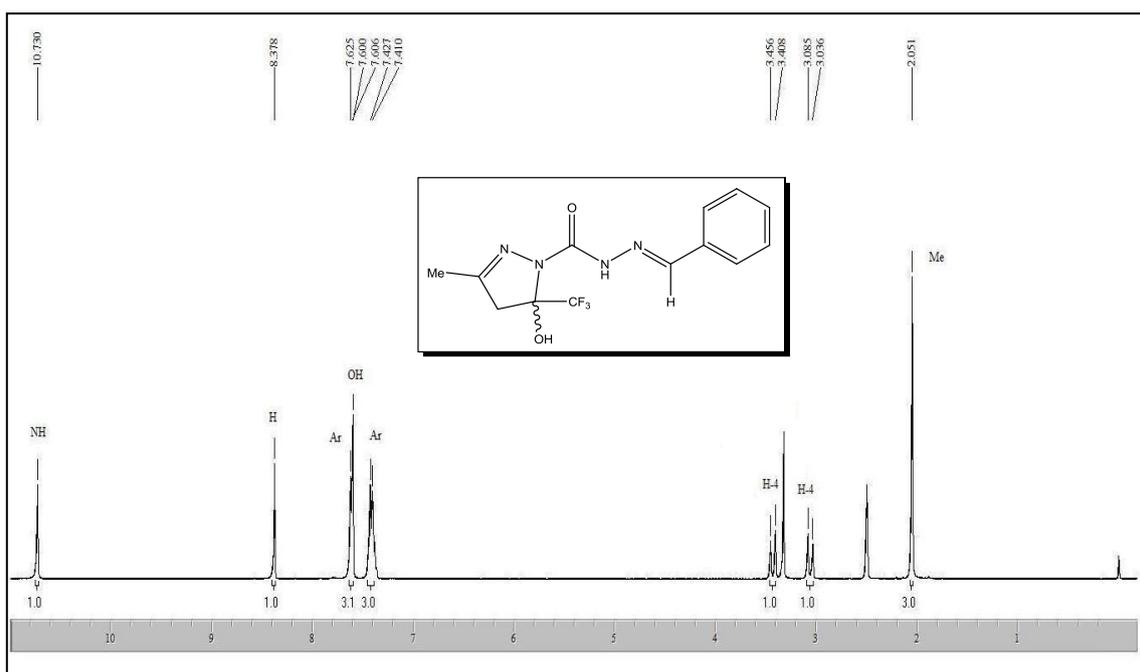


Figura 16: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (**3a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C { ^1H }, para o composto (**3a**), mostra sinal em 152,3 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono vinílico apresenta sinal em 149,8 ppm e o carbono C-3, em 145,4 ppm. Os carbonos da fenila exibem sinal em 134,5; 129,2; 128,5; 126,4 ppm. O grupo CF_3 aparece como um quarteto com constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, em 123,6 ppm. O carbono C-5, que está ligado ao grupo CF_3 , mostra sinal em 90,6 ppm, em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 33$ Hz. O carbono C-4 aparece em 47,7 ppm. Já a metila está representada pelo sinal em 14,9 ppm (Figura 17).

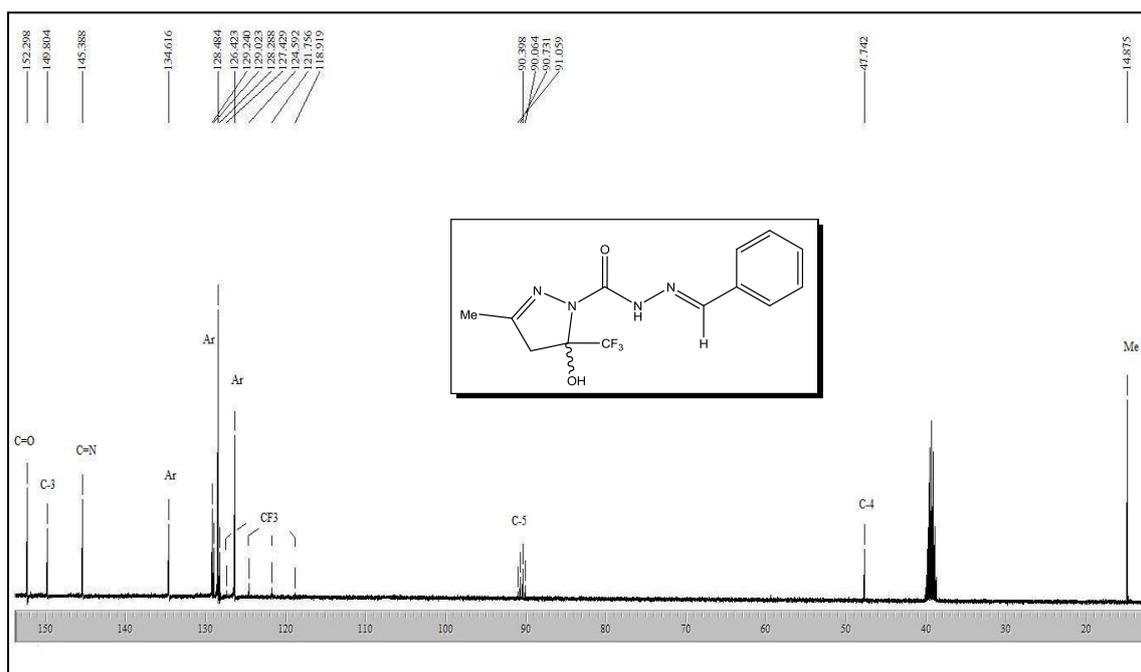
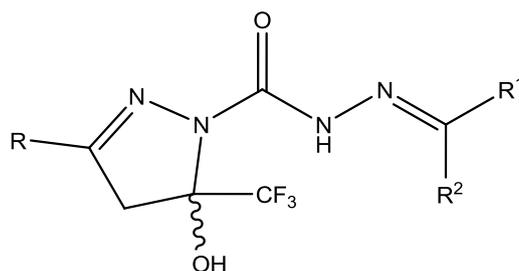


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (**3a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos (**3a-u**) estão descritos na Tabela 10. Os demais espectros desses compostos encontram-se no Anexo II desta dissertação.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**.

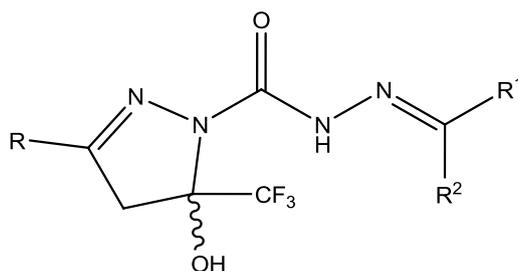


Nº	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3a	Me	Ph	H	10,73 (s, 1H, NH); 8,38 (s, 1H, CH); 7,62-7,60 (m, 2H, Ar); 7,61 (s, 1H, OH); 7,43-7,41 (m, 3H, Ar); 3,43 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,06 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,05 (s, 3H, Me).	152,3 (C=O); 149,8 (C-3); 145,4 (C=N); 134,6; 129,2; 128,5; 126,4 (6C, Ar); 123,2 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,7 (C-4); 14,9 (Me).
3b	Me	3-NO ₂ Ph	H	11,04 (s, 1H, NH); 8,49 (s, 1H, CH); 8,43 (s, 1H, Ar); 8,22 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =8); 8,02 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =8); 7,76-7,72 (m, 1H, Ar); 7,69 (s, 1H, OH); 3,45 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,07 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,06 (s, 3H, Me).	152,8 (C=O); 149,6 (C-3); 148,2 (C=N); 142,8; 136,6; 132,8; 130,3; 123,58; 120,2 (6C, Ar); 123,3 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,9 (C-4); 15,1 (Me).
3c	Me	4-NO ₂ Ph	H	11,09 (s, 1H, NH); 8,50 (s, 1H, CH); 8,28 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,87 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,70 (s, 1H, OH); 3,46 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,08 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,07 (s, 3H, Me).	152,9 (C=O); 149,5 (C-3); 147,4 (C=N); 142,8; 141,2; 127,4; 124,0; (6C, Ar); 123,3 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,7 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 48,0 (C-4); 15,2 (Me).
3d	Me	2-BrPh	H	11,20 (s, 1H, NH); 8,75 (s, 1H, CH); 7,90 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =8); 7,68 (s, 1H, Ar); 7,65 (s, 1H, OH); 7,43 (t, 1H, Ar, <i>J</i> =7); 7,35-7,28 (m, 1H, Ar); 3,44 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,06 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,06 (s, 3H, Me).	152,4 (C=O); 149,7 (C-3); 143,6 (C=N); 133,6; 133,0; 131,0; 127,8; 126,8; 123,0 (6C, Ar); 123,3 (q, ¹ <i>J</i> =284, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,9 (C-4); 15,1 (Me).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**. Continuação.

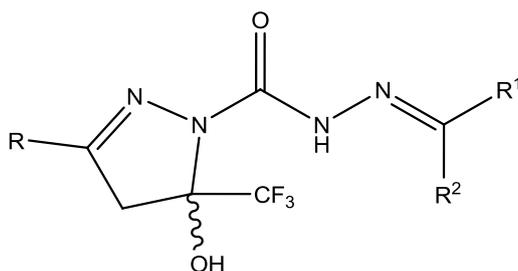


Nº	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3e	Me	4-CIPh	H	10,80 (s, 1H, NH); 8,36 (s, 1H, CH); 7,63 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,62 (s, 1H, OH); 7,48 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 3,43 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,06 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,05 (s, 3H, Me).	152,4 (C=O); 149,8 (C-3); 144,1 (C=N); 133,8; 133,5; 128,6; 128,0 (6C, Ar); 123,2 (q, ¹ <i>J</i> =284, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =34, C-5); 47,7 (C-4); 14,8 (Me).
3f	Me	4-Toluil	H	10,65 (s, 1H, NH); 8,33 (s, 1H, CH); 7,57 (s, 1H, OH); 7,50 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,24 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 3,42 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,05 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,33 (s, 3H, Me-Ar); 2,05 (s, 3H, Me).	152,4 (C=O); 149,87 (C-3); 145,4 (C=N); 139,1; 132,0; 129,3; 124,7 (6C, Ar); 123,3 (q, ¹ <i>J</i> =284, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,9 (C-4); 20,9 (Me-Ar); 15,1(Me).
3g	Me	4-OMePh	H	10,57 (s, 1H, NH); 8,31 (s, 1H, CH); 7,56 (s, 1H, OH); 7,55 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =9); 6,99 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =9); 3,79 (s, 3H, OMe) 3,42 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,06 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,05 (s, 3H, Me).	152,4 (C=O); 150,0 (C-3); 145,3 (C=N); 160,4; 128,1; 127,4; 114,2 (6C, Ar); 123,4 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 55,2 (OMe); 47,9 (C-4); 15,2 (Me).
3h	Me	1,3-benzodioxol-5-il	H	10,66 (s, 1H, NH); 8,28 (s, 1H, CH); 7,61 (s, 1H, OH); 7,20 (s, 1H, Ar); 7,01-6,94 (m, 2H, Ar); 6,07 (s, 2H, dioxol); 3,44 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,05 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,05 (s, 3H, Me).	152,3 (C=O); 149,8 (C-3); 148,5 (C=N); 147,8; 145,1; 129,15; 122,5; 108,3; 104,6; 101,3 (7C, Ar); 123,3 (q, ¹ <i>J</i> =283, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,8 (C-4); 15,1 (Me).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**. Continuação.

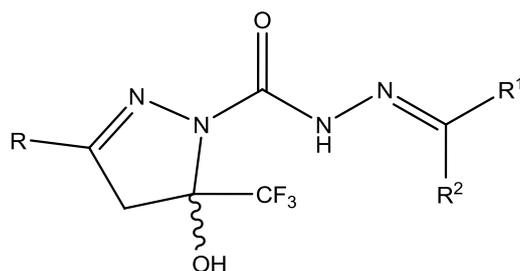


Nº	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3i	Me	1-Naftil	H	10,86 (s, 1H, NH); 9,10 (s, 1H, CH); 8,85 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =8); 8,00-7,97 (m, 2H, Ar); 7,86 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =8); 7,68 (s, 1H, OH); 7,66-7,57 (m, 3H, Ar); 3,47 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,10 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,09 (s, 3H, Me).	152,6 (C=O); 149,9 (C-3); 145,2 (C=N); 133,5; 130,2; 130,1; 129,9; 128,7; 127,0; 126,7; 126,1; 125,5; 124,3 (10C, Ar); 122,4 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,7 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 48,0 (C-4); 15,2 (Me).
3j	Me	2-Furil	H	10,76 (s, 1H, NH); 8,28 (s, 1H, CH); 7,78 (s, 1H, Fur); 7,60 (s, 1H, OH); 6,74 (s, 1H, Fur); 6,59 (s, 1H, Fur); 3,42 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,06 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,05 (s, 3H, Me).	152,6 (C=O); 149,9 (C-3); 149,8 (C=N); 144,4; 135,5; 112,0; 111,7; (4C, Fur); 123,4 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,6 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,9 (C-4); 15,1 (Me).
3k	Ph	4-Toluil	H	10,80 (s, 1H, NH); 8,43 (s, 1H, CH); 7,95 (s, 1H, OH); 7,97-7,92 (m, 2H, Ar); 7,57 (d, 2H, ³ <i>J</i> =8, Ar); 7,52-7,49 (m, 3H, Ar); 7,26 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 3,89 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,56 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,34 (s, 3H, Me).	150,1 (C=O); 149,5 (C-3); 145,9 (C=N); 139,3; 132,0; 130,5; 130,2; 128,6; 126,9; 126,6 (12C, Ar); 123,3 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 91,4 (q, ² <i>J</i> =34, C-5); 44,4 (C-4); 20,9 (Me).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**. Continuação.

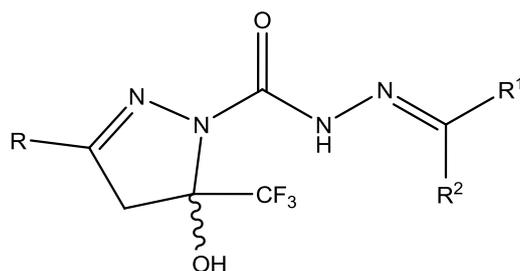


Nº	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3l	Ph	4-OMePh	H	10,71 (s, 1H, NH); 8,40 (s, 1H, CH); 7,96-7,93 (m, 2H, Ar); 7,91 (s, 1H, OH); 7,62 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,51-7,49 (m, 3H, Ar); 7,02 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 3,87 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,81 (s, 3H, OMe); 3,56 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19).	151,7 (C=O); 149,9 (C-3); 149,4 (C=N); 160,2; 130,4; 130,1; 128,6; 128,2; 127,2; 126,2; 114,0 (12C, Ar); 123,2 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 92,1 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 55,1 (OMe); 43,7 (C-4).
3m	Ph	2-Furil	H	11,39 (s, 1H, NH); 8,18 (s, 1H, CH); 8,13 (d, 1H, Fur, <i>J</i> =1,8); 7,88-7,83 (m, 2H, Ar); 7,60-7,56 (m, 3H, Ar); 7,46 (s, 1H, OH); 7,06 (d, 1H, Fur, <i>J</i> =3,4); 6,83 (q, 1H, Fur, <i>J</i> =1,8); 3,98 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,64 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19).	150,9 (C=O); 148,9 (C-3); 148,2 (C=N); 145,2; 130,7; 116,0; 112,5; (4C, Fur); 129,8; 129,4; 129,1; 126,4 (6C, Ar); 123,1 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 91,2 (q, ² <i>J</i> =34, C-5); 44,7 (C-4);
3n	2-Furil	4-Toluil	H	10,69 (s, 1H, NH); 8,41 (s, 1H, CH); 7,95 (s, 1H, OH); 7,93 (q, 1H, Fur, <i>J</i> =1,7); 7,54 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,25 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =7,8); 7,08 (dd, 1H, Fur, <i>J</i> =0,7); 6,70 (q, 1H, Fur, <i>J</i> =1,7); 3,79 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,45 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,34 (s, 3H, Me).	149,5 (C=O); 146,0 (C-3); 145,5 (C=N); 145,3; 131,9; 114,1; 112,2 (4C, Fur); 141,7; 139,2; 129,3; 126,6 (6C, Ar); 123,19 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,65 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 44,2 (C-4); 20,9 (Me).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**. Continuação.

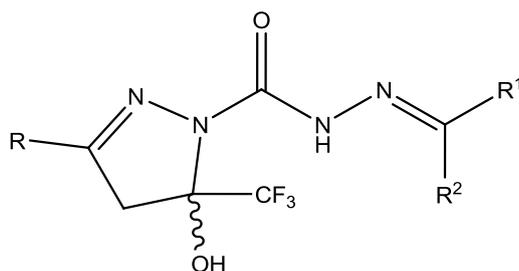


N°	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3o	2-Furil	1,3-benzodioxol-5-il	H	10,71 (s, 1H, NH); 8,36 (s, 1H, CH); 8,00 (s, 1H, Ar); 7,94 (d, 1H, Fur, <i>J</i> =1); 7,23 (s, 1H, OH); 7,09 (d, 1H, Fur, <i>J</i> =3); 7,05 (s, 1H, Ar); 7,00 (s, 1H, Ar); 6,71 (q, 1H, Fur, <i>J</i> =1,7); 6,09 (s, 2H, dioxol); 3,80 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,49 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19).	149,5 (C=O); 148,6 (C-3); 147,9 (C=N); 145,8; 145,5; 145,3; 141,7; 129,1; 122,7; 114,1; 112,2; 108,3; 104,7; 101,4 (11C, Fur, Ar); 123,2 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,9 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 44,2 (C-4).
3p	2-Tienil	Ph	H	10,60 (s, 1H, NH); 8,46 (s, 1H, CH); 7,87 (s, 1H, OH); 7,77 (d, 1H, Tie, <i>J</i> =5); 7,44-7,39 (m, 3H, Ar); 7,67 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =7); 7,57 (d, 1H, Tie, <i>J</i> =3); 7,19-7,17 (m, 1H, Tie); 3,88 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,57 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19).	149,3 (C=O); 146,1 (C-3); 145,9 (C=N); 134,5; 130,3; 128,5; 126,5 (6C, Ar); 132,9; 129,6; 129,3; 127,7 (4C, Tie); 123,0 (q, ¹ <i>J</i> =284, CF ₃); 91,2 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 44,9 (C-4).
3q	2-Tienil	4-Toluil	H	10,63 (s, 1H, NH); 8,41 (s, 1H, CH); 7,95 (s, 1H, OH); 7,93 (dd, 1H, Tie, <i>J</i> =1); 7,54 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,25 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,09 (d, 1H, Tie, <i>J</i> =3,4); 6,71 (q, 1H, Tie, <i>J</i> =1); 3,88 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,56 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,34 (s, 3H, Me).	149,4(C=O); 146,2 (C-3); 145,9 (C=N); 139,2; 131,9; 130,6; 126,6 (6C, Ar); 133,0; 129,9; 129,3; 127,9; (4C, Tie); 123,2 (q, ¹ <i>J</i> =286, CF ₃); 91,3 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 45,1 (C-4); 20,9 (Me).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**. Continuação.

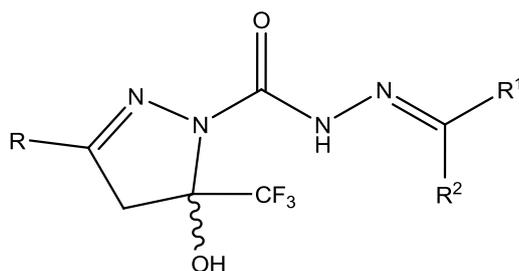


Nº	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3r	4-Toluil	4-CIPh	H	10,93 (s, 1H, NH); 8,48 (s, 1H, CH); 7,98 (s, 1H, OH); 7,85 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,71 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,52 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 7,32 (d, 2H, Ar, <i>J</i> =8); 3,87 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,56 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,38 (s, 3H, Me).	151,9 (C=O); 150,2 (C-3); 149,4 (C=N); 144,4; 140,4; 133,9; 129,2; 128,8; 128,7; 127,5; 126,8; (12C, Ar); 123,4 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 91,2 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 44,4 (C-4); 21,0 (Me).
3s	1-Naftil	3-NO ₂ Ph	H	11,15 (s, 1H, NH); 9,03 (s, 1H, CH); 8,59 (s, 1H, Ar); 8,27-8,22 (m, 2H, Ar); 8,12 (s, 1H, Ar); 8,08 (s, 1H, OH); 7,91 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =7); 7,79 (s, 1H, Ar); 7,75 (s, 1H, Ar); 7,71-7,59 (m, 3H, Ar); 4,15 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,78 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19).	151,2 (C=O); 149,5 (C-3); 148,1 (C=N); 143,6; 136,4; 133,3; 132,7; 130,7; 130,2; 129,7; 128,5; 127,5; 126,7; 126,1; 124,8; 123,5; 120,3 (16C, Ar); 122,9 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,4 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,0 (C-4).
3t	1-Naftil	4-CIPh	H	11,30 (s, 1H, NH); 8,98 (d, 1H, Ar, <i>J</i> =8); 8,88 (s, 1H, CH); 8,08 (s, 1H, OH); 8,04-7,99 (m, 2H, Ar); 7,88 (s, 1H, Ar); 7,73-7,62 (m, 3H, Ar); 7,54-7,40 (m, 4H, Ar); 4,13 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,76 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19).	151,0 (C=O); 149,7 (C-3); 142,0 (C=N); 133,3; 132,6; 131,9; 130,6; 129,7; 129,5; 128,3; 128,2; 127,4; 127,2; 126,9; 126,5; 126,1; 124,8 (16C, Ar); 123,18 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,4 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 47,1 (C-4).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **3a-u**. Continuação.



N ^o	R	R ¹	R ²	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)
3u	Me	Ph	Me	9,39 (s, 1H, NH); 7,81-7,78 (m, 2H, Ar); 7,77 (s, 1H, OH); 7,40 (s, 3H, Ar); 3,48 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 3,09 (d, 1H, H-4, <i>J</i> =19); 2,23 (s, 3H, Me); 2,05 (s, 3H, Me).	152,72 (C=O); 149,75 (C-3); 149,4 (C=N); 137,92; 128,77; 128,1; 125,87 (6C, Ar); 123,13 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 90,8 (q, ² <i>J</i> =34, C-5); 47,85 (C-4); 14,67 (Me); 12,76 (Me).

^aEspectros de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.5.3. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Realizou-se a caracterização do composto **3a**, por espectroscopia de infravermelho, o qual exibiu uma banda alargada na região de 3422 cm⁻¹ característica de OH e uma banda em 3192 cm⁻¹ característica de NH. O espectro apresentou duas bandas fortes em 1655 cm⁻¹ e em 1558 cm⁻¹, regiões nas quais podem ocorrer bandas de estiramento de carbono carbonílico (C=O) e de carbono ligado a nitrogênio (C=N). Mostrou, em 1166 cm⁻¹, banda de estiramento característica de trifluormetil (CF₃) ligado a composto aromático (Figura 18).

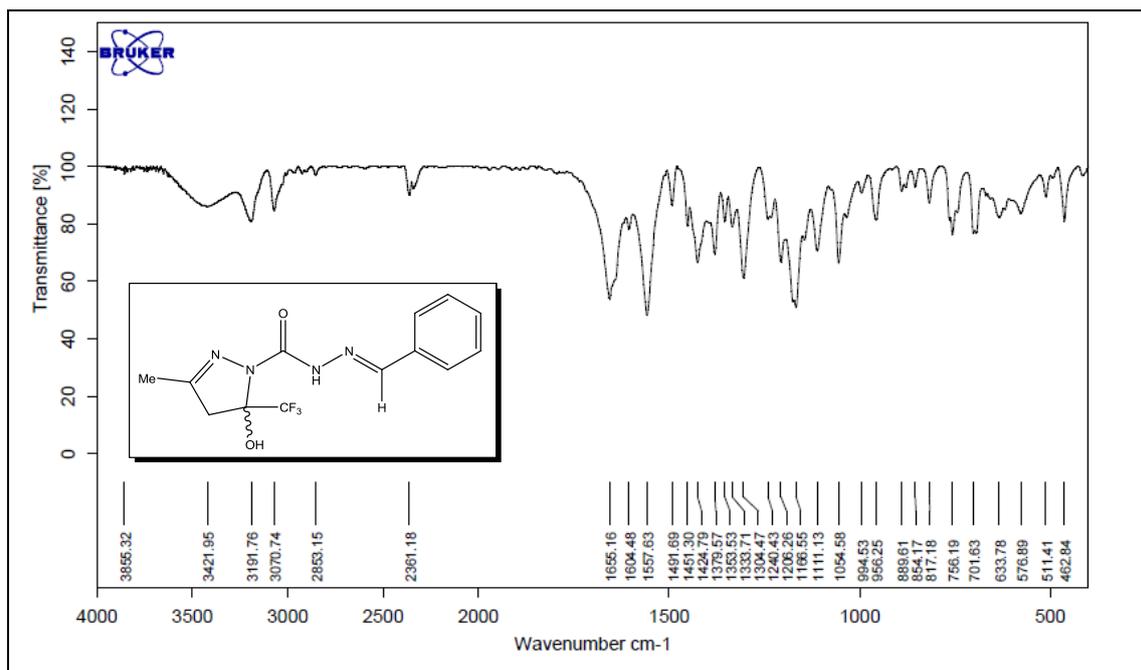


Figura 18: Espectro de infravermelho do composto (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carbohidrazida (**3a**).

3.5.4. Difração de raios-X dos compostos (**3a**, **3e**, **3f**, **3n**)

Além da caracterização das 1-(pirazolin-1-il)-2-[aril(heteroaril) metileno (etileno)] carbohidrazidas (**3**) por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e IV, foi realizado um estudo de difração de raios-X para as moléculas sintetizadas (**3a**, **3e-f**, **3n**). A determinação estrutural por difração de raios-X em monocristal permitiu observar os parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligações), planaridade e interações intra e intermoleculares.

Os ORTEPs relativos aos compostos **3a**, **3e-f** e **3n** são mostrados nas Figuras 19 e 20, enquanto seus dados cristalográficos, projeções das ligações de hidrogênio e discussões a respeito estão no Anexo IV desta dissertação.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

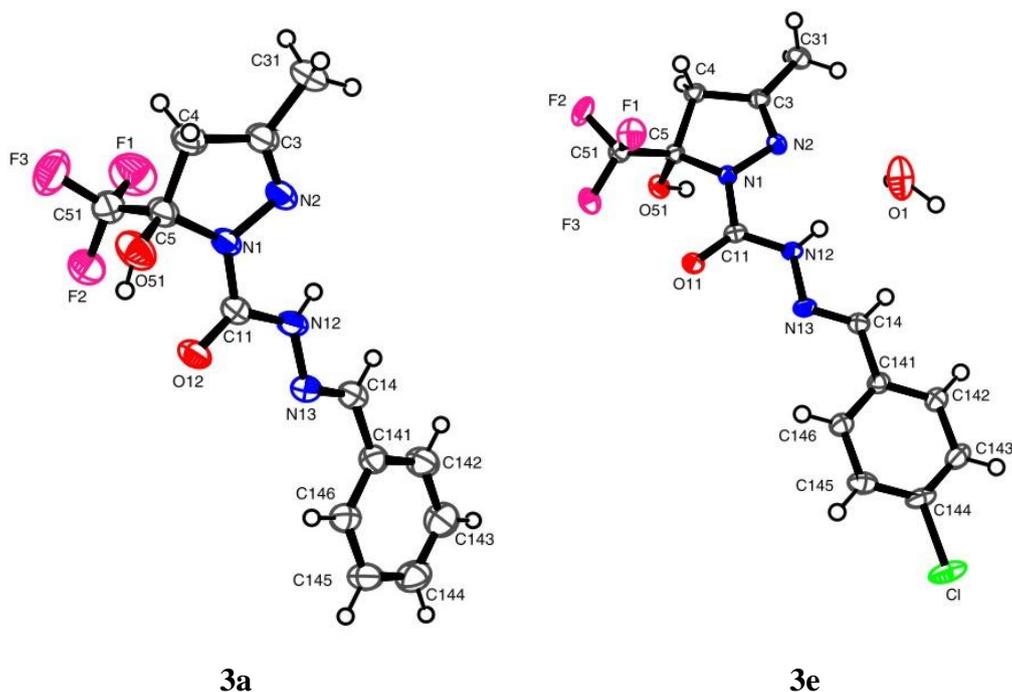


Figura 19: ORTEPs de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(fenilmetileno) carboidrazida (**3a**) (CCDC 762876) e (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-cloro-fenilmetileno) carboidrazida (**3e**) (CCDC 787517).

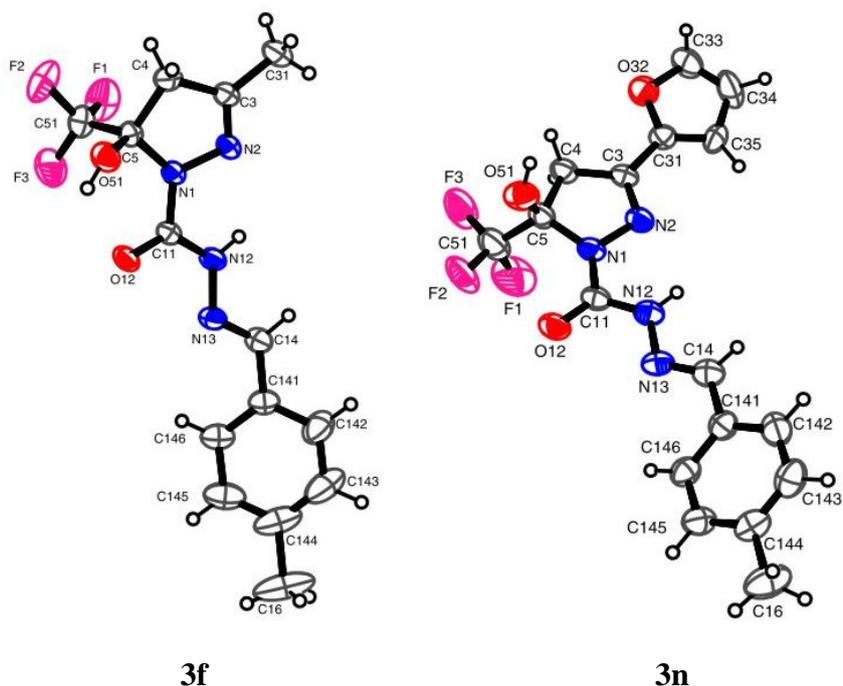


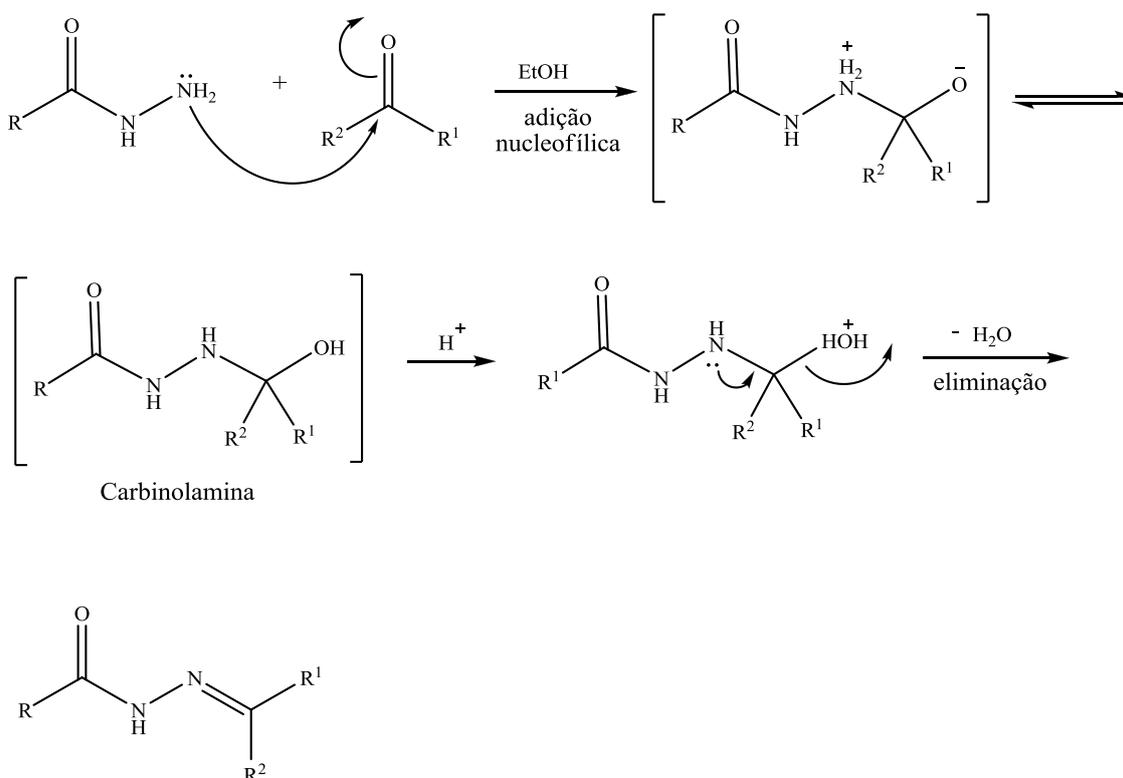
Figura 20: ORTEPs de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(4-toluil) metileno] carboidrazida (**3f**) (CCDC 762875) e de (*E*)-1-[3-(2-furil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-[(4-toluil) metileno] carboidrazida (**3n**) (CCDC 762877).

3.5.5. Mecanismo geral proposto para obtenção das 1-(pirazolin-1-il)-2-[aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazidas (3)

Considerando que os compostos 3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2a-f**) possuem um centro nucleofílico, o qual demonstra uma alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, sabe-se que o primeiro passo reacional é o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono carbonílico do aldeído ou cetona, com posterior perda de uma molécula de água, formando a semicarbazona.

A partir das condições anteriores, pode-se propor o mecanismo para a reação de adição da pirazolilcarboidrazida com aril (heteroaril) aldeídos substituídos ou cetona, levando à obtenção de 1-(pirazolin-1-il)-2-[aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazidas (**3a-u**) (Esquema 22).

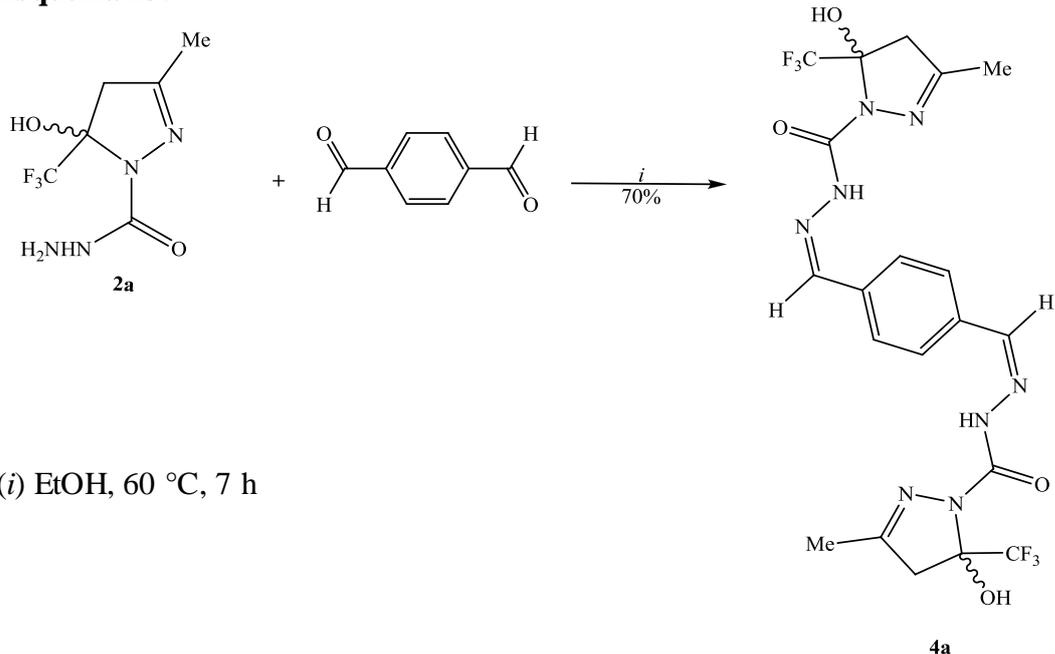
Esquema 22:



3.6. Síntese de Bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (4a)

A partir da síntese e elucidação das pirazolilcarboidrazidas (**2**) e da síntese dos compostos **3**, observou-se a possibilidade da utilização do reagente 1,4-tereftalaldeído para a síntese de bis-semicarbazona, conforme Esquema 23.

Esquema 23:



A reação foi realizada entre o composto **2a** e 1,4-tereftalaldeído. A condição reacional empregada foi a mesma da síntese dos compostos **3**, utilizando etanol como solvente e tempo reacional de 7 horas, à temperatura de 60 °C. Porém, com uma relação estequiométrica de 1:2 (1 mmol de 1,4-tereftalaldeído e 2 mmol de **2a**), essa reação levou à formação de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**) com rendimento de 70 %.

Com a finalidade de efetuar a condensação em apenas um dos lados do dialdeído, testou-se a reação na proporção molar (1:1), em etanol, à temperatura de 0 – 25 °C, em tempo reacional de 7 horas, mas verificou-se, pelo espectro de RMN ¹H, uma mistura de produto e subprodutos.

3.6.1. Purificação do composto (4a)

O composto **4a** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) como sólido branco estável ao ar. O composto **4a** foi submetido à análise elementar (CHN). A Tabela 11 mostra os dados de rendimentos, de ponto de fusão, e da análise elementar do composto.

Tabela 11- Propriedades Físicas do Composto (**4a**)

Nº	R	Rend.(%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
4a	CH ₃	70	>350	C ₂₀ H ₂₀ F ₆ N ₈ O ₄ (550,41)	43,64	3,66	20,36
					43,39	3,61	19,61

[a] Rendimento do composto recristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

3.6.2. Identificação espectroscópica por RMN do composto (4a)

A identificação do composto (**4a**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseado a partir da interpretação de dados para composto similar. Os espectros de ¹H e ¹³C apresentam uma equivalência de sinais, ou seja, observa-se, desse modo, a leitura espectral de somente um anel pirazolínico.

O espectro de RMN ¹H do composto (**4a**) mostrou: um singleto em 10,85 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH); um singleto em 8,38 ppm, referente ao hidrogênio vinílico; um singleto na região de 8,66 ppm, referente aos hidrogênios do anel aromático e ao hidrogênio da hidroxila; dois dubletos em 3,50 e 3,05 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam uma constante de acoplamento ²J_{H-4a-H-4b} = 19 Hz; e, por fim, um singleto 2,05 ppm, referente aos hidrogênios da metila (Figura 21).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

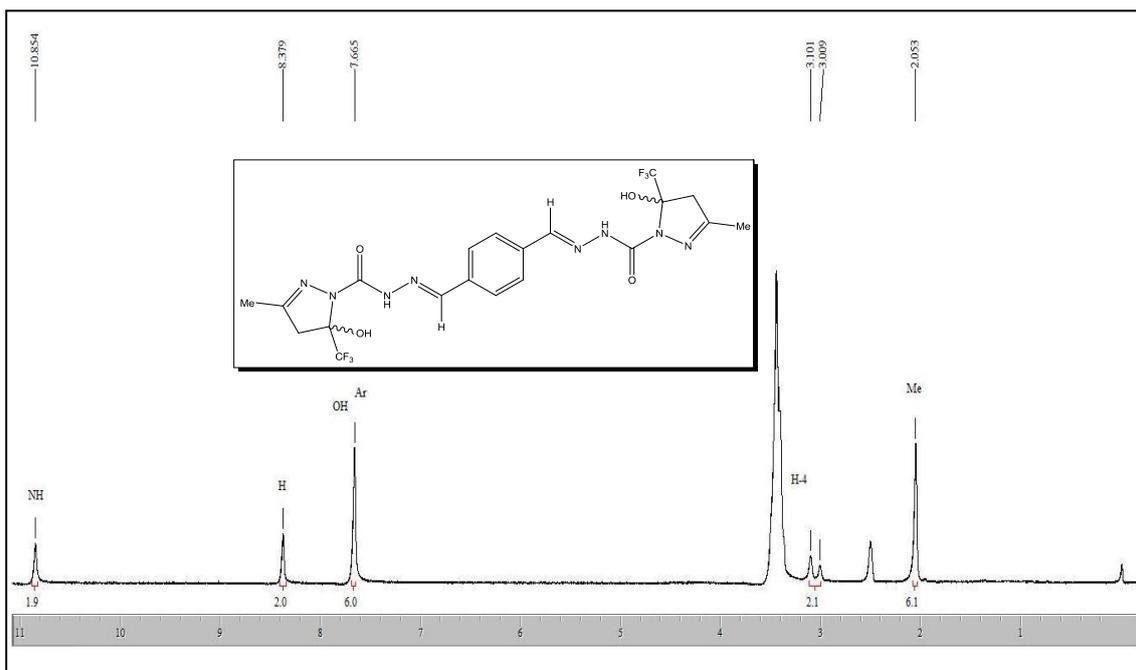


Figura 21: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto **4a**, apresenta sinal em 152,7 ppm, referente ao carbono carbonílico. O carbono vinílico apresenta sinal em 149,9 ppm e o carbono C-3, em 144,8 ppm. Os carbonos da fenila exibem sinal em 135,7; 127,6 ppm. O carbono do grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, em 123,2 ppm. O carbono C-5 que está ligado ao grupo CF_3 mostra um sinal em 90,7 ppm, em forma de quarteto, com constante de acoplamento $^2J_{\text{C-CF}_3} = 33$ Hz. O carbono C-4 aparece em 47,9 ppm. Já o carbono da metila está representada pelo sinal em 15,2 ppm (Figura 22). Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, do composto **4a**, estão descritos na Tabela 12.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

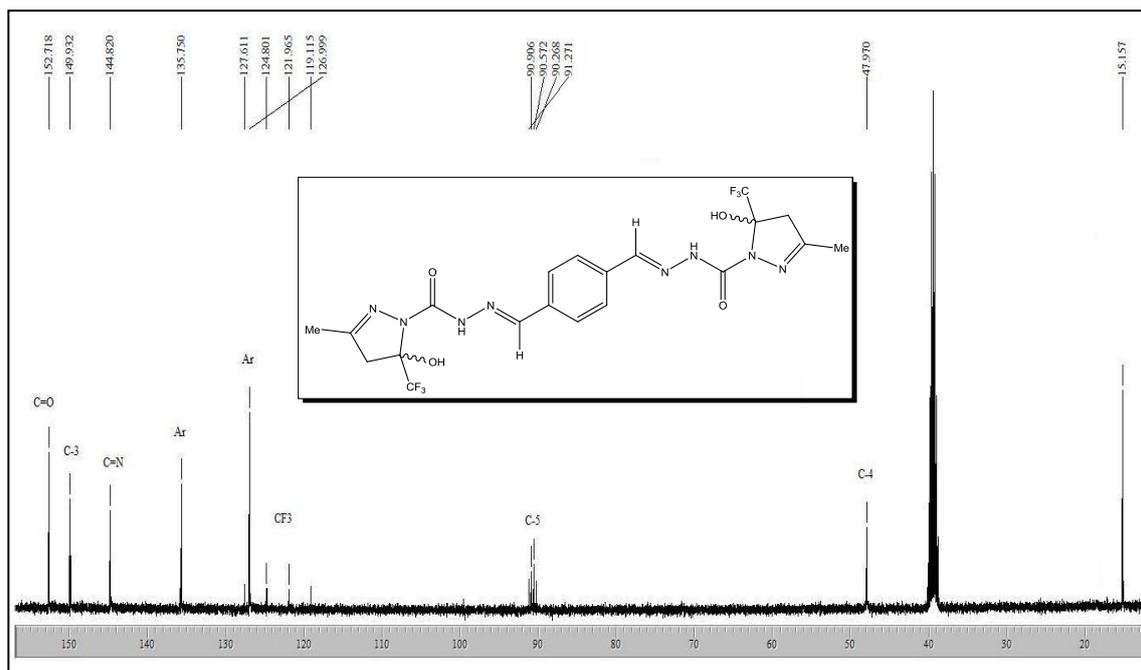


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 12- Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (**4a**)

N ^o	R	R ¹	R ²	RMN ^1H σ (ppm)	RMN ^{13}C σ (ppm)
4a	Me	Ph	H	10,85 (s, 1H, NH); 8,38 (s, 1H, H); 8,66 (s, 1H, OH); 8,66 (s, 4H, Ar); 3,50 (d, 1H, H-4, $J=19$); 3,06 (d, 1H, H-4, $J=19$); 2,05 (s, 3H, Me).	152,7 (C=O); 149,9(C-3); 144,8 (C=N); 135,7; 127,6 (4C, Ar); 123,2 (q, $^1J=284$, CF_3); 90,7 (q, $^2J=33$, C-5); 47,9 (C-4); 15,2 (Me).

^a Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em $\text{DMSO-}d_6$, como solvente, e TMS, como referência interna.

3.7. Atividade Antimicrobiana e Potencial Antioxidante (2a-f, 3a-u, 4a)

Em colaboração com o Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN), da Universidade Federal de Santa Maria – RS, os compostos da série das pirazolil carboidrazidas **2a-f**, os compostos da série inédita de 1-(pirazolin-1-il)-2-[aril(heteroaril) metileno (etileno)] carboidrazidas (**3a-u**) e o composto bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**) foram submetidos à avaliação da atividade antimicrobiana, pelo método de microdiluição, na qual se evidenciaram os valores das concentrações inibitórias mínimas (CIM) e das concentrações letais mínimas (CLM), frente a bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos testados, conforme Anexo I.

O composto 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboidrazida (**2f**) apresentou-se bacteriostático, para a bactéria Gram-positiva *Streptococcus pyogenes* e para a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli*, com CIM= 125 µg/mL, e bactericida, frente à bactéria Gram-negativa *Escherichia coli*, na concentração de 250 µg/mL.

Além disso, os compostos **2a-f**, **3a-u** e **4a** foram avaliados quanto ao seu potencial antioxidante, pela redução do radical estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH), conforme Anexo II. Como resultado dessa avaliação, o EC₅₀ da atividade antioxidante dos compostos **2a-f** evidenciou valores na faixa de 77,47 a 109,42 µg/mL, dos compostos **3a-u** evidenciou valores na faixa de 47,57 a 487 µg/mL e o composto **4a** no valor de 533,33 µg/mL.

3.8. Reação de Desidratação das Novas Semicarbazonas

O Esquema 24 apresenta a síntese de 1-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol)-2-[aril/heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazida, a partir da reação de eliminação intramolecular das 2-pirazolininas (**3a-u**), conservando a ligação amídica entre o N1 pirazolínico e a carbonila hidrazídica. No entanto, depois de testadas cinco condições reacionais, o produto esperado não foi obtido, e, como resultado para uma das metodologias aplicadas, utilizando o composto **3a**, isolou-se o 5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol (**5a**).

Primeiramente, para a obtenção dos compostos 1-(3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol)-2-[aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazida, testou-se a metodologia

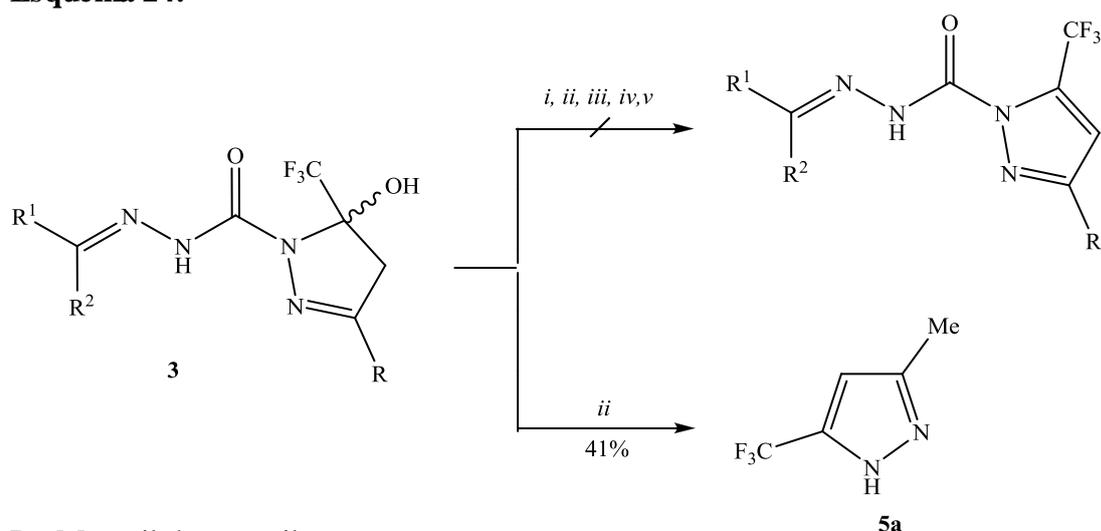
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

descrita por Padwa²⁴, que emprega SOCl_2 , e piridina em benzeno, na reação de desidratação intramolecular, para 4-hidroxipirazolina. A condição reacional foi testada, inicialmente, para o composto **3a**, mas não foi possível o isolamento do produto desidratado devido à formação de uma mistura complexa de difícil identificação, com sobra do material de partida.

Outras condições reacionais utilizando ácidos foram verificadas (Tabela 13), porém sem êxito, observando-se, na maioria dos procedimentos, a clivagem da ligação CO-N, já evidenciada pela literatura.²⁸

Na reação número 2 com ácido sulfúrico a 110 °C, por 4 horas, foi obtido o composto **5a**, com rendimento de 41 %. Ademais, foram testados, com estas metodologias, os compostos **3b**, **3e**, **3i**, **3q**, **3s**, obtendo-se resultados semelhantes, sem êxito na conservação da ligação N1 pirazolínico e carbono carbonílico.

Esquema 24:



R= Me, aril, heteroaril

R¹= aril, heteroaril

R²= H, Me

(i)= SOCl_2 / Piridina/ Benzeno, 0 – 80 °C, 1 h

(ii)= H_2SO_4 , 110 °C, 4 h

(iii)= $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CHCl}_3$, 75 °C, 24 h

(iv)= HCl , 110°C, 4 h

(v)= Ácido *p*-Tolueno sulfônico/ CHCl_3 , 65 °C, 4 h

Tabela 13- Condições reacionais testadas

Reação N°	Reagentes	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	SOCl ₂ / Piridina/ Benzeno	0 – 80	1	[a]
2	H₂SO₄	110	4	41*
3	H ₂ SO ₄ /CHCl ₃	75	24	[b, c]
4	AcOH/HCl	110 – 115	4	[b, c]
5	<i>p</i> -TsOH/CHCl ₃	65	4	[c]

[a] mistura de compostos com material de partida. [b] clivagem da ligação CO – N.

[c] mistura de produto e subprodutos. *Rendimento do produto **5a**.

3.8.1. Purificação do composto (5a)

O composto **5a** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) sob forma de um sólido. A Tabela 14 mostra os dados de rendimento, da fórmula molecular e de ponto de fusão do composto.

Tabela 14- Propriedades Físicas do Composto (**5a**)

N°	R	Rend.(%) [a]	Fórmula Molecular (g/mol)	P.F. (°C) [b] (Lit) ⁴⁹
5a	CH ₃	41	C ₅ H ₅ F ₃ N ₂ (150,10)	97-99 (102-104)

[a] Rendimento do composto recristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

3.8.2. Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (5a)

A identificação do composto **5a** foi realizada por RMN ¹H e espectrometria de massas. O espectro de RMN foi registrado em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseado a partir da interpretação de dados para composto referência.⁴⁹ Os dados de RMN ¹H e de CG/MS do **5a** estão descritos na Tabela 15.

Tabela 15- Dados de RMN^a de ¹H e CG/MS do composto (**5a**)

N ^o	R	RMN ¹ H σ (ppm)	CG/MS (EI / 70 eV)
5a	Me	8,71 (s, 1H, NH); 6,41 (s, 1H, H-4); 2,27 (s, 3H, Me).	<i>m/z</i> (%) = 150 (M+, 100), 135 (6), 81(20), 69(11).

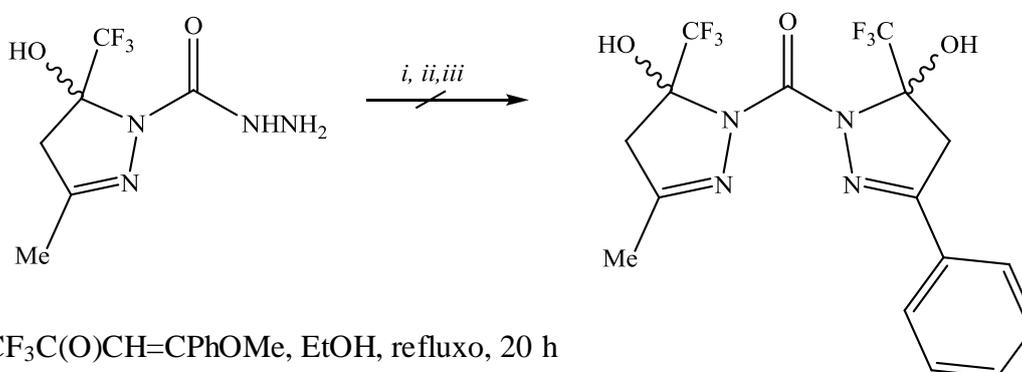
^aEspectro de RMN ¹H a 200,13 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.9. Síntese de Bis-pirazóis Não Simétricos

A partir da síntese e elucidação estrutural de 3-alkil (aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2**), sintetizados neste trabalho e evidenciados na literatura²⁸, observou-se a possibilidade de utilização de 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alken-2-onas na síntese de bis-pirazóis não simétricos (Esquema 25).

Inicialmente, as condições reacionais foram testadas para o 3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2a**), frente ao dieletrófilo 1,1,1-trifluór-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona (**1b**), em solvente etanol, por tempo reacional variando de 16 – 20 horas, sob temperatura de 50 – 80 °C, com acompanhamento cromatográfico (CCD) (Tabela 16). Como resultado dessas reações, verificou-se a recuperação do material de partida **2a** em duas metodologias testadas, e, na outra, uma mistura de compostos não verificados por RMN ¹H.

Esquema 25:



- (i) CF₃C(O)CH=CPhOMe, EtOH, refluxo, 20 h
- (ii) CF₃C(O)CH=CPhOMe, EtOH, 50 °C, 16 h
- (iii) CF₃C(O)CH=CPhOMe, EtOH, 60 °C, 16 h

Tabela 16- Condições reacionais testadas

Reação N°	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	EtOH	78-80	24	[b]
2	EtOH	50	16	[a]
3	EtOH	60	16	[a]

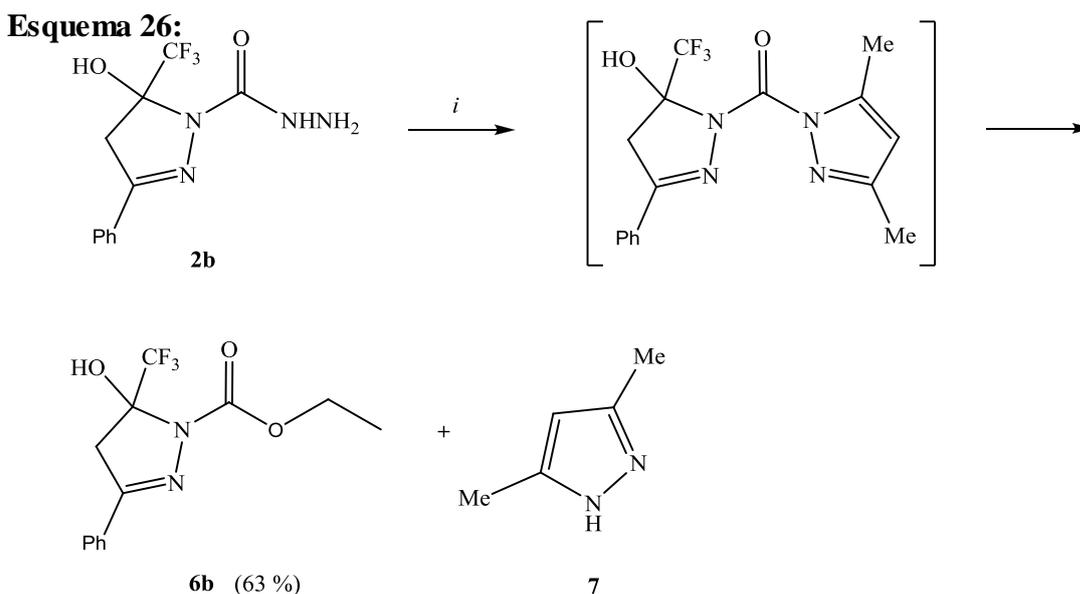
[a] material de partida **2a**. [b] mistura complexa de compostos não identificados por RMN ^1H .

3.10. Síntese de 5-Hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboxilato de etila (**6b**)⁵⁰

Diante do fato observado de que a reação entre os compostos **1** e **2** não conduziram ao produto desejado pelas metodologias até então descritas, optou-se por avaliar a reatividade dos compostos **2** diante ao dieletrófilo, 2,4-pentanodiona, para a promoção da síntese de bis-pirazóis não simétricos.

Contudo, quando se reagiu o composto **2b** frente à dicetona, na condição de etanol em refluxo por 20 horas, o resultado observado foi uma mistura de 2 compostos, o éster **6b** e o 1H-pirazol **7**, identificados por RMN ^1H e ^{13}C { ^1H }.

Uma vez que o composto **6b** apresentou-se na forma sólida, foi possível, a partir de um processo de recristalização, o isolamento desse composto, com rendimento de 63 % (Esquema 26).



(i) 2,4-pentanodiona, EtOH, refluxo, 20 h

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As condições reacionais foram testadas para o composto 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2b**), conforme Tabela 17.

Tabela 17- Condições reacionais testadas

Reação N°	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	EtOH	50	12	[a]
2	EtOH	78	20	[b]
3	EtOH	78	48	[b]
4	MeCN	82	20	[a]

[a] mistura de material de partida e subprodutos. [b] mistura dos compostos **6b+7**.

Nas primeiras condições testadas, utilizando etanol com solvente, à temperatura de 50 °C e tempo reacional de 12 horas, observou-se a formação de uma mistura de material de partida (**2b**) e de compostos não identificáveis por RMN ¹H.

Posteriormente, utilizando refluxo de etanol durante 20 horas, obteve-se a formação de 2 compostos, o 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboxilato de etila (**6b**) e o 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (**7**). Essa mistura foi separada por recristalização com etanol, obtendo o composto **6b**, na forma sólida cristalina com rendimento de 63 %.

Após, foi aumentado o tempo reacional para 48 horas, a fim de conseguir maior rendimento do composto (**6b**), mas a porcentagem não foi considerada vantajosa (rendimento de 65 %).

Por fim, verificando a possibilidade de obtenção do produto desejado, bis-1*H*-pirazol não simétrico, optou-se pelo uso de solvente polar aprótico. Então, reagiu-se por 20 horas, à temperatura de refluxo em acetonitrila. Observou-se, entretanto, por RMN ¹H, permanência do material de partida com mistura de outros compostos não identificados.

3.10.1. Purificação do Composto (**6b**)

O composto (**6b**) foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) como sólido estável. A Tabela 18 mostra dado de rendimento, e o ponto de fusão do composto.

Tabela 18- Propriedades Físicas do Composto (**6b**)

Nº	R	Rend.(%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)
6b	Ph	63	127-129	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ (302,24)

[a] Rendimento do composto recristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

3.10.2. Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (6b)

A identificação do composto (**6b**) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e espectrometria de massas. Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseado a partir da interpretação de dados da literatura.⁸⁸

Os dados de RMN ¹H, ¹³C {¹H} e de CG/MS do composto **6b** estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19- Dados de RMN^a de ¹H, ¹³C {¹H} e CG/MS do composto (**6b**)

Nº	R	RMN ¹ H σ (ppm)	RMN ¹³ C σ (ppm)	CG/MS (EI / 70 eV)
6b	Ph	8,08 (s, 1H, OH); 7,76-7,74 (m, 2H, Ar); 7,47 (s, 3H, Ar); 4,23 (q, 2H, CH ₂ , ³ J = 7); 3,86 (d, 1H, H-4a, ² J = 19); 3,55 (d, 1H, H-4b, ² J = 19); 1,26 (t, 3H, Me, ³ J = 7).	151,1 (C=O); 150,8 (C- 3); 130,2; 130,1; 128,5; 126,2 (Ar); 123,4 (q, CF ₃ , ¹ J = 285); 91,2 (q, C-5, ² J = 41); 61,4 (CH ₂); 44,4 (C-4); 13,9 (Me).	<i>m/z</i> (%) = 302 (M ⁺ , 19), 212 (46), 257,0 (3), 229,8 (18), 188,9 (42), 161,0 (100), 77,0 (72).

^aEspectros de RMN ¹H a 400,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.10.3. Difração de raios-X do composto (6b)

Além da caracterização das novas semicarbazonas (**3**) por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e dos estudos estruturais por difração de raios-X dos compostos **3a**, **3e**, **3f** e **3n**, também foi realizado um estudo de difração de raios-X em monocristal para a molécula **6b**. A análise estrutural desse composto permitiu observar os parâmetros geométricos

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

(comprimentos e ângulos de ligações), planaridade e interações intra e intermoleculares. O ORTEP relativo ao composto **6b** é mostrado na Figura 23, enquanto os dados cristalográficos e as discussões estão no Anexo IV desta dissertação.

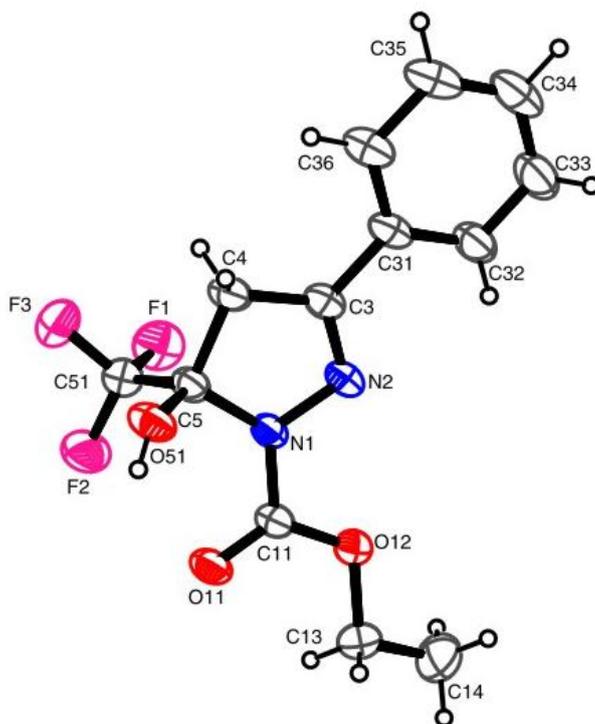


Figura 23: ORTEP de 5-hidróxi-3-fenil-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilato de etila (**6b**) (CCDC 787518).

3.11. Redução de Carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**8c**) com Benzaldeído/ CoCl_2

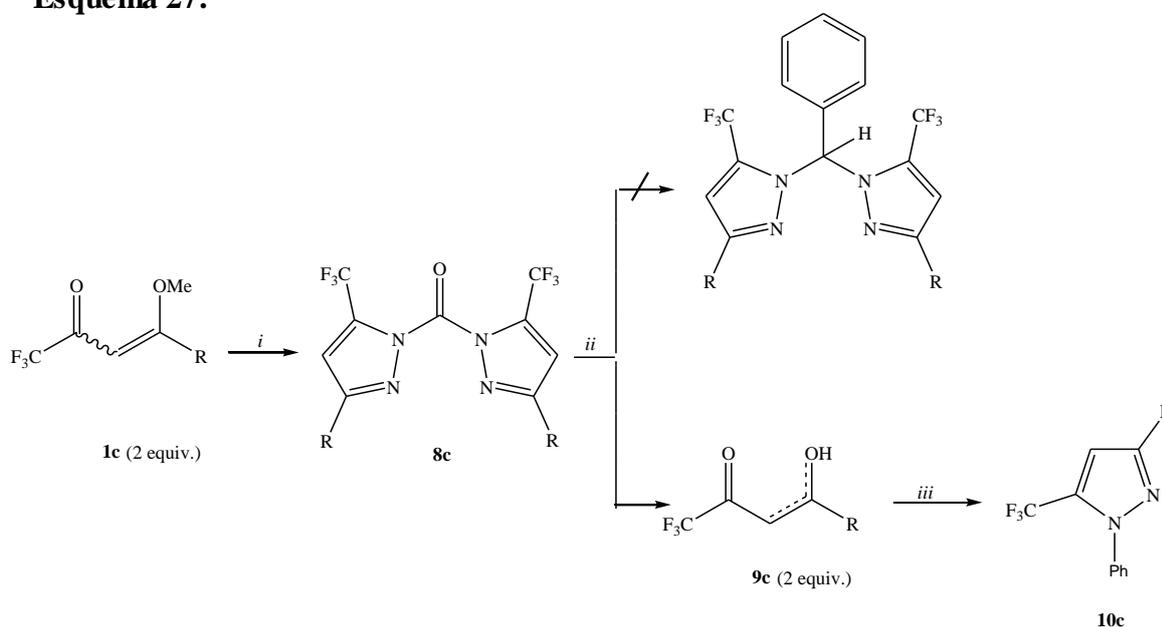
A partir de compostos do tipo bis-pirazóis, recentemente sintetizados pelo NUQUIMHE⁵⁰, que contém, em sua estrutura, um carbono carbonílico, observou-se a possibilidade da redução deste para futura complexação metálica do composto, conforme literatura^{51a,b} já descrita, para moléculas similares. Dessa forma, reagiu-se o carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**8c**)⁵⁰, frente à benzaldeído (1:1), com quantidade catalítica de CoCl_2 , em etanol, durante 7 horas, sob temperatura de 60 °C.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No entanto, foi observado, como resultado reacional, o composto dicarbonílico correspondente 4,4,4-triflúor-1-*p*-toluil butano-1,3-diona (**9c**), proveniente da quebra do composto bis-pirazol no meio reacional.

A síntese de pirazóis, através da transformação de anel de outros heterociclos, foi reportada por Bonacorso e col.,⁸⁹ em 2000. Com base nisso, para comprovar a formação do composto **9c**, isolou-se esse produto do meio reacional e submeteu-se o mesmo à reação, frente ao dinucleófilo fenilhidrazina. O resultado desse procedimento demonstrou a formação do pirazol correspondente 3-(4-toluil)-5-trifluorometil-1*H*-1-fenil pirazol (**10c**) (Esquema 27).

Esquema 27:



(i) 1,3-diaminoguanidina. HCl (1 equiv.), EtOH, H₂O, 90 °C, 4 – 5 h

(ii) PhCHO, CoCl₂, EtOH, 60 °C, 7 h

(iii) NH₂NHPh (2 equiv.), EtOH, refluxo, 4 h

R= 4-toluil

3.11.1. Purificação do Composto (**9c**)

O composto 4,4,4-triflúor-1-*p*-toluil butano-1,3-diona (**9c**) foi isolado do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de sólido e, posteriormente, recristalizado. A Tabela 20 mostra os dados de rendimento e a fórmula molecular.

Tabela 20- Propriedades Físicas do Composto (**9c**)

Nº	R	Rend.(%)	Fórmula Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão(°C) [b] (Lit) ⁵²
9c	4-Toluil	52 (72)	C ₁₁ H ₉ F ₃ O ₂ (230,18)	46-48 (45-46)

[a] Rendimento do composto recristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

3.11.2. Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (**9c**)

A identificação do composto (**9c**) foi realizada por RMN ¹H e espectrometria de massas. O espectro de RMN foi registrado em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseado a partir da interpretação dos dados da literatura.⁵² Os dados de RMN ¹H e de CG/MS do composto (**9c**) estão descritos na Tabela 21.

Tabela 21- Dados de RMN^a de ¹H do composto (**9c**)

Nº	R	RMN ¹ H σ (ppm)	CG/MS (EI / 70 eV)
9c	4-Toluil	,56 (s, 1H, OH); 7,95 (d, 2H, ³ J = 8 Hz, Ar); 7,35 (d, 2H, ³ J = 7,85 Hz, Ar); 6,71 (s, 1H, CH); 2,39 (s, 3H, Me).	<i>m/z</i> (%) = 230 (M ⁺ , 52), 161,1 (89), 119,1 (37), 91,1 (37), 69 (100).

^aEspectro de RMN ¹H a 400,13 MHz, DMSO-*d*₆, como solvente, e TMS como referência interna.

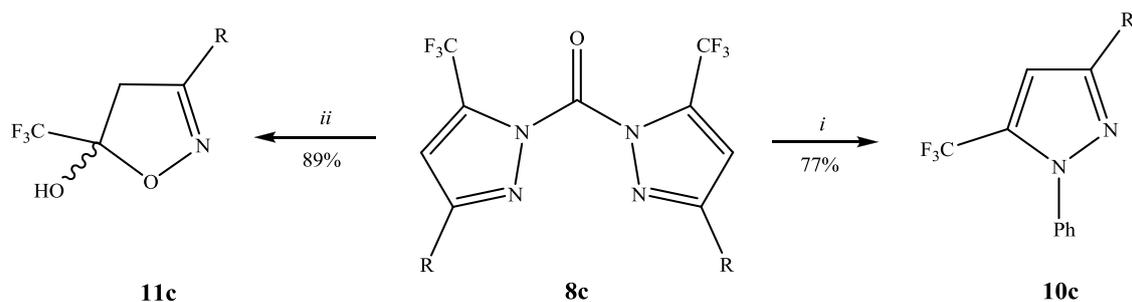
3.12. Síntese de 3-(4-Toluil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenil pirazol (**10c**) e 5-hidróxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxi isoxazol (**11c**)⁵⁰

Diante do resultado da reação anterior (**3.11**), observou-se a possibilidade de uma reação de abertura do anel induzida, seguida por reciclagem em uma única etapa. Propôs-se, então, a reação do bis-pirazol **8c** (carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol), frente a dois dinucleófilos distintos (fenilidrazina e cloridrato de hidroxilamina). As condições reacionais foram determinadas de acordo com a

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

metodologia já desenvolvida, pelo NUQUIMHE⁵³, para estas classes de moléculas, as quais conduziram ao isolamento dos compostos 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenil pirazol (**10c**) e 5-hidróxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxí isoxazol (**11c**), respectivamente (Esquema 28), com bons rendimentos.

Esquema 28:



(i) NH₂NHPh (2 equiv.), EtOH, refluxo, 4 h

(ii) NH₂OH.HCl (2 equiv.), Piridina, H₂O, 45 °C, 24 h

R= 4-toluil

3.12.1. Purificação do Composto (10c)

O composto **10c** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental), obtendo o produto sob forma de óleo. A Tabela 22 mostra o rendimento e a fórmula molecular do composto.

Tabela 22- Propriedades Físicas do Composto (**10c**)

Nº	R	Rend.(%) [a]	Fórmula Molecular (g/mol)
10c	4-Toluil	77	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₂ (302,29)

[a] Rendimento do composto recristalizado.

3.12.2. Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (10c)

A identificação do composto **10c** foi realizada por RMN ¹H e espectrometria de massas. O espectro de RMN foi registrado em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseado a partir da interpretação dos dados da literatura.⁵⁴ Os dados de RMN ¹H e de CG/MS do composto 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenil pirazol (**10c**) estão descritos na Tabela 23.

Tabela 23- Dados de RMN^a de ¹H do composto (**10c**)

Nº	R	RMN ¹ H σ (ppm)	CG/MS (EI / 70 eV)
10c	4-Toluil	7,34 (s, 5H, Ar); 7,11 (s, 4H, Ar); 6,72 (s, 1H, H-4); 2,34 (s, 3H, Me).	<i>m/z</i> (%) = 302 (M ⁺ , 100), 281 (19), 233,1 (5), 77 (10).

^aEspectro de RMN ¹H a 200,13 MHz, DMSO-*d*₆, como solvente, e TMS, como referência interna.

3.12.3. Purificação do Composto (**11c**)

O composto **11c** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental), como sólido estável ao ar, e foi recristalizado em éter etílico. A Tabela 24 mostra os dados de rendimento, o ponto de fusão do composto e a fórmula molecular.

Tabela 24- Propriedades Físicas do Composto (**11c**)

Nº	R	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b] (Lit) ⁵⁵	Fórmula Molecular (g/mol)
11c	4-Toluil	89	62-63 (61)	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 245,19

[a] Rendimento do composto recristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

3.12.4. Identificação espectroscópica por RMN e CG/MS do composto (**11c**)

A identificação do composto **11c** foi realizada por RMN ¹H e espectrometria de massas. O espectro de RMN foi registrado em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseada a partir da interpretação dos dados da literatura.⁵⁵ Os dados de RMN ¹H e de CG/MS do composto (**11c**) estão descritos na Tabela 25.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 25- Dados de RMN^a de ¹H do composto (**11c**)

N ^o	R	RMN ¹ H σ (ppm)	CG/MS (EI 70 eV)
11c	4-Toluil	7,53 (d, 2H, Ar, ³ J = 8); 7,23 (d, 2H, Ar, ³ J = 8); 3,66 (d, 1H, ² J = 18); 3,47 (d, 1H, ² J = 18); 2,39 (s, 3H, Me).	<i>m/z</i> (%) = 245 (M ⁺ , 100), 176,1 (30), 133 (21), 91,1 (53).

^aEspectro de RMN ¹H a 200,13 MHz, DMSO-*d*₆, como solvente, e TMS, como referência interna.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁵⁶ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos abaixo:

4.1.1 Reagentes

- 1-metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- 1,1,1-trifluór-4-alkuil(aril/heteroaril)-4- metóxi-3-alkuen-2-ona (1);
- Acetais sintetizados e purificados, conforme técnicas descritas;
- Ácido clorídrico 37% P.A. (Biotect);
- Ácido 4-toluenosulfônico dihidratado (Sigma-Aldrich);
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth, Merck);
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Carboidrazida (Sigma-Aldrich);
- Cetonas em geral;
- Aldeídos em geral;
- Cloreto de tionila (Synth);
- Cloreto de tricloroacetila (Merck);
- Hidróxido de Sódio P.A. (Synth);
- Piridina (Merck);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma-Aldrich);
- 1,4-Tereftalaldeído (Aldrich);
- 2,4-Pentanodiona (Aldrich);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A. (Vetec);
- Sulfato de Magnésio (Vetec);
- Carbonato de Sódio Anidro;
- Fenilhidrazina;
- Cloridrato de Hidroxilamina.

4.1.2 Solventes

- Acetona;
- Álcool Etílico (Vetec): destilado sobre magnésio e iodo;
- Álcool Metílico (Vetec): destilado sobre magnésio e iodo;
- Benzeno (Vetec);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Éter Etílico (Synth);
- Éter Diisopropílico (Vetec);
- Diclorometano (Vetec).

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1 Espectroscopia de RMN

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

Os dados de ¹H e ¹³C {¹H}, verificados no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo ²D; largura de pulso 9,9 μs para (¹H) e 19,5 μs para (¹³C), tempo de aquisição 3,9 s para (¹H) e 2,8 s para (¹³C); janela espectral 2400 Hz para (¹H) e 11500 Hz para (¹³C); número de varreduras de 8 a 32 para (¹H) e 2000 a 20000 para (¹³C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (¹H) e 0,17994 para (¹³C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de ¹H e ¹³C {¹H}, registrados no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram:

SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para (^1H) e 13,7 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 s para (^1H) e 7,6 s para (^{13}C); janela espectral 2400 Hz para (^1H) e 11500 Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

4.2.2 Ponto de fusão

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

4.2.3 Cromatografia gasosa – espectrometria de massas (CG/MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: 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 por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas.

4.2.4 Análise elementar

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

4.2.5 Difração de raios-X

A análise de difração de raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁵⁷ instalado no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.⁵⁸ Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁵⁸ As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁵⁹

4.2.6 Espectroscopia vibracional de infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram feitos na forma sólida em pastilhas de KBr (2,0 a 3,0 mg do composto para cada 100 mg de KBr). Utilizou-se o aparelho Espectrofotômetro Bruker Tensor – 27, localizado no Departamento de Química da UFSM, com uma janela espectral entre 4000 e 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese de acetais – procedimento geral^{13a-c, 60}

A uma solução da cetona respectiva (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8 g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19 g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30 g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rotaevaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2. Síntese de 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alquen-2-onas (1a-f)

Método A: Síntese de 1a – procedimento geral^{13a-c}

A uma solução do enoléter (1- metoxipropeno) (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e o produto (1a), purificado através de destilação, sob pressão reduzida.

Método B: Síntese de 1b-f – procedimento geral^{13a-c}

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos (1b-f) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.3. Síntese de 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazidas (2a-f)

Adicionou-se, sobre uma solução de carboidrazida (10 mmol) e etanol (10 mL), a respectiva 1,1,1-trifluór-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-metóxi-3-alquen-2-ona (1a-f) (10 mmol). A mistura foi agitada durante 18 – 20 horas, à temperatura de 25 °C. Em seguida, o produto foi filtrado e lavado com etanol gelado sob vácuo, recristalizados em etanol e submetido à pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.4. Síntese de 1-[3-alkuil(aril/heteroaril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-[aril(heteroaril) metileno(etileno)] carboidrazida (3a-u)

A uma solução do respectivo 3-alkuil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2a-f**) (5 mmol) e etanol (5 mL) adicionou-se o aldeído (aril/heteroaril substituído) ou cetona desejado (5 mmol). A mistura foi submetida à agitação magnética durante 7 horas, a 60 °C. Após o tempo reacional, a mistura ficou em repouso por 48 horas, à temperatura ambiente. Observou-se a formação de um precipitado, o qual foi filtrado e lavado com etanol gelado sob vácuo.

O sólido foi recristalizado com etanol/acetona/éter di-isopropílico (2:1:2) e submetido à pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual, obtendo um sólido de coloração de branco à amarelado.

4.3.5. Síntese de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilide no diidrazida (4a)

A uma solução de 3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2a**) (10 mmol) e etanol (10 mL) adicionou-se o 1,4-tereftalaldeído (5 mmol). A mistura foi submetida à agitação magnética durante 7 horas, a 60 °C. Após o tempo reacional verificou-se a formação de um sólido branco, o qual foi filtrado e lavado com etanol gelado sob vácuo e submetido à pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.6. Síntese de 3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (5a)

Ao composto (*E*)-1-(3-metil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno) carboidrazida (**3a**) (1 mmol) adicionou-se ácido sulfúrico (4 mmol). A mistura foi submetida à agitação magnética durante 4 horas em refluxo. Após o tempo reacional, foi adicionada água (5 mL) e extraído com clorofórmio (3 X 15 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi seca em carbonato de sódio, filtrada. O solvente orgânico foi evaporado e o composto (**5a**) foi obtido na forma oleosa, o qual foi recristalizado em éter diisopropílico/etanol (1:1), obtendo um sólido de coloração amarela e submetido à pressão reduzida em linha de vácuo para eliminação de solvente residual.

4.3.7. Síntese de 5-trifluormetil-3-aryl(heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxilato de etila (6b)⁵⁰

A uma solução de 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carboidrazida (**2b**) (1 mmol) e etanol (4 mL) adicionou-se 2,4-pentanodiona (1 mmol). A mistura foi submetida à agitação magnética durante 20 horas, em refluxo. Após o tempo reacional, o solvente orgânico foi removido em evaporador rotatório, a mistura dos compostos (**6b** e **7**) foi separada por recristalização em etanol à quente e resfriada à temperatura ambiente. Quanto à evaporação do solvente, esta ocorreu de forma lenta, durante 3 – 4 dias, obtendo um dos produtos na forma sólida cristalina (**6b**).

4.3.8. Síntese de carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1H-pirazol (8c)⁵⁰

Adicionou-se 1,1,1-trifluór-4-toluil-4-metóxi-3-buten-2-ona (**1c**) (4 mmol) e cloridrato de 1,3-diaminoguanidina (2 mmol) em 10 mL de etanol e 1 mL de água. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética e aquecida à temperatura de 90 °C por 4 horas. O produto foi rotaevaporado, apresentando-se sólido, e foi recristalizado em éter diisopropílico (10 mL) e, na sequência, submetido à pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.9 Síntese de 4,4,4-trifluór-1-p-toluil butano-1,3-diona (9c)

O composto carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1H-pirazol (**8c**) (1 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol (5 mL) com benzaldeído (1 mmol). A mistura foi adicionada quantidade catalítica de CoCl₂ e submetida à agitação magnética durante 7 horas, a 60 °C. Após o tempo reacional, o solvente orgânico foi removido em evaporador rotatório e o produto extraído. Foi adicionada água e diclorometano (2 X 10 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada. O solvente orgânico foi evaporado e o sólido foi recristalizado com éter etílico/pentano (1:10) e, depois, submetido à pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.10. Síntese de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenil pirazol (10c)⁵⁰

O composto carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1*H*-pirazol (**8c**) (1 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol técnico (15 mL) com fenilidrazina (2 mmol). A mistura foi submetida à agitação magnética durante 4 horas, a 80 °C. Após o tempo reacional, o solvente orgânico foi removido em evaporador rotatório e o produto extraído com clorofórmio. Posteriormente, a fase orgânica foi seca em carbonato de sódio, filtrada. O solvente orgânico foi evaporado obtendo o produto na forma de óleo.

4.3.11. Síntese de 5-hidroxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxi isoxazol (11c)⁵⁰

O composto carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1*H*-pirazol (**8c**) (1 mmol) em piridina (2 mmol) foi adicionado a uma solução de cloridrato de hidroxilamina (2 mmol) em água (1 mL). A mistura foi agitada a 45 °C por 24 horas. Após o tempo reacional, foi adicionada água (25 mL) e o produto extraído com éter etílico (3 x 15 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi seca em carbonato de sódio, filtrada. O solvente orgânico foi evaporado e o composto sólido foi recristalizado de éter etílico.

CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando-se os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- i) Empregou-se as 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-alquen-2-onas (**1**) na síntese regioselectiva de 3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2**), com rendimentos de 62 – 92 %, a partir de reações de monociclocondensação com carboidrazida.
- ii) Desenvolveu-se uma rota simples e eficiente para a obtenção de uma série inédita de semicarbazonas (**3a-u**), obtidas a partir de reações de condensação de 3-alkil(aril/heteroaril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2**) com aldeídos(aril/heteroaril), 1,4-tereftalaldeído e acetofenona, com bons rendimentos (52 – 97 %);
- iii) Reações de desidratação das semicarbazonas inéditas, procurando preservar a ligação amídica entre o N1 pirazolínico e a carbonila hidrazídica, não foram viáveis pelas condições reacionais empregadas até o momento;
- iv) A síntese de carbonil-bis-1*H*-pirazóis não simétricos não foi viável pelas condições reacionais empregadas até o momento, porém obteve-se o composto 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilato de etila (**6b**), quando se reagiu 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2b**), frente ao dieletrófilo 2,4-pentanodiona;
- v) A fim de promover a redução de carbonil-1,1'-bis-5-trifluormetil-3-(4-toluil)-1*H*-pirazóis, empregando benzaldeído e CoCl₂, foi obtido o composto dicarbonílico 4,4,4-trifluór-1-*p*-toluil butano-1,3-diona (**9c**) ao invés do produto desejado. Verificou-se, ainda, a reação de abertura do anel induzida, seguida por reciclagem, em apenas uma etapa do composto carbonil-1,1'-bis-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**8c**), frente a dois dinucleófilos, observando as sínteses de 3-(4-toluil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fênil pirazol (**10c**) e 5-hidróxi-3-(4-toluil)-5-trifluormetil-4,5-diidroxi isoxazol (**11c**);

- vi) Na determinação da concentração inibitória mínima (CIM), das séries dos compostos **2** e **3**, pelo método de microdiluição em caldo, somente as concentrações maiores ou iguais 125 µg/mL inibiram o crescimento das bactérias e fungos testados. Através do teste de atividade antioxidante, pelo método DPPH qualitativo e quantitativo, observou-se que todas as substâncias prestaram atividade como trapeadores do radical livre estável DPPH;
- vii) A partir da utilização de técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, infravermelho, espectrometria de massas e difração de raios-X foi possível a determinação estrutural dos compostos sintetizados neste trabalho, sendo a sua pureza comprovada por análise elementar CHN.

5.1. Sugestões para a Continuidade do Trabalho

- a) Desenvolver metodologias, baseadas na literatura, para reações de complexação metálica, uma vez que compostos com estruturas químicas semelhantes aos sintetizados da série das semicarbazonas (**3**) são muito utilizados como ligantes em síntese organometálicas e, dessa forma, enriquecer a diversidade de compostos da química de coordenação.
- b) Estudar o potencial sintético da série dos produtos quimiosseletivos (**2**) para desenvolver rota sintética das semicarbazonas a qual contenham o grupamento CCl_3 .
- c) Dar continuidade ao estudo das atividades biológicas dos compostos semicarbazônicos sintetizados (**3**), com fundamento literário, uma vez que substâncias semelhantes têm sido utilizadas principalmente como inibidoras da enzima TCC e anticonvulsionante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105; (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737; (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1034.
2. (a) Lednecer, D. and Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3; (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
3. Brown, D. J. and Weissberger, A., "The Pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.16, Wiley Interscience Publisher, New York, **1962**, cap. IX, p. 306.
4. (a) Korolkovas, A.; Burckhalter, J.H.; *Química Farmacêutica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; **1988**, 244; (b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed, Porto Alegre; **2001**.
5. (a) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116; (b) 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; (c) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936; (d) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (e) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27.
6. Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984**.
7. Katritzky, A.R.; Rees, C. W. and Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 3,5.
8. Zelenin, K. N. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 519.
9. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
10. Xia, Y.; Dong, Z.; Zhao, B.; Ge, X.; Meng, N.; Shin, D.; Miao, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6893.

11. (a) Lotti, B.; Vezzosi, O. *Farmaco* **1972**, *24*, 313; (b) Soliman, R.; Darwish, A. S. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1659; (c) Wright, J. B.; Dulin, W. E.; Markillie, J. H. *Med. Chem.* **1964**, *7*, 102.
12. (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739; (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766; (c) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270; (d) Kamiori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kosbuschi, T. *Synthesis*, **1986**, *4*, 340.
13. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499; (c) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G. Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 24; (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (e) 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; (f) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 298; (g) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
14. 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.
15. Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1.
16. (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3635; (b) Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2809; (c) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R. E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
17. Beraldo, H. O. *Quím. Nova*, **2004**, *27*, nº 3, 461.
18. Balenkova, E.; Druzhinin, S.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
19. (a) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384; (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
20. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

21. (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23; (b) 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.
22. Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant`anna, G. S.; Faber, H. B.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237.
23. Pashkevic, K.I.; Khomutov, O.G.; Sevenard, D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1144.
24. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.
25. Singh, S.P.; Kumar, D.; Jones, B.G.; Threadgill, M.D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.
26. Wright, J. B.; Dulin, W. E.; Markillie, J. H. *Med. Chem.* **1964**, *7*, 102.
27. Xia, Y.; Fan, C.; Zhao, B.; Zhao, J.; Shin, D.; Miao, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2347.
28. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Arkivoc*, **2009** (ii) 174.
29. Beraldo, H.; Nacif, W. F.; West, D. X. *Spectrochimica Acta Part A*, **2001**, *57*, 1847.
30. Teixeira, L. R.; Sinisterra, R. D.; Vieira, R. P.; Doretto, M. C.; Beraldo, H. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2003**, *47*, 77.
31. Beraldo, H.; Sinisterra, R. D.; Teixeira, L. R.; Vieira, R. P.; Doretto, M. C. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2002**, *296*, 241.
32. (a) Dimmock, J. R.; Vashishtha, S. C.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 241; (b) Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Thayer, R. S.; Mack, P.; Duffy, M. J. Reid, R. S.; Ong, A.; Bikker, J. A.; M.; Quail, J. W.; Weaver, D. F. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2243.
33. Soliman, R.; Darwish, S. A. S. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1659.
34. Babu, R. R.; Vijayan, N.; Gopalakrishnan, R.; Ramasamy, P. *J. Crystal Growth*, **2002**, *240*, 545.
35. Pandeya, S. N.; Yogeeswari, P.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 879.
36. Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Pandeya, S. N.; Stables, J. P. *Il Farmaco*, **2004**, *59*, 609.
37. Du, X.; Chum, G.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; McKerrow, J. H.; Cohen, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2695.
38. Oliveira, R. B.; Fagundes, E. M. S.; Soares, R. P. P.; Andrade, A. A.; Krettli, A. U.; Zani, C. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1983.

39. Shafiee, A.; Rineh, A.; Kebriaeezadeh, A.; Foroumadi, A.; Sheibani, V.; Afarinesh, M. *R. Med. Chem. Research*, **2009**, DOI: 10.1007/s00044-009-9165-0
40. Sogni, P.; Yang, S.; Pilette, C.; Moreau, R.; Gadano, A.; Avenard, G.; Bloy, C.; Lebrec, D. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *344*, 37.
41. Patole, J.; Dutta, S.; Padhye, S.; Sinn, E. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *318*, 207.
42. (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396; (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
43. (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.
44. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.
45. (a) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, *8*, 1079; (b) Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Marzari, M. R. B.; Machado, P.; Martins, M. A. P. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o212.
46. Cechinel, C. A. *Síntese de Bis-1H-Pirazóis Triazolometil Substituídos*. 251f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2008**, resultados não publicados.
47. Machado, P.; Campos, P.T.; Lima, G. R.; Rosa, F. A.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *917*, 176.

48. Sobczyk, L.; Grabowski, S.J.; Krygowski, T.M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3513; (b) Pyykko, P. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 597.
49. Braibante, M. E. F., Gunter C.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
50. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Cavinatto, S.; Sehnem, R. C.; Martins, D. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, DOI: 10.1002/jhet. 427.
51. (a) Carrión, M. C.; Díaz, A.; Guerrero, A.; Jalón, F. A.; Manzano, B. R.; Rodríguez, A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 305. (b) Sylvestre, I.; Kilner, C. A.; Halcrow, M. A. *Acta Cryst.* **2005**, *C61*, 294.
52. Büttner, S.; Riahi, A.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2124.
53. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 158.
54. Taillefer, M.; Cristau, H. J.; Cellier, P.; Sinpler, J. F. Patent FR2840303, **2003**.
55. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Giovani, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.
56. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
57. Bruker (2006). APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1) e XPREP (Versão 2005/4). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
58. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
59. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
60. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
61. Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, *21*, **1991**. 300.
62. NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard, 5th ed, NCCLS document M7-A5, **2000**.
63. Hammer, K. A.; Carson, C. F.; Riley, T. V. *J. App. Microbiol.* **1999**, *86*, 985.
64. Burt, S.; Essential oils: their antibacterial proprieties and potential applications in food-a review. *Int. J. Food Microbiol.* **2004**, *94*, 223.
65. Hostettmann, K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C.; Princípios Ativos de Plantas Superiores. Série de textos da Escola de Verão em Química, IV, Ed. UFSCar, São Carlos, **2003**.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

66. Goodman, L. S.; Gilman, A. "The Pharmacological Basis of Therapeutic", **1990**, 8ª ed., 1018.
67. Molineux, P. *Songklanakarín Journal of Science Technology*, **2003**, 26:2, 211.
68. Choi, C. W.; Kim, S. C.; Hwang, S. S.; Choi, B. K.; Ahn, H. J.; Lee, M. Y.; Park, S. H. *Plant Science*, **2002**, 163, 1161.
69. Çakir, A.; Mavi, A.; Kazaz, C.; Yildirim, A.; Küfrevioğlu, I. *Turk J. Chem.* **2006**, 30, 483.
70. Cunningham M. W. *Clin. Microbiol. Rev.* **2000**, 13, 470.
71. Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. *Microbiologia Médica*, 4ªed., Ed. Guanabara-Koogan S. A., **2004**, 188, 762.
72. Trabulsi, L. R.; Alterthum, F. *Microbiologia*, 4ªed, São Paulo: Atheneu, **2005**, 697.
73. Cowan, M. M. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, 12, 564.
74. Mahady, G. B. *Current Pharmaceutical Design*, **2005**, 11, 2405.
75. Hörner, R. *Cocos gram +: estafilococos (catalase+) e microrganismos relacionados. In: Microbiologia Clínica - Caderno Didático, Farmácia, UFSM*, **2003**, 328.
76. Trabulsi, L. R.; Teixeira, L. M. *Staphylococcus aureus In: Trabulsi, L. R.; Alterthum, F. Microbiologia. 4ªed. São Paulo: Atheneu*, **2004**, 718.
77. Arrecubieta, C.; Lee, M.; Macey, A.; Foster, T. J.; Lowry, F. D. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 18767.
78. Trabulsi, L. R. *Outras espécies aeróbias e anaeróbias facultativas; 4ªed, Atheneu*, **2004**, 718.
79. Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Procaríotos: Domínios Bactéria e Archaea . In: Microbiologia*, 8ªed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, p.304-333.
80. Murray, P. R.; et al. *Enterobacteriaceae. In: Microbiologia Médica*, 4ª ed., Ed. Guanabara-Koogan S. A., **2004**, p.250-264.
81. Trabulsi, L. R. *Edwarsiella — Citrobacter — Klebsiella — Enterobacter — Hafnia — Serratia — Proteus — Morganella —Providencia.; 4ªed, Atheneu*, **2004**, 718.
82. (a) Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Os Eucariotos: Fungos, Algas, Protozoários e Helminhos.. In: Microbiologia*, 8ªed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, p.334-375; (b) Tortora, G. J. *Drogas antimicrobianas. In: Microbiologia*, 8ªed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, 67.
83. Pelczar, Jr, M. J.; Chan, E. C. S.; Krieg, N. R. *Biotecnologia: A Aplicação Industrial da Microbiologia In: Microbiologia: conceitos e aplicações, vol II, 2ª ed. São Paulo: MAKRON Books*, **1996**, p.398-422.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

84. Murray, P. R.; et al. *Micoses Oportunistas. In: Microciologia Médica*, 4^a ed., Ed. Guanabara-Koogan S. A., **2004**, 626.
85. Pelczar, Jr, M. J.; Chan, E. C. S.; Krieg, N. R. *Antibióticos e outros agentes quimioterápicos. In: Microbiologia: conceitos e aplicações*, vol II, 2^a ed. São Paulo: MAKRON Books, **1996**, 111.
86. Sheehan, D. J.; Espinel-Ingroff, A.; Moore, L. S.; Webb, C. D. *Clin. Infect. Dis.* **1993**, *17*, 494.
87. Tortora, G. J. *Drogas antimicrobianas. In: Microbiologia*, 8^aed., Porto Alegre: Artmed, **2005**, p.559-589.
88. Goldfarb, D. S. U. S. Patent Appl. Publ. **2009**, nr. 2009163545, 57p.
89. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P.. *Synth. Comm.*, New York, USA, v. *30*, n. *8*, **2000**, 1457.

ANEXO I

7. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA *in vitro*

Os antimicrobianos são agentes que têm a capacidade de inibir o crescimento de micro-organismos. São, portanto, indicados para o tratamento de infecções microbianas suscetíveis. Um dos conceitos importantes que deve ser lembrado ao considerar o uso dos antimicrobianos é a potência ou concentração inibitória mínima (CIM), do inglês "Minimum Inhibitory Concentration" (MIC). A CIM é a menor concentração de antimicrobiano necessária para inibir o crescimento microbiano (bacteriostática/fungistática) em um dado meio de cultura líquido, de forma que, quanto menor o valor da CIM, maior a atividade.

7.1 Parte Experimental

7.1.1 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) através da microdiluição em caldo

A atividade antimicrobiana de uma substância pode ser descrita com base em parâmetros como CIM ou CBM/CFM. Estes parâmetros são obtidos sob condições padronizadas podendo ser utilizados na avaliação de substâncias puras, extratos vegetais, óleos essenciais, etc. Neste estudo empregou-se a técnica de microdiluição em caldo.

Os micro-organismos utilizados neste teste foram cepas padrão ATCC (American Type Culture Collection). Os micro-organismos Gram-positivos, Gram-negativos e fungos utilizados estão descritos abaixo (Tabela 26):

Tabela 26- Micro-organismos Indicadores

Características	Micro-organismos	ATCC
Gram-positivo	<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538p
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228
	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
Gram-negativo	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25792
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	ATCC 10031
Fungos	<i>Sacharomyces cerevisiae</i>	ATCC 2601
	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231

Os padrões antibióticos de referência foram Cloranfenicol, para bactérias, e Nistatina, para fungos. Esses são padrões primários preparados conforme FDA.⁶¹

7.1.1.1 Micro-organismos patogênicos

Bactérias Gram-positivas

Streptococcus pyogenes ou estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield é a espécie bacteriana mais frequentemente associada à etiologia de infecções primárias da faringe e das amídalas.⁷⁰

Staphylococcus aureus são cocos patogênicos primários ou oportunistas que acometem homens e animais.⁷¹ São amplamente distribuídos na natureza e fazem parte da microbiota normal da pele e mucosas.⁷²

S. aureus está geralmente envolvido nas infecções humanas tanto de origem comunitária quanto hospitalar e se encontra em várias partes do corpo como garganta, fossas nasais, intestinos e pele.⁷²⁻⁷⁴ Causa infecções cutâneas como impetigo, foliculite, furúnculos, infecções em ferimentos, infecções mediadas por toxinas como intoxicações alimentares e a síndrome do choque tóxico, uma infecção rara, mas extremamente grave, caracterizada por febre alta e vômitos, que pode ocasionar o óbito e outras infecções como pneumonia, endocardite e artrite séptica.⁷¹

Staphylococcus epidermidis são cocos, anaeróbios facultativos imóveis, habitantes normais da pele e mucosa, sendo encontrados em praticamente todos os indivíduos.⁷⁵ As infecções produzidas por *S. epidermidis* incluem endocardites de válvulas cardíacas naturais e próteses, infecções produzidas por cateteres endovenosos,⁷⁵⁻⁷⁷ bacteremia, osteomielite, infecções de feridas, de enxertos vasculares e mediastinite.⁷⁵

Bacillus subtilis são bacilos grandes e esporulados, vivem no solo como esporos ou como células vegetativas, passando de um estado para outro de acordo com as condições ambientais, ou seja, proliferam quando as condições são favoráveis e esporulam quando são desfavoráveis.⁷⁸ Somente algumas espécies desse gênero são patogênicas para os humanos (*B. cereus*/*B. anthracis*).⁷⁹

Bactérias Gram-negativas

O gênero *Escherichia* conta com cinco espécies, das quais *E. coli* é a mais comum e clinicamente importante.⁸⁰ A *E. coli* é uma bactéria anaeróbica facultativa, considerada um dos habitantes mais comuns do trato intestinal,⁷⁹ não sendo normalmente patogênica. Faz parte da microbiota normal, mas esse micro-organismo pode estar associado a uma variedade de doenças, incluindo sepse, meningite neonatal, gastroenterite e infecções das vias urinárias.⁷⁹

Os membros do gênero *Klebsiella* são bacilos e são comumente encontradas no solo e na água.⁷⁹ *K. pneumoniae* é a espécie mais isolada desse gênero, podendo causar um tipo grave de pneumonia lobar, sendo mais frequente em alcoólatras e pessoas com funções pulmonares comprometidas.⁷⁹ Sua implicação em infecções hospitalares chega a atingir 29% dos casos.

Fungos

Saccharomyces cerevisiae é um fungo leveduriforme que se multiplica por brotamento, é unicelular, não filamentosa, caracteristicamente esférica ou oval. É amplamente encontrado na natureza, frequentemente como pó branco cobrindo folhas e frutos.^{82,83}

Candida albicans faz parte da microbiota normal do ser humano, mas geralmente está implicada em manifestações clínicas, principalmente em imunodeprimidos, com espectro variando desde infecções superficiais da pele até infecções sistêmicas potencialmente fatais.⁸⁴ A candidíase ocorre frequentemente em recém-nascidos, pacientes com imunodeficiência adquirida (AIDS) e indivíduos fazendo uso de antibióticos de amplo espectro.⁸²

7.1.1.2. Meios de cultura empregados

Para avaliação da atividade antimicrobiana através da CIM foram utilizados os seguintes meios de cultura:

- a) Caldo caseína de soja (para cultivo de bactérias): composto por cloreto de sódio (5,0 g), dextrose (2,5 g), fosfato dibásico de potássio (2,5 g), peptona de caseína (17,0 g), peptona de soja (3,0 g), água destilada (1000,0 mL);

- b) Caldo Sabouraud dextrosado (para cultivo de fungos): composto por dextrose (40 g), peptona de carne (5,0 g), peptona de caseína (5,0 g), água destilada (1000,0 mL).

7.1.2. Técnica para avaliação da atividade antimicrobiana

Para a determinação da CIM pelo método de microdiluição em caldo, empregou-se a técnica descrita pela NCCLS⁶² modificada.⁶³⁻⁶⁴ Esta técnica é realizada em placas de microtitulação estéreis de 96 poços, em que se realizou uma série de diluições (Figura 24), a partir de uma solução *stock*, preparada em DMSO e EtOH (2,5 mg/mL) os compostos estudados foram **2a-f**, **3a-u**, **4a**, nas concentrações de 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625 µg/mL, em meio líquido, contendo 2% do surfactante Tween 80. Os poços foram inoculados com os micro-organismos (concentração de 1×10^6 células viáveis) e homogeneizados. As microplacas foram incubadas por 24 horas, a 35 °C, para bactérias, e por 48 horas, a 25 °C, para fungos. Após o período de incubação, observou-se o crescimento microbiano (turbacção no meio), determinando-se a CIM. Os testes foram realizados em duplicata e efetuados o controle em branco e de crescimento microbiano (inoculo) para cada amostra.

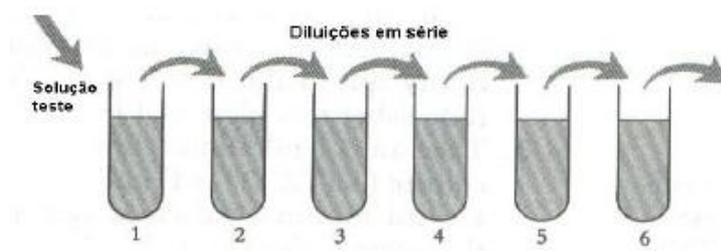


Figura 24: Método de diluição utilizado na determinação de CIM.

7.1.2.1. Padrões utilizados nos testes antimicrobianos⁸⁵

Os padrões utilizados foram Cloranfenicol na concentração de 25 até 3,12 µg/mL para bactérias e Nistatina na concentração de 10,3 µg/mL para fungos. O Cloranfenicol (Figura 25) é um antibiótico produzido pela bactéria *Streptomyces venezuelae*, mas que, geralmente, por sua simplicidade estrutural e por fatores econômicos, é produzido sinteticamente.

Esse antibiótico possui amplo espectro e, na clínica, é geralmente usado quando há desenvolvimento de resistência do micro-organismo aos outros antibióticos. Seu tamanho reativamente pequeno de molécula permite a difusão por diversas áreas do corpo que são normalmente inacessíveis a muitas outras drogas. Todavia, o Cloranfenicol apresenta sérios efeitos colaterais, sendo a supressão da atividade da medula óssea, afetando a formação das células sanguíneas, o de maior destaque.⁸⁶

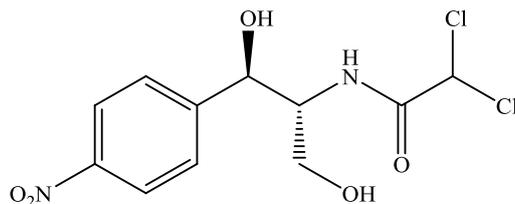


Figura 25: Estrutura do antibiótico cloranfenicol

O antibiótico Nistatina (Figura 26) também é produzido pelo gênero *Streptomyces*, *S. noursei*. Foi o primeiro usado no tratamento antifúngico, descoberto ainda na década de 50. Para humanos, a Nistatina é tóxica, sendo usada somente no tratamento de infecções fúngicas de pele e boca.⁷⁹

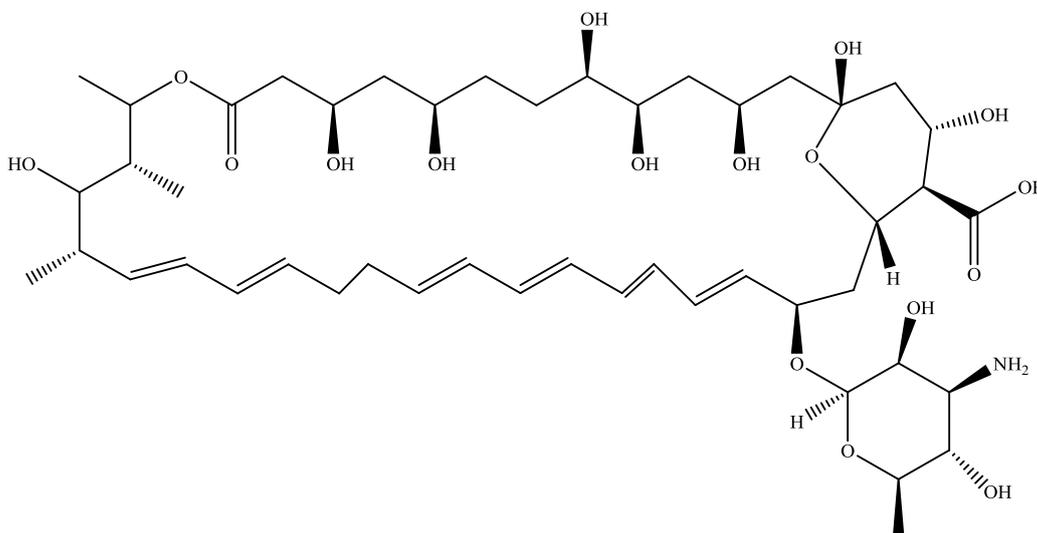


Figura 26: Nistatina

7.1.3. Determinação da concentração letal mínima (CLM)

A partir dos ensaios para avaliação das CIM, cujos poços não apresentaram crescimento foram usadas para inocular placas de Petri (10 µL), contendo meio sólido, no qual foram determinadas a Concentração Letal Mínima (CLM) - Concentração Bactericida Mínima (CBM) ou Concentração Fungicida Mínima (CFM) para cada amostra. Segundo Hammer⁶³, trata-se da menor concentração da substância que alcança uma redução maior que 99,9% do número de unidades formadoras de colônias (UFC).

7.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

A pesquisa por novos agentes antimicrobianos capazes de inibir o crescimento bacteriano e fúngico, obtidos sinteticamente, tem sido objetivo de estudos de vários pesquisadores. Esse interesse foi originado pelo indiscriminado uso de antibióticos na tentativa de se curar infecções potencialmente fatais. Porém, a prática abusiva de tais antimicrobianos resultou no aparecimento de patógenos resistentes, o que tornou necessária a busca, cada vez maior, de novos fármacos. Daí a grande importância da pesquisa por novas substâncias com poder bactericida ou bacteriostático⁸¹, fungicida ou fungistático.⁸¹

A determinação da atividade antimicrobiana ocorreu pelo método de microdiluição em caldo da série de 3-alquil(aril/heteroaril)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazidas (**2a-f**), bem como da nova série de 1-[3-alquil(aril/heteroaril)-5-hidróxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-[aril(heteroaril)metileno(etileno)] carboidrazidas (**3a-u**), e do composto inédito Bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**). O resultado desta determinação foi a formação de algumas zonas de inibição para bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e para os fungos testados, conforme mostrado respectivamente pelas Tabelas 27, 28 e 29 (**2a-f**) e Tabelas 30, 31 e 32 (**3a-u, 4a**).

Os compostos pirazolil carboidrazidas **2a**, **2b**, **2c** e **2e** frente aos microorganismos e concentrações testadas foram ativo à levedura *Candida albicans* na CIM= 250 µg/mL, conferindo atividade fungistática nesta concentração.

Apenas os compostos **2b**, **3c**, **3s** e **4a** não demonstraram atividades antimicrobianas nas concentrações avaliadas. Já nos compostos **3a**, **3b**, **3f**, **3g**, **3h**, **3j**,

3k, 3m, 3n, verificou-se apenas atividade fungistática, cujas CIMs variaram de 250 a 500 µg/mL.

Os melhores resultados referem-se ao composto 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboidrazida (**2f**), o qual se apresentou bacteriostático para a bactéria Gram-positiva *Streptococcus pyogenes* e para a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli*, com CIM= 125 µg/mL.

Este composto foi bactericida frente à bactéria Gram-negativa *Escherichia coli*, na concentração de 250 µg/mL. Para as demais amostras (**2, 3 e 4**) e respectivas concentrações testadas não se verificou atividade bactericida nem fungicida (CLM > 500 µg/mL).

Tabela 27– Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos **2a-f** frente às bactérias Gram-positivas.

Composto	CIM ^a /CLM ^a			
	Micro-organismos ^c			
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>B. subtilis</i>
2a	500/>500	500/>500	500/>500	250/>500
2b	>500	>500	>500	>500
2c	250/>500	>500	>500	>500
2d	500/>500	250/>500	250/>500	250/>500
2e	>500	>500	>500	>500
2f	125/>500	>500	>500	>500
Padrão^b	6,25	3,12	3,12	3,12

^a em µg/mL

^b Cloranfenicol

^c ATCC (American Type Culture Collection)

Tabela 28– Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos **2a-f** frente às bactérias Gram-negativas

Composto	CIM ^a /CLM ^a	
	Micro-organismos ^c	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
2a	250/>500	250/>500
2b	>500	>500
2c	>500	>500
2d	250/>500	250/>500
2e	>500	>500
2f	125/250	>500
Padrão^b	3,12	3,12

^a em µg/mL

^b Cloranfenicol

^c ATCC (American Type Culture Collection)

Tabela 29– Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos **2a-f** frente aos fungos

Composto	CIM ^a /CLM ^a	
	Micro-organismos ^c	
	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
2a	>500	250/>500
2b	>500	>500
2c	>500	250/>500
2d	>500	250/>500
2e	>500	250/>500
2f	>500	>500
Padrão^b	10,3	10,3

^a em µg/mL

^b Nistatina

^c ATCC (American Type Culture Collection)

Tabela 30– Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos **3a-u** e **4a** frente às bactérias Gram-positivas

Composto	CIM ^a /CLM ^a			
	Micro-organismos ^c			
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>B. subtilis</i>
3a	>500	>500	>500	>500
3b	>500	>500	>500	>500
3c	>500	>500	>500	>500
3d	500/>500	500/>500	500/>500	500/>500
3e	500/>500	500/>500	500/>500	500/>500
3f	>500	>500	>500	>500
3g	>500	>500	>500	>500
3h	>500	>500	>500	>500
3i	500/>500	500/>500	500/>500	500/>500
3j	>500	>500	>500	>500
3k	>500	>500	>500	>500
3l	>500	>500	>500	>500
3m	>500	>500	>500	>500
3n	>500	>500	>500	>500
3o	500/>500	500/>500	500/>500	500/>500
3p	250/>500	250/>500	500/>500	500/>500
3q	500/>500	500/>500	500/>500	500/>500
3r	500/>500	>500	500/>500	>500
3s	>500	>500	>500	>500
3t	>500	>500	>500	>500
3u	500/>500	500/>500	500/>500	500/>500
4a	>500	>500	>500	>500
Padrão^b	6,25	3,12	3,12	3,12

^a em µg/mL

^b Cloranfenicol

^c ATCC (American Type Culture Collection)

Tabela 31– Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos **3a-u** e **4a** frente às bactérias Gram-negativas

Composto	CIM ^a /CLM ^a	
	Micro-organismos ^c	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
3a	>500	>500
3b	>500	>500
3c	>500	>500
3d	500/>500	500/>500
3e	500/>500	500/>500
3f	>500	>500
3g	>500	>500
3h	>500	>500
3i	500/>500	500/>500
3j	>500	>500
3k	>500	>500
3l	>500	>500
3m	>500	>500
3n	>500	>500
3o	500/>500	500/>500
3p	250/>500	250/>500
3q	500/>500	500/>500
3r	>500	>500
3s	>500	>500
3t	>500	>500
3u	500/>500	500/>500
4a	>500	>500
Padrão^b	3,12	3,12

^a em µg/mL

^b Cloranfenicol

^c ATCC (American Type Culture Collection)

Tabela 32– Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Letal Mínima (CLM) dos compostos **3a-u** e **4a** frente aos fungos

Composto	CIM ^a /CLM ^a	
	Micro-organismos	
	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
3a	500/>500	250/>500
3b	500/>500	250/>500
3c	>500	>500
3d	250/>500	250/>500
3e	250/>500	250/>500
3f	500/>500	250/>500
3g	500/>500	250/>500
3h	500/>500	250/>500
3i	>500	>500
3j	500/>500	250/>500
3k	250/>500	250/>500
3l	250/>500	250/>500
3m	500/>500	500/>500
3n	500/>500	250/>500
3o	500/>500	500/>500
3p	500/>500	500/>500
3q	500/>500	250/>500
3r	250/>500	250/>500
3s	>500	>500
3t	250/>500	250/>500
3u	250/>500	250/>500
4a	>500	>500
Padrão^b	10,3	10,3

^a em µg/mL

^b Nistatina

^c ATCC (American Type Culture Collection)

ANEXO II

8. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os radicais livres têm sido implicados em um grande número de doenças que afetam o ser humano. O equilíbrio entre a formação e a remoção das espécies radicalares no organismo deve ser regulada para que haja a manutenção fisiológica das células. Em vista disso, há grandes interesses na descoberta de novos antioxidantes provenientes de espécies naturais, bem como de ordem sintética, a fim de prevenir o presumido efeito nocivo dos radicais livres no corpo humano.

8.1 Método do Radical Livre DPPH

O método de avaliação da atividade antioxidante emprega o radical livre estável 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) e avalia a habilidade de ação do mesmo como radical (oxidante), ou a dos compostos testados como doadores de hidrogênio (antioxidante).

A redução desse radical permite estimar a atividade antioxidante em termos de habilidade da substância ou misturas de compostos como doador de elétrons (H) ou trapeador de radicais livres (Figura 27).⁶⁵

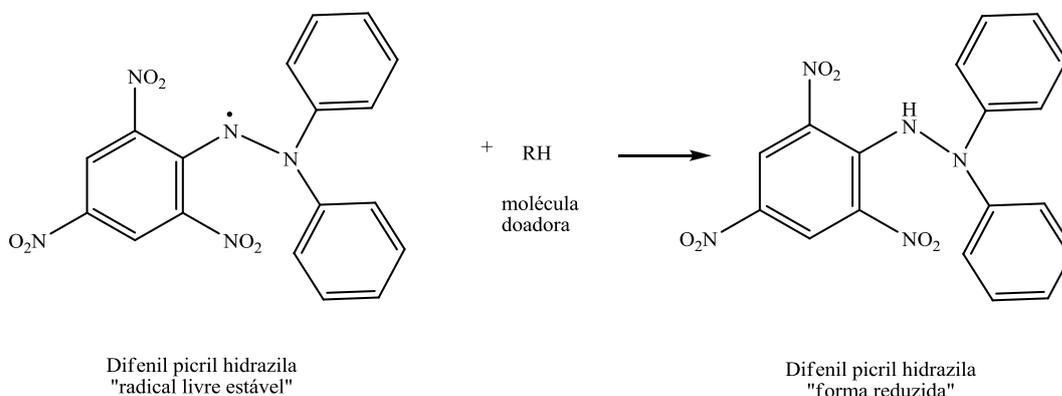


Figura 27: Representação esquemática da reação do radical livre DPPH com a molécula doadora de H, dando origem a sua forma reduzida, DPPH-H.

Pelo método qualitativo, o DPPH, em solução metanólica, é aplicado na forma de spray sobre as cromatoplacas de sílica gel, contendo quantidades conhecidas das amostras a serem analisadas – juntamente com o padrão antioxidante quercetina. Ao borrifar a solução de DPPH (de coloração violeta, $\lambda_{\text{max}} = 517 \text{ nm}$, provocada pelo

elétron desemparelhado) sobre a amostra, o radical pode reduzir-se, recebendo um átomo de hidrogênio da substância (reação primária). Os compostos ativos são vistos como manchas claras sobre o fundo violeta, devido ao emparelhamento do elétron do radical DPPH e, também, devido à presença do resíduo de um grupo picril presente.⁶⁶

Já pelo método quantitativo, ao invés da observação ser apenas visual, essa coloração é medida pela leitura da absorbância contra um branco, e o padrão utilizado é o BHT (di-terc-butil metil fenol), avaliando precisamente a capacidade antioxidante.

8.1.1 Método *Screening* (Método Qualitativo)

As soluções das amostras (**2a-f**) e (**3a-u, 4a**) nas concentrações de 10, 25, 50, 100 e 200 µg/mL em etanol foram aplicadas com microseringas em cromatoplasas (CCD), utilizando, como padrão antioxidante, a quercetina, na concentração de 2 µg/mL. Após a aplicação das placas, uma solução metanólica de DPPH foi borrifada sobre as cromatoplasas, deixando-as em repouso, ao abrigo da luz, por cerca de 1 hora.⁶⁷⁻⁶⁹ Após decorrido o tempo, realizou-se a leitura, em que se identificou a diminuição da coloração violácea com a formação de manchas amarelo esbranquiçadas sobre o fundo violeta (Figura 28).

Todos os compostos (**2a-f**) e (**3a-u, 4a**) apresentaram-se ativos como trapeadores do radical livre DPPH, por esse *screening*.



Figura 28 - *Screening* do composto **3a**.

8.1.2 Método quantitativo:

A atividade antioxidante dos compostos foi analisada pela capacidade da amostra de captar o radical livre DPPH. Para a avaliação dessa capacidade antioxidante quantitativa, as amostras e o padrão BHT (di-terc-butil metil fenol) foram diluídos em etanol (3 mg/mL). A 2 mL de etanol, acrescentou-se 1 mL de amostra diluída. Procedeu-se uma diluição seriada, obtendo-se concentrações de 250 µg/mL a 7,81 µg/mL, e, a cada amostra, acrescentou-se 0,5 mL de solução metanólica de DPPH 0,004%. Após 30 minutos de incubação à temperatura ambiente, ao abrigo da luz, a redução do radical livre DPPH foi obtida pela leitura da absorbância em 517 nm, contra um branco específico em cada avaliação, formado pelas amostras nas suas respectivas diluições. Como controle (0% de inibição) utilizou-se uma solução de 2 mL de etanol, acrescidos de 0,5 mL de solução metanólica de DPPH 0,004%.

Para avaliação da atividade captadora do radical, obteve-se a porcentagem de inibição, conforme a equação abaixo:

$$\% \text{ de Inibição} = [(Absorbância \text{ do controle} - absorbância \text{ da amostra}) / absorbância \text{ do controle}] \times 100$$

A determinação da EC₅₀, ou seja, concentração da amostra ou padrão que causa 50% de inibição do DPPH foi obtida por regressão linear, a partir de pontos plotados pela média de porcentagens obtidas.

8.2 Apresentação e Discussão dos Resultados

Pela determinação da EC₅₀, verificou-se que os compostos da série das pirazolilcaridrazidas (**2a-f**) evidenciaram valor na faixa de 77,47 a 109,42 µg/mL; os da série das novas semicarbazonas (**3a-u**), na faixa de 47,57 a 487 µg/mL; e do composto Bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**), concentração de 533,33 µg/mL (Tabela 33, 34). O composto **3k** apresentou uma concentração de 47,57 µg/mL, constituindo-se no menor valor capaz de inibir 50% do DPPH para as amostras testadas.

Neste trabalho, obtiveram-se as porcentagens de inibição dos compostos **2a-f**, **3a-u** e **4a** para a avaliação da atividade captadora do radical livre DDPH (Tabelas 35 –

40). Na porcentagem de inibição em várias concentrações testadas e medidas pela absorbância das amostras, os compostos (**2a-f**) alcançaram dados relevantes nas concentrações de 250 µg/mL, os quais se aproximaram do padrão BHT (Tabela 35) (Gráficos 1).

As amostras da série das novas semicarbazonas (**3k-m**), provenientes do precursor 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carboidrazida (**2b**), evidenciaram maior capacidade de captar o radical livre DPPH quando comparadas com as demais da série, destacando-se que o composto **3k**, foi capaz de inibir maior porcentagem (97,7 %) do que o padrão utilizado BHT (91,2 %) na concentração de 250 µg/mL (Tabela 40) (Gráficos 4). Também, o composto **3u** demonstrou-se ser melhor que o padrão BHT, na concentração de 250 µg/mL, alcançando valor de 92,5 % (Tabela 40).

Tabela 33– Atividade Antioxidante-EC₅₀ para os compostos (**2a-f**)

Composto	EC ₅₀ ^a
2a	96,28
2b	101,89
2c	109,42
2d	96,4
2e	102,92
2f	77,47
Padrão^b	21,55

^a em µg/mL

^b BHT

Tabela 34– Atividade Antioxidante-EC₅₀ para os compostos (**3a-u**, **4a**)

Composto	EC₅₀^a
3a	238,46
3b	487
3c	259,55
3d	145,83
3e	235,71
3f	219,69
3g	256,39
3h	363,63
3i	254,21
3j	206,58
3k	47,57
3l	84,28
3m	82,09
3n	270,37
3o	216,67
3p	194,26
3q	451,11
3r	270,59
3s	220,79
3t	167,03
3u	72,44
4a	533,33
Padrão^b	21,55

^a em µg/mL^b BHT

Tabela 35- Dados da atividade antioxidante para os Compostos (2a-2f)

Concentração ^a / Compostos	% de Inibição						
	2a	2b	2c	2d	2e	2f	BHT
250	80,2	84	65,8	87,2	83,6	90,4	91,2
125	51,2	61,1	54,6	64,4	59,1	78,9	89,2
62,5	22,6	31,3	26,7	33,1	33,4	40,9	71,2
31,25	11,6	20,4	16,8	14,6	18,5	20,8	56,9
15,62	6,8	10,1	10	9,4	11,4	13	45,8
7,81	4,9	6,8	8,2	6,4	7	10,3	33,2

^a em µg/mL

Gráficos 1 – Atividade Antioxidante dos compostos (2a-f)

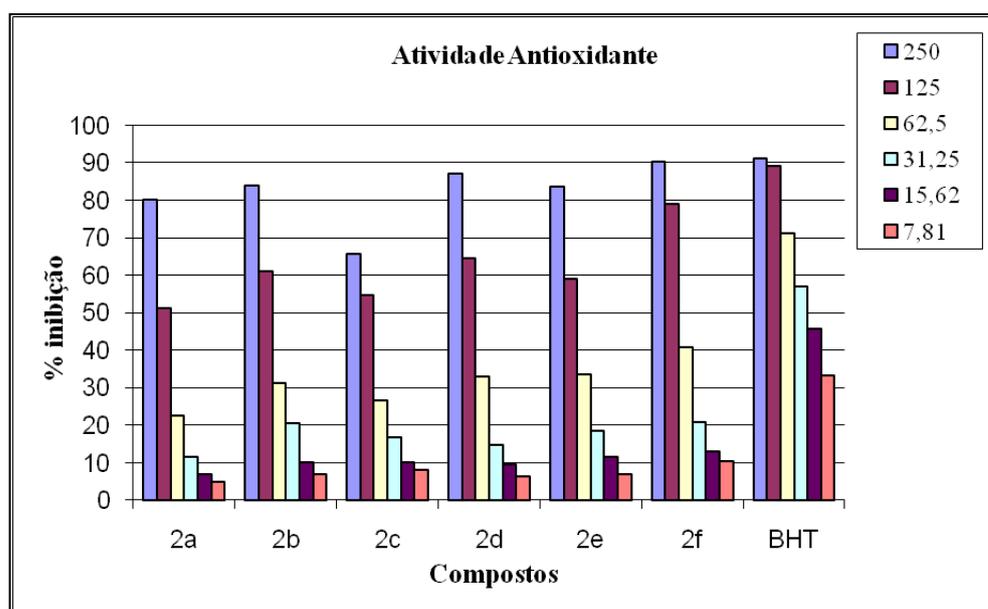
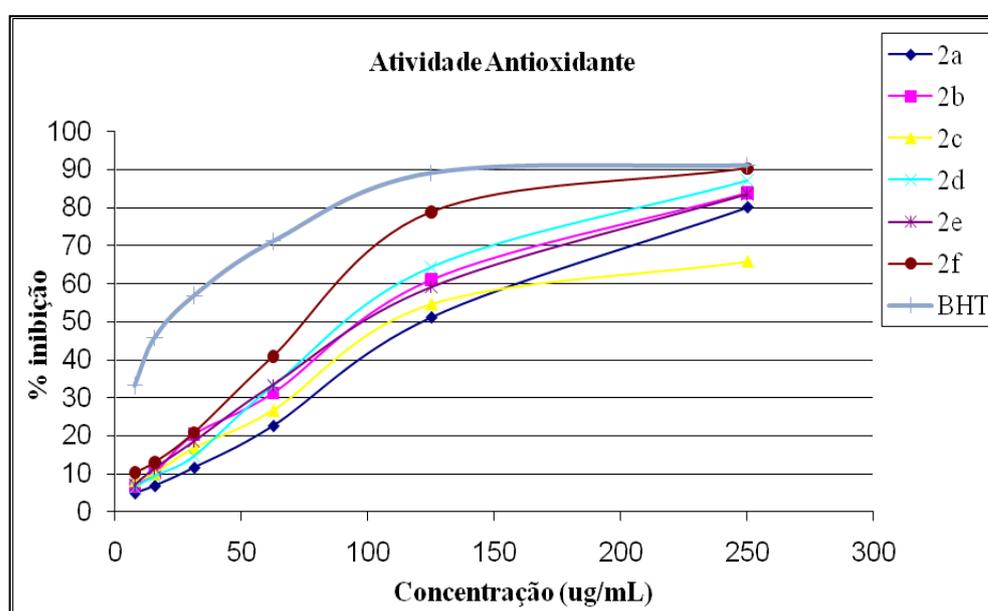


Tabela 36- Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3a-3e):

Concentração ^a / Compostos	% de Inibição					
	3a	3b	3c	3d	3e	BHT
250	52,4	26,3	40,8	64	31,8	91,2
125	26,4	13,8	18,5	28	10,7	89,2
62,5	10,1	9,3	11,1	10,4	2,2	71,2
31,25	5,4	7,8	9,2	4,3	1,9	56,9
15,62	2,1	3,6	7,3	2,2	-	45,8
7,81	0,26	1,4	3	1,4	-	33,2

^a em µg/mL

Gráficos 2 – Atividade Antioxidante dos compostos (3a-e)

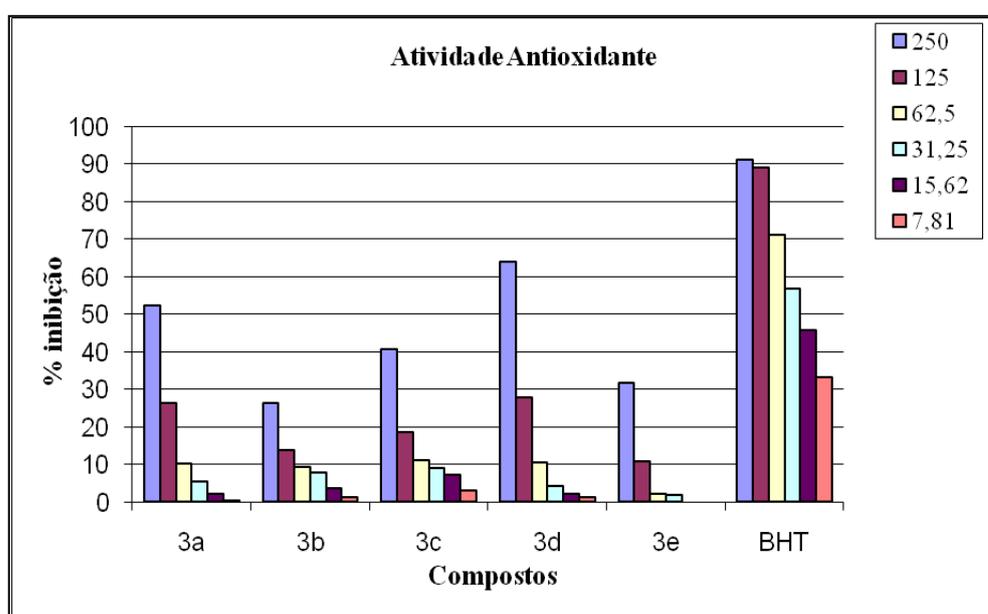
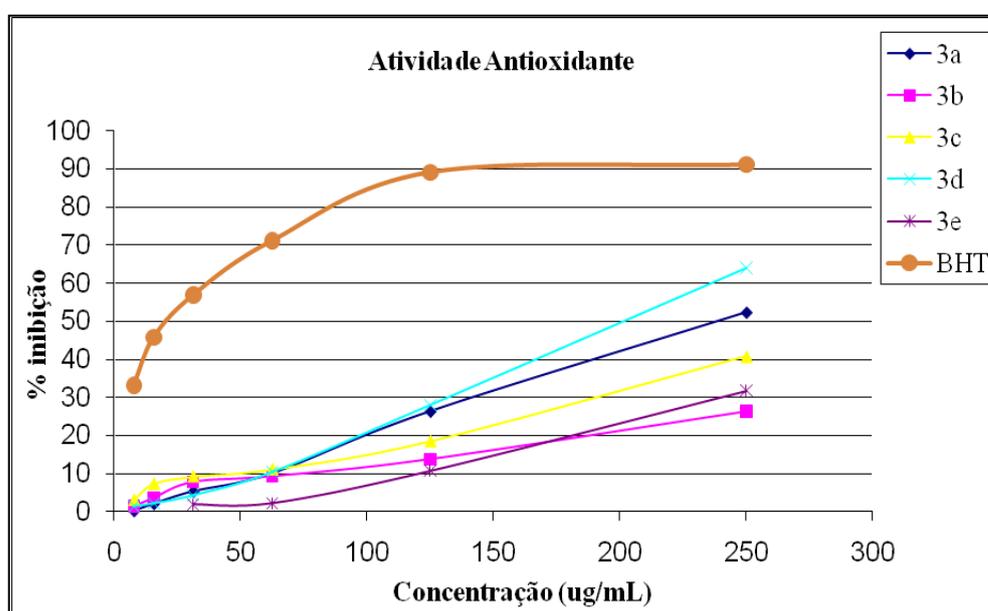


Tabela 37- Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3f-3j)

Concentração ^a / Compostos	% de Inibição					
	3f	3g	3h	3i	3j	BHT
250	56	78,7	40	49,3	54,3	91,2
125	31,8	40,5	29	25,5	25,7	89,2
62,5	20,8	23,7	19,8	17,2	13	71,2
31,25	16,7	17,1	19,2	15,5	9,9	56,9
15,62	15,4	11,3	18	11,8	7,5	45,8
7,81	14	5,7	16,7	10	5	33,2

^a em µg/mL

Gráficos 3 – Atividade Antioxidante dos compostos (3f-j)

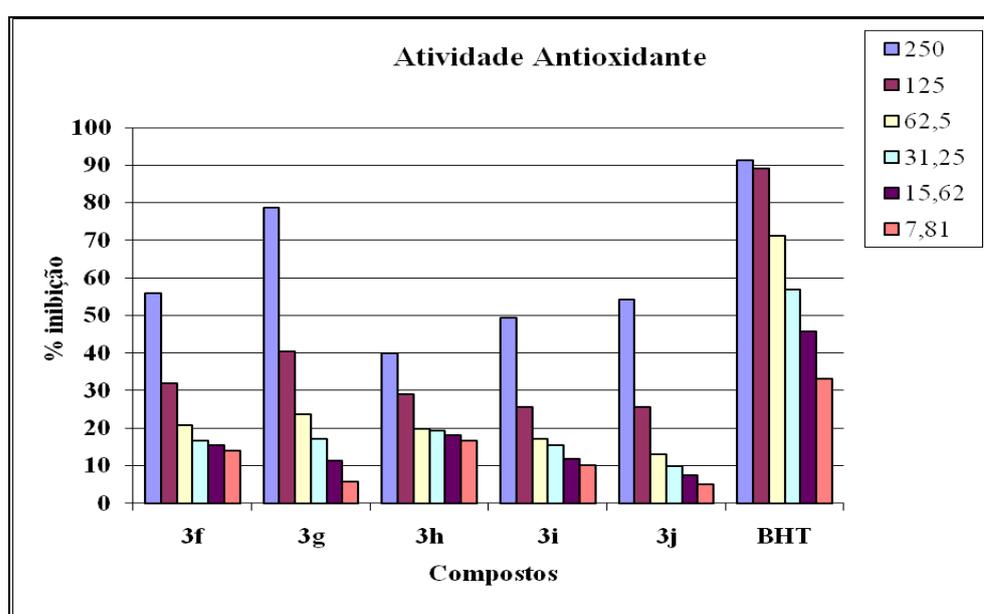
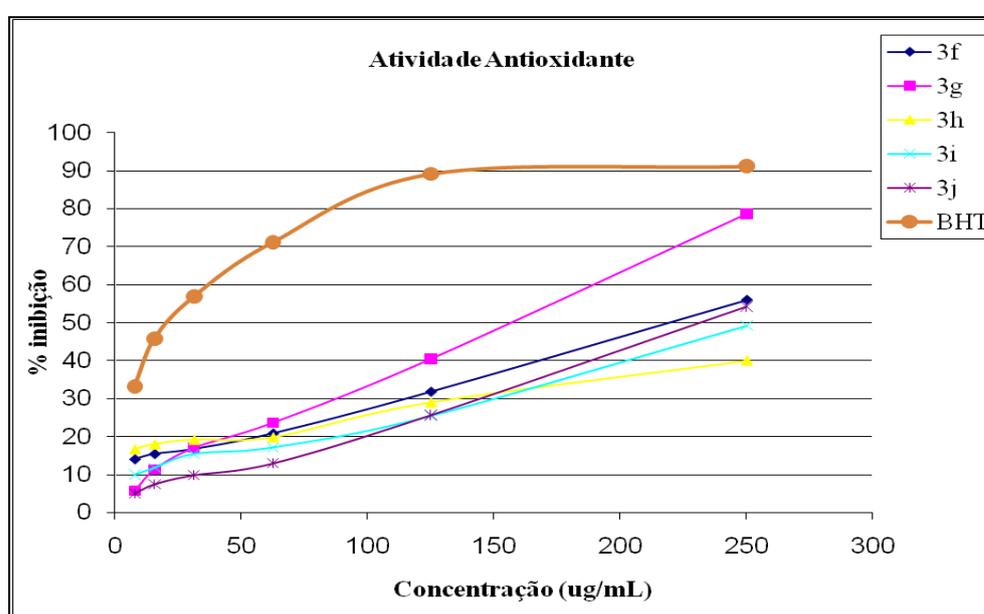


Tabela 38- Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3k-m)

Concentração ^a / Compostos	% de Inibição			
	3k	3l	3m	BHT
250	97,7	86	90,8	91,2
125	70	64,3	73	89,2
62,5	54,3	42,4	39,5	71,2
31,25	45,3	23,5	17,8	56,9
15,62	36,1	18	10,8	45,8
7,81	25,9	9,6	4,3	33,2

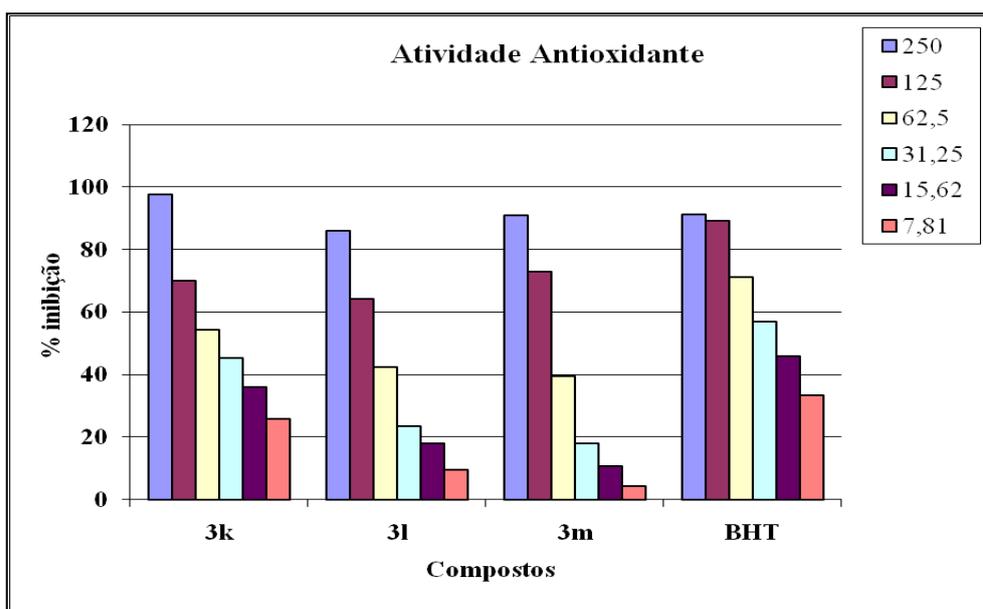
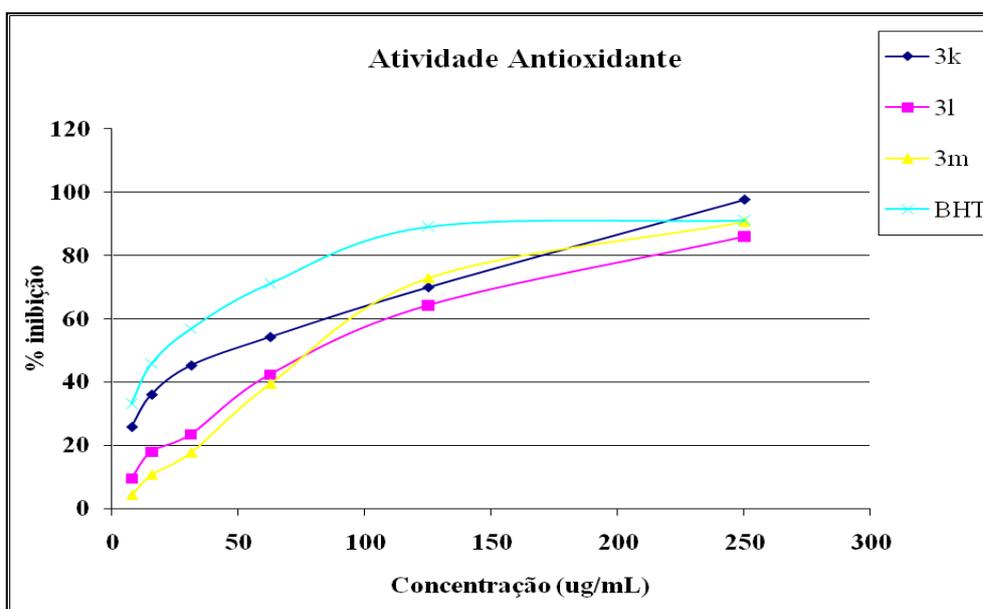
^a em µg/mL**Gráficos 4 –** Atividade Antioxidante dos compostos (3k-m)

Tabela 39- Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3n-3q)

Concentração ^a / Compostos	% de Inibição				
	3n	3o	3p	3q	BHT
250	48	57,8	63,6	32	91,2
125	34,4	29,2	33,1	20,7	89,2
62,5	30,8	16,5	15	15,8	71,2
31,25	29,5	12,3	5,9	14,4	56,9
15,62	26,6	10,06	4,7	13,8	45,8
7,81	24	9,7	4,5	12,3	33,2

^a em µg/mL

Gráficos 5 – Atividade Antioxidante dos compostos (3n-q)

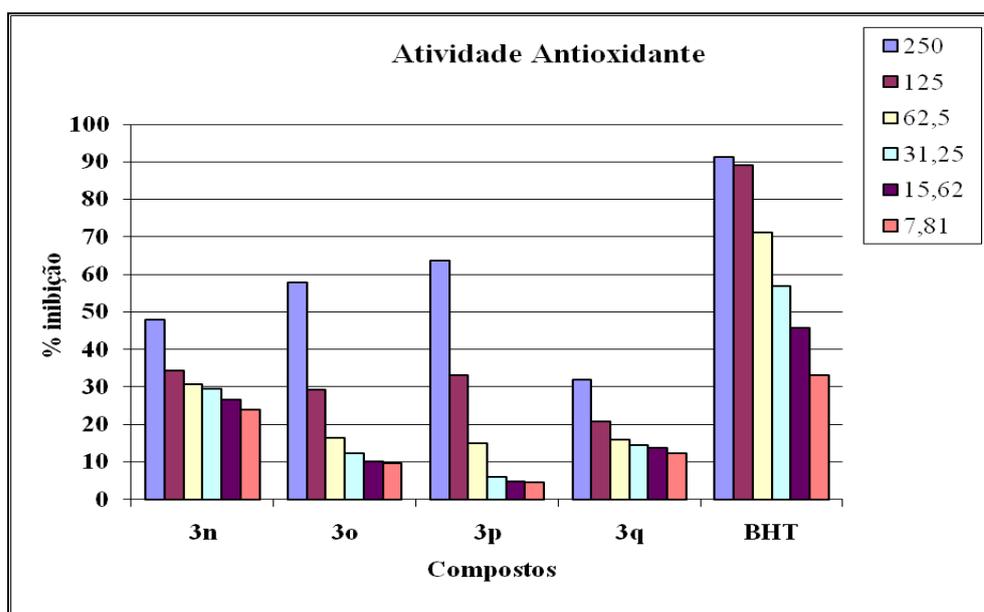
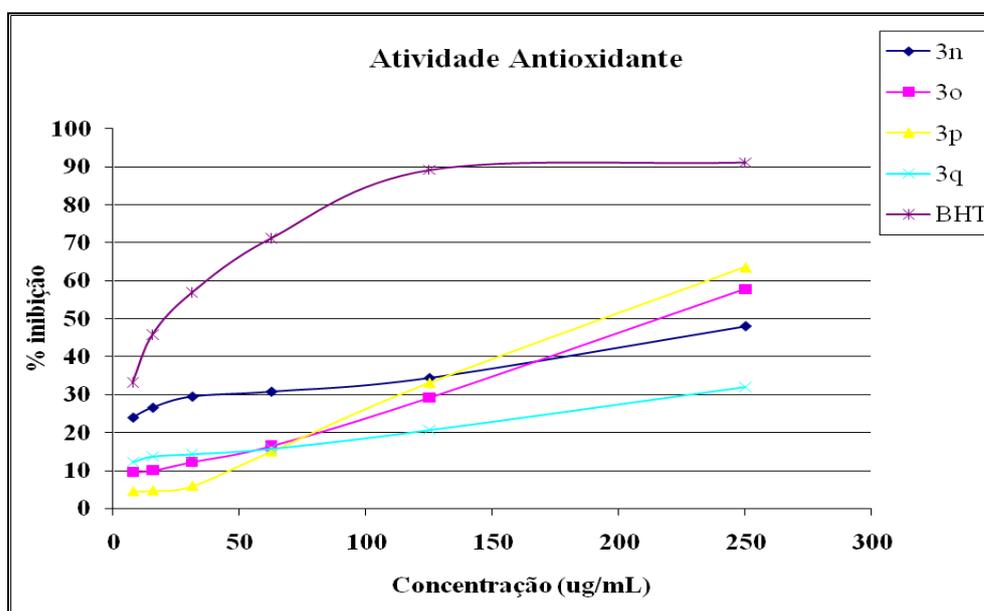
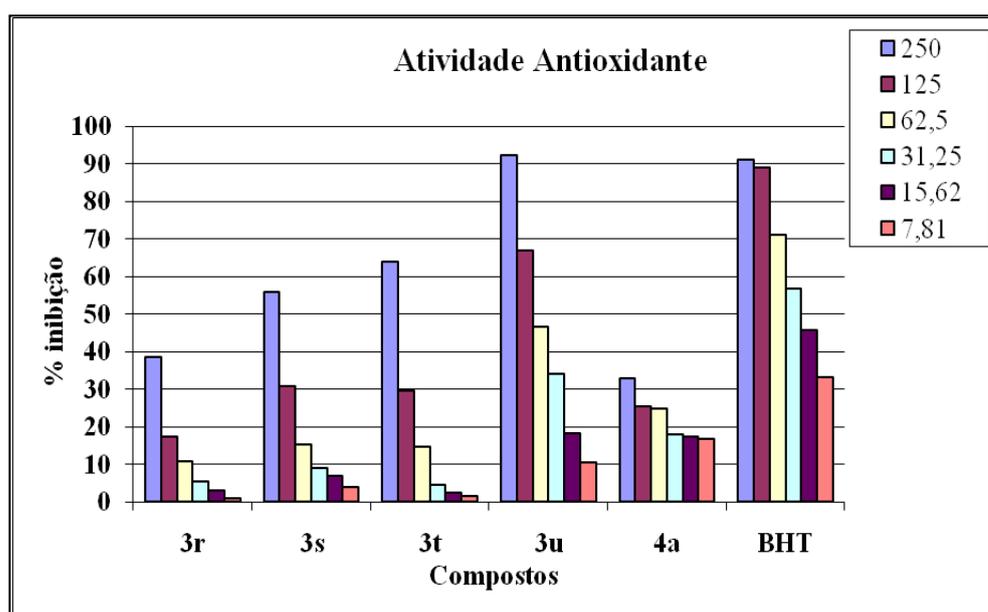
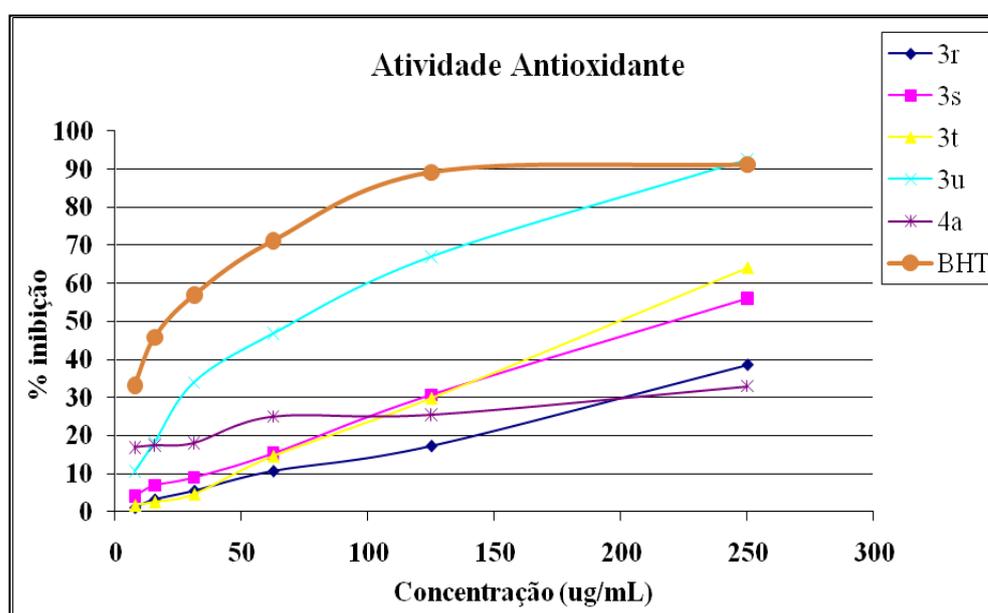


Tabela 40- Dados da atividade antioxidante para os Compostos (3r-3u, 4a)

Concentração ^a / Compostos	% de Inibição					
	3r	3s	3t	3u	4a	BHT
250	38,6	56	64	92,5	33	91,2
125	17,3	30,7	29,8	67	25,5	89,2
62,5	10,7	15,3	14,6	46,8	25	71,2
31,25	5,5	9	4,6	34	18	56,9
15,62	3,2	6,9	2,6	18,2	17,4	45,8
7,81	1,1	4,1	1,7	10,6	16,9	33,2

^a em µg/mL

Gráficos 6 – Atividade Antioxidante do composto (3r-u, 4a)



ANEXO III

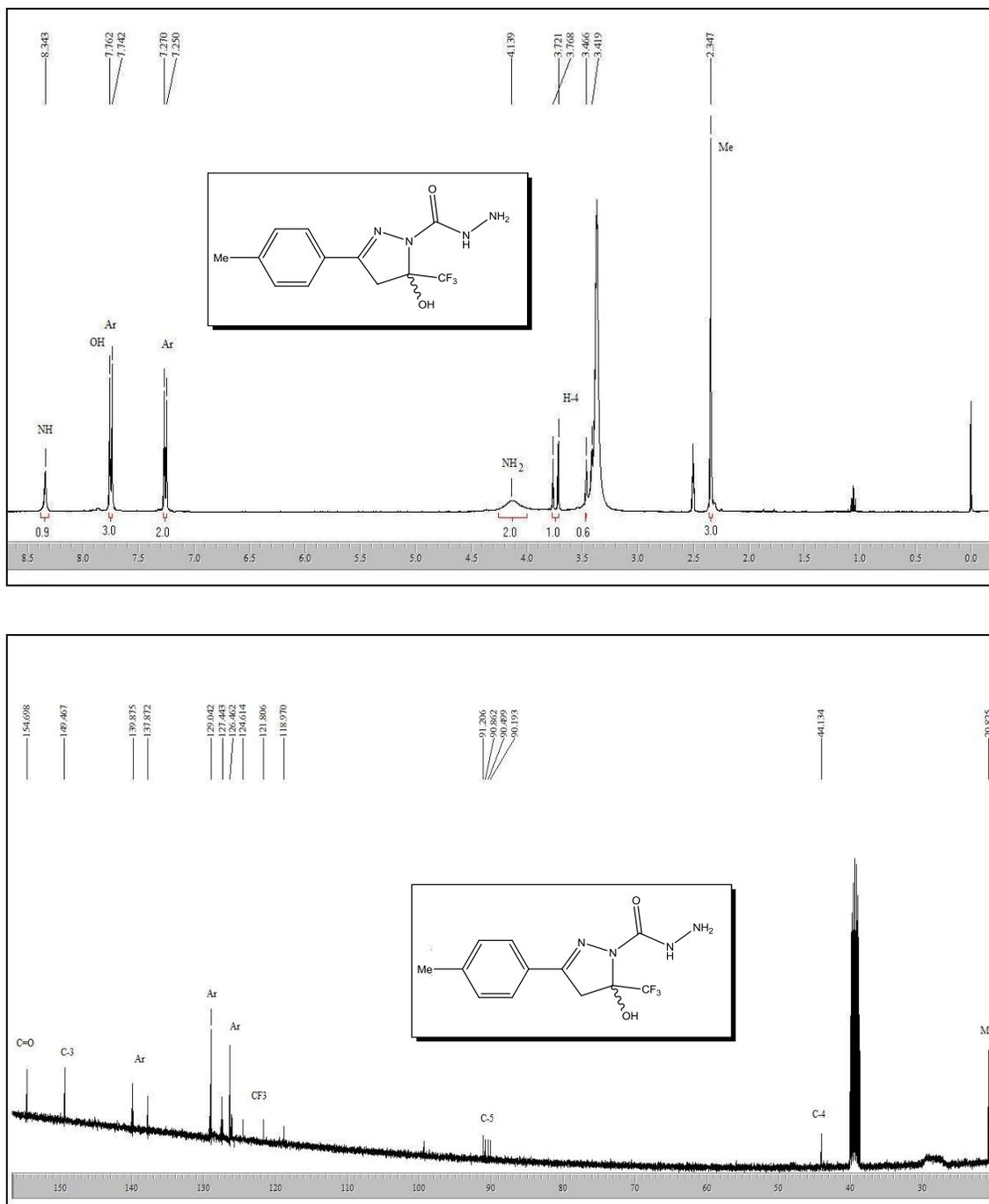
9. ESPECTROS DE RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 9.1. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos 2c,f

Figura 29- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-Toluidil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carbohidrazida (**2c**), registrado em DMSO- d_6 .

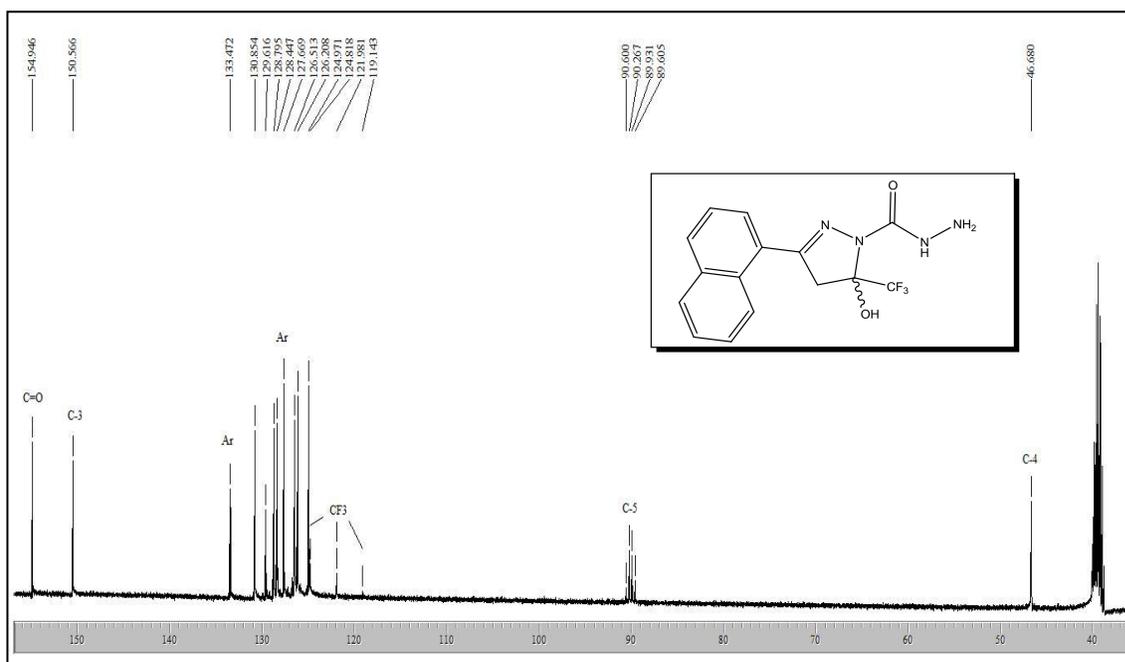
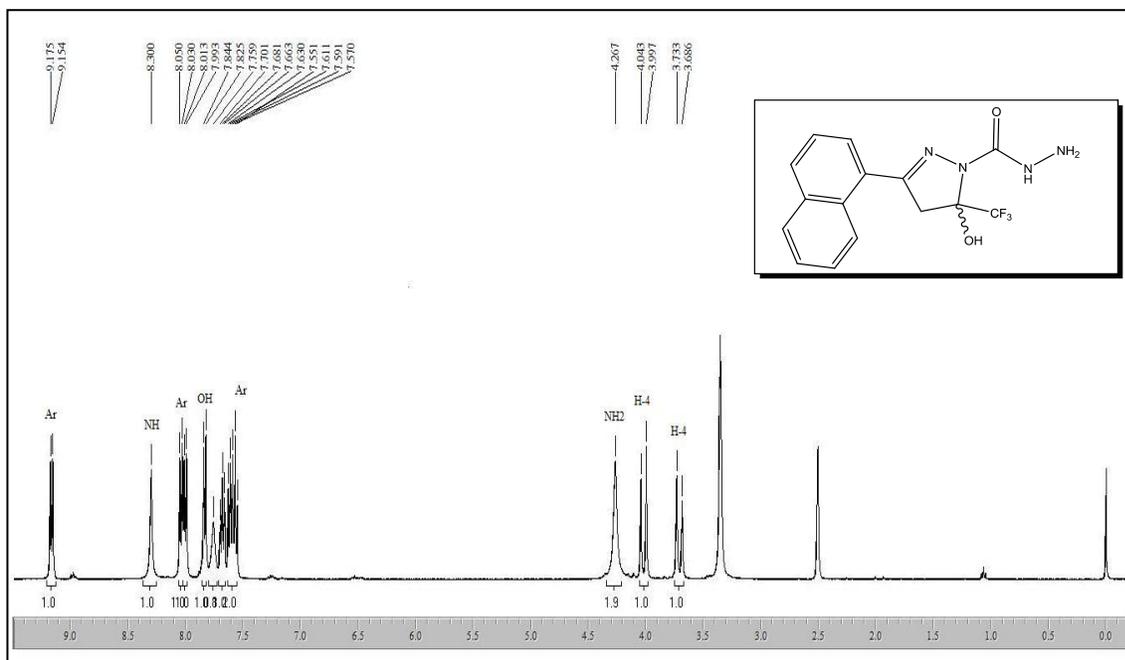


Figura 30- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(1-Naftil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazolil-1-carbohidrazida (**2f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

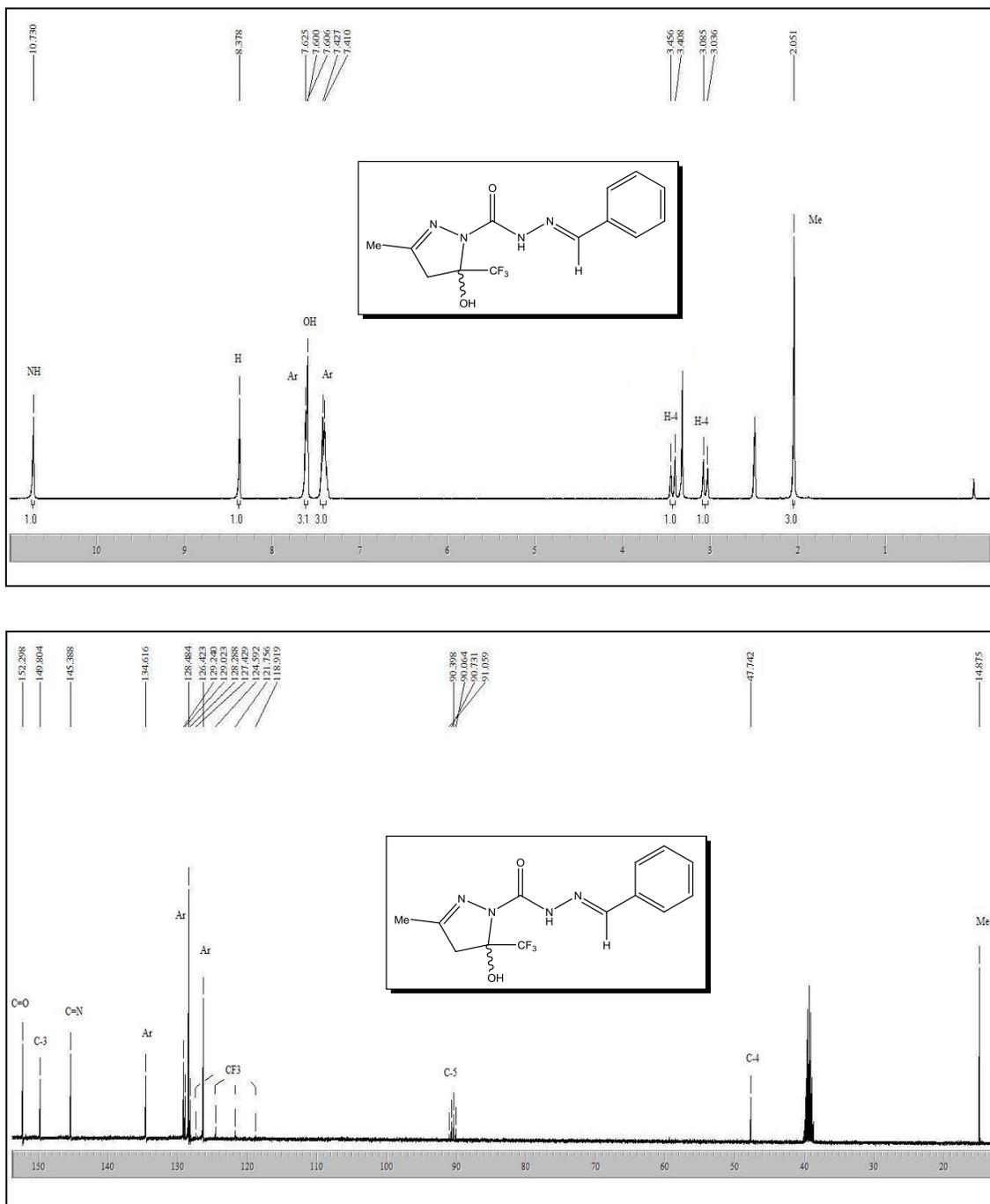
9.2. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos Compostos 3a-u

Figura 31- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(benzilideno)carbohidrazida (**3a**), registrado em DMSO-*d*₆.

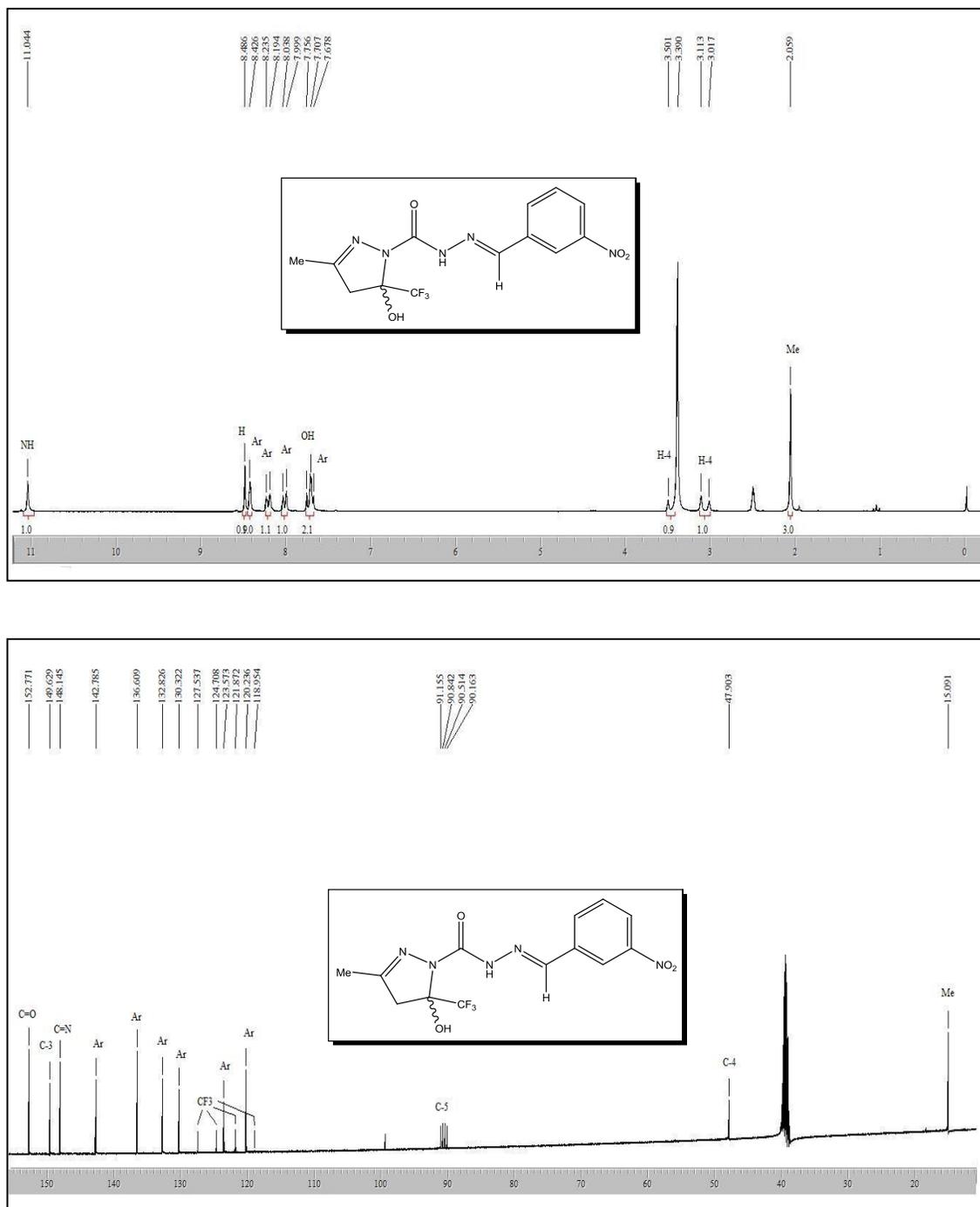


Figura 32- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-nitrobenzilideno) carbohidrazida (**3b**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.



Figura 33- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-nitrobenzilideno) carbohidrazida (**3c**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$

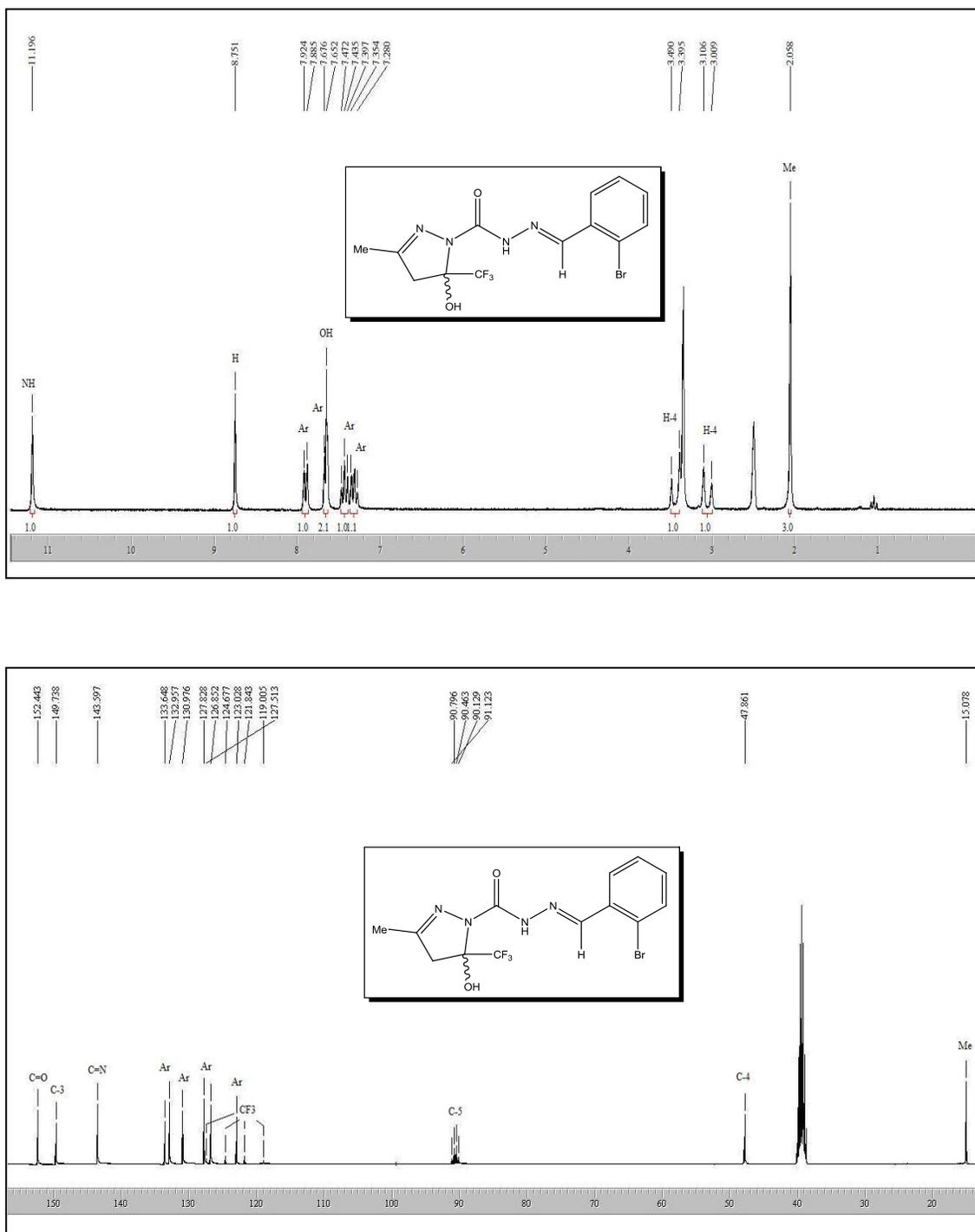


Figura 34- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(2-bromobenzilideno) carbohidrazida (**3d**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$



Figura 35- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-clorobenzilideno)carbohidrazida (**3e**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

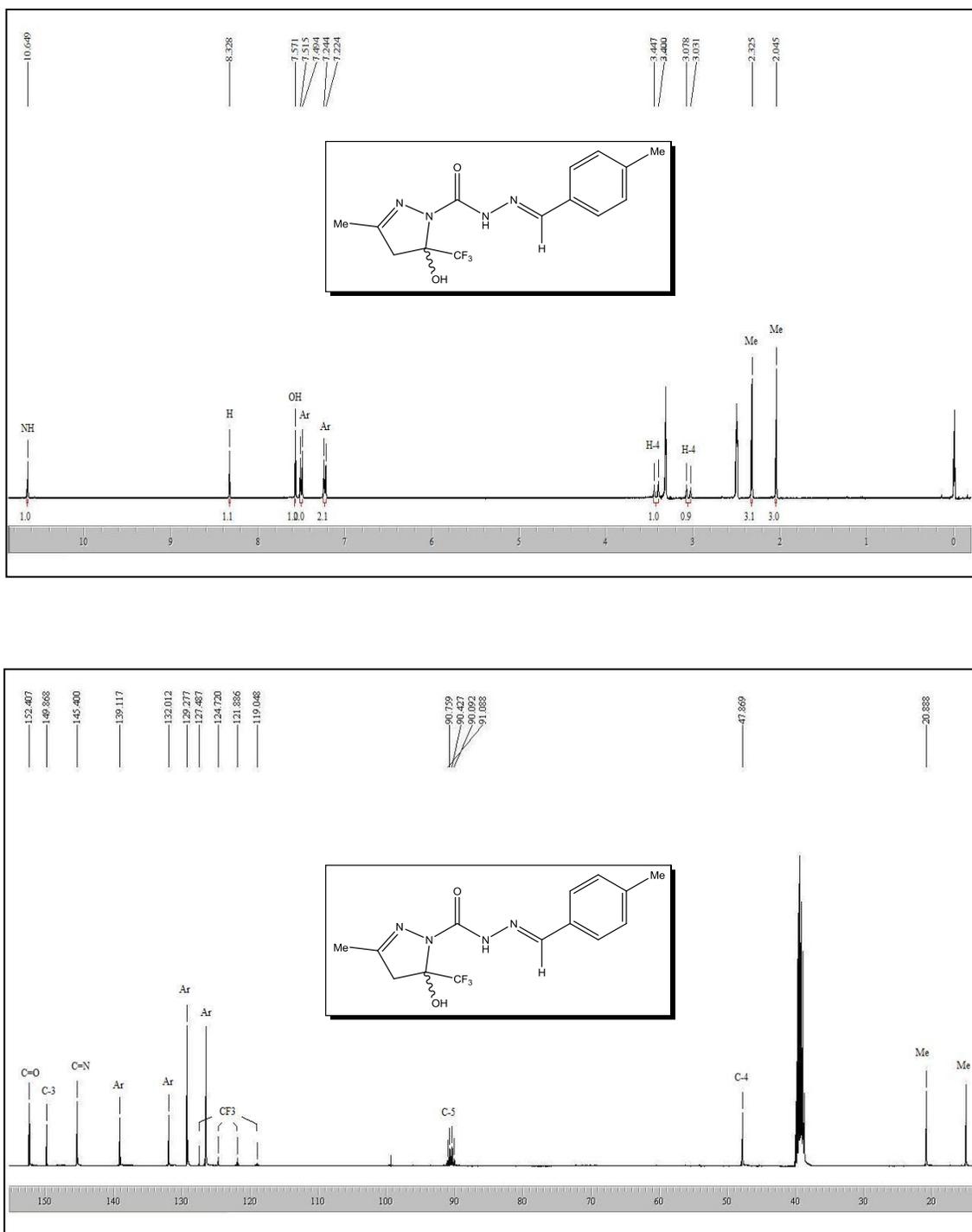


Figura 36- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (*E*)-1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(4-toluilmetileno) carbohidrazida (**3f**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.



Figura 37- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-2-(4-metoxibenzilideno)carboidrazida (**3g**), registrado em DMSO- d_6 .



Figura 38- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-2-[(1,3-benzodioxol-5-il) metileno] carbohidrazida (**3h**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

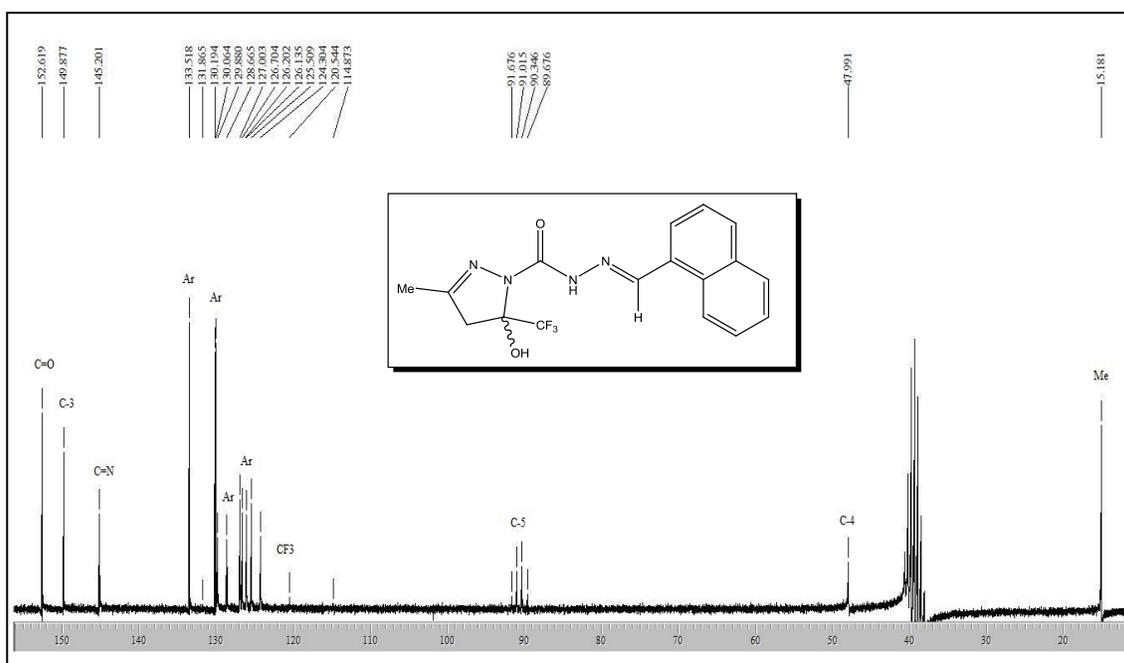
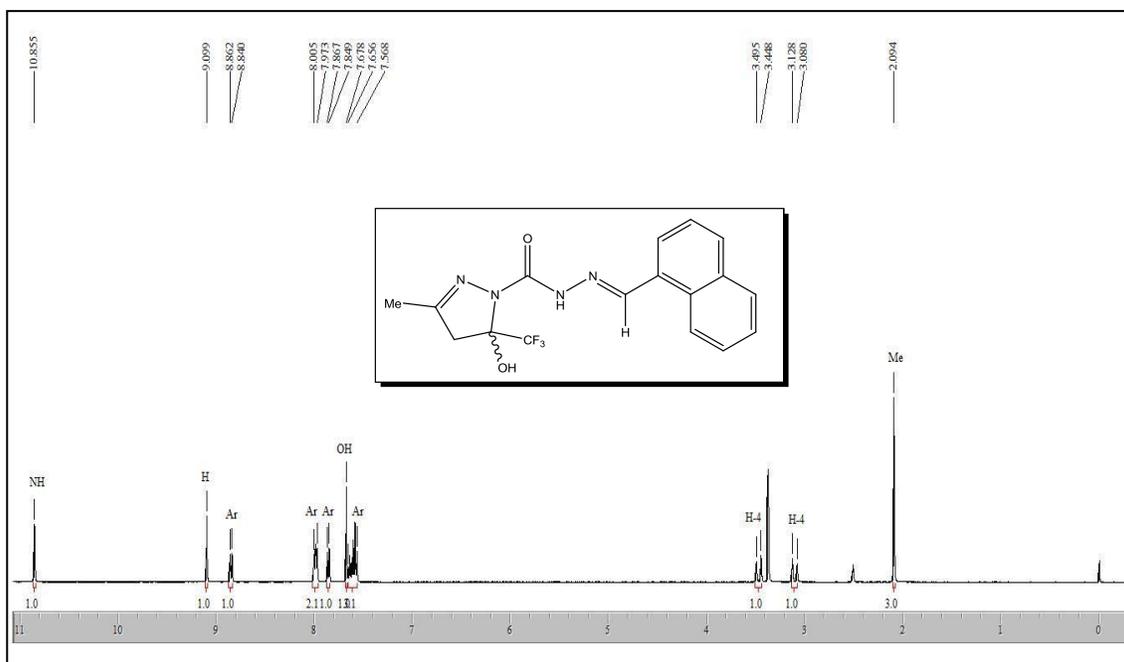


Figura 39- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(1-naftil)metileno]carbohidrazida (**3i**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

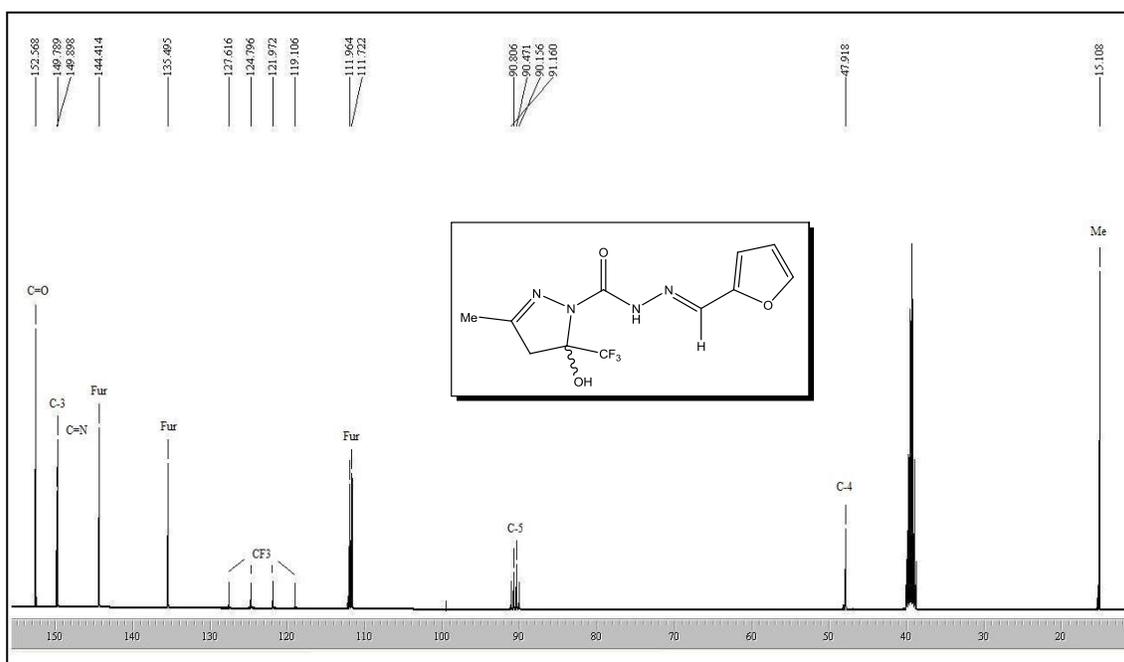
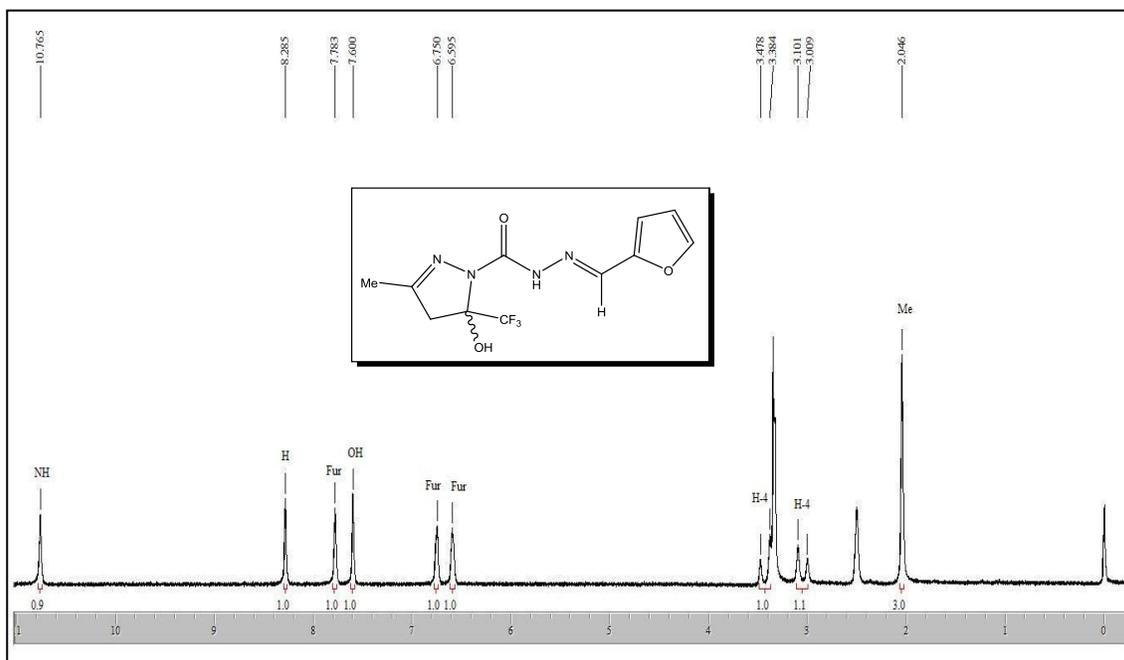


Figura 40- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(2-furil)metileno] carbohidrazida (**3j**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

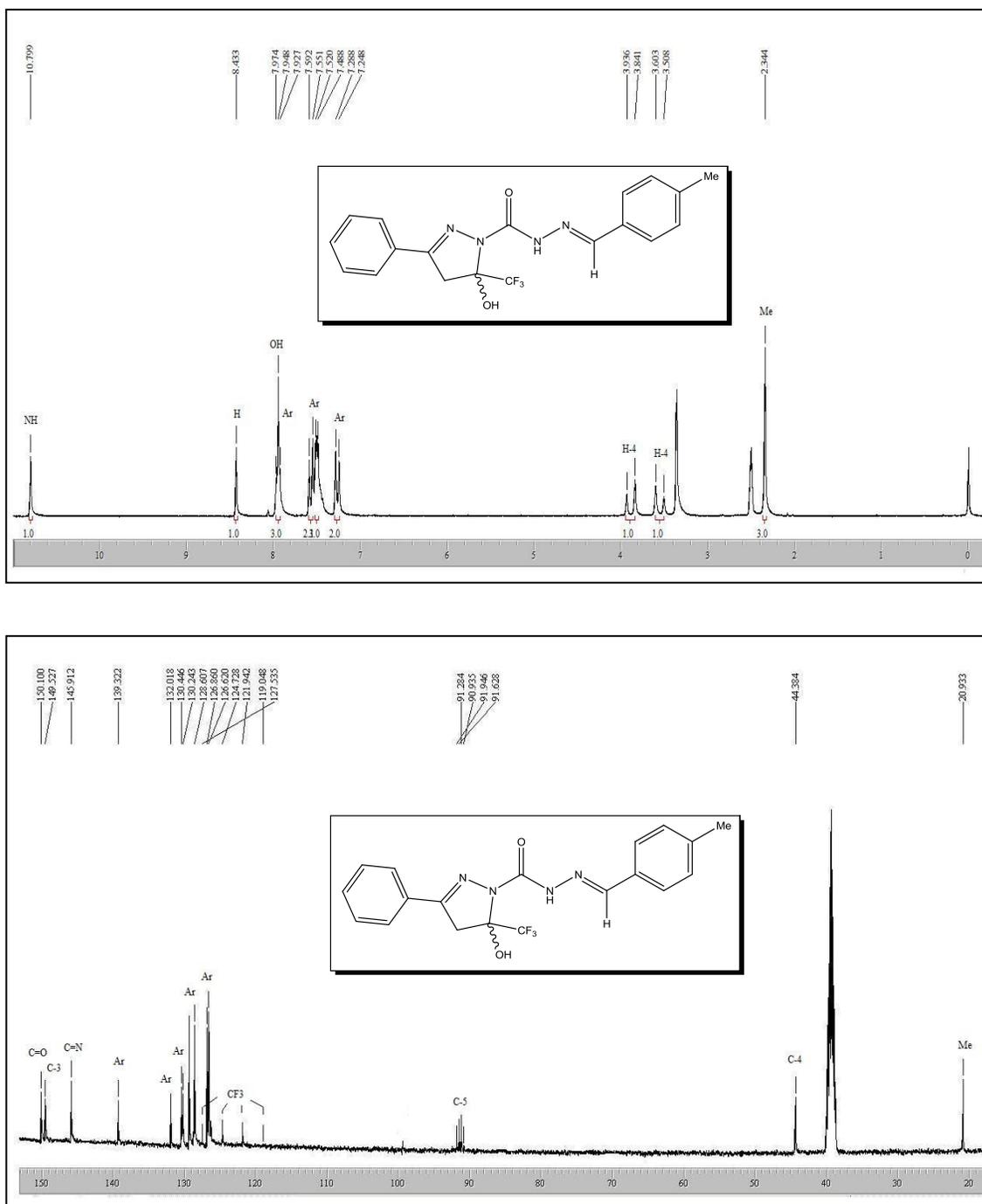


Figura 41- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-fenil-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-di3idro-1H-pirazol-1-il)-2-[(4-toluil)metileno] carbohidrazida (**3k**), registrado em DMSO- d_6 .

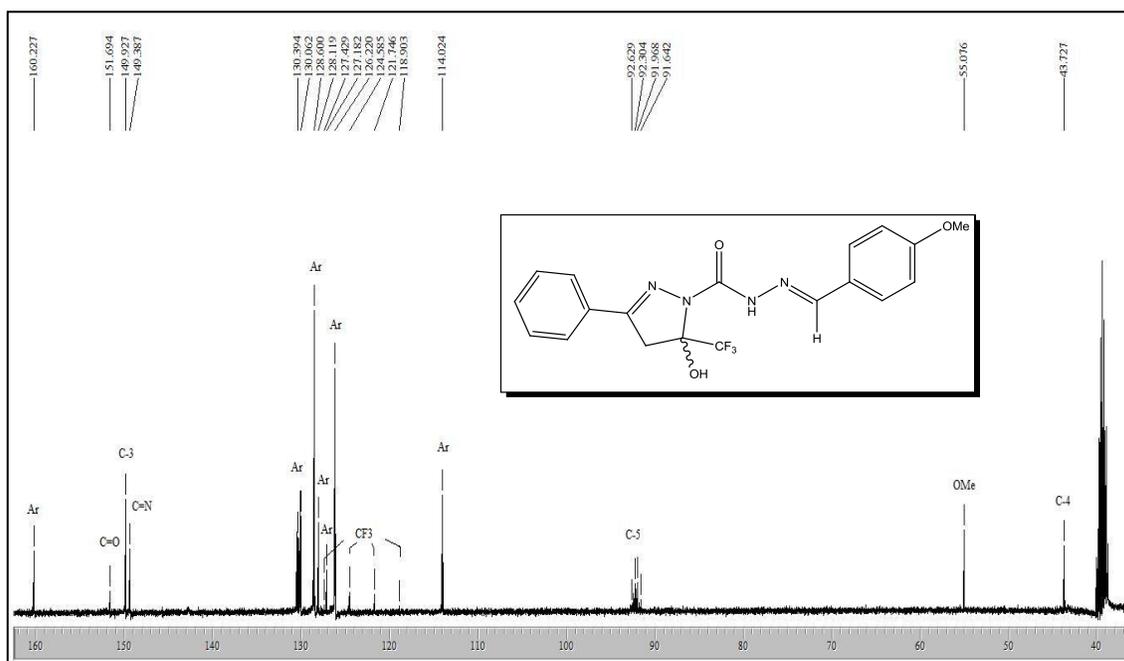
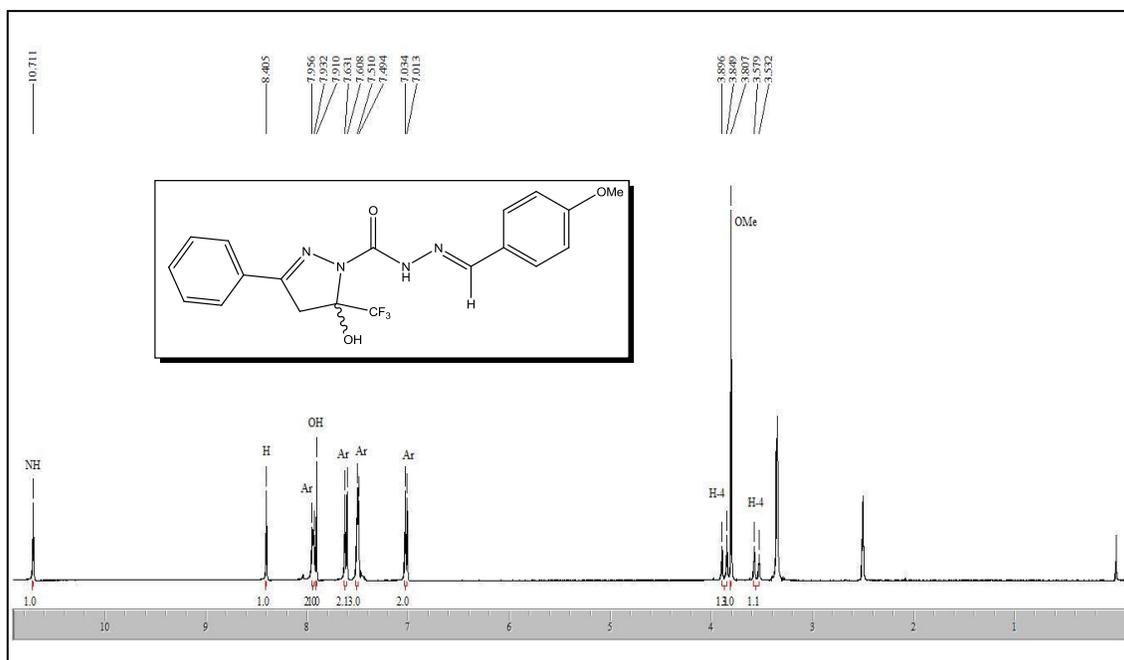


Figura 42- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-fenil-5-hidrxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-2-(4-metoxibenzilideno)carboidrazida (**31**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

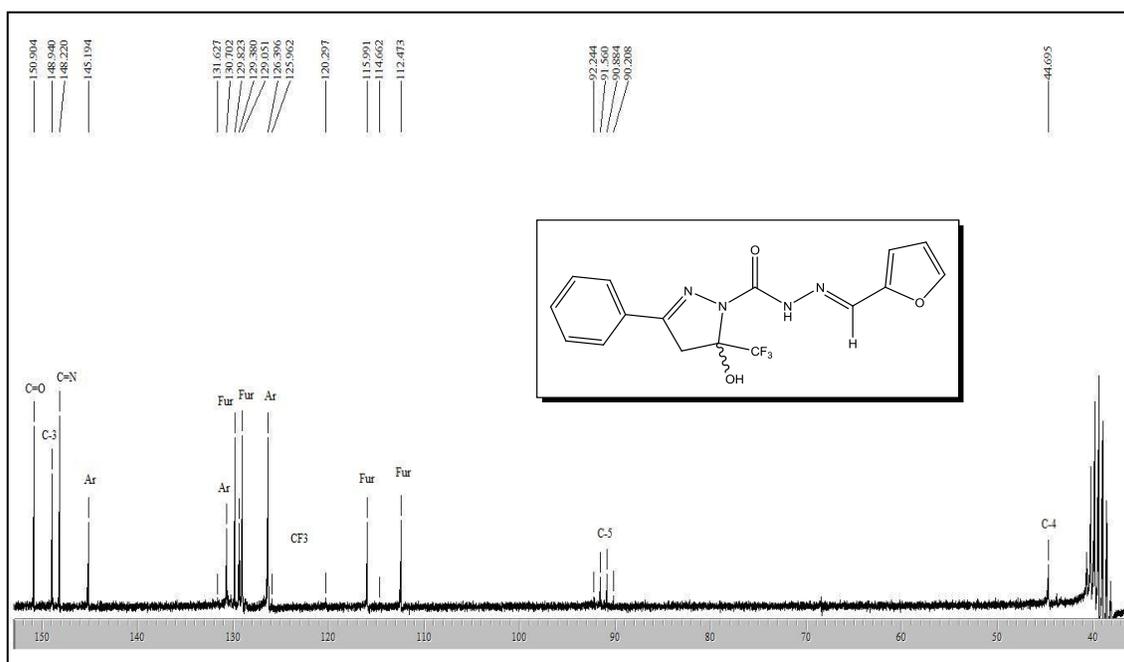
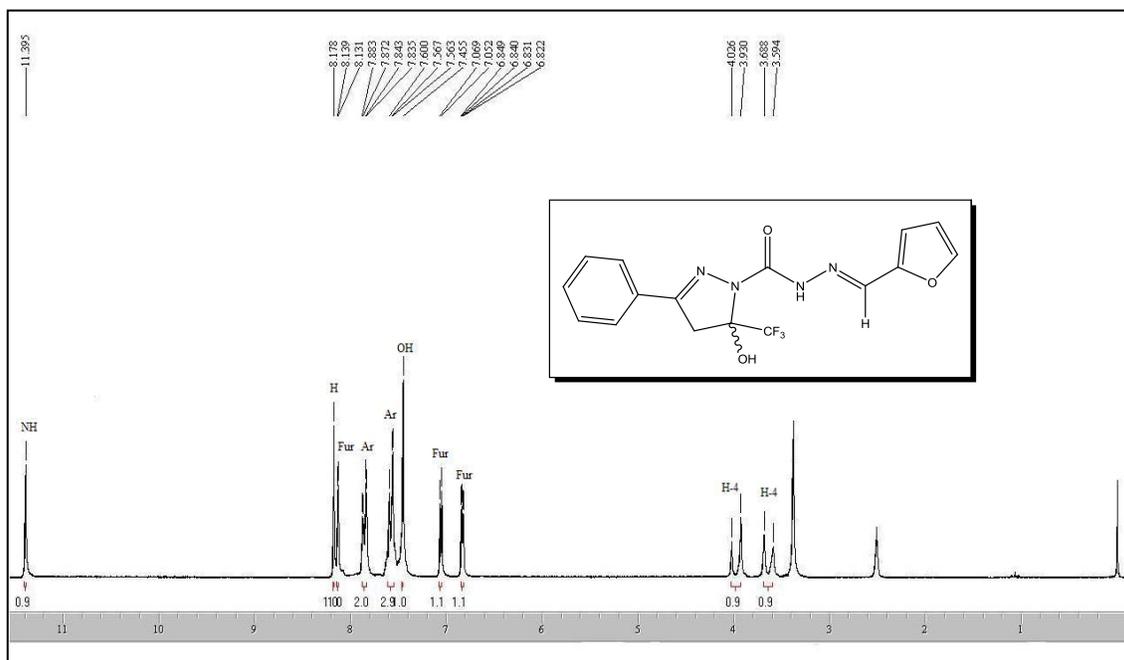


Figura 43- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-(3-fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-[(2-furil)mileno] carbohidrazida (**3m**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

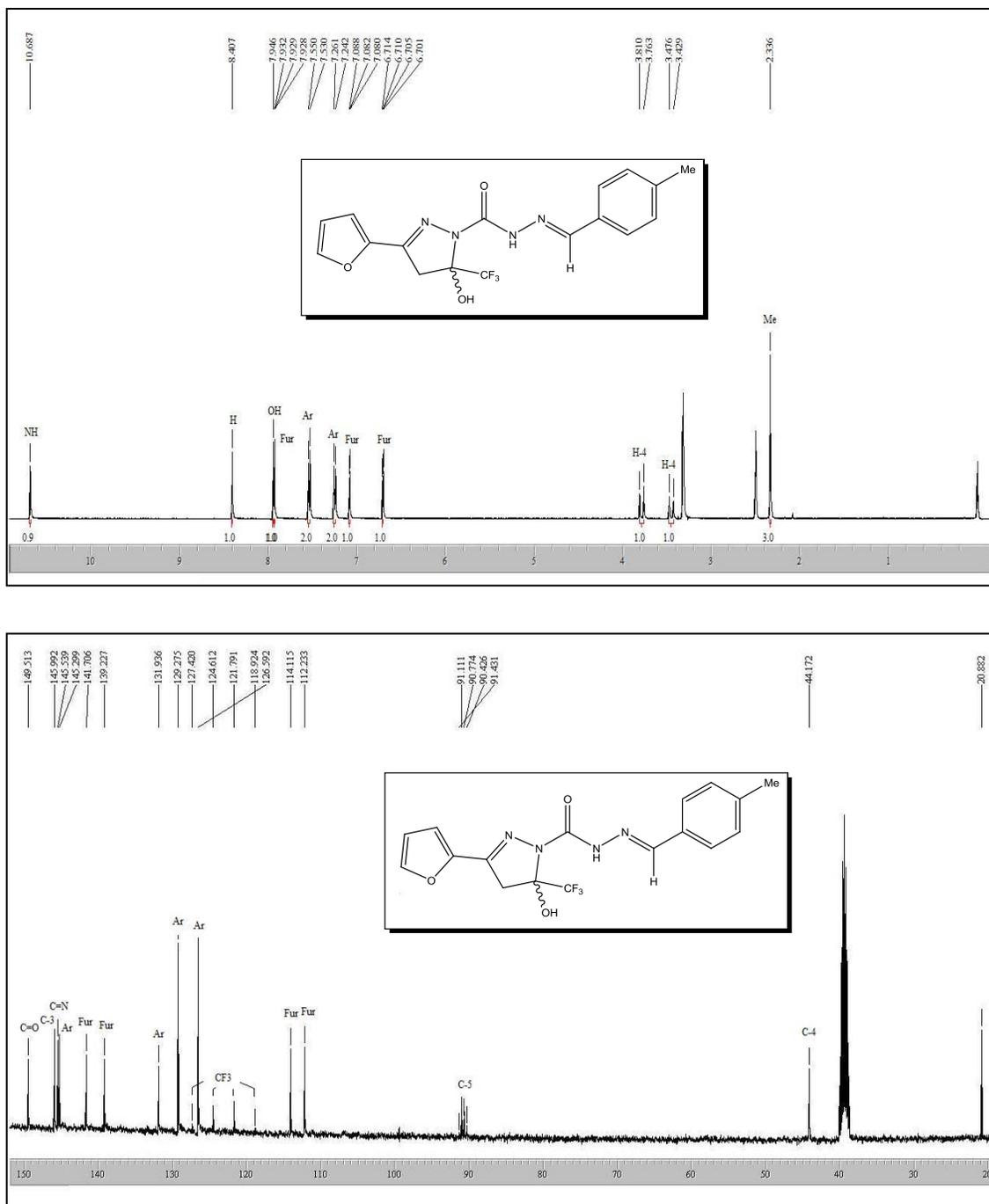


Figura 44- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (*E*)-1-[3-(2-furil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-[(4-toluil) metileno] carbohidrazida (**3n**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

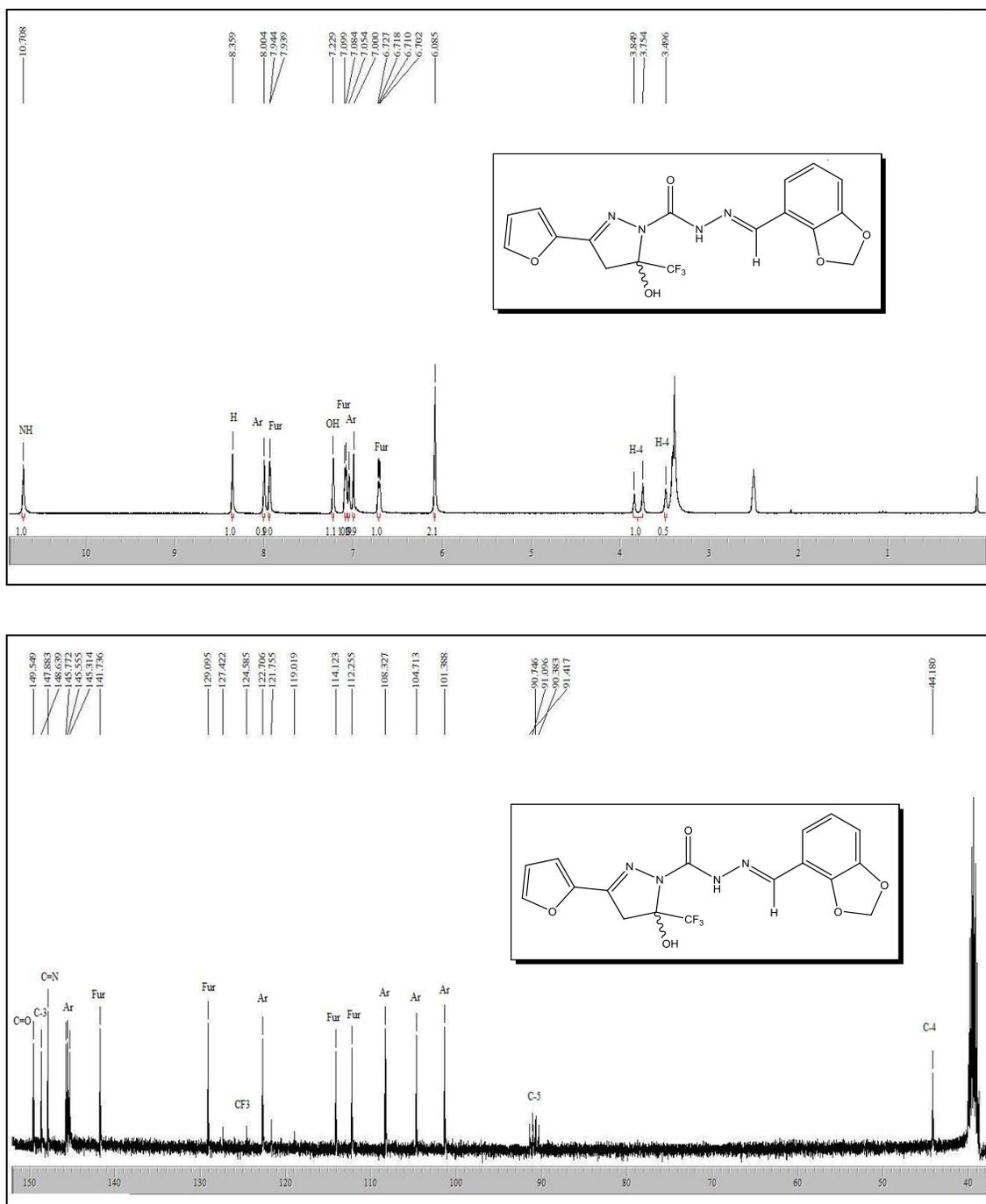


Figura 45- Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 1-[3-(2-furil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-2-[(1,3-benzodioxol-5-il) metileno] carbohidrazida (**30**), registrado em DMSO-d₆.

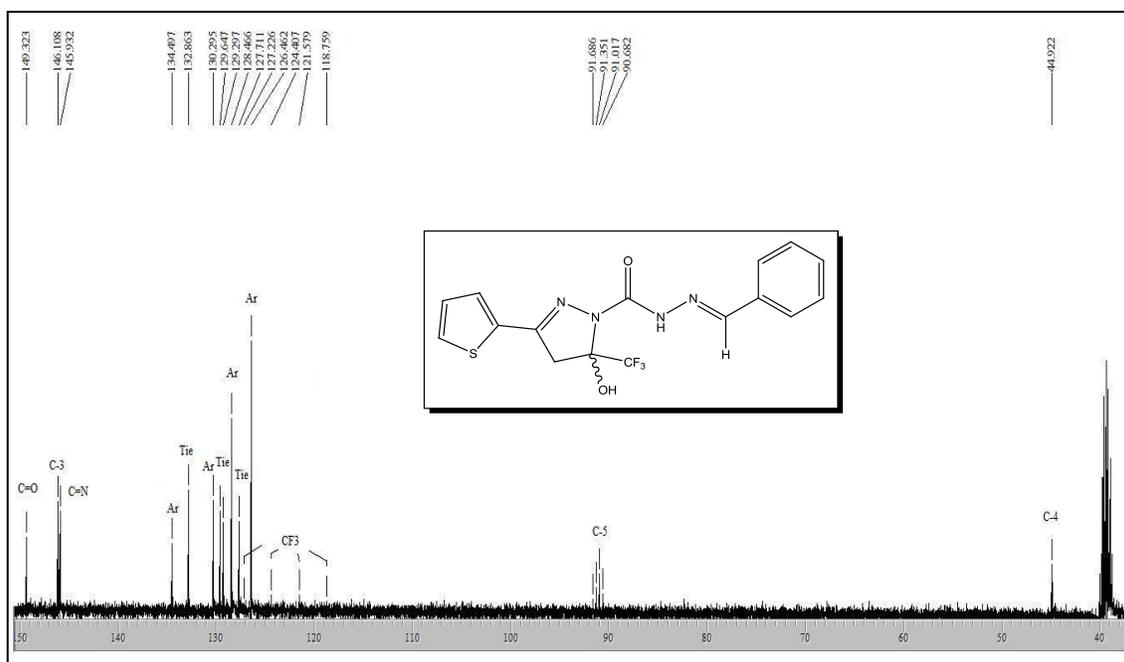
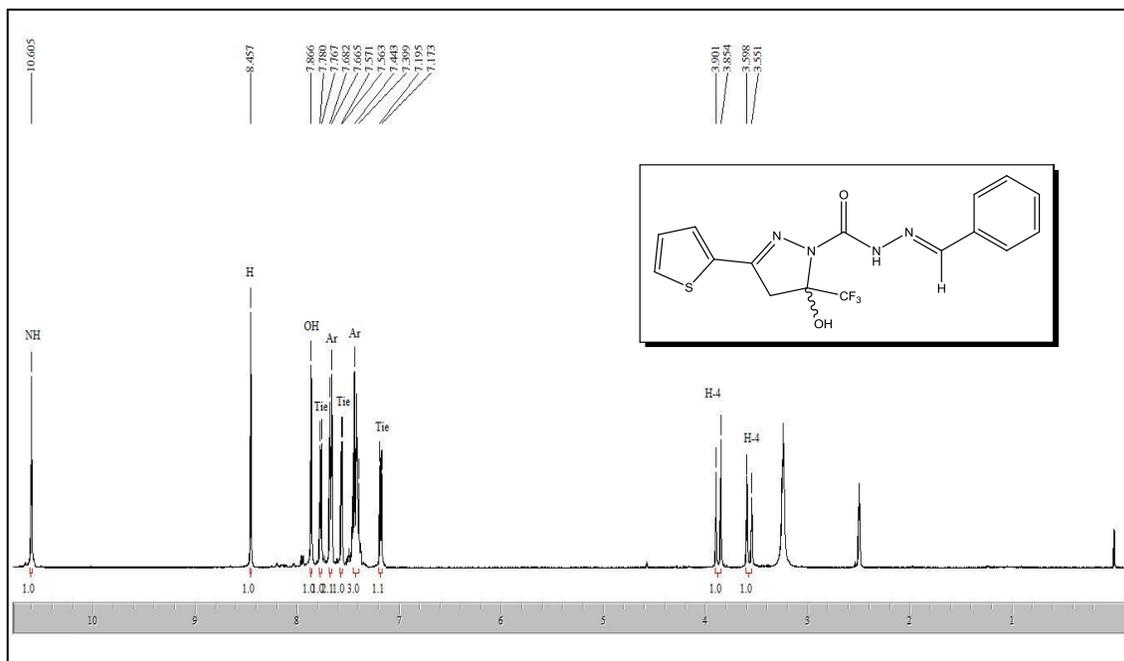


Figura 46- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-[3-(2-tienil)-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-2-(benzilideno) carbohidrazida (**3p**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

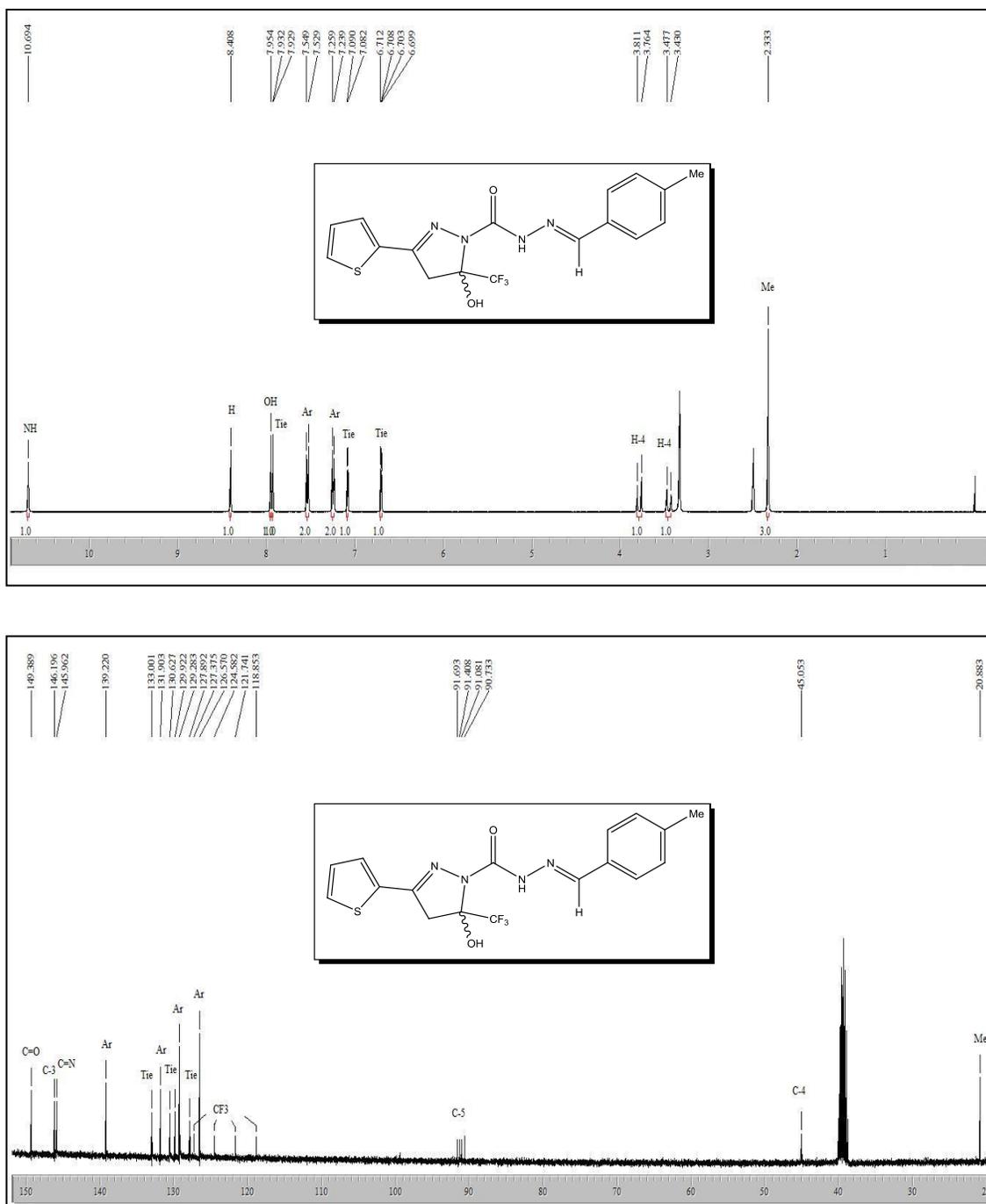


Figura 47- Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-[3-(2-tienil)-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-2-[(4-toluil)metileno] carbohidrazida (**3q**), registrado em DMSO-*d*₆.

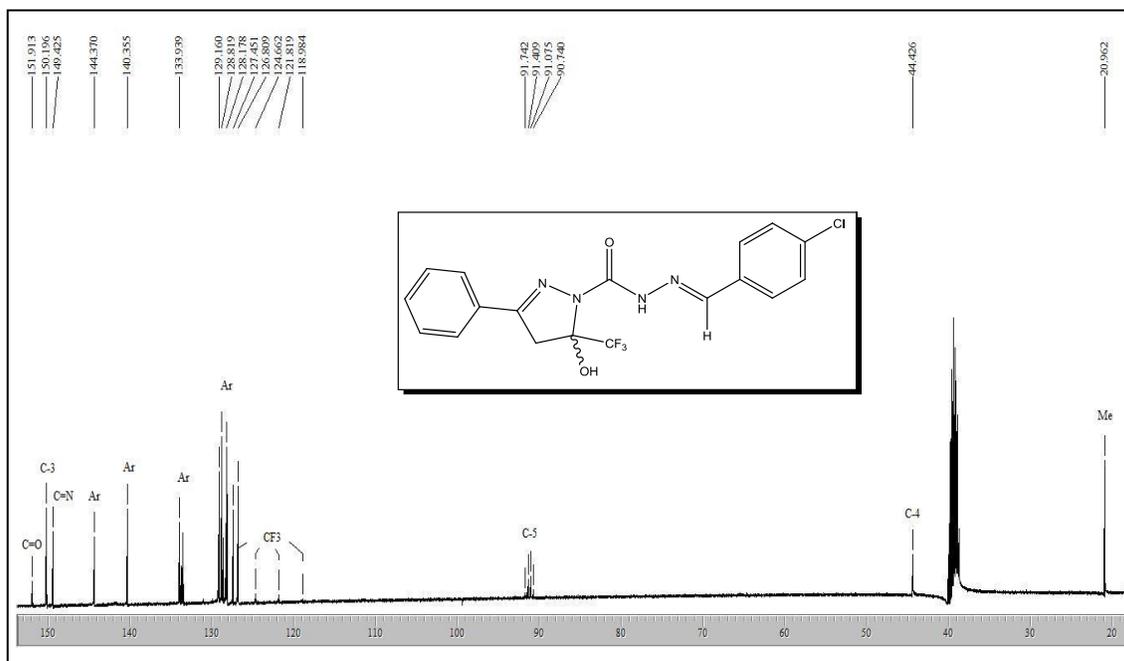
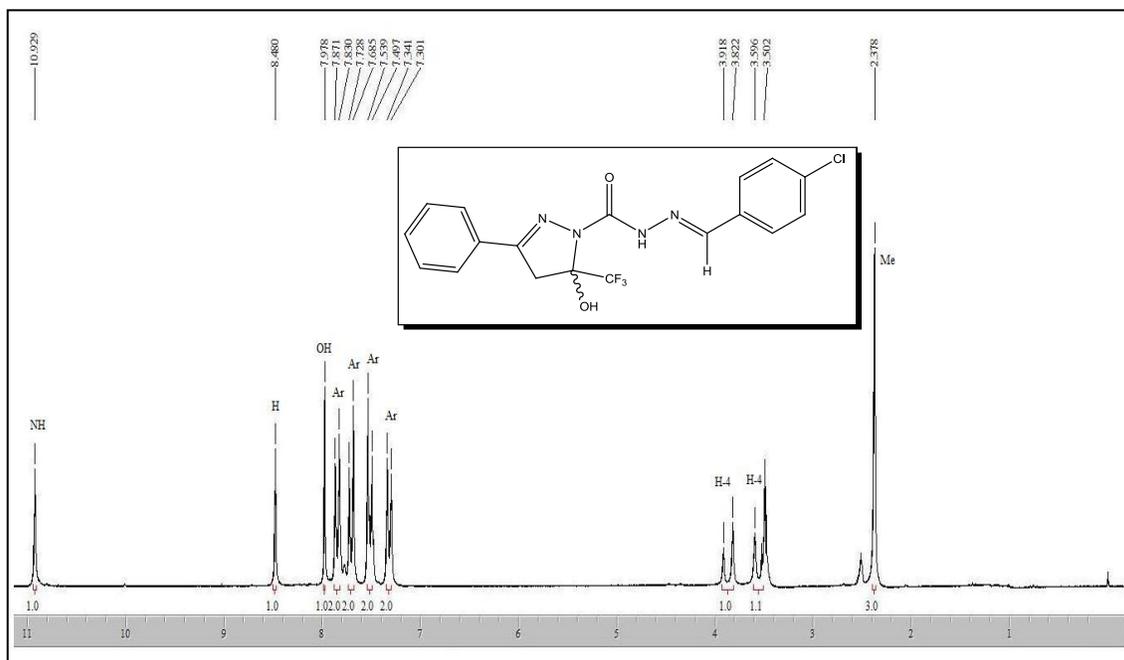


Figura 48- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-[3-(4-toluil)-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-2-(4-clorobenzilideno) carbohidrazida (**3r**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

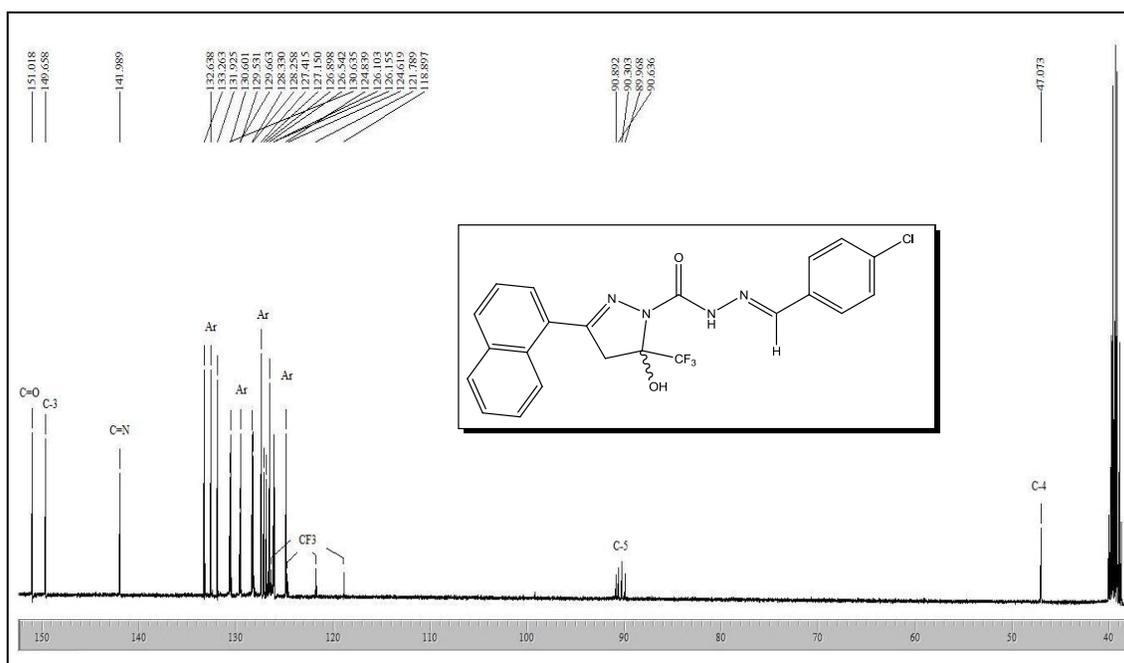
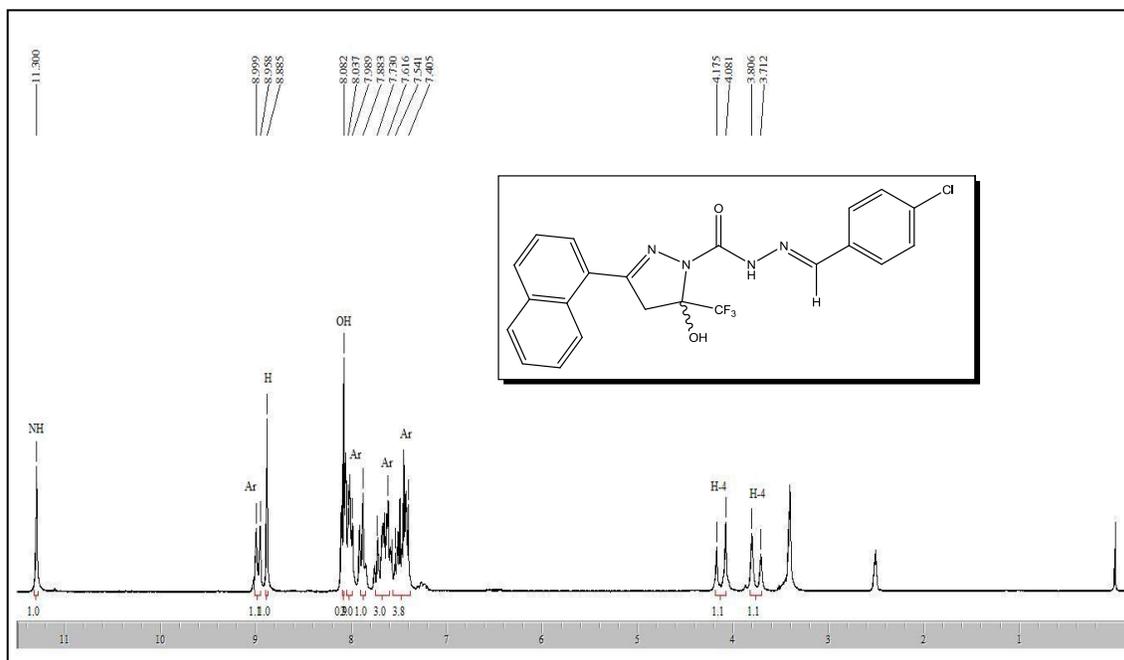


Figura 50- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-[3-(1-naftil)-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazo1-1-il]-2-[(4-clorobenzilideno) carboidrazida (3t), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

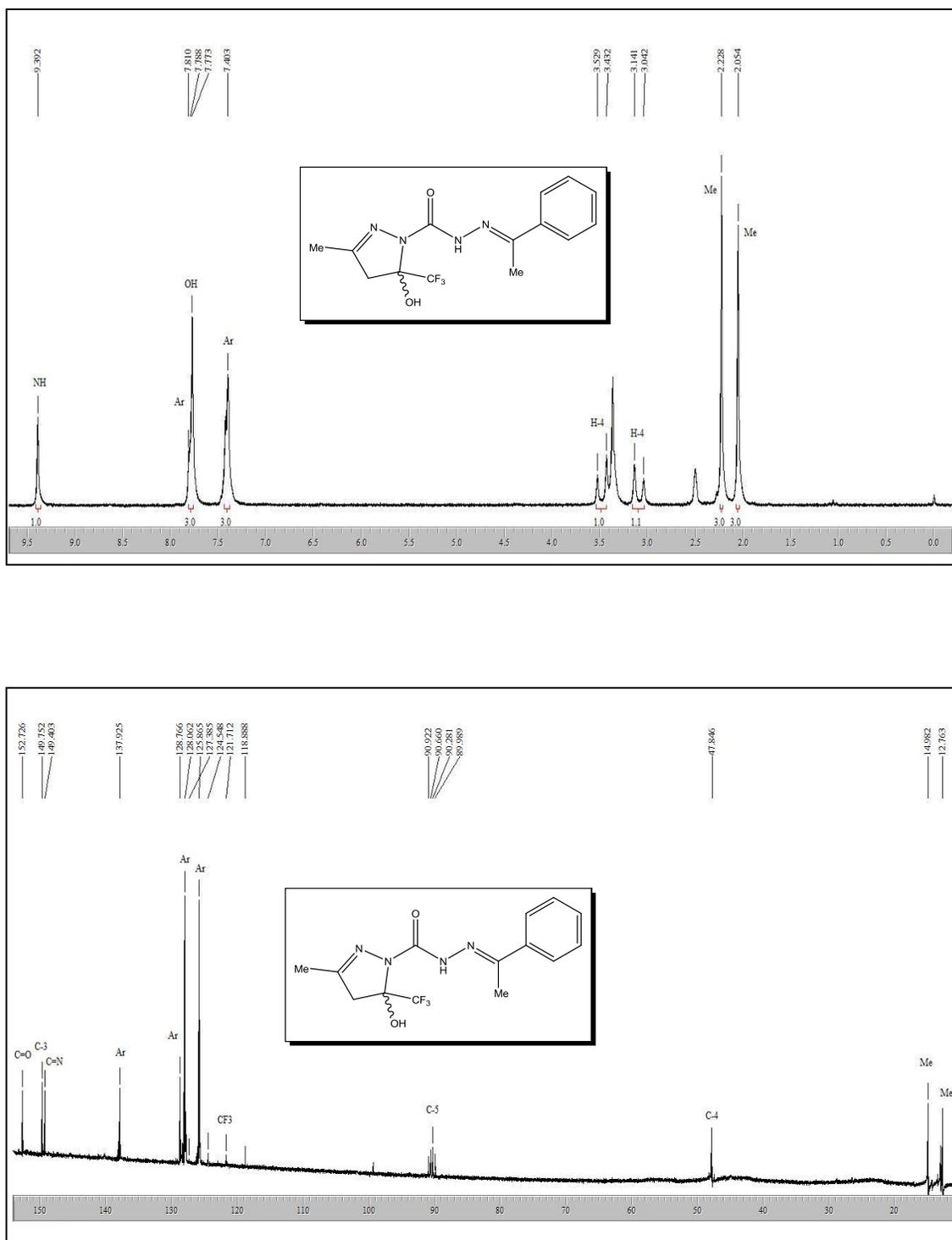


Figura 51- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(3-metil-5- hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(feniletieno) carboidrazida (**3u**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

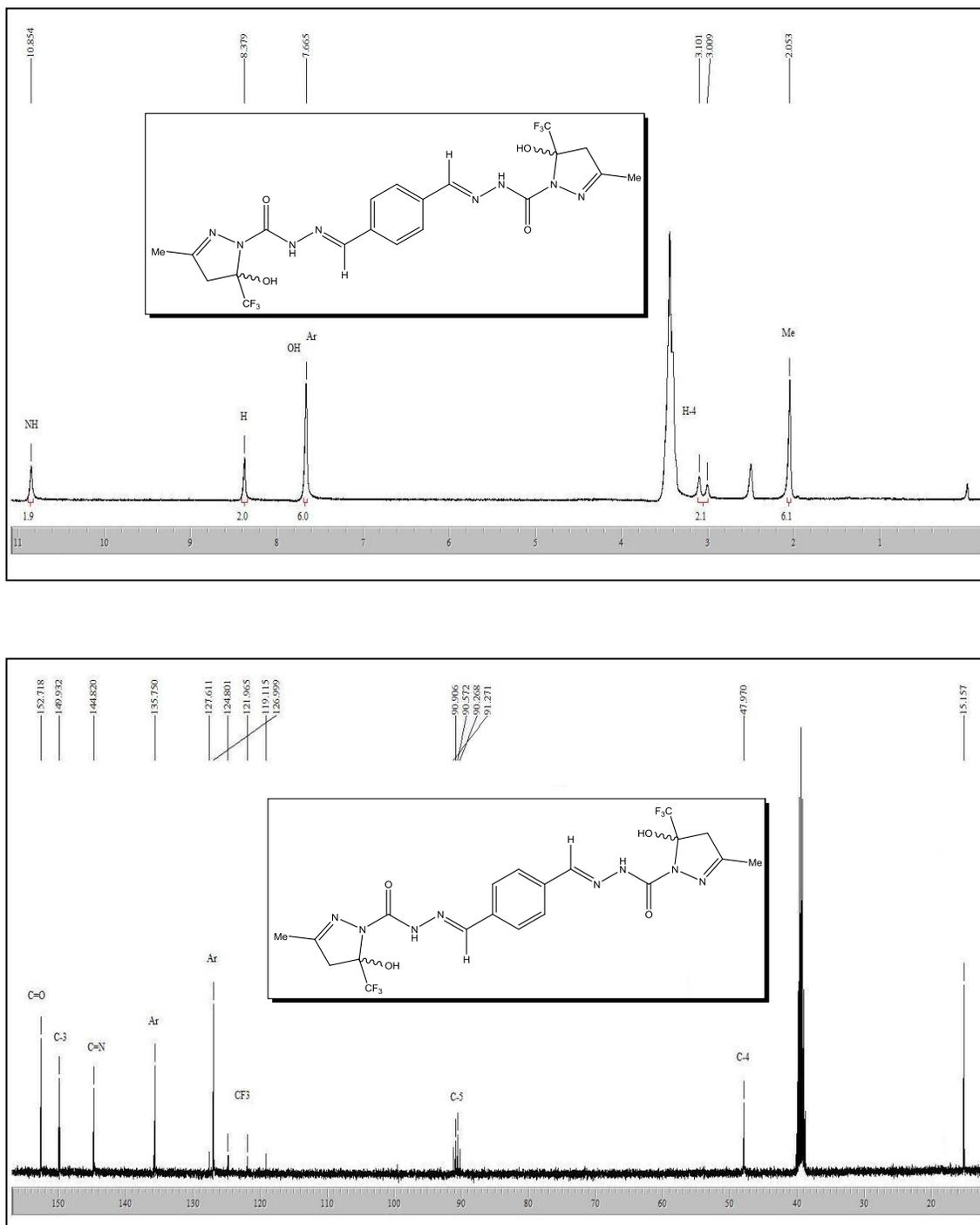
9.3. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do Composto 4a

Figura 52- Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de bis (1-carbonil-3-metil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1,4-dimetil fenilideno diidrazida (**4a**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

ANEXO IV

10. DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

10.1. Difração de Raios-X dos Compostos (3a, 3e, 3f, 3n)

Como já mencionado, foi realizado um estudo de difração de raios-X para os compostos **3a**, **3e-f**, **3n**.

A determinação estrutural por difração de raios-X, em monocristal, permitiu observar os parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligações), planaridade e interações intra e intermoleculares. Além disso, o composto **3a** apresentou duas moléculas independentes na unidade assimétrica e o composto **3e** apresentou uma molécula de água em sua unidade assimétrica.

Os compostos são constituídos pelo anel 4,5-diidropirazol com os grupos hidroxila e trifluormetil em posição-5 e são diferenciados pelos grupos presentes no anel de 5 membros ligados na posição-3 (metil para os compostos **3a**, **3e-f** e anel 2-fúril para o composto **3n**) e no substituinte presente na posição 4 do anel fenila (H para **3a**, Cl para **3e**, CH₃ para **3f** e **3n**).

Os ORTEPs relativos aos compostos **3a**, **3e-f** e **3n** já foram mostrados nas Figuras 19 e 20 enquanto, os dados cristalográficos estão apresentados no final deste anexo na Tabela 44.

O fragmento O(12)C(11)N(12)N(13)C(14) mostrou ser essencialmente planar com o desvio do plano do RMS de 0,0422 , 0,0189, 0,0484 e 0,0430 Å e o ângulo interplanar encontrado entre o anel fenila e o fragmento O(12)C(11)N(12)N(13)C(14) foi de 8,28 (9), 9,61(11), 39,88(9) e 21,77(24)° para os compostos **3a**, **3e-f** e **3n**, respectivamente. Esses valores encontrados apresentam pequenas torções entre os três fragmentos (4,5-diidropirazol, O(12)C(11)N(12)N(13)C(14) e fenila), o que pode indicar a ausência de uma ressonância eletrônica efetiva ao longo de todo o sistema.

A presença das ligações de hidrogênio (Tabela 41) intramoleculares do tipo O(51)-H(51)···O(12) sugerem uma estabilização da posição do grupo carbonila nas moléculas **3a** e **3f**, com distância interatômica para O(51)···O(12) de 2,729(2) e 2,697(3) Å, respectivamente. Esses padrões geraram pseudoanéis de seis membros condensados ao anel pirazolínico.⁴⁷ Ainda, no composto **3a**, foi constatada a ligação de hidrogênio

intramolecular O(101)-H(101)···O(61) com distância interatômica de 2,666(2) Å para O(101)···O(61) com a segunda molécula independente presente na unidade assimétrica dessa estrutura. Os compostos **3e** e **3n** não apresentaram a ligação de hidrogênio intramolecular.

Tabela 41- Parâmetros geométricos para as interações intra e intermoleculares em (Å, °)

Nº	D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A	Operações de Simetria
3a	O(51)-H(51)···O(12)	0.82	2.19	2.729(2)	123.6	
	O(101)-H(101)···O(62)	0.82	2.13	2.666(2)	122.8	
	N(62)-H(62)···O(12)	0.92(2)	2.04(2)	2.883(2)	151(2)	x, y, z
	N(12)-H(12)···O(62)	0.83(2)	2.20(2)	2.966(2)	153(2)	x+1,y,z
3e	O(51)-H(51)···O(11)	0.74	2.32	2.823(2)	127.2	
	O(51)-H(51)···O(11)	0.74	2.11	2.782(2)	153.0	-x,-y,-z+2
3f	O(51)-H(51)···O(12)	0.82	2.16	2.697(3)	123.1	
	N(12)-H(12)···O(12)	0.91(3)	2.14(3)	2.943(3)	147(2)	x, -y+1/2, z+1/2
3n	O(51)-H(51)···O(12)	0.82	2.10	2.882(4)	161.0	x+1,y,z

As estruturas cristalinas dos compostos **3a**, **3e**, **3f** e **3n** foram estabilizadas por ligações de hidrogênio (Tabela 41) intermoleculares. Nos quatro compostos citados o empacotamento cristalino ocorreu na forma de cadeias infinitas ao longo de um plano. O composto **3a** apresentou as ligações de hidrogênio N(12)-H(12)···O(61) (x+1,y,z) e N(62)-H(62)···O(12) (x, y, z) com distâncias interatômicas de 2,883(2) e 2,966(2) Å, para N(12)···O(61) e N(62)···O(12), respectivamente (Figura 53).

O composto **3e** mostrou a ligação de hidrogênio O(51)-H(51)···O(12) (-x+3,y-1/2,-z-1/2) com distância interatômica de 2,6475(18) Å para O(51)···O(12). Além disso, este composto apresentou a duas interações entre uma molécula do 4,5-diidropirazol e uma molécula de água (Figura 54). Uma das interações encontradas foi a ligação de hidrogênio O(1)-H(1B)···O(51) com distância interatômica de 2,908(2) Å para O(1)···O(51) e a outra interação encontrada foi do tipo N(2)···O(1) com distância interatômica de 2,963(2) Å.

O composto **3f** apresentou apenas a ligação de hidrogênio N(12)-H(12)⋯O(12) ($x, -y+1/2, z+1/2$) com distância interatômica de 2,943(3) Å para N(12)⋯O(12) (Figura 55).

O composto **3n** apresentou a ligação de hidrogênio O(51)-H(51)⋯O(12) ($x+1, y, z$) com distância interatômica de 2,882(4) Å para O(51)⋯O(12) (Figura 56).

Todas as distâncias interatômicas encontradas foram menores que a soma dos raios de Van der Waals dos átomos doadores e aceptores (D⋯A) de próton envolvidos nas interações.⁴⁸

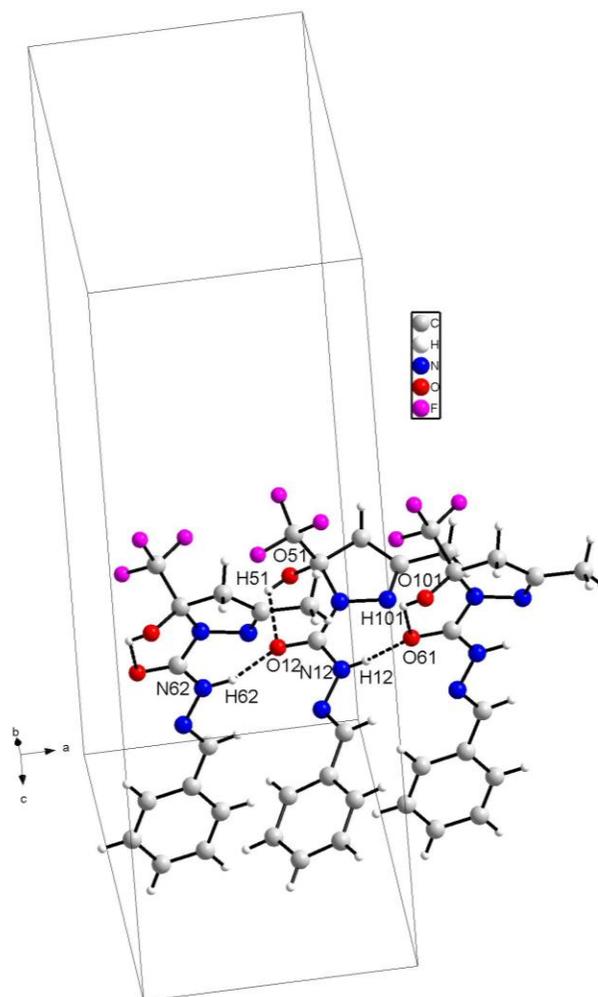


Figura 53: Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **3a** ao longo do plano *ac*.

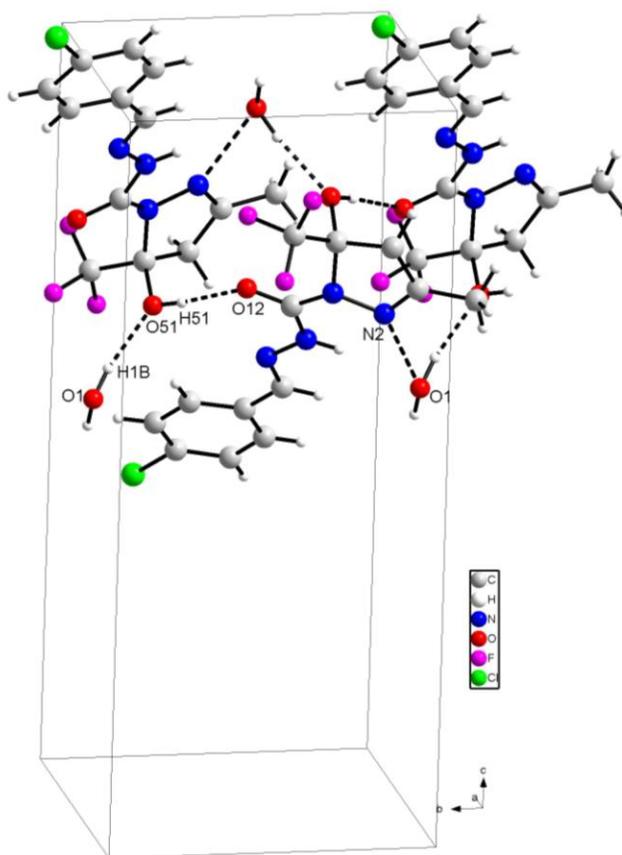


Figura 54: Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **3e** ao longo do plano *bc*.

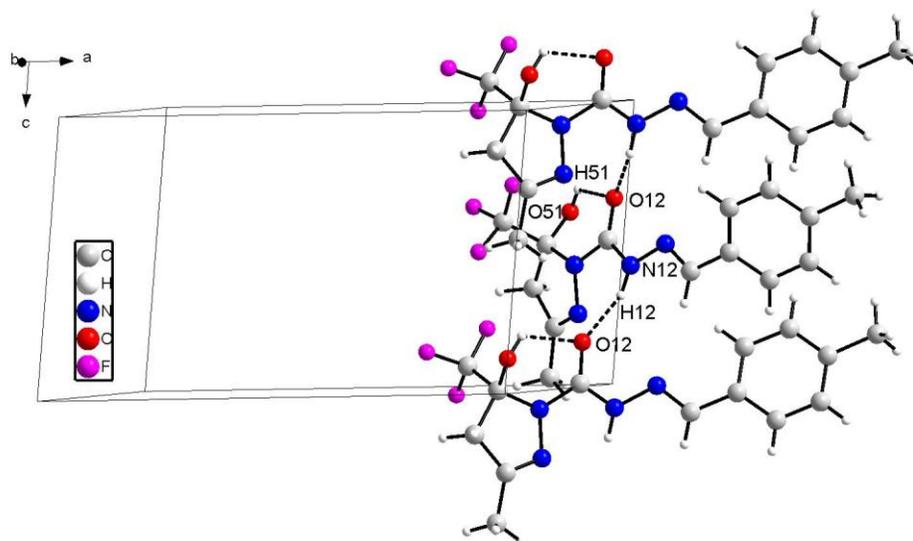


Figura 55: Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **3f** ao longo do plano *ac*.

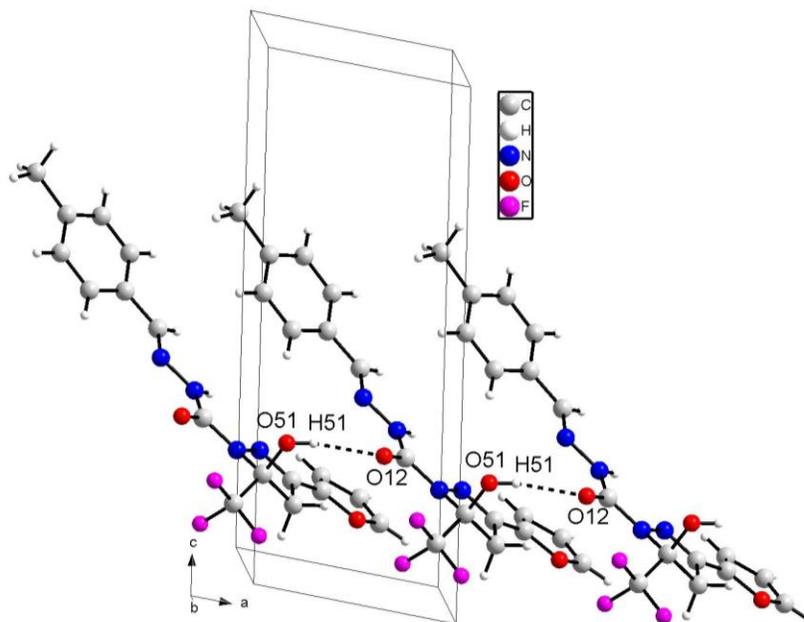


Figura 56: Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **3n** ao longo do plano *ac*.

10.2. Difração de Raios-X do Composto (6b)

A análise estrutural deste composto **6b** permitiu observar os parâmetros geométricos (comprimentos e ângulos de ligações), planaridade e interações intra- e intermoleculares. O ORTEP relativo ao composto **6b** foi mostrado na Figura 23, enquanto os dados cristalográficos e discussões estão na Tabela 42.

O anel de cinco membros 4,5-diidropirazol do composto **6b** é planar, com o desvio do plano do RMS de 0.0072 Å. O ângulo interplanar encontrado entre o anel 4,5-diidropirazol e o anel fenila foi de 0.0030 Å. Este valor mostra que os dois anéis estão praticamente no mesmo plano o que pode indicar uma possível ressonância eletrônica envolvendo o fragmento N(1)-N(2)-C(3) do heterociclo e o anel fenila. O ângulo torsional encontrado para N(2)-N(1)-C(11)-O(11) foi de 169.3(2)° mostrando que a carbonila está próximo ao mesmo plano do anel 4,5-diidropirazol.

Similar aos compostos **3a** e **3f** o composto **6b** apresentou a ligação de hidrogênio intramolecular do tipo O(51)-H(51)···O(11), estabilizando a posição do grupo carbonila, gerando um pseudoanel de seis membros condensado ao anel pirazolínico. A distância interatômica encontrada para O(51)···O(12) foi de 2.823(2) Å.

Diferente dos compostos **3a**, **3e**, **3f** e **3n** que tiveram seus empacotamentos cristalinos na forma de cadeias infinitas ao longo de um plano, o composto **6b** apresentou seu arranjo espacial na forma de dímeros (Figura 57), envolvendo os grupos hidroxila e carbonila através da ligação de hidrogênio O(51)-H(51)···O(11) (-x,-y,-z+2), similar ao relatado na literatura.⁴⁷ A distância interatômica encontrada para O(51)···O(11) foi de 2.782(2) Å.

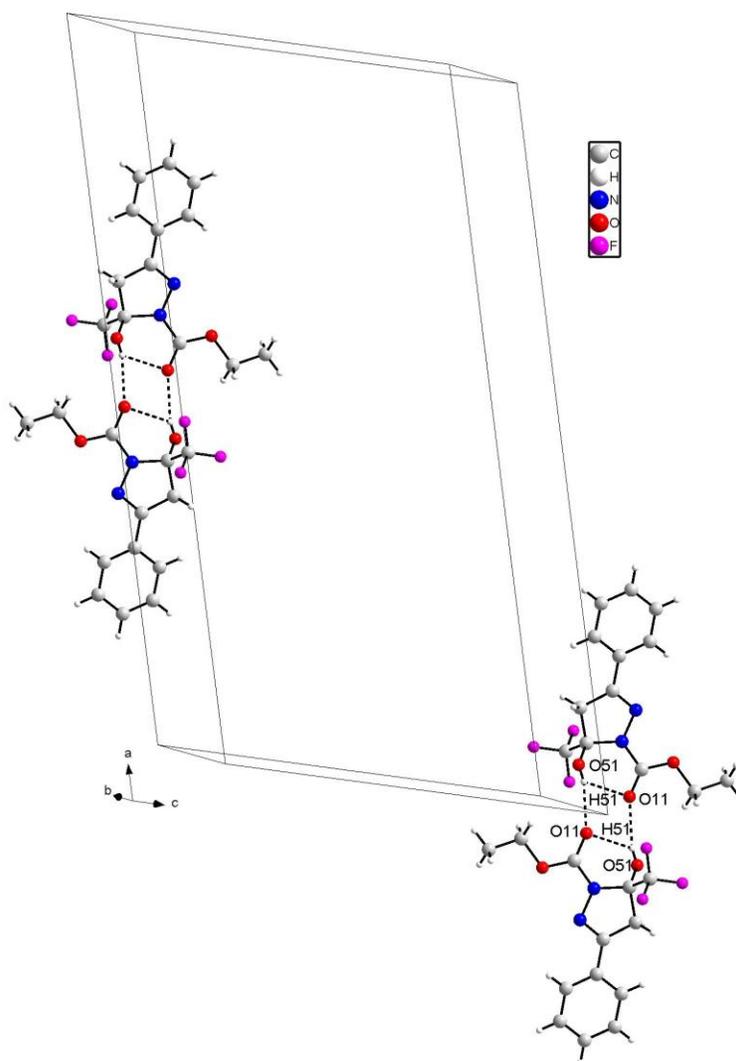


Figura 57: Projeção das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto **6b** ao longo do plano *ac*.

Tabela 42- Dados cristalográficos dos compostos **3a**, **3e-f**, **3n** e **6b**

Código	3a	3e	3f	3n	6b
Fórmula molecular	C ₂₆ H ₂₆ F ₆ N ₈ O ₄	C ₁₃ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O ₃	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃
Peso molecular	628.55	366.73	328.30	380.33	302.25
Temperatura	293(2) K	296(2) K	293(2) K	293(2) K	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinic, P21/n	Monoclinic, P21/c	Monoclinic, P21/c	Monoclinic, P2(1)	Monoclinic, C2/c
Dimensões da unidade celular	a = 8.1603(2)	a = 9.6176(15) Å	a = 13.6533(4) Å	a = 6.057(5) Å	a = 30.607(10) Å
	alpha = 90 deg.	alpha = 90 deg.	alpha = 90 deg.	alpha = 90(5) deg	alpha = 90 deg.
	b = 15.1323(5) Å	b = 8.2904(13) Å	b = 14.1863(5) Å	b = 9.272(5) Å	b = 5.2846(2) Å
	beta = 90.560(2)	beta = 94.365(9)	beta = 95.623(2)	beta = 99.941(5)	beta = 109.593(2)
	c = 23.7584(9) Å	c = 19.471(3) Å	c = 8.1226(2) Å	c = 15.708(5) Å	c = 18.3359(7) Å
	gamma = 90 deg.	gamma = 90 deg.	gamma = 90 deg.	gamma = 90 deg	gamma = 90 deg.
Volume	2933.65(16) Å ³	1548.0(4) Å ³	1565.69(8) Å ³	868.9(9) Å ³	2794.09(18) Å ³
Z, Densidade calculada	4, 1.423 Mg/m ³	4, 1.574 Mg/m ³	4, 1.393 Mg/m ³	2, 1.454 Mg/m ³	8, 1.437 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0.124 mm ⁻¹	0.301 mm ⁻¹	0.120 mm ⁻¹	0.123 mm ⁻¹	0.129 mm ⁻¹
F(000)	1296	752	680	392	1248
Tamanho do cristal	0.585 x 0.190 x 0.088 mm	0.20 x 0.16 x 0.15 mm	0.331 x 0.156 x 0.061 mm	0.220 x 0.210 x 0.034 mm	0.377 x 0.267 x 0.128 mm
Intervalo para coleta de dados	1.60 to 28.33 deg.	2.10 to 26.82 deg.	1.50 to 26.08 deg.	3.41 to 27.18 deg.	1.41 to 26.71 deg.
Índices limitantes	-10 ≤ h ≤ 10, -	-12 ≤ h ≤ 12, -	-16 ≤ h ≤ 16, -	-7 ≤ h ≤ 7, -	-38 ≤ h ≤ 38, -
	20 ≤ k ≤ 20, -	8 ≤ k ≤ 10, -	17 ≤ k ≤ 17, -	11 ≤ k ≤ 11, -	6 ≤ k ≤ 6, -
	31 ≤ l ≤ 31	22 ≤ l ≤ 24	10 ≤ l ≤ 10	20 ≤ l ≤ 20	20 ≤ l ≤ 23
Reflexões coletadas	30226 / 7294 [R(int) = 0.0515]	12912 / 3302 [R(int) = 0.0303]	13349 / 3089 [R(int) = 0.0539]	7820 / 3798 [R(int) = 0.0369]	12027 / 2949 [R(int) = 0.0292]
Complemento a theta	= 28.33 99.8 %	= 26.82 99.5 %	= 26.08 99.6 %	= 27.18 99.7 %	99.6 %
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Transmissão máx. e mín.	0.9995 and 0.8995	0.9562 and 0.9422	0.9643 and 0.9370	0.9969 and 0.9195	0.9979 and 0.9382
Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix-least-squares on F ²	Full-matrix-least-squares on F ²

Tabela 42- Dados cristalográficos dos compostos **3a**, **3e-f**, **3n** e **6b**. Continuação.

Índices Finais R [I>2sigma(I)] R índices	R1 = 0.0486, wR2 = 0.1231	R1 = 0.0394, wR2 = 0.1050	R1 = 0.0556, wR2 = 0.1425	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1096	R1 = 0.0479, wR2 = 0.1394
	R1 = 0.1017, wR2 = 0.1580	R1 = 0.0478, wR2 = 0.1115	R1 = 0.1071, wR2 = 0.1826	R1 = 0.1151, wR2 = 0.1351	R1 = 0.0901, wR2 = 0.1761
Maior diferença entre pico e total	0.379 and -0.421 e.A ⁻³	0.436 and -0.492 e.A ⁻³	0.366 and -0.317 e.A ⁻³	0.163 and -0.173 e.A ⁻³	0.295 and -0.264 e.A ⁻³